



HAL
open science

Programme d'entraînement personnalisé et évaluations fonctionnelles spécifiques pour une prise en charge adaptée des patients Marfan : étude randomisée contrôlée

Steve Arroussi Jouini

► To cite this version:

Steve Arroussi Jouini. Programme d'entraînement personnalisé et évaluations fonctionnelles spécifiques pour une prise en charge adaptée des patients Marfan : étude randomisée contrôlée. Génétique humaine. Université Paris Cité, 2022. Français. NNT : 2022UNIP7052 . tel-04208605

HAL Id: tel-04208605

<https://theses.hal.science/tel-04208605>

Submitted on 15 Sep 2023

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université Paris Cité
**École doctorale n° 566 « Sciences du sport, de la motricité et du
mouvement humain »**
Institut des Sciences du Sport Santé – I3SP (URP3625)

**Programme d'entraînement personnalisé et évaluations fonctionnelles
spécifiques pour une prise en charge adaptée des patients Marfan :
Étude randomisée contrôlée**

Par Steve, Arroussi JOUINI

Thèse de doctorat en Science du sport

Dirigée par MCU-HDR Damien VITIELLO
Et par le Professeur PU-PH Guillaume JONDEAU

Présentée et soutenue publiquement le 1^{er} décembre 2022

Devant un jury composé de :

MME Agnès VINET-JULLIAN, Professeure à l'université d'Avignon	Rapportrice
M. Pierre-Marie LEPRETRE, MCF-HDR à l'université de Picardie	Rapporteur
M. François CARRÉ, PU-PH à l'hôpital Pontchaillou	Examineur
MME. Christelle NGUYEN, MCU-PH à l'hôpital Cochin	Examinatrice
MME. Laurence BAL-THEOLEYRE, PH à l'hôpital La Timone	Invitée
M. Guillaume JONDEAU, PU-PH à l'hôpital Bichat	Directeur de thèse
M. Damien VITIELLO, MCU-HDR à l'université Paris Cité	Directeur de thèse

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers **Damien Vitiello**, mon directeur de thèse, pour sa guidance, son soutien et son expertise tout au long de cette aventure. Sa passion pour la recherche, son engagement et sa rigueur ont été une source d'inspiration pour moi. J'ai eu la chance de travailler à ses côtés et de bénéficier de son mentorat exceptionnel. Damien a fait preuve d'une patience et d'une disponibilité remarquables, m'offrant des conseils précieux et des critiques constructives qui ont grandement contribué à la qualité de mon travail.

Je tiens à remercier tout particulièrement Damien pour son incroyable soutien, qui m'a permis de surmonter les difficultés rencontrées tout au long de ma thèse. Ses encouragements et sa confiance en mes capacités ont été un soutien inestimable pour moi, me motivant à donner le meilleur de moi-même.

Je tiens également à remercier les membres du laboratoire I3SP, en particulier Bernard, le directeur du laboratoire, pour leur soutien logistique et technique ainsi que pour leur accueil chaleureux. Leur expertise et leur collaboration ont été d'une grande aide tout au long de mon parcours de recherche.

Encore une fois, merci à Damien et à tous les membres du laboratoire I3SP pour leur soutien précieux tout au long de ma thèse.

Pr Guillaume Jondeau je tiens à exprimer mes sincères remerciements à Guillaume, mon co-directeur de thèse, pour son engagement et son soutien tout au long de ma thèse. Sa passion pour la science, ainsi que son dévouement envers ses patients et son expertise spécifique à ce domaine, ainsi que ses conseils avisés ont été une source de motivation pour moi et m'ont permis de progresser dans mes travaux. Il a su me guider dans mes recherches, tout en me laissant la liberté d'explorer de nouvelles voies. Sa connaissance approfondie en cardiologie génétique, dans le syndrome de Marfan, ainsi que ses remarques constructives et sa vision critique ont été essentielles pour ma compréhension et ma maîtrise de ce sujet complexe. Je tiens également à remercier Guillaume pour son soutien inconditionnel et sa présence bienveillante. Sa disponibilité pour répondre à mes questions et discuter de mes idées a été un atout précieux pour la réussite de ce projet. Il a été un mentor exemplaire, un modèle pour moi, et j'ai eu la chance de travailler à ses côtés. Son enthousiasme et son optimisme ont été un facteur clé de ma réussite. Je n'oublierai jamais les moments passés dans le service Marfan de l'hôpital Bichat.

Dr Ludivine Elihaou et Olivier Milleron Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers Ludivine et Olivier, deux cardiologues spécialisés dans la maladie de Marfan, pour leur expertise et leur contribution précieuse à ma thèse. Leur technique d'échographie a été particulièrement utile dans la collecte de données pour cette étude, et leur participation active dans la manipulation des échographies et le recrutement des patients a été inestimable pour la réussite de ce projet. Leur disponibilité et leur soutien logistique ont été remarquables et ont grandement contribué à la qualité de ma thèse. Leur engagement et leur dévouement envers leurs patients ont été exemplaires, et leurs consultations et examens ont permis des échanges riches et fructueux sur des sujets complexes et les avancées de l'étude. Leurs encouragements et leur soutien ont été une source d'inspiration pour moi tout au long de cette aventure.

Le Pr Laurent Gouya, pour son aide précieuse dans le recrutement des sujets sains pour cette étude. Sa disponibilité, et sa connaissance du domaine ont été inestimables pour assurer un recrutement optimal. Sa bonne humeur, sa patience et son soutien m'ont donné énormément d'espoir tout au long de cette étude. Son implication a permis de mener cette étude dans les meilleures conditions, en recrutant des sujets sains répondant aux critères d'inclusion de manière rigoureuse. Sa bonne humeur a été un atout majeur pour l'ambiance de travail durant cette étude, et cela a permis de maintenir un environnement de travail agréable pour tous les membres de l'équipe.

Les Infirmiers je tiens également à exprimer ma gratitude envers Jacques et Ingrid, mes infirmiers, pour leur aide précieuse tout au long de cette étude. Leur sympathie, leur professionnalisme et leur engagement ont été très appréciés, rendant les consultations et les examens beaucoup plus agréables. Leurs conseils éclairés et leur expertise dans la prise en charge des patients atteints du syndrome de Marfan ont été d'une grande aide pour moi. Leur disponibilité et leur sens du détail m'ont permis de réaliser ma thèse dans des conditions les plus favorables. Je suis reconnaissant pour les moments passés avec eux.

Le personnel du service Marfan Je tiens à exprimer ma profonde gratitude envers Natacha, Laura, Julie et Audrey, pour leur travail exceptionnel en tant que secrétaires. Leur patience, leur rigueur et leur professionnalisme ont été des atouts précieux pour le succès de cette étude. Leur gestion efficace des patients, de leurs dossiers médicaux et de leurs rendez-vous, a été essentielle pour assurer un suivi optimal des participants à l'étude. Leur attention aux détails et leur rigueur ont permis une organisation sans faille de cette étude. Je suis reconnaissant pour leur patience et leur compréhension face aux contraintes liées à

l'organisation de cette étude, ainsi que pour leur flexibilité et leur réactivité en cas de changements de dernière minute. Leur travail a permis une coordination fluide entre les différents acteurs impliqués dans cette étude.

Je tiens également à remercier Sabine et Nadia, les aides généticiennes, les psychologues Salma et Marine, notre assistante sociale Fanny, ainsi que le Dr Cottillon Marie, pédiatre, pour leur dévouement envers cette étude et pour leur engagement envers la recherche. Leur soutien inconditionnel et leur implication ont été d'une grande aide tout au long de cette étude.

Le Pr Boris Hensel je tiens à exprimer toute ma gratitude, sans qui cette thèse aurait été extrêmement compliquée à mettre en place. Malgré la grande complexité de la charge de travail de ton service, tu as eu la grande générosité de m'accueillir dans tes locaux, parfois même au détriment de ton équipe. Ta générosité, ta passion pour l'activité physique et ta prise en charge de tes patients m'ont permis à moi et à mes patients atteints du syndrome de Marfan de travailler dans les meilleures conditions possibles. Tu as une équipe extraordinaire, composée de Jeremy, Diana, Dallila, Emma, et de tous ceux que je n'ai pas cités, qui ont tout mis en œuvre pour m'aider à surmonter toutes les difficultés que j'ai pu rencontrer. Encore une fois, je te remercie du fond du cœur pour ton soutien indéfectible tout au long de cette aventure scientifique.

Dr Pauline Arnaud et le Dr Nadine Hanna je tiens à remercier le Dr Pauline Arnaud et le Dr Nadine Hanna pour leur précieuse aide dans ma compréhension des mécanismes complexes de la mutation génétique. Leur expertise et leur patience ont été d'une grande aide pour moi, et je suis très reconnaissant pour leur soutien. Merci encore Pauline et Nadine pour votre aide.

Les partenaires et les Patients je tiens également à témoigner ma reconnaissance envers tous mes partenaires, la MULTI-FAVA, l'association Marfan et la Fondation Avenir, pour leur soutien indéfectible dans la réalisation de ma thèse. Sans leur aide précieuse, il aurait été impossible de mener à bien ce projet ambitieux.

Je tiens également à souligner l'importance de la contribution **des patients**. Grâce à eux, l'activité physique est enfin possible pour les personnes atteintes de cette maladie, et c'est un accomplissement majeur. Leur participation et leur dévouement ont été inestimables, et je suis honoré d'avoir eu la chance de travailler avec eux.

Encore une fois, merci à tous mes partenaires et aux patients pour leur soutien, leur collaboration et leur contribution à cette réalisation importante.

à Haiate, Zacharia et Ilhan

Une pensée en mémoire au Pr Ronan Roussel

et à Pascal.

Résumé de la thèse

Contexte : Le syndrome de Marfan (SDM) est une maladie génétique autosomique dominante rare provoquée par la mutation du gène *FBN1* codant pour la protéine fibrilline-1. La fibrilline-1 est le principal composant des microfibrilles, éléments présents dans l'ensemble des tissus de l'organisme. Ce syndrome se caractérise par la multitude d'atteintes cliniques dues à l'altération de cette protéine.

Les patients SDM peuvent développer des anévrismes au niveau de la racine aortique (*i.e.*, sinus de Valsalva) conduisant à la dissection aortique. Ceci est l'un des principaux facteurs de morbidité chez ces patients. Actuellement, la prévention passe principalement par la chirurgie aortique. Cependant, les répercussions sont globales et peuvent altérer le fonctionnement d'autres tissus tels que le tissu musculaire squelettique, le tissu osseux, le tissu pulmonaire et le tissu oculaire. L'association des atteintes squelettiques (*e.g.* scoliose, hyperlaxité), musculaires et oculaires engendrent une diminution de la qualité de vie des patients. Ces atteintes sont associées à des douleurs et des handicaps qui retentissent sur l'activité professionnelle, les loisirs et la vie de famille. Dans ce contexte, l'activité physique pourrait représenter une alternative pertinente pour la prise en charge de des patients SDM. Une étude animale récente suggère que l'entraînement modéré serait bénéfique.

Hypothèses : 1/ L'entraînement physique améliore la qualité de vie des patients SDM. 2/ La combinaison d'un entraînement en résistance avec un entraînement en aérobie est efficace pour améliorer la puissance musculaire, la force musculaire et la qualité de vie des patients SDM.

Objectif principal : Démontrer que l'entraînement physique réalisé à domicile améliore la qualité de vie des patients SDM. **Objectifs secondaires** : 1/ Déterminer les effets bénéfiques de l'entraînement personnalisé à domicile sur la capacité physique des patients. 2/ Démontrer le caractère sécuritaire de la prise en charge des patients SDM par l'entraînement physique personnalisé.

Méthodologie : au moins 117 patients atteints du SDM et 35 sujets sains ont été inclus dans cette étude. Les patients ont été randomisés en 3 groupes : Groupe 1 : sujets sains (pas d'entraînement) ; groupe 2 : patients SDM (entraînement personnalisé de 3 mois) et ; groupe 3 : patients SDM contrôle (pas d'entraînement).

Le protocole d'entraînement a duré 3 mois et a été réalisé au domicile des patients SDM. Il consistait en 2 séances d'entraînement par semaine réalisées par un spécialiste de l'activité physique adaptée (AP). Des évaluations pré et post-entraînement ont été effectuées au centre de référence national Marfan de l'hôpital Bichat-Paris. Elles consistaient à évaluer la psychométrie sur la base de questionnaires auto-administrés (*e.g.* IPAQ, MOS SF-36) et des paramètres physiologiques tels que la consommation maximale d'oxygène, le diamètre de l'aorte, la fonction du ventricule gauche, l'analyse de l'onde de pouls et la puissance musculaire squelettique au repos et pendant l'exercice. Nos résultats ont montré une amélioration significative de la qualité de vie, de la capacité cardiorespiratoire, de la force musculaire squelettique et une baisse de la pression artérielle chez les patients ayant terminé le programme d'entraînement. Nos résultats ont également montré une non-aggravation du sinus de Valsalva et aucune dissection aortique. Enfin, nos résultats ont montré une amélioration des pressions sanguines au cours de l'effort chez les patients SDM entraînés.

Conclusion : Cette approche expérimentale randomisée et contrôlée pourrait représenter une nouvelle alternative thérapeutique non médicamenteuse et personnalisée des patients atteints du SDM.

Mots clés : Marfan, télé-entraînement, aorte, dilatation.

Thesis summary:

Background: Marfan syndrome (MDS) is a rare autosomal dominant genetic disorder caused by the mutation of the FBN1 gene which codes for the fibrillin-1 protein. Fibrillin-1 is the main component of microfibrils, which are elements present in all the tissues of the body. This pathology is characterized by the multitude of its clinical manifestations.

These patients may develop aneurysms in the aortic root (*i.e.*, sinus of Valsalva) leading to aortic dissection. This is one of the major factors of morbidity of the patients with MDS. Currently, prevention is mainly through aortic surgery. However, there is a global impact which may alter the function of other tissues such as muscular tissue, bone tissue, lung tissue and eye tissue. The combination of skeletal damage (*e.g.*, scoliosis, hyperlaxity), muscular and ocular disorders results in an alteration of the quality of life of patients. These impairments are associated with pain and handicaps that have an impact on professional activity, hobbies, and family life. In this context, physical activity could represent a relevant alternative for the management of these patients. A recent animal study suggests that moderate training is beneficial.

Hypothesis: 1/ Physical training improves the quality of life of MDS patients. 2/ The combination of resistance training and endurance training is more effective to improve muscle strength, physical capacity, and quality of life in patients with MDS compared to either modality alone.

Primary Objective: To demonstrate that physical training performed at home improves quality of life on patients with MDS. **Secondary aims:** 1/ To show that the improvement on the quality of life is more important with a training program combining resistance and endurance compared with one of the 2 components alone. 2/ To show the beneficial effects of personalized home training on the physical capacity of patients.

Methodology: 117 MDS patients and 35 healthy subjects were included in our study. The patients were randomized into 2 groups: Group 1: healthy subjects (no training) ; Group 2: MDS Combined aerobics and strength patients and group 3 : control patients MoS (no training).

The training protocol lasted 3 months and was performed at the MDS patients' homes. It consisted of 2 training sessions per week supervised by an adapted physical activity specialist.

Pre and post-training evaluations were carried out at the Bichat-Paris hospital. These evaluations included self-administered questionnaires (*e.g.* IPAQ, MOS SF-36) and physiological parameters such as maximal oxygen consumption, aortic diameter, cardiac ventricular function, pulse wave analysis and skeletal muscle power at rest and during exercise. Our results showed a significant improvement on the quality of life, a non-aggravation of the Valsalva sinus and no aortic dissection. They also showed a significant improvement of the cardiorespiratory capacity, skeletal muscle strength and a decrease of the blood pressure on patients who completed the training program, regardless of the program.

Conclusion: This experimental approach could represent a new non-drug and personalized therapeutic alternative for patients with MDS.

Key words: Marfan, telerehabilitation, aorta, dilatation.

LISTE PRINCIPALE DES ABRÉVIATIONS

1 RM	1 répétition maximale
Aix	Indice d'augmentation
PWA	Analyse de l'onde de pouls
AP	Activité physique
BPCO	Bronchopneumopathie chronique obstructive
CMJ	Counter movement jump
COL	Collagène
CVF	Capacité vitale forcée
EGF like	Epidermal Growth Factor-like
EGFcb	Epidermal Growth Factor calcium-binding
FBN1	Fibrilline 1
FC	Fréquence cardiaque
FEVG	Fraction d'éjection du ventricule gauche
LAP	Latency-associated peptide
LLC	Large latent complex
LTBP	The latent TGF beta-binding proteins
MEC	Matrice extracellulaire
MMP 2-9	Métalloprotéases matricielles
NO	Monoxyde d'azote

O.U.E.S	Oxygen Uptake Efficiency Slope
PAs	Pression artérielle diastolique
PAd	Pression artérielle systolique
PP	Pression pulsée
SDM	Syndrome de Marfan
SDAM	Mothers against decapentaplegic homolog
SJ	Squat jump
SLC	Petit complexe latent
SV₁	Seuil ventilatoire 1
SV₂	Seuil ventilatoire 2
TGF-B	Transforming Growth Factor Beta
TGFBR2	Transforming growth factor beta receptor 2
TIMP	Tissue inhibitors of metalloproteinases
ERO₂	Équivalent respiratoire pour l'oxygène
ERCO₂	Équivalent respiratoire pour le gaz carbonique
VE	Débit ventilatoire
VG	Ventricule gauche
VO₂	Consommation d'oxygène
VO_{2max}	Débit maximal d'oxygène consommé
VOP	Vitesse de l'onde de pouls

SOMMAIRE

REMERCIEMENTS	1
LISTE PRINCIPALE DES ABRÉVIATIONS	12
SOMMAIRE	14
INTRODUCTION	17
REVUE DE LITTÉRATURE	23
PARTIE I : ASPECTS GÉNÉTIQUES GÉNÉRAUX.....	24
1. GENERALITES : BIOLOGIE MOLECULAIRE ET GENETIQUE :	24
1.1. <i>Le chromosome</i>	24
1.2. <i>L'ADN</i>	24
1.3. <i>Les nucléotides</i> :	25
1.4. <i>La réplication</i>	25
1.5. <i>La transcription du gène</i>	27
1.6. <i>La maturation</i>	27
2. LA SYNTHÈSE DE LA PROTEINE	28
2.1. <i>La traduction</i>	28
2.2. <i>Le repliement</i>	29
3. LE GENE <i>FBN1</i> :.....	30
3.1. <i>De la fibrilline-1 à la microfibrille</i> :	31
3.2. <i>Le tissu conjonctif</i> :.....	31
3.3. <i>La matrice extracellulaire (MEC)</i>	32
3.4. <i>Présentation de la balance MMP/TIMP et du TGF-β</i>	33
4. LA SYNTHÈSE DE LA FRIBRILLINE-1	34
PARTIE II : ALTÉRATION GÉNÉTIQUE CHEZ LE PATIENT MARFAN	36
1. DEFINITION.....	36
2. GENERALITES	36
3. CAUSES GENETIQUES DU SYNDROME DE MARFAN.....	37
4. CONSÉQUENCES DU SYNDROME DE MARFAN SUR LA MATRICE EXTRACELLULAIRE ET LE TISSU CONJONCTIF	40
5. CONSÉQUENCES DU SYNDROME DE MARFAN SUR LA BALANCE MMP/TIMP ET LES TGF-B.....	42
6. LES EFFETS DE L'ACTIVITÉ PHYSIQUE DANS LA MALADIE GENETIQUE.	42
7. EN RESUME	44
PARTI III : DIAGNOSTIQUE DU SYNDROME DE MARFAN.....	45
1. GENERALITES	45
2. LE DIAGNOSTIC MEDICAL DU SYNDROME DE MARFAN.....	45
3. SIGNES CLINIQUES ET PHENOTYPE.....	48
3.1. <i>L'arachnodactylie</i>	48
3.2. <i>La déformation de la cage thoracique</i>	50
3.3. <i>Scoliose</i>	51
4. EN RESUME	53

PARTIE IV : IMPACTS DU SYNDROME DE MARFAN SUR LES FONCTIONS CARIO-VASCULAIRE ET PULMONAIRE

.....	54
1. GENERALITES	54
2. CONSEQUENCES CARDIAQUES DU SYNDROME DE MARFAN	54
3. CONSEQUENCES VASCULAIRES DU SYNDROME DE MARFAN	58
3.1. <i>Généralités</i>	58
3.2. <i>Différentes tuniques de l'aorte</i>	59
3.3. <i>Propriétés mécaniques de l'aorte</i>	60
3.4. <i>Conséquences aortiques du syndrome de Marfan</i>	64
4. CONSEQUENCES PULMONAIRES DU SYNDROME DE MARFAN.....	66
1. GENERALITES	66
1.1. <i>Syndrome de Marfan et fonction pulmonaire</i>	67
2. EN RESUME	67

PARTIE V : IMPACTS DU SYNDROME DE MARFAN SUR LA FONCTION MUSCULAIRE SQUELETTIQUE ET LE SYSTEME OSTEO-ARTICULAIRE

.....	70
1. GENERALITE.....	70
1.1. <i>Syndrome de Marfan, et atrophie musculaire</i>	70
1.2. <i>Syndrome de Marfan et structure musculaire</i>	72
1.3. <i>Syndrome de Marfan et force musculaire</i>	73
1.4. <i>Syndrome de Marfan et hyperlaxité articulaire</i>	74
2. EN RESUME	74

PARTIE VI : EVALUATION, ENTRAINEMENT ET SYNDROME DE MARFAN : UN ETAT DES LIEUX

.....	76
1. ÉVALUATIONS FONCTIONNELLES ET SYNDROME DE MARFAN.....	76
2. PROGRAMME D'ENTRAINEMENT ET MODELE ANIMAL DU SYNDROME DE MARFAN	80
3. PROGRAMME D'ENTRAINEMENT CHEZ LES PATIENTS MARFAN	81
4. IMPACTS BENEFIQUES DE L'ENTRAINEMENT ET SYNDROME DE MARFAN	81
4.1. <i>Amélioration des fonctions cardiorespiratoires et musculaires</i>	81
4.2. <i>Amélioration de la structure de l'élastine dans la paroi de l'aorte</i>	82
4.3. <i>Amélioration de la structure de l'aorte et de la vasomotricité</i>	85
4.4. <i>Amélioration du taux de protéines de la paroi aortique</i>	86
4.5. <i>Activité physique et effets bénéfiques dans les maladies artérielles</i>	87
5. EN RESUME	89

MATÉRIELS ET MÉTHODES.....

.....	91
1. METHODOLOGIE SPECIFIQUE DE L'ÉTUDE N°1	93
2. METHODOLOGIE SPECIFIQUE DES ÉTUDES N°2 ET N°3	95
2.1. <i>Population</i>	95
2.2. <i>Évaluations de repos</i>	96
2.3. <i>Évaluations à l'effort</i>	105
2.4. <i>Programme d'entraînement personnalisé</i>	112
3. ANALYSES STATISTIQUES.....	135

PUBLICATIONS

.....	136
1. ÉTUDE N°1 : REVUE DE LITTÉRATURE	136
2. ÉTUDE N°2 : APPROCHE METHODOLOGIQUE	147
3. ÉTUDE N°3 : ÉTUDE RANDOMISEES CONTROLEE SOUMIS DANS LE CIRCULATION.....	154

DISCUSSION GENERALE	199
1. RESULTATS MAJEURS DE CE TRAVAIL DE DOCTORAT	199
2. APPORT DE LA REVUE DE LITTERATURE POUR PROPOSER DES EVALUATIONS FONCTIONNELLES SPECIFIQUES POUR LE SUIVI PATIENTS MARFAN	199
2.1. <i>Apport de la revue de la littérature pour proposer une prise en charge innovante par l'entraînement auprès des patients Marfan</i>	202
2.1. <i>Bilan de la revue de la littérature</i>	204
3. APPORT DE LA PREMIERE ETUDE CONTROLEE RANDOMISEE DE L'EFFET D'UN PROGRAMME D'ENTRAINEMENT PERSONNALISE AUPRES DE PATIENTS MARFAN.	205
3.1. <i>Mise en évidence des bienfaits de l'activité physique pour les patients Marfan.</i>	205
CONCLUSION	213
PERSPECTIVES	214
ANNEXES.....	217
ANNEXE 1 : LIVRET DE SUIVI D'ENTRAINEMENT DES PATIENTS MARFAN	217
ANNEXE 2 : SITE INTERNET CREE LORS DE CE TRAVAIL DE DOCTORAT	246
ANNEXE 3 : DETAILS DE LA METHODOLOGIE D'EVALUATION POUR LA TROISIEME ETUDE	247
ANNEXE 4 : DETAILS DE LA METHODOLOGIE D'ENTRAINEMENT POUR LA TROISIEME ETUDE	250
BIBLIOGRAPHIE	256
LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX.....	273
TABLEAUX	274

INTRODUCTION

Le syndrome de Marfan (SDM) est une pathologie génétique rare, autosomique dominante qui touche 1 personne sur 5000 (Benke et al., 2017). Le SDM est plus précisément causé par une mutation du gène (*FBN1*) codant pour la fibrilline de type 1 (*FBN1*), une protéine de la matrice extracellulaire (Milleron et al. 2020). Cette pathologie est transmissible de génération en génération, mais elle peut être aussi une néo-mutation (Kainulainen et al., 1994; Peng et al., 2016). La protéine *FBN1*, produite par les fibroblastes, est constitutive de la microfibrille, principal constituant de la matrice extracellulaire qui représente un composant essentiel du tissu conjonctif. La conséquence directe de la mutation de *FBN1* est une altération du tissu conjonctif dans son ensemble. Dans la constitution protéique de l'artère, on retrouve la *FBN1*. Cette protéine est essentiellement située au niveau de la racine aortique (*i.e.*, sinus de Valsalva). L'altération de l'expression de *FBN1* cause une fragilisation importante des différentes couches de l'artère et de l'endothélium offrant un terrain favorable à la rupture d'anévrisme qui est le principal facteur de mortalité des patients SDM (Favre et al., 2007; Pinard et al., 2019).

Différents mécanismes de l'altération génétique induisant le SDM sont connus à ce jour. Il existe des mutations génétiques « **faux-sens** » qui entraînent des séquences protéiques modifiées tout en conservant la fonction protéique initiale et des mutations « **non-sens** » qui entraînent des séquences protéiques raccourcies et une altération de la fonction protéique initiale (Arnaud et al., 2021a, 2021b; Li et al., 2020). Ces dernières mutations peuvent altérer les deux fonctions principales de la *FBN1* (*e.g.* structurelle et voies signalisation de la TGF- β) (Favre et al., 2007). Ces altérations de l'expression de *FBN1* peuvent

engendrer des altérations au niveau d'autres vaisseaux sanguins (*i.e.*, aorte abdominale) et du cœur (Faivre et al., 2007), mais aussi des muscles, des articulations, des poumons (Giske et al., 2003; Neuville et al., 2015), des yeux et de la peau (Milleron et al., 2020; Pearson et al., 2008; Zeigler et al., 2021).

Plus précisément, des anomalies biventriculaires, de la contraction myocardique et de la fibrose myocardique (Alpendurada et al., 2010; Rahman et al., 2015) ont été mises en évidence chez les patients SDM. Il a également été démontré que la cause du dysfonctionnement du ventricule gauche (VG) était également due à la mutation du gène *FBN1*, liée à la voie du facteur de croissance (TGF- β) (de Witte et al., 2011). Les patients ont également un morphotype mince avec une faible masse musculaire (Behan et al., 2003). De plus, le SDM favorise une diminution de la force maximale du quadriceps associée à une diminution de la masse musculaire (Percheron et al., 2007). Les douleurs musculo-squelettiques entraînent également une altération de la capacité d'endurance (Giske et al., 2003). Tous les troubles évoqués impactent sérieusement l'activité professionnelle, les loisirs et la vie familiale.

En parallèle de tous les éléments énoncés ci-dessus, la dilatation aortique et le risque associé de dissection aortique sont une source d'anxiété et de dépression pour les patients SDM (Benke et al., 2017; Peters et al., 2001). Tous ces éléments perturbent sérieusement le quotidien de ces patients et affectent grandement leur qualité de vie (QoL) (Peters et al., 2001).

Dans ce contexte, il paraît essentiel de trouver une nouvelle approche globale de prise en charge des patients SDM afin de réduire notamment l'impact cardiovasculaire et musculaire, mais aussi l'impact psychologique (Benke et al., 2017) du SDM.

L'activité physique (AP) a de multiples effets bénéfiques pour l'organisme et notamment sur la diminution des risques cardio-vasculaires (Jakovljevic, 2018). Depuis plusieurs années, des protocoles d'entraînement ont été proposés aux patients avec insuffisance cardiaque à fraction d'éjection altérée et préservée (Angadi et al., 2015; Hornig et al., 1996). Ces patients ont vu leur taux de mortalité s'abaisser de façon importante (*i.e rapport de risque pour la mortalité a été calculé à 0,65 intervalle de confiance à 95% de 0,46 à 0,92*) après un protocole d'entraînement adapté (Piepoli et al., 2004; Smart & Marwick, 2004). Les patients atteints de pathologies coronaires ou d'hypertension ont également obtenu une réduction de leur mortalité après avoir suivi des programmes d'entraînement (Lavie et al., 2019; Moy et al., 1993). Ainsi, il est montré pour les pathologies cardio-vasculaires, que l'activité physique permet de diminuer les effets pathologiques et ainsi d'améliorer l'état de santé des patients.

En effet, il est aussi reconnu que le manque d'AP peut être déterminé par des barrières personnelles, socioculturelles, démographiques (Lian et al., 1999; Pearson et al., 2008). En faisant varier la pression artérielle, l'AP pourrait avoir une incidence sur les conséquences vasculaires du SDM. Cependant, à ce jour, l'AP n'est quasiment pas prescrite par les médecins dans le cadre du SDM. Elle est parfois proposée aux patients, mais celle-ci reste très limitée en intensité (Mitchell et al., 2005). Les patients doivent souvent se contenter d'exercices à faibles intensités comme le golf, le bowling et la marche. Les sociétés savantes internationales (Braverman et al., 2015; Pelliccia et al., 2021) recommandent l'AP à faible intensité, car en effet des intensités plus élevées augmenteraient la pression artérielle à l'effort et pourrait représenter un risque plus élevé d'anévrisme, de rupture, voire de dissection aortique

(Thijssen et al., 2019) chez les patients SDM. En effet, les pressions sortantes du ventricule gauche augmentent à l'effort et la crosse aortique est principalement constituée de *FBN1* (Milleron et al., 2019). Tout ceci fait de cette zone, une zone vulnérable dans le système vasculaire des patients SDM. Par ailleurs, dans le cadre des maladies génétiques telles que le SDM, le risque de décès par rupture de l'aorte accentue la sédentarité pour ces patients (Velvin et al., 2021). D'autant plus que le dogme selon lequel une rupture d'anévrisme peut survenir suite à une intensité accrue pendant l'exercice physique est largement répandu parmi les patients et les professionnels de la santé à ce jour.

Pourtant, des données positives sur l'AP et le SDM ont déjà été rapportées chez l'Homme et sur un modèle animal Marfan (modèle murin transgénique - *Fbn1C1039G/+*) (Benninghoven et al., 2017; Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017)

Chez l'Homme, les effets de l'AP sont principalement une amélioration des paramètres physiques. En effet, une étude a montré des effets positifs sur la qualité de vie dans la dimension « Physical Fonction » du SF-36 en un lien avec une augmentation de la distance de marche des patients SDM (Benninghoven et al., 2017) .

Chez l'animal, les effets de l'AP sur le système vasculaire paraissent très prometteurs. En effet, certains auteurs ont montré une diminution significative du diamètre de l'aorte pour le groupe entraînement par rapport au groupe contrôle (Δmm , 0.27 ± 0.07 contre 0.13 ± 0.02 , $P<0.01$) (Mas-Stachurska et al., 2017). En parallèle de ce résultat, il a été démontré que les animaux entraînés présentaient une meilleure contractilité des muscles lisses vasculaires ainsi qu'une meilleure compliance aortique. Toutefois, ces améliorations dues à l'AP dépendaient du niveau d'AP proposée. En effet, il semble exister un optimum d'intensité pour engendrer les plus grandes améliorations des paramètres physiologiques. Les adaptations bénéfiques

apparaîtraient pour des intensités comprises entre 55 et 65 % de la consommation maximale d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$). En revanche, au-delà de 70 % de $\dot{V}O_{2max}$, l'AP à moins voir pas d'effet sur le système vasculaire notamment sur la reconstruction de l'élastine (Gibson et al., 2017).

Il est toutefois difficile de tirer des conclusions globales, car à notre connaissance, les principaux résultats de la littérature concernant l'AP dans le contexte pathologique du SDM sont surtout issus des études menées chez l'animal et une seule étude a été menée pour déterminer l'effet d'un entraînement adapté sur la qualité de vie chez les patients SDM (Benninghoven et al., 2017) sur un petit échantillon et de manière non randomisée et non contrôlée.

Ainsi, le manque de connaissances et de données ne permet pas aux professionnels de santé d'encourager les patients SDM à réaliser une AP régulière ou à proposer des programmes d'entraînements spécifiques pour améliorer leur prise en charge et leur qualité de vie.

Dans ce contexte, le but de ce travail de doctorat est de proposer des méthodes innovantes, non médicamenteuses de prise en charge des patients SDM. En effet, nous proposons un protocole d'entraînement personnalisé et des évaluations psychophysiologiques spécifique pour les patients ayant le SDM. Ces différentes méthodes visent à manipuler les *stimuli* métaboliques et mécaniques au travers de charges d'entraînement que nous proposons aux patients. Le but est d'améliorer leur qualité de vie et de diminuer l'impact délétère de la maladie génétique sur le système cardio-vasculaire, musculaire et squelettique.

Une première partie de ce mémoire de thèse sera consacrée à une revue de littérature sur l'entraînement dans le cadre du SDM. Une deuxième partie de cette thèse sera consacrée à la présentation de travaux permettant de mieux caractériser les patients SDM et la mise en place d'un programme d'entraînement personnalisé et d'une méthodologie d'évaluation adaptées à ces patients.

REVUE DE LITTÉRATURE

L'originalité de ce travail de doctorat est de proposer une prise en charge innovante, non médicamenteuse par l'AP à destination des patients atteints du SDM.

Avant d'aborder les points essentiels de ce travail de thèse, nous allons apporter différents éléments d'information utile à la compréhension des déterminants de l'effet de l'AP dans le cadre du SDM

Nous évoquerons d'abord les bases de la génétique et des structures de la biologie moléculaire et nucléaire. Puis, nous mettrons en avant l'organisation structurale de la matrice extracellulaire et des tissus conjonctifs, éléments déterminants du fonctionnement physiologique des organes, notamment la structure cardiaque, la crosse aortique et les composantes respiratoires, musculo-articulaires du patient SDM. Nous poursuivrons sur le dysfonctionnement de la production de la fibrilline-1 dû aux mutations du gène *FBN1* et nous décrirons les répercussions du SDM sur les systèmes cardiovasculaires, musculaires et respiratoires. Nous proposerons ensuite un état des lieux sur l'entraînement et le syndrome de Marfan. Enfin, nous présenterons les différentes publications issues de ce travail de doctorat et une discussion globale de cette thèse avant de conclure et de proposer des perspectives.

PARTIE I : ASPECTS GÉNÉTIQUES GÉNÉRAUX

1. Généralités : biologie moléculaire et génétique :

1.1. Le chromosome

Chaque cellule humaine saine contient 23 paires de chromosomes, dont 22 paires autosomiques communes aux hommes et aux femmes. La 23^e paire est dite sexuelle : X-X chez les femmes et X-Y chez les hommes.

Chaque paire est constituée de deux chromosomes : l'un hérité du père et l'autre de la mère. Les chromosomes sont situés dans le noyau de la cellule et sont le support de l'ADN. Les gènes sont positionnés dans le chromosome selon le locus attribué. Chaque gène est cartographié au sein du chromosome. Nous notons deux étapes pour la production de protéines. La première est la transcription de l'ADN en ARNm par une enzyme appelée ARN polymérase. Cette étape a lieu dans le noyau. La seconde étape est la traduction de l'ARNm en protéine, grâce aux ribosomes présents dans le cytoplasme.

1.2. L'ADN

L'ADN n'est pas symétrique, les 2 brins opposés sont complémentaires (Burgers & Kunkel, 2017). Dans cette asymétrie, on observe que les désoxyriboses et les phosphates sont montés de manière opposée et vont déterminer le sens de lecture et d'écriture. Cette organisation est déterminante dans la réplication de l'ADN.

En effet, la structure du désoxyribose (*e.g.* l'ose) est constituée de 5 carbones (pentose). Ces atomes sont numérotés de 1' à 5' où le premier, est le 1' et il est lié à une base azotée. Les désoxyriboses sont liés à des groupements phosphates par les carbones 3' et 5'. La molécule d'ADN, à son extrémité le désoxyribose est lié par le carbone 5', à un groupement phosphate, tandis que l'autre extrémité de la molécule, le carbone 3' est lié uniquement au désoxyribose, sans groupement de phosphate. Ainsi, le sens de la réplication de la molécule d'ADN se fait dans le sens 3' vers 5' (Il'icheva et al., 2020; Zheng et al., 2020).

1.3. Les nucléotides :

L'ADN ou acide désoxyribose nucléique est un polymère de nucléotide formant des chaînes assemblées en double hélice. Un nucléotide est un composant de base des acides nucléiques, il est composé de trois substances 1/ glucides (ribose pour l'ARN ou désoxyribose pour l'ADN), 2/ un phosphate et 3/ d'une base azotée. Ces bases azotées peuvent être soit, l'Adénine (A), la Thymine (T), la Guanine (G) et l'Uracile (U) et Cytosine (C). La Thymine est remplacée par l'Uracile dans le cas de l'ARN. Ainsi l'assemblage d'un glucide, d'une base azotée avec un phosphate, cela constitue le nucléotide (David N Fingold et al 2021).

1.4. La réplication

Chaque cellule eucaryote est composée d'un noyau où se situe l'ADN. La cellule doit pouvoir être capable de répliquer 6 milliards de nucléotides. Les origines de réplication démarrent à plusieurs endroits de l'ADN. Ces origines de réplication sont reconnues par des

protéines qui s'y attachent et séparent localement des brins d'ADN en créant une ouverture (*e.g.* **œil de répliation**). Ensuite, une seconde protéine intervient, elle est nommée **hélicase**, elle prolonge l'ouverture du brin d'ADN. Son rôle est de casser la double hélice en détruisant les liaisons hydrogène qui sont formées entre les bases azotées complémentaires (*e.g.* **la fourche de répliation**) (Bambara et al., 1997; Burgers, 2009).

Les enzymes (ADN polymérase) assemblent les nucléotides d'ADN. L'ADN polymérase nécessite une amorce afin de débiter la répliation de l'ADN. Toutefois, la répliation des nucléotides sur les deux brins est différente (Zheng & Shen, 2011). Pour le brin précoce, la répliation ne nécessite qu'une seule amorce, en avançant jusqu'à la fourche de répliation, tandis que pour le brin tardif, la répliation nécessite plusieurs amorces pour avancer à la fourche de répliation (Ogawa & Okazaki, 1980; Zheng & Shen, 2011).

Dans ce processus de répliation, les ADN polymérases peuvent commettre une erreur sur environ 1 / 100000 nucléotides. Afin de rectifier cette erreur d'autres enzymes telle que **les endonucléases** permettent de corriger l'erreur de complémentarité du nucléotide. Toutefois, il peut encore persister des erreurs qui n'auront pas été corrigées par ces enzymes. Ainsi, le taux d'erreur après correction sera encore diminué (1/10 000 000 000). Si l'erreur n'est pas corrigée, elle donnera lieu à une mutation qui pourra avoir une influence ou non, selon, si elle se situe sur une région exprimée ou non (Clemens & Bommer, 1999; Kozak, 2002).

1.5. La transcription du gène

La transcription d'un gène est le processus qui permet la copie du matériel génétique, soit la synthèse de l'ARN à partir de l'ADN. L'enzyme ARN polymérase se fixe sur l'ADN et permet de synthétiser le brin d'ARN complémentaire. Elle se fait en trois étapes. **1/l'initiation** ; l'ARN polymérase se fixe au niveau d'un promoteur (*e.g.* séquence promotrice), c'est la zone de fixation de l'ARN polymérase **2/ l'élongation** correspond à la synthèse de l'ARN par l'ARN polymérase. L'ARN est complémentaire de l'ADN : Adénine/Uracile et Cytosine/Guanine. L'uracile remplace la thymine dans l'ARN (Marshall et al., 2008).

Enfin, **3/ la terminaison** ; l'ARN polymérase se détache une fois arrivée au site de terminaison. La transcription est terminée, elle doit ensuite passer par une étape de maturation. Cet ARN est ainsi nommé « ARN pré-messager » et se situe dans le noyau.

1.6. La maturation

La maturation est composée de trois étapes. **1/ l'excision** de cette partie a pour fonction de retirer les parties non codantes (*e.g.* introns), qui ne seront pas nécessaires pour synthétiser la protéine. **2/L'épissage** a pour fonction de rassembler les exons, il peut être alternatif et ainsi conduire à différents ARNm. **3/ le renforcement des extrémités** ; il a pour rôle de clôturer les extrémités par une coiffe et une queue aux extrémités de l'ARN messager. Cela permet de protéger l'ARN messager et peut maintenant sortir du noyau et rejoindre le réticulum endoplasmique granuleux dans le cytoplasme.

2. La synthèse de la protéine

L'ADN peut être comparé à un manuel d'instruction qui aura pour fonction l'assemblage des différentes protéines nécessaires au fonctionnement de l'organisme. Les protéines jouent un rôle primordial dans le fonctionnement de la cellule, tant pour la structure, que le transport ou encore la communication. Il existe de nombreuses protéines variées chez l'homme.

Les protéines sont synthétisées à partir des régions codantes de l'ADN, situé dans le noyau de la cellule. Les protéines sont synthétisées dans le cytoplasme de la cellule au niveau des ribosomes. Ce processus s'appelle la traduction.

2.1. La traduction

La traduction comporte trois étapes (Laursen et al., 2005). La première est *l'initiation*, le ribosome doit lire le codon Start (AUG) sur l'ARN messager, et faire intervenir ensuite l'ARN de transfert sur la grande unité du ribosome disposant d'un côté l'anticodon complémentaire à AUG soit, UAC (Ramakrishnan, 2002). De l'autre côté de l'ARN de transfert se situe un acide aminé, la méthionine. La deuxième étape, c'est *l'élongation*, le ribosome va continuer sa lecture de l'ARN messager en se déplaçant d'un codon à la fois. Un codon correspond à un triplet de nucléotides. Cela engendre un cadre de lecture, de 3 en 3, qui est primordial dans la synthèse des protéines. Dans cette deuxième étape, le ribosome lit le deuxième codon, par exemple UUA et apporte un deuxième ARN de transfert comportant son anticodon complémentaire AAU et un acide aminé (Kisselev et al., 2003; Poole & Tate, 2000). Ainsi, le

ribosome peut lier ces deux acides aminés créant ainsi une liaison peptidique. Le ribosome continue ensuite de lire l'ARN messager pour assembler d'autres acides aminés correspondants pour former une longue chaîne appelée polypeptide. Enfin, la troisième étape est **la terminaison** ; cette partie permet aux ribosomes d'arrêter de lire l'ARN messager. Sur l'ARN messager, un des codons-stop UAG UAA UGA permet l'arrêt de la traduction (Kisselev et al., 2003; Marshall et al., 2008; Poole & Tate, 2000). La chaîne polypeptidique peut donc se détacher et commencer son processus de repliement pour obtenir sa forme finale en trois dimensions, lui permettant ainsi d'acquies ses dernières fonctions.

2.2. Le repliement

À la suite de la traduction, le polypeptide a une structure primaire. Afin que le polypeptide puisse exercer sa fonction correctement, il doit adopter une structure tridimensionnelle et donc subir un repliement (Englander & Mayne, 2014). C'est un processus complexe qui s'appuie sur l'affinité chimique des acides aminés entre eux (charges électriques, ponts disulfures...) (Luheshi et al., 2008). Le repliement est permis grâce à des ponts hydrogène (*e.g.* liaison chimique entre deux atomes d'hydrogène appartenant à deux acides aminés distincts) ou des ponts disulfure (cystéine) (Anfinsen et al., 1961). C'est le pont hydrogène qui forme des replis en créant un aspect d'hélices ou de feuillets et mettant en évidence la structure secondaire selon la nature hydrophobe ou hydrophile des groupements variables des acides aminés (Anfinsen et al., 1961).

Après avoir décrit les bases essentielles de génétique, voyons à présent son application sur le gène d'intérêt de cette thèse, c'est-à-dire le gène *FBN1*.

3. Le gène *FBN1* :

Le gène codant pour la fibrilline de type 1 (*FBN1*) a pour fonction de produire une glycoprotéine appelée « fibrilline-1 ou *FBN1* » (Figure 1). Cette protéine est un élément constitutif des microfibrilles et de la matrice extracellulaire (MEC). Elle fait partie d'une famille de trois membres ; la *FBN1*, *FBN2*, et la *FBN3*. Le gène *FBN1* se situe sur le bras long du chromosome q15-q21.1. Ce gène estimé à 230 kb est fragmenté en 65 exons codants. Il est transcrit dans un ARNm de 10 kb codant pour une protéine de 2871 acides aminés. Cette protéine est constituée de 59 domaines dont 4 domaines EGF-like (epidermal growth factor-like), 43 domaines cb-EGF (calcium binding-epidermal growth factor domains) et 7 domaines TB (TGF- β -binding) (Q. Du et al., 2021; Wipff et al., 2009).

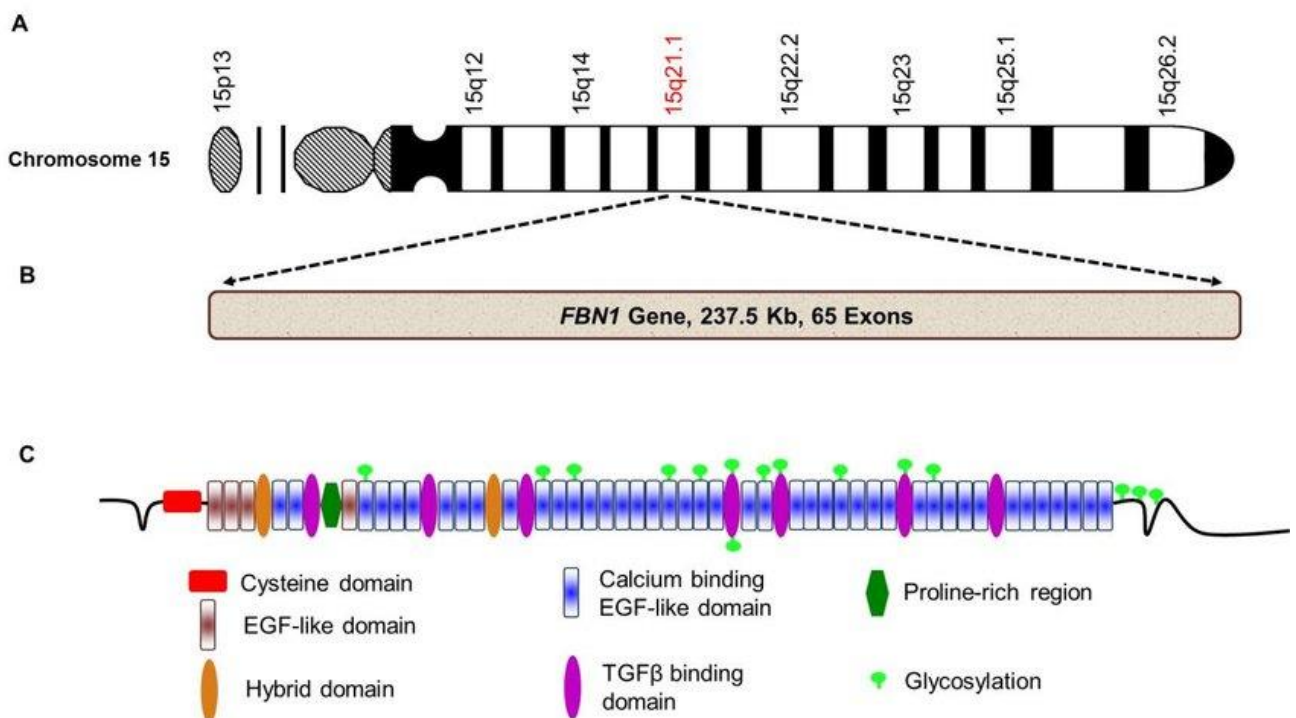


Figure 1 : Description du gène *FBN1*.

A. Le gène *FBN1* est situé sur le chromosome 15, spécifiquement dans la région 15q21.1. **B.** Le gène *FBN1* comprend 65 exons et mesure 237,5 kb. **C.** *FBN1* se traduit par une grande glycoprotéine avec de multiples domaines fonctionnels (2871 acides aminés, 350 kDa). La glycosylation est une modification post-traductionnelle courante de cette protéine qui est impliquée de manière critique dans la stabilité de la MEC (Matkar et al., 2015)

3.1. De la fibrilline-1 à la microfibrille :

Dans l'élasticité vasculaire, les fibres élastiques sont des éléments permettant une structure architecturale pour le tissu conjonctif (Zeyer & Reinhardt, 2015). Les fibres élastiques sont soumises à des forces mécaniques d'étirement et de raccourcissement. La *FBN1* est une grande glycoprotéine ubiquitaire formant la microfibrille riche en cystéine. Elle se situe principalement dans les muscles lisses. Elle est sécrétée par les fibroblastes dans la matrice extracellulaire. Elle est un composant majeur de la microfibrille (Sakai et al., 1986). La fibrilline-1 est également un élément important de la constitution des fibres élastiques. On comprend donc qu'un défaut de la fibrilline-1 entraînera des conséquences sur le fonctionnement correct de la microfibrille et des fibres élastiques affectant ainsi la vasomotricité des vaisseaux sanguins.

3.2. Le tissu conjonctif :

Le tissu conjonctif est un ensemble de cellules spécialisées avec plusieurs fonctions au sein de l'organisme. Les cellules sont reliées entre elles et associées à une matrice extracellulaire. Le tissu conjonctif constitue principalement un support cellulaire qui est

présent dans la quasi-totalité de nos organes. Son rôle principal est de soutenir et de protéger les différentes structures telles que les organes, les artères ou les muscles. Le tissu conjonctif ordinaire est distingué en deux parties (*e.g.* les cellules conjonctives (non jointif) et la matrice extracellulaire). Les cellules conjonctives sont des cellules fixes et mobiles constituées essentiellement de fibroblastes. La matrice extracellulaire est constituée de fibres protéiques, d'une substance fondamentale où baignent les cellules et les fibres conjonctives, et enfin les protéines d'adhérence.

3.3. La matrice extracellulaire (MEC)

La matrice extracellulaire ou MEC est l'un des composants du tissu conjonctif (Zeyer & Reinhardt, 2015). Elle a un rôle de soutien cellulaire. La matrice extracellulaire est constituée de plusieurs molécules (*i.e.*, collagène, fibrillaire) et macromolécules (glycosaminoglycanes) (Pfaff et al., 1996). Elle permet de résister aux forces d'étirements grâce aux fibres de collagène qui apporte une haute résistance au tissu. Cette molécule de collagène intervient principalement dans la rigidité, et est organisée sous forme de faisceaux.

Nous notons aussi une seconde protéine, l'élastine. Cette protéine, quant à elle, a, pour propriété principale, l'élasticité. Elle permet la déformation (*i.e.*, compliance) à la suite des contraintes ou forces mécaniques. L'élastine est très présente dans la paroi des artères par exemple, ce qui leur permet de résister aux forts changements de pression sanguine. Pour assurer correctement son rôle, et notamment au niveau vasculaire, la matrice extracellulaire est continuellement renouvelée grâce à des acteurs spécifiques.

3.4. Présentation de la balance MMP/TIMP et du TGF- β

Les métalloprotéines matricielles (MMP) (Ikonomidis et al., 2006) sont des enzymes catégorisées selon leur spécificité. Elles constituent une grande famille pouvant traiter et dégrader de nombreux substrats extracellulaires notamment dans la MEC vasculaire (Ikonomidis et al., 2006; Knox et al., 1997). Il a été constaté que certaines enzymes des MMP, notamment les MMP-3, dégradent l'élastine.

Les inhibiteurs tissulaires des métalloprotéines (TIMP) sont des inhibiteurs spécifiques des MMP (Ikonomidis et al., 2006). La fonction des TIMP est de limiter la dégradation de la MEC en inhibant les MMP (Baker et al., 2002; Tamarina et al., 1997; Thompson et al., 2002). La balance MMP/TIMP doit donc être maintenue avec un rapport 1:1 permettant un renouvellement matriciel optimal. Les TIMP-1 sont les inhibiteurs des MMP-3. Les TIMP sont régulés par le Facteur de croissance transformant bêta (TGF- β).

Le TGF- β est une protéine régulatrice dite « paracrine ». Elle joue un rôle dans la croissance cellulaire et le développement embryonnaire (Huang & Chen, 2012). En outre, le TGF- β permet le remodelage selon son niveau de concentration dans la MEC du tissu conjonctif. Toutefois, le TGF- β doit être activé. Ce processus est régi par un mécanisme complexe de signalisation. **Ce fonctionnement signalétique** est lié à la protéine associée de la latence (LAP), permettant de former un petit complexe latent (SLC). Ainsi ce petit complexe est lié de manière extracellulaire à la protéine de liaison (LTBP) formant un plus grand complexe (LLC) (Dietz, 2007). C'est à ce moment-là que la LLC est fixée à la microfibrille par la LTBP permettant ainsi le cycle normal du remodelage de la matrice extracellulaire.

En plus du rôle d'être un composant de la MEC, la fibrilline-1, joue un rôle de régulation de l'activité du TGF- β en la séquestrant (Benke et al., 2013). Ce mécanisme de liaison est régulé par le complexe latent composé de la LTBP, LAP et TGF- β . Le TGF- β (Benke et al., 2013; Dietz, 2007). De nombreuses études ont montré un déséquilibre de ce ratio (MMP/TIMP) dans les anévrismes de l'aorte (Ikonomidis et al., 2006).

4. La synthèse de la fibrilline-1

Le processus de la synthèse de la fibrilline-1 est un processus complexe du domaine de la génétique (Figure 1, 2, 3 et 4). Ces étapes sont multiples notamment dans la transcription du gène jusqu'à la réplication de la protéine. En effet, la fibrilline-1 est une protéine essentielle. Elle est synthétisée à partir du gène *FBN1* situé sur le chromosome 15, c'est un constituant majeur des microfibrilles. Ces microfibrilles permettent d'apporter la résistance et élasticité à la matrice extracellulaire qui est elle-même un élément indispensable aux tissus conjonctifs. Cette relative souplesse est essentielle notamment au niveau artériel permettant une bonne compliance des vaisseaux sanguins, notamment l'aorte, mais permet aussi de participer au mécanisme des muscles squelettiques, en particulier celle de la production de force musculaire des muscles squelettiques.

La figure 2 ci-dessous propose brièvement les différentes lignes principales de la production de la fibrilline au départ du chromosome jusqu'au tissu conjonctif et des parois artérielles.

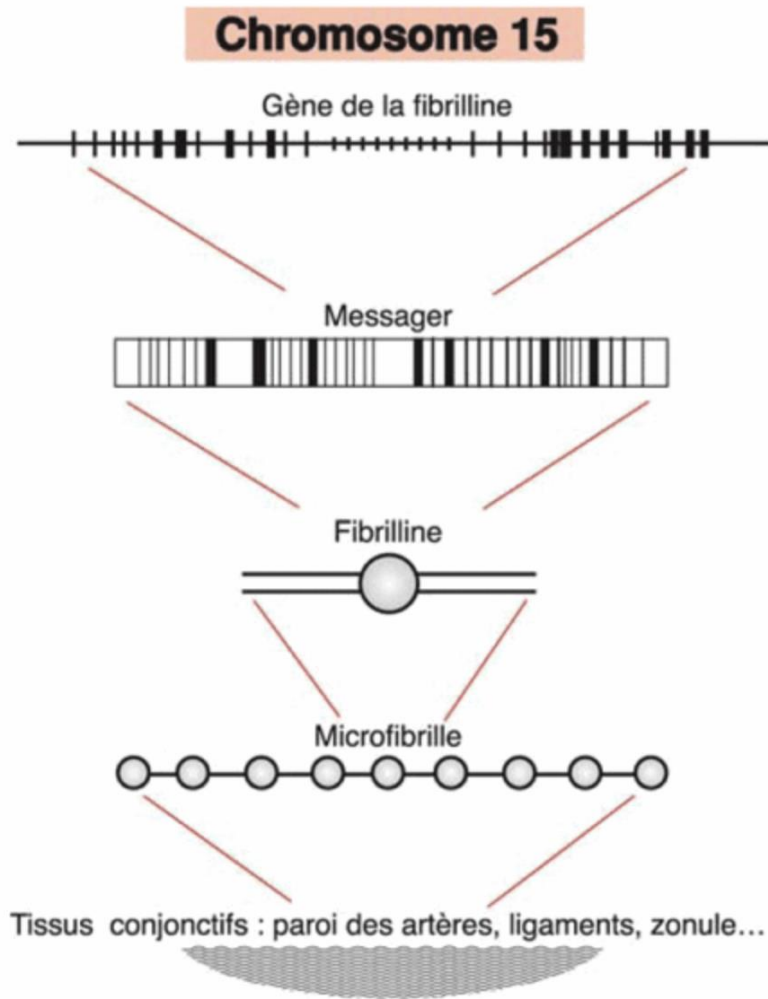


Figure 2 : Synthèse protéique de la fibrilline-1.

Synthèse protéique, depuis le gène codant la fibrilline-1 jusqu'au tissu conjonctif, permettant ainsi de remplir la fonction principale de l'organe. (Source Centre de référence National hôpital de Bichat-Paris).

PARTIE II : ALTÉRATION GÉNÉTIQUE CHEZ LE PATIENT MARFAN

1. Définition

L'altération génétique est décrite comme une mutation du gène, qu'elle soit provoquée ou accidentelle, d'une séquence génétique (*i.e.*, ARN ou ADN). Dans notre exemple, nous décrivons seulement l'anomalie monogénique. Par ailleurs, dans le syndrome de Marfan, cette anomalie est décrite comme une maladie autosomique dominante (Bourgain, 2019).

2. Généralités

L'altération du gène *FBN1* entraîne une incapacité à synthétiser suffisamment de fibrilline-1 au niveau cellulaire. La conséquence est une cascade d'altérations cellulaires et moléculaires observées dans le syndrome de Marfan qui conduit à une altération des organes. L'altération mécanique est située au niveau de la traduction entre les nucléotides et les acides aminés. Ainsi, il peut y avoir différents mécanismes pathologiques sous-jacents (*i.e.*, dominant négatif) entraînant l'haploinsuffisance fonctionnelle (*i.e.*, elle peut entraîner une réduction de la quantité de protéines produites à partir du gène donné) (Favre et al. 2007).

Le SDM est une pathologie, due à une mutation ponctuelle dite spontanée. Pendant la traduction, une erreur se produit dans un codon créant ainsi une altération de la protéine.

Par ailleurs, la mutation ponctuelle du syndrome de Marfan est répertoriée en trois types (Benke et al., 2013; Gao et al., 2010) : 1/ addition, 2/ délétion et 3/ mutation de substitution. Dans le cas d'une substitution ponctuelle, la substitution d'une seule paire de bases aura plusieurs effets possibles, dont la possibilité d'un changement de l'acide aminé dans la protéine ou bien un codon stop prématuré.

3. Causes génétiques du syndrome de Marfan

Les deux principaux types de mutation retrouvés dans le syndrome de Marfan sont :

La mutation en faux sens ou substitution non synonyme, est une mutation ponctuelle pour lequel le nucléotide du codon est changé et induit un changement de l'acide aminé. Cette modification peut rendre la protéine inopérante (non fonctionnelle).

La mutation de non-sens est une mutation ponctuelle où les nucléotides du codon sont changés, mais cette fois-ci, en remplaçant le codon codant d'un acide aminé par un codon-stop, ou bien créant ainsi un décalage dans le cadre de lecture (mutation « frameshift »). Cette modification conduit à un codon stop prématuré. Il s'agit d'une mutation dans laquelle un codon stop prématuré est créé soit par décalage du cadre de lecture (par addition ou délétion de nucléotide), soit par substitution d'une base par une autre, modifiant le codon et donc l'acide aminé associé.

Les mutations faux-sens sont retrouvées dans environ 60 % des cas de SDM (Favre et al 2007). Les mutations non-sens sont retrouvées dans environ 14 % des cas et 30% autres cas. Pour les autres mutations, il existe des décalages de cadre comme un codon-stop prématuré. Ces erreurs de codage se situent pendant la traduction des protéines, qui auront pour résultat une altération de la phase de repliement des protéines.

Les ponts disulfures sont des structures clés aux repliements post-traductionnels. Elles sont des liaisons covalentes (deux atomes se partageant leurs électrons) et se forment entre deux cystéines. En effet, le gène *FBN1* est constitué de 65 exons subdivisés en 47 domaines EGF-like, dont 43, étant des EGF liant le calcium (*calcium-binding EGF-like domain*). Elles sont intercalées avec les TGF- β (8 domaines) participant aux liaisons protéines-protéines notamment avec les LTBP-1 (*latent TGF- β binding protéine*) et 2 domaines hybrides combinent un domaine « EGF-like » et un domaine TB (Wippf 2009). Les EGFcb qui lient le calcium (*calcium-binding EGF-like domain*), sont constitués de 6 résidus de cystéine qui forment 3 ponts de disulfure entre C1 et C3, entre C2 et C4, et entre C5 et C6 constituant le feuillet β (phase secondaire du repliement). Lors de la mutation du gène pour le variant non-sens, les codons modifiés (ou substitués) altèrent ainsi les cystéines, notamment les ponts de disulfure C2 et C3 (Arnaud et al., 2021b; Baudhuin et al., 2015; Khau Van Kien et al., 2010). Cela perturbe donc le repliement correct de la protéine et altère sa capacité de liaison au calcium (Dietz et al., 1992; Schrijver et al., 1999) contractant ainsi les conséquences de la maladie.

La fibrilline-1 interagit avec une protéine de liaison latente avec le ligand TGF- β (LTBP) qui est un composant du grand complexe latent avec le ligand TGF- β et le propeptide TGF- β (Verstraeten et al., 2016). Ainsi, la carence en fibrilline-1 modifie le MEC, qui aura pour

conséquence une augmentation de la production de la TGF- β (Benke et al., 2013; Q. Du et al., 2021; Neptune et al., 2003).

Cette augmentation serait la cause principale de la dilatation aortique (Andelfinger et al., 2016).

Ainsi, les auteurs (Verstraeten et al., 2016) expliquent que ces altérations mécaniques induisent une diminution (haploinsuffisance) et/ou un dominant négatif altérant la modification de la fibrilline-1 dans la microfibrille (Karimi & Milewicz, 2016) agissant de façon délétère sur la composante élastique-contractionnalité du tissu conjonctif.

Dans la littérature, plusieurs auteurs ont montré l'association du SDM et des mutations non-sens des exons 24 à 32 avec des codons de terminaison prématurés (CTP) responsable de l'haploinsuffisance et ont montré une corrélation avec des atteintes pathologiques du système cardio-vasculaire (Arnaud et al., 2021b; Faivre et al., 2007). D'autres auteurs ont montré une association encore plus étroite entre une dilatation de l'aorte et la mutation non-sens des exons 26 à 33 du gène *FBN1*. (Schrijver et al., 1999).

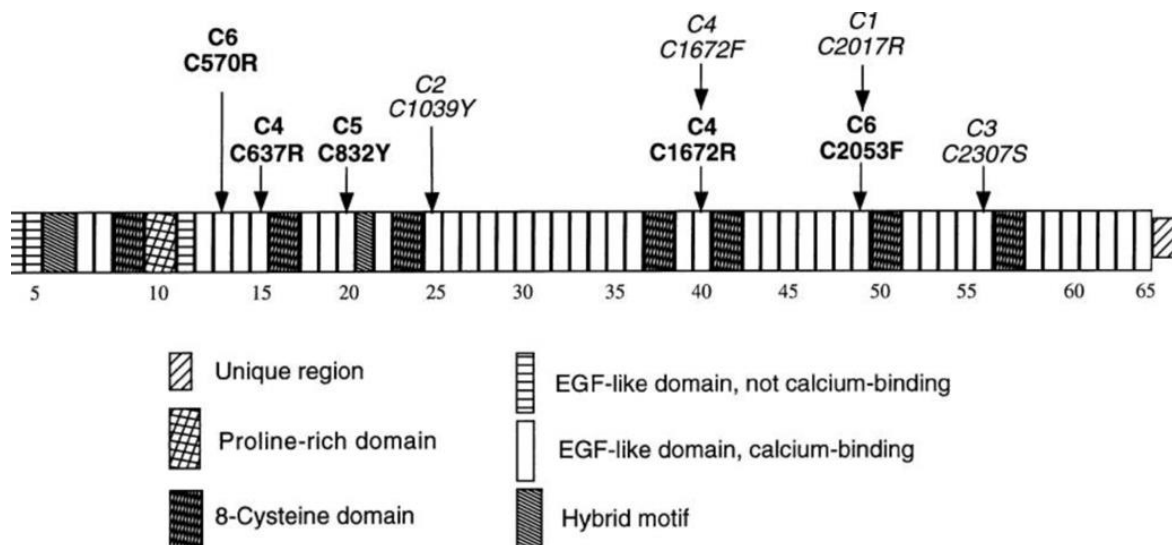


Figure 3 : Schéma représentant la fibrilline-1.

Représentation schématique de la structure du domaine fibrilline-1 et de l'emplacement des substitutions de cystéine associées aux groupes I, II et IV, par rapport aux domaines 8-cystéine ou hybrides. Les mutations des résidus de cystéine en gras sont associées à une protéine mutante instable (groupe II ou groupe I [C2053F]), et celles en italique sont associées à une protéine mutante stable (groupe IV). La rupture des liaisons disulfure entre C2 et C4 ou entre C5 et C6, dans un domaine de type EGF précédant immédiatement soit un domaine 8-cystéine soit un domaine hybride, semble prédisposer à la dégradation des protéines. (Source : (Schrijver et al., 1999).

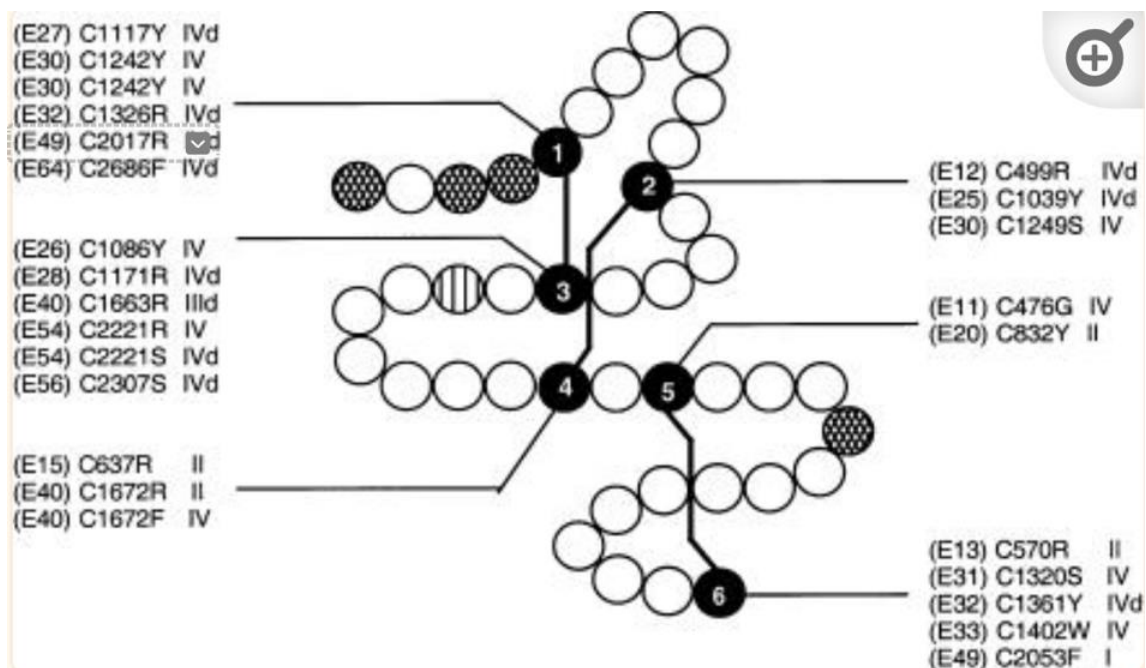


Figure 4 : Emplacement des substitutions de cystéine dans un domaine prototypique de type EGF.

Selon (Schrijver et al., 1999) : Emplacement des substitutions de cystéine dans un domaine prototypique de type EGF. Nombre d'exons (E), nombre de codons affectés (C...X) et groupes biosynthétiques (I, II, III, IV et IVd ; pour l'explication, voir le texte et les travaux (Aoyama et al., 1994; Aoyama et al., 1995) sont indiqués pour 25 substitutions individuelles des résidus de cystéine 1 à 6, indiqués par des cercles noircis. Les acides aminés importants pour la liaison du calcium sont indiqués par des cercles hachurés ou rayés verticalement. (Source Schrijver et al., 1999)

4. Conséquences du syndrome de Marfan sur la matrice extracellulaire et le tissu conjonctif

L'altération du gène *FBN1* entraîne des anomalies dans les voies signalétiques du TGF- β (Q. Du et al., 2021). En effet, la LTBP (The latent TGF beta-binding proteins) sont des protéines matricielles ayant de multiples domaines cbEGF (Calcium binding properties of an epidermal growth factor-like) liant le calcium et permettant la régulation de l'homéostasie cellulaire dans la matrice extracellulaire du tissu conjonctif (Rifkin et al., 2018). Dans les voies de signalisation, le TGF- β est lié à un peptide de latence (LAP) formant ainsi un petit complexe latent (SLC) (Dietz et al 2007). Ensuite, le SLC est lié à la protéine LTBP pour former ce grand complexe (LLC). Enfin, le LLC est attaché à la microfibrille par la LTBP. Elle permet de maintenir la forme inactive de la TGF- β (Dietz, 2007).

L'altération génétique des LTBP ne permettant plus de se lier au TGF- β va créer une série d'altérations dans la MEC et provoquer une production anormalement élevée du TGF- β . En effet, cette augmentation du TGF- β dans le SDM s'explique par la mutation de la fibrilline 1, empêchant la LLC de se fixer dans les microfibrilles et ainsi à la forme latente de se former (Dietz, 2007). Cette altération du TGF- β est aussi retrouvée lors de la mutation du gène *TGFBR2*, altérant les voies signalétiques, définissant ainsi le SDM apparenté. Lorsque la microfibrille est endommagée, elle ne peut plus remplir son rôle d'élasticité, ce qui entraîne une détérioration du tissu conjonctif.

Par ailleurs, l'augmentation du TGF- β dans le tissu conjonctif du patient SDM entraîne une augmentation du taux des métalloprotéines matricielles (MMP) affectant le remodelage de la matrice extracellulaire (MEC) (Booms et al., 2005).

5. Conséquences du syndrome de Marfan sur la balance MMP/TIMP et les TGF- β

L'augmentation des TGF- β altère donc le remodelage de la MEC et augmente le risque de formation d'anévrisme (Cañadas et al., 2010; Habashi et al., 2006). Le processus de dégradation de la MEC par une perte d'élasticité est la caractéristique biochimique et histopathologique de l'anévrisme (Cañadas et al., 2010; Pinard et al., 2019). Il a été montré que le ratio MMP / tissu inhibiteur of MMP (TIMP) (MMP /TIMP) est déséquilibré dans le cadre du SDM. Ce déséquilibre du rapport entre MMP/TIMP jouerait un rôle clé dans la progression de l'anévrisme de l'aorte (Aziz & Kuivaniemi, 2007; Bigatel et al., 1999; Pyo et al., 2000). Il est même suggéré que les MMP-2 et -9 seraient centrales dans la pathogenèse de l'anévrisme dans le contexte du SDM (Cabral-Pacheco et al., 2020; Halpern et al., 1994; Longo et al., 2002; McMillan & Pearce, 1999; Siefert & Sarkar, 2012).

Cependant, l'activité physique peut avoir un rôle bénéfique sur la régulation de ces enzymes. Certaines études (Bellafiore et al., 2013; Donley et al., 2014; Garcia et al., 2022) ont montré que, en fonction du type d'exercice physique et de son niveau d'intensité, il est possible de rééquilibrer la balance MMP/TIMP. Cela suggère qu'effectivement le processus de toute la chaîne enzymatique peut être rééquilibré avec l'AP.

6. Les effets de l'activité physique dans la maladie génétique.

Dans la maladie de Marfan, la complexité des pathologies génétiques est un domaine impliquant de nombreux systèmes biologiques et biochimiques, tels que la TGF- β et ses complexes LTBP, ainsi que la balance enzymatique MMP/TIMP et l'altération de la cystéine.

La littérature scientifique montre que, une fois qu'une mutation est copiée dans la séquence de l'ADN, elle ne peut plus être corrigée (Jackson & Bartek, 2009). Ces erreurs génétiques sont la cause de plusieurs affections dans le syndrome de Marfan qui affectent un ou plusieurs organes comme l'aorte, les os, les yeux ou les muscles-tendons et causent des dysfonctionnements physiopathologiques de ces organes. L'aorte reste à ce jour certainement la préoccupation la plus importante notamment par son risque de rupture.

Cependant, l'activité physique est considérée comme une thérapie non médicamenteuse efficace pour de nombreuses maladies, en particulier les maladies cardiovasculaires. En effet, l'activité physique améliore la compliance artérielle et réduit les pressions artérielles (Donley et al., 2014). Les mêmes auteurs (Donley et al., 2014) ont montré des effets bénéfiques sur la fonction endothéliale en rétablissant l'équilibre MMP/TIMP à travers des activités physiques telles que l'exercice aérobie. Ces effets ont permis d'augmenter la production de monoxyde d'azote (NO) et d'améliorer la compliance artérielle.

En ce qui concerne le syndrome de Marfan, il a été montré que l'activité physique pourrait avoir un impact bénéfique sur le système vasculaire, en particulier sur les cellules affectées par le gène *FBN1*. En effet, deux études menées sur des modèles animaux ont montré des effets bénéfiques d'un entraînement en endurance sur les structures cellulaires de l'aorte (Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017). Ces résultats ont notamment montré une amélioration de la contractilité des cellules musculaires lisses de la paroi aortique, une fonction endothéliale améliorée et un remodelage de la matrice extracellulaire malgré une détérioration continue de la lame élastique.

Par ailleurs l'activité physique ne modifie pas les processus génétiques impliqués dans la maladie de Marfan, mais peut avoir des effets bénéfiques sur les organes touchés par cette altération génétique. Cependant, ces mêmes études ont montré que l'activité physique pouvait renforcer d'autres structures cellulaires liées à la fibrilline-1, limitant ainsi les conséquences néfastes de l'altération génétique dans le syndrome de Marfan.

7. En résumé

Aujourd'hui, avec les avancées de la recherche dans le domaine de la génétique, le SDM est à ce jour mis en évidence par une altération mécanique dans l'un des processus de réplication du brin d'ADN. Ainsi, on remarquera une altération au niveau de la traduction de la fibrilline-1, notamment au niveau du repliement lors de la traduction des acides aminés. Elle montre une atteinte au niveau de la teneur en cystéine qui affectera la production de la fibrilline-1 (Arnaud et al., 2021b). La fibrilline est l'élément majeur de la constitution de la matrice extracellulaire (MEC) qui elle-même est un des composants essentiels du tissu conjonctif. Les mutations non-sens du gène *FBN1* (introduisant un codon-stop conduisant à l'apparition d'un codon stop prématuré) responsable de l'haploinsuffisance sont associées aux atteintes cardio-vasculaires les plus graves fréquemment retrouvées dans le SDM (Arnaud et al., 2021b).

Enfin, les auteurs (Wipff et al., 2007) ont montré la conséquence de l'altération de la fibrilline-1 sur les voies de signalisation qui affectent différents organes (cœur, vaisseaux, yeux, muscles et squelette) dans le cadre du SDM.

L'activité physique doit donc être envisagée car potentiellement bénéfique dans le SDM mais avec précaution notamment au regard de la fragilité vasculaire et articulaire des patients Marfan.

PARTI III : DIAGNOSTIQUE DU SYNDROME DE MARFAN

1. Généralités

Le SDM est une maladie génétique rare, touchant 1 personne sur 5 000 à 10 000 dans le monde (Pyeritz, 1993). Elle peut affecter les femmes et les hommes de tout âge, de toutes ethnies, et peut affecter différents systèmes du corps, dont le système cardiovasculaire, les yeux, les muscles et les os. La maladie est héréditaire autosomique dominante, mais 25% des cas sont causés par une nouvelle mutation génétique (Coelho & Almeida, 2020). Les complications potentielles incluent des anévrismes aortiques, une ectopie du cristallin, une altération de la force musculaire, une scoliose, une croissance excessive des os longs et une déformation de la poitrine. La variabilité des symptômes peut entraîner une sous-estimation de la prévalence de la maladie. Les personnes atteintes doivent faire un suivi régulier avec un médecin pour évaluer les risques pour leur santé et élaborer un plan de traitement adéquat, incluant des médicaments, des interventions chirurgicales et des modifications de style de vie. Ainsi, le SDM est une maladie génétique rare pouvant causer des complications potentiellement graves nécessitant un suivi régulier.

2. Le diagnostic médical du syndrome de Marfan

La principale source de mortalité dans cette population résulte de l'aortopathie et particulièrement la dissection ou la rupture aortique (Milleron et al., 2020). Le dépistage familial et le dépistage génétique sont des moyens essentiels pour une reconnaissance précoce de la maladie et une mise en place rapide de mesures préventives, telles que l'évitement des activités sportives à haute pression artérielle, la thérapie à base de bêtabloquants et, si nécessaire, une chirurgie prophylactique (Erbel et al., 2014). Le risque aortique est souvent évalué en fonction du diamètre de la racine aortique (Erbel et al., 2014; Pollock et al., 2021). Pour évaluer la gravité de la maladie, il est recommandé d'utiliser un indicateur statistique appelé score Z. Ce score est calculé en comparant les résultats d'un patient avec les valeurs moyennes attendues pour une population saine (Milewicz et al., 2021). Ainsi, le score Z reflète l'écart de déviations standards d'une valeur donnée par rapport à la moyenne. Dans le cas du SDM, le score Z est utilisé pour évaluer la dilatation de la racine aortique, qui est souvent présente chez les patients Marfan. Un score Z de 2 ou plus chez les adultes est considéré comme anormal et peut suggérer une gravité accrue de la maladie (Campens et al., 2014). Cependant, il est important de noter que le score Z n'est qu'un des nombreux outils utilisés pour évaluer la gravité chez le patient Marfan. Pour un diagnostic et un traitement complet, un patient doit être examiné par un cardiologue que en collaboration avec d'autres spécialistes (*i.e.*, rhumatologue, généticien ou médecin physique de réadaptation).

L'échocardiographie transthoracique (ETT) est également un outil important pour diagnostiquer, suivre et prendre en charge les patients atteints de SDM (Milewicz et al., 2021). La mesure clé de l'échocardiographie est le diamètre de la racine aortique, qui est souvent dilaté de 85 à 90% chez les patients atteints du SDM (Devereux et al., 2012) . La dilatation de

la racine aortique est diagnostiquée lorsque le diamètre aortique maximum est supérieur aux valeurs de référence pour une population saine en fonction de l'âge, du sexe et de la surface corporelle. Les médecins peuvent utiliser diverses nomogrammes ou équations de score Z pour évaluer les résultats, mais le consensus dans la communauté médicale est d'utiliser les nomogrammes proposés par Campens ou Devereux en fonction du poids d'un patient (Campens et al., 2014; Devereux et al., 2012; Milewicz et al., 2021).

Par ailleurs, le risque aortique peut varier en fonction de l'atteinte génétique (Jondeau et al., 2016; Teixidó-Tura et al., 2016; Vigneron & Lioté, 2019). Avec les récentes découvertes de nombreux nouveaux gènes (*TGFBR1*, *TGFBR2*, *COL3A1* et *SMAD3*) impliqués dans la maladie, l'utilisation de tests génétiques pour évaluer le risque aortique est de plus en plus courante en plus de l'évaluation en fonction du diamètre aortique (Faggion Vinholo et al., 2019). Des différences ont été observées entre les variants pathogènes *FBN1* causant une haploinsuffisance et ceux avec un effet négatif dominant (Franken et al., 2017). Il est donc crucial d'utiliser les informations génétiques pour une évaluation précise du risque aortique chez les patients atteints de SDM.

En conséquence, la plus récente nosologie de Ghent révisée en 2010 met en évidence l'importance des manifestations cardio-vasculaires du SDM et l'identification de mutations pathogènes du gène *FBN1* (Pollock et al., 2021). La dilatation de la racine aortique et l'ectopie du cristallin sont les deux caractéristiques cliniques de SDM, mais ne sont pas suffisantes pour établir un diagnostic définitif. Au lieu de cela, le diagnostic de la maladie de Marfan est établi par une approche multicritères qui tient compte de la combinaison de caractéristiques stratifiées, en fonction de la présence ou de l'absence d'un antécédent familial connu ou présumé. Cette méthode permet d'arriver à un diagnostic plus fiable et plus précis. Cela

comprend l'utilisation d'un nouveau score pour les caractéristiques systémiques (*i.e.*, score systémique) qui incluent notamment les aspects musculosquelettiques de la maladie de Marfan.

3. Signes cliniques et phénotype

Lors du calcul du score systémique pour le SDM, les déformités des mains et des pieds jouent un rôle important. L'arachnodactylie, qui est absente de la nosologie de Ghent, se caractérise par des doigts et orteils longs et fins. L'arachnodactylie est plus facile à détecter cliniquement.

3.1. L'arachnodactylie

Lors de l'évaluation du score systémique pour le SDM, une attention particulière est accordée aux déformités des mains et des pieds, qui sont considérées comme une partie importante du phénotype (Pollock et al., 2021). L'arachnodactylie peut être évaluée avec des signes du poignet et du pouce (Steinberg, 1966; Walker & Murdoch, 1970). Le signe du pouce, communément appelé signe de Steinberg, est manifesté lorsqu'un patient referme son poing en serrant son pouce, et que la phalange distale dépasse la bordure interne de la paume, située du côté du petit doigt lorsque le poing est fermé. Le signe du poignet, également connu sous le nom de signe de Walker-Murdoch, consiste à ce qu'un patient entoure un poignet avec le pouce et l'auriculaire de l'autre main (figure 5)(Walker & Murdoch, 1970). Si les doigts se chevauchent de manière significative, alors cela est considéré comme un signe positif au syndrome de Marfan (Parker Jr & Hare, 1945; Walker & Murdoch, 1970). L'extension excessive du coude peut également être considérée comme un signe, même si ce n'est pas

communément observé chez les personnes souffrant du SDM. Les anomalies du pied, telles que les déformations du pied arrière ou les pieds plats, sont également associées au SDM (figure 6).



Figure 5: Arachnodactylie chez un individu atteint du SDM.

Patient présentant une arachnodactylie (A). Signe du pouce (Steinberg), avec la phalange distale du pouce qui s'étend au-delà de la marge cubitale (B). Signe du poignet (Walker-Murdoch), avec le pouce recouvrant entièrement l'ongle du petit doigt (C). (*Pollock et al., 2021*).



Figure 6 : Déformation du pied dans le SDM.

A Déformation légère en valgus du talon gauche (notez l'alignement du talon avec le tendon d'Achille et le 5ème orteil visible). B Pieds longs et minces avec perte de l'arche médiale du pied (pieds plats) chez un autre patient (image de droite). (Pollock et al., 2021).

3.2. La déformation de la cage thoracique

Les déformations de la paroi thoracique, telles que le *carinatum pectus* ou l'*excavatum pectus*, sont fréquentes chez les patients atteints du SDM (environ 70 % des cas) (Desmarais & Keller, 2013; Fraser et al., 2017; Pollock et al., 2021). Ces déformations ont tendance à devenir plus visibles pendant l'adolescence (Fraser et al., 2017).

Le *carinatum pectus* (figure 7), qui est une protrusion de la cage thoracique, est considéré comme plus spécifique pour le SDM que l'*excavatum pectus*, qui est une dépression du sternum, également appelée "entonnoir thoracique". Bien que la majorité de la littérature se concentre sur l'*excavatum pectus*, il a été prouvé que le *carinatum pectus* est plus fréquent à environ 22% chez les patients Marfan (Judge & Dietz, 2005; Pollock et al., 2021; Soto et al., 2018).

Les patients Marfan présentant des déformations thoraciques peuvent présenter des symptômes liés à la gravité de la déformation, alors même que des déformations légères

entraînent déjà des symptômes persistants tels que des douleurs thoraciques, une diminution de la tolérance à l'exercice et un essoufflement (Fraser et al., 2017; Pollock et al., 2021). Ces symptômes peuvent être liés à des effets de compression sur le médiastin et une altération de la performance cardiovasculaire (Malek et al., 2003).

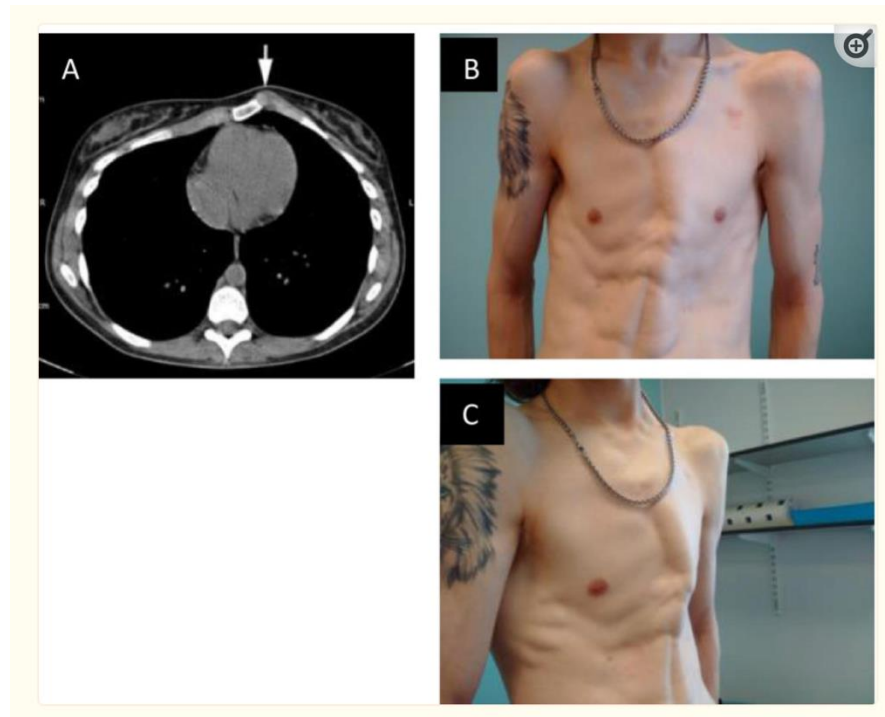


Figure 7 : Carinatum pectus.

Figure : A : Une tomodensitométrie axiale montrant la protrusion focale de la paroi thoracique observée dans le cas de carinatum pectus (flèche). B : Vue frontale C : Vue oblique d'un patient avec une pectus excavatum asymétrique (Pollock et al., 2021).

3.3. Scoliose

La scoliose dans le syndrome de Marfan est caractérisée par une déviation latérale de la colonne vertébrale combinée à une rotation axiale et à un coin vertébral (*i.e.*, déformation de la forme d'une vertèbre, où l'une des extrémités de la vertèbre). Elle peut être l'une des manifestations squelettiques les plus sévères et les plus marquantes du syndrome, affectant plus de 50% des patients (Garreau de Loubresse et al., 2006; Tallroth et al., 1995). Des

différences dans le type de scoliose ont été observées chez les patients Marfan par rapport à la scoliose idiopathique adolescente. Celle-ci est plus précoce avec un motif de courbure différent et une tendance accrue à l'hypercyphose (Birch & Herring, 1987; Sponseller et al., 2000).

Le traitement de la scoliose dans le SDM est un défi majeur. Il nécessite souvent une intervention chirurgicale pour contrôler la déformation progressive. La fusion vertébrale est la méthode chirurgicale la plus courante, avec une préférence croissante pour les fusions postérieures seules. Cependant, les patients Marfan constituent une catégorie à haut risque pour les complications associées à la fusion vertébrale, notamment une perte de sang plus importante, un taux plus élevé de fuites de liquide céphalo-rachidien et de décompensation et de progression de la courbe (Chung et al., 2019; Di Silvestre et al., 2005).



Figure 8 : Scoliose supérieur à 45°.

En somme, la scoliose dans le syndrome de Marfan est une condition complexe qui requiert une prise en charge multidisciplinaire (Pollock et al., 2021)

Par conséquent, une planification minutieuse de la procédure chirurgicale, une gestion préopératoire des comorbidités cardiaques et une surveillance postopératoire attentive sont

nécessaires pour minimiser les risques. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour améliorer la prise en charge de la scoliose chez les patients Marfan et pour développer des traitements plus efficaces et moins invasifs.

4. En résumé

Le diagnostic du syndrome de Marfan repose sur une combinaison de critères cliniques, tels que l'arachnodactylie, la déformation de la cage thoracique, la scoliose et la dilatation de l'aorte, ainsi que des antécédents familiaux. Les critères diagnostiques ont été établis par un groupe de travail international et ont été mis à jour en 2010 dans le cadre de la classification de Ghent. Ainsi, le score de Ghent est à présent un outil diagnostique indispensable pour évaluer la probabilité qu'un patient présente le syndrome de Marfan en fonction de critères cliniques tels que l'atteinte cardiovasculaire, la morphologie des membres, la scoliose et l'atteinte oculaire. Le score de Ghent est souvent utilisé comme point de départ pour diagnostiquer le SDM, qui peut ensuite être confirmé par des tests génétiques pour identifier les mutations dans le gène *FBN1*. Les tests génétiques sont particulièrement utiles pour confirmer le diagnostic chez les patients présentant des manifestations cliniques atypiques ou incomplètes. Il est important de noter que certains patients atteints du SDM peuvent ne pas présenter tous les critères diagnostiques, ce qui rend le diagnostic plus difficile et souligne l'importance d'une évaluation clinique approfondie par des spécialistes qualifiés. En outre, d'autres maladies peuvent présenter des symptômes similaires à ceux du syndrome de Marfan, ce qui souligne l'importance d'exclure d'autres causes possibles de manifestations cliniques, notamment le syndrome d'Ehlers-Danlos ou le syndrome de Loeys-Dietz.

PARTIE IV : IMPACTS DU SYNDROME DE MARFAN SUR LES FONCTIONS CARIO-VASCULAIRE ET PULMONAIRE

Bien que la principale préoccupation des médecins est l'évolution du diamètre aortique à cause du risque important de mort subite par une rupture de la paroi vasculaire, la fonction cardiaque semble aussi être affectée par le SDM (Hetzer et al., 2015). En effet, certains patients présentent des altérations mécaniques et électrophysiologiques. Des valvulopathies mitrale et aortique sont également fréquemment retrouvées chez les patients SDM (Hetzer et al., 2015).

1. Généralités

Grâce à l'avènement des techniques échocardiographies comme le *speckle tracking imaging* et du développement de l'électrophysiologie, des atteintes mécaniques myocardiques et des défauts de conduction de l'onde de dépolarisation au niveau du cœur ont pu être mises en évidence chez le patient SDM (Johnson, 1989; Radford & Izukawa, 1977; Stuart & Williams, 2007). Le myocarde étant constitué d'un vaste réseau de fibrilline 1, une altération de cette dernière est susceptible d'engendrer des perturbations organiques (Robinson et al., 1985; Stuart & Williams, 2007).

2. Conséquences cardiaques du syndrome de Marfan

Différentes atteintes cardiaques ont été mises en évidence dans le cadre du SDM. Elles peuvent être de type structurel et affecter notamment les valves cardiaques. Ces altérations valvulaires peuvent être la source d'altérations mécaniques du myocarde ventriculaire (Mas-Stachurska et al., 2021). Les valvulopathies sont les atteintes les plus fréquemment retrouvées dans le SDM. On retrouve notamment des altérations des valves mitrale et tricuspide, mais aussi des valves sigmoïdes aortiques.

La valve mitrale permet d'éviter le retour du sang du ventricule gauche à l'oreillette gauche. La valve mitrale est maintenue par un cordage permettant le mouvement de va-et-vient du feuillet. Dans le syndrome de Marfan, il est souvent observé une distension de ce cordage qui est essentiellement constitué de tissu conjonctif. Lors de cette distension de cordage, la valve ne se referme plus correctement et cela crée un prolapsus. La conséquence, et une surcharge de travail du ventricule gauche (Judge et al., 2011; Zeigler et al., 2021).

La valve aortique a pour fonction d'empêcher le sang de retourner dans le cœur et permet ainsi la continuité fonctionnelle de l'activité cardiaque. Dans le syndrome de Marfan, la dilatation de l'aorte favorise un reflux du sang de l'aorte vers le ventricule gauche après la systole ventriculaire (Niwa, 2018). La conséquence est également une augmentation du travail cardiaque (Niwa, 2018).

En parallèle des altérations valvulaires, des atteintes myocardiques ont également été retrouvées chez les patients SDM. Des auteurs (Rahman et al., 2015) ont montré une

corrélation entre la gravité de la mutation génétique et l'atteinte cardiaque. En effet, la fibrilline-1 est aussi un composant essentiel de la matrice extracellulaire myocardique (Cook et al., 2014; Mas-Stachurska et al., 2021; Rahman et al., 2015). Par ailleurs, cette matrice permet une transmission de la puissance de la contraction du myocarde par ses fibres élastiques (De Backer et al., 2006; Rahman et al., 2015; Vracko et al., 1990). Lorsque la fibrilline-1 est altérée, il se produit une surexpression des TGF- β dans la matrice extracellulaire du myocarde conduisant à des altérations de la structure myocardique et notamment du réarrangement des fibres circonférentielles plutôt que longitudinales et à une mécanosignalisation anormale de cardiomyocytes les auteurs (Cook et al., 2014).

Dans l'évaluation de la structure cardiaque, l'échographie reste à ce jour la technique la plus utilisée chez les patients Marfan. Cependant, des auteurs tels que Cook *et al.* (2014) et (Rahman et al., 2015) ont proposé une évaluation supplémentaire en utilisant la technique du *speckle tracking*. Cette technique consiste à suivre les *speckles*, (*i.e.*, points d'acoustic backscatter) dans les images d'échocardiographie afin de mesurer les mouvements et les déformations du myocarde au cours de la contraction cardiaque. Elle permet ainsi d'évaluer la fonction ventriculaire gauche, notamment la fraction d'éjection, la déformation longitudinale (déformations dans la direction longitudinale (*i.e.*, parallèle à l'axe du ventricule)).et circonférentielle (déformation dans la direction circonférentielle (*i.e.*, autour de la circonférence du ventricule)), ainsi que d'autres indicateurs de la fonction cardiaque, tels que la vitesse de déformation, le temps de dépolarisation, la vitesse d'onde de contraste et l'éjection systolique totale (Lotti et al., 2021).

Cette technique est considérée comme non invasive, rapide et fiable pour évaluer la fonction cardiaque. L'ajout de cette évaluation à l'échographie traditionnelle peut être bénéfique pour la détection des pathologies cardiaques primaires chez les patients atteints du syndrome de Marfan.

En effet, une analyse multivariée, associant les évaluations de la fraction d'éjection ventriculaire gauche et de la déformation circonférentielle obtenues par échocardiographie 3D, a mis en évidence une relation entre la gravité de la mutation génétique *FBN-1* et l'atteinte cardiaque (Rahman et al., 2015). Les résultats de ces auteurs appuient les données expérimentales récentes dans le modèle murin du SDM, qui ont suggéré l'existence d'une atteinte structurelle et fonctionnelle myocardique liée à la gravité de l'altération de la fibrilline-1 (Cook et al., 2014).

De plus, les auteurs Neptune *et al.* (2003) ont montré que la pathologie myocardique chez les patients atteints de la maladie de Marfan est liée à une altération de la fibrilline-1 au sein de la matrice extracellulaire myocardique. La fibrilline-1 joue un rôle clé dans la transmission de la force de contraction au niveau des sites de jonction entre les cardiomyocytes (De Backer et al., 2006; Vracko et al., 1990) et son altération affecte la fonction du myocarde (García-Izquierdo et al., 2021; Rahman et al., 2015). Des études chez des modèles animaux du SDM ont également montré que la réduction de la quantité de fibrilline-1 dans les cardiomyocytes est associée à une cardiomyopathie dilatée (Cook et al., 2014).

Ainsi, les *speckle tracking* associée à l'échographie traditionnelle semble donc être une méthode intéressante pour détecter une pathologie cardiaque primaire chez les patients Marfan

Enfin, bien que moins fréquentes que les atteintes précédemment décrites, les atteintes cardiaques peuvent également être d'ordre électrophysiologiques d'environ 17% (Yetman et al., 2005). Cela signifie que le SDM peut engendrer des perturbations de la conduction électrique au niveau du myocarde et entraîner particulièrement des fibrillations auriculaires (Stuart & Williams, 2007).

3. Conséquences vasculaires du syndrome de Marfan

3.1. Généralités

Le système vasculaire est un vaste réseau parcourant tout le corps humain. On différencie plusieurs types de vaisseaux, notamment les artères, les artérioles, les veines ou les capillaires qui constituent l'ensemble du système vasculaire. Le système vasculaire permet notamment de distribuer l'oxygène et les substrats énergétiques nécessaires au fonctionnement de tous les organes. Il est important de noter que la constitution de la paroi vasculaire varie selon le calibre de l'artère ou de la veine. Par ailleurs, l'aorte constitue le plus gros vaisseau de tout le système artériel. Elle naît à la base du ventricule et se termine à la vertèbre lombaire numéro 4. Elle débute par les 1/ sinus de Valsalva, 2/ l'aorte ascendante, 3/ la crosse aortique, 4/ l'aorte descendante thoracique et enfin 5/ l'aorte abdominale. Ainsi, en partant du cœur vers la périphérie, les gros troncs artériels (crosse aortique, aorte ascendante, aorte descendante, aorte abdominale) riches en fibres élastiques et en muscles lisses permettent de répartir le flux sanguin vers différents organes (Fhayli et al., 2019).

Enfin, la paroi vasculaire de l'aorte est constituée de différentes couches ou tuniques superposées. De l'intérieur vers l'extérieur on retrouve l'intima, la media et l'adventice. La

constitution des tuniques varie également en fonction des segments anatomiques de l'aorte (Karimi & Milewicz, 2016; Milewicz et al., 2021).

3.2. Différentes tuniques de l'aorte

L'intima est le premier feuillet à l'intérieur de l'aorte et est directement en contact avec le sang (*e.g.* les différentes molécules que le sang transporte ainsi que les métabolites ou les hormones) par une petite couche de cellule endothéliale. L'intima est la plus fine des 3 tuniques. Elle est constituée essentiellement de cellules endothéliales vasculaires et repose sur une couche fine de tissu conjonctif (Karimi & Milewicz, 2016). Cette dernière couche est aussi constituée d'élastine, qui est elle-même, constituée de fibrilline-1 ou de microfibrilles.

La média, qui est une tunique intermédiaire, est située, entre l'intima et l'adventice. Elle est la plus épaisse des 3 tuniques. Elle est constituée d'environ 50 couches alternées de fibres élastiques et de cellules musculaires lisses (CML) (Karimi & Milewicz, 2016). Entre ces lames élastiques, on retrouve des muscles lisses, du collagène, des fibroblastes, de la fibrilline 1, de la fibrille d'élastine et de tissu conjonctif. Les fibres élastiques sont composées d'un noyau d'élastine entouré de microfibrille qui est elle-même est liée aux cellules musculaires lisses par une adhérence de plaque dense (focale) (Karimi & Milewicz, 2016). Ainsi, les CML, la lame élastique qui est constituée elle-même de fibres élastiques constitue l'unité lamellaire (Clark & Glagov, 1985; Wolinsky & Glagov, 1967). L'unité lamellaire est considérée comme la partie fonctionnelle et structurelle de la média (Pezet et al., 2009; Pinard et al., 2019). Il a été aussi observé que le nombre de CML est plus proportionnel au diamètre de l'aorte et est dépendant du poids et de la taille de l'individu (Karimi & Milewicz, 2016).

L'adventice est la couche la plus externe de l'aorte et elle est constituée principalement de collagène et contient le *vasa vasorum* et le *nervi vasorum* (Tedgui, 1994). Le collagène lui confère une grande capacité de résistance.

3.3. Propriétés mécaniques de l'aorte

La vasomotricité permet au système artériel de faire varier les pressions artérielles générées par la contraction cardiaque. En effet, grâce à leur faculté à se dilater (vasodilatation) ou à se contracter (vasoconstriction) et grâce à la compliance du vaisseau aortique, il est déjà possible de réguler les pressions artérielles générées par le cœur.

La compliance de l'aorte lui permet de faire « tampon » aux pressions artérielles avec sa capacité à emmagasiner les pressions, notamment celles des contractions en phase systolique (Karimi & Milewicz, 2016; Milewicz et al., 2021; Wipff et al., 2007). Cette fonction est connue aussi sur le nom d'effet Windkessel. C'est la capacité à réguler un flux discontinu en influx continu. En effet, l'aorte a la capacité de stocker un peu plus de 50 % du volume systolique pendant une systole et ainsi de rendre le flux sanguin, issu du ventricule gauche, moins pulsatile et moins élevé en pression.

Plus précisément, la média aortique est certainement la couche la plus élaborée et la plus épaisse permettant ce mécanisme de compliance lors des différentes variations de pression artérielle (Bezie, 1998). Les CML permettent un mécanisme vasoactif et permettent de modifier le calibre de l'aorte. De plus, l'élastine et le collagène ont un mécanisme passif opposé l'une à l'autre, c'est-à-dire que l'élastine permet l'étirement de l'aorte, tandis que le collagène pose des limites à cet étirement et permet le retour au diamètre normal de cette

dernière (Karimi & Milewicz, 2016; Pezet et al., 2009). Ainsi, l'extensibilité est dépendante des composants de la matrice (des matériaux cellulaires).

Outre les influences du système nerveux autonome dans la régulation de la vasomotricité de l'aorte, l'unité contractile élastine et les CML sont nécessaires à la mécanotransduction, c'est-à-dire, à la capacité de convertir des stimuli mécaniques en messages biochimiques interprétables par les CML. Ainsi, la stimulation mécanique, notamment la pression artérielle (*e.g.* pression transmurale) est véhiculée par l'intégrine de l'élastine. Cette protéine transmembranaire joue un rôle d'organisateur spatial et fait le lien entre les filaments d'actine et la matrice extracellulaire (fibronectine de la MEC) (Huang et al., 2001). Grâce à l'intégrine, un signal biochimique va être véhiculé jusqu'aux CML permettant ainsi la régulation de la vasomotricité de l'aorte en fonction des variations de la pression artérielle.

Rôle et fonction mécanique de l'aorte (absorption de la pression artérielle)

Dans un état de basse pression artérielle, l'artère a un effet viscoélastique, dans ces basses pressions les contraintes exercées sur les matériaux dans la laminaire sont essentiellement l'élastine et la microfibrille (jouant un rôle de renfort des tissus fibreux) (Humphrey et al., 2014; Milewicz et al., 2021). Il a été mis en évidence que la lame élastique joue un rôle déterminant dans la capacité à s'étirer dans une phase de repos (*e.g.* de faible extensibilité) (Fhayli et al., 2012). Ainsi, les CML sont peu sollicitées dans cette phase. Par ailleurs, le collagène est impliqué dans la rigidité à chaque extension (étirement). Dans une phase où la pression artérielle augmente, les fibres de collagène seront, quant à elles, de plus

en plus impliquées lors des déformations importantes (Pezet et al., 2009; Samila & Carter, 1981).

Dans un état d'augmentation des pressions artérielles, l'élastine absorbe les variations de pression et permet d'augmenter la capacité de l'aorte à se déformer lors des tensions maximales. En parallèle, le collagène limite cette extension permettant ainsi d'éviter des dégâts irréversibles (anévrisme, dissection, rupture)(Jones et al., 2022; Laurent, 1997; Milewicz et al., 2017).

La cellule musculaire lisse joue un rôle principal dans le système vasoactif (*e.g.* diamètre de l'aorte). Ainsi, les CML peuvent faire varier le diamètre de l'aorte et les tensions pariétales en fonction des forces exercées sur sa paroi (*e.g.* paroi de l'aorte). Cet effet est déterminé par la loi de Laplace (la lame élastique est capable d'équilibrer la différence de pression transmurale ou ΔP delta de pression, P_i pression interne et P_e (pression externe) soit $\Delta P = P_i - P_e$. On peut déterminer, la qualité de l'artère par la relation contrainte et déformation (Laurent, 1997).

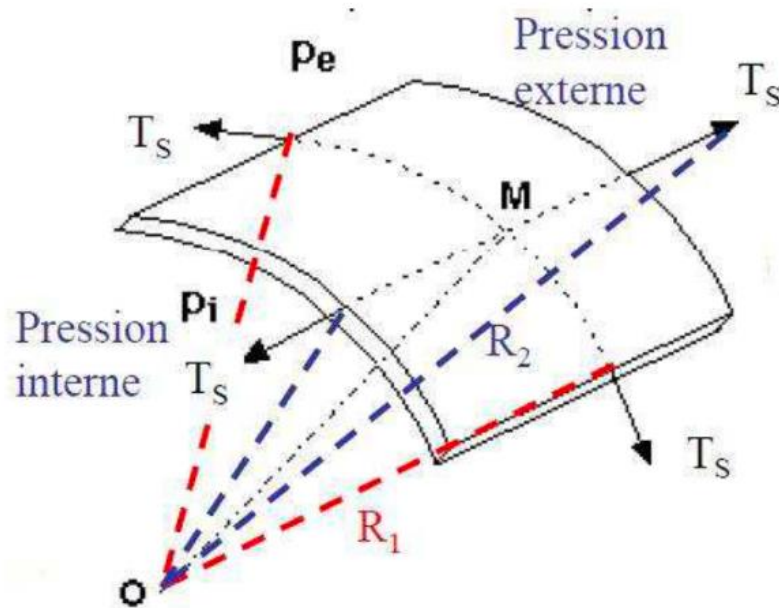


Figure 9 : Loi des mécaniques des fluides.

$$\text{Formule de Laplace ou } \Delta P = T_s \times \frac{(1+1)}{R}$$

R_1 et R_2 sont les rayons de courbure et T_s tension de courbure

Nous notons deux faits intéressants. Premièrement, l'unité élastine-contractile est la liaison de l'unité actine-myosine aux plaques denses qui constituent à la fois un mécanisme structurel, mais aussi fonctionnel assurant ainsi une connexion entre les cellules musculaires lisses et l'élastine. Elle constitue ainsi la paroi aortique (Davis, 1993; Karimi & Milewicz, 2016). Deuxièmement, ces mêmes mécanismes cellulaires interviennent selon les variations plus ou moins importantes des pressions artérielles. La contribution des fibres élastiques dans la variation intervient essentiellement dans un état de repos, tandis que lors de tensions plus importantes ce sont les fibres de collagènes qui interviennent (Pezet et al., 2009). Ainsi, la compliance élastique (ou élasticité artérielle) permet à travers tous ces matériaux cellulaires de caractériser les propriétés élastiques de l'aorte. Nous pouvons ainsi déterminer la compliance élastique par les variations de pression et de diamètre au cours du cycle

cardiaque. Nous évoquons ainsi, par ces mots, la compliance circonférentielle. La compliance circonférentielle est définie par l'augmentation de la lumière artérielle en réponse en fonction d'une augmentation de la pression (Laurent, 1997). Ainsi, la compliance circonférentielle de la surface de la lumière et le rapport de la distensibilité.

Enfin, il existe des méthodes non-invasives permettant de mesurer la capacité de distensibilité de l'aorte. Il y a notamment le *speckle tracking* ou l'analyse de la vitesse de l'onde de pouls.

1/ le *speckle tracking* vasculaire, est une technique échographique permettant d'évaluer lors de chaque cycle cardiaque, la compliance vasculaire circonférentielle. Elle est représentée par la contrainte temps, la contrainte positive maximale et la contrainte négative maximale. Ces valeurs segmentaires sont réalisées sur l'ensemble des vaisseaux. 2/ la vitesse de l'onde de pouls est la mesure de l'onde de pression qui se propage le long des artères et elle est quantifiée en m/s.

3.4. Conséquences aortiques du syndrome de Marfan

La fibrilline 1, est un composant majeur dans l'unité contractile de l'élastine et la microfibrille principal composant de la MEC. Tout changement dans la quantité ou la qualité structurelle des microfibrilles entraîne une altération des unités contractiles de l'élastine (Karimi & Milewicz, 2016), indispensables à l'intégrité structurelle et à la vasomotricité de l'aorte. Ainsi, les mutations du gène *FBN1* sont susceptibles de provoquer, *in fine*, un anévrisme et une dissection de l'aorte. Pour aller plus loin, voyons à présent comment se produisent les anévrismes et les dissections aortiques, qui pour rappel, sont les facteurs de risque majeurs de mortalité du patient SDM.

L'anévrisme aortique est une dilatation de la paroi de l'aorte. La dilatation peut être d'ordre circonférentiel (*e.g.* segmentaire) ou fusiforme impliquant plusieurs segments (*e.g.* la racine de l'aorte et l'aorte ascendante). Les secteurs aortiques les plus fréquemment touchés par la dilation dans le cadre du SDM sont la racine aortique, et l'aorte ascendante. Par ailleurs, la dilatation peut aussi s'étendre à d'autres secteurs de l'aorte comme l'aorte descendante et/ou abdominale. Selon certains auteurs (Humphrey et al., 2014; Karimi & Milewicz, 2016; Milewicz et al., 2021) l'anévrisme aortique est caractérisé par des fragmentations et une perte des fibres élastiques, l'accumulation de protéoglycanes (*i.e.*, macromolécules avec une propriété hydratative jouant un rôle important dans l'élasticité) et une perte des cellules de la matrice extracellulaire (Tang et al., 2005) pouvant impliquer une perte du nombre d'adhérences focales dans les couches médianes (Karimi & Milewicz, 2016; Tang et al., 2005) et donc un risque accru d'anévrisme. Par ailleurs, une baisse de la densité des CML a également été retrouvée chez les patients SDM à mesure de l'évolution de l'anévrisme (Elbitar et al., 2021).

La dissection aortique est une déchirure des parois internes de l'aorte. De façon générale et dans la plupart des cas, elle est la continuité de l'anévrisme. L'infiltration du sang sous pression dans cette déchirure décolle les feuillets superposés qui constituent la paroi de l'aorte (Tchana-Sato et al., 2018). Elle peut s'étendre dans les mêmes proportions que la dilatation de l'aorte c'est-à-dire de la racine aortique jusqu'à l'aorte abdominale. Il a été proposé de distinguer les formes de dissection en différentes classes. La classification de DeBakey propose la classification anatomique, répertoriée en 3 types en fonction de l'origine de la dissection. Le type I, qui débute son origine dans l'aorte ascendant jusqu'à l'arc aortique. Le type II, situe son origine dans l'aorte ascendante toutefois la dissection reste limitée à

l'aorte ascendante. Enfin, le type III, l'origine de la dissection se situe en aval de la sous-clavière gauche, elle atteint l'aorte thoracique descendante et abdominale (Vincentelli et al., 2011). La classification de Stanford regroupe celle de DeBakey en deux types (A et B). Le type A, constitue un traitement en urgence (*e.g.* traitement chirurgical), tandis que le type B constitue un traitement médicamenteux.

Dans le syndrome de Marfan (SDM), les anomalies cellulaires de la paroi de l'aorte peuvent augmenter le risque de rupture d'anévrisme et de dissection aortique, en particulier pour les formes de type A de la dissection aortique localisées dans la région thoracique (Sun & Feinberg, 2021; Vincentelli et al., 2011).

4. Conséquences pulmonaires du syndrome de Marfan

1. Généralités

Dans le syndrome de Marfan, l'altération génétique touche aussi l'appareil pulmonaire. Environ 60 % à 70% des patients SDM (Tun et al., 2021) présentent des déformations de la cage thoracique (*i.e.*, excavatum, pectus et carinatum), mais aussi des déformations de la colonne vertébrale (*i.e.*, scoliose). Les conséquences directes de ces déformations sont des altérations mécaniques pulmonaires pouvant contribuer à des apnées du sommeil, ou évoquer des pneumothorax spontanés ou récidivant. Dans cette maladie, environ 5 à 11 % des patients souffrent de pneumothorax (Neuville et al., 2015). Ceux-ci sont régulièrement attribués à des anomalies du parenchyme c'est-à-dire à des bulles pulmonaires ou emphysèmes. Ces altérations pulmonaires emphysémateuses principalement dans les lobes supérieurs prédisposent les patients à des pneumothorax (Neuville et al., 2015). Ainsi,

la fonction pulmonaire est affectée, mais aussi les voies respiratoires, le parenchyme pulmonaire et la plèvre (Kolonics-Farkas et al., 2019).

1.1. Syndrome de Marfan et fonction pulmonaire

La fibrilline-1 joue un rôle important dans la fonction pulmonaire (Tun et al., 2021; Wright, 1961). En effet, les fibres élastiques ont un rôle déterminant dans la compliance élastique de la structure pulmonaire. Elles sont abondantes dans le parenchyme pulmonaire (Thomson et al., 2019; Tun et al., 2021). Les anomalies de la microfibrille et des fibres élastiques induites par le SDM vont engendrer une perte d'élasticité dans les poumons pouvant conduire à une fermeture de ces voies. L'obstruction des voies respiratoires par hyperinflation est souvent retrouvée chez le patient SDM et réduit leurs capacités ventilatoires pulmonaires (Corsico et al., 2014a; Maslen & Glanville, 1993; Tun et al., 2021).

De plus, des biopsies pulmonaires ont également démontré une dégradation de la paroi alvéolaire chez des patients SDM (Dyhdalo & Farver, 2011; Koenders et al., 2009; Robbesom et al., 2008; Tun et al., 2021). Cette dégradation est due en partie à la surexpression du TGF- β jouant un rôle délétère dans le développement de l'emphysème dans le cadre du SDM (Mak et al., 2009; Tun et al., 2021).

2. En résumé

Le tissu conjonctif se retrouve affecté par la perte d'élasticité due à l'atteinte de la MEC affectée par la perte de la fibrilline, élément constituant de la microfibrille. Ainsi, la fibrilline est l'élément majeur de la matrice extracellulaire et le principal constituant du tissu conjonctif et de l'organe qui le constitue. On comprend donc qu'on observe des conséquences graves

dans les organes qui sont constitués principalement de fibrilline-1 lors d'une mutation sur le gène codant.

L'altération de la fibrilline-1 a pour conséquence une détérioration des cellules élastiques de l'organe, installant ainsi une rigidité au niveau de l'organe et créant une destruction et un vieillissement prématuré de celui-ci. Les conséquences sont majeures, notamment pour le cœur et le système vasculaire qui se trouvent affectés par cette détérioration cellulaire. **Le cœur** est affecté par l'altération des valves mitrales et aortiques. La valve mitrale peut être présentée comme un prolapsus qui aura été pour conséquence un cordage distendu. Pour la valve aortique, la dilatation de l'aorte trop importante ne permettra plus aux valves de l'aorte d'empêcher le retour du sang et ainsi affecte le travail mécanique du cœur. **Le système vasculaire** est altéré par une atteinte des cellules due à la modification du gène *FBN1* codant pour la fibrilline et touchant ainsi le MEC. Cette conséquence affecte directement les cellules qui composent la structure de ces parois et fragilise les différentes couches (*i.e.*, cellules endothéliales, intima, media), ce qui entraînera l'apparition de dilatation. Cette altération est l'une des plus graves de la maladie de Marfan. **La pression artérielle**; la régulation de la pression artérielle est l'un des principaux rôles du système vasculaire. Ce mécanisme, actif et passif, est altéré par l'atteinte de la protéine produite par le gène *FBN1*. La fibrilline joue un rôle dans l'élastine qui permet la compliance. Un autre gène (*COL*) code le collagène et participe à la contractilité des vaisseaux. Ainsi, ces deux protéines permettent le mécanisme de régulation de la pression artérielle.

Enfin, d'autres cellules, notamment les cellules musculaires lisses, participent à la régulation des pressions dans la partie active du mécanisme de compliance-contraction. Le système vasculaire montre un vieillissement prématuré des cellules qui constituent le système

vasculaire, affectant ainsi son élasticité et installant une rigidité artérielle. Le mécanisme passif est largement dépendant de la fonction élastique des cellules de la fibrilline tandis que le mécanisme actif est quant à lui, plus dépendant des cellules musculaires lisses. Ces deux mécanismes varient en fonction des pressions basses ou élevées. Enfin, la fonction pulmonaire peut être altérée par deux causes. 1/ la déformation squelettique est une contrainte sur la mécanique respiratoire empêchant une ventilation efficace. Les patients Marfan présente dans la plus par des cas un pectus excavatum qui est lié à une croissance anormale des côtes et du sternum. Ensuite, 2/ l'atteinte du tissu conjonctif pulmonaire peut entraîner une diminution de la compliance des parois pulmonaire et suggérer un emphysème naissant, notamment ajoutant une destruction des alvéoles pulmonaires en raison de la défaillance de la fibrilline (Robbesom et al., 2008). Ainsi, on peut conclure que la capacité pulmonaire est réduite chez les patients Marfan.

PARTIE V : IMPACTS DU SYNDROME DE MARFAN SUR LA FONCTION MUSCULAIRE SQUELETTIQUE ET LE SYSTEME OSTEO-ARTICULAIRE

1. Généralité

Les muscles squelettiques représentent la plus grande réserve de protéines du corps et une source d'énergie potentielle pour l'organisme *via* la dégradation des acides aminés (Bonaldo & Sandri, 2013). De plus, les muscles squelettiques sont les moteurs de notre mouvement en permettant de mobiliser les membres et les articulations par leur contraction favorisant notre autonomie dans la vie quotidienne. Enfin, ils contribuent largement au métabolisme global de l'organisme et à la gestion de la masse corporelle. Ce formidable organe que représente le muscle strié squelettique est malheureusement altéré dans sa structure et dans sa fonction dans le cadre du SDM.

1.1. Syndrome de Marfan, et atrophie musculaire

La diminution de la masse musculaire par une décompensation et/ou une atrophie est fréquemment retrouvée chez le patient SDM.

L'atrophie musculaire est définie comme une diminution de la taille des tissus due à un rétrécissement cellulaire (Bonaldo & Sandri, 2013). Les conséquences de l'atrophie musculaire du patient SDM est un dynapénie et des douleurs chroniques (Yin et al., 2021). Ceci impacte fortement la vie quotidienne des patients et également leur qualité de vie.

La diminution de la masse musculaire est un facteur préjudiciable et augmente la morbidité et la mortalité (Abramowitz et al., 2018; Wilkinson et al., 2018). Ainsi, le maintien

d'une masse musculaire par l'AP régulière est crucial dans différents contextes pathologiques, dont le SDM. En effet, la masse musculaire dépend du renouvellement protéique de l'organisme, elle est conditionnée par les voies d'activation qui régulent ce renouvellement de protéines et du renouvellement cellulaire (Sartorelli & Fulco, 2004). La régénération musculaire dépend des cellules myogènes situées dans la lame basale des fibres musculaires. Toutefois, cette hypothèse a été remise en question par d'autres auteurs sur la nécessité de ces cellules lors du maintien de la masse musculaire ou de l'hypertrophie (Bonaldo & Sandri, 2013; McCarthy et al., 2011; Raffaello et al., 2010; Sartori et al., 2009). Ces mêmes auteurs (Bonaldo & Sandri, 2013) ont montré une altération des voies de signalisation et de production protéique permettant la régulation de l'homéostasie cellulaire. Dans le SDM, il semblerait que l'atrophie musculaire soit la conséquence d'une altération des voies de signalisation du TGF- β . Plus précisément, une des voies de signalisation qui serait le plus touchée dans le SDM est la voie des myostatines associée à une altération des protéines SMAD2, SMAD3 (Benke et al., 2013; Bonaldo & Sandri, 2013; Lokireddy et al., 2011; Sartori et al., 2009; Trendelenburg et al., 2009) pour la TGF. En effet, les myostatines sont un facteur de croissance fonctionnant comme un régulateur de la masse musculaire et une expression altérée de cette protéine aura pour conséquence de réduire la masse musculaire, mais aussi la taille des fibres. En effet, les protéines SMAD sont essentielles pour médier la signalisation intracellulaire des myostatines (Forbes et al., 2006; Hayashi et al., 1997; Kollias et al., 2006; Laurentino et al., 2012).

1.2. Syndrome de Marfan et structure musculaire

La fibrilline-1 est très présente dans le tissu musculaire strié squelettique qui est notamment dans l'endomysium et le périomyosium (Behan et al., 2003; Robinson & Godfrey, 2000; Zhang et al., 1995) dérivés du tissu conjonctif (Du et al., 2010). La microfibrille est distribuée dans tout le corps humain et fait partie intégrante de la composante musculaire striée squelettique. Elle permet notamment l'élasticité et la compliance musculaire (*i.e.*, capacité à s'étirer et à se contracter) (Behan et al., 2003).

Certains auteurs avaient réalisé des tests sur la composante musculaire, notamment une évaluation, d'un électromyogramme (EMG). Un autre test plus invasif avait été réalisé notamment par une biopsie musculaire.

Dans l'électromyogramme, les auteurs (Zhang et al., 1995) ont montré des altérations sur la composante musculaire en suggérant une myopathie dystrophique congénitale terminale. Dans la biopsie musculaire, les auteurs (Behan et al., 2003) ont montré des altérations au niveau des cellules de l'endomysium et du périomyosium. La fibrilline de l'endomysium a été difficilement détectable, voire complètement inexistante chez certains patients SDM (figure 10). Le résultat semble similaire, mais de moins grande ampleur concernant la fibrilline du périomyosium (*i.e.*, perte moins importante de la fibrilline).

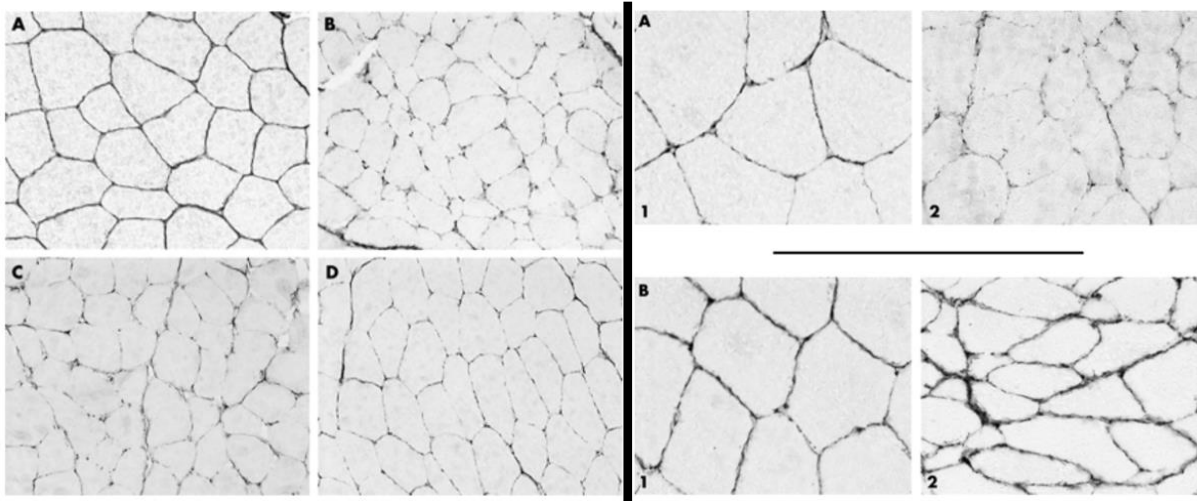


Figure 10 : Biopsies musculaires.

Biopsie musculaire, vaste externe quadriceps et marquage de la fibrilline-1 : A = témoin sain ; B, C, D = patient, Marfan. A1 et A2 = témoins sains ; B1 et B2 = patient Marfan. (*Behan et al., 2003*).

1.3. Syndrome de Marfan et force musculaire

Les anomalies cellulaires présentes à l'intérieur de l'endomysium et du périmysium ont été associées à une réduction de la force musculaire (*i.e.*, dynapénie) ainsi qu'à une baisse de la puissance musculaire, qui est un élément clé de la performance musculaire globale dépendante de l'élasticité musculaire (Behan et al., 2003; Percheron et al., 2007). L'élasticité musculaire offre aux muscles la capacité de se contracter et de se déployer rapidement, permettant ainsi la production de grandes vitesses ou forces en un temps donné. Les anomalies cellulaires musculaires peuvent également contribuer à la réduction de la masse musculaire maigre chez les patients atteints du SDM et peuvent expliquer les douleurs chroniques musculosquelettiques rencontrées chez ces patients (Benke et al., 2013).

Cependant, à ce jour, l'entraînement en renforcement musculaire (AP) est considéré comme un moyen efficace de contrer l'effet de l'atrophie musculaire en stimulant la

croissance musculaire compensatoire par des exercices de renforcement musculaire et une régénération cellulaire (He & Ye, 2020). L'AP peut également ralentir voire inverser l'atrophie musculaire (Wolf et al., 2011). Cependant, il existe peu de données démontrant l'efficacité de l'AP sur l'atrophie et les douleurs musculaires chez les patients atteints du SDM à ce jour.

1.4. Syndrome de Marfan et hyperlaxité articulaire

L'hyperlaxité ou hypermobilité de l'articulation est un trouble qui s'ajoute aux atteintes structurales et fonctionnelles musculaires dans le SDM (Wolf et al., 2011). Les conséquences de cette atteinte articulaire sont l'instabilité de l'articulation et des douleurs ostéo-articulaires (Wolf et al., 2011).

En effet, de manière routinière, les médecins évaluent l'hyperlaxité articulaire des patients SDM *via* le score de Beighton ou BS (Beighton et al., 1973; Kirk et al., 1967).

À ce jour, le traitement le plus approprié contre l'hyperlaxité semble être le renforcement musculaire autour de ou des articulation(s) concernée(s) (Wolf et al., 2011). Là encore, il n'y a pas encore assez de données robustes pour apporter plus de précision sur ce point.

2. En résumé

Aujourd'hui, il est admis que le SDM altère la fonction musculaire et entraîne une diminution importante de la masse musculaire. Ainsi, il engendre une fragilité au niveau des articulations. Cette diminution de masse musculaire participe grandement à une diminution de la force et peut être la cause d'une hyperlaxité des articulations. En effet, la diminution de ces deux composantes musculaires (*i.e.*, masse et force) sont des paramètres importants pour

maintenir une articulation stable et éviter les entorses, entraînant dans les cas les plus graves des ruptures de ligament. La réduction de la fibrilline a ainsi montré son rôle important à participer à la composante musculaire. En effet, la diminution importante de cette protéine impacte le tissu conjonctif, notamment l'endomysium et le périmysium, et peut être responsable de la dégradation du mécanisme de la force musculaire.

Le moyen le plus efficace pour prévenir la diminution de la masse musculaire est l'exercice physique, notamment les exercices de type musculation (Beckwée et al., 2019; Vlietstra et al., 2018). Cela permet d'augmenter la masse musculaire et de renforcer ainsi les articulations pour prévenir une entorse grave. Toutefois, il n'existe aucune étude chez les patients Marfan de musculation malgré les connaissances sur les effets bénéfiques de la musculation sur les articulations. Ce manque d'études est certainement dû aux recommandations internationales et à l'idée que les exercices de musculation pourraient aggraver la pathologie en augmentant le diamètre de l'aorte ou favoriser une dissection.

PARTIE VI : EVALUATION, ENTRAINEMENT ET SYNDROME DE MARFAN : UN ETAT DES LIEUX

1. Évaluations fonctionnelles et syndrome de Marfan

Il existe, à notre connaissance, peu d'études ayant évalué la fonction pulmonaire et la $\dot{V}O_{2max}$ des patients SDM. Une étude a investigué la fonction pulmonaire par spirométrie et la $\dot{V}O_{2max}$ par une épreuve d'effort incrémental (Giske et al., 2003). Une autre étude a évalué la fonction pulmonaire avec spirométrie (Kolonics-Farkas et al., 2019).

Les auteurs (Giske et al., 2003) ont réalisé un test de spirométrie mesurant la capacité vitale forcée (CVF), la capacité vitale totale (CVT), le volume expiratoire forcé durant la première 1^{ère} en seconde (VEMS₁), la ventilation volontaire maximale, le volume résiduel (VR) et la capacité de diffusion pulmonaire (DLCO). Les auteurs (De Soomer et al., 2018) ont comparé ces mesures obtenues chez des patients masculins et féminins SDM avec des valeurs prédictives. Les auteurs avaient observé une augmentation de la CVT de 30 % au-dessus des valeurs moyennes. Le volume résiduel pulmonaire mesuré était deux fois supérieur aux valeurs de référence standard. Le rapport VEMS/CVF a été augmenté de 40%. Le ratio VEMS/CVF a présenté une valeur de 75%, alors que la valeur considérée comme normale se situe au-dessus de 80%. Néanmoins, certains sujets ont montré un rapport VEMS/CVF réduit à 68%, ce qui peut indiquer une obstruction des voies respiratoires. La diffusion de monoxyde de carbone (DLCO) a présenté des valeurs qui sont considérées comme normales, bien que celles-ci se rapprochent des valeurs pathologiques. La mesure de la DLCO était de 35,7 ml/min/mmHg et la valeur prédictive était de 41,3 ml/min/mmHg.

Ces mêmes auteurs ont également soumis les patients à un test d'effort incrémental sur ergocycle (augmentation des charges de 25 ou 50 W, toutes les 3 minutes avec une fréquence de pédalage de 60 tr/m). Les résultats ont montré un $\dot{V}O_{2max}$ moyen de 25.3 ml/kg/min pour les femmes et de 24.4 ml/kg/min pour les hommes et un rapport ventilation maximale et le mouvement ventilatoire maximale de 60% pour les femmes et 48% pour les hommes.

Globalement, les résultats obtenus dans ces études ont montré une diminution de la capacité pulmonaire et fonctionnelle des patients Marfan. De plus, les patients Marfan opérés de la cage thoracique ont montré des altérations encore plus importantes de la fonction pulmonaire.

Kolonics-Farkas et al. (2019) ont quant à eux proposé de réajuster par une équation, les valeurs prédictives en fonction de la spécificité du SDM. Par convention, l'utilisation de l'équation est proposée en ajoutant la taille du patient. Les auteurs ont proposé de remplacer la taille du corps par celle du bras comme précisé ci-après :

Hommes : $H \text{ corrigé (m)} = 68,74 + 0,63008 \text{ Envergure (taille) du bras (m)} - 0,1019A$.

Femmes : $H \text{ corrigé (m)} = 33,14 + 0,79499 \text{ Envergure (taille) du bras (m)}$.

Les auteurs ont montré des différences significatives des deux paramètres évalués $VEMS_1$ en % et CVF en % et en particulier chez les hommes opérés de la cage thoracique. De plus, une corrélation négative entre la CVF, le VEMS et le pourcentage de scoliose a été mise en évidence chez les hommes et les femmes SDM. Ces résultats plus récents renforcent le fait que le SDM induit une baisse de la fonction pulmonaire qu'il sera donc important de prendre en compte pour la prise en charge et le suivi des patients SDM.

Comme pour les points évoqués précédemment, il existe à notre connaissance, deux études ayant investigué des composantes physiques d'endurance et de résistance chez le patient SDM (Giske et al., 2003; Percheron et al., 2007). Le nombre de patients inclus était de 17 patients, 13 femmes et 4 hommes pour l'étude de Giske et al. (2003) et 21 patientes (femmes uniquement) pour l'étude de Percheron et al. (2007).

Dans l'étude de Giske et al. (2003), une cohorte avait été divisée en deux groupes : un groupe contrôle de 18 sujets sédentaires sains (13 femmes et 5 hommes) (contrôle) et un groupe expérimental de 17 patients Marfan (10 femmes et 3 hommes). Les auteurs ont évalué la force musculaire des participants grâce à un appareil isocinétique évaluant le couple degré-vitesse par seconde à deux vitesses différentes (60°/s et 240°/s) pour les muscles fléchisseurs et extenseurs des membres inférieurs. À une faible vitesse (60°/s), les résultats ont montré une tendance à la baisse (-20% en moyenne, ns) de la force des fléchisseurs de la jambe droite chez les patients SDM par rapport au groupe témoin. À une plus grande vitesse (240°/s), la différence entre les deux groupes s'est accentuée et notamment chez les femmes SDM par rapport au groupe contrôle (-48% en moyennent, $P < 0,05$).

Dans l'étude de Percheron et al. (2007), une cohorte de participants a été divisée en deux groupes pour l'évaluation musculaire : un groupe contrôle de sujets sédentaires en bonne santé (n=13 sujets contrôle) et un groupe expérimental de patients atteints de la maladie de Marfan (n=18). Les auteurs ont réalisé différentes évaluations de la force musculaire à l'aide d'un appareil de mesure isocinétique (pic de force, fatigue musculaire, force isométrique, relation force-vitesse).

Les auteurs avaient également réalisé une évaluation de la masse maigre et de la masse grasse des membres inférieurs et corporels et avait mis en évidence le lien étroit entre ces deux évaluations.

Les résultats sur les muscles des membres inférieurs, les auteurs ont montré des corrélations significatives entre la diminution de la masse musculaire et la puissance développée par les quadriceps à 0°/s ($r=0.62$, $P=0.01$), 60°/s ($r=0.62$, $P<0.005$) et 120°/s ($r=0.68$, $P<0.01$) chez les patients Marfan par rapport aux sujets sédentaires.

La masse musculaire des membres inférieurs ($6,4 \pm 0,9$ kg vs $7,2 \pm 0,8$ kg, $P < 0,05$) et du corps entier ($41,7 \pm 5,4$ kg vs $43,9 \pm 3,2$ kg, $P < 0,05$) était significativement réduite chez les patients Marfan par rapport aux sujets contrôle.

En résumé, ces deux études ont mis en évidence une diminution de la force musculaire des patients SDM. Cette composante représente donc un point important pour la prise en charge des patients SDM.

Toutefois, très peu d'études ont ensuite proposé un protocole d'entraînement à la suite de ces évaluations. À notre connaissance, seules 3 études, dont 2 chez l'animal (Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017) et une seule chez l'Homme (Benninghoven et al., 2017), ont proposé des protocoles d'entraînement après des évaluations physiques initiales et cela uniquement pour des exercices de type aérobie de différentes intensités et sans protocole de musculation. L'objectif de ces études était d'observer l'influence de l'intensité de l'entraînement sur la qualité de vie, pour le modèle humain et l'effet sur le système cardiovasculaire pour le modèle animal du SDM.

2. Programme d'entraînement et modèle animal du syndrome de Marfan

Mas-Stachurska *et al.*, (2017) ont travaillé sur le modèle animal de souris transgénique MF *FBN1* (C1039G/+). Ces auteurs ont réalisé un protocole d'entraînement à intensité modérée avec un groupe de témoin sédentaire sain (n= 11), un groupe témoin Marfan (n= 9) puis un groupe expérimental entraînement sain (n=10) et enfin un groupe entraînement Marfan (n=10). La durée de cet entraînement était de 5 mois. La durée de la séance d'entraînement sur tapis roulant était de 60 minutes à une vitesse de 20 cm/s représentant une intensité vigoureuse pour le groupe entraînement.

Gibson *et al.* (2017) ont, quant à eux, proposé différentes modalités d'entraînement utilisant le même modèle animal MF *FBN1* (C1039G/+) (n = 12). Les animaux ont été comparés à un groupe contrôle (n = 16). La durée des entraînements était de 5 mois avec 5 séances par semaine de 30 minutes. Les intensités de course étaient de 65%, 75% et 85 % de la $\dot{V}O_{2max}$.

Auteurs	Modèle	$\dot{V}O_{2max}$ %	Pente °	cm/s	m/min	km/h
(Mas-Stachurska <i>et al.</i> , 2017)	murin	n	12	20	-	0.7
(Gibson <i>et al.</i> , 2017)	murin	55	n	13	8	0.5
		65	n	16	10	0.6
		75	n	25	15	0.9
		85	n	33	20	1.2

Tableau 1 : études avec un programme d'entraînement menées sur un modèle animal du syndrome de Marfan.

n = Information non communiquée, pente = inclinaison en degré. Les vitesses ont été uniformisées selon les unités de mesure, centimètres par seconde (cm/s), mètres par minute (m/min) et kilomètres par heure (km/h). Les valeurs sont reportées selon les informations communiquées et selon le pourcentage du volume d'oxygène maximal ($\dot{V}O_{2max}$).

3. Programme d'entraînement chez les patients Marfan

Benninghoven et al. (2017) ont réalisé leur recherche auprès de 18 patients atteints du syndrome de Marfan dont une mutation de Loeys-Dietz. Les patients ont été recrutés 4 mois post opération (*i.e.*, remplacement d'un segment l'aorte ou valve aortique) et un état de santé selon la classification NYHA inférieur à III. Finalement 12 patients ont été inclus dans l'étude sans randomisation. Il n'y avait pas de groupe contrôle dans cette étude. La fréquence cardiaque d'entraînement cible et la pression artérielle maximale ont été mesurées à l'effort. Le critère d'arrêt de l'effort a été fixée à une pression artérielle systolique de 160 mmHg. Les auteurs ont proposé le protocole d'entraînement suivant : 1/ un entraînement sur ergomètre de 30 minutes par jour, 2/ de la gymnastique 60 minutes 4 fois par semaine 3/ un entraînement physique (musculature) 3x60min par semaine et 4/ une marche nordique 3 fois 30 minutes par semaine. La durée des cycles d'entraînement était de 3 semaines au total, soit 5 entraînements par semaine. De plus, ces auteurs ont proposé d'intégrer dans leur protocole d'entraînement, une dimension psychothérapeutique individuelle, sous forme d'éducation thérapeutique proposant la « vie au travail » et « l'alimentation ».

4. Impacts bénéfiques de l'entraînement et syndrome de Marfan

4.1. Amélioration des fonctions cardiorespiratoires et musculaires

Dans le modèle animal MF *FBN1* (C1039G/+), les auteurs ont démontré des améliorations de la capacité physique des souris par une augmentation de leurs distances parcourues tout au long du protocole.

Dans l'étude de Gibson et al. (2017), les auteurs ont évalué les capacités cardio-respiratoires en pré-entraînement sans pour autant les réévaluer en fin d'entraînement aérobic de différentes intensités. Toutefois, tout au long du protocole, les auteurs ont montré des différences sur les distances parcourues pour les groupes entraînement témoin et Marfan. Le groupe entraînement Marfan avait une capacité cardio-respiratoire diminuée et parcourait moins de kilomètres par jour en début de protocole par rapport au groupe entraînement témoin (Groupe sourie Marfan 2,51 pour le 1^{er} mois et 3,70 pour le second vs. pour le Groupe sourie témoin 4,66 pour le 1^{er} mois et 5,01 pour les 2^{ème} mois). Il est à noter que ces différences se sont atténuées progressivement dans le temps pour retrouver des capacités cardio-respiratoires et des distances parcourues proches de celles du groupe témoin.

Dans l'étude, de Mas-Stachurska et al. (2017), la capacité musculaire avait aussi changé pour le groupe entraîné Marfan en post-entraînement de type aérobic sur tapis roulant avec une pente de 12°. L'état oxydatif des fibres musculaires s'était amélioré dans ce groupe sans pour autant observer une amélioration sur la densité capillaire dans les muscles investigués.

Chez l'Homme, les auteurs ont montré une amélioration des capacités physiques des patients Marfan à la suite du programme d'entraînement (Benninghoven et al., 2017). Il a été rapporté des effets significatifs sur les paramètres de la puissance maximale développée sur ergomètre (+0,77W/kg \pm 0.23W/kg, P<0.001). Cela montre une augmentation de 42 % d'amélioration ainsi qu'une augmentation de la distance de marche de 39 % (2356 m \pm 666 m, P<0.05).

4.2. Amélioration de la structure de l'élastine dans la paroi de l'aorte

Des colorations au Van Gieson, rouge picosirius ont été réalisées sur des coupes de paroi aortique afin d'observer l'état structurel des fibres élastiques dans les différents groupes d'animaux, contrôles et expérimentaux.

Gibson et al. (2017), ont montré des différences significatives de l'architecture des fibres élastiques de la paroi aortique ascendante dans le groupe de souris sédentaires Marfan par rapport au groupe de souris contrôle sédentaire. Concernant les forces et contraintes sur les parois artérielles, les souris entraînées ont montré une meilleure résistance ($\approx 1500 \text{mN} \cdot \text{mm}^{-2}$) contre le groupe témoin Marfan ($\approx 950 \text{mN} \cdot \text{mm}^{-2}$) ($P = 0,009$).

Concernant la longueur des fibres élastiques, aucune différence n'a été démontrée entre les groupes sédentaires et entraînés. Il a été démontré que le groupe de souris contrôle sédentaire présentait une longueur des fibres élastiques plus importante que celle des souris du groupe Marfan sédentaire (+50%, $P < 0.001$). En revanche, l'entraînement a augmenté significativement la longueur des fibres élastiques dans l'aorte ascendante des souris Marfan (+50%, $P < 0.001$) à la hauteur de celle des animaux contrôles (sédentaires et entraînés).

De plus, concernant le nombre de segments des fibres élastines, aucune différence significative n'a été démontrée entre les groupes sédentaires et entraînés contrôles. Il a été démontré que le groupe de souris contrôle sédentaire présentait un nombre de segments significativement plus petit que celui du groupe Marfan sédentaire (-8, $P < 0.0001$). En revanche, l'entraînement a diminué significativement le nombre de segments de fibres élastine des souris Marfan (-6, $P < 0.001$) à la hauteur de celui des animaux contrôles (sédentaires et entraînés).

Par ailleurs, concernant le pourcentage d'élastine sur la surface totale de coupe aortique, aucune différence significative n'a été démontrée entre les groupes sédentaires et entraînés contrôles. Il a été démontré que le groupe de souris contrôle sédentaire présentait un pourcentage plus élevé que celui du groupe Marfan sédentaire ($\approx +15\%$, $P < 0.0001$). En revanche, l'entraînement a augmenté significativement le pourcentage d'élastine des souris Marfan ($\approx +20\%$, $P < 0.0001$) à la hauteur de celui des animaux contrôles (sédentaires et entraînés).

Enfin, les auteurs ont évalué l'effet de l'intensité de l'entraînement sur ces différents paramètres. Il a été démontré que les intensités comprises entre 55 et 65 % de la $\dot{V}O_{2max}$ engendraient des effets significatifs en termes d'augmentation de la longueur de la fibre élastique ($\approx +80 \mu m$, $P \leq 0.0001$) et de réduction du nombre de segments de fibres élastine (≈ -10 , $P < 0.01$). Les intensités supérieures (75 à 85 %) n'engendraient pas de meilleurs résultats sur ces deux paramètres.

En résumé, cette étude a montré des améliorations significatives après un protocole d'entraînement sur l'architecture des fibres élastiques de l'aorte.

Dans leur étude, Mas-Stachurska et al. (2017) ont montré que, quel que soit la condition expérimentale (sédentaire ou entraînée), les souris Marfan présentaient des ruptures de la lamina élastique ($\approx +50\%$, $P < 0.0001$) et une fibrose de la paroi vasculaire aortique ($\approx +35\%$, $P < 0.01$) plus importante par rapport aux souris contrôles. Ces résultats semblent démontrer que le SDM induit une altération de la paroi vasculaire aortique la rendant plus fragile et potentiellement plus propice au développement d'un anévrisme chez l'animal.

4.3. Amélioration de la structure de l'aorte et de la vasomotricité

Les deux études menées chez l'animal ont démontré des effets de l'entraînement sur le diamètre aortique et le taux de dilatation aortique. En effet, il a été montré que l'entraînement entraîne une réduction significative du diamètre aortique chez les souris atteintes de Marfan ($\approx -0,20$ mm, $P < 0,0001$) selon Gibson et al. (2017), ainsi qu'une réduction de la dilatation aortique ($\approx -50\%$, $P < 0,01$) selon Mas-Stachurska et al. (2017) par rapport au groupe de contrôle composé de modèles murins atteints de Marfan sédentaires.

Cependant, dans étude publiée par Mas-Stachurska et al. (2017), le diamètre aortique a été constaté pour être significativement augmenté chez les modèles murins atteints de la maladie de Marfan, sédentaires et entraînés, par rapport aux groupes de contrôle sédentaires et entraînés (moyenne de $+0,5$ mm, $P < 0,001$). Tandis que Gibson et al. (2017) n'ont rapporté une augmentation significative du diamètre aortique que chez les modèles murins sédentaires atteints de la maladie de Marfan en comparaison avec les modèles murins de contrôle (moyenne de $+0,2$ mm, $P < 0,0001$)."

Par ailleurs, Gibson et al. (2017) ont observé des différences significatives dans la réponse de la contractilité des muscles lisses vasculaires aortiques entre les deux groupes. Ils ont observé une réduction de la force maximale contractile chez les souris sédentaires Marfan par rapport aux souris contrôles sédentaires. Toutefois, après une injection de KCl, aucune différence n'a été observée entre ces deux groupes. Cela semble montrer qu'il n'y a pas d'altération de la dépolarisation membranaire induite par le calcium dans les cellules musculaires lisses aortiques chez les souris Marfan. Néanmoins, les auteurs ont observé une altération des mécanismes de contraction et de relaxation, après avoir injecté de la

phényléphrine et du L-NAME. En effet, il a été rapporté une diminution de la sensibilité aux réponses de vasoconstriction et de vasodilatation après injection des substances (phényléphrine et L-NAME respectivement). Cela semble démontrer que le SDM altère la vasomotricité aortique chez l'animal.

Chez l'Homme, Peres et al. (2010) ont proposé d'évaluer les propriétés, hémodynamiques (les pressions artérielles), mécaniques de l'aorte (distensibilité) lors d'un exercice aigu (effort sous-maximal). L'objectif était d'observer si les exercices à effort sous-maximal pouvaient comporter un risque pour le patient Marfan. Leur protocole consistait à utiliser la vitesse d'onde de pouls (VOP) en pré et post-effort avec un exercice de type « aérobic sous-maximal sur ergocycle ». Les résultats n'ont pas montré de différence significative sur les réponses mécaniques du système vasculaire (distensibilité) ou hémodynamique par rapport au groupe témoin. Les auteurs ont conclu que les exercices à intensités sous maximales, ne comportaient pas de risque supplémentaire pour les patients atteints du syndrome de Marfan. Les auteurs proposent que les patients puissent réaliser un suivi d'entraînement en AP afin de bénéficier de tous les effets protecteurs d'un protocole en AP et pourraient ainsi permettre d'améliorer leur qualité de vie.

4.4. Amélioration du taux de protéines de la paroi aortique

Il a été démontré, que les taux de métalloprotéines matricielles 2 et 9 (MMP-2 et MMP-9) dans la paroi vasculaire aortique étaient plus élevés chez les souris Marfan par rapport aux souris contrôles (Gibson et al., 2017). Lors du protocole d'entraînement, les auteurs ont montré que seule l'intensité de 55% de la $\dot{V}O_{2max}$ permettait de réduire significativement

l'expression des protéines MMP-2 et MMP-9 (≈ -75 signal d'intensité $P < 0,035$) et ≈ -40 signal d'intensité $P < 0,014$) contre les groupes sédentaires Marfan.

La perturbation de ces protéases est l'une des causes principales de l'altération de la paroi aortique. Leur diminution permet de réguler la balance des TIMP et d'éviter l'altération de la matrice extracellulaire qui aura une déstructuration de l'architecture des fibres de la paroi aortique.

De manière intéressante, (Gibson et al., 2017), ont proposé un score bénéfique de la modalité d'entraînement moyenné sur trois mesures de la fonction et de la structure de la paroi aortique dans le modèle murin du syndrome de Marfan. Pour cela, ils ont utilisé la longueur des fibres élastiques, la fragmentation de l'élastine et l'élasticité de la paroi aortique. Les auteurs ont montré, par ce score, que la modalité d'entraînement à 55 % de la $\dot{V}O_{2max}$ semblait être l'intensité la plus efficace pour améliorer la structure de la paroi aortique, le diamètre et la vasomotricité de l'aorte.

Ainsi, les différents résultats de la littérature chez l'animal suggèrent que l'entraînement le plus approprié pour les patients atteints du syndrome de Marfan devrait avoir des intensités légères à modérées (Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017).

4.5. Activité physique et effets bénéfiques dans les maladies artérielles

Le bilan actuel de la littérature scientifique et le trop faible nombre d'études ne permettent pas de déterminer des modalités d'entraînement précises pour une application routinière en clinique afin d'améliorer la prise en charge du patient SDM. Néanmoins, il est plus certain que l'AP régulière a un rôle crucial dans la prévention de la dissection aortique chez les patients SDM en association avec une prise en charge clinique basée sur la

prescription d'un traitement avec des bêtabloquants et la surveillance annuelle du diamètre de l'aorte (Erbel et al., 2014). En effet, comme indiqué par les nouvelles lignes directrices 2020 sur la cardiologie sportive et l'exercice chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) (Pelliccia et al., 2021), la prescription d'une AP régulière est très bénéfique pour les patients atteints de maladies cardiovasculaires et réduit leur mortalité. Chez les patients atteints d'aortopathie, l'AP régulière a un effet positif sur l'hypertension et le risque futur concomitant de dissection. De plus, l'AP régulière semble être bien tolérée chez les patients SDM et a induit des effets physiques bénéfiques (Benninghoven et al., 2017).

Cependant, à notre connaissance, il s'agit de la seule étude d'une petite cohorte prospective existante menée chez ces patients et il n'existe pas d'essais contrôlés randomisés ni de données prospectives concernant les risques d'une pratique plus intensive de l'AP chez les patients SDM.

Enfin, l'entraînement à domicile pourrait représenter une nouvelle méthode alternative de prise en charge des patients SDM. En effet, il a été démontré que la surveillance de la fréquence cardiaque et les plateformes internet étaient des outils efficaces pour la prise en charge des patients après une maladie coronarienne en améliorant leur condition physique cardiorespiratoire après un programme à domicile de 12 semaines (Batalik et al., 2020).

5. En résumé

L'exercice physique est considéré comme bénéfique pour les pathologies chroniques, en particulier les troubles cardiovasculaires, selon les recommandations internationales. Cependant, pour le syndrome de Marfan, les recommandations sur l'exercice physique restent incertaines. Bien que l'activité physique à faible intensité soit généralement considérée comme acceptable, les bénéfices ne sont pas optimaux en comparaison avec des protocoles d'entraînement à intensité modérée à élevée. Cela est dû à la crainte d'une augmentation de la pression artérielle qui pourrait entraîner une aggravation de la pathologie, en particulier par la dissection aortique. Ces réserves sont dues à la crainte d'une augmentation élevée des pressions qui favoriserait un risque probable d'aggravation de la pathologie, notamment les dissections.

Par ailleurs, les différentes études sur l'Homme ou sur le modèle animal ont permis de mettre en évidence l'impact de la maladie de Marfan sur l'état fonctionnel des patients. Lors de la mise en place de protocoles d'entraînement sur le modèle animal, les auteurs avaient montré d'excellents résultats en améliorant le système vasculaire, notamment par un remodelage structurel des cellulaires des parois aortiques. Ils avaient montré une réduction significative du diamètre de la dilatation de l'aorte. Cela a été seulement possible en réalisant des exercices avec des intensités modérées.

Chez l'Homme, l'AP proposée a été réalisée à de faibles intensités et a montré des effets bénéfiques, notamment sur la qualité de vie des patients dans la dimension « Fonction Physique ».

Ainsi, l'AP peut être réalisée en toute sécurité et pourrait permettre de faire bénéficier aux patients de meilleurs résultats sur les composantes physiologiques et psychologiques si les intensités sont augmentées à des intensités modérées à intenses.

C'est dans ce contexte que se place ce travail de recherche de doctorat.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Ce travail de doctorat s'appuie sur des recherches bibliométriques, méthodologique et clinique. Ce travail a fait l'objet de 3 publications scientifiques. Ces trois études sont présentées dans la Figure 11.

Tous les travaux ont été réalisées à l'hôpital Bichat-Paris au centre de référence Marfan et à l'Institut des Sciences du Sport Santé de Paris (URP3625 – I3SP) de l'UFR STAPS de l'université Paris Cité.

Étude n°1, l'objectif de cette étude était de dresser un état de l'art de la littérature scientifique en lien avec l'entraînement, les explorations fonctionnelles et le syndrome de Marfan.

Étude n°2, l'objectif de cette étude était de proposer une approche expérimentale comprenant un programme d'entraînement personnalisé et des explorations fonctionnelles spécifiques pour la prise en charge des patients Marfan. Ceci dans le but de décrire les potentiels bénéfiques de cette prise en charge innovante ainsi que son caractère faisable et sécuritaire.

Étude n°3 Objectif de cette 3ème et dernière étude est de 1/ démontrer les bienfaits de l'entraînement personnalisé sur la qualité de vie et les paramètres fonctionnels cardio respiratoire et musculaire. 2/ démontrer les caractéristiques faisable et sécuritaire pour une prise en charge par l'AP adaptée.

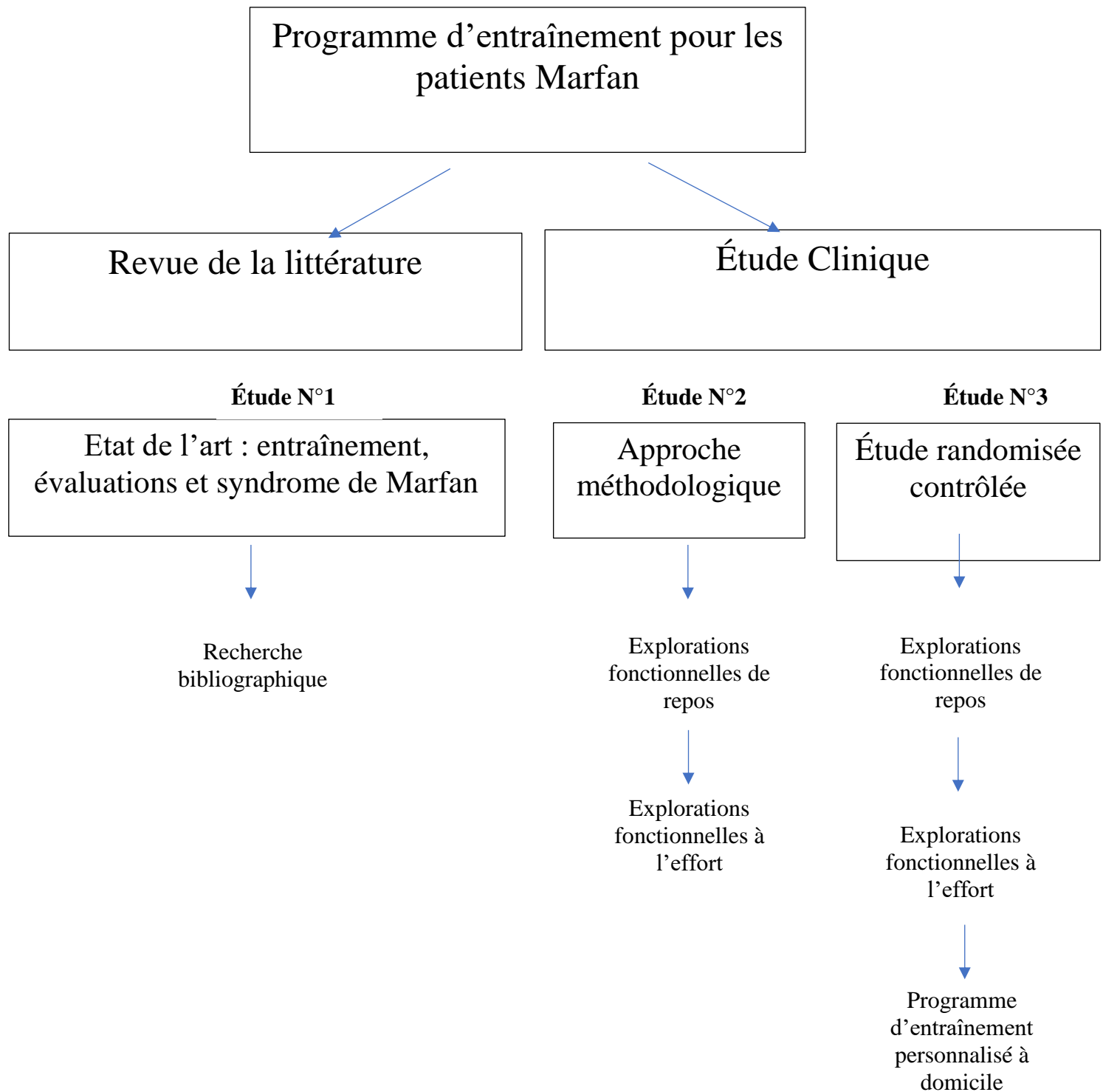


Figure 10: Schéma récapitulatif des études réalisées dans le cadre de ce travail doctorat.

1. Méthodologie spécifique de l'étude n°1

Tous les articles sélectionnés ont été publiés dans la revue de littérature scientifique. Tous les articles ont été sélectionnés par les chercheurs en physiologie de l'exercice et les cardiologues de la revue. Les références, en doublon, ont été supprimées. Les études étaient sélectionnées si elles étaient menées sur les patients Marfan ou sur le modèle animal SDM. Nous ajoutons l'étude seulement si elles étaient un protocole d'entraînement ou une évaluation fonctionnelle de repos et/ou à l'effort.

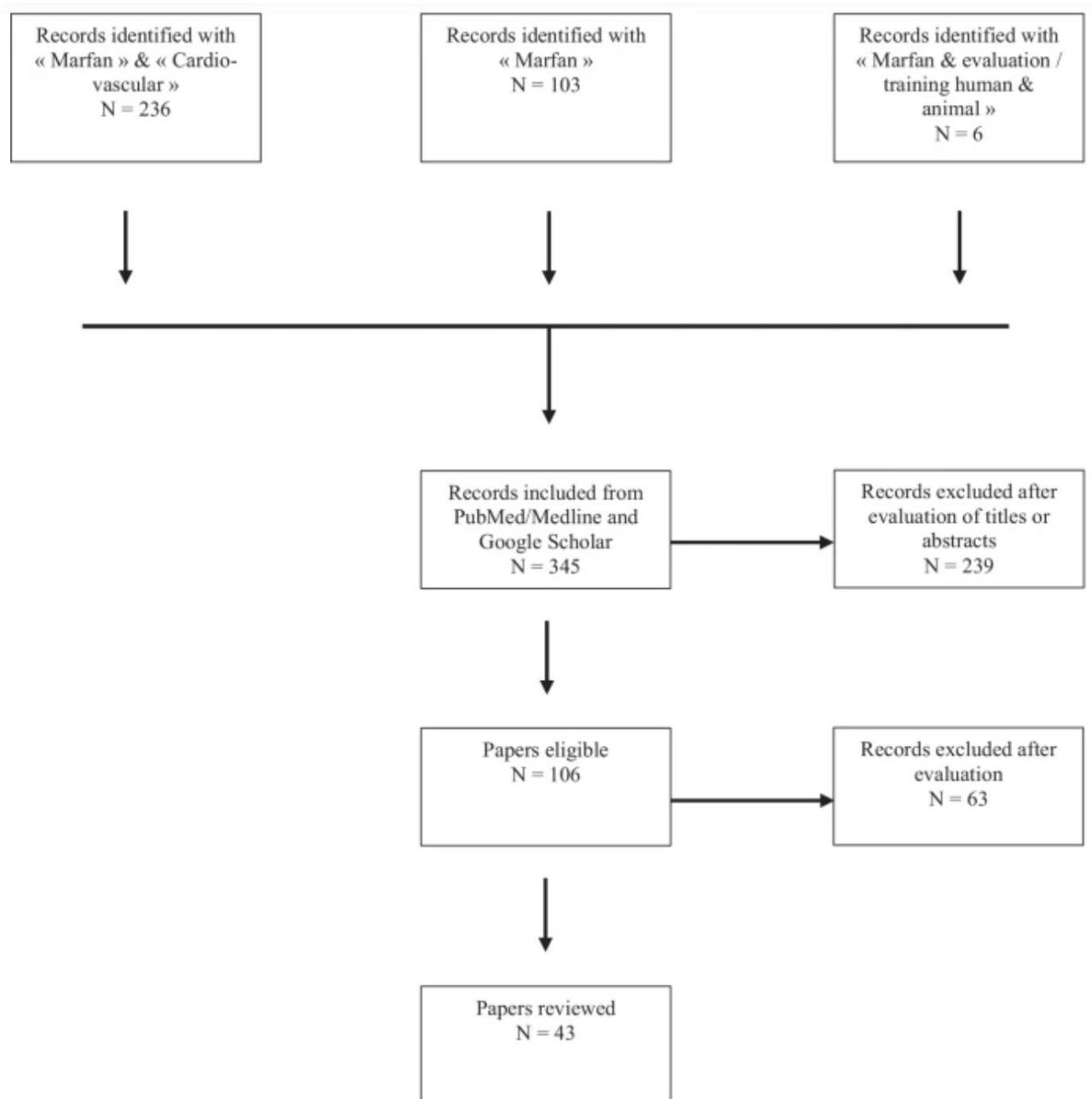


Figure 11: Processus de la sélection des articles dans l'étude de n°1.

2. Méthodologie spécifique des études n°2 et n°3

2.1. Population

L'étude incluait 70 patients atteints du syndrome de Marfan, âgés de 18 à 75 ans, composés de 55 femmes et 15 hommes, avec ou sans antécédent de chirurgie. Douze patients ont été exclus. Les patients opérés inclus dans l'étude étaient au nombre de 4, répartis dans les deux groupes (3 hommes et 1 femme). Tous les patients avaient un traitement β -bloquant ou un équivalent si les B bloquants étaient contre-indiqués. Ils ont été inclus seulement s'ils étaient en mesure de réaliser des exercices physiques et une assurance sociale (assurance maladie). Les critères d'exclusion pour la randomisation dans l'étude ont été : les patientes enceintes, les patients atteints de maladies cardiovasculaires non dues au SDM, une dissection aortique, un diamètre aortique > 45 mm (*i.e.*, risque à dissection plus élevé au-delà de 45 mm), une hypertension artérielle de repos non contrôlée (pression artérielle diastolique > 90 mmHg et pression artérielle systolique > 140 mmHg), les personnes qui n'étaient pas joignables par téléphone, qui participaient à un autre projet de recherche, qui refusaient ou qui ne pouvaient pas signer le formulaire de consentement éclairé. Les participants éligibles à la recherche ont été randomisés (en 2/1/1/) en 2 groupes expérimentaux : Groupe 1 (contrôle : pas d'entraînement), Groupe 2 (entraînement aérobie et musculation). Groupe 3 (sujet sain sans entraînement et une seule visite à l'hôpital Paris-Bichat, lors des évaluations). Le programme R, avec des enveloppes à ouvrir lors de la randomisation du patient, va générer une liste de randomisation.

2.2. Évaluations de repos

Les patients ont réalisé les évaluations suivantes avant et après le protocole d'entraînement : **Dans un premier temps**, les patients ont réalisé des évaluations psychométriques par le biais de questionnaires auto-administrés, la qualité de vie (SF-36), et celui de l'AP (IPAQ).

Dans un second temps, les patients ont réalisé des évaluations physiques et physiologiques : i) Électrocardiogramme (ECG) (200S-Cardioline).

ii) Évaluation de la pression artérielle au repos à l'aide d'un tensiomètre électronique (METRONIK®).

iii) Une échocardiographie standard et un Doppler tissulaire ont été effectuées pour évaluer la fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG), le diamètre diastolique (DDFE), l'épaisseur du septum interventriculaire systolique (ESIV), la fonction systolique et diastolique globale du VG (c.-à-d. Ondes S, E et A des parois latérales et septales) et du ventricule droit (VD) (c.-à-d. Onde S, pic TAPSE et E/A), une analyse complète de l'aorte (c.-à-d. anneau, sinus de Valsalva, aorte tubulaire, arc, aorte thoracique descendante et aorte abdominale) et une mesure des diamètres de la veine cave pendant l'inspiration. Enfin du speckle tracking a été réalisé pour évaluer la torsion longitudinale systolique globale (GLS) du VG et du VD.

iv) une évaluation de l'analyse de l'onde de pouls a été réalisée pour mesurer les paramètres suivants avec l'appareil Mobil O Graph® et le pOpmetre® : la vitesse de l'onde de pouls (VOP), la rigidité artérielle, la pression artérielle centrale (systolique et diastolique), et l'index d'augmentation (Aix75).

v) une épreuve fonctionnelle respiratoire (EFR) par spirométrie a été réalisée pour évaluer les paramètres suivants : capacité vitale forcée (CVF), volume expiratoire maximal par seconde

(VEMS₁), VEMS₁/CVF et le débit expiratoire maximal 75 % (DEF75); v) un Holter de type potentiel tardif (CardioScan v12), a été posée par position orthogonale.

2.2.1. Évaluations fonctionnelles cardiaques

2.2.1.1. Évaluation spécifique échographique : sinus de Valsalva

Une échocardiographie de repos a été réalisée pour chaque sujet de l'étude avant inclusion pour mesure des diamètres aortiques (exclusion si diamètre aortique > 45 mm) et pour évaluation des paramètres ventriculaires gauche et droit. Le patient est en décubitus latéral gauche, avec le bras gauche placé sur la tête. Au cours d'une échographie cardiaque réalisée avec une machine Vivid 9 Dimension® - GE Healthcare, et le logiciel Echopack les mesures suivantes ont été réalisées :

Diamètres aortiques : les diamètres aortiques ont été mesurés selon les recommandations en télédiastole. Les diamètres au niveau de l'aorte ascendante ont été obtenus par voie parasternale gauche. La figure 13 et 14 montre le mode de mesure au niveau des sinus de Valsalva : en télédiastole au pied du QRS en prenant le plus grand diamètre.

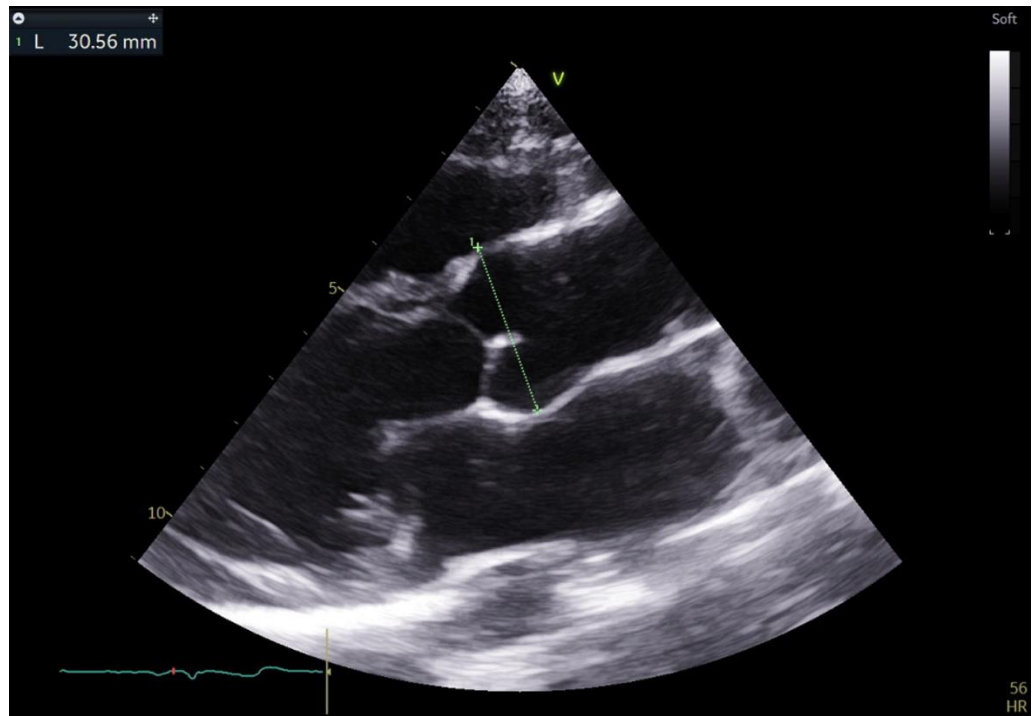


Figure 12 : vue parasternale long axe de l'aorte ascendante avec mesure du diamètre au niveau des sinus de Valsalva en télédiastole selon la technique de « bord d'attaque à bord d'attaque ».

Une vue parasternale petit axe était systématique pour vérifier l'absence d'asymétrie des sinus de Valsalva et le caractère tricuspide de la valve aortique. Figures 14 et 15

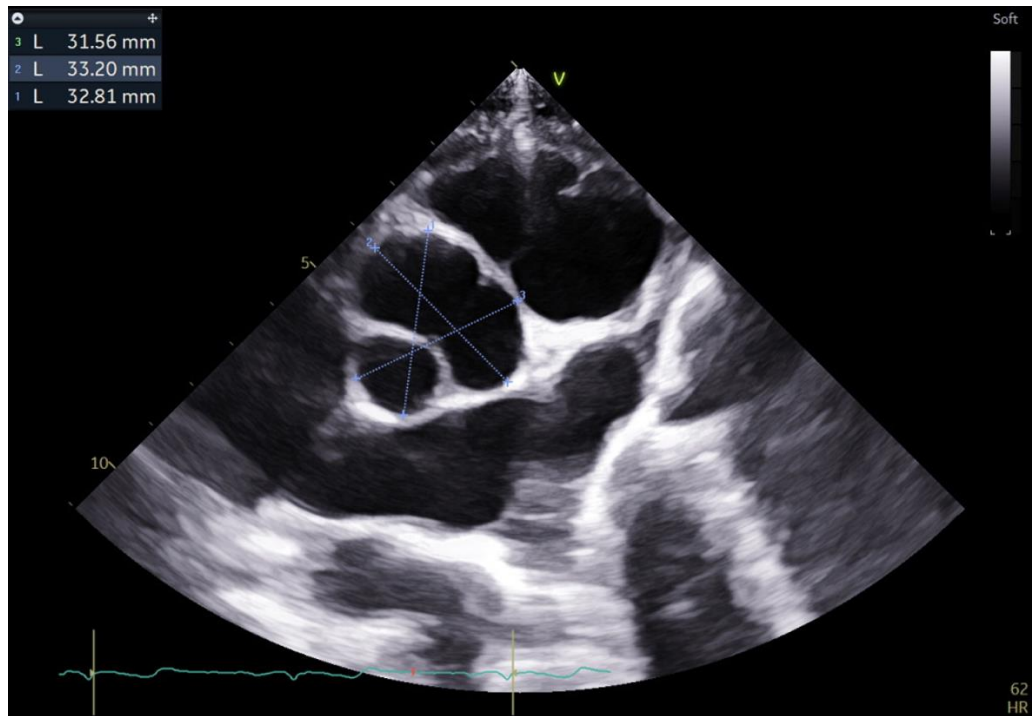


Figure 13 : vue parasternale petit axe en télédiastole, permettant de mesurer 3 diamètres de fond de sinus à fond de sinus au niveau des sinus de Valsalva.

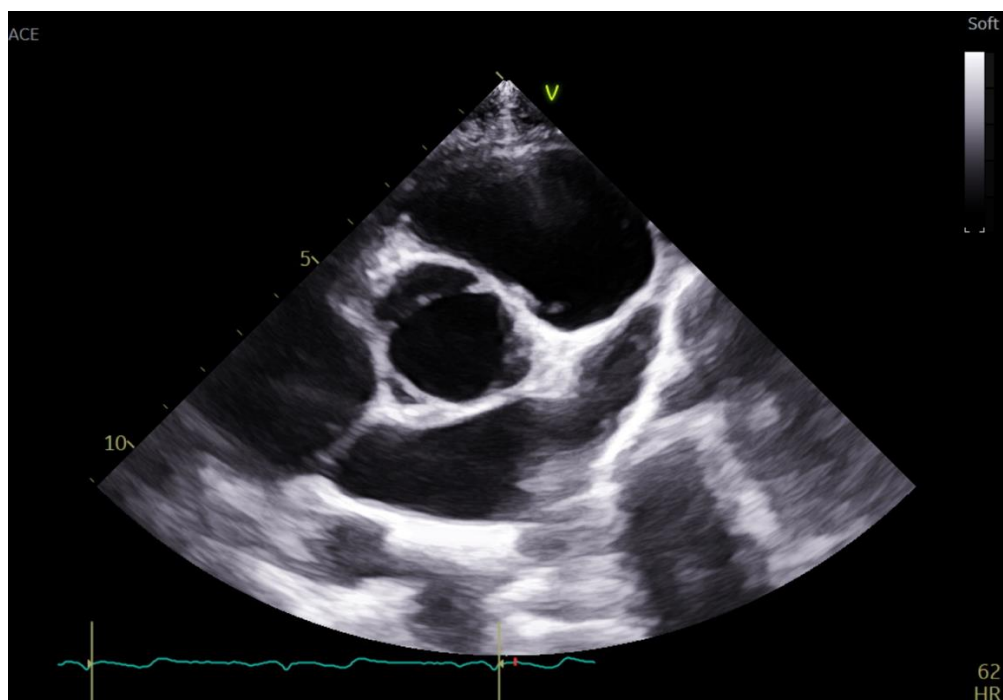


Figure 14:vue parasternale petit axe centrée sur la valve aortique permettant de vérifier que la valve aortique est tricuspide.

Les diamètres aortiques suivant ont été mesurés :

- Anneau aortique, sinus de Valsalva, aorte ascendante tubulaire par voie parasternale grand axe
- Crosse aortique par voie supra-sternale
- Aorte thoracique descendante par voie parasternale ou apicale
- Aorte abdominale par voie sous costale.

L'existence d'une fuite aortique ou d'une fuite mitrale a été recherchée et elles étaient évaluées si besoin selon les recommandations.

2.2.1.2. Évaluation spécifique d'échographie de la torsion du myocarde (GLS)

Les dimensions et la fonction du ventricule gauche ont été mesurées :

- Diamètres du ventricule gauche en diastole et en systole par voie parasternale gauche
- Volumes VG et fraction d'éjection du ventricule gauche en simpson biplan par voie apicale.

Le flux mitral diastolique a été enregistré en doppler pulsé par voie apicale en incidence 4 cavités ainsi que les vitesses de déplacement de l'anneau mitral en utilisant le doppler tissulaire.

La fonction ventriculaire droite a été évaluée en mesurant l'onde S de l'anneau tricuspide en doppler et le TAPSE en mode TM.

La fonction ventriculaire gauche a été évaluée en utilisant l'analyse de la déformation longitudinale du ventricule gauche au cours du cycle cardiaque. Deux cycles consécutifs ont été enregistrés par voie apicale en incidence 4 cavités, 2 cavités et 3 cavités (figure 16).

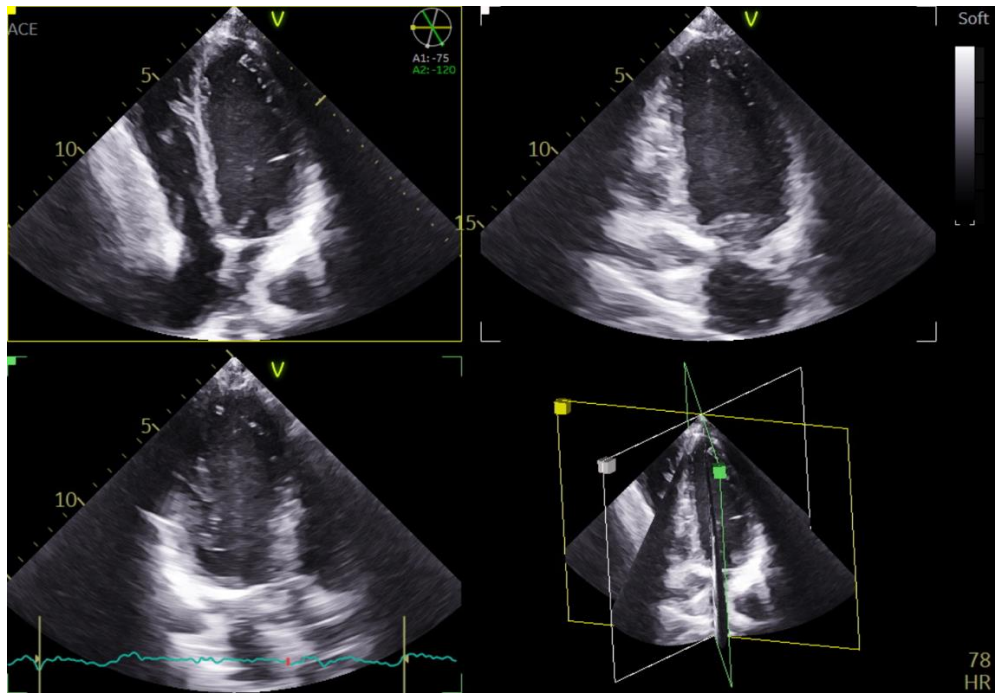
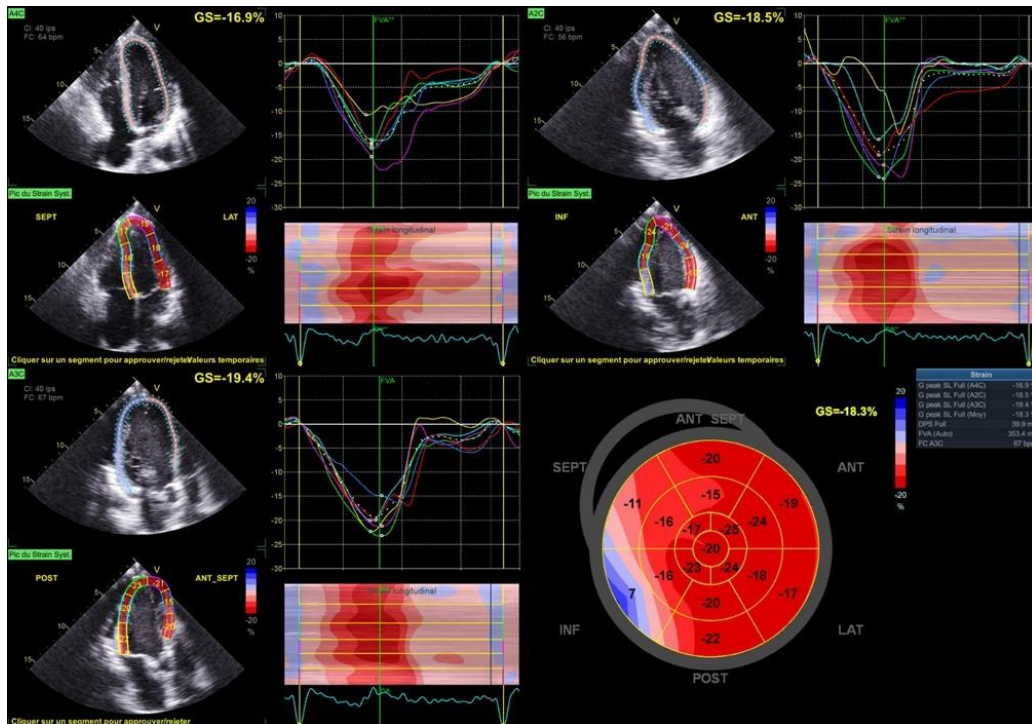


Figure 15 : Incidence apicale avec une vue « 4 cavités » en haut à gauche, « 2 cavités » en haut à droite et « 3 cavités » en bas à droite.

Pour chaque incidence, le logiciel reconnaît les parois et mesure la déformation longitudinale de chaque segment puis calcule la déformation globale longitudinale du ventricule gauche.



2.2.2. Spirométrie : Exploration fonctionnelle respiratoire (EFR)

Les patients ont réalisé une épreuve d'exploration fonctionnelle pulmonaire. Les patients étaient assis sur une chaise, avec un embout dans la bouche coincée par la mâchoire et un filtre à son extrémité attaché au capteur d'analyses d'oxygène (figure 17). La voie nasale était bloquée par un pince-nez. Le patient réalisait six inspirations et expirations normales au repos et la suite sans récupération de six autres inspirations et expiration maximale forcée. Le test n'était réalisé qu'une seule fois. Les valeurs analysées ont été la CVF, VEMS en 1 seconde.

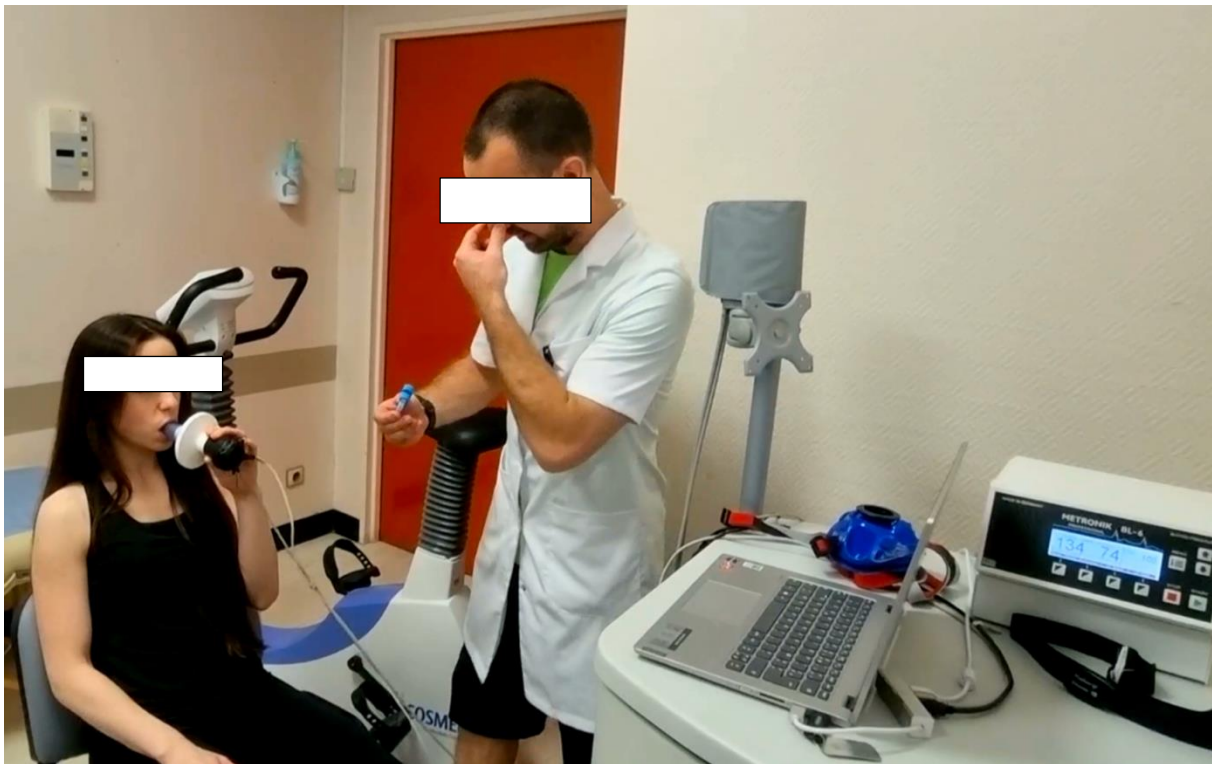


Figure 16 : Appareillages pour l'exploration fonctionnelle respiratoire.

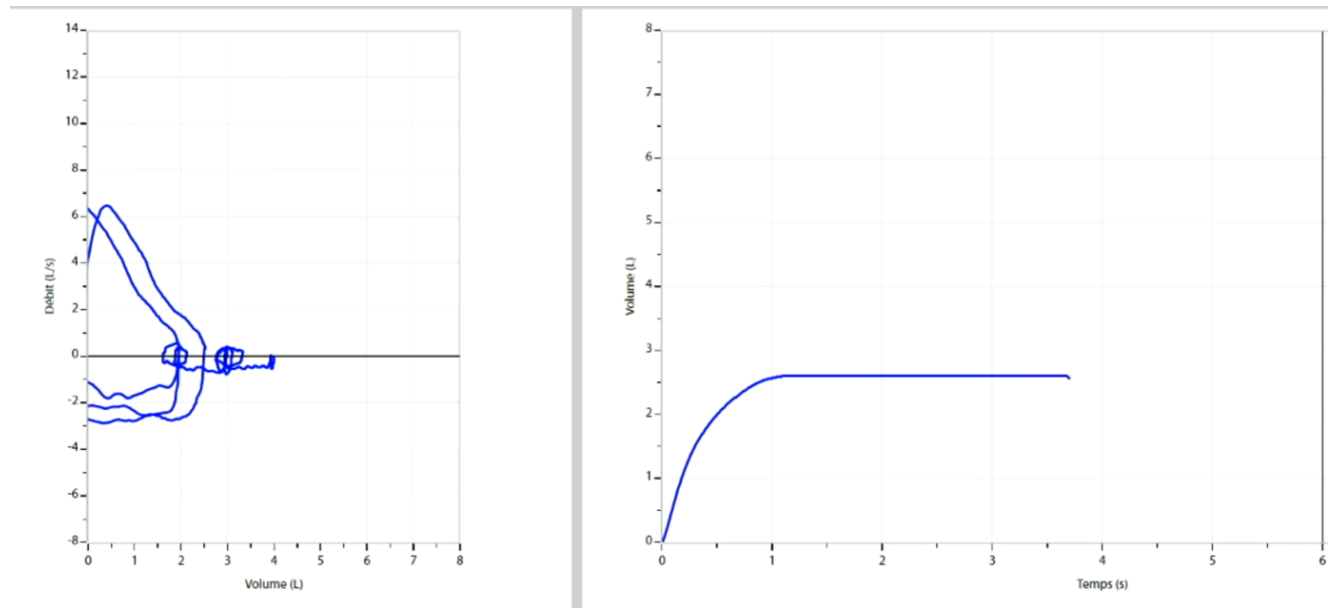


Figure 17 : Exemples de courbe débit/volume et de courbe volume/temps obtenus lors des EFR.

2.2.3. L'analyse de l'onde de pouls

Deux évaluations ont été réalisées au repos. Le patient était allongé sur le dos pendant 10 minutes. À la 10^e minute, une analyse de l'onde de pouls était effectuée avec deux appareils, le Mobil O Graph® et le pOpmetre®. Trois mesures ont été réalisées avec des intervalles de cinq minutes pour les deux appareils. Les valeurs retenues étaient la vitesse de l'onde de pouls (VOP), les coefficients de réflexion et l'indice d'augmentation (Aix), ainsi que les pressions artérielles centrale et périphérique.

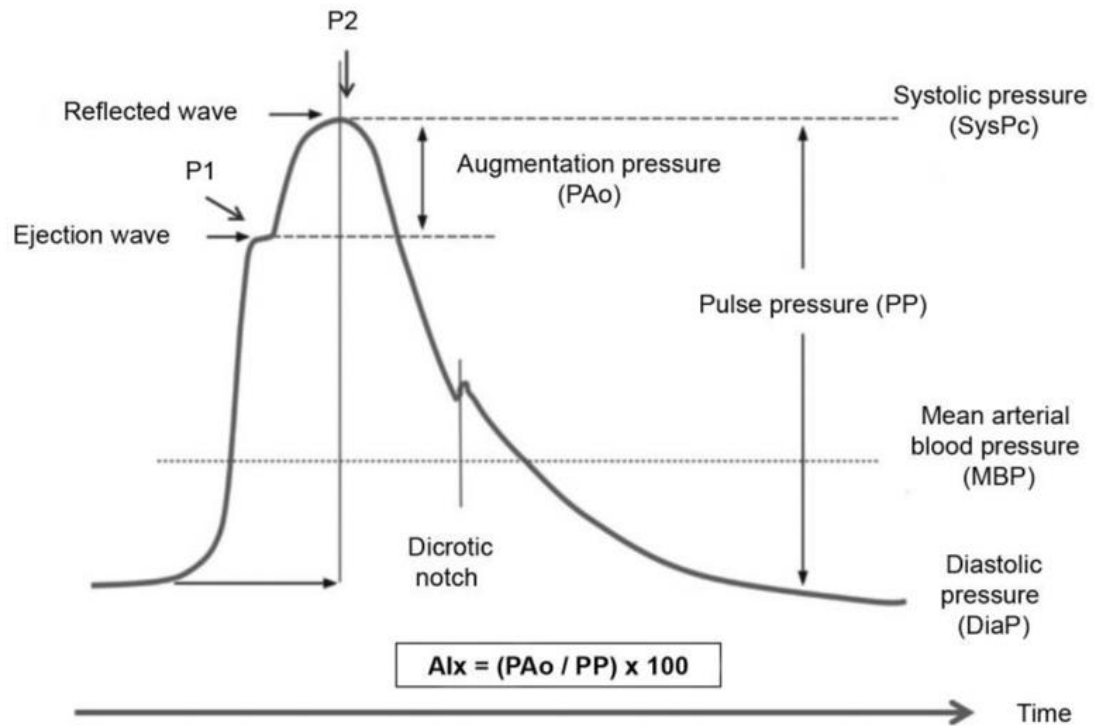


Figure 18 : Analyse de l'onde de pouls.

Les différentes variables mesurées lors d'une évaluation sont la vitesse d'onde de pouls, l'indice d'augmentation ou Aix et le coefficient de réflexion. (Mendes-Pinto et al., 2020).



Figure 19 : Appareillages pour l'évaluation de la vitesse d'onde de pouls.

2.3. Évaluations à l'effort

Les patients ont réalisé les évaluations suivantes avant et après le programme d'entraînement personnalisé de 3 mois à domicile :

- 1) une épreuve d'effort pour analyser les échanges gazeux COSMED Quark CPET (COSMED®), avec un suivi de l'ECG COSMED Quark C12x-T12x (COSMED®).
- 2) une évaluation de la pression artérielle à l'effort à l'aide d'un tensiomètre automatique (METRONIK®).
- 3) une analyse de l'onde de pouls (pOpmetre®) au premier seuil ventilatoire et à la dernière minute avant l'arrêt de l'épreuve a été mesurée ainsi que les pressions centrales (METRONIK®).
- 4) une épreuve de force musculaire a été réalisée pour mesurer la première répétition maximale (1RM théorique) ;
- 5) un test de détente verticale (CMJ-SJ).
- 6) un squat isométrique avec une évaluation des pressions artérielles périphérique (BL6 1100 METRONIK®).
- 7) une vitesse de l'onde de pouls et une pression artérielle centrale (pOpmetre®).

2.3.1. Évaluation de la consommation d'oxygène maximale

Les patients ont réalisé une épreuve d'effort avec analyse de la consommation d'oxygène ($\dot{V}O_{2max}$) sur un vélo ergométrique. L'échelle de Borg était demandée au patient à la fin de chaque évaluation. **Le premier seuil ventilatoire** (SV_1) était déterminé par les courbes de Wassermann en utilisant les équivalents respiratoires et l' O_2 . Nous avons mesuré également l'**efficacité d'absorption d'oxygène (OUES)** et la **pente de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$** (litres de CO_2

expiré par minute), et les **pressions pulmonaires lors de l'épreuve** (PETO₂, PETCO₂). Deux fréquences cardiaques (FC) de référence ont été obtenues, une au SV₁ et (FC- SV₁) et une correspondant au pic de $\dot{V}O_2$ ($\dot{V}O_{2max}$ -FC). La FC- SV₁ était utilisée pour les entraînements et le $\dot{V}O_{2max}$ -FC était la FC limite à atteindre lors des entraînements.

Lors de l'épreuve d'effort, la vitesse de l'onde de pouls au SV₁ a été également été mesuré.

La FC a été surveillée pendant l'épreuve d'effort, ainsi que les pressions artérielles systolique (PAS) et la pression artérielle diastolique (PAD). Si la PAS était ≤ 160 mmHg lors de l'épreuve d'effort, alors le patient était autorisé à poursuivre la recherche. Si la PAS était > 160 mmHg pendant l'épreuve d'effort, alors le patient était exclu de la recherche.



Figure 20 : Dispositif expérimental de l'épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux et analyse de la vitesse d'onde de pouls.

2.3.2. Le gainage (la planche) avec mesure de la pression artérielle périphérique

Le patient a réalisé un exercice de gainage sur un tapis avec une position horizontale face au sol sur les coudes et sur la pointe des pieds. L'évaluation de la pression artérielle périphérique a été réalisée avec un brassard sur le bras gauche avec un moniteur à tension de la marque (BL6 1100 METRONIK®). Les variables utilisées étaient la pression artérielle

périphérique systolique et diastolique. Le critère d'arrêt de cette évaluation était une pression artérielle systolique supérieure à 160 mmHg. La durée totale de cette évaluation était comprise entre 45 et 60 secondes.



Figure 21 : Évaluation de la pression artérielle en position gainage.

2.3.3. Test de détente verticale (CMJ-SJ)

Deux tests de détente verticale avaient été réalisés par chaque patient. Le premier était le squat Jump (SJ). Le patient réalisait une détente avec un départ en position fléchie, un angle des genoux à 90°, avec les mains sur les hanches. La consigne donnée aux patients était de sauter le plus haut possible. L'appareil d'analyse était une plateforme de détente *BOSCO système* de la marque (Chronojump). Ensuite, un counter movement jump (CMJ) a été réalisé avec un départ en position debout les mains sur les hanches. Au signal sonore, équipé d'un compte à rebours de trois secondes, le patient effectuait une détente verticale et descendait jusqu'à une flexion de 90° et réalisait une impulsion verticale. Pour chaque saut, les patients réalisaient trois essais avec un intervalle de récupération entre chaque saut, de trois à cinq

minutes. La détente la plus élevée était celle qui était retenue. La consigne était de sauter le plus haut possible.



Figure 22 : SJ (Squat jump) Détente verticale.

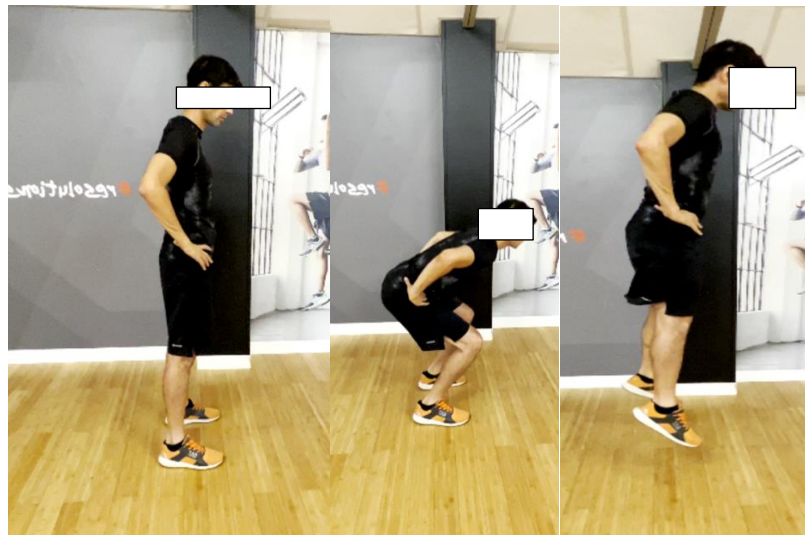


Figure 23 : Test de détente verticale CMJ (Counter movement Jump).

2.3.4. Squat isométrique avec mesure de la pression artérielle et de la vitesse d'onde pouls

L'évaluation des pressions artérielles centrales et périphériques était réalisée pendant un exercice de squat isométrique. Le patient réalisait une flexion statique jusqu'à un angle des genoux de 90°. La durée du squat était deux 45 secondes à 55 secondes. La pression artérielle était prise avec un moniteur de pression de la marque (METRONIK®). Dans le même exercice, une évaluation de la pression artérielle centrale et une vitesse de l'onde de pouls étaient réalisées avec appareil du (pOpmetre®).

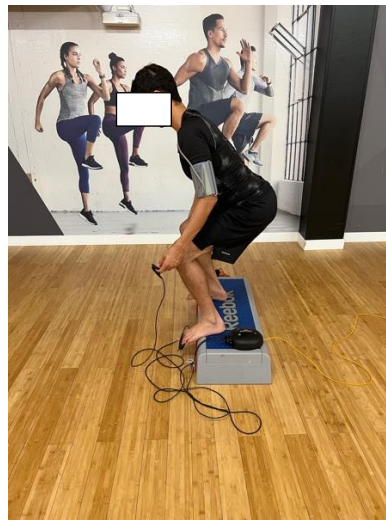


Figure 24 : Squat isométrique avec analyse de l'onde de pouls.

2.3.5. La première répétition maximale théorique des membres inférieurs.

Lors de l'évaluation de la première répétition maximale théorique ou force maximale théorique ($1RM_{\text{théorique}}$) en demi-squat concentrique, les participants ont effectué une répétition avec différentes charges. Les charges ont été incrémentées de 2 à 5 kg en fonction de la capacité de chaque participant, avec une limite de 50% de la charge maximale. Les mesures ont été effectuées en temps réel à l'aide d'un encodeur linéaire Chronojump® (figure 26) pour mesurer l'accélération de la barre, et des capteurs de force de type encodeur linéaire

Sensor Force® ont été utilisés pour les analyses. Les résultats ont été enregistrés avec le logiciel Chronojump BoscoSythem® pour calculer la $1RM_{théorique}$. Pour chaque charge incrémentée, les participants ont effectué un squat dynamique jusqu'à une flexion de 90° des genoux, suivi d'une poussée dynamique à vitesse maximale. Ils ont bénéficié d'une période de récupération de 5 minutes entre chaque charge incrémentée et ont effectué au moins 3 à 4 incréments de charges. Le critère pour retenir une charge a été une réduction de la vitesse d'environ 0,5 m/s de la charge précédente. Pendant les tests, l'accélération de la barre a été mesurée à l'aide d'un encodeur linéaire Chronojump®.



Figure 25 : Évaluation de la première répétition maximale ($1RM$ théorique) des membres inférieurs.

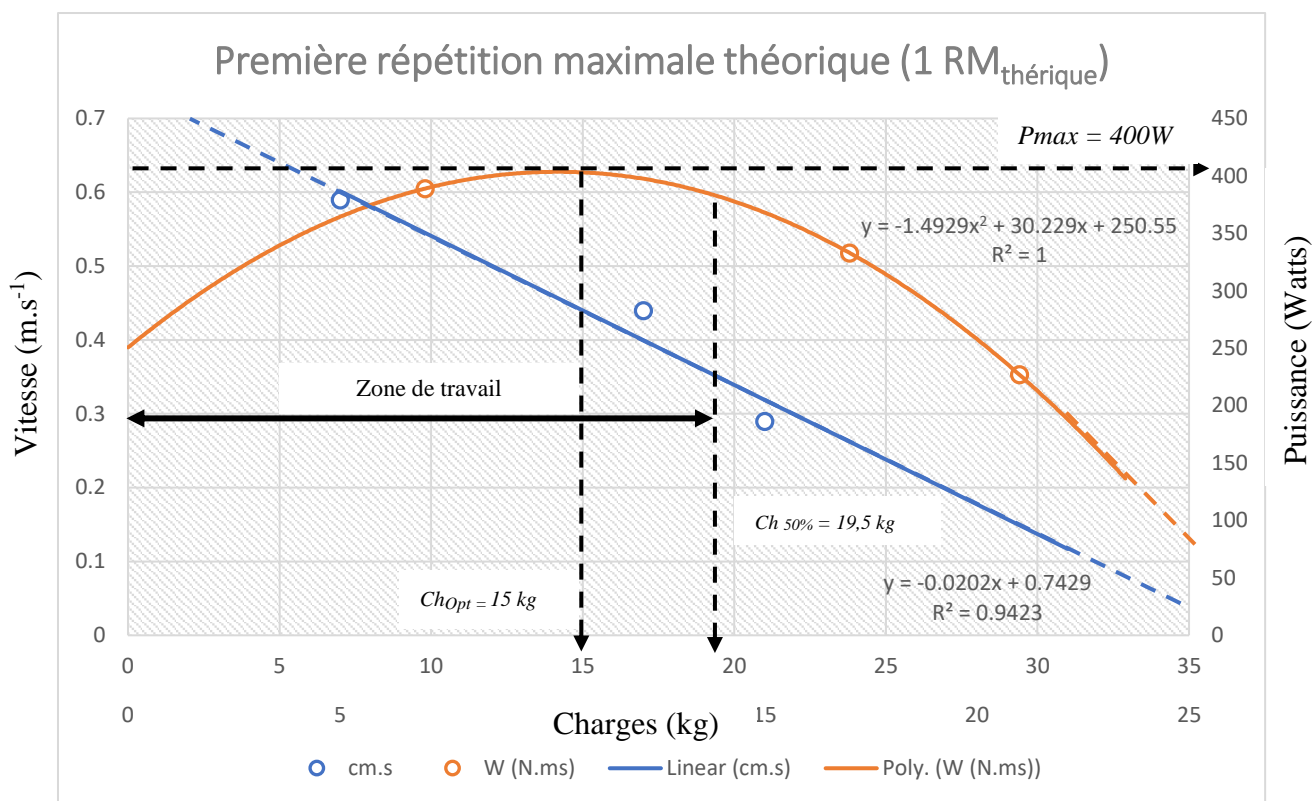


Figure 26 : mise en évidence de la relation force vitesse d'un patient lors de l'évaluation des membres inférieurs par un exercice d'un mouvement en ½ squat.

ChOpt : charge optimale, Ch50% : charge à 50 % de la première répétition maximale théorique (1RM_{théorique}).

2.4. Programme d'entraînement personnalisé

2.4.1. Les différents types d'effort proposés

Le renforcement musculaire a été réalisé sous forme de circuit training (CT) composé d'une somme de séries comprenant chacune deux temps : 1) le « temps-effort » et 2) le « temps de récupération ». Chaque série comprend une succession d'exercices dynamiques (répétition de mouvements définis) ou statiques, choisis individuellement en fonction de l'évaluation initiale, et du temps de repos. Nous avons proposé deux types de circuit training ; **CT renforcement**, pour développer la composante force-vitesse et le **CT aérobie** pour développer la capacité aérobie.

1/ Le CT renforcement a eu pour objectif de développer la composante musculaire force-vitesse (puissance musculaire) des patients. Le nombre des répétitions pendant l'effort était compris entre 6 et 12. Les temps de récupération étaient supérieurs au temps d'effort, allant de 30 secondes à 3 minutes. La charge maximale ne devait pas excéder 50 % de la 1RM théorique, qui était évaluée lors de la première visite.

2/ Le CT aérobie avait pour objectif d'améliorer les capacités aérobies des patients. Le temps total de la série à durée entre 3 à 12 minutes en fonction de la capacité de la force musculaire des patients évaluée lors des évaluations musculaires initiales. Le temps d'efforts était de 15 à 50 secondes entrecoupé de phases de récupération de 15 à 5 secondes.

Pour ces deux circuits, les intervalles étaient modulés en fonction du niveau de chaque patient. Les patients enchaînés ainsi différents mouvements de renforcement musculaire les uns après les autres, jusqu'à la fin de la série, qu'ils ont répétée autant de fois que prévu dans le CT. Il était possible de faire varier l'intensité des CT en jouant sur le nombre, la durée et la fréquence des efforts et des récupérations ainsi que sur le temps total de chacune des séries et les temps de récupération entre les séries.

Nous avons proposé un entraînement de 1 heure comprenant différents modes de CT. Chaque circuit training avait pour objectif de cibler un ou plusieurs groupes musculaires (choisis individuellement en fonction de l'évaluation initiale). L'ensemble des muscles étaient travaillés soit en travail spécifique et exclusif (membres inférieurs, ceinture abdominale ou membres supérieurs), soit en travail combiné (travail général regroupant plusieurs groupes musculaires). Dans un premier temps, les patients ont réalisé un travail de coordination des gestes spécifiques au renforcement musculaire. Dans un deuxième temps, ils ont fait des séances de renforcement musculaire au poids de corps. Dans un troisième temps, les

différents exercices étaient réalisés avec une charge plus ou moins importante pouvant aller jusqu'à 30% de $1RM_{théo}$ déterminée lors des évaluations musculaires initiales pour le CT aérobie et 50% pour les CT renforcement.

Ces séances étaient proposées en fonction du niveau des patients évalués lors des épreuves d'effort et de capacité musculaire initiale. Les variables qui étaient retenues à la fin de chaque séance étaient la fréquence cardiaque moyenne, le pic de fréquence cardiaque et l'échelle du ressenti de la difficulté (Foster et al., 2001).

Les patients avaient été clairement informés au moment de la visite 1 des critères d'alarme au repos et des critères d'arrêt à l'effort pour lesquels il était obligatoire de contacter au plus vite les médecins investigateurs de la recherche (voici ces critères : au repos : >140 mmHg (PAS) et 90 mmHg (PAD) ; à l'effort : la PAS doit demeurer ≤ 160 mmHg).

Précautions prises lors des séances :

1) La pression artérielle était mesurée avant, pendant et après chaque séquence, la première fois par nos soins. Si elle s'élevait au-delà de 160 mmHg, la séquence n'était pas intégrée dans l'entraînement.

2) L'élévation de la pression artérielle diminue au cours de l'effort avec l'entraînement, et nous n'attendions donc pas à obtenir des pressions artérielles supérieures au cours de l'effort à domicile. Ceci était néanmoins vérifié, car la tension artérielle était mesurée par le patient après chaque séquence. Si la pression artérielle dépassait 160 mmHg, le patient arrêtait immédiatement la séance et prévenait l'investigateur.

2.4.2. Détails sur les exercices proposés ci-dessous :

CT renforcement (Sec-sec / minutes x série)	Temps Total (min)	Temps d'effort en (sec) / répétition	Temps de récupération (sec)	Nombre d'ateliers	Estimation générale du niveau de difficulté sur l'échelle de Borg
20-30 x 1 série	5 à 10 min	20"/8r	< 30" ou plus	3-6	30% à 1RM 3/10
20-30 x 1 série	5 à 10 min	20"/8r	< 30" ou plus	3-6	30% à 1RM 4/10
20-1' x 1 série	5 à 10 min	20"/8r	< 1' ou plus	3-6	40% à 1RM 5/10
20-3' x 1 série	5 à 10 min	20"/8r	< 3' ou plus	3-6	50% à 1RM 5/10
30-3' x 1 série	5 à 10 min	30"/8r	< 3' ou plus	3-6	50% à 1RM 7/10
30-3' x 1 série	5 à 10 min	50"/12r	< 3'ou plus	3-6	50% à 1RM 7/10

Tableau 2 : Circuit training en renforcement musculaire.

Les différents protocoles de circuit training renforcement musculaire (CT renforcement), en fonction des temps de récupération, des temps d'effort, du nombre d'ateliers, du temps total de la série, du nombre de séries et de la récupération entre chaque série et du % de la 1RM_{théo.}

CT aérobie (Sec-sec x série)	Temps Total (min)	Temps d'effort (sec)	Temps de récupération (sec)	Nombre d'ateliers	Estimation générale du niveau de difficulté sur l'échelle de Borg
15-15 x 1 série	5 à 10	15"	15"	3-6	3/10
15-10 x 1 série	5 à 10	15"	10"	3-6	4/10
15-5 x 1 série	5 à 10	15"	5"	3-6	5/10
20-10 x 1 série	5 à 10	20"	10"	3-6	5/10
20-05 x 1 série	5 à 10	20"	5"	3-6	6/10
30-15 x 1 série	5 à 10	30"	15"	3-6	6/10
30-10 x 1 série	5 à 10	30"	10"	3-6	7/10
45-10 x 1 série	5 à 10	45"	10"	3-6	8/10
50-10 x 1 série	5 à 10	50"	10"	3-6	8/10

Tableau 3 : Circuit training en endurance.

Les différents protocoles de circuit training aérobie (CT aérobie) en fonction des temps de récupération, des temps d'effort, du nombre d'ateliers, du temps total de la série, du nombre de séries et de la récupération entre chaque série.

Illustrations : Les exercices illustrés ci-dessous ont été proposés dans les circuits training en renforcement musculaire et en endurance. Ces exercices ont été modulés en fonction : du type du circuit training (renforcement ou aérobie) et du ou des groupe(s) musculaire(s) sollicité(s). Les exercices sollicitant la ceinture abdominale ont été réalisés en poids de corps. Aucune charge supplémentaire n'a été ajoutée pour ces types d'exercices.

2.4.3. Circuit training : membres inférieurs en 3 exercices

Exercice 1 : step profil dynamique (pliométrie)

Un exercice de step en position profil unipodal en se déplaçant simplement de gauche à droite autour d'un step (élément ressemblant à une marche d'escalier).



Figure 27 : Step dynamique pliométrie.

Exercice 2 : squat dynamique

Un exercice en position squat : depuis la position debout, il faut descendre vers le bas jusqu'à un angle du genou de 90° puis remonter vers le haut (en position debout).



Figure 28 : Squat dynamique.

Exercice 3 : squat isométrique

Un exercice de maintien de la position squat (angle du genou de 90°) sans bouger.



Figure 29 : Squat isométrique.

2.4.4. Circuit training : ceinture abdominale 5 exercices

Exercice 1 : *Crunch*

Exercice 2 : Abdominaux assis suspendus au sol.

Exercice 3 : Abdominaux psoas-iliaques.

Exercice 4 : Gainage

Exercice 5 : Lombaires(Qiu Du et al., 2021; Q. Du et al., 2021)

Contenu du circuit en cinq ateliers

Exercice 1 : *Crunch* : travail des abdominaux, allongé sur le dos avec les mains tendues sur les cuisses. Le patient remonte légèrement le buste afin de réaliser une contraction des abdominaux.



Figure 30 : Crunch.

Exercice 2 : abdominaux assis suspendus au sol. Le patient maintient un équilibre avec une position assise sur le tapis, les mains et les pieds n'ont aucun appui. Le corps est en suspension et il faut maintenir la position.



Figure 31 : Abdominaux assis suspendus au sol.

Exercice 3 : abdominaux psoas-iliaques. Le patient est allongé sur le tapis dos au sol, les jambes fléchies. Il faut monter simultanément les genoux (les pieds touchent le sol) puis vers le haut (les genoux vers la poitrine).



Figure 32 : Abdominaux psoas-iliaques.

Exercice 4 : gainage : travail de gainage en équilibre sur les coudes et la pointe des pieds allongé au sol sur tapis.



Figure 33 : Gainage.

Exercice 5 : lombaires : travail des lombaires. Le patient est allongé sur le ventre bras écartés et jambes écartées et donne des impulsions vers le haut simultanément du tronc et des jambes.



Figure 34 : Lombaires.

2.4.5. Circuit training : principaux groupes musculaires à 8 exercices (membres inférieurs, ceinture abdominale, membres supérieurs)

Exercice 1 : Haltères biceps

Les patients répètent des exercices de flexion / extension avec des haltères de 1 à 5 kg dans chaque main.

Exercice 2 : Gainage. Travail de gainage en équilibre sur les coudes et la pointe des pieds allongé au sol sur tapis.

Exercice 3 : Squat dynamique

Exercice 4 : Step profil dynamique (pliométrie)

Exercice 5 : Chaise assis / debout Le principe de cet exercice est simplement de se lever et de s'asseoir sur la chaise avec ou sans poids de 3 kg à 5kg.

Exercice 6 : Squat - Détente verticale

Exercice 7 : Haltère Épaules. Cet exercice consiste à réaliser de petites flexions et extension des coudes avec haltères en répétitions.

Exercice 8 : Squat avec médecine Ball. Cet exercice consiste à réaliser des squats flexions et extension avec répétition munis d'un medicine ball jusqu'à des épaules.

Exercice 1 : Haltères biceps



Figure 35 : Haltères biceps.

Exercice 2 : Gainage



Figure 36 : Gainage.

Exercice 3 : Squat dynamique



Figure 37 : Squat dynamique.

Exercice 4 : Step profil dynamique (pliométrie)



Figure 38 : Step dynamique pliométrie ;

Exercice 5 : Chaise assis / debout



Figure 39 : Chaise assis / debout.

Exercice 6 : Squat détente verticale



Figure 40 : Squat - Détente verticale.

Exercice 7 : Haltère épaule

Cet exercice consiste à réaliser de petites flexions et extension des coudes avec haltères en répétitions



Figure 41 : Haltère épaule.

Exercice 8 : Squat avec médecine Ball. Cet exercice consiste à réaliser des squats flexions et extension avec répétition munie d'un medicine-ball jusqu'à ; soit au niveau des épaules ou au-dessus.



Figure 42 : Squat avec médecine ball épaule.

Les efforts proposés correspondent aux efforts recommandés par les sociétés savantes internationales

Les exercices de type de contraction isométrique statique non dangereuse (intensité modérée) ne permettent pas d'augmenter la tension artérielle. Tous les exercices ont été réalisés en combinaison avec des exercices dynamiques au poids du corps ou aux charges légères à modéré.

A l'inverse, les exercices isométriques à poids de corps ou charge faibles, qui impliquent une mobilité importante de la masse musculaire, ne comportent pas les mêmes risques. Les exercices isométriques dits « légers » sont des exercices qui peuvent être réalisés en toute précaution à la condition que le patient ne présente aucune altération importante de l'artère (racine aortique et aorte ascendante) (Braverman et al., 2015). En effet, pour ces exercices l'effet transmural est largement atténué par les pressions transthoraciques exercées sur les parois externes de l'artère. De plus, la masse musculaire mobilisée va créer une

pression à l'extérieur de l'artère et éviter une distensibilité importante de celle-ci. En ajoutant une combinaison d'exercices dynamiques aux exercices isométriques, la pression diastolique est diminuée (Cheng & Owens, 2015).

L'AP augmente les pressions artérielles et peut comporter un risque de dissection ou de rupture de l'aorte. Toutefois, à ce jour il est très peu probable que cela puisse être le cas. Selon la fédération française de cardiologie l'impact de l'AP sur les risques d'une dissection ou d'une rupture aortique, reste à ce jour à établir. Tous les exercices proposés dans ce protocole correspondent à des activités d'intensité faible à modérée et non-compétitives, et répondent aux recommandations américaines et européennes pour la pratique de l'activité physique ainsi qu'aux recommandations de la Fédération française de cardiologie pour le sport en compétition (Benninghoven et al., 2017; Douard, 2016).

2.4.6. Quantification des charges d'entraînement

Les charges de travail pour les premières séances d'entraînement à domicile et qui ont été supervisé à distance ont été choisies à partir des évaluations musculaires réalisées lors de la visite 1. Ensuite, nous avons adapté ces charges au fur et à mesure de l'entraînement personnalisé à domicile de 3 mois. Pour cela, nous avons quantifié la charge de travail de deux façons.

1/ objective en utilisant la fréquence cardiaque (FC), la pression artérielle (PA) avant et après chaque mouvement de renforcement musculaire. En pratique, le patient devait mesurer sa FC et sa PA avant et après chaque exercice proposé au sein du CT à l'aide d'un tensiomètre électronique que nous fournirons. En fonction des variations de ces paramètres au fur et à

mesure de l'entraînement, nous avons ajusté le temps d'effort et le temps de récupération afin de faire varier l'intensité de l'entraînement.

2/ subjective avec la perception de l'effort du patient au cours de chaque mouvement de renforcement musculaire. Elle était quantifiée par le *Category ratio* (CR-10) (annexe 1). Pour chaque session d'entraînement à domicile, nous avons demandé le ressenti de la difficulté de l'exercice estimé sur une échelle de 0 à 10, où 0 référence le repos et 10 un ressenti d'effort maximal. Le score estimé par le patient en unité arbitraire a été multiplié par la durée de travail en minutes. Le total des unités arbitraires de chaque séance était ensuite additionné pour chaque semaine. Ensuite, nous avons déterminé l'indice de monotonie, paramètre indispensable dans les variations de charge d'entraînement liées aux adaptations négatives (surentrainement). Cet indice était calculé comme suit : charge subjective hebdomadaire x écarts-types de la charge hebdomadaire.

Enfin, la quantification des charges d'entraînement, objectives et subjectives, ont été ensuite mises en corrélation et permettront de définir un optimum lors des séances d'entraînement sur la base des variations de la FC, et du score RPE avec l'avancée de l'entraînement. Nous avons déterminé ainsi l'intensité des séances d'entraînement à trois niveaux de charge pour chaque semaine en fonction de la planification (*i.e.*, niveau 1 et niveau 2). L'entraînement était ainsi personnalisé et réalisable à domicile en toute sécurité.

2.4.7. Les protocoles d'entraînement personnalisés à domicile de 3 mois

Le protocole d'entraînement était d'une durée de 3 mois à raison de deux séances d'entraînement par semaine.

Les patients étaient classés aléatoirement dans 2 groupes expérimentaux. Un groupe contrôle sans entraînement personnalisé (groupe 1), un groupe avec entraînement (résistance et endurance). Un groupe témoin constitués de sujets sains matchés en sexe et an âge a également été constitué dans cette étude.

Groupe Marfan contrôle	Groupe témoin	Groupe Marfan entraîné
Patients Marfan Évaluations : pré et post période de 3 mois sans entraînement.	Sujet sain Évaluation : un seul temps d'évaluations (évaluations identiques aux patients Marfan au repos et à l'effort)	Patients Marfan Évaluations : pré et post entraînement de 3 mois.

Tableau 4 : Présentation des 3 groupes

Voici la forme d'entraînement proposée aux patients :

Cette forme personnalisée a été imaginée sur la base des éléments suivants :

1/ la préservation ou le développement de la force musculaire est un facteur d'amélioration de la qualité de vie dans les pathologies chroniques et notamment les pathologies cardiovasculaires. Il en est de même concernant la préservation ou le développement des capacités cardiorespiratoires (Lavie et al., 2019). Il est donc important de proposer des exercices de renforcement musculaire et d'endurance aux patients afin d'améliorer leur qualité de vie (Lee et al., 2019).

2/ L'entraînement en résistance musculaire a des effets bénéfiques spécifiques (*e.g.* amélioration de la force musculaire) en augmentant la survie et en diminuant les facteurs de risques des maladies cardiovasculaires, et ce indépendamment des exercices (Liu et al., 2019).

3/ L'entraînement en endurance a des effets bénéfiques spécifiques et indépendants de l'entraînement en résistance, dont la diminution des pressions sanguines systolique et diastolique, l'augmentation de la qualité de vie et la baisse de la mortalité cardiovasculaire (Pedersen & Saltin, 2015).

4/ Parfois la combinaison des deux formes d'entraînement a un effet supplémentaire sur la fonction cardiopulmonaire ou la fonction musculaire par comparaison aux deux types d'entraînement effectués séparément (sujets âgés, patients avec insuffisance cardiaque) (Agapitou et al., 2018; Marzolini et al., 2012; Ogasawara et al., 2014). Parfois, il n'y a pas d'effets supplémentaires sur la fonction cardiopulmonaire ou la fonction musculaire, mais l'ajout de séances de renforcement musculaire dans un entraînement en endurance, permet d'améliorer le profil lipidique du patient et d'augmenter la perte de masse grasse (patients hypertendus) (Lima et al., 2017).

Ainsi, augmenter les capacités cardiopulmonaires et la force musculaire via des entraînements personnalisés de résistance musculaire et/ou d'endurance permettraient d'améliorer très certainement la qualité de vie des patients atteints du SDM.

-L'entraînement en endurance sous forme de *circuit training* aérobie. Objectif : développement de la capacité aérobie. Ce type de circuit training avait pour principal but d'amener le patient à atteindre une intensité de la fréquence cardiaque cible évaluée lors du test d'effort. Les intervalles des temps de récupération, d'efforts et le nombre de séries étaient adaptés en fonction de la capacité aérobie des patients. La séance d'entraînement avait une durée de 45 à 60 minutes. De plus, nous avons demandé aux patients d'effectuer un maximum de répétition dans chaque atelier. Le circuit training aérobie était réalisé au poids de corps ou avec de faibles charges additionnelles. Les principaux muscles sollicités lors de ses exercices étaient essentiellement les membres inférieurs en contraction concentrique. Aucun exercice n'avait dépassé les 20 % de la $1RM_{théo}$.

-L'entraînement en résistance sous forme de circuit training renforcement. Objectif : développement de la puissance musculaire. Ce type de circuit training était composé de différents exercices limités en temps de travail et en temps de récupération. La durée totale de la séance d'entraînement était de 45 minutes à 60 minutes. Chaque circuit avait pour objectif de cibler un ou plusieurs groupes musculaires. L'ensemble des muscles étaient travaillés soit en travail spécifique et exclusif (type membre inférieur, ceinture abdominale ou membre supérieur), soit combiné (avec un travail général regroupant plusieurs groupes musculaires). Nous avons réalisé une adaptation de l'entraînement en renforcement musculaire. Dans un premier temps, les patients réalisaient un travail de coordination des gestes spécifiques au renforcement musculaire. Dans un deuxième temps, ils faisaient des

séances de renforcement musculaire au poids de corps. Dans un troisième et dernier temps, les différents exercices étaient réalisés avec une charge plus importante pouvant aller de à 50% de la $1RM_{théo}$ selon les capacités des patients.

-L'entraînement combinant renforcement musculaire et endurance. Objectif : développement de la puissance musculaire et de la capacité aérobie : Les patients réalisaient 50% du volume des charges d'entraînement et était dédié au renforcement musculaire et 50% au développement de la capacité aérobie. Les patients effectuaient 2 séances hebdomadaires. Les séances étaient alternées en séance 1 CT aérobie et séance 2 CT RF.

La séance 1 CT aérobie à visée endurance à intensité modérée correspondant à la fréquence cardiaque cible du SV_1 pendant soixante minutes. Ensuite, lors de la deuxième séance (séance 2), les patients réalisaient un CT à visée renforcement musculaire (RF) de 45 à 60 minutes à la même intensité (FC cible au SV_1) mais en intégrant les charges musculaires de 30 à 50 % de la $1RM_{théo}$.

Les séances d'entraînement étaient organisées en fonction : des capacités physiques de chaque patient et de leur niveau d'apprentissage. Elles étaient classées en trois niveaux. Le premier niveau était réalisé à l'hôpital Bichat après les premières évaluations. L'objectif de cette première séance était de proposer aux patients une adaptation au circuit d'entraînement pour développer une première coordination dans l'activité physique avec le matériel fourni. La deuxième séance de ce premier niveau était effectuée à leurs domiciles pour permettre au patient de prendre en main les différents outils de connexion, tels que la plateforme internet, le cardiofréquencemètre et le tensiomètre. Ensuite, lors du deuxième niveau, l'enseignant en activité physique adaptée ou le médecin cardiologue prenait contact

par téléphone trois à cinq jours après la dernière séance pour évaluer l'état du patient et de déterminer la prochaine date de séance. Enfin, pour le troisième niveau, l'enseignant en activité physique adaptée définissait les objectifs à atteindre, incluant les différentes zones d'entraînement, comme la fréquence cardiaque cible (FC cible), et rappelait les consignes de sécurité, en particulier celles concernant la pression artérielle.

2.4.8. Suivi des effets de l'entraînement personnalisé à trois mois

Nous procéderons à des appels téléphoniques hebdomadaires après la dernière séance d'entraînement auprès de tous les patients de l'étude. Nous avons recueilli les données sur le statut vital du patient et la (les) durée(s) d'hospitalisation depuis la dernière séance d'entraînement. Nous avons recueilli également l'appréciation du patient quant à son état de santé par rapport à son état à la sortie de l'hôpital et la consommation éventuelle de soins (médico –économique).

2.4.9. Suivi de l'activité physique à domicile

Chaque patient ayant réalisé les évaluations (V1), s'est vu attribué un fichier annexe présentant ses résultats. Ce fichier avait pour objectif de fournir une base de travail pour les patients. Il comportait les objectifs à atteindre et les différents exercices au sein des circuits training aérobies et renforcements. Ce fichier avait également pour but de mettre en évidence chaque exercice. Il servait de référence pour les patients tout au long du suivi. Il comportait ;

- Les différents exercices et modalités des circuits training,
- La fréquence cardiaque d'entraînement à atteindre lors des séances,
- Une échelle du ressenti (Foster et al., 2001).

Chaque patient était informé des objectifs à atteindre en fonction de ses capacités aérobie et musculaires évaluées initialement dès lors de la première visite et du groupe dans lequel il est affecté. **Pour l'entraînement en endurance (CT aérobie)**, l'objectif était d'atteindre la zone FC cible évaluée (*i.e.*, entre le SV1 et la FC maximal mesuré) pendant le test d'effort initial lors de chaque séance. De plus, nous avons demandé de quantifier le nombre de répétition pour chaque atelier. **Pour l'entraînement en résistance (CT renforcement)**, l'objectif était d'atteindre le nombre optimal de répétitions avec ou sans charge additionnelle déterminé pendant le test d'effort initial. Les exercices étaient quantifiés par le nombre de répétition, la charge additionnelle en kg et la FC.

Ainsi, l'inadéquation entre la FC cible et la FC communiquée par le patient (celle lue sur la montre connectée au cardiofréquencemètre) entraînait une adaptation de l'intensité de travail le cas échéant. De plus, à l'aide du tensiomètre, les patients suivaient l'évolution de leurs tensions artérielles au repos et à l'effort. Ils devaient obligatoirement contacter au plus vite les médecins investigateurs de la recherche si au repos la PAS > 140 mmHg et la PAD > 90 mmHg et si à l'effort la PAS > 160 mmHg.

2.4.10. Récupération des données

Les données physiologiques et de ressenti des patients étaient récupérées toutes les semaines pendant 3 mois. La FC moyenne, le pic de FC ainsi que le ressenti de la difficulté, le nombre de répétition dans chaque atelier et le fait de travailler avec ou sans charge additionnelle étaient récupérés. Pour cela, nous avons proposé une méthode de récupération via la plateforme internet.

Une plate-forme avait été créée afin de récupérer toutes ces données sous format tableur (Excel).

3. Analyses statistiques

Nous avons utilisé le logiciel Minitab pour effectuer une randomisation stratifiée en fonction de l'âge et du sexe, pour attribuer les participants aux groupes expérimentaux ou de contrôle. Les participants ont été divisés en sous-groupes en fonction de leur âge et de leur sexe, puis assignés de manière aléatoire aux groupes expérimentaux et de contrôle en utilisant une méthode de randomisation simple.

Pour les études 2 et 3, les résultats étaient présentés sous forme de moyenne et d'écart-type. Le traitement statistique pour la deuxième étude a été réalisé avec le logiciel Minitab. Pour la troisième étude, les statistiques ont été réalisées avec le logiciel Graphpad Prism v9.4.1. Selon l'étude, nous avons utilisé les tests t de Student apparié et non-apparié ainsi que des ANOVA une mesure répétée à 2 facteurs et un test de Tuckey quand nécessaire. Le seuil de significativité a été défini, pour toutes les analyses à $P < 0,05$.

PUBLICATIONS

1. Étude N°1 : revue de littérature

Résumé

Introduction : Les recommandations internationales en matière d'activité physique (AP) pour les patients atteints du syndrome de Marfan (SDM) étaient auparavant orientées à éviter l'AP pour ces patients. Cependant, de récentes recommandations ont fait exception pour des activités à faible intensité, suggérant des bénéfices potentiels pour les patients atteints de SDM. Il n'y a actuellement aucune preuve que l'entraînement aérobic modéré ou la musculation puisse aggraver les symptômes ou augmenter la mortalité chez les patients atteints de SDM. Cette revue de la littérature scientifique a pour objectifs (1) d'identifier les différents types de tests d'exercice et de protocoles d'entraînement, ainsi que (2) de discuter de la faisabilité et des bénéfices potentiels de l'AP pour gérer les patients atteints de SDM.

Méthodes : La littérature scientifique a été examinée en utilisant les termes suivants : syndrome de Marfan, entraînement, activité physique, évaluation, musculation, maladie artérielle, anévrismes, dommages pulmonaires, dissection aortique, rupture. Au total, 345 études ont été identifiées et 43 ont été incluses dans cette revue.

Conclusions : Bien que le nombre d'études menées chez l'homme soit limité, une étude a démontré la faisabilité de la gestion des patients atteints de SDM par l'AP. Des effets potentiellement bénéfiques de l'AP sur les structures artérielles ont été rapportés, mais des effets néfastes ont également été observés lorsque l'AP était pratiquée à des intensités élevées (75-85% de la consommation maximale d'oxygène). Cependant, ces effets ont uniquement été rapportés dans des études sur des modèles animaux.

REVIEW

Open Access

Is physical activity a future therapy for patients with Marfan syndrome?

Steeve Jouini¹, Olivier Milleron^{2,3}, Ludivine Eliahou⁴, Guillaume Jondeau^{2,3} and Damien Vitiello^{1*} **Abstract**

Introduction: The international recommendations tend to avoid physical activity (PA) for patients with Marfan syndrome (MFS). However, exceptions have recently been made in the most recent recommendations for these patients, suggesting benefits from doing PA at low intensity only. Furthermore, there is no evidence that moderate aerobic or weight training can worsen the disease symptoms and increase mortality of MFS patients. The present review sums up the work carried out in the field of PA and MFS. The review aims to (1) identify the different types of exercise testing and training protocols and (2) discuss the feasibility and potentially beneficial nature of PA as an innovative way to manage MFS patients.

Methods: The scientific literature was reviewed using the following words: Marfan syndrome, training, physical activity, evaluation, weight training, arterial disease, aneurysms, lung damage, aortic dissection, rupture. A total of 345 studies were prospectively and 43 studies were included.

Conclusions: A limited number of studies were done in humans, however one demonstrated the feasibility of the management of MFS patients with PA. There were potential beneficial effects of PA on arterial structures, but this review also showed deleterious effects when PA was conducted at high intensities, corresponding to 75–85% of the maximal oxygen uptake. However, these effects have only been reported in animal studies.

Introduction

Marfan syndrome (MFS) is a rare autosomal dominant genetic pathology and affects 1:5000 people [1, 2]. About 50% of MFS patients have the presence of a pathogenic mutation in the fibrillin 1 (*FBNI*) gene [3] which represents the causal gene for MFS [4]. The alteration in the expression of *FBNI* causes a significant weakening of the media [5]. More precisely, the disease affects the lamellar units of the medial aortic layer. These medial changes are responsible of the acute aortic dissection which represents the single most important negative event in the life of Marfan patients. The alteration in the expression of *FBNI* also induces damage to the cardiovascular and

muscle systems, the eyes, skin, bones and joints [3, 6]. However, arterial disease is the leading cause of death related to MFS if not diagnosed in time, with the consequence of an aneurysm causing dissection and rupture of the aorta.

To date, physical activity (PA) for patients with MFS is still globally not recommended or very limited in intensity (e.g. golf, bowling, walking). American recommendations and the authors [7, 8] recommend low-intensity PA because the increased blood pressure during exercise could present a higher risk of aneurysm and dissection of the aorta [9]. Indeed, the outgoing pressures of the left ventricle increase with effort. The ascending aorta (*i.e.* root, sinotubular junction and tubular segment) and the aortic isthmus are much more frequently involved by the disease making this area vulnerable to increased pressures in the vascular system. Finally, Marfan patients with *FBNI* mutations and bicuspid aortic valve exhibit a larger

*Correspondence: damien.vitiello@u-paris.fr¹URP 3625-Institut des Sciences du Sport Santé de Paris (I3SP), Université de Paris, 75015 Paris, France
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s) 2022. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

aortic root diameter [10] which is also a vulnerable spot of their vascular system. However, over the past 20 years, doctors have gradually introduced PA in managing patients with MFS [11]. To date, PA that can be offered is still very limited and is, in all cases, low-intensity [12].

The benefits of PA in the general population are widely recognized to date, particularly in reducing cardiovascular risks [13]. For several years, training protocols have been offered to patients with heart failure with impaired or preserved ejection fraction [14–16]. The mortality rate of these patients dropped significantly (*i.e.* the risk ratio for mortality was calculated as 0.65–95% confidence intervals 0.46 to 0.92) after a training program [17, 18]. Patients with coronary artery disease, hypertension, diabetes or obesity have also seen a reduction in mortality following training protocols [19, 20]. In addition, it is recognized that the lack of PA (*i.e.* sedentary lifestyle) is determined by personal, socio-cultural, and demographic barriers [6, 21]. Moreover, in the context of genetic diseases such as MFS, the risk of death from rupture of the aorta is increased from a sedentary lifestyle, especially since the dogma of the rupture of the aneurysm following an increase in PA is already well anchored in the patient's and clinician's minds. Thus, the lack of knowledge and data does not allow the healthcare professional to encourage patients with MFS to perform regular PA or to offer specific training programs.

In this context, this literature review aims to identify the different types of exercise testing and training protocols (Table 1) and discuss the feasibility and potentially beneficial nature of PA as an innovative means of management of MFS patients in the future.

Methods

Review of the literature

The PubMed, Medline and Google Scholar medical research databases were searched between 1986 and 2021. The terms used were "Marfan syndrome, training, physical activity, evaluation, weight training, arterial disease, aneurysms, lung damage, aortic dissection, rupture." Other studies were consulted, such as recommendations, arterial disease, athlete studies, and the aneurysm relationship, and studies on the effects of cellular proteins (*e.g.* MMP, TIMP, TGF) and the muscle-building type physical activity.

Selection of articles

The selected articles were all published in scientific literature reviews. Two researchers in exercise physiology and cardiovascular pathology reviewed the different articles. Following this search, duplicate references were removed. We then selected articles through their titles and abstracts. Studies were selected if they were

conducted on MFS patients or animal models of MFS and if they performed training or physical activity and physiological evaluations (Fig. 1).

Results

Number of selected studies

We identified 345 studies and after reviewing the titles and abstracts, we excluded 236 and included 106. All articles' books were in the English language. Potentially eligible articles were reviewed in full text. We then grouped the articles according to the subjects or patients studied: "Marfan, arteriopathy, and athletes." A total of 43 articles were finally included in this review.

Assessment of pulmonary function and oxygen consumption

To our knowledge, limited studies have evaluated aerobic functional capacity in MFS patients. One study investigated the peak of oxygen uptake (VO_2 max) and lung function by spirometry [22]. Another study assessed lung function with spirometry only [23].

Giske et al. [22] carried out a spirometry test to measure the forced vital capacity (FVC), the total vital capacity (TVC), the forced expiratory volume during the first second (FEV1), the maximum voluntary ventilation (MVV), the residual volume (RV) and the pulmonary diffusion capacity (DLCO). The authors compared these measurements obtained in male and female patients with predictive values. An increase in TVC of 30% above the mean values was observed. The RV was 2 times higher than normal values. The TVC/RV ratio increased by 40%. The FEV1/FVC ratio had mean values of 75%, which were close to normal values (*i.e.* 80%). However, some subjects exhibited an FEV1/FVC of 68% indicating a slight obstruction of the tracks. The DLCO was within normal limits.

Kolonics-Farkas et al. [24] used the arm span to correct for height as proposed by previous authors, to overcome the rib cage deformities of MFS patients when measuring their height. They then recalculated the FVC and FEV1 based on the arm span using the following equations of the European Coal and Steel Community:

FVC men: $5.76H - 0.026A - 4.34$; FVC women: $4.43H - 0.026A - 2.89$.

FEV1 men: $4.30H - 0.029A - 2.49$; FEV1 women: $3.95H - 0.025A - 2.69$.

(H=height replaced here by the arm span, A=age).

The study showed significant differences in FEV1 and FVC, particularly in men, for patients having a surgery involving the ribcage (*i.e.* any cardiovascular intervention or scoliosis) after using the corrected equations. These equations appeared to more accurately represent the patients' clinical symptoms. In addition, a negative

Table 1 Physical evaluations and training programs in Marfan syndrome

References	Training program	Main results	Conclusion
Humans			
Benninghoven et al. [11]	5 times a week for 3 weeks combining ergo cycle training, Nordic walking, and gymnastics 18 MFS patients	(Nordic Walking 666 m $P < 0,05\%$ and ergo cycle 0.23 Watt/kg $P < 0.001$) Improvement of physical capacities	A protocol of physical activity with light intensity seems to have positive effects
Giske et al. [22]	Assessment of lung capacity, the volume of oxygen uptake, and muscle strength	(1) Decrease in strength up to 48% vs. control	MFS patients exhibits a decrease in muscle strength. This impairment increase with the speed of exercises
Kolonics-Farkas [23]	Assessment of lung capacity and VO_2 peak	Decreased lung function The spirometry-specific equation for MFS patients	
Otremski [52]	Correlation between spine and chest wall deformities and lung function	(1) Thoracic kyphosis (mean 19.3°; - 32° to 54°) had a strong positive correlation with FEV1/FVC ($r = 0,65$; $P < 0,001$) (2) Significant decrease in FEV1/FVC below 80% occurred at kyphosis less than 15° ($P = 0,004$) (3) The chest wall had a strong negative correlation with FEV1/FVC ($r = - 0,61$; $P = 0,001$)	The deformation of the rib cage and spine impairs lung function
Percheron et al. [25]	Evaluation of the muscle strength of the lower limbs with an isokinetic apparatus	Correlation between muscle strength and muscle mass ($r = 0,68$; $P = 0,0048$) The strength depended on the movement speed was about 10% lower than the control group with a significant difference of $P < 0,001$	A significant difference in muscle strength was shown for MFS patients
Animals			
Gibson et al. [26]	5-month training program with different training intensities from 55 to 85% of VO_2 max	(1) Number of segments of elastin fibers (2) Length of the elastin fiber (3) Improvement and organization of elastin fibers (4) The compliance of the aorta (5) Reduction of MMP 2–9 at 55% of VO_2 max (6) Reduction of the aortic diameter (7) Decreased tensions (8) High-intensity exercises (75–85% VO_2 max) induced aortic aneurysm but this was not observed after moderate intensity exercises (55%–65% VO_2 max)	Physical activity (forced treadmill or voluntary wheel) dramatically improves the structural architecture of the aorta in a mouse model of MFS (Fbn1 ^{C1039G/+}). The tensions are reduced and allows to stop the dilation as well as to reduce it
Mas-Stachurska et al. [27]	5-month training program on treadmill, 20 cm/s, 12° positive slope for 60 minutes/day, 5 days/week.	(1) aortic root dilation rate blunted by training (2) No improvement of aortic stiffness by training (3) Training did not induce additional structural damage in the tunica media of aorta (4) Regression of left ventricle hypertrophy with training	Training prevented aortic root dilation and partially reversed cardiac hypertrophy in a mouse model of MFS (Fbn1 ^{C1039G/+})

FEV1, forced expiratory volume during the first one second; FVC, forced vital capacity; VO_2 max, Maximum oxygen uptake; MMP, matrix metalloproteinase; MFS, Marfan syndrome

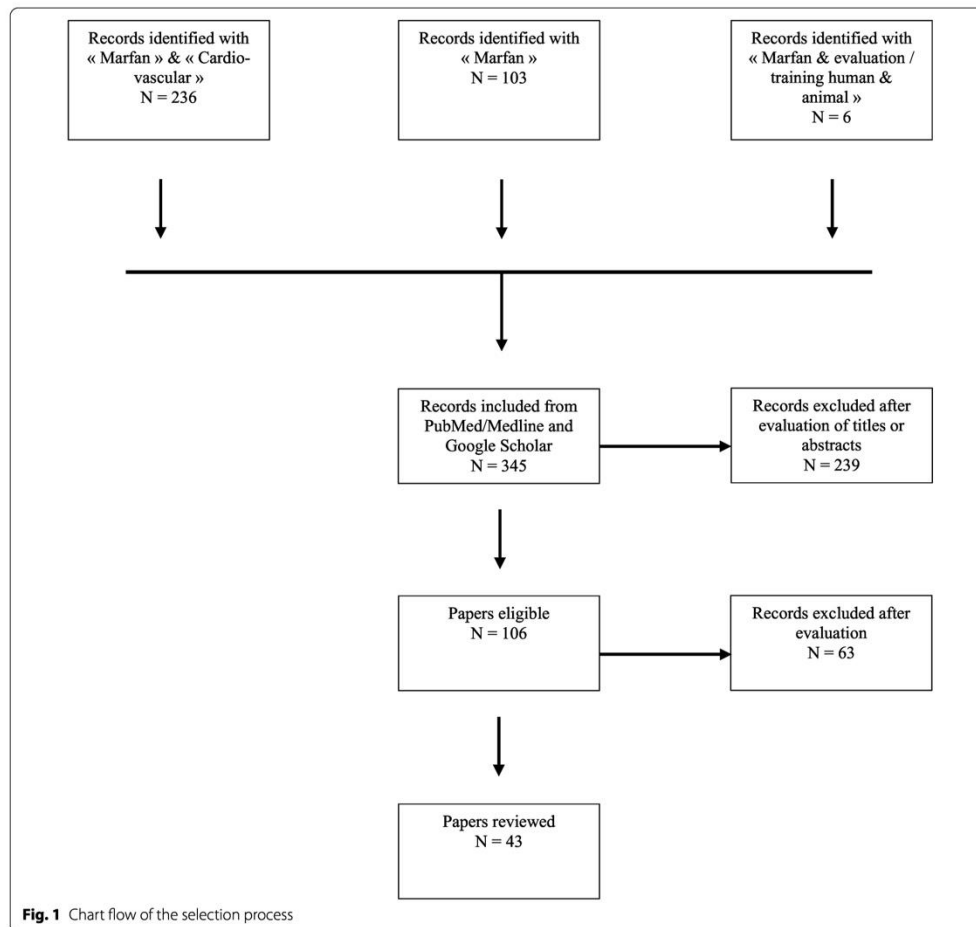
correlation between FVC and the percentage of scoliosis, and between FEV1 and the percentage of scoliosis was demonstrated.

Moreover, Giske et al. [22] also conducted an evaluation of the pulmonary capacities and VO_2 peak during effort with an evaluation protocol on ergocycle (*i.e.* increase in loads of 25 or 50 W, every 3 min with a pedaling frequency of 60 rpm) in their studied population. The results showed an average VO_2 peak of 25.3 ml/min/kg for women and 24.4 ml/min/kg for men, and a maximum ventilation/MVV ratio of 60% for women and 48% for men.

Overall, the results obtained in these studies showed a decrease in pulmonary and functional capacity of MFS patients. In addition, patients undergoing surgery showed more significant impairment of their lung function.

Assessment of muscle function

We identified 2 articles published between 2003 and 2007 which assessed the muscle strength of MFS patients [22, 25]. The number of patients included was 17 (*i.e.* 13 women and 4 men) for the study by Gikes et al. [22],



and 21 patients (women only) for the study by Percheron et al. [25].

Giske et al. [22], divided the cohort into 2 groups, 1 control group of 18 healthy sedentary subjects (*i.e.* 13 women and 5 men) and 1 experimental group of 17 Marfan patients (*i.e.* 13 women and 4 men). The authors assessed the participants' muscle strength using an isokinetic device that measured the degree-speed torque per second at two different speeds (60°/s and 240°/s) for the extensor and flexor muscles.

At low speeds (60°/s), the strength of flexor muscles of the right leg was slightly decreased by 20% in MFS

patients compared to the control group, but without reaching significant difference ($P=0.11$). Moreover, once the speed was increased, the difference between the two groups increased and became significant ($P=0.03$).

Percheron et al. [25], divided their cohort into 2 groups. A control group of healthy sedentary subjects and an experimental group of MFS patients. The authors performed various assessments of muscle strength with an isokinetic measurement device (*i.e.* peak force, muscle fatigue, isometric strength, force-speed relationship). The authors also assessed the lean mass and the fat mass of the lower limbs and body.

Regarding the results on muscles of the lower limbs; the authors demonstrated that the muscle mass of the lower limbs (6.4 ± 0.9 kg vs. 7.2 ± 0.8 kg, $P < 0.05$) were significantly reduced in MFS patients compared to healthy subjects. They also showed significant correlations between the decrease in muscle mass and the power developed by the quadriceps at $0^\circ/s$ ($r = 0.62$, $P = 0.01$), $60^\circ/s$ ($r = 0.62$, $P < 0.01$) and $120^\circ/s$ ($r = 0.68$, $P < 0.01$) in MFS patients compared to healthy subjects.

Physical evaluations and training programs in Marfan syndrome

(a) Physical evaluations in Marfan syndrome

Several authors have proposed different types of protocols for evaluating the physical components of endurance and strength [22, 25] in MFS patients. However, very few studies have subsequently proposed training protocols or physiological exercise evaluations. To our knowledge, 3 studies [26, 27], including only one performed in humans [11], proposed endurance training protocols after initial physical assessments. A single study on animals proposed different training modes with moderate or high intensities [26].

These 3 studies were innovative in the management of MFS patients with PA and aimed to observe the influence of training intensity on MFS.

The training protocols proposed by the authors were mainly carried out to improve aerobic capacity or aerobic power [11, 26, 27].

(b) Training programs in animal models of Marfan syndrome

Mas-Stachurska et al. [27] worked on Marfan FBN-1 transgenic mouse model ($Fbn1^{C1039G/+}$). These authors carried out a moderate-intensity training protocol on a healthy sedentary control group ($n = 11$), a Marfan control group ($n = 9$), a healthy training group ($n = 10$) and a training Marfan group ($n = 10$). Each group was then divided into two sub-groups: physical activity group and sedentary group. The duration of the training protocol was 5 months and the duration of the treadmill training sessions was 60 min at a speed of 25 cm/s.

In their study, Gibson et al. [26] proposed different training modalities using the same animal model ($n = 12$). These animals were compared to a control group ($n = 16$). The training duration was 5 months with 5 sessions per week of 30 min. Running intensities were 65%, 75%, and 85% of VO_2 max.

(c) Training program in patients with Marfan syndrome

In their study, Benninghoven et al. [11] worked with 18 patients diagnosed with FBN-1, including one diagnosed with Loeys-Dietz. The patients were recruited 4 months after their surgery and were classified at NYHA III. Maximal blood pressure and target training heart rate was measured during exercise. The criterion for stopping the effort was set at a systolic blood pressure of 160 mmHg. The authors proposed the following training protocol: (1) a 30-min ergometer training everyday; (2) gymnastics for 60 min four times per week; (3) physical training (weight training) during 60 min three times per week, and (4) Nordic walking 30 min, three times per week. The total duration of the training was 3 weeks or 5 training sessions. In addition, these authors proposed integrating an individual psychotherapeutic dimension into their training protocol, in the form of therapeutic education on "life at work" and "diet."

Beneficial impacts of training in Marfan syndrome

(a) Improvement of cardiorespiratory and muscular functions

In the animal model of MFS ($Fbn1^{C1039G/+}$), the authors notably observed a global improvement in post-training VO_2 max [26, 27] using different intensities of aerobic training.

In one study, the authors also assessed cardiorespiratory physical capacity pre-workout without reassessing them at the end of the study [26]. However, throughout the protocol, the authors showed differences in the distances covered by the two groups of animals (*i.e.* control and $Fbn1^{C1039G/+}$). The $Fbn1^{C1039G/+}$ training group had reduced physical capacity and traveled fewer kilometers per day at the start of the protocol compared to the control training group. These differences were gradually reduced throughout the protocol to arrive at a value equal to the one of the control group at the end of training.

In the other study, the muscle capacity also changed for the trained group [26]. The oxidative state of the muscle fibers had improved without observing an improvement in their density.

In the sole human study, the authors showed an improvement in the physical capacities of MFS patients following the training program [11]. Significant effects on the parameters of the maximum power developed on an ergometer ($+0.77$ W/kg ± 0.23 W/kg or $P < 0.001$) have been reported, showing an increase of 42% according to their evaluation criteria as well as an increase in walking distance 39% ($2356 \text{ m} \pm 666 \text{ m}$ or $P < 0.05$).

(b) Improvement of the elastic fiber structure within the aortic wall

To analyze elastic fiber structure, the Van Gieson and picrosirius red stains were performed on sections of the aortic wall to observe the structural state of the elastic fibers in the different groups of control and trained animals.

Gibson et al. [26], showed significant differences in the architecture of the elastic fibers of the ascending aortic wall in the group of sedentary MFS mice compared to the group of sedentary control mice. Regarding the forces and stresses on the arterial walls, the trained mice showed better resistance ($\approx 1500 \text{ mN} \cdot \text{mm}^{-2}$) compared to the control MFS group ($\approx 950 \text{ mN} \cdot \text{mm}^{-2}$) ($P = 0.009$). No difference was observed between the sedentary and trained control groups regarding the length of the elastic fibers. It was shown that the sedentary control group of mice had a longer elastic fiber length than the sedentary MFS group ($+50\%$, $P < 0.001$). In contrast, training increased significantly the length of elastic fibers in the ascending aorta of MFS mice ($+50\%$, $P < 0.001$) matching the control animals values (sedentary and trained).

In addition, regarding the number of segments of elastin fibers, no significant difference was demonstrated between the sedentary and trained control groups. The sedentary control group of mice had a significantly smaller number of segments than the sedentary MFS group (-8 , $P < 0.0001$). In contrast, training significantly reduced the number of elastin fiber segments in MFS mice (-6 , $P < 0.001$) matching the control animals values (sedentary and trained).

Moreover, no significant difference was demonstrated between the sedentary and trained control groups for the percentage of elastin on the total aortic section surface. The sedentary control group of mice had a higher percentage of elastin compared to the sedentary MFS group ($\approx +15\%$, $P < 0.0001$). In contrast, training significantly increased the percentage of elastin in MFS mice ($\approx +20\%$, $P < 0.0001$) matching the control animals values (sedentary and trained).

Finally, the authors evaluated the effect of training intensity on these parameters. Intensities between 55 and 65% of VO_2 max induced a significant increase of the elastic fiber length ($\approx +80 \mu\text{m}$, $P \leq 0.0001$) and a reduction of the number of segments of elastin fibers (≈ -10 , $P < 0.01$). Higher intensities (*i.e.* 75–85%) did not produce better results on these two parameters. Thus, the authors showed significant improvements after a training protocol on the architecture of the elastic fibers of the aorta.

In their study, Mas-Stachurska et al. [27] showed that regardless of the experimental condition (*i.e.* sedentary or trained), MFS mice, regardless of exercise condition, exhibited a higher number of elastic fiber breaks ($\approx 200\%$ in MFS vs. wild-type mice, $P < 0.0001$) and percent fibrosis of the aortic vascular wall ($\approx 50\%$ more collagen staining in MFS vs. wild type mice, $P < 0.01$) compared to wild-type mice.

(c) Improvement of the aortic structure and vasomotricity

The two animal studies showed the beneficial effects of training on aortic diameter and rate of aortic dilation. Indeed, it has been shown that training generated a significant decrease in the aortic diameter of MFS mice ($\approx -0.20 \text{ mm}$, $P < 0.0001$) [26] and a decrease in the rate of aortic dilation ($\approx -50\%$, $P < 0.01$) [27] compared to sedentary MFS mice. The aortic diameter was significantly increased in the sedentary and trained MFS groups compared to the sedentary and trained control groups in one study ($+0.5 \text{ mm}$, $P < 0.001$) [27] while the other showed only a larger aortic diameter in sedentary MFS mice compared to their control peers ($\approx +0.2 \text{ mm}$, $P < 0.0001$) [26].

In addition, the authors observed significant differences in the contractility response of aortic vascular smooth muscles between the two groups [26]. They demonstrated a reduction in the maximal contractile force in sedentary MFS mice compared to sedentary control mice. However, after an injection of potassium chloride (KCL), no difference was observed between the two groups. This could signify that there is no alteration in calcium-induced membrane depolarization in aortic smooth muscle cells in MFS mice. Nevertheless, the authors observed an alteration of the contraction and relaxation mechanisms after injecting phenylephrine and L-NG-Nitro arginine methyl ester (L-NAME). Indeed, a decrease in sensitivity to vasoconstriction and vasodilation responses has been reported after injection of phenylephrine and L-NAME.

(d) Improvement of aortic wall protein level

The levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 (MMP-2 and MMP-9) in the aortic vascular wall were higher in MFS mice compared to control mice [26]. During the training protocol, the authors showed that only the intensity of 55% of the VO_2 max could significantly reduce the expression of the MMP-2 and MMP-9 proteins (≈ -75 signal of intensity $P < 0.035$) and ≈ -40 signal of intensity $P < 0.014$) compared to sedentary MFS groups. The disruption of the aorta's proteases is one of the leading causes of damage to its wall. Thus, the decrease of MMP-2 and MMP-9 could help regulate the balance of tissue inhibitors of metalloproteinases (TIMPs) and avoid the alteration of the extracellular matrix and architecture of the fibers of the aortic wall.

Discussion

To our knowledge, this is the first review of the literature describing the effect of light, moderate, and high-intensity PA in the MFS context. In this review, various training protocols performed both in animals and humans and their effects were assessed.

To date, few studies have proposed training protocols with moderate to high intensities as part of MFS care. Two cross-sectional animal studies [26, 27] and one animal model study [28] (which evaluated the structural or cellular aspects following training), and three human studies have been identified. Two studies performed physiological evaluations and have shown decreased strength and impaired aerobic capacity in MFS patients [22, 25]. Only one training protocol has been performed in humans [11], but the proposed exercise intensity was low, and there was little data regarding the assessments of physical exercise capacities. Nevertheless, this latest study has demonstrated the feasibility and safety of training in the context of MFS in humans.

This lack of relevant results on physical capacities was undoubtedly due to the low intensities, proposed during this training protocol, and recommended by international scientific societies. Indeed, these recommendations tend to limit the intensity of exercise sessions regardless of the severity of the pathology (*i.e.* diameter of the aorta).

Protocols assessing physical capacities in MFS patients

Assessment of respiratory capacity (spirometry)

The majority of studies have demonstrated a disruption of the respiratory mechanics of MFS patients. This overall result is partly explained by the deformities of the rib cage commonly found in MFS patients [29, 30]. These results corroborate the study of Streeten et al. [30] showing an impairment of respiratory function in these

patients. The respiratory capacities are influenced by the thoracic structures such as the airways, the pleura, the pulmonary parenchyma, and the aorta's surgery [30].

More specifically, concerning respiratory function, it has been shown that MFS patients presented a FVC and an FEV1/FVC ratio greater than 75%, indicating a slight respiratory obstructive component at rest [26]. The other parameters measured remained within the normal limits of respiratory function. These results were obtained using the conventional European standards "European Respiratory Society, 1993". This precision is essential because by measuring these same functional parameters with a measurement normalized for the span of the arm (and not for the height of the body), Kolonics-Farkas et al. [23] demonstrated a further increase in pulmonary functional impairment in their cohort of 55 MFS patients compared to the results of Giske et al. [22]. In addition, Kolonics-Farkas et al. [23] observed more severe airway obstructions in post-operative MFS patients compared to non-operated patients ($FEV1/FVC = 0.74 \pm 0.08$ vs. 0.80 ± 0.11 ; $P = 0.03$) and in particular those who had deformities of the rib cage or with scoliosis.

Therefore, it would appear that indexation of respiratory parameters based on corrected body height, obtained from arm span, may be a more realistic method to assess the respiratory capacity of MFS patients, which would allow the training sessions of these patients to be more precisely tailored.

Assessment of maximum oxygen uptake during exercise (VO_2 max)

Overall, the various studies have shown a decrease in VO_2 max in MFS patients from 20 to 30% compared to healthy subjects [22, 31]. These reductions could go up to 50% for MFS women during efforts of intensity close to their theoretical maximum value (*i.e.* 90% of the theoretical maximum heart rate and score > 17 on the Borg scales 6–20).

Furthermore, the ratio of maximal ventilation (VE_{max}) to MVV, conventionally measured during a stress test, showed similar results between the MFS patients and healthy subjects [22]. These data do not seem consistent with the results obtained by measuring VO_2 max. This could be explained by the fact that the VE_{max} is more dependent on the proper functioning of the respiratory mechanics than the VO_2 max. The latter has not been adjusted for the arm's span as previously suggested. It is therefore difficult to conclude that the stress test for MFS patients matches that of a healthy population.

Thus, it would be important to have objective data obtained by direct measurements of VO_2 max from MFS patients to precisely assess their oxygenation capacity and thus design the best training sessions for these patients.

Assessment of muscle strength

Overall, MFS patients were shown to have significantly decreased muscle strength (*i.e.* quadriceps) compared to healthy subjects. The muscle strength decreased by 48% at a speed of 240°/s in MFS patients compared to the control group ($P=0.003$) but only in women [22, 25]. It is known that muscle strength is correlated with muscle mass [32, 33]. The latter can be altered by loss of muscle tissue (*i.e.* sarcopenia) or by neuromuscular damage [25].

Giske et al. [22], demonstrated a decrease in force (20% at 60°/s and 48% at 240°/s) in MFS patients compared to healthy subjects. These authors have shown a correlation between isokinetic and isometric strength. Thus, the neuromuscular system also appears to be affected. In addition, Percheron et al. [25], showed a correlation between hamstring muscle mass and force production ($r=0.68$; $P=0.004$) during isokinetic exercises for both groups. However, in isometric exercises, the correlation was only for the MFS group ($r=0.61$; $P=0.01$). Thus, in MFS patients, the loss of strength was greater than in healthy subjects with equivalent lean mass. This last result could be explained by abnormalities of the connective tissue within the skeletal muscles, which would play a deleterious role in the muscle fibers [34]. In fact, in the context of MFS, the insufficient production of FBN-1 by the FBN-1 gene [35, 36] alters the functioning of the endomysium and the perimysium (consisting mainly of FBN-1) and induces a reduction in elastic fibers in muscle tissue and joint tissue. This could contribute to the tendon and joint hyperlaxity [37] responsible for reduced force production by the poorer transmission of forces from the muscle to the joint in MFS patients.

Finally, it has been reported that the assessment of muscle strength in MFS patients is further impaired when speed is increased [22, 25]. Thus, the decrease in muscle strength appears to be dependent on the "muscle-speed" component. This data shows that the force-speed relationship seems to be as much affected as the force itself in MFS patients. In addition, the authors also showed that muscles most affected during isokinetic muscular work were the flexor muscles of the hamstrings compared to the extensor muscles of the quadriceps.

Therefore, it would be important to assess the muscle power of MFS patients to have a more precise idea of the extent to which their muscle capacity has been reached to better adapt to the muscle-strengthening sessions.

Training protocols for MFS patients

Some authors have performed exercise assessments and proposed training protocols. These studies made it possible to measure functional parameters (*i.e.* lung function, VO_2 , dynamic and static muscle strength) in MFS patients at rest but also under exertion [22, 23, 25]. These

3 studies demonstrated similar impairment of the lung function and decreased muscle strength. However, in the stress test, authors did not investigate prognostic factors such as the oxygen uptake efficiency slope (OUES), the slope of VE/VCO_2 , or the first ventilatory threshold (VT1). Despite the authors demonstrating a decrease in functional exercise capacity based on an assessment of the VO_2 peak; there was no specific assessment of the functional capacities of the patients.

There is to date, only one clinical study that has proposed a rehabilitation program in MFS patients [11] and only two studies have been performed in animals [26, 27]. For the first study in MFS patients, the authors observed an improvement in physical capacity, but most importantly; an improvement in quality of life, particularly in the component of physical function of the SF-36 questionnaire following a protocol of low-intensity training. They also showed an improvement in workloads performed on the ergocycle and an increase in the perimeter of Nordic walking, which was achieved during the training sessions. However, the authors did not assess VO_2 max or the muscle capacity of the patients.

The two studies conducted on animals showed beneficial effects of training on the cellular structures of the aorta. The exercises were only aerobic, in continuous form at 4 different intensities (*i.e.* 55%, 65%, 75%, and 85%) or five times a week [26]. These authors showed that intensities of exertion between 55 and 75% were the most beneficial and that the highest intensity was less interesting on the benefit provided.

Training and endothelial function in MFS patients

To our knowledge, cellular studies in the MFS patient are extremely rare. However, MFS patients have been shown to have a deregulation of the expression of the gene encoding fibrillin 1. These patients also exhibit structural alteration of the aorta, predisposing it to microdissection, degeneration, and fibrosis of the media [38–40]. The consequences include aneurysmal and ruptured aorta; the leading cause of death in MFS patients [40]. In addition, the increase in pulse wave speed and arterial stiffness index shows an alteration of the aorta [41–43]. Deregulation of the *FBN-1* gene compromises the integrity of the elastic fibers of the endothelium layers [44]. Thus, the mechanisms of the endothelium allowed relaxation and contraction of vascular smooth muscle by calcium-dependent endothelial nitric oxide synthase (eNOS), may be altered in MFS patients [45].

In this context, PA would reduce the alteration of this mechanism by increasing shear forces. It may protect endothelial function by mechanically activating eNOS and thus increasing the bioavailability of nitric

oxide (NO) [46, 47]. It is noted that an alteration of the endothelium would inhibit the production of this gas, and conversely, the integrity of the endothelium would be a guarantee of good health. It was shown that the optimal stimulation to release NO would likely be mechanical (e.g. increased endothelial wall shear forces). This improvement is only achieved if the training is done at moderate intensities, as has been demonstrated in healthy or diabetic subjects [48, 49].

In summary, animal studies which assessed the impact of training demonstrated an alteration of the endothelium-dependent hyperpolarizing factor (EDHF) [50]. They also demonstrated that this alteration was attenuated following a training protocol of moderate intensity [51]. However, to date, there are no clinical studies showing this improvement in MFS patients.

Conclusion

Very few studies have been performed on training in the context of Marfan syndrome in humans. The current recommendations tend to restrict the practice of PA to low intensities in MFS patients. To date, two studies conducted in animal models of MFS and one study in human MFS patients have proposed a training protocol. In the clinical study, a very light intensity of exercise was proposed and few physiological variables were investigated. The beneficial effects of PA on arterial structures have only been reported in animal studies. Other studies on MFS patients are warranted to allow the suggestion of exercise recommendation to these patients and improve their QoL in the future.

In addition, evaluations of physiological and physical parameters during exercise are more numerous but remain very heterogeneous and not statistically unreliable. Finally, there is no data on the role of muscle strengthening in the context of MFS.

Currently, there is some evidence that suggests that PA up to a moderate specific intensity, may be safe in MFS patients. There is no strong evidence against the indication of PA at moderate or high intensity in these patients. Considering the present review, we suggest that adapted and personalized PA would be beneficial for MFS patients and could be proposed as a feasible and safe care plan in the future.

Acknowledgements

Not applicable.

Authors' contributions

DV, and JS, wrote the entire literature review and also performed the bibliographic searches. These authors exclusively carried out the implementation of the exercise physiology training protocol. GJ, OM, and LE, helped for the revision of the review. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The journal was partially funded by rare disease organizations including FAVAMULTI, the Avenir/Casden foundation, and Marfan association as well as the URP3625 - I3SP laboratory at the University of Paris.

Availability of data and materials

Not applicable.

Declarations

Ethics approval and consent to participate

No new human data has been used in this review and therefore no ethics approval or consent to participate is applicable.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The author declares that he has no competing interests.

Author details

¹URP 3625-Institut des Sciences du Sport Santé de Paris (I3SP), Université de Paris, 75015 Paris, France. ²Laboratory for Vascular Translational Science, INSERM U1148, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Université de Paris, Paris, France. ³Centre National de Référence Pour le Syndrome de Marfan et Pathologies Apparentées, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Paris, France. ⁴Service de Cardiologie, Centre National de Référence Pour le Syndrome de Marfan et Apparentées, AP-HP, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France.

Received: 11 October 2021 Accepted: 30 January 2022

Published online: 10 February 2022

References

- Benke K, et al. The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. *BMC Psychiatry*. 2017;17(1):253. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1417-9>.
- Milewicz DM, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2021;7(1):64. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7>.
- Milleron O, et al. Pathogenic FBN1 genetic variation and aortic dissection in patients with Marfan syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):843–53. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.043>.
- Sakai LY, Keene DR, Renard M, De Backer J. FBN1: The disease-causing gene for Marfan syndrome and other genetic disorders. *Gene*. 2016;591(1):279–91. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2016.07.033>.
- Michel J-B, Jondeau G, Milewicz DM. From genetics to response to injury: vascular smooth muscle cells in aneurysms and dissections of the ascending aorta. *Cardiovasc Res*. 2018;114(4):578–89. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvy006>.
- Pearson GD, et al. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*. 2008;118(7):785–91. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783753>.
- Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 7: aortic diseases, including Marfan syndrome: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(21):2398–405. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.039>.
- Pelliccia A, et al. 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2021;42(1):17–96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>.
- Thijssen CG, Bons LR, Gökcalp AL, Van Kimmenade RR, Mokhles MM, Pelliccia A, Takkenberg JJ, Roos-Hesselink JW. Exercise and sports participation in patients with thoracic aortic disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019;17(4):251–66. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1585807>.
- Milleron O, et al. Clinical significance of aortic root modification associated with bicuspid aortic valve in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2019;12(3):e008129. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008129>.

11. Benninghoven D, et al. Inpatient rehabilitation for adult patients with Marfan syndrome: an observational pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017;12(1):127. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0679-0>.
12. Mitchell JH, Haskell W, Snell P, Van Camp SP, Task Force 8: classification of sports. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(8):1364–7. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015>.
13. Morris JN, Crawford MD. Coronary heart disease and physical activity of work. *Br Med J*. 1958;2(5111):1485–96.
14. Angadi SS, Jarrett CL, Sherif M, Gaesser GA, Mookadam F. The effect of exercise training on biventricular myocardial strain in heart failure with preserved ejection fraction. *Esc Heart Fail*. 2017;4(3):356–9. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12149>.
15. Angadi SS, Mookadam F, Lee CD, Tucker WJ, Haykowsky MJ, Gaesser GA. High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2015;119(6):753–8. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00518.2014>.
16. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*. 1996;93(2):210–4.
17. Piepoli MF, Davos C, Francis DP, Coats AJ, ExTraMATCH Collaborative. Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*. 2004;328(7433):189. <https://doi.org/10.1136/bmj.37938.645220.EE>.
18. Smart NA, Haluska B, Jeffries L, Leung D. Exercise training in heart failure with preserved systolic function: a randomized controlled trial of the effects on cardiac function and functional capacity. *Congest Heart Fail*. 2012;18(6):295–301. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7133.2012.00295.x>.
19. Lavie CJ, Kachur S, Sui X. Impact of fitness and changes in fitness on lipids and survival. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.007>.
20. Moy CS, et al. Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*. 1993;137(1):74–81. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116604>.
21. Lian WM, Gan GL, Pin CH, Wee S, Ye HC. Correlates of leisure-time physical activity in an elderly population in Singapore. *Am J Public Health*. 1999;89(10):1578–80.
22. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strøm V, Wilhelmssen J-E, Røe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med*. 2003;35(5):221–8.
23. Kolonics-Farkas AM, et al. Lung function changes are more common in Marfan patients who need major thoracic surgery. *Lung*. 2019;197(4):465–72. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00236-1>.
24. Parker JM, Dillard TA, Phillips YY. Arm span-height relationships in patients referred for spirometry. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):533–6. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.154.2.8756834>.
25. Percheron G, et al. Muscle strength and body composition in adult women with Marfan syndrome. *Rheumatology*. 2007;46(6):957–62. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kei450>.
26. Gibson C, et al. Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm. *J Appl Physiol*. 2017;123(1):147–60. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00132.2017>.
27. Mas-Stachurska A, et al. Cardiovascular benefits of moderate exercise training in Marfan Syndrome: insights from an animal model. *J Am Heart Assoc*. 2017;6: e006438. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006438>.
28. de Waard V. Marfan on the move. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis*. 2017;6:9. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007465>.
29. Fraser S, Child A, Hunt I. Pectus updates and special considerations in Marfan syndrome. *Pediatr Rep*. 2018;9:4. <https://doi.org/10.4081/pr.2017.7227>.
30. Stretten EA, Murphy EA, Peyerit RE. Pulmonary function in the Marfan syndrome. *Chest*. 1987;91(3):408–12. <https://doi.org/10.1378/chest.91.3.408>.
31. Bahr R, Sejersted OM. Effect of intensity of exercise on excess postexercise O₂ consumption. *Metabolism*. 1991;40(8):836–41. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(91\)90012-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(91)90012-1).
32. Frontera WR, Hughes VA, Lutz KJ, Evans WJ. A cross-sectional study of muscle strength and mass in 45- to 78-yr-old men and women. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 1991;71(2):644–50. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.1991.71.2.644>.
33. Miller AEJ, MacDougall JD, Tarnopolsky MA, Sale DG. Gender differences in strength and muscle fiber characteristics. *Eur J Appl Physiol*. 1993;66(3):254–62. <https://doi.org/10.1007/BF00235103>.
34. Behan WMH, et al. Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(5):633–8. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.5.633>.
35. Sakai LY, Keene DR, Engvall E. Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*. 1986;103(6 Pt 1):2499–509. <https://doi.org/10.1083/jcb.103.6.2499>.
36. Zhang H, Hu W, Ramirez F. Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *J Cell Biol*. 1995;129(4):1165–76. <https://doi.org/10.1083/jcb.129.4.1165>.
37. Gigante A, Chillemi C, Greco F. Changes of elastic fibers in musculoskeletal tissues of Marfan syndrome: a possible mechanism of joint laxity and skeletal overgrowth. *J Pediatr Orthop*. 1999;19(3):283–8.
38. Dietz HC, et al. Marfan syndrome caused by a recurrent de novo missense mutation in the fibrillin gene. *Nature*. 1991;352:6333. <https://doi.org/10.1038/352337a0>.
39. Pereira L, et al. Pathogenetic sequence for aneurysm revealed in mice underexpressing fibrillin-1. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96(7):3819–23. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.7.3819>.
40. Peyerit RE. The Marfan syndrome. *Annu Rev Med*. 2000;51:481–510. <https://doi.org/10.1146/annurev.med.51.1.481>.
41. Sandor GGS, et al. A novel Doppler echocardiographic method of measuring the biophysical properties of the aorta in pediatric patients. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr*. 2003;16(7):745–50. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(03\)00407-3](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(03)00407-3).
42. Bradley TJ, Potts JE, Potts MT, DeSouza AM, Sandor GGS. Echocardiographic Doppler assessment of the biophysical properties of the aorta in pediatric patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*. 2005;96(9):1317–21. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.06.080>.
43. Vitarelli A, et al. Aortic wall mechanics in the Marfan syndrome assessed by transesophageal tissue Doppler echocardiography. *Am J Cardiol*. 2006;97(4):571–7. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.09.089>.
44. Sheremet'eva GF, Ivanova AG, Belov IV, Gens AP, Kocharian EZ. A comparative study of the aortic wall in patients with Marfan's syndrome and Erdheim's disease. *Angiol Sosud Khirurgiia Angiol Vasc Surg*. 2004;10(4):22–9.
45. Chung AWY, Au Yeung K, Sandor GGS, Judge DP, Dietz HC, van Breemen C. Loss of elastic fiber integrity and reduction of vascular smooth muscle contraction resulting from the upregulated activities of matrix metalloproteinase-2 and -9 in the thoracic aortic aneurysm in Marfan syndrome. *Circ Res*. 2007;101(5):512–22. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.107.157776>.
46. Pellegri M, Mazzolai L, Berthelot A, Laurant P. Dysfonction endothéliale et risque cardiovasculaire. L'exercice protège la fonction endothéliale et prévient la maladie cardiovasculaire. *Sci Sports*. 2009;24(2):63–73. <https://doi.org/10.1016/j.scispo.2008.10.003>.
47. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertens Dallas Tex* 1979. 1986;8(1):37–44. <https://doi.org/10.1161/01.hyp.8.1.37>.
48. Heyman E, et al. Exercise training and cardiovascular risk factors in type 1 diabetic adolescent girls. *Pediatr Exerc Sci*. 2007;19(4):408–19. <https://doi.org/10.1123/pes.19.4.408>.
49. Walsh JH, et al. Exercise training improves conduit vessel function in patients with coronary artery disease. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 2003;95(1):20–5. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00012.2003>.
50. Féléto M, Busse R, Edwards G, Fleming I, Weston A, Vanhoutte P. Dialogue entre cellules endothéliales et cellules musculaires lisses. *MS Méd Sci*. 2003;19(12):1242–50.
51. Minami A, Ishimura N, Harada N, Sakamoto S, Niwa Y, Nakaya Y. Exercise training improves acetylcholine-induced endothelium-dependent hyperpolarization in type 2 diabetic rats, Otsuka Long-Evans Tokushima fatty rats. *Atherosclerosis*. 2002;162(1):85–92. [https://doi.org/10.1016/S0021-9150\(01\)00685-2](https://doi.org/10.1016/S0021-9150(01)00685-2).
52. Otremski H, Widmann RF, Di Maio MF, Ovadia D. The correlation between spinal and chest wall deformities and pulmonary function in Marfan syndrome. *J Child Orthop*. 2020;14(4):343–8. <https://doi.org/10.1302/1863-2548.14.200076>.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

2. Étude N°2 : approche méthodologique

Résumé

Le syndrome de Marfan (SDM) est une pathologie héréditaire autosomique qui affecte 1 sur 5000 personnes. L'altération du gène fibrilline 1 (*FBN1*) entraîne une haplo-insuffisance de la protéine *FBN1*, principalement en altérant le système vasculaire. Les recommandations internationales ont peu à peu permis aux patients atteints de SDM de suivre des programmes d'entraînement en raison de leurs bénéfices potentiels. Cependant, à ce jour, il n'y a pas de données sur les effets d'une longue période d'entraînement chez ces patients.

L'objectif de l'étude actuelle est d'investiguer les effets d'un entraînement personnalisé à domicile sur la qualité de vie (QdV) des patients atteints de SDM sur une période de 3 mois. Au moins 50 patients atteints de SDM ont été inclus dans l'étude. Ils ont été répartis au hasard en 4 groupes : groupe témoin ; endurance ; résistance et entraînement endurance + résistance. Le programme d'entraînement a duré 3 mois et a été réalisé à domicile des patients. Il y avait 2 séances d'entraînement par semaine, télésurveillées par un spécialiste de l'activité physique et un cardiologue. Des évaluations pré- et post-entraînement ont été réalisées à l'hôpital Bichat-Paris, France. Elles consistaient à évaluer les paramètres psychométriques en utilisant des questionnaires auto-administrés (IPAQ, MOS SF-36) et des paramètres physiologiques tels que la consommation maximale d'oxygène, le diamètre de l'aorte, la fonction ventriculaire cardiaque et la puissance musculaire squelettique à l'état de repos et pendant l'exercice.

Nos résultats préliminaires ont montré une amélioration de 50% de la QdV, de la condition cardiorespiratoire et de la puissance musculaire squelettique chez un patient qui a terminé le programme d'entraînement combiné. Cette approche expérimentale pourrait être une nouvelle alternative pour la prise en charge des patients atteints de SDM qui pourrait améliorer leur QdV, leur condition cardiorespiratoire et leur puissance musculaire squelettique.

Mots clés : Marfan ; entraînement personnalisé ; téléadaptatation.

Brief Report

DOI: 10.5582/irdr.2021.01080

Effects of a personalized home-based training program among patients suffering from Marfan syndrome: a pilot randomized and controlled study**Steeve Jouini¹, Olivier Milleron^{2,3,4}, Ludivine Eliahou^{3,4}, Guillaume Jondeau^{2,3,4}, Damien Vitiello^{1,*}**¹Institute of Sport and Health Sciences of Paris, Université de Paris, Paris, France;²Laboratory for Vascular Translational Science, Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Université de Paris, Paris, France;³Centre national de référence pour le syndrome de Marfan et pathologies apparentés, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Paris, France;⁴Service de Cardiologie, Centre National de Référence Pour le Syndrome de Marfan et Apparentés, AP-HP, Hôpital Bichat, Paris, France.

SUMMARY Marfan syndrome (MFS) is an autosomal hereditary pathology affecting 1:5000 peoples. Alteration of the fibrillin 1 gene (FBN1) results in haplo-insufficiency of the FBN1 protein mainly altering the vascular system. International recommendations have gradually allowed MFS patients to perform training programs because of its potential benefits. However, to date, there are no data on the effect of a long training period in these patients. The aim of the present study is to investigate the effect of a 3-month personalized home-based training on quality of life (QoL) of patients suffering from MFS. At least 50 MFS patients were included in the study. They were randomly placed into 4 groups: control group; endurance; resistance and endurance + resistance training groups. The training program lasted 3 months and is performed at patients' home. There were 2 training sessions per week telemonitored by a specialist of physical activity and cardiology. Pre and post-training evaluations were performed at the Bichat-Paris Hospital, France. They consisted of assessing psychometrics based on self-administered questionnaires (FiRST, GPAQ, ISP-25, MOS SF-36) and physiological parameters such as the peak oxygen consumption, aorta diameter, cardiac ventricle function and skeletal muscle power at rest and during exercise. Our preliminary results showed an improvement of 50% in QoL, cardiorespiratory fitness and skeletal muscle power in a patient who completed the combined training program. This experimental approach might be a new alternative way for MFS patients' care that may improve their QoL, cardiorespiratory fitness and skeletal muscle power.

Keywords Marfan, telerehabilitation, personalized training

1. Introduction

Marfan syndrome (MFS) is an autosomal dominant genetic pathology affecting the cardiovascular system, the respiratory system, skeletal muscles, bones and eyes. This syndrome is the result of a mutation in the gene encoding fibrillin type I protein (FBN1), which forms a microfibrillar network interacting with elastin fibers to form the standard extracellular matrix.

In MFS patients, the most serious risk is a progression to aortic dissection, which is associated with a high rate of mortality (*i.e.* 1% per hour during the first 48 hours). Several studies have highlighted anomalies in the left ventricle (LV) size, function, myocardial deformation and myocardial fibrosis (1,2). It has also been shown that the cause of LV dysfunction

was also due to mutation of the FBN1 gene, related to the Transforming Growth Factor (TGF) pathway (3). Patients also have a slender morphotype with low muscle mass (4). In addition, they suffer from a decrease maximal quadriceps strength associated with a decrease in muscular mass (5). Musculoskeletal pains reduce endurance capacity as well (6).

All the aforementioned disorders are associated with pain and disability, which affect professional activity, leisure, and family life. Furthermore, aortic dilation and the associated risk of aortic dissection are a source of anxiety for these patients (Peters *et al.* 2001) and depression is often found in patients MFS (7). In addition, quality of life (QoL) assessed by the SF-36 questionnaire is very impaired in these patients (8), particularly in patients with the largest aortic dilations.

Therefore, it is essential to find a new global approach that should be proposed to reduce the cardiovascular impact but also the psychological impact (7) of MFS.

Physical activity (PA) may play a vital role in secondary aortic dilation and dissection prevention in patients with MFS in association with routine clinical management based on prescription of treatment with beta-blockers and annual monitoring of aortic diameter (9). As reported by the new 2020 guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) (10) the prescription of regular physical activity is highly beneficial for patients with cardiovascular diseases and reduced their mortality. In patients with aortopathy, regular PA has a positive effect on hypertension and concomitant future risk of dissection. Moreover, regular PA appeared to be well tolerated in MFS patients and induced beneficial physical effects (11). However, to our knowledge, this is the only existing small prospective cohort study conducted in these patients and there are no randomized controlled trials or any prospective data regarding risks of more intensive PA practice in MFS patients. Finally, home-based training may represent a new alternative way for MFS patients' care. Indeed, it has been demonstrated that heart rate monitoring and the Internet were effective tools for management of patients after coronary artery disease by improving their cardiopulmonary fitness after a 12-week home-based program (12).

In this context, the present study aimed at determining the impact of a 3-month personalized home-based training on the QoL of MFS patients.

2. Materials and Methods

This study was designed as an interventional, monocentric, prospective and randomized controlled trial at the Marfan National Reference Center in the Hospital of Bichat, Paris, France. They were 3 phases during the study: Phase 1) baseline evaluations at the hospital; Phase 2) post 3-month home-based personalized training evaluations at the hospital; Phase 3) Phone call evaluations 3 months after the end of training. All patients involved in the study provided written informed consent before entering the study. The study complies with the Declaration of Helsinki. The institutional ethics committee approved the study protocol (#2020-A01751-38), the French Society of Cardiology promotes the study and informed consent will be obtained from the subjects.

2.1. Population

Patients with MFS aged between 18 and 65 years were included in the study. The patients had to receive an optimal and stable dose of ACE inhibitors and Beta-blockers. They also had to be able to realize physical exercise and to possess social security insurance. The

contradictions for randomization in the study were: pregnant patients, patients with cardiovascular diseases not due to MFS, an aortic dissection, an aortic diameter > 45 mm, an aortic regurgitation, a non-controlled resting hypertension (diastolic blood pressure > 90 mmHg and systolic blood pressure > 140 mmHg), who were non reachable by phone, who participated in another research project, who refused or who were not able to sign the informed consent form. Participants eligible for research were randomized into 4 experimental groups: Group 1 (control: no training), Group 2 (aerobic training), Group 3 (muscle strengthening training) and Group 4 (endurance + resistance training). The R program, with envelopes opened when the patient was randomized generated a randomization list.

2.2. Evaluations during visits 1 and 2

Cardiovascular capacity at rest was assessed before and after the training program. Patients underwent the following evaluations: *i*) Electrocardiogram (ECG) (200S-Cardioline). *ii*) Resting blood pressure assessment using an automatic tensiometer (dynamap®). *iii*) A standard echocardiography and a tissue Doppler imaging were performed to assess the ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV), its diastolic diameter (LVDD), the systolic interventricular septum thickness (IVSTs), the global systolic and diastolic function of the LV (*i.e.* S, E and A waves of the lateral and septal walls) and the right ventricle (RV) (*i.e.* S wave, TAPSE and E/A peak), a full aorta analysis (*i.e.* ring, Valsalva sinus, tubular aorta, arch, descending thoracic aorta, and abdominal aorta) and a measure of the vena cava diameters during inspiration and expiration (Vivid 9 Dimension® ultrasound apparatus-GE Healthcare). A 2D strain echocardiography was performed to assess the global systolic longitudinal strain (GLS) of the LV and the RV.

2.3. Assessment of oxygen consumption (VO₂) before and after the training program

Patients performed a VO₂ test on an ergometric bike. This exercise intensity was increased by 10 watts every minute until patients reach a peak of VO₂ or until voluntary cessation. The ventilatory threshold 1 (VT1), the oxygen absorption efficiency slope (OUES), the ratio ventilation (VE) on carbon dioxide production (VCO₂) (VE/VCO₂) as a prognostic value was measured and a spirometry performed to evaluate the following parameters: forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), FEV1/FVC and peak expiratory flow 75% (PEF75).

2.4. Assessment of heart rate and blood pressure

Heart rate (HR) was monitored during the test. Two HR references were obtained, one at the VT1 (HRVT1) and

one at the peak of (HR_{peak} VO₂). HRVT1 + 10-20% was used for targeting the intensity of training sessions and HR_{Peak} VO₂ was the HR limit to be reached during training sessions. The systolic blood pressure (SBP) and the diastolic blood pressure (DBP) were also carried out during the test. If the SBP was ≤ 160 mmHg for at least 20 minutes, then the patient was allowed to continue the research. If this SBP was > 160 mmHg during exercise, then the patient was excluded from research (11,13-15). In parallel, the rating of perceived exertion (RPE) was evaluated during the test (16).

2.5. Muscular capacity evaluations

Patients performed one countermovement jump (cm), one squat jump (cm), repeated jumps (nb/min) and an evaluation of the one-repetition maximum (1RM) based on 3 consecutive squats. The muscular capacity evaluations consisted of the evaluation of the muscle power and the maximal force contraction using a linear encoder (Gymaware®).

After these muscular capacity evaluations, patients performed different types of muscle-building movements under supervision (*i.e.* step, dynamic squat, isometric squat, crunch, abdominal and low back sheathing, isometric contraction of the quadriceps (chair position) and concentric contractions of the biceps (dumbbells of 1-5 kg) (Supplemental Figure S1, <http://www.irdrjournal.com/action/getSupplementalData.php?ID=82>).

2.6. Body composition

The body composition of MFS patients was measured using a bioimpedance scale (Tanita Body composition Analyzer BC-420MA). The bodyweight and the percent of fat mass (BF%), of lean mass (LM%) and of water were assessed. The body mass index (BMI) was

calculated using the following formula: $BMI = \frac{kg}{m^2}$, where kg is a patient's weight in kilograms, and m² is the patient's height in meters squared.

2.7. Psychometric questionnaires

The assessment of QoL, level of physical activity, pain and pre-workout self-esteem were given to all patients included in the study. QoL was assessed by the MOS SF36 (Medical Outcome Study Short Form - 36) (17) questionnaire. The GPAQ (Global Physical Activity Questionnaire) (18) evaluated daily physical activity in sixteen questions. The FiRST (Fibromyalgia Rapid Screening Tool) scale assessed pain of patients (19) and the ISP-25 (Inventaire du Soi Physique-25) questionnaire assessed self-esteem of patients (20).

2.8. Personalized home-based training program

The training program followed the last ESC guidelines recommendations for physical activity (10). All patients included in training groups performed a 3-month personalized home-based training program with 2 sessions per week (Figure 1). The prescribed intensity of exercise was based on recommendations made by the European and American learned societies (9,21). These sessions were performed according to the level of patients evaluated during the initial cardiopulmonary and muscle capacity tests.

2.8.1. Endurance training (Group 2)

Endurance training consisted of a training circuit (TC) to lead patients to reach a target HR intensity evaluated during visit 1 baseline evaluations (Table 1). The intervals of recovery times, efforts, and number of series were adapted according to aerobic capacity of the

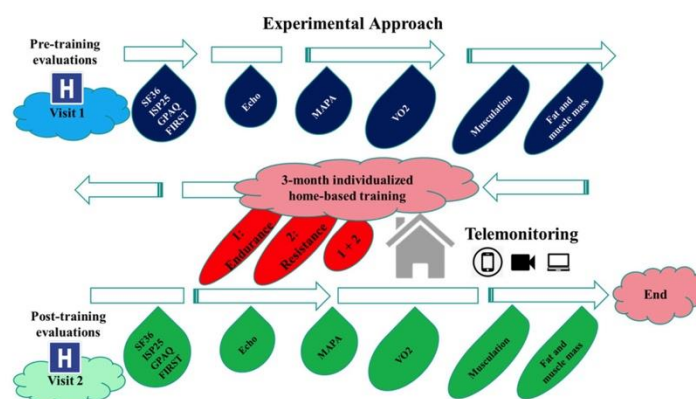


Figure 1. Illustration of the experimental approach.

Table 1. Description of the endurance training circuit

Time × number se-ries	Total time	Exercise time	Recovery time	Number of workshops	RPE scale
15"-15" × 1	5' à 10'	15"	15"	3-6	3/10
15"-10" × 1	5' à 10'	15"	10"	3-6	4/10
15"-5" × 1	5' à 10'	15"	5"	3-6	5/10
20"-10" × 1	5' à 10'	20"	10"	3-6	5/10
20"-5" × 1	5' à 10'	20"	5"	3-6	6/10
30"-15" × 1	5' à 10'	30"	15"	3-6	6/10
30"-10" × 1	5' à 10'	30"	10"	3-6	7/10
45"-10" × 1	5' à 10'	45"	10"	3-6	8/10
50"-10" × 1	5' à 10'	50"	10"	3-6	8/10

RPE: rating of perceived exertion.

Table 2. Description of the resistance training circuit

Time × number se-ries	Total time	Exercise time	Recovery time	Number of workshops	RPE scale
20"-30" × 1	5' à 10'	20"/8r	< 30" or more	3-6	3/10
20"-30" × 1	5' à 10'	20"/8r	< 30" or more	3-6	4/10
20"-1' × 1	5' à 10'	20"/8r	< 1' or more	3-6	5/10
20"-3' × 1	5' à 10'	20"/8r	< 3' or more	3-6	5/10
30"-3' × 1	5' à 10'	30"/8r	< 3' or more	3-6	7/10
30"-3' × 1	5' à 10'	50"/12r	< 3' or more	3-6	7/10

RPE: rating of perceived exertion.

patients. Globally, effort times were 15 to 50 seconds interspersed with recovery phases of 15 to 50 seconds and the series duration was 3 to 12 minutes. The training session time was 60 minutes. Exercises were performed at bodyweight or with low additional loads (20% of the 1RM maximum).

2.8.2. Resistance training (Group 3)

The resistance training consisted of a TC composed of a sum of series each comprising two times: 1) "effort" and 2) "recovery" (Table 2). Each series included a succession of dynamic or static exercises, chosen individually according to the initial assessment, and a rest time. The number of repetitions during the effort was between 6 and 12. The recovery times were higher than the effort time from 30 seconds to 3 minutes. The total duration of the workout was 60 minutes. All muscles were solicited in both specific and exclusive work (*i.e.* lower limb type, abdominal belt, or upper limb) or combined (*i.e.* grouping together several muscle groups). Initially, patients carried out work of coordination of gestures specific to muscular reinforcement. Then, they performed muscle-building sessions to body weight. Finally, the various exercises were performed with a higher load that can range from 30% to 50% of the 1RM depending on the capabilities of the patients.

2.8.3. Combination of endurance and resistance training (Group 4)

This training program consisted of 2 sessions alternating 1 endurance TC session and 1 resistance TC session

per week. The session of endurance was performed at a moderate-intensity corresponding to the target HR of VT1 and lasted 60 minutes. The session of resistance was performed at the HR of VT1, lasted 60 minutes and integrated muscular loads corresponding to 30-50% of the 1RM.

2.9. Telemonitoring

The investigators followed the training program weekly based on phone interviews and vidoconferences. Patients had a cardiofrequencemeter and a tensiometer before beginning the training at home. During each session of exercise, HR, DBP, SBP and the RPE scale were monitored. Patients were informed at visit 1 of the criteria for alarm at rest and for stopping exercise. These criteria were: at rest: a SBP of > 140 mmHg and a DBP of > 90 mmHg; on exertion: the SBP must remain ≤ 160 mmHg (12,14-16). Patients also had a training booklet made by the investigators at their disposal to understand the exercises to be done.

Depending on variations of these parameters as training progresses, the investigators adjusted the exercise time and the recovery time in order to vary the intensity of the training. Moreover, a mismatch between the target training HR (*i.e.* HRVT1) and the HR communicated by the patient caused an adaptation of the work intensity, if necessary.

2.10. Statistical analyses

The ANOVA between the trained patients and the control patients was performed. Then the data of the 3 trained

subgroups was compared by ANOVA. Qualitative data were reported as a percentage, and quantitative data as means and standard deviation. All results were expressed as mean \pm SD. The Software used was SPSS 20. Differences were considered significant at P values \leq 0.05.

3. Results and Discussion

Regular physical activity is highly beneficial for patients with cardiovascular disease. Indeed, physically active patients have a decrease in cardiovascular mortality and in the risk of increasing the severity of their pathology (22). Moreover, regular, moderate to intense exercises have been reported to significantly lower blood pressure and therefore may have a significant impact on the appearance of cardiovascular diseases and aorthopathy (23-25). Patients with MFS might also benefit from regular physical activity but, to date, there are no randomized studies evaluating the longitudinal effect of exercise on survival or risk of aortic dissection in patients with aorthopathy including MFS patients (26).

Only two studies performed on a mouse model of MFS demonstrated that a five-month training consisting of moderate to intense dynamic exercises induced either an improvement of the aortic wall elasticity (27) or no significant reduction of the aortic diameter (28) compared to sedentary control animals. Only one study performed in patients with MFS demonstrated the feasibility of training in such patients and no adverse events were found after the three-week training program during their one-year follow-up (11). Hence, there still is no evidence of contraindications for an exercise prescription in patients with MFS. Moreover, there is a need to investigate the precise effects of training in such patients has been recently mentioned (10,26). In this context, the preliminary results of our study that is underway are very encouraging. At this time, 8 patients (means: age: 30 ± 2 years; height: 178 ± 2 cm; weight: 66 ± 6 kg) completed the 3-month combined training protocol. There is a tendency towards an increase of the score for their QoL between pre- and post-training (74 ± 15 vs. $91 \pm 6 \approx + 25\%$). The evolution of their physiological parameters post-training also showed encouraging results. The VO_{2peak} increased from 24 ± 4 to 27 ± 5 mL/min/kg ($p = 0.05$), the slope of VE/VCO_2 tended to decrease from 34 ± 19 to 24 ± 2 , the pulsed wave speed decreased from 5.3 ± 0.4 to 5.1 ± 0.4 ms ($p < 0.001$), the Aix decreased from 24 ± 12 to 16 ± 13 ($p < 0.001$), the FEVG tended to increase from 60 ± 11 to 64 ± 12 %, and the IRM increased from 64 ± 29 to 96 ± 25 kg ($p < 0.05$). Interestingly, despite the moderate intensity of training, the aortic diameter did not change between pre and post training (39.0 ± 52 vs. 39.3 ± 4.6 mm). This potentially demonstrates the safety of the training program and its feasibility for Marfan patients. We think that the other results from the whole population study will follow the

previously described results and permit us to propose a new healthcare for MFS patients in the future based on adapted physical activity and telemonitoring.

Telemonitoring is a unique feature of the training, facilitating control and compliance of the performed physical exercises by patients at home. In a review comparing studies performing telemonitoring or a traditional rehabilitation program in patients with cardiovascular diseases, authors reported that telemonitoring was as relevant as traditional training to induce benefits with no adverse effects in such patients (29). Again, based on our preliminary results, it is believed that patients with MFS might also benefit from an adapted home-based training program.

In conclusion, this personalized home-based training program appears to improve the QoL of MFS patients. It is anticipated that this specific training program associating mild to moderate regular endurance and resistance exercises should be prescribed because of its known positive effects on global health. It is also believed that this study will prove that telerehabilitation is a safe intervention and that it can help to prevent thoracic aortic dissection by implementing it into standard preventive care for patients with MFS.

Acknowledgements

We thank all study patients for their participation during the training sessions at home.

Funding: This study was supported by the FavaMulti - Rare diseases grant, the Casden prize (Fondation de l'Avenir) and the Association Marfan prize.

Conflict of Interest: The authors have no conflicts of interest to disclose.

References

1. Abd El Rahman M, Haase D, Rentzsch A, Olchvary J, Schäfers HJ, Henn W, Wagenpfeil S, Abdul-Khaliq H. Left ventricular systolic dysfunction in asymptomatic Marfan syndrome patients is related to the severity of gene mutation: Insights from the novel three dimensional speckle tracking echocardiography. *PLoS One*. 2015; 10:e0124112.
2. Alpendurada F, Wong J, Kiotsekoglou A, Banya W, Child A, Prasad SK, Pennell DJ, Mohiaddin RH. Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*. 2010; 12:1085-1091.
3. de Witte P, Aalberts JJ, Radonic T, Timmermans J, Scholte AJ, Zwinderman AH, Mulder BJ, Groenink M, van den Berg MP. Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart*. 2011; 97:2063-2068.
4. Behan WM, Longman C, Petty RK, Comeglio P, Child AH, Boxer M, Foskett P, Harriman DG. Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003; 74:633-638.
5. Percheron G, Fayet G, Ningler T, Le Parc JM, Denot-

- Ledunois S, Leroy M, Raffestin B, Jondeau G. Muscle strength and body composition in adult women with Marfan syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46:957-962.
6. Giske L, Stanghelle JK, Rand-Hendrikssen S, Strøm V, Wilhelmsen JE, Røe C. Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med*. 2003; 35:221-228.
 7. Benke K, Ágg B, Pólos M, Sayour AA, Radovits T, Bartha E, Nagy P, Rákóczi B, Koller Á, Szokolai V, Hedberg J, Merkly B, Nagy ZB, Szabolcs Z. The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. *BMC Psychiatry*. 2017; 17:253.
 8. Peters KF, Kong F, Home R, Francomano CA, Biesecker BB. Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clin Genet*. 2001; 60:273-282.
 9. Erbel R, Aboyans V, Boileau C, *et al*. 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases. *Kardiol Pol*. 2014; 72:1169-1252. (in Polish)
 10. Pelliccia A, Sharma S, Gati S, *et al*. 2020 ESC Guidelines on Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2021; 74:545.
 11. Benninghoven D, Hamann D, von Kodolitsch Y, Rybczynski M, Lechinger J, Schroeder F, Vogler M, Hoberg E. Inpatient rehabilitation for adult patients with Marfan syndrome: an observational pilot study. *Orphanet J Rare Dis*. 2017; 12:127.
 12. Batalik L, Filakova K, Batalikova K, Kosbaba F. Remotely monitored telerehabilitation for cardiac patients: A review of the current situation. *World J Clin Cases*. 2020; 8:1818-1831.
 13. Cheng A, Owens D. Marfan syndrome, inherited aortopathies and exercise: what is the right answer? *Heart*. 2015; 101:752-757.
 14. Douard H. Nouvelles recommandations pour la pratique du sport de compétition en cas d'anomalie cardiovasculaire. *Arch Mal Coeur Vaiss Prat*. 2016; 2016:27-30. (in French)
 15. Vorp DA, Schiro BJ, Ehrlich MP, Juvonen TS, Ergin MA, Griffith BP. Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical behavior of the ascending thoracic aorta. *Ann Thorac Surg*. 2003; 75:1210-1214.
 16. Foster C, Florhaug JA, Franklin J, Gottschall L, Hrovatin LA, Parker S, Doleshal P, Dodge C. A new approach to monitoring exercise training. *J Strength Cond Res*. 2001; 15:109-115.
 17. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30:473-483.
 18. Bull FC, Maslin TS, Armstrong T. Global physical activity questionnaire (GPAQ): nine country reliability and validity study. *J Phys Act Health*. 2009; 6:790-804.
 19. Perrot S, Bouhassira D, Fermanian J; CEDR (Cercle d'Etude de la Douleur en Rhumatologie). Development and validation of the Fibromyalgia Rapid Screening Tool (FiRST). *Pain*. 2010; 150:250-256.
 20. Ninot G, Delignieres D, Fortes M. L'évaluation de l'estime de soi dans le domaine corporel. *Staps*. 2000; 53:35-48.
 21. Braverman AC, Harris KM, Kovacs RJ, Maron BJ. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 7: aortic diseases, including Marfan syndrome: A scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. 2015; 66:2398-2405.
 22. Nystoriak MA, Bhatnagar A. Cardiovascular effects and benefits of exercise. *Front Cardiovasc Med*. 2018; 5:135.
 23. Fagard RH. Exercise characteristics and the blood pressure response to dynamic physical training. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33:S484-92; discussion S493-4.
 24. Fagard RH. Exercise is good for your blood pressure: effects of endurance training and resistance training. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2006; 33:853-856.
 25. Hardy ST, Loehr LR, Butler KR, Chakladar S, Chang PP, Folsom AR, Heiss G, MacLachose RF, Matsushita K, Avery CL. Reducing the blood pressure-related burden of cardiovascular disease: Impact of achievable improvements in blood pressure prevention and control. *J Am Heart Assoc*. 2015; 4:e002276.
 26. Thijssen CGE, Bons LR, Gökalp AL, Van Kimmenade RRI, Mokhles MM, Pelliccia A, Takkenberg JMM, Roos-Hesselink JW. Exercise and sports participation in patients with thoracic aortic disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2019; 17:251-266.
 27. Gibson C, Nielsen C, Alex R, Cooper K, Farney M, Gauffin D, Cui JZ, van Breemen C, Broderick TL, Vallejo-Elias J, Esfandiarei M. Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm. *J Appl Physiol (1985)*. 2017; 123:147-160.
 28. Mas-Stachurska A, Siegert AM, Battle M, Gorbenko Del Blanco D, Meirelles T, Rubies C, Bonorino F, Serra-Peinado C, Bijmens B, Baudin J, Sitges M, Mont L, Guasch E, Egea G. Cardiovascular benefits of moderate exercise training in Marfan syndrome: Insights from an animal model. *J Am Heart Assoc*. 2017; 6:e006438.
 29. Chan C, Yamabayashi C, Syed N, Kirkham A, Camp PG. Exercise telemonitoring and telerehabilitation compared with traditional cardiac and pulmonary rehabilitation: A systematic review and meta-analysis. *Physiother Can*. 2016; 68:242-251.

Received May 18, 2021; Revised July 29, 2021; Accepted August 25, 2021.

*Address correspondence to:

Damien Vitiello, URP 3625-Institute of Sport and Health Sciences of Paris (I3SP), Université de Paris, Paris 75015, France.
E-mail: damien.vitiello@u-paris.fr

Released online in J-STAGE as advance publication September 16, 2021.

3. Étude N°3 : étude randomisés contrôlée soumis dans le Circulation.

RÉSUMÉ

Le syndrome de Marfan (SDM) est un trouble génétique rare affectant principalement le système vasculaire. Cet essai contrôlé randomisé visait à caractériser les capacités physiques et la qualité de vie (QdV) des patients atteints de SDM et à concevoir et à proposer un programme d'entraînement personnel en ligne de 3 mois.

Objectif : Démontrer qu'un programme d'entraînement personnel en ligne améliore la QdV des patients atteints de SDM. Objectifs secondaires : 1/ Déterminer les effets bénéfiques du programme d'entraînement en ligne sur les capacités physiques des patients. 2/ Démontrer la nature sûre de la gestion des patients atteints de SDM grâce à un entraînement personnel en ligne.

Méthodes : 82 patients atteints de SMF et 35 sujets sains (SS) ont été inclus dans cette étude. Les patients atteints de SMF ont été divisés au hasard en 2 groupes (contrôle et formé) et comparés à 35 sujets sains. Différents paramètres (par exemple, $\dot{V}O_{2max}$, diamètre aortique, 1RM, vitesse d'onde de pouls (PWV) et QdV (MOS SF-36) ont été évalués avant et après l'entraînement. Résultats : La SMF a considérablement réduit le $\dot{V}O_{2max}$ (-25 % ; $p < 0,001$) et la QdV des patients par rapport aux SS. L'entraînement en ligne a augmenté le $\dot{V}O_{2max}$ (+3 mL/min/kg en moyenne) et amélioré les scores de toutes les dimensions MOS SF-36. Il a également amélioré la pression artérielle pendant l'exercice et n'a pas eu d'effet néfaste sur le diamètre aortique (avant vs. après entraînement : racine aortique : 39 ± 5 vs. 38 ± 5 mm ; $p = 0,71$) dans notre jeune population atteinte de SDM.

Conclusion : Notre entraînement en ligne a produit des effets bénéfiques sur les patients atteints de SDM et a maintenu stable le diamètre aortique. Ce travail soutient la faisabilité et la sécurité de l'entraînement personnel pour la gestion des patients atteints de SDM sans symptômes graves.

En cours de soumission

1 **Beneficial effects of a personalized e-training program in Marfan patients: the first**
2 **randomized controlled study**

3

4 Steeve Jouini¹, Olivier Milleron^{2,3}, Ludivine Eliahou⁴, Guillaume Jondeau^{2,3}, Damien Vitiello^{1*}

5

6 1. Université Paris Cité, URP 3625-Institut des Sciences du Sport Santé de Paris (I3SP), 75015

7 Paris, France.

8 2. Université Paris Cité, Laboratory for Vascular Translational Science, INSERM U1148,

9 Hôpital Bichat-Claude-Bernard, Paris, France.

10 3. Centre national de référence pour le syndrome de Marfan et pathologies apparentés,

11 Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Hôpital Bichat, Paris, France.

12 4. Service de Cardiologie, Centre National de Référence Pour le Syndrome de Marfan et

13 Apparentés, AP-HP, Hôpital Bichat, 75018 Paris, France.

14

15 ** Address for correspondence:*

16 Damien Vitiello, Université Paris Cité, URP 3625- Institut des Sciences du Sport Santé de Paris

17 (I3SP), School of Sport Sciences (STAPS), F-75015 Paris, France. Email: damien.vitiello@u-

18 paris.fr. Tel: 01 76 53 34 02.

- 1 -

En cours de soumission

19 *Acknowledgements:* We thank all study participants for their implication during the training
20 sessions at home.

21 *Funding:* This study was supported by the FavaMulti – Rare diseases grant, the Casden prize
22 (Fondation de l’Avenir) and the Association Marfan prize.

23 *Conflict of Interest:* The authors have no conflicts of interest to disclose.

24

25

26 **Keywords:** Marfan syndrome, personalized training, e-training, telerehabilitation,
27 cardiorespiratory capacities, muscular capacities, quality of life.

28

- 2 -

29 **ABSTRACT**

30 **Background:** Marfan syndrome (MFS) is a rare genetic disorder primarily affecting the
31 vascular system. This randomized controlled trial aimed at characterizing the physical abilities
32 and quality of life (QoL) of MFS patients and designing and proposing a 3-month personalized
33 e-training program.

34 **Objective:** To demonstrate that a personalized e-training program improves the QoL of patients
35 with MFS. Secondary objectives: 1/ To determine the beneficial effects of the e-training
36 program on the physical capacities of patients. 2/ To demonstrate the safe nature of the
37 management of MFS patients through a personalized e-training.

38 **Methods:** 82 Marfan patients and 35 healthy subjects (H-S) were included in this study. The
39 Marfan group followed a training protocol consisting of two sessions per week combining both
40 muscular strength and aerobic training. MFS patients were randomly divided into 2 groups
41 (control and trained) and compared with 35 healthy subjects. Different parameters (*e.g.*,
42 $\dot{V}O_{2peak}$, aortic diameter, IRM, pulse wave velocity (PWV) and QoL (MOS SF-36) were
43 assessed pre and post training. **Results:** The results of this study showed that the maximal
44 oxygen consumption (VO_{2peak}) as well as the quality of life were significantly lower in
45 patients with Marfan syndrome (MFS) compared to healthy subjects (H-S) ($p < 0.001$). The e-
46 training increased the $\dot{V}O_{2peak}$ (+3 mL/min/kg in average) and improved the scores of all MOS

En cours de soumission

47 SF-36's dimensions. It also improved arterial pressure during exercise and had no adverse effect
48 on aortic diameter (pre vs. post training: aortic root: 39 ± 5 vs. 38 ± 5 mm; $p= 0.71$) in our young
49 MFS population.

50 **Conclusion:** Our e-training produced beneficial effects on MFS patients and maintained stable
51 the aortic diameter. This work supports the feasibility and safety of personalized training for
52 the management of MFS patients without severe symptoms.

53

54

- 4 -

55 **Introduction**

56 In the disease Marfan syndrome (MFS), which is an autosomal dominant genetic disorder
57 affecting different biological systems including the cardiovascular system ^{1,2} and the
58 musculoskeletal system ³⁻⁵. The Marfan syndrome (MFS) is induced by a pathogenic variant in
59 the fibrillin type I gene (FBN1). There are more than 1,300 unique pathogenic FBN1 variants.
60 The FBN1 protein is secreted by fibroblasts and is the main element of microfibrils found in
61 both elastic and non-elastic connective tissues.

62 The main risk of mortality for MFS patients is a progression to aortic aneurysm and aortic
63 dissection. This risk also frequently induces anxiety and drastically decreases the quality of life
64 (QoL) ⁶ of MFS patients.

65 To date, the main treatment to reduce the cardiovascular impact of the MFS is the use of
66 betablockers or equivalent and a medical follow-up with regular echocardiography and
67 electrocardiogram evaluations ⁷. For advanced states of the syndrome an aorta surgery is
68 frequently performed to correct the dilation and prevent the dissection. However, although the
69 beneficial effects of regular physical activity (PA) are well known in patients with
70 cardiovascular diseases ⁸, there is no specific training program available and validated for the
71 care of patients with MFS. The recommendations of Bethesda in 1994 and their update in 2004
72 recommend significantly reducing physical activity to low intensities, prohibiting isometric

En cours de soumission

73 exercises and high-intensity sports that increase blood pressure, in order to minimize the risk
74 of aggravation of aortic dilation, aortic dissection, and possible aortic rupture. These
75 recommendations are still supported by the latest research, including the "ESC Guidelines on
76 Sports Cardiology and Exercise in Patients with Cardiovascular Disease"⁹. To date, only one
77 observational study has been conducted in patients with MFS¹⁰, indicating potential safety of
78 regular PA in patients with MFS. So far, there is only one observational study which has been
79 performed in MFS patients¹⁰ indicating a potential safety of regular PA in patients with MFS.
80 Therefore, it is essential to find a new way of care to reduce the cardiovascular, muscular and
81 psychological impacts¹¹ of this specific syndrome. The new approach could be a
82 multidisciplinary approach including cardiologists, nurses, scientists, and specialists of adapted
83 physical activity.
84 Indeed, encouraging results from our previous pilot study¹² on the same patients showed
85 interesting effects regarding the feasibility of offering remote physical activity for Marfan
86 syndrome patients. Moreover, physical activity showed no adverse effects. During the first
87 inclusions, patients showed no minor or major incidents. This study encouraged us to promote
88 physical activity more consistently, particularly with respect to the intensities proposed, training
89 loads, and evaluations implemented.

- 6 -

En cours de soumission

90 An adapted and personalized e-training program may be a complementary treatment of MFS
91 patients in association with standard care ¹³. Indeed, it has been demonstrated that the
92 telemonitoring of physiological variables (*e.g.*, heart rate, arterial pressure) and the Internet
93 were effective tools for the rehabilitation of patients with coronary artery ¹⁴. In addition, the e-
94 training program may represent the first step for a more active behavior (*i.e.*, more physically
95 active) in the everyday life of MFS patients. Therefore, the personalized e-training program
96 could represent a secondary prevention of aortic dissection in MFS patients.

97 However, to our knowledge, there are no randomized and controlled studies to determine the
98 effects of such program in MFS patients and no scientific data on the physical and physiological
99 capacities of such patients.

100 In this context, the present study aimed at determining the impact of a 3-month personalized e-
101 training on the cardiovascular and muscular capacities and on the QoL of adult patients with
102 MFS.

103

- 7 -

104 **Material and Methods**

105 The present randomized and controlled study was conducted at the Marfan National
106 Reference Center in the Hospital of Bichat, Paris, France. The study was composed of 2 stages.
107 The first stage consisted of baseline evaluations before the 3-month personalized e-training
108 program and the second stage consisted of the same evaluations after training at the hospital.
109 All participants provided a written informed consent before entering the study. The study
110 complied with the Declaration of Helsinki, the institutional ethics committee approved the study
111 protocol (#2020-A01751-38) and the French Society of Cardiology promoted the study.

112

113 ***Study population***

114 A total of 82 patients with MFS aged 33.6 ± 10.2 years were included in the study. They
115 all received a stable dose of betablockers. The inclusion criteria for MFS patients were: 1) Adult
116 patients (18 to 75 years old); 2) Able to realize physical exercise and 3) To possess a social
117 security insurance. The non-inclusion criteria of MFS patients were: patients with
118 cardiovascular diseases not due to MFS, pregnant patients, an aortic dissection, an aortic
119 diameter > 45 mm, an aortic regurgitation, a non-controlled resting hypertension (diastolic
120 blood pressure > 90 mmHg and systolic blood pressure > 140 mmHg), who were non reachable

En cours de soumission

121 by phone, who participated to an experiment within 3 months prior to screening or more than 4
122 times per year, who refused or who were not able to sign the informed consent form.

123 The MFS patients were compared to a control group of 35 healthy age- and sex-matched
124 subjects.

125 The participants (patient group) were randomized in 2 groups: 1) MFS control group (no
126 training program) (n = 27) (MFS-C); 2) MFS training group (performed the 3-month
127 personalized e-training program) (MFS-T) (n = 46); 3) and a third group of healthy subjects'
128 Healthy subject group (H-S) (n = 35) (Figure 1).

129 The MFS-C and MFS-T groups underwent the different following evaluations at the first and
130 the second stages of the study. The H-S group only underwent the different evaluations in the
131 first stage of the study.

132

133 ***Body composition***

134 The body composition of all participants was measured using a bioimpedance scale
135 (Tanita Body composition Analyzer BC-420MA). The bodyweight and the percent of fat mass
136 (BF%), of muscle mass (MM%) and of water were assessed. The body mass index (BMI) was
137 calculated using the following formula: $BMI = \text{kg} / \text{m}^2$, where kg is the bodyweight in
138 kilograms, and m^2 is the height in meters squared.

- 9 -

139 ***Echocardiography***

140 All patients underwent a standard echocardiography and a tissue Doppler imaging
141 expiration (Vivid 9 Dimension® ultrasound apparatus-GE Healthcare). Cardiologists of the
142 study assessed the ejection fraction (EF) of the left ventricle (LV), the E/A peak. They also had
143 a full aorta analysis (*i.e.*, ring, root aortic, tubular aorta, arch, descending thoracic aorta, and
144 abdominal aorta) and a measure of the vena cava diameters. A 2D strain echocardiography was
145 also performed to assess the global systolic longitudinal strain (GLS) of the LV and the right
146 ventricle (RV).

147

148 ***Cardiopulmonary exercise training (CPET) and spirometry***

149 All participants underwent the CPET + spirometry. First, there were resting evaluations
150 of cardiac electrical activity with an electrocardiogram (ECG) (200S-Cardioline), of blood
151 pressure with an automatic tensiometer (METRONIK BL-6 1000) and of the pulse wave
152 velocity (PWV) (Popmètre®). Then, they underwent an incremental test on an ergocycle where
153 the intensity was increased by 10 watts all minutes until the participants reach a peak of oxygen
154 uptake ($\dot{V}O_{2peak}$) or until voluntary cessation. The ventilatory threshold 1 (VT1), the oxygen
155 absorption efficiency slope (OUES), the ratio ventilation (VE) on carbon dioxide production
156 ($\dot{V}CO_2$) ($VE/\dot{V}CO_2$) have been calculated as well as all the following spirometry parameters:

- 10 -

En cours de soumission

157 forced vital capacity (FVC), forced expiratory volume in one second (FEV1), FEV1/FVC and
158 peak expiratory flows 25-75% (PEF25-75).

159

160 ***Muscular exercise testing (mET)***

161 All participants performed one countermovement jump (cm), one squat jump (cm), and
162 an evaluation of the one-repetition maximum (1RM) based on 3 consecutive squats. The
163 muscular exercise testing consisted in the evaluation of the inferior limb muscles power and the
164 maximal force contraction using a linear encoder (Bosco System Platform Chronojump).

165 Next, an isometric bodyweight squat was performed. During isometric exercises, blood
166 pressure and PWV were assessed.

167 During the CPET and the *mET* there was a continuous measurement of the heart rate (HR)
168 and the arterial blood pressures (*i.e.*, diastolic (DBP) and systolic (SBP)) in both MFS patients
169 and healthy subjects. More precisely, the HR at the first ventilatory threshold (VT1) (HRVT1)
170 and at the $\dot{V}O_{2peak}$ (HR_{peak} $\dot{V}O_2$) were determined during the CPET to adapt and personalized
171 the training loads for the 3-month e-training program. The HR, the DBP and the SBP were
172 measured during both tests for the safety of the participants. The HR peak was notably
173 determined during *mET* and for instance, if the SBP >160 mmHg during exercise (*i.e.*, CPET
174 or *mET*), then the MFS patient was excluded from the study^{10,15-17}.

- 11 -

175 *Pulse wave analysis*

176 The pulse wave analysis was performed at rest and during exercise. It consisted of an
177 evaluation of the DBP and SBP, the PWV, the augmentation index (AIx), and the cardiac index.

178 These parameters were measured at rest, during exercises (*i.e.*, isometric squat and CPET) and
179 post-exercises.

180 Complete pulse wave analysis (*i.e.*, cardiac index, reflection coefficient, PWV, AIx, and SBP
181 and DBP) was performed at rest in the supine position. Three analyses were performed, each
182 spaced 3 minutes apart. We calculated the average of the three results.

183 Then, we performed an effort test during the « isometric squat » muscle exercise and we
184 registered the pulse wave analysis, only the PWV was performed. The patients were in squat
185 position, knees bent at 90°. They were positioned on a step with the toes protruding halfway
186 over the edge of the step. That way one sensor could be placed on the second toe and the other
187 sensor on the middle finger of the hand. The cuff was positioned on the left arm. Only one
188 evaluation was performed for the arterial pressures.

189 Then, during the exercise test with $\dot{V}O_2$, we only performed PWV for pulse wave analysis in
190 conjunction with blood pressure assessment. Finally, we performed the third evaluation of pulse
191 wave analysis at rest in the supine position after the CPET.

192

193 *Quality of life assessment*

194 All participants have completed the Medical Outcome Study Short Form - 36 (MOS SF-
195 36) their QoL ¹⁸.

196

197 *3-month personalized e-training program for Marfan patients*

198 The MFS patients included in the MFS-T group performed the personalized 3-month e-
199 training program at home. The program consisted of 2 sessions of exercise per week with a total
200 of 24 sessions. The intensity of the sessions was based on the HRVT1, and the HR peak reached
201 during the CPET and the *mET*. For endurance exercises the target HR corresponded to HRVT1
202 plus or minus 10-20% of the value and for resistance exercises the target HR corresponded to
203 65-70% of the HR peak.

204 The details of the training method and evaluations were carefully described in appendices 1 and
205 2.

206 To ensure the safety of the training sessions for the MFS patients the principal investigator
207 and/or the professional of adapted physical activity and the cardiologist telemonitored the HR,
208 DBP, SBP during each session and followed them live either by phone or by a video on The
209 Internet. Therefore, it was possible to see if the patients reached the target HR for their sessions
210 or if the arterial pressure did not exceed 140 mmHg for the SBP. Based on all this data, the

En cours de soumission

211 principal investigator and the adapted physical activity professional adapted the training loads
212 on a weekly basis to allow for the best training effect. The quantification of this training load
213 was evaluated by recording all heart rates, as well as the perceived difficulty of the session with
214 the RPE (rate of perceived exertion)^{19,20} (Table 1). Finally, the adapted physical activity
215 professional frequently called the patients to schedule 3 to 4 training sessions in advance to
216 increase their adherence to the program.

217

218 *Statistical analyses*

219 Statistical analyses were performed using the GraphPad Prism 9 software 9.4.1 (San
220 Diego, CA, USA). Two-way repeated-measures ANOVA were used to identify differences pre
221 and post training in physiological, echocardiographic, and psychometric parameters between
222 the MFS-C, MFS-T, and H-S groups. We used different models (*i.e.*, time, group, and
223 group×time interaction) as independent variables were used. For variations (Δ pre-post) of
224 cardiovascular, muscular, and respiratory functions parameters, a 2 way-ANOVA with repeated
225 measure for time were used. When significant interactions were found, a Tukey's test was
226 applied. Data were presented as percentage (%) or as means \pm SD. The statistical significance
227 was assumed if P values \leq 0.05.

- 14 -

228 **Results**

229 A total of 117 subjects were recruited in the study. Among them there was 82 MFS patients and 35
230 healthy subjects. The characteristics of the participants are presented in Table 1. The MFS patients were
231 sex- and age-matched with the H-S and all treated with beta-blockers. Patients were heavier and taller
232 than H-S. Nearly half of the MFS population presented a scoliosis and 61% had sprained ankle. The
233 MFS patients also presented a dilation of the aorta and a global articular hypermobility (Table 2).

234

235 *Characterization of the MFS physiological impacts*

236 The MFS patients (MFS-C and MFS-T) exhibited a significant 25% reduction of the $\dot{V}O_{2peak}$ compared
237 to age- and sex-matched H-S before training (Figure 2).

238 The pulse wave velocity (PWV) was significantly higher immediately post cardiopulmonary exercise
239 testing (CPET) in Marfan syndrome (MFS) patients (+33%) compared to age- and sex-matched healthy
240 controls (H-S) (Figure 3A and 3B), before training ($P < 0.001$). This was also observed at rest.

241 The 1RM and muscular power of the lower limbs were significantly reduced in MFS patients compared
242 to controls (H-S) ($p < 0.001$) (figure 4A et 4B).

243 The mean systolic (+13%) and diastolic (+44%) blood pressures of MFS patients during isometric squat
244 were significantly greater than those of the H-S subjects (Figure 5A). Both MFS-C and -T groups had

En cours de soumission

245 an aortic dilation, but no difference was found between them concerning the Valsalva sinus diameter (in
246 mm: 38.1 ± 4.1 vs. 38.7 ± 4.6 , NS) before training (Figure 5B and 5C).

247 The quality of life of MFS patients was significantly reduced in all dimensions of the MOS-SF36
248 excepted for the emotional problem compared to the H-S (Table 4). For example, the physical
249 functioning was reduced by 36% in the MFS-C group ($P < 0.01$) and by 41% for the MFS-T group
250 ($P < 0.05$) compared to H-S (Table 4).

251

252 *Main effects of a 3-month personalized e-training program in MFS patients*

253 The pre-post variation was significant between the 2 patients' groups with a higher increase of $\dot{V}O_{2peak}$
254 in the MFS-T group ($P < 0.05$) (Figure 2). The variation of $\dot{V}O_{2peak}$ between MFS-T and H-S was not
255 significantly different post training ($P = 0.057$) (Figure 2). The MFS-T group exhibited a $\dot{V}O_{2peak}$ value
256 close to the one of H-S (in $\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1}$: 26.5 ± 4.8 vs. 29.4 ± 7.6 , NS) (Figure 2).

257 After training, the MFS-T group exhibited a significant decrease of the PWV immediately post CPET
258 compared to the MFS-C group (in $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$: 5.24 ± 0.9 vs. 5.69 ± 0.74 , $P < 0.001$) (Figure 3). The pre-post
259 variation was significant between the 2 patients' groups with a higher decrease of PWV in the MFS-T
260 group ($P < 0.0001$) (Figure 3). The value of PWV reached in the MFS-T group after training was close
261 to the one of H-S (in $\text{m} \cdot \text{s}^{-1}$: 4.65 ± 0.73 vs. 5.24 ± 0.74 , NS) (Figure 3).

- 16 -

En cours de soumission

262 After training, the 1 RM of the MFS-T group was significantly higher compared to the MFS-C group
263 (in kg: 85.9 ± 29.4 vs. 75.3 ± 40.6 , $P < 0.01$) (Figure 4A) and the pre-post variation was significantly higher
264 in the MFS-T group ($+17$ kg, $P < 0.001$). The 1 RM remained significantly lower than the H-S group (in
265 kg: 81.9 ± 21.9 vs. 133 ± 77 , $P < 0.05$) (Figure 4A). In addition, the lower limb muscle power index
266 (measured by the height of the countermovement jump - CMJ in cm) of the MFS-T group was
267 significantly higher than that of the MFS-C group (in cm: 11.49 ± 8.82 vs. -2.37 ± 4.19 , $P < 0.001$) and
268 the pre-post variation was significantly higher in the MFS-T group ($+9.09$ cm, $P < 0.001$) (Figure 4B).
269 The difference in this index between the MFS-T and H-S groups had become statistically significant (in
270 cm: 2.95 ± 2.52 vs. 2.73 ± 2.91 , NS) after the training (Figure 4B).
271 After training, the systolic and diastolic blood pressures measured during isometric squat evaluations
272 before and after the training program were significantly lower in the MFS-T group compared to the
273 MFS-C group (in mmHg (systolic): 148 ± 15 vs 161 ± 18 , $P < 0.05$; (diastolic): 94 ± 8 vs 113 ± 20 , $P <$
274 0.001) (Figure 5A). In addition, the pre-post variation was significantly higher in the MFS-T group ($-$
275 19.4 mmHg, $P < 0.01$) (Figure 5A). The systolic blood pressure was not different (in mmHg: 148 ± 11
276 vs 143 ± 16 , NS), but the diastolic blood pressure (94 ± 8 vs 78 ± 14 , NS) remained significantly higher
277 in the MFS-T group compared to the H-S group after training (Figure 5A). There was a significant
278 Group x time interaction ($P < 0.05$) for DBP with a significant pre-post variation (-16.8 mmHg, $P <$
279 0.0001) in the MFS-T group after training (Figure 5A).

- 17 -

En cours de soumission

280 Moreover, both MFS-C and -T groups had an aortic dilation, but no difference was found between them
281 concerning the Valsalva sinus diameter (in mm: 38.1 ± 4.1 vs. 39.1 ± 4.4 , NS) after training (Figure 5B).
282 In addition, the aortic root diameter did not significantly progress with training in the MFS-T group
283 (pre- vs. post-training: aortic root: 38 ± 4 vs. 38 ± 5 mm; $p= 0.71$). However, the delta means show
284 negative values for the MFS-T group compared to the MFS-C group, with positive values but without
285 showing significant differences ($0.11 \pm 0,7817$) vs. ($-0.19 \pm 1,123$ mm; $p= 0.74$) (Figure 5C).
286 Finally, the scores all dimensions of the QoL excepted the general health were higher in the MFS-T
287 group compared to the MFS-C group (Table 4). There was no significant difference between the role
288 limitations due to emotional problems and social functioning score between the MFS-T group compared
289 to H-S after training (Table 4). The scores of the 6 other dimensions were still significantly lower in the
290 MFS-T group compared to H-S after training (Table 4). There were significant Group x time interactions
291 for the energy, fatigue /vitality and pain dimensions of the QoL with higher scores for these dimensions
292 in the MFS-T group after training (Table 4).

293

294 *Cardiovascular and respiratory effects of a 3-month personalized e-training program in MFS patients*

295 The e-training program induced a higher reduction of the Aix and the reflection coefficient and a higher
296 increase of the elasticity index in the MFS-T group compared to the MFS-C group ($P<0.05$) (Table 4).
297 Moreover, the PWV was more significantly reduced at rest ($P<0.05$), during a squat and after CPET

- 18 -

En cours de soumission

298 (P<0.001) in the MFS-T group compared to the MFS-C group (Table 3). The reduction of systolic BP
299 was globally higher at rest (P= 0.07), during squat (P<0.01) and the recovery period immediately after
300 CPET (P<0.001) but not during CPET in the MFS-T group compared to the MFS-C group after training
301 (Table 3). Finally, no significant variation was found for the Tiffeneau index and the PEF 25-75 between
302 MFS-C and MFS-T after the training program (Table 3).

303

304 **Discussion**

305 In the present randomized and controlled study, the $\dot{V}O_{2peak}$ and the 1RM of patients
306 with Marfan syndrome have been respectively increased by 20% and 37% after the 3-month
307 home-based personalized training. In addition, their cardiac index has been increased and their
308 reflection coefficient and PWV have been significantly decreased after training in our trained
309 patients. These cardiopulmonary, muscular, and vascular beneficial effects of training have
310 been completed by a significant improvement of the QoL of MFS patients.

311 The benefits of training and the use of CPET in patients suffering from cardiovascular
312 diseases is well documented (*e.g.*, aortopathy ⁽²¹⁾; chronic heart failure ²² ; acute coronary
313 syndrome ²³). Regarding the effects of training on patients suffering from MFS, data are very
314 limited. To our knowledge there is only one study ¹⁰. In this observational study including 18
315 MFS patients, the authors demonstrated positive effects of their 3-week training program on

- 19 -

En cours de soumission

316 the mental health, the fatigue, and the muscle power on ergocycle. These results corroborate
317 with some results obtained in animal studies using an MFS model ^{24,25}. These studies globally
318 demonstrated that an exercise performed at a moderate intensity induced a reduction of the
319 growth rate of the aortic diameter on exercised mice compared to their sedentary peers. The
320 exercised mice appeared less prone to aortic rupture and the authors reported a protective effect
321 when exercises were performed at intensities between 55 to 65% of $\dot{V}O_{2peak}$.

322 In this randomized and controlled study including 82 MFS patients and 35 healthy
323 subjects, we characterized the physical and physiological capacities and compared the effects
324 of a 3-month e-personalized training program on cardiopulmonary, muscular, vascular
325 parameters and on the quality of life of MFS patients.

326

327 ***Beneficial effects of e-training on cardiovascular and pulmonary functions***

328 *Cardiovascular benefits*

329 In comparison with healthy subjects, the physiological parameters during CPET
330 including the ventilatory threshold (SV1), the $\dot{V}O_{2peak}$, the muscle power and the blood pressure
331 were significantly lowered in MFS patients. These results reinforce those found in two studies
332 ^{4,5} in a small sample of patients.

- 20 -

En cours de soumission

333 The patients exhibited a reduced exercise capacity compared to H-S illustrated by a
334 significant lower $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ (-25%) and a significant lower muscle power (-67%).

335 During the CPET and *mET*, we observed a slight elevation of blood pressure in MFS
336 patients which never exceeded 160 mmHg despite high heart rates (*e.g.*, an average of 85% of
337 HR peak). This demonstrates that MFS patients were able to perform exercises even at a
338 vigorous intensity. The comparison between healthy subjects and Marfan patients shows
339 different values with means of 145 mmHg SD 19.5 vs. 188 mmHg SD 46.8 with a $p < 0.001$.
340 These lower values are certainly due to the beta-blocker treatment administered to the patients.

341 The benefits of exercise on the prognostic factors of cardiovascular diseases, including
342 heart failure and diabetes ²⁶, are well known, however, there is very little clinical data on Marfan
343 syndrome. In our study, we showed that the training program improved the cardiopulmonary
344 and vascular parameters in MFS patients. The prognostic factors were improved notably with
345 a significant increase of the $\dot{V}O_{2\text{peak}}$ and a significant decrease of OUES, and $VE/\dot{V}CO_2$ slope
346 (data not shown) post-training.

347 Therefore, it can be hypothesized that our training program had positive metabolic
348 effects on central and peripheral parameters ²⁷ in MFS patients. In conclusion, our personalized
349 training program induced physiological changes that improved the cardiorespiratory function
350 of our MFS patients.

- 21 -

351

352 *Pulmonary benefits*

353 Compared to healthy subjects, MFS patients showed significant decreases in spirometry
354 parameters. Indeed, the PEF_{25-75%} was significantly lower in MFS patients compared to H-S.
355 This result suggest that MFS patients are more prone to develop airway obstruction. In addition,
356 the Tiffeneau index was significantly decreased in MFS patients compared to H-S. However,
357 the average value (*i.e.*, 79.2 ± 8.4) showed no obstructive respiratory disorder in our population
358 of patients.

359 Our training program notably induced a significant improvement of the Tiffeneau index
360 and PEF reaching almost the same value as that of H-S. This result indicate that training
361 improved the pulmonary function of our MFS patients and their pulmonary comfort when
362 breathing in their daily life (data not shown).

363

364 ***Beneficial effects of e-training on arterial wall stiffness***365 *Analysis of PWV at rest*

366 In comparison with H-S, MFS patients presented no difference of PWV and blood
367 pressure at rest. However, MFS patients had a higher Aix than H-S. This increase of Aix may
368 offer a powerful prognostic tool to the evaluation of the arterial status associated with the

- 22 -

En cours de soumission

369 Marfan syndrome. The augmentation index is a critical piece of data, because the greater the
370 value is, the more deleterious stress there is on the heart walls ²⁸. In addition, the cardiac index
371 of MFS patients was significantly lower than H-S at rest testifying to an aging hemodynamic
372 alteration despite the young age of our MFS population ^{29,30}.

373

374 *Analysis PWV during exercise*

375 Compared to H-S, MFS patients showed a significant higher value of PWV (+65%) at
376 VT1 during the CPET. Its value was also significantly higher after the CPET during the
377 recovery phase. In addition, MFS patients exhibited higher values of DBP, SBP and PWV
378 compared to H-S during the *mET*. These results may support the alteration of the vasodilation
379 mechanism in response to acute exercise in MFS patients ^{7,31}.

380 Our e-training program induced a decrease of the AIx and PWV in MFS patients. The
381 e-training program also significantly reduced the coefficient reflection demonstrating a
382 reduction of the pressure amplification along the arterial tree in our patients. These results
383 corroborate with those of two studies on animal model of MFS showing that the training
384 modality improves the cellular structure of the aorta and in particular the arterial compliance
385 ^{24,25}. To sum up, our e-training program tends to reduce the arterial stiffness of our MFS
386 patients.

- 23 -

387

388 ***Beneficial effects of e-training on muscular capacities***

389 In comparison with the H-S, the MFS patients showed a significant deficit of 1 RM and
390 power in the muscular component of the lower limbs. These results corroborate with those of
391 two studies ^{4,5} who observed the same decrease in muscle strength. Furthermore, our patients
392 presented a higher average Beighton score (*i.e.*, 4.5 ± 1.81) compared to H-S. These results
393 suggest a joint fragility in MFS patients.

394 The effect of training on the muscular component for cardiovascular disease is well
395 documented to date ³². However, for Marfan syndrome, there is no randomized study that has
396 proposed a training protocol to improve muscle strength and joint reinforcement of the lower
397 limbs. In addition, we are the only ones to have created a complete profile on the analysis of
398 the muscle component. Our profile allowed us to observe the muscular strength of the lower
399 limbs, but also the elastic and musculo-tendinous capacities of our patients.

400 In this context, our e-training program induced significant improvements of the
401 muscular strength, but also of the elastic muscular component of our MFS patients. These
402 results suggest a musculo-tendinous strengthening of the joint (ankle and knees) and therefore
403 a decrease in the risk of sprains which is common for MFS patients. In addition, the results of
404 the elasticity index in post-training showed higher values than the healthy subject, without

- 24 -

En cours de soumission

405 exceeding. Thus, our e-training program seemed to be able to significantly improve the 3 areas of
406 the muscle component: 1/ increase in muscle mass, 2/ increase in muscle strength 3/
407 improvement in muscle elasticity. It can be hypothesized that training induce a cellular
408 remodeling, and more particularly, a remodeling of the extracellular matrix on these 3
409 components. This hypothesis corroborates those of authors who observed on animals, that
410 strength training had an impact on the extracellular matrix component ³³ (*i.e.*, TGF- β , TIMP
411 and MMPs), thus testifying to a strengthening of the musculotendinous unit of these animals.

412

413 ***Beneficial effects of e-training on the quality of life***

414 In comparison with the H-S group, our results showed alterations in the 8 dimensions
415 of the MOS SF-36 questionnaire on MFS patients. These results reinforce those of several
416 studies which observed the same results with an equivalent cohort ³⁴. It also appears that the
417 physical and mental dimensions were decreased in MFS patients compared to H-S. This is also
418 in agreement with another study assessing the QoL for 10 years ³⁵.

419 The effect of e-training on the quality of life in patients with cardiovascular diseases is well
420 documented ^{36,37} but data on MFS patients are scarce. In the present study, we demonstrated
421 that the scores of all dimensions of the QoL, except for general health, were higher in the MFS-
422 T group compared to the MFS-C group after training. Interestingly, our 3-month e-personalized

- 25 -

En cours de soumission

423 training induced a significant improvement on the QoL of our patients and notably on the energy,
424 fatigue /vitality and pain dimensions. According to our study, an adapted and personalized physical
425 activity would help stem the decline of QoL by proposing it regularly to MFS patients.

426

427 *Personalized e-training: a safe and feasible new care for patients with MFS?*

428 In our e-training program, there was no deleterious impact or worsening of the disease,
429 especially on the vascular system. Ultrasound on the aortic root did not show any increase in
430 diameter after training. Furthermore, no further dilatation on the segments of the arterial system
431 was observed, even with training loads at 80% of $\dot{V}O_{2peak}$ or strength training loads. The
432 difference between the H-S and the trained Marfan patients had disappeared showing an
433 improvement in aerobic capacities. Finally, during the isometric exercises, the training
434 decreased arterial pressures and the MFS-T group exhibited a higher reduction of SBP during
435 squat exercise and recovery compared to MFS-C after training.

436

- 26 -

437 **Conclusion**

438 To our knowledge, no randomized controlled study had proposed a training program
439 including patients with MFS. In this study, we proposed functional explorations both at rest and
440 during exercise to individualize the training loads and proposed a personalized training program
441 for MFS patients. This methodological design allows us to observe in detail the effects of the
442 MFS on the cardiovascular and muscular systems and the QoL compared to age- and sex-
443 matched H-S. The proposed e-training improved the cardiovascular, pulmonary, and muscular
444 functions, but also the QoL of our MFS patients. Finally, no aggravation of symptoms was
445 observed during and at the end of the training protocol in MFS patients. This study could
446 represent a first basis for innovation in the management of young MFS patients with no severe
447 symptoms in the future.

448

En cours de soumission

449 *Study limitations*

450 This study had a small cohort of trained young MFS patients who completed the program and
451 also had a mild dilatation of 39 mm. This is an additional limitation to the study, which may
452 affect the generalizability of the findings to other populations. Furthermore, the absence of
453 echocardiography evaluations for healthy subjects may have deprived the study of a valuable
454 comparison group for MFS patients. Additionally, the study was conducted in a single center,
455 which may limit the generalizability of the findings to other centers or regions. Despite these
456 limitations, the study provides important insights into the effectiveness of the training program
457 for young MFS patients, and further research with larger sample sizes and multicenter studies
458 is needed to confirm and extend these findings.

- 28 -

459 **References**

460

- 461 1. Rahman, M.A.E. *et al.* Left Ventricular Systolic Dysfunction in Asymptomatic
462 Marfan Syndrome Patients Is Related to the Severity of Gene Mutation: Insights from
463 the Novel Three Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *PLOS ONE* **10**,
464 e0124112 (2015).
- 465 2. Alpendurada, F. *et al.* Evidence for Marfan cardiomyopathy. *European Journal of*
466 *Heart Failure* **12**, 1085-1091 (2010).
- 467 3. Behan, W.M.H. *et al.* Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy.
468 *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **74**, 633-638 (2003).
- 469 4. Percheron, G. *et al.* Muscle strength and body composition in adult women with
470 Marfan syndrome. *Rheumatology* **46**, 957-962 (2007).
- 471 5. Giske, L. *et al.* Pulmonary function, working capacity and strength in young adults
472 with Marfan syndrome. *Journal of Rehabilitation Medicine* **35**, 221-228 (2003).
- 473 6. Peters, K.F., Kong, F., Horne, R., Francomano, C.A. & Biesecker, B.B. Living with
474 Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clinical Genetics* **60**, 273-282
475 (2001).
- 476 7. Milewicz, D.M. *et al.* Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers* **7**, 64 (2021).
- 477 8. Pelliccia, A. *et al.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients
478 with cardiovascular disease. *Eur Heart J* **42**, 17-96 (2021).
- 479 9. Pelliccia, A. *et al.* 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients
480 with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in
481 patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC).
482 *European Heart Journal* **42**, 17-96 (2021).
- 483 10. Benninghoven, D. *et al.* Inpatient rehabilitation for adult patients with Marfan
484 syndrome: an observational pilot study. *Orphanet J Rare Dis* **12**, 127 (2017).
- 485 11. Benke, K. *et al.* The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits
486 of patients with Marfan syndrome. *BMC psychiatry* **17**, 253 (2017).
- 487 12. Jouini, S., Milleron, O., Eliahou, L., Jondeau, G. & Vitiello, D. Effects of a
488 personalized home-based training program among patients suffering from Marfan
489 syndrome: a pilot randomized and controlled study. *Intractable Rare Dis Res* **10**, 263-
490 268 (2021).

En cours de soumission

- 491 13. Erbel, R. *et al.* 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases:
492 Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal
493 aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Aortic Diseases
494 of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* **35**, 2873-926 (2014).
- 495 14. Batalik, L., Filakova, K., Batalikova, K. & Dosbaba, F. Remotely monitored
496 telerehabilitation for cardiac patients: A review of the current situation. *World J Clin*
497 *Cases* **8**, 1818-1831 (2020).
- 498 15. Cheng, A. & Owens, D. Marfan syndrome, inherited aortopathies and exercise: what
499 is the right answer? *Heart (British Cardiac Society)* **101**, 752-757 (2015).
- 500 16. Douard. Nouvelles recommandations pour la pratique du sport de compétition en cas
501 d'anomalie cardiovasculaire. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux -*
502 *Pratique* **2016**, 27-30 (2016).
- 503 17. Vorp, D.A. *et al.* Effect of aneurysm on the tensile strength and biomechanical
504 behavior of the ascending thoracic aorta. *The Annals of Thoracic Surgery* **75**, 1210-
505 1214 (2003).
- 506 18. Ware, J.E. & Sherbourne, C.D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I.
507 Conceptual framework and item selection. *Medical Care* **30**, 473-483 (1992).
- 508 19. Haddad, M., Stylianides, G., Djaoui, L., Dellal, A. & Chamari, K. Session-RPE
509 Method for Training Load Monitoring: Validity, Ecological Usefulness, and
510 Influencing Factors. *Frontiers in Neuroscience* **11**(2017).
- 511 20. Foster, C. *et al.* A new approach to monitoring exercise training. *J Strength Cond Res*
512 **15**, 109-15 (2001).
- 513 21. Stefani, L. *et al.* Bicuspid aortic valve in competitive athletes. *Br J Sports Med* **42**, 31-
514 5; discussion 35 (2008).
- 515 22. Lala, A. *et al.* Predictive Value of Cardiopulmonary Exercise Testing Parameters in
516 Ambulatory Advanced Heart Failure. *JACC Heart Fail* **9**, 226-236 (2021).
- 517 23. Anderson, L. *et al.* Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease.
518 *Cochrane Database Syst Rev* **2016**, Cd001800 (2016).
- 519 24. Mas-Stachurska, A. *et al.* Cardiovascular Benefits of Moderate Exercise Training in
520 Marfan Syndrome: Insights From an Animal Model. *Journal of the American Heart*
521 *Association* **6**, e006438 (2017).
- 522 25. Gibson, C. *et al.* Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic
523 dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm. *J Appl*
524 *Physiol (1985)* **123**, 147-160 (2017).

- 30 -

En cours de soumission

- 525 26. Fiuza-Luces, C. *et al.* Exercise benefits in cardiovascular disease: beyond attenuation
526 of traditional risk factors. *Nat Rev Cardiol* **15**, 731-743 (2018).
- 527 27. Hoppeler, H., Hudlicka, O. & Uhlmann, E. Relationship between mitochondria and
528 oxygen consumption in isolated cat muscles. *J Physiol* **385**, 661-75 (1987).
- 529 28. Binder, J. *et al.* Aortic augmentation index is inversely associated with
530 cardiorespiratory fitness in men without known coronary heart disease. *Am J*
531 *Hypertens* **19**, 1019-24 (2006).
- 532 29. Eyeington, C.T. *et al.* Non-invasive estimation of cardiac index in healthy volunteers.
533 *Anaesth Intensive Care* **46**, 290-296 (2018).
- 534 30. Brandfonbrener, M., Landowne, M. & Shock, N.W. Changes in cardiac output with
535 age. *Circulation* **12**, 557-66 (1955).
- 536 31. Davis, E.C. Smooth muscle cell to elastic lamina connections in developing mouse
537 aorta. Role in aortic medial organization. *Lab Invest* **68**, 89-99 (1993).
- 538 32. Liu, Y. *et al.* Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease
539 Morbidity and Mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise* **51**, 499-508
540 (2019).
- 541 33. Heinemeier, K. *et al.* Expression of collagen and related growth factors in rat tendon
542 and skeletal muscle in response to specific contraction types. *The Journal of*
543 *physiology* **582**, 1303-1316 (2007).
- 544 34. Rand-Hendriksen, S. *et al.* Health-related quality of life in Marfan syndrome: A cross-
545 sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genetics in*
546 *Medicine* **12**, 517-524 (2010).
- 547 35. Vanem, T.T., Rand-Hendriksen, S., Brunborg, C., Geiran, O.R. & Røe, C. Health-
548 related quality of life in Marfan syndrome: a 10-year follow-up. *Health Qual Life*
549 *Outcomes* **18**, 376 (2020).
- 550 36. Hung, C. *et al.* Exercise training improves overall physical fitness and quality of life
551 in older women with coronary artery disease. *Chest* **126**, 1026-1031 (2004).
- 552 37. Moholdt, T.T. *et al.* Aerobic interval training versus continuous moderate exercise
553 after coronary artery bypass surgery: a randomized study of cardiovascular effects and
554 quality of life. *American Heart Journal* **158**, 1031-1037 (2009).
- 555

556 **Figure legends**

557

558 **Figure 1: Flow chart of study inclusion criteria and design**

559 H-S: healthy subjects, MFS-C: Marfan control patients, MFS-T: Marfan trained patients.

560

561 **Figure 2: Effect of a 3-month personalized e-training on the oxygen uptake peak between**

562 **Marfan patients and healthy subjects**

563 $\dot{V}O_{2peak}$: oxygen uptake peak.

564

565 **Figure 3A and 3B : Effect of a 3-month personalized e-training on the arterial pulse wave**

566 **velocity between post (CPET) and PWA rest Marfan patients and healthy subjects**

567 PWV: pulse wave velocity.

568

569 **Figure 4A and 4B : Effect of a 3-month personalized e-training on the lower limbs'**

570 **muscular strength and power between Marfan patients and healthy subjects**

571 1RM: one-repetition maximum, CMJ: counter movement jump.

572

573 **Figure 5A, 5B and 5C: Safety of a 3-month personalized e-training for the healthcare of**

574 **Marfan patients**

En cours de soumission

575 DBP: diastolic blood pressure, SBP: systolic blood pressure.

576

577 **Methodology Annex:** Description of evaluation methodology and training protocol in detail.

Table 1 : providing a description of the quantification of training load with direct measures (HR, blood pressure) and indirect measures (RPE).

Number of values	Times	HR max Average	HR means Average	RPE	SBP		DBP		SBP Average 3	DBP Average 3
					Average 1	Average 2	Average 1	Average 2		
	38	38	38	38	38	38	38	38	38	38
Mean	987,5	145,2	116,8	6,41	123,1	132,2	78,7	126,3	74,9	
SD	297,7	15,08	10,71	0,89	9,66	9,52	6,75	10,91	6,11	

Times: total time spent during training sessions, HR (heart rate) max Average : Average maximum heart rate of total time HR means Average, HR means Average Average heart rate of total time, RPE: Average perceived difficulty rating of all sessions, SBP (systolic blood pressure), Average 1 and DBP (diastolic blood pressure) Average 1: Average blood pressure at the beginning of the session, SBP Average 2 and DBP Average 2: Average blood pressure in the middle of the session, SBP Average 3 and DBP Average 3: Average blood pressure at the end of the session.

1 **Table 2 : Characteristics of the study participants**

Variables	Marfan patients (n= 82)	Healthy subject (n= 35)	P values
Age (years)	33.6 ± 10.2	31.2 ± 11.8	0.34
Height (cm)	179 ± 9.5	169 ± 7.85	<0.0001
Body weight (kg)	70.7 ± 15.2	64.1 ± 11.6	0.04
BMI	22 ± 6.4	21.9 ± 3.86	0.57
Body surface area (m ²)	1.88 ± 0.21	1.64 ± 0.14	0.0008
FM (kg)	21.4 ± 11.7	14.1 ± 7.96	0.003
MM (kg)	53.4 ± 47.6	47.6 ± 8.81	0.01
<i>Rest echocardiography</i>			
LVEF (%)	62.2 ± 7		
Aortic Ring (mm)	23.1 ± 2.6		
Aortic root (mm)	39.0 ± 4.7		
Tubular aorta (mm)	29.0 ± 4.1		
Aortic arch (mm)	21.1 ± 3.6		
Descending thoracic aorta (mm)	18.0 ± 2.6		
Abdominal aorta (mm)	15.2 ± 3.1		
Lower expiratory diameter vena cava (mm)	12.9 ± 7.4		
Vena cava lower inspiratory diameter (mm)	7.9 ± 6.2		
LV GLS (%)	-19.6 ± 2.8		
Peak E/A	14.9 ± 33		
RV GLS (%)	-35.5 ± 16.3		
<i>Medications</i>			
Beta-blockers (n=)	82		
<i>Other</i>			
Scoliosis (n=)	36		
Sprained ankle (n=)	50		
Pectus (n=)	33		
Beighton score (μ=)	4.5		
Bentall (n=)	7		

2

3 BMI: body mass index; E/A: left ventricle early to late filling ratio; FM: fat mass; MM: muscle

4 mass; LVEF: left ventricular ejection fraction; LV GLS: left ventricle global longitudinal strain;

5 RV GLS: global longitudinal strain.

6

1 **Table 3: Effects of training on cardiovascular and respiratory functions**

2

Variables (Δ pre-post)	MFS-C		MFS-T		P values
LVEF (%)	-0.14	\pm 8.65	5.24	\pm 15.4	0.391
Cardiac Index (l/min*m ²)	0.05	\pm 0.83	0.05	\pm 0.92	0.990
Reflection coefficient %	-0.30	\pm 10.7	-12.4	\pm 14.5	0.020
Alx (%)	-3.10	\pm 12.9	-12.2	\pm 9.5	0.024
EI (cm)	0.13	\pm 1.52	1.89	\pm 1.99	0.009
PWV at rest (m/s)	-0.02	\pm 0.31	-0.45	\pm 0.45	0.011
PWV during squat (m/s)	0.60	\pm 1.02	-2.99	\pm 2.12	0.001
PWV post CPET (m/s)	0.95	\pm 0.75	-0.87	\pm 1.69	0.001
Systolic BP at rest (mmHg)	1.46	\pm 5.11	-2.20	\pm 6.13	0.070
Systolic BP during squat (mmHg)	3.50	\pm 6.42	-13.5	\pm 16.9	0.008
Systolic BP during CPET (mmHg)	12.9	\pm 30.7	-0.57	\pm 21.8	0.192
Systolic BP post CPET (mmHg)	5.36	\pm 4.89	-3.65	\pm 5.46	0.001
FEV1/FVC (%)	0.91	\pm 16.8	4.30	\pm 7.33	0.224
PEF 75-25 (%)	0.19	\pm 0.80	4.44	\pm 18.10	0.445

3

4 Δ : pre to post variation, Alx: augmentation index, BP: blood pressure, EI: Elasticity Index,

5 LVEF: left ventricular ejection fraction, MFS-C: Marfan control, MFS-T: Marfan training,

6 PEF: Peak expiratory flow, PWV: pulse wave velocity, FEV1/FVC%: Tiffeneau index.

7 Significant differences between MFS-C vs. MFS-T are indicated in bold in the table.

8

1 **Table 4 : Effects of training on the quality of life of Marfan patients and healthy subjects**

2

Dimensions	MFS-C pre		MFS-C post		MFS-T pre		MFS-T post		H-S	Interaction P values
PF	63.1	± 24.5**	75.8	± 13.6*	58.6	± 20.8***	82.0	± 10.0 ^{§&&&*}	98.6 ± 2.4	0.061
PH	64.2	± 34.9**	85.8	± 20.1*	60.2	± 32.3**	83.3	± 15.4 ^{§&&&*}	96.4 ± 9.5	0.706
EP	79.1	± 35.2**	81.7	± 40.2	83.9	± 27.0*	87.8	± 21.3 ^{§&}	81 ± 37.8	0.302
EFV	51.0	± 24.1***	47.5	± 22.7*	48.1	± 19.9**	76.0	± 16.5 ^{§§&&&*}	70.1 ± 16.1	0.004
EWB	69.3	± 21.5**	75.2	± 21.4*	65.0	± 24.2*	81.6	± 13.2 ^{§§§&&&*}	71.4 ± 14.5	0.171
SF	76.6	± 28.4***	93.8	± 10.5	76.9	± 25.2*	78.5	± 24.1 ^{§§§&}	83.9 ± 26.7	0.135
Pain	72.4	± 29.5**	64.6	± 19.2*	71.8	± 20.1*	86.2	± 13.0 ^{§§§&&&*}	93.6 ± 13.1	0.029
GH	50.2	± 17.7**	55.0	± 21.9**	55.5	± 17.9**	71.7	± 16.2 ^{§&&*}	78.6 ± 19.7	0.292

3

4 PF: Physical functioning; PH: Role limitations due to physical health; EP: Role limitations due to
5 emotional problems; EFV: Energy, Fatigue / Vitality; EWB: Emotional well-being; SF: Social
6 functioning; GH: general health; MOS SF-36: Medical Outcome Study Short Form-36
7 questionnaire; MFS-C: Marfan control patients; MFS-T: Marfan trained patients.

8 No difference was found between MFS-C vs. MFS-T pre training for all dimensions.

9 Significant difference between MFS-C vs. MFS-T post training: [§]P<0.05; ^{§§}P<0.01; ^{§§§}P<0.001.

10 Significant difference between Marfan patients vs. H-S: *P<0.05; **P<0.01; ***P<0.001.

11 Significant difference between pre vs. post training for the MFS-T group: [&]P<0.05; ^{&&}P<0.01;
12 ^{&&&}P<0.001.

13 No difference was found between pre vs. post training for the MFS-C group for all dimensions.

14

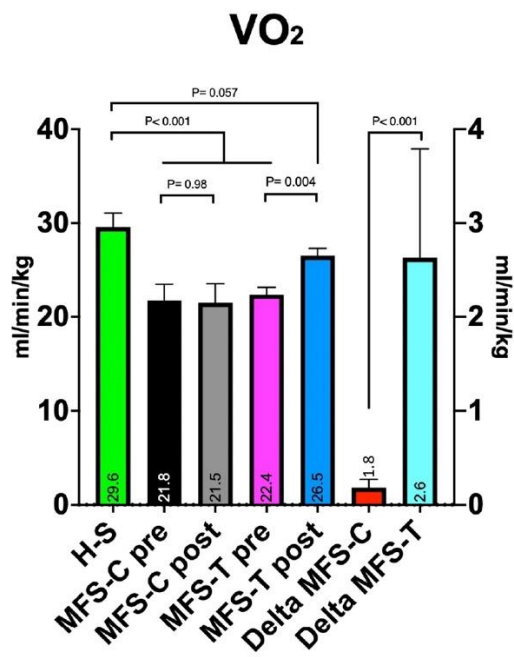


FIGURE 2

- H-S
- MFS-C pre
- MFS-C post
- MFS-T pre
- MFS-T post
- MFS-C Delta
- MFS-T Delta

Groups : Means and Standard Deviation (SD)

HC (29,57 SD 7,546)

MFS-C pre (21,76 SD 6,408)

MFS-C post (21,53 SD 7,171)

MFS-T pre (22,38 SD 4,701)

MFS-T post (26,51 SD 4,513)

MFS-C Delta (1,833 SD 6,088)

MFS-T Delta (2,629 SD 6,866)

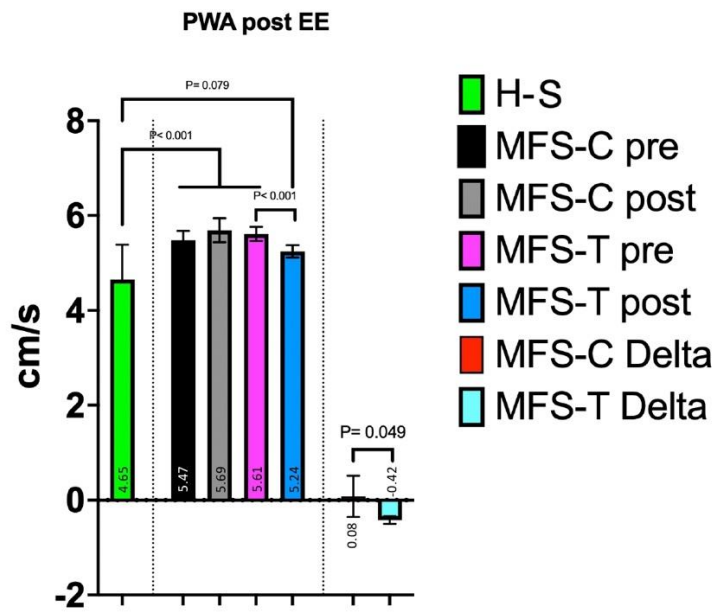


FIGURE 3

Groups : Means and Standard Deviation (SD)

H-S (4.65 SD 0.73)
 MFS-C pre (5.47 SD 0,73)
 MFS-C post (5.69 SD 0,80)
 MFS-T pre (5.61 SD 0,88)
 MFS-T post (5.24 SD 0,74)
 MFS-C Delta (0.08 SD 0.43)
 MFS-T Delta (-0.42 SD 0.45)

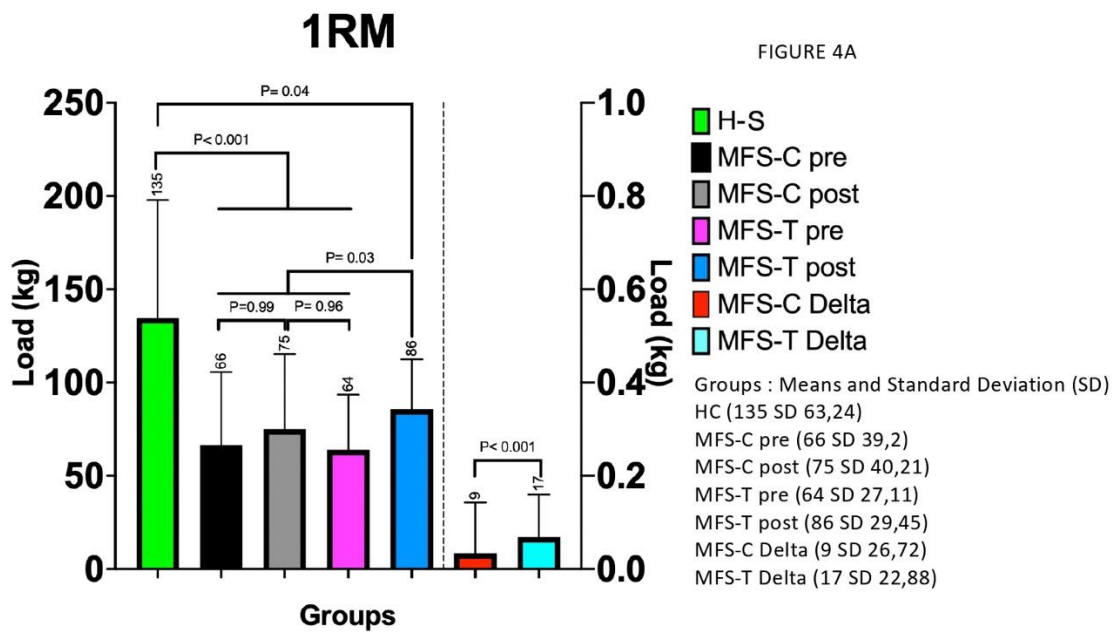
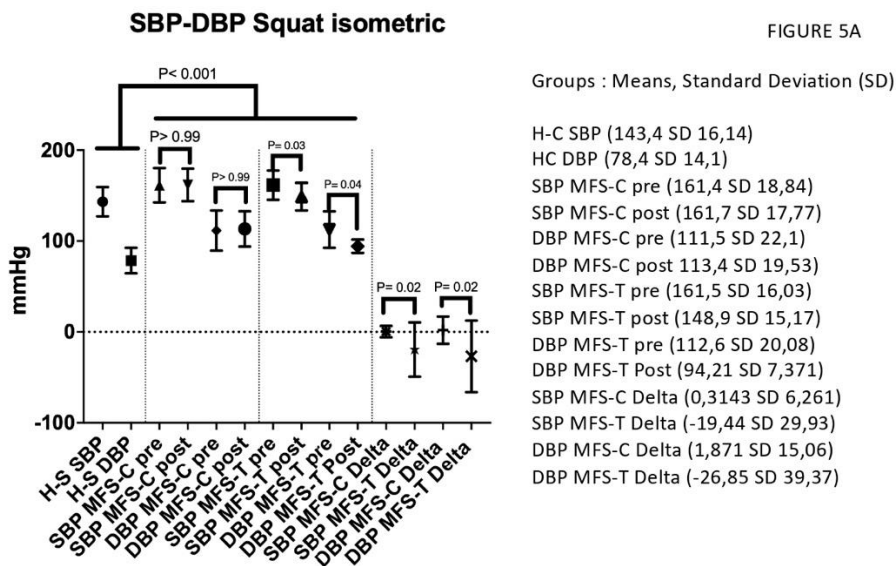
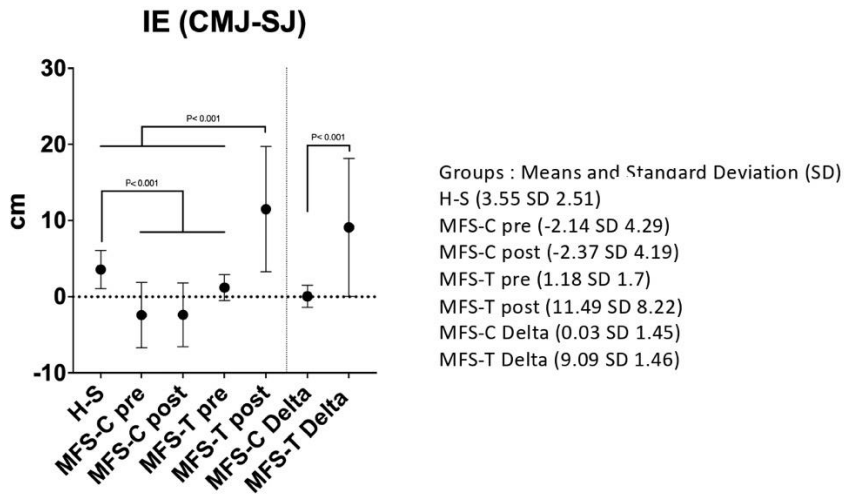


FIGURE 4B



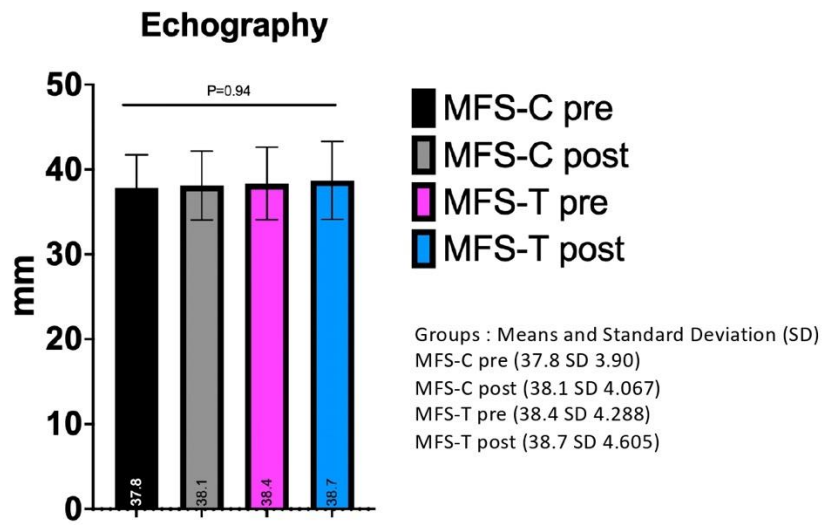


FIGURE 5B

FIGURE 5C

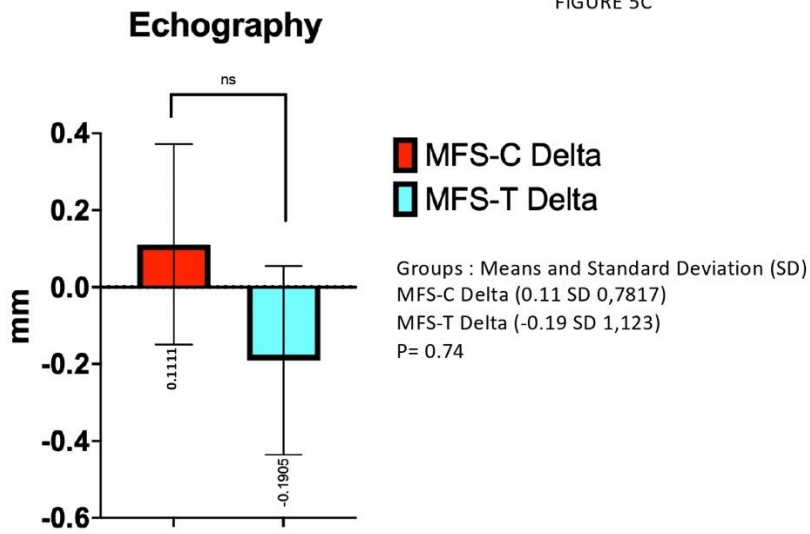
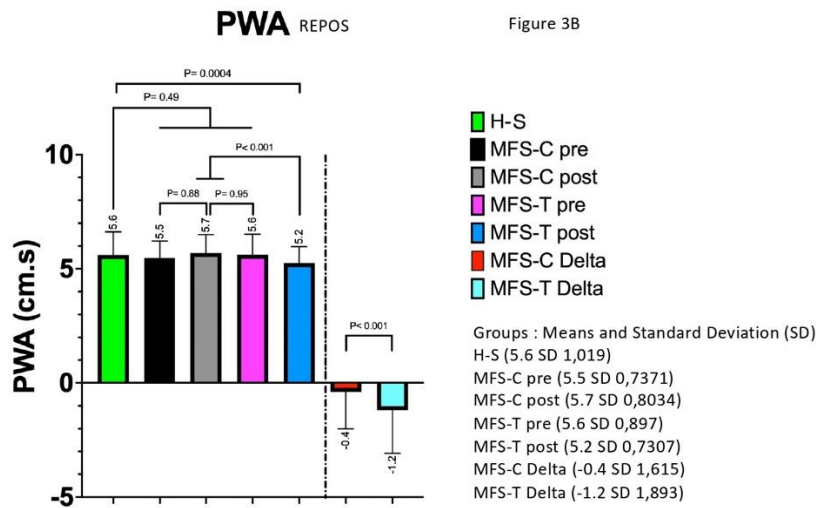


Figure 3B



DISCUSSION GENERALE

1. Résultats majeurs de ce travail de doctorat

Ce travail de doctorat a permis de mettre en évidence les répercussions physiques, physiologiques et psychologiques du syndrome de Marfan par le biais de tests d'évaluations fonctionnels spécifiques et de tests psychométriques.

De plus, ce travail de doctorat a permis de concevoir et de réaliser un programme d'entraînement personnalisé qui a démontré que l'activité physique réalisée à des intensités modérées à intenses, n'entraîne pas d'aggravation de la pathologie (*i.e.*, dilatation, dissection ou rupture de l'aorte) et améliore les paramètres fonctionnels et psychologiques des patients Marfan.

Enfin, ce travail de doctorat a permis de réaliser la première étude randomisée contrôlée dans ce domaine de recherche.

2. Apport de la revue de littérature pour proposer des évaluations fonctionnelles spécifiques pour le suivi patients Marfan

L'activité physique peut être considérée comme une stratégie thérapeutique innovante. En effet, elle engendre de nombreux bienfaits et réduit les risques d'aggravation des symptômes et la mortalité des patients cardiaques. Toutefois, le syndrome de Marfan étant considéré comme une maladie rare (1/5000), il existe très peu d'études sur les effets de l'activité physique dans ce contexte pathologique. Ce constat a sans doute pour origine la crainte des professionnels de santé à prescrire de l'activité physique qui serait susceptible

d'augmenter le risque de dilatation et/ou de dissection aortique à cause de l'augmentation des pressions artérielles.

Dans l'étude n°1, nous avons clairement rapporté l'importance d'évaluer les paramètres fonctionnels, mais aussi la faisabilité de réaliser des programmes d'entraînement auprès des patients Marfan.

Dans ce premier travail, nous avons montré que l'essentiel de la littérature scientifique a rapporté des perturbations mécaniques respiratoires des patients Marfan, mais aussi, la possibilité de réaliser des activités physiques pour ces mêmes patients (Giske et al., 2003). Les évaluations qui ont été proposées jusqu'à ce jour dans la littérature restent assez communes à toutes celles réalisées dans différents contextes pathologiques cardio-pulmonaires ou musculaires. Dans ces évaluations plusieurs auteurs ont mis en évidence des altérations fonctionnelles, notamment respiratoires, squelettiques et aussi musculaires. En effet, les déformations de la cage thoracique et de la colonne vertébrale sont couramment observées chez les patients atteints par le SDM (Fraser et al., 2017). Ces résultats corroborent avec l'étude de Streeten et al. (1987) montrant une altération fonctionnelle respiratoire chez ces patients. De façon plus précise, les patients SDM présentaient un CVF et un rapport VEMS/CVF à 75 % indiquant ainsi une légère obstruction des voies respiratoires au repos (Giske et al., 2003). Ces résultats avaient été réalisés en utilisant les normes européennes conventionnelles « Société européenne de la respiration 1993 ». Cette précision est essentielle, car en effet, en mesurant ces mêmes paramètres fonctionnels, mais en utilisant la portée du bras et non par la hauteur du corps, avec une mesure normalisée, les auteurs Kolonics-Farkas et al. (2019) ont montré une augmentation supérieure des déficiences fonctionnelles pulmonaires à celles rapportées par Giske et al. (2003). Par conséquent, l'indexation des paramètres respiratoires

obtenus par l'envergure des bras peut être une méthode plus réaliste pour évaluer les capacités respiratoires des patients Marfan (Kolonics-Farkas et al., 2021). Ainsi, cela permet d'adapter plus précisément les charges d'entraînement ainsi que les tests d'évaluation des capacités d'endurance et de résistance des patients.

L'évaluation de la consommation maximale d'oxygène pendant l'exercice ($\dot{V}O_{2max}$) avait montré des valeurs réduites chez les patients Marfan avec des baisses entre 20 et 30 % et pouvait atteindre jusqu'à 50 % pour les femmes par rapport aux sujets sains de même sexe et de même âge (Bahr & Sejersted, 1991; Giske et al., 2003). De plus, dans ces études, les patients Marfan n'ont jamais pu atteindre un plateau de $\dot{V}O_{2max}$ même avec des efforts intenses à des ressentis subjectifs de Borg 19-20. En comparaison avec des sujets sains, cette observation peut sembler normale, car il est toutefois très difficile même pour des sujets sains sédentaires d'atteindre un plateau de $\dot{V}O_{2max}$ (Astrand et al., 1986). De plus, la consommation d'oxygène à l'effort est diminuée d'avantage avec une altération des capacités respiratoires fonctionnelles, ce qui est le cas pour les patients Marfan (Giske et al., 2003).

Enfin, dans notre revue, nous avons également rapporté que les altérations de la force musculaire pour les patients SDM était globalement diminuée. Les deux seules études que nous avons pu recenser sont celles de (Kolonics-Farkas et al., 2019; Percheron et al., 2007). Ces auteurs avaient proposé d'évaluer la force des membres inférieurs avec un appareil isocinétique auprès de patients féminins et masculins. Le constat de ces études était une baisse significative de la force musculaire et encore plus importante pour les femmes. Ces auteurs avaient suggéré que la force des membres inférieurs pouvait être diminuée en raison de l'atteinte des protéines (endomysium et le périnysium) induite par une mutation du gène *FBN1*. De plus, ces auteurs avaient montré que ce déficit en force musculaire était accentué à

des vitesses de contraction élevée. Ainsi, la notion de puissance (Watt) définie par la relation force vitesse était mise en jeu. Nous savons à ce jour que la capacité de vitesse peut être déterminée en physiologie par l'élasticité des fibres musculaires, notamment sur la capacité à s'étirer, mais aussi à se raccourcir (Bosco et al., 1982). Cette observation confirme l'atteinte des protéines (endomysium et le périomyium), comme étant l'un des mécanismes de la relation force-vitesse. Cela aussi a été confirmé par une biopsie musculaire démontrant une diminution importante des fibres de type II (Honda et al., 1991). Il est donc important de prendre en compte ce paramètre de puissance dans le cadre de l'évaluation des capacités musculaires et de l'entraînement en résistance lors des futures prises en charge des patients Marfan.

2.1. Apport de la revue de la littérature pour proposer une prise en charge innovante par l'entraînement auprès des patients Marfan

Depuis 2005 les recommandations internationales inscrites dans le rapport de la 36^{ème} conférence de Bethesda (Ackerman et al., 2005) ont permis de proposer une activité physique adaptée aux patients ayant le syndrome de Marfan et notamment les patients-athlètes de haut niveau. Cela a ainsi introduit l'accès de l'activité physique pour ces athlètes avec toutefois une surveillance accrue de l'aorte en raison d'un bilan échographique réalisé tous les 6 mois à 1 an. De plus, la permission de réaliser une activité physique était subordonnée à un diagnostic médical approfondi et une discussion entre le corps médical, l'athlète et la structure sportive de l'athlète.

En 2015, les recommandations internationales ont permis de faire évoluer les idées sans pour autant permettre aux patients Marfan de réaliser des activités physiques à haute

intensité. Ces recommandations permettaient uniquement de réaliser l'AP à de faible intensité. Toutefois, nous avons pu observer que les exercices modérés ne comportaient pas de risque dans cette revue de littérature.

Dans ce contexte, notre revue de la littérature a permis de soulever le manque de données sur les effets d'un programme d'entraînement auprès de patients Marfan. En effet, il existe à ce jour, une seule étude clinique qui a proposé un programme de réadaptation chez les patients atteints de SDM (Benninghoven et al., 2017) et seulement deux études ont été réalisées chez des souris SDM (Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017). Pour la première étude chez des patients atteints de SDM, les auteurs ont observé une amélioration de la capacité physique, mais surtout, une amélioration de la qualité de vie, en particulier dans la composante de la fonction physique du questionnaire SF-36 suivant un protocole d'entraînement à faible intensité. Ils ont également montré une amélioration de la charge de travail effectuée sur l'ergocycle et une augmentation du périmètre de la marche, ce qui a été réalisé au cours des sessions d'entraînement. Cependant, les auteurs n'ont pas évalué la $\dot{V}O_{2max}$ ni la capacité musculaire des patients. De plus, la population d'étude était limitée ($n = 8$) et il n'y avait pas eu de randomisation ni de population contrôle dans cette seule étude menée chez le patient Marfan à ce jour. Pour les deux études (Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017) ayant proposé des protocoles d'entraînement sur le modèle animal Marfan, les auteurs ont montré des effets bénéfiques de l'entraînement sur les structures cellulaires de l'aorte. Les exercices de type aérobie (*i.e.*, pas d'exercice de musculation) étaient sous forme continue à 4 intensités différentes (*c.-à-d.* 55 %, 65 %, 75 % et 85 % de $\dot{V}O_{2max}$) en raison de 5 entraînements par semaine (Gibson et al., 2017). Ces auteurs ont montré que les intensités d'effort comprises entre 55 et 75 % étaient les plus bénéfiques et que l'intensité la

plus élevée était moins intéressante sur le bénéfice fourni. De plus, plus l'intensité augmentait, plus il était observé un effet délétère sur les structures cellulaires de l'aorte. Il semblerait donc possible qu'il soit possible de réaliser des séances d'entraînement auprès des patients Marfan et que les intensités d'effort modérées puissent avoir des effets potentiellement positifs. Il est également possible d'extrapoler que les patients pourraient ne pas être restreints à réaliser des efforts à faible intensité uniquement.

2.1. Bilan de la revue de la littérature

La revue littérature met en évidence le manque considérable de données sur les protocoles d'entraînement ou les explorations fonctionnelles à l'effort pour les patients ayant le syndrome de Marfan. Notre revue de littérature met en évidence l'effet de la maladie sur les paramètres psychologiques, notamment la qualité de vie, mais aussi les paramètres physiologiques, principalement les composantes musculaires et cardio-pulmonaires.

Par ailleurs, les évaluations fonctionnelles réalisées n'ont pas permis d'obtenir des informations essentielles dans ce contexte pathologique particulier telles que des données sur l'hémodynamiques au niveau aortique au repos et à l'effort. Néanmoins, il est clairement montré qu'il est tout à fait possible de proposer des tests d'effort pour les patients Marfan.

Enfin, il semblerait que les exercices physiques de faible intensité soient parfaitement tolérés par les patients Marfan. Nous pouvons toutefois émettre l'hypothèse que les effets observés pourraient être encore meilleurs après des séances d'entraînement réalisées à intensité modérée voir vigoureuse.

3. Apport de la première étude contrôlée randomisée de l'effet d'un programme d'entraînement personnalisé auprès de patients Marfan.

3.1. Mise en évidence des bienfaits de l'activité physique pour les patients Marfan.

Les recommandations internationales ont bien évolué entre 2005 et 2020 en permettant progressivement aux patients Marfan de pratiquer une activité physique. En effet, la première crainte de l'activité physique dans la pathologie du syndrome de Marfan est l'aggravation de la dilatation de l'aorte avec un risque important de dissection ou de rupture. L'augmentation de la pression artérielle due à un stress associé à une activité physique intense peut potentiellement être associée à une expansion de la dissection aiguë de l'aorte. Toutefois, à ce jour l'aggravation de l'expansion de l'aorte reste encore à débattre. Quelques études ont effectivement observé la corrélation entre l'intensité de l'exercice physique et la dissection aortique, notamment la discipline sportive telle que l'haltérophilie (Pelliccia et al., 2021; Thijssen et al., 2019). Toutefois, cette conclusion peut être discutée suite à une étude récente. En effet, sur une cohorte de 615 athlètes atteints d'une dissection aortique aiguë de type A, les résultats ont montré que cela était associé à seulement 4,1 % à l'activité physique, soit 32 % associée à la discipline du golf (Itagaki et al., 2017; Pelliccia et al., 2021). Il est constaté que l'activité physique augmente le diamètre de l'aorte sans pour autant être considérée comme pathologique, mais correspond plutôt à une adaptation structurelle concordant avec un remodelage cellulaire du au stress des intensités de haute charge

d'entraînement rendant responsable de ces modifications (Gati et al., 2019; Monda et al., 2022; Pelliccia et al., 2021). En effet, les augmentations constatées par ces auteurs, des diamètres de l'aorte au-dessus de 40 mm, n'a toutefois pas dépassé les 44 mm. Enfin, les activités physiques responsables d'une augmentation des diamètres la plus importante sont des exercices de type endurance et intenses contre des exercices mixtes et statiques (Boraita et al., 2016; Gati et al., 2019; Monda et al., 2022). Ainsi, il est difficile d'établir une conclusion objective quant à une réelle aggravation de la maladie de la dilatation de l'aorte par l'activité physique.

Dans ce contexte, nous avons réalisé l'étude randomisée contrôlée au cours de ce travail de doctorat dans laquelle nous avons premièrement réalisé une caractérisation des capacités fonctionnelles (*i.e.*, cardio-pulmonaires, musculaires, hémodynamiques) au repos et à l'effort et de la qualité de vie des patients Marfan. Ensuite, nous avons conçu puis proposé un programme d'entraînement personnalisé de 3 mois à domicile avec des exercices à réaliser à des intensités modérées à vigoureuses.

Les 82 patients inclus dans notre étude ont montré des caractéristiques fonctionnelles et une qualité de vie diminuées par rapport aux 35 sujets sains appariés en âge et en genre. Il semble exister un lien étroit entre la pathologie et l'état de santé physique et mentale. Les caractéristiques principales de comparaison entre les sujets sains et les patients Marfan étaient une réduction importante des capacités fonctionnelles durables avec une réduction de 30% et 104% pour la composante musculaire et une baisse de la qualité de vie dans les 8 dimensions du MOS SF-36.

De plus, nous avons pu observé une diminution des capacités pulmonaires notamment le rapport VEMS/CVF par rapport aux sujets sains avec des valeurs (76 ± 8 vs. 87 ± 7 soit 14,5 % ; $P= 0,002\%$). Ces résultats étaient dus soit à une déformation squelettique, notamment de la cage thoracique, mais aussi par des déformations importantes de scoliose comme rapporté antérieurement (Kolonic-Farkas et al., 2019). Ce résultat pourrait aussi s'expliquer par une atteinte des fibres élastiques ne permettant plus de remplir leur fonction de compliance sur la structure pulmonaire (*i.e.*, le parenchyme pulmonaire) où les fibres élastiques sont le plus abondantes (Corsico et al., 2014b; Maslen & Glanville, 1993; Thomson et al., 2019; Tun et al., 2021; Turner & Stanley, 1976).

Lors de l'épreuve d'effort, nos résultats ont montré une diminution significative des principaux paramètres tels que le seuil ventilatoire (SV_1), le $\dot{V}O_{2max}$, la pente de $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$, l'OUES, la puissance en Watt des muscles des membres inférieurs et les pressions artérielles des patients Marfan par rapport aux sujets sains.

Par ailleurs, nos résultats ont montré des différences significatives au niveau de la force musculaire des membres inférieurs entre les patients Marfan et les sujets sains ($66,9 \pm 34,9$ vs. 133 ± 77 Watt ; $P < 0,001$). Ces résultats corroborent ceux obtenus antérieurement (Behan et al., 2003; Giske et al., 2003; Percheron et al., 2007) et confirme l'importance de cette atteinte musculaire squelettique chez les patients Marfan. Ces auteurs avaient justifié cette diminution par une défaillance de la typologie des fibres musculaires. En particulier Behan et al. (2003) ont montré lors une distribution anormale de la fibrilline-1 montrant une atteinte du tissu conjonctif qui implique les protéines de l'endomysium et le périnysium.

Ces résultats impactent aussi le manque d'élasticité lors des évaluations de la détente verticale avec des valeurs encore diminuées (CMJ-SJ) évoquant une altération de la composante musculo-tendineux et donc une sensibilité plus importante de l'hyperlaxité articulaire et des risques d'entorses. Les auteurs, Percheron et al. (2007), ont montré une altération plus importante de la force quand la vitesse du mouvement était augmentée. Lors de détente verticale, la vitesse est un facteur essentiel à l'exécution du mouvement et est notamment une composante dépendante de l'élastique musculaire.

Ainsi, nous pouvons suggérer à travers nos résultats et les études ayant analysé la biologie musculaire un lien de causalité entre l'altération du tissu conjonctif (élément crucial de la matrice extracellulaire), la contraction musculaire et la production de la force musculaire (Csapo et al., 2020; Street, 1983).

Dans ce contexte, nous avons donc proposer un programme d'entraînement personnalisé à nos patients. Ce programme a eu des effets très positifs sur quasiment l'ensemble des paramètres fonctionnelles évalués dans notre étude et sur la qualité de vie des patients Marfan. En effet, Lors des évaluations post effort, nous avons pu mettre en évidence une nette amélioration des capacités musculaires, mais aussi cardio-pulmonaires et vasculaires.

Les facteurs pronostiques de la $\dot{V}O_2$ ont été améliorés notamment avec une augmentation significative du pic de $\dot{V}O_2$ de 18% en atteignant des valeurs similaires au sujet sain. Pour les autres facteurs pronostiques, les améliorations ont été aussi observées avec des résultats significatifs, notamment l'OUES avec un gain de 17,3%, et une diminution de la pente du $\dot{V}_E/\dot{V}CO_2$ de 15%. Ces améliorations ont montré que la modalité d'entraînement permet un effet bénéfique sur les composantes physiologiques centrales et périphériques notamment

sur la compliance pulmonaire, mais aussi sur la perfusion de l'oxygène au travers des capillaires et cellules musculaires (Hellsten & Nyberg, 2015; Islam et al., 2021; Longhurst & Stebbins, 1997). En l'absence d'altération cardiaque, nous pensons que seule la fonction pulmonaire est impliquée dans le système central pour les patients Marfan sur les valeurs pronostiques de la $\dot{V}O_2$. En effet, la fonction pulmonaire des patients était limitée avant l'entraînement par rapport aux sujets sains, notamment le CVF et le VEMS. Ainsi, ces valeurs de l'EFR qui ont été améliorées par l'entraînement ont permis une amélioration de la $\dot{V}O_2$ jouant sur ce paramètre central. Nous pouvons supposer que l'effet de l'entraînement a permis d'améliorer les structures cellulaires défailtantes de l'emphysème permettant une meilleure compliance des cellules de l'élastine (Faisal et al., 2016; Kubo et al., 2019). Le second paramètre de l'amélioration de la $\dot{V}O_2$ est aussi un paramètre déterminant les valeurs de pronostic de la $\dot{V}O_2$. Nous pensons que l'entraînement a apporté une amélioration cellulaire, notamment une angiogenèse capillaire ou une augmentation de fibres musculaires permettant l'utilisation plus efficace de l'oxygène, ainsi qu'une augmentation du nombre de mitochondries (Hoppeler et al., 1987). On peut supposer que l'augmentation de la capacité oxydative a été augmentée chez les patients Marfan (Hoppeler et al., 1987). Il est ainsi montré que l'augmentation de la capacité oxydative a été augmentée chez les patients Marfan. Ces observations corroborent avec l'étude (Terjung et al., 2002; Wagner, 2001) qui a montré un effet bénéfique après un protocole d'entraînement.

Enfin, notre étude a montré des effets délétères sur le système vasculaire lors de l'analyse de l'onde de pouls. L'augmentation de l'Aix et de l'indice cardiaque suggère une rigidité artérielle périphérique chez les patients Marfan. Ces résultats corroborent dans

l'étude de Mortensen et al. (2009) où ils confirment l'augmentation de ces valeurs et concluent à une rigidité artérielle périphérique chez les patients Marfan.

D'autre part, ces mêmes auteurs ont montré une corrélation entre les paramètres de la rigidité artérielle et de la dilatation des sinus de la Vasalva. Ainsi, ces résultats montrent que l'indice d'augmentation (*i.e.*, l'Aix) est une donnée cruciale pour diagnostiquer une rigidité artérielle. L'indice d'augmentation est déterminant, car, plus cette valeur est importante, plus il existe une contrainte délétère sur les parois cardiaques (Binder et al., 2006). En effet, cette contrainte due à l'augmentation de l'Aix pourrait dans le temps avoir pour conséquence un diagnostic sévère d'une insuffisance cardiaque (Anastasio et al., 2022). De manière intéressante, nos résultats post entraînement ont montré une amélioration significative de l'Aix avec une baisse de 27,1%.

Lors des efforts, l'analyse de l'onde de pouls a mis en évidence l'altération plus marquante du système artériel. Lors de l'épreuve d'effort les valeurs hémodynamiques montraient des différences significatives de la VOP ($12,1 \text{ m.s} \pm 4,23$ vs. $4,18 \text{ m.s} \pm 0,59$ soit $65,2 \text{ P} < 0,001$) par rapport au groupe témoin de sujets sains ainsi que pendant les exercices de squat isométrique avec des valeurs de la VOP, mais aussi des pressions artérielles plus augmentées pour les patients. De plus, nous retrouvons ces différences significatives aussi en post-effort pour les valeurs de la VOP ($6,33 \text{ m.s} \pm 2,08$ vs. $4,66 \text{ m.s} \pm 0,78$ SOIT $26,4 \text{ P} = 0,004$).

Ces résultats confirment l'altération du mécanisme de vasodilatation en réponse à un exercice aigu. En effet, la compliance artérielle est grandement sollicitée lors de l'augmentation des pressions. La mise en place de ce mécanisme de la compliance active pour les hautes pressions est fortement sollicitée. Les cellules musculaires lisses étant une

composante principale dans ce mécanisme, elles semblent aussi être altérées et cela corrobore avec l'étude (Milewicz et al., 2021) et (Humphrey et al., 2014) chez le patient Marfan. La fibrilline-1 est la protéine majeure dans la capacité élastique des microfibrilles des lamelles élastiques qui sont ancrées dans les plaques denses de la surface cellulaire des CML reliant les fibres élastiques aux lamelles (Davis, 1993; Milewicz et al., 2021). Ainsi, l'augmentation de la VOP pendant l'exercice corrobore avec cette détérioration cellulaire des cellules musculaires lisses due à la fibrilline-1. Toutefois, lors des évaluations post entraînement, nous avons pu observer des améliorations significatives dans le système artériel montrant ainsi que la modalité d'entraînement avait des effets bénéfiques sur les mécanismes cellulaires des artères, notamment l'analyse de l'onde de pouls. En effet, les paramètres hémodynamiques, notamment l'indice d'augmentation (Aix), la VOP et les pressions artérielles ont montré des baisses significatives après le protocole d'entraînement. Ces résultats corroborent avec les auteurs (Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017) montrant que la modalité d'entraînement permet une restructuration cellulaire notamment par les fibres de l'élastine et des CML, permettant ainsi d'améliorer la compliance de l'artère. Ces auteurs avaient aussi montré un effet bénéfique sur la régulation des enzymes MMP 2 et MMP 9. Ces résultats, combinés aux nôtres, apportent la preuve que l'activité physique ne peut pas être un facteur d'aggravation pour la maladie de Marfan. Notons également que nos résultats après le protocole d'entraînement ont montré une moyenne de la VOP similaire avec les sujets sains ainsi que la moyenne de la pression artérielle périphérique. De plus, ces résultats vont dans le sens des évaluations transthoraciques du diamètre l'aorte qui n'a montré aucune aggravation.

Contrairement à l'hypothèse qui avait été proposée par les auteurs (Iskandar & Thompson, 2013) et notamment les recommandations internationales de 2015 mettant en avant que l'activité physique pourrait aggraver la pathologie sur le diamètre de l'aorte. Nous savons à ce jour que nos résultats sur l'évaluation du diamètre des sinus de Vasalva post entraînement n'a montré aucune aggravation du diamètre. De plus, ces résultats corroborent avec les auteurs (Gibson et al., 2017; Mas-Stachurska et al., 2017). Par ailleurs, ces auteurs ont montré une réduction du diamètre après un protocole d'entraînement sur le modèle animal.

Enfin, dans le domaine de la psychologie, les valeurs de la qualité de vie sont altérées. Les résultats montrent une atteinte dans les 8 dimensions du questionnaire SF-36. Ces résultats corroborent avec plusieurs études ayant observé les mêmes résultats significatifs aux nôtres, et avec une cohorte équivalente (Rand-Hendriksen et al., 2010; Vanem et al., 2020). Les auteurs (Vanem et al., 2020) de cette étude ont montré sur une période de 10 ans un déclin significatif de la fonction physique corrélée avec l'âge sans présenter un lien de gravité avec le système vasculaire du syndrome de Marfan. Nos résultats post entraînement ont montré des améliorations significatives dans toutes les dimensions du questionnaire MOS SF-36. Ainsi, nous pensons que l'entraînement personnalisé pourrait aussi permettre d'endiguer cette baisse de la qualité de vie à long terme pour les patients Marfan.

CONCLUSION

Ce travail de doctorat est unique tant dans la caractérisation physique et psychologique des patients Marfan que dans la mise en place d'un programme d'entraînement personnalisé. De plus, il n'existe à ce jour, aucune étude ayant réalisé des évaluations fonctionnelles adaptées aux patients Marfan au repos et à l'effort. Ainsi, il a été possible de décrire précisément les effets néfastes du syndrome de Marfan sur les systèmes cardiovasculaire, musculaire et squelettique mais également sur la qualité de vie des patients. Enfin, la plus grande originalité de ce travail de doctorat est la mise en place d'un programme d'entraînement personnalisé auprès de la plus grande cohorte de patients Marfan (n= 82) recrutée à ce jour, de manière randomisée et contrôlée. Ce programme d'entraînement a permis d'améliorer les composantes physiologiques cardiopulmonaires, vasculaires, musculaires, mais aussi la qualité de vie des patients Marfan. Fait marquant, en parallèle de tous les bienfaits mentionnés, l'entraînement s'est accompagné d'une stabilité de la structure et la fonction de l'aorte limitant ainsi le risque de dissection aortique des patients entraînés.

PERSPECTIVES

Perspective 1

Nos résultats mettent en évidence une décompensation musculaire importante des patients Marfan notamment dans les résultats de la force musculaire. Dans une première perspective, il serait intéressant de réaliser un protocole d'entraînement en musculation, notamment pour objectif d'améliorer la composante force-vitesse (*i.e.*, puissance). Comme nous l'avons précisé dans la littérature et la discussion, le déficit musculaire, la force et en particulier lors de l'exécution du mouvement sont diminués. Notre étude a montré des résultats ayant amélioré ses paramètres (*e.g.* force musculaire) mais aussi une amélioration hémodynamique. En effet, des études menées sur des patients hypertendus ayant réalisé des protocoles de musculation avaient montré une diminution significative importante avec des exercices de musculation (Gojanovic, 2015). De plus, dans cette perspective, le type de contraction musculaire peut être plus intéressant avec des exercices excentriques ayant déjà montré de meilleurs résultats sur l'analyse de l'onde de pouls, et cela, sans augmenter les pressions artérielles lors de l'exercice pour des sujets sains (Okamoto et al., 2006).

Perspective 2

Dans notre travail, nous avons réalisé des évaluations psychométriques, notamment l'évaluation de la qualité de vie des patients Marfan. Une deuxième perspective sera de proposer un travail d'éducation thérapeutique (ETP) impliquant l'AP pour les patients Marfan. Au centre de référence de l'hôpital Bichat, la mise en place de l'éducation thérapeutique a été réalisée notamment dans la prise en charge de la globalité de la maladie Marfan intégrant la

vie quotidienne, sociale et professionnelle et impliquant quelques notions de l'AP adaptée. Il serait intéressant de proposer aux patients un protocole d'ETP permettant d'intégrer le maintien d'activités physiques à long terme ainsi qu'une méthodologie d'entraînement. De plus, la prévention de maladie chronique associée due à la sédentarité.

Perspective 3

Dans notre étude nous avons évalué l'ensemble des bienfaits de l'AP sur 3 mois des patients adultes. Une troisième perspective de travail sera d'intégrer l'AP modérée à intense pour les enfants et adolescents Marfan. Il serait important d'encourager dès l'enfance l'AP afin d'éviter non seulement d'installer les facteurs de risque notamment, la sédentarité, mais aussi d'autres pathologies chroniques que nous retrouvons chez les patients Marfan adultes (Velvin et al., 2021). Les recommandations internationales pédiatriques évoquent la nécessité de réaliser en plus de leurs activités au moins 60 minutes d'AP modérée à intense pour les enfants et adolescent sains. En effet, les exercices de musculation sont de plus en plus encouragés pour cette jeune population notamment pour les bienfaits qu'elles peuvent apporter notamment sur le renforcement articulaire, les muscles dorsaux et lombaires et le système vasculaire que nous avons pu observer dans notre étude pour les patients adultes. Si toutefois, elles sont prescrites et supervisées de manière appropriée (Faigenbaum et al., 2009; Lloyd et al., 2016). De plus, ce type d'exercice permet de réduire jusqu'à 50 % des risques de blessures (Faigenbaum et al., 2009; Nau et al., 1990; Zahka, 1987). En effet, il est reconnu que les exercices de type neuro-musculation pendant la puberté permettent de réduire les risques de blessure de ligament croisé à long terme (Faigenbaum et al., 2009; Risser et al., 1990). En effet, dans une population d'enfants sains, l'inactivité augmente le risque de blessures

(Faigenbaum et al., 2009; Robbins, 2005). Cela corrobore avec notre population de patients Marfan adultes où nous avons pu constater le nombre d'entorses importantes à l'âge adulte. Par ailleurs, à l'adolescence, ce nombre de blessures peut être expliqué par une augmentation disproportionnée de la structure osseuse, des tendons et des ligaments contre une masse musculaire arrivant plus tard sans augmentation de la force pour les enfants sains (Jeffreys, 2008; Prodromos et al., 2007). Ce phénomène est bien sûr accentué pour les enfants Marfan dues à leurs croissances anormalement excessives.

L'intégration de l'AP pour les patients enfants et adolescents Marfan peut permettre non seulement de réduire les facteurs de risques de maladies chroniques, mais surtout de diminuer l'impact délétère de la pathologie Marfan pour cette jeune population. De plus, elle permettrait d'intégrer plus facilement les élèves dans la scolarité, notamment l'éducation des activités physiques et sportives de l'éducation nationale.

ANNEXES

Annexe 1 : livret de suivi d'entraînement des patients Marfan

LIVRET DE SUIVI D'ENTRAÎNEMENT

ENTRAÎNEMENT À DOMICILE ET
SYNDROME DE MARFAN

Projet Marf'Home

Sommaire

1. INTRODUCTION AU « LIVRET D'ENTRAINEMENT »	3
2. ÉVALUATION	5
2.1. AEROBIE	5
2.1.1. <i>Test d'effort avec VO₂ (consommation d'oxygène à l'effort)</i>	5
2.2. ÉVALUATION MUSCULATION	6
2.2.1. <i>Évaluation de la 1 RM%</i>	6
2.2.2. <i>Évaluation de la détente verticale</i>	6
3. QUANTIFIER UNE CHARGE (RPE)	8
3.1. PRINCIPE DE LA QUANTIFICATION DE CHARGE	8
4. METHODOLOGIE D'ENTRAINEMENT	10
4.1. ENTRAINEMENT EN AEROBIE	10
4.1.1. <i>Entrainement sur ergo cycle</i> :	10
4.1.2. <i>Entrainement en circuit training aérobic (CT)</i>	10
4.2. ENTRAINEMENT CIRCUIT TRAINING EN MUSCULATION	13
5. MISE EN PLACE DE VOTRE SEANCE	15
6. EFFET DES BETA BLOQUANTS SUR L'ENTRAINEMENT	15
7. PRESCRIPTION DE L'ENTRAINEMENT	23
8. ANNEXES	ERREUR ! SIGNET NON DEFINI.
8.1. ILLUSTRATION DES EXERCICES POUR LES ATELIERS DES CIRCUIT TRAINING	16
8.2. TABLEAU DU SUIVI DE VOS ENTRAINEMENTS	19

1. Introduction au « Livret d'entraînement »

Ce livret a pour objectif de vous aider lors de vos entraînements. Il sert de support et vous donne les outils nécessaires afin de réaliser votre activité physique en toute sécurité. Il vous permet aussi d'avoir un regard objectif sur votre entraînement et ainsi vous ajustez votre capacité physique et votre pathologie à des charges d'entraînement adapté.

Quatre parties sont abordées dans ce livret. La première concerne **les protocoles d'évaluation de vos capacités physiques**. Pour la capacité physique, on évoque l'endurance (capacité aérobie et puissance aérobie) qui est la capacité de l'utilisation de l'oxygène totale et/ou maximale à travers votre organisme. On note pour la capacité physique les qualités musculaires (force, vitesse et puissance musculaires). Enfin, ses résultats nous permettent de programmer votre entraînement avec des charges calibrées. Ainsi, vous réaliserez une activité physique adaptée et en toute sécurité.

La deuxième est **la méthodologie de quantification de charge d'entraînement par l'échelle de la perception de l'effort, les RPE**. Elle a pour objectif de vous aider à réaliser des charges adaptées (quantifier), c'est-à-dire mesurer la charge d'entraînement que vous utilisez lors de vos cycles d'entraînement. Elle vous permet de vous montrer vos limites de façon objective afin de ne pas être en situation de surentraînement.

Pour la troisième partie, nous entrons dans le vif du sujet qui est la **méthodologie d'entraînement**. À travers cette partie, vous pourrez réaliser votre activité physique et améliorer votre endurance ou votre force musculaire ou les deux. Dans cette partie (méthodologie d'entraînement) nous proposons deux méthodes d'entraînement. La première en entraînement continu et la deuxième en entraînement par intervalle training sur des exercices à réaliser en circuit training (CT). Les deux méthodes peuvent être combinées selon votre protocole d'entraînement. Ce sont des méthodes aujourd'hui beaucoup utilisées dans le monde de l'activité physique et en particulier celui de la préparation physique ou de la réadaptation. Elle permet d'améliorer très rapidement vos aptitudes physiques ainsi que votre qualité de vie.

Dans la quatrième et dernière partie, nous vous proposons **une annexe vous illustrant des exercices de musculation pour les CT en aérobie et musculation**, puis un tableau proposant des intervalles de temps pour vos entraînements à l'effort et à la récupération. Ensuite, un second tableau vous est proposé en annexe pour reporter vos résultats d'entraînement, c'est-à-dire la mesure de votre fréquence cardiaque à l'effort, votre ressenti (RPE), et les charges effectuées (les temps lors des intervalles au CT, le temps par série et le temps total de votre séance) lors de chaque séance.

PS : Nous vous proposons une adresse mail afin de répondre à vos questions. Nous mettons aussi en place un support vidéo en ligne afin d'illustrer au mieux les circuits training.

LES ÉVALUATIONS DES CAPACITÉS PHYSIQUES

Aérobie et
Musculaire





2. Évaluation

2.1. Aérobic

Au-delà d'un diagnostic médical, vos évaluations sont des outils indispensables pour calibrer vos séances d'entraînement. Elles permettent de mettre en place des protocoles d'entraînement efficace.

Qu'est-ce que c'est un entraînement efficace ?

Un entraînement efficace correspond à des charges calibrées adaptées à votre condition physique et à votre pathologie. Il permet une progression de vos performances physiques et une amélioration de votre qualité de vie.

2.1.1. Test d'effort avec VO_2 (consommation d'oxygène à l'effort)

Votre test d'effort est un outil indispensable pour paramétrer les charges d'entraînement. Il permet d'évaluer votre capacité aérobic ou puissance aérobic (e.g. elle détermine votre capacité d'endurance).

Lors de ce test d'effort, nous récupérons plusieurs données indispensables pour matérialiser votre programme d'entraînement. La première donnée est ;

- **Le SV1 (1^{er} seuil ventilatoire)**, dans la littérature scientifique cette donnée est souvent identifiée comme un marqueur de la qualité de vie. Il peut être aussi identifié lors d'une activité par l'essoufflement. Elle est parfois estimée par une méthode théorique représentant 60% de la fréquence cardiaque maximale. Toutefois, cette dernière méthode est à prendre avec précaution et donc modifiée lors d'un traitement médicamenteux tel que les Béta-bloquants (voir effet B- sur l'entraînement).
- **O.U.E.S (Oxygen Uptake Efficiency Slope)**, cette deuxième donnée nous permet d'observer l'efficacité de l'utilisation de votre oxygène à travers votre organisme. Dans la pratique, elle permet d'identifier votre puissance maximale aérobic (VO_2) théorique sans pour autant réaliser une intensité maximale, ce qui est particulièrement utile lorsque les patients ont des atteintes de l'aorte (anévrismes, dilatations aortiques).
- **FC d'entraînement**, cette troisième donnée est l'outil principal de votre entraînement. Elle correspond à votre SV1. Elle est votre objectif à atteindre lors de votre entraînement, mais aussi la limite à ne pas dépasser (maximum 10 bpm au-dessus de de la FC d'entraînement). L'objectif de la FC entraînement est de la superposer à votre entraînement.

En pratique : observer sa fréquence cardiaque lors de l'entraînement.

Vous superposez votre fréquence cardiaque sur l'intensité de votre activité physique (séance d'entraînement).



2.2. Évaluation Musculation

Lors de l'évaluation des exercices de musculation, le principe est de paramétrer les charges que vous utiliserez pendant votre entraînement. Elle permet d'éviter des surcharges d'entraînement, qui entraîneraient inévitablement des blessures au niveau articulaire ou musculaire. Elle a aussi pour objectif de réaliser des entraînements adaptés.

2.2.1. Évaluation de la 1 RM%

La première répétition maximale (1RM théorique) est le premier outil d'évaluation. Elle correspond à votre charge maximale soulevée en kg et donc, votre force à 100% du groupe musculaire sollicité. Dans cet outil, d'autres valeurs supplémentaires ont été mesurées telles que la vitesse de déplacement de la charge. Ainsi, avec cette première répétition maximale théorique nous pouvons mesurer votre puissance (force-vitesse) musculaire. Cette donnée est le reflet de la qualité de vos muscles et qui est un élément important pour votre qualité de vie.

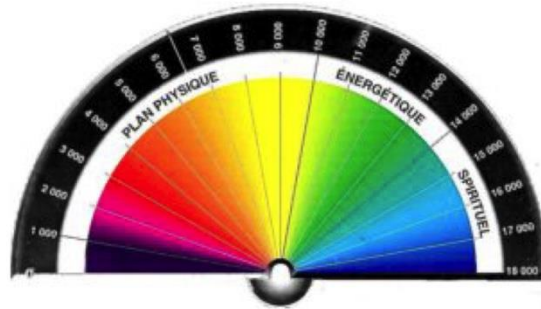
En pratique : elle est l'outil de référence afin de calibrer les charges d'entraînement. Les charges d'entraînement correspondront à des charges types légères à modérées équivalentes à 20 à 50 % de votre pourcentage de 1RM.

2.2.2. Évaluation de la détente verticale

Pour cette évaluation musculaire, l'intérêt est d'observer la qualité élastique (restitution de la puissance musculaire) et l'endurance (résistance musculaire) de vos muscles. Votre qualité musculaire détermine vos aptitudes physiques et reflète ainsi votre qualité de vie en évaluant votre capacité à effectuer les activités de la vie quotidienne.

Elle est un atout indispensable dans l'amélioration de la capacité aérobie, mais aussi indispensable pour protéger vos articulations, telles que vos genoux ou vos chevilles. De plus, l'étirement est aussi un élément majeur pour la diminution des douleurs dorsales et la protection de votre dos.

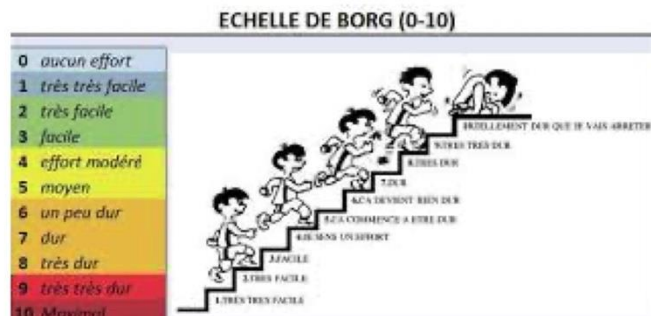
MESURER ET QUANTIFIER LA CHARGE D'ENTRAÎNEMENT





3. Quantifier une charge (RPE)

3.1. Principe de la quantification de charge



Lors de chaque séance d'entraînement, il est important de quantifier vos charges. Vous devez situer votre ressenti de la difficulté de votre séance sur l'échelle des RPE.

Pourquoi ?

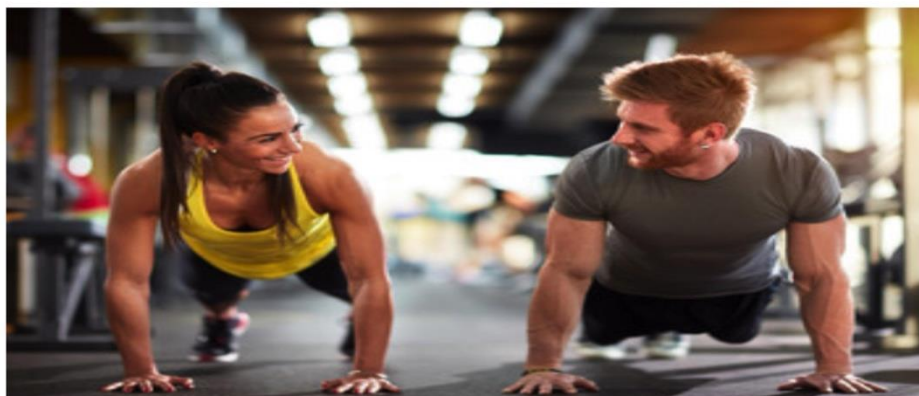
Car l'entraînement ne se résume pas à une seule séance, mais elle est le cumul de plusieurs séances organisées sous forme de cycles (semaine, mois, trimestre ou année). Il faut prendre en compte la fatigue accumulée sur le nombre de séances du cycle. Il est donc important de quantifier vos charges d'entraînement afin d'éviter les blessures, mais aussi observer les bénéfices de l'entraînement.

Comment ?

Lors de chaque exercice, je situe mon intensité d'effort sur l'échelle des RPE qui correspond à ma couleur d'intensité. Je récupère ce chiffre, et je le multiplie par la durée (u.n. = RPE x temps (en minute)).

Exemple : je me suis entraîné pendant 50 minutes et ma difficulté est un ressenti de 6 sur l'échelle des RPE. Mon intensité d'effort est donc de $6 \times 50 = 300$ unité arbitraire (u.a.).

MÉTHODOLOGIE D'ENTRAÎNEMENT





4. Méthodologie d'Entraînement

L'objectif du programme d'entraînement est d'améliorer votre qualité de vie par une activité physique adaptée. Les intensités d'entraînements de vos séances doivent être paramétrées en fonction des résultats des évaluations.

Les séances d'aérobic sont superposées sur la fréquence cardiaque d'entraînement.
Les séances de musculation sont quant à elles paramétrées par le pourcentage de la 1RM. Toutes ces charges sont ensuite répertoriées dans la grille de la quantification de charge des RPE.

4.1. Entraînement en aérobic

Le principe de cet entraînement est de réaliser des exercices d'activité physique de type aérobic. Elle permet d'améliorer votre capacité physique à des efforts longs et modérés, ou courts et intenses. Ces exercices peuvent être réalisés sous différentes formes. Nous vous proposons dans votre planification d'entraînement de réaliser, soit des exercices de type continu avec des ergo cycles ou des exercices à intervalles de type circuit training.

Nous vous proposons dans votre planification d'entraînement, un outil indispensable lors de chaque séance : l'utilisation de votre fréquence cardiaque d'entraînement qui devra être superposée lors de chaque séance.

4.1.1. Entraînement sur ergo cycle :

Si dans votre entraînement il y a un ergomètre de type vélo, vous devez pédaler jusqu'à atteindre cette fréquence cible puis essayer de la maintenir pendant une heure. N'oubliez pas de réaliser un échauffement d'au moins cinq minutes avant.



Vélo



Vélo Elliptique



Rameur

4.1.2. Entraînement en circuit training aérobic (CT)

Si votre entraînement est sur des circuits training, une moyenne de fréquence cardiaque devra être mesurée à la fin de chaque entraînement.

Les Circuits Training comportent des temps d'efforts et des temps de récupération. Ils sont plus ou moins élevés en fonction des objectifs recherchés. Ils sont modifiés selon, si vous recherchez à améliorer votre capacité aérobic, votre puissance aérobic ou votre travail de musculation (voir la partie musculation). On peut aussi travailler ces qualités (capacité ou puissance aérobic et musculation) de façon simultanée. Toutefois, il y aura toujours une dominante selon le temps appliqué lors de votre séance que vous mettrez en place.

Le nombre de répétitions dans le temps imparti à l'effort est variable selon la qualité recherchée (exemple, le nombre de sauts que vous effectuez sur le step).



- Pour la puissance aérobie, le nombre de répétitions est maximum pour le temps d'effort.
- Pour la capacité aérobie, le nombre de répétitions sera soutenu, mais pas maximal.

- **Puissance aérobie**

Temps d'effort	Temps de récupération	Nombre de répétition	Observation
15''	15''	Maximale	Exercice STEP poids de corps ou charge légère

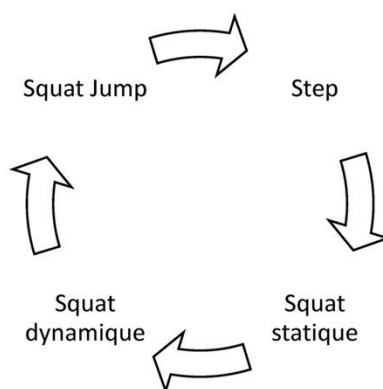


Figure 1: Circuit training en aérobie avec un intervalle training en 15''-15'' travail des muscles actifs des membres inférieurs

Attention : Pour ce type d'exercice n'hésitez pas à augmenter le temps de récupération afin d'obtenir des moyennes de votre fréquence cardiaque qui correspond à celle de votre FC d'entraînement. En effet, le temps de récupération est court et la fréquence cardiaque augmente rapidement.

Exemple : si votre fréquence cardiaque d'entraînement correspond à 100 bpm, votre moyenne totale de votre séance doit correspondre à ce chiffre.



- **Capacité aérobie**

Temps d'effort	Temps de récupération	Nombre de répétition	Observation
15"	15"	Soutenue	Exercice STEP poids de corps ou charge légère

Détails sur les exercices proposés : CT aérobie					
Temps x nb série	Temps Total	Temps d'effort	Temps de récupération	Nombre d'ateliers	Estimation générale du niveau de difficulté sur l'échelle de Borg
15"-15" x 1 série	5' à 10'	15"	15"	3-6	3/10
15"-10" x 1 série	5' à 10'	15"	10"	3-6	4/10
15"- 5" x 1 série	5' à 10'	15"	5"	3-6	5/10
20"-10" x 1 série	5' à 10'	20"	10"	3-6	5/10
20"- 5" x 1 série	5' à 10'	20"	5"	3-6	6/10
30"-15" x 1 série	5' à 10'	30"	15"	3-6	6/10
30"-10" x 1 série	5' à 10'	30"	10"	3-6	7/10
45"-10" x 1 série	5' à 10'	45"	10"	3-6	8/10
50"-10" x 1 série	5' à 10'	50"	10"	3-6	8/10

Les différents protocoles de circuit training aérobie (CT aérobie) en fonction des temps de récupération, des temps d'effort, du nombre d'ateliers, du temps total de la série, du nombre de séries et de la récupération entre chaque série.

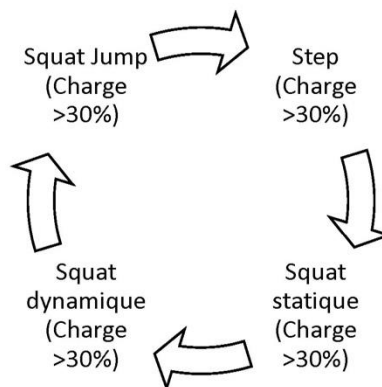


4.2. Entraînement Circuit training en musculation

L'entraînement en musculation doit permettre d'améliorer votre force musculaire et ainsi augmenter si possible votre masse musculaire. Ces exercices que nous proposons pour votre entraînement se réalisent sous forme de circuit training. À la différence des circuits en aérobie, ces exercices comportent des charges plus lourdes et des temps de récupération et d'efforts plus longs. Le nombre de répétitions doit être compris entre un nombre de 6 et 12 maximum.

- **Circuit training musculation**

Temps d'effort	Temps de récupération	Nombre de répétition	Observation
30''	60''	6 à 12 maximum	Exercice STEP Charge comprise entre 30 à 50 % de la 1RM



Pour les exercices de musculation, les charges doivent commencer à partir de 30 % de votre % 1RM. Toutefois, si les charges vous semblent trop lourdes vous pouvez commencer avec des charges plus légères pour ensuite (les augmenter progressivement (adaptation de vos muscles à la charge)



Détails sur les exercices proposés : CT renforcement					
Temps x nb série	Temps Total	Temps d'effort/répétition	Temps de récupération	Nb d'ateliers	Estimation générale du niveau de difficulté sur l'échelle de Borg
20''-30'' x 1 série	5' à 10'	20''/8r	< 30'' ou plus	3-6	3/10
20''-30'' x 1 série	5' à 10'	20''/8r	< 30'' ou plus	3-6	4/10
20''-1' x 1 série	5' à 10'	20''/8r	< 1' ou plus	3-6	5/10
20''-3' x 1 série	5' à 10'	20''/8r	< 3' ou plus	3-6	5/10
30''-3' x 1 série	5' à 10'	30''/8r	< 3' ou plus	3-6	7/10
30''-3' x 1 série	5' à 10'	50''/12r	< 3' ou plus	3-6	7/10

Les différents protocoles de circuit training renforcement musculaire (CT renforcement), en fonction des temps de récupération, des temps d'effort, du nombre d'ateliers, du temps total de la série, du nombre de séries et de la récupération entre chaque série et du % de la 1RM_{théo}.



5. Mise en place de votre séance

Suivi d'entraînement

Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps totale de la séance (en min)	Charge en % ou kg de la RMthéo (en%)	RPE (/10)
1							
2							

Suite.... (Voir Annexes)

6. Effet des bêtabloquants sur l'entraînement

Lors de vos entraînements, il est possible que vous sentiez une fatigue plus soutenue que la normalité. Cette fatigue est peut-être due à une décompensation musculaire, mais inévitablement à votre traitement médicamenteux. Tout particulièrement, à l'effet du bêtabloquant. Ce médicament a pour effet de ralentir votre fréquence cardiaque c'est-à-dire un effet chronotrope. Plus la posologie du médicament est augmentée et plus la sensation de fatigue sera ressentie. Toutefois, ce traitement est une sécurité indispensable à la réalisation de votre entraînement. Ce traitement peut être facultatif selon votre pathologie est prescrit par votre médecin à des doses comprises entre 2,5 mg à 10 mg. N'hésitez pas à en parler à votre médecin, mais surtout n'arrêtez pas ou ne modifiez jamais un traitement sans que cela vous ait été prescrit par votre médecin.

7. Illustrations

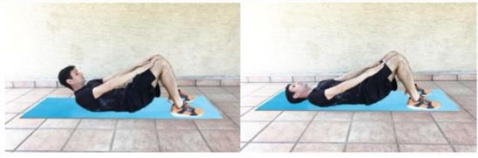




<i>Illustration des exercices pour les ateliers des circuit training</i>	
<p>Crunch</p> <p>Un travail des abdominaux, allongé sur le dos avec les mains tendues sur les cuisses. Vous remontez légèrement le buste afin de réaliser une contraction des abdominaux.</p>	
<p>Abdominaux assis suspendus au sol</p> <p>Vous maintenez un équilibre avec une position assise sur le tapis, les mains et les pieds n'ont aucun appui. Le corps est en suspension et il faut maintenir la position.</p>	
<p>Abdominaux psoas-iliaques</p> <p>Vous êtes allongé sur le tapis dos au sol, les jambes fléchies. Il faut monter simultanément les genoux (les pieds touchent le sol) puis vers le haut (les genoux vers la poitrine).</p>	
<p>Gainage</p> <p>Un travail de gainage en équilibre sur les coudes et la pointe des pieds allongé au sol sur tapis.</p>	
<p>Lombaires</p> <p>Vous êtes allongé sur le ventre bras écartés et jambes écartées et vous donnez des impulsions vers le haut simultanément du tronc et des jambes.</p>	





Illustration des exercices pour les ateliers des circuit training	
<p>Haltères biceps</p> <p>Vous répétez des exercices de flexion / extension avec des haltères de 1 à 5 kg dans chaque main</p>	
<p>Chaise assis / debout</p> <p>Le principe de cet exercice est simplement de se lever et de s'asseoir sur la chaise avec ou sans poids de 3 kg à 5kg.</p>	
<p>Squat détente verticale</p>	
<p>Haltère épaule</p> <p>Cet exercice consiste à réaliser de petites flexions et extension des coudes avec haltères en répétitions</p>	

Illustration des exercices pour les ateliers des circuit training

Squat avec médecine Ball.

Cet exercice consiste à réaliser des squats flexions et extension avec répétition munis d'un Medecine Ball.



7.1. Tableau du suivi de vos entraînements – Renforcement musculaire

IMPORTANT : Lors de chaque exercice de renforcement musculaire sur les circuits training avec des intensités maximums à 50 % de la première répétition maximale ($1RM_{théo}$), une fréquence cardiaque (FC) cible sera à atteindre pour engendrer des bénéfices sur votre capacité physique en résistance.

Il sera important toutefois de ne pas dépasser cette fréquence cardiaque cible de 10%. Exemple si votre FC cible est de 100 bpm alors vous ne devrez pas dépasser 110 bpm lors de votre exercice.

Vous ne devrez pas également dépasser une pression artérielle systolique de 160 mmHg lors de l'effort. Ceci sera mesuré en continu par votre tensiomètre.

Voici ci-dessous un exemple concret pour assurer un bon suivi d'entraînement :

Sujet X – renforcement musculaire : FC cible = 100 bpm et Squat 50 % max de la $1RM_{théo}$ = 15 kg (FC limite de sécurité = 110 bpm)

Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps total de la séance (en min)	Charge en % ou kg de la $RM_{théo}$	RPE (/10)
1	25/09	30''- 60'' 3 x 10' 5 min récup	99	130/76	60 min	10 kg	6
2	27/09	20''- 40'' 5 x 10' 5 min récup	102	124/81	60 min	10 kg	5
etc...

Tableau de suivi des patients réalisant les séances de renforcement musculaire

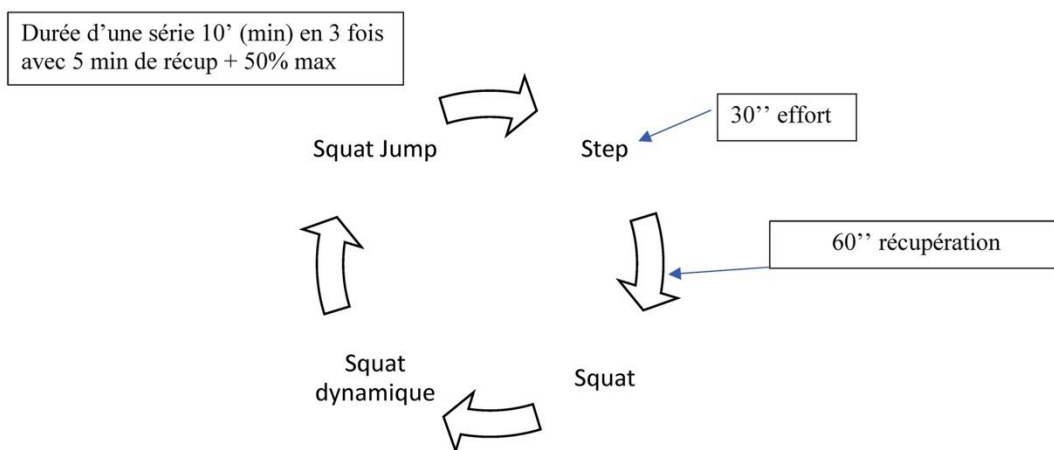


Schéma du circuit training au renforcement musculaire

7.2. Tableau du suivi de vos entraînements – Endurance

IMPORTANT : Lors des exercices aérobies soit sur ergo-cycle, tapis de course, rameur vélo elliptique ou circuit training (si pas d'appareils spécifiques à la maison), il sera important de respecter là encore la FC cible.

Il sera important toutefois de ne pas dépasser cette fréquence cardiaque cible de 10%. Exemple si votre FC cible est de 100 bpm alors vous ne devrez pas dépasser 110 bpm lors de votre exercice.

Vous ne devrez pas également dépasser une pression artérielle systolique de 160 mmHg lors de l'effort. Ceci sera mesuré en continu par votre tensiomètre.

Voici ci-dessous un exemple concret pour assurer un bon suivi d'entraînement :

Sujet Y – entraînement aérobic : FC cible = 110 bpm (FC limite de sécurité = 120 bpm)

Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps total de la séance (en min)	Charge % ou kg de la RMthéo	RPE (/10)
1	23/09	15''- 15'' 5 s X 5' 3 r	105	120/85	60 min	-	4
2	26/09	15''- 10'' 4s X 5' 3 r	110	135/78	60 min	-	6
etc...

Tableau de suivi des séances des patients inclus dans le groupe aérobic ou combiné. Ex : 15'' effort et 15'' de récupération avec cinq séries de cinq minutes d'effort et trois minutes de récupération entre chaque série.

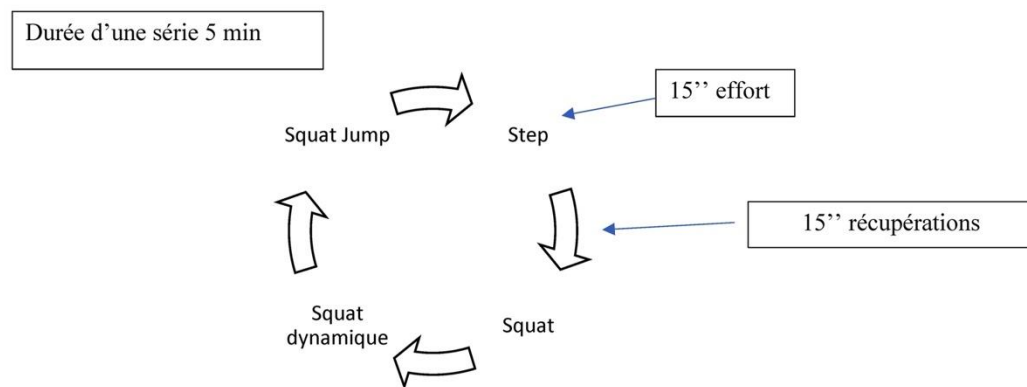


Schéma du circuit training en aérobic

7.3. Tableau du suivi de vos entraînements – Renforcement musculaire + endurance

IMPORTANT : Si vous êtes intégré dans le groupe entraînement combiné, il s'agira de réaliser au sein d'une même séance, une alternance d'exercices de renforcement musculaire et d'endurance. Lors de ces exercices, il sera important de respecter là encore la FC cible.

Il sera important toutefois de ne pas dépasser cette fréquence cardiaque cible de 10%. Exemple si votre FC cible est de 100 bpm alors vous ne devrez pas dépasser 110 bpm lors de votre exercice.

Vous ne devrez pas également dépasser une pression artérielle systolique de 160 mmHg lors de l'effort. Ceci sera mesuré en continu par votre tensiomètre.

Voici ci-dessous un exemple concret pour assurer un bon suivi d'entraînement :

Sujet Z – entraînement combiné renforcement musculaire + aérobie : FC cible = 109 bpm (FC limite de sécurité = 120 bpm)

Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps total de la séance (en min)	Charge % ou kg de la RMthéo	RPE (/10)
1	23/09	15''- 15'' 5 s X 5' 3 r ou Ergo-cycle	105	130/80	60 min	-	4
2	27/09	20''- 40'' 5 x 10'' 5 min récup	108	125/75	60 min	10 kg	5
etc...

Séance 1 : renforcement musculaire

Séance 2 : aérobie



Schéma des séances alternées dans le groupe entraînement combiné

LA PRESCRIPTION MÉDICALE





8. Prescription de l'entraînement : ____ / ____ / ____

En fonction de votre groupe randomisé par l'analyse statistique votre protocole d'entraînement sera soit, G2, G3 ou G4

Données anthropométriques

- Âge et sexe : _____
- ATCD : _____

Composition masse corporelle

- Masse grasse : _____
- Masse maigre : _____

Résultats d'évaluation à l'effort (aérobie)

- Seuil ventilatoire 1 (SV1) : _____
ml/kg/min
- Fréquence cardiaque (FC) au SV1 : _____ bpm
- **FC d'entraînement (ou cible) :** _____ **bpm**
- Watt au SV1 : _____ Watt
- Consommation d'oxygène théorique (VO₂^{théo}) : _____
ml/kg/min
- 1 MET = (3,5 ml/O₂/kg) _____

Résultats d'évaluation musculaire (qualités musculaires)

Groupe musculaire : _____

- 1 répétition maximale théorique (1RM^{théo}) _____
Force : _____ Puissance : _____ Vitesse : _____
- Endurance : _____ Indice d'élasticité : _____

Groupe musculaire : _____

- 1 répétition maximale théorique (1RM^{théo}) _____
Force : _____ Puissance : _____ Vitesse : _____
- Endurance : _____ Indice d'élasticité : _____



Bilan des évaluations :

Contre-indication : *(le seuil de fréquence cardiaque autorisée lors de l'entraînement est celui de la FC d'entraînement avec 10 bpm tolérés au-dessus sauf contre-indication)*

Nom _____ Prénom _____

Suivi de votre entraînement jusqu'à votre prochaine visite à l'hôpital Bichat

prévue le ____ / ____ / ____ à ____ h ____ (livret à rapporter lors de votre consultation)

Groupe d'entraînement : _____

Fréquence cardiaque cible : _____

Fréquence cardiaque limite de sécurité : _____

Mon entraînement type : _____

Durée d'une séance : _____

Fréquence d'entraînement : _____

Exercice(s) contre-indiqué(s) : _____



Si votre tension dépasse 160 mmHg au cours d'un exercice, stoppez votre entraînement et contactez l'investigateur de l'étude le Professeur Guillaume JONDEAU au 01.40.25.68.11.

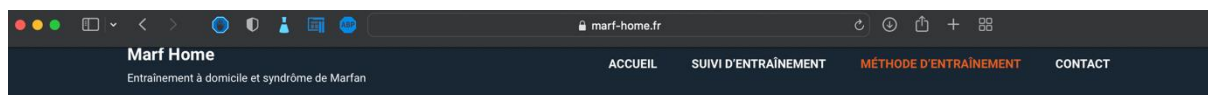
Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps total de la séance (en min)	Charge en % ou kg de la RMthéo	RPE (/10)
1							
2							
3							
4							
5							
6							

Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps total de la séance (en min)	Charge en % ou kg de la RMthéo	RPE (/10)
7							
8							
9							
10							
11							
12							
13							
14							
15							
16							
17							
18							
19							
20							
21							

Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps total de la séance (en min)	Charge en % ou kg de la RMthéo	RPE (/10)
22							
23							
24							
25							
26							
27							
28							
29							
30							
31							
32							
33							
34							
35							
36							

Séance n°	Date	Type (circuit training ou appareils) et durée	FC mesurée (bpm)	Tension mesurée (mmHg)	Temps total de la séance (en min)	Charge en % ou kg de la RMthéo	RPE (/10)
37							
38							
39							
40							
41							
42							
43							
44							
45							
46							
47							
48							
49							
50							

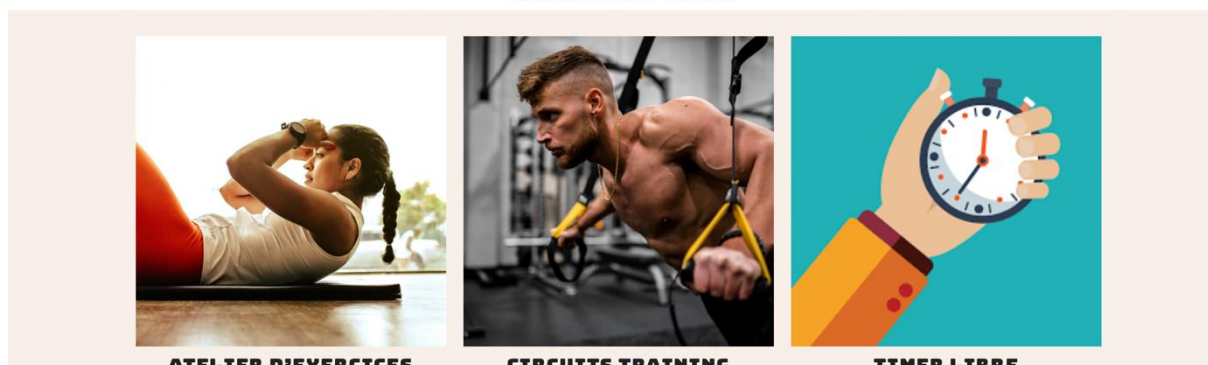
Annexe 2 : site Internet créé lors de ce travail de doctorat



MÉTHODE D'ENTRAÎNEMENT

ENTRAÎNEMENT AÉROBIE ET MUSCULATION SUR CIRCUIT TRAINING OU ERGOCYCLE

TUTORIELS EN VIDÉO



CIRCUITS TRAINING

AÉROBIE / MUSCULATION

★★★★★

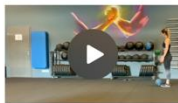
3MN 10-5



1. Squat avec MedBall
2. Step

★★★★★

4MN 10-10



1. Squat Jump avec MB
2. Squat statique

★★★★★

4MN 15-5



1. Squat dynamique
2. Gainage
3. Fente avant
4. Step

★★★★★

5MN 15-10 P1



1. Squat dynamique
2. Chaise (gainage en équilibre)
3. Fente avant

★★★★★

5MN 15-10 P2



1. Squat dynamique
2. Gainage
3. Fente avant
4. Step

5MN 15-10 P3



5MN 15-10 P4



6MN 20-10 P1



8MN 30-10 P1



Adresse du site : <https://marf-home.fr>

Mdp : VMLwsgQ4EuU8pfs

Annexe 3 : détails de la méthodologie d'évaluation pour la troisième étude

Evaluation at rest.

Specific echocardiographic evaluation: Sinus of Valsalva.

Echocardiograms were performed prior to inclusion to measure aortic diameters and evaluate left and right ventricular parameters. Aortic diameters were measured in telodiastole at the level of the ascending aorta using a Vivid 9 Dimension® - GE Healthcare machine and Echopack software. Measurements were taken at the Sinuses of Valsalva in telodiastole at the foot of the QRS, using the largest diameter (Figure 1 and 2). Patients were in the left lateral decubitus position, with their left arm placed over their head. Aortic diameters were measured using various approaches, including the parasternal long axis view for the aortic annulus, Sinus of Valsalva, and tubular ascending aorta, the suprasternal approach for the aortic arch, the parasternal or apical approach for the descending thoracic aorta, and the subcostal approach for the abdominal aorta. The presence of aortic

or mitral regurgitation was assessed, and if necessary, further evaluated according to recommendations.

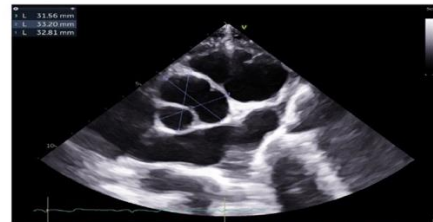


Figure 1: Parasternal short axis view in telodiastole, allowing for measurement of 3 diameters from the bottom of one sinus of Valsalva to the bottom of the other sinus.

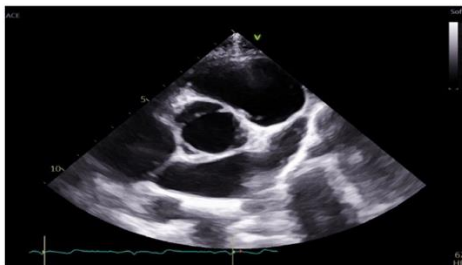


Figure 2 : Parasternal short axis view centered on the aortic valve, allowing for verification that the aortic valve is tricuspid.

Respiratory Function Testing (RFT) The patients underwent a pulmonary function test while sitting on a chair, with a mouthpiece held in their mouth by the jaw and a filter attached to its end, connected to an oxygen analyzer. Nasal passage was blocked by a nose clip. The patient performed six normal breaths, followed by six additional maximal forced inspirations and expirations without rest. The test was performed only once. The measured values were the

Forced Vital Capacity (FVC) and Forced Expiratory Volume in 1 second (FEV1).

Pulse wave analysis Two assessments were performed at rest. The patient lay on their back for 10 minutes. At the 10th minute, a pulse wave analysis was performed using two devices, the Mobil O Graph® and the pOpmetre® (figure 3). Three measurements were taken with five-minute intervals for both devices. The measured values were the pulse wave velocity (PWV), reflection coefficients, augmentation index (Aix), as well as central and peripheral blood pressures.



Figure 3: Devices for assessing pulse wave velocity.

The following evaluations were performed on patients before and after a 3-month personalized home training program:

1. A cardiopulmonary exercise test (CPET) to analyze gas exchange using a COSMED Quark CPET system (COSMED®), with an ECG monitored by the COSMED Quark C12x-T12x (COSMED®).
2. Blood pressure evaluation during exercise using an automatic sphygmomanometer (METRONIK®).
3. Pulse wave analysis (pOpmetre®) at the first ventilatory threshold and in the last minute before the end of the test was measured, as well as central pressures (METRONIK®).
4. A muscle strength test was performed to measure the theoretical 1 repetition maximum (1RM);
5. A vertical jump test (CMJ-SJ).
6. An isometric squat with peripheral blood pressure evaluation (BL6 1100 METRONIK®).

hands on their hips. The jump was analyzed using a BOSCO jump platform (Chronojump). Then, during the CMJ, the patients performed a vertical jump from a standing position with their hands on their hips. They jumped as high as possible after a three-second countdown. For each jump, the patients performed three attempts with a recovery interval of three to five minutes between each jump. The highest jump was retained for each patient.



Figure 6: SJ (Squat Jump) Vertical jump.

7. Pulse wave velocity and central blood pressure were measured using a pOpmetre®.

Evaluation of maximum oxygen consumption (VO₂max).

The patients underwent a VO₂max test on an ergocycle, with Borg's scale used to assess fatigue. VT1 was determined by Wassermann's curves. Oxygen uptake efficiency (OUES), $\dot{V}E/\dot{V}CO_2$ slope, pulmonary pressures (PETO₂, PETCO₂), heart rate (HR) at VT1 and VO₂ peak were measured. HR-VT1 was used for training and VO₂max-HR was the limit to be reached. Pulse wave velocity was measured at VT1. Systolic and diastolic blood pressures were monitored during the test. Patients with a systolic blood pressure >160 mmHg were excluded from the study.

Vertical jump test (CMJ-SJ).

The patients performed two vertical jump tests, the Squat Jump (SJ) and the Countermovement Jump (CMJ). During SJ, the patients jumped as high as possible from a flexed knee position with their

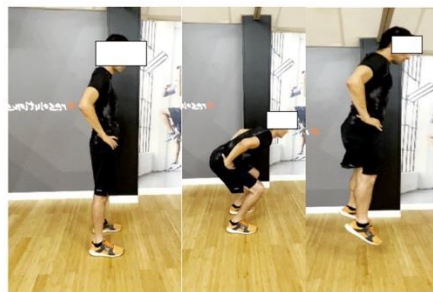


Figure 5: Countermovement Jump (CMJ) vertical jump test.

Isometric squat with measurement of blood pressure and pulse wave velocity.

Central and peripheral blood pressures were evaluated during an isometric squat exercise. The patient performed a static flexion to a knee angle of 90° for two intervals of 45 to 55 seconds. Blood pressure was measured using a blood pressure monitor from (METRONIK®). During the same exercise, central blood pressure and pulse wave velocity were evaluated using the (pOpmetre®) device.



Figure 7: Isometric squat with pulse wave analysis.

The theoretical maximal first repetition of the lower limbs.

When evaluating the theoretical maximum strength ($1RM_{theoretical}$) in concentric half-squat, participants performed one repetition with different loads. The loads were incremented by 5 to 2 kg depending on each participant's capacity, with a limit of 50% of the maximum load. Real-time measurements were taken using a Chronojump® linear encoder (figure 26) to measure bar acceleration, and Sensor

Force® linear encoder force sensors were used for analysis. The results were recorded with Chronojump BoscoSythem® software to calculate the theoretical maximal first repetition and optimal muscle power. For each incremented load, participants performed a dynamic squat up to 90° knee flexion, followed by a dynamic push at maximum speed. They were given a recovery period of 5 minutes between each incremented load and performed at least 3 to 4 load increments. The criterion for retaining a load was a reduction in speed of approximately 0.5 m/s from the previous load. During testing, bar acceleration was measured in real-time using a Chronojump® linear encoder.



Linear encoder

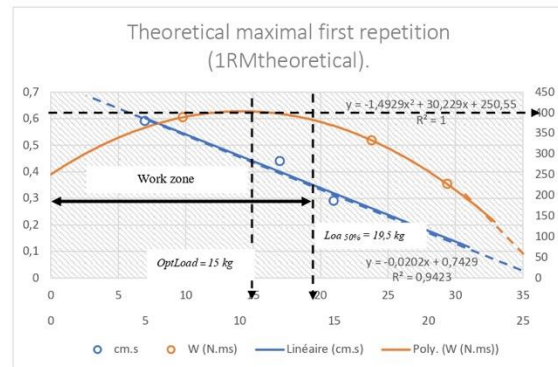


Figure 27: Highlighting the force-velocity relationship of a patient during evaluation of the lower limbs using a half-squat exercise.

Optimal load (OptLoad) and load at 50% of theoretical maximal first repetition (Loa50% $1RM_{theoretical}$) are shown.

Annexe 4 : détails de la méthodologie d'entraînement pour la troisième étude

Training method

Muscle strengthening was performed using circuit training (CT) consisting of a series of sets, each comprising two components: 1) the "effort time" and 2) the "recovery time". Each set included a sequence of dynamic (defined movement repetitions) or static exercises, individually selected based on initial evaluation and rest time. Two types of CT were proposed: CT reinforcement to develop the muscle power, and CT aerobic to improve the aerobic capacity of patients. CT reinforcement aimed to develop the force-velocity muscle component (muscle power) with 6 to 12 repetitions per effort and recovery times longer than effort times ranging from 30 seconds to 3 minutes. The maximum load should not exceed 50% of the theoretical 1RM, evaluated at the first visit. CT aerobic aimed to improve the aerobic capacity with a total set time of 3 to 12 minutes, depending on the patients' muscular force capacity evaluated during the initial muscular

evaluations. Effort times ranged from 15 to 50 seconds interspersed with recovery phases of 15 to 5 seconds. The intervals were adjusted according to each patient's level, and the exercises were repeated as many times as prescribed in the CT. The intensity of the CT was variable and could be adjusted by modifying the number, duration, and frequency of efforts and recoveries, as well as the total time and recovery time between sets. The patients performed a one-hour training including different CT modes, targeting one or more muscle groups, either in specific and exclusive work (lower limbs, abdominal belt, or upper limbs) or in combined work (general work combining multiple muscle groups). Initially, the patients performed specific coordination exercises for muscle strengthening, followed by bodyweight resistance training, and finally, exercises with varying loads ranging up to 30% of the 1RM theoretical determined during the initial muscular evaluations for CT aerobic and 50% for CT reinforcement. The sessions were proposed according to the patients'

level evaluated during the initial effort and muscular capacity tests.

The variables selected at the end of each session were the average heart rate, peak heart rate, and the rating of perceived exertion (Foster et al., 2001). Patients were informed of the warning and stop criteria for resting and exercise during the first visit, where it was mandatory to immediately contact the research investigators if resting systolic blood pressure exceeded 140 mmHg and diastolic blood pressure exceeded 90 mmHg, or if the systolic blood pressure was above 160 mmHg during exercise. During the sessions, blood pressure was measured before, during, and after each sequence for the first time by the staff. If the blood pressure was above 160 mmHg, the sequence was not included in the training. The blood pressure was expected to decrease during exercise with training. Nevertheless, the patient measured the blood pressure after each sequence. If the blood pressure exceeded 160 mmHg, the patient stopped the session and notified the investigator.

Table 1: Circuit training for muscle strengthening. The various protocols for circuit training for muscle strengthening (CT strengthening) are based on recovery times, exercise times, number of stations, total time of the series, number of series, recovery between each series, and the percentage of 1RM_{theo}.

CT Muscle strengthening times x number of sets	Total time (min)	Exercise time in seconds / repetition.	Recovery time in seconds	Number of stations	Overall estimation of perceived exertion on the Borg scale.
20-30 x 1 sets	5 to 10 minutes	20'' / 8 r	< 30 or more	3-6	30% to 1RM 3/10
20-30 x 1 sets	5 to 10 minutes	20'' / 8 r	< 30 or more	3-6	30% to 1RM 4/10
20-1 x 1 sets	5 to 10 minutes	20'' / 8 r	< 1 or more	3-6	30% to 1RM 5/10
20-30 x 1 sets	5 to 10 minutes	20'' / 8 r	< 3 or more	3-6	30% to 1RM 5/10
30-3 x 1 sets	5 to 10 minutes	20'' / 8 r	< 3 or more	3-6	30% to 1RM 7/10
30-3 x 1 sets	5 to 10 minutes	20'' / 8 r	< 3 or more	3-6	30% to 1RM 7/10

Table 1: Circuit training for muscle strengthening. The various protocols for circuit training for muscle strengthening (CT strengthening) are based on recovery times, exercise times, number of stations, total time of the series, number of series, recovery between each series, and the percentage of 1RMtheo.

Aerobic Circuit Training (second x sets)	Total time (min)	Exercise time in seconds	Recovery time in seconds	Number of stations	Overall estimation of perceived exertion on the Borg scale.
15-15 x sets	5 to 10	15	15	3-6	3/10
15-10 x sets	5 to 10	15	10	3-6	4/10
15-5 x sets	5 to 10	15	5	3-6	5/10
20-10 x sets	5 to 10	20	10	3-6	5/10
20-5 x sets	5 to 10	20	5	3-6	6/10
30-15 x sets	5 to 10	30	15	3-6	6/10
30-10 x sets	5 to 10	30	10	3-6	7/10
45-10 x sets	5 to 10	45	10	3-6	8/10
50-10 x sets	5 to 10	50	10	3-6	8/10

Table 2: Aerobic Circuit Training. The different protocols of aerobic circuit training (CT aerobic) are presented according to the recovery time, effort time, number of exercises, total time of the session, number of sessions, and recovery time between each session.

Illustrations: The exercises illustrated below were proposed in the circuit training for muscle strengthening and endurance. These exercises were modulated according to the type of circuit training (strengthening or aerobic) and the targeted muscle group(s). Exercises involving the abdominal muscles were performed with body weight only, without any additional weights added.

Circuit training: Lower body in 3 exercises

Exercise 1: Dynamic profile step (plyometrics)

A step exercise in a unipodal profile position by simply moving from left to right around a step (a structure resembling a stair step).

Circuit training: Lower body in 3 exercises

Exercise 1: Dynamic profile step (plyometrics)

A step exercise in a unipodal profile position by simply moving from left to right around a step (a structure resembling a stair step).



Figure 1: Dynamic Plyometric Step.

Exercise 2: Dynamic Squat An exercise performed in a squat position: starting from a standing position, one must lower the body towards the ground until the knee is bent at a 90-degree angle, then rise back up to a standing position.



Figure 2 : Dynamic squat.

Exercise 3: Isometric Squat. An exercise where the participant maintains a squat position (knee angle at 90°) without moving.



Figure 3: Isometric squat.

Circuit Training: 5 Abdominal Exercises

Exercise 1: Crunch: abdominal exercise, lying on the back with hands stretched on the thighs. The patient lifts the torso slightly to contract the abdominal muscles.



Figure 4 : Crunch.

Exercise 2: Seated abdominal suspension. The patient maintains balance with a seated position on the mat, with no support from the hands or feet. The body is in suspension and the position must be maintained.



Figure 5: Seated abdominal suspension.

Exercise 3: Psoas-iliac abs. The patient lies on their back on the mat with their legs bent. The exercise involves lifting both knees up towards the chest at the same time.



Figure 6: Psoas-iliac Abs.

Exercise 4: Plank: Core stabilization exercise in which the patient balances on their forearms and toes, lying face down on a mat.



Figure 7 : Plank.

Exercise 5: Lower back: work of the lower back. The patient is lying on their stomach with arms and legs apart and gives impulses upwards simultaneously from the trunk and legs.

Exercise 5:



Figure 9 : Plank.

Exercise 3: Dynamic squat



Figure 10 : Dynamic squat

Exercise 4: Dynamic profile step (plyometrics)

Circuit training: principaux groupes musculaires with 8 exercises (lower limbs, abdominal belt, upper limbs)



Figure 8 : Dumbbell biceps.



Figure 11 : Dynamic step plyometrics

Exercise 5: Chair sit/stand. The patient sits on a chair with the back straight and the feet shoulder-width apart. Then, the patient stands up and sits back down again, keeping the back straight throughout the exercise.



Figure 12 : Chair sit/stand.

Exercise 6: Vertical jump squat



Figure 13 : Vertical Jump Squat.

Exercise 7: Shoulder dumbbell This exercise involves performing small flexions and extensions of the elbows with dumbbells in repetitions.



Figure 14: Shoulder dumbbell

Exercise 8: Squat with Medicine Ball. This exercise involves performing squats with flexion and extension while holding a medicine ball and repeating until the ball is either at shoulder level or above.



Figure 15: Squat with medicine ball - shoulder.

BIBLIOGRAPHIE

- Abramowitz, M. K., Hall, C. B., Amodu, A., Sharma, D., Androga, L., & Hawkins, M. (2018). Muscle mass, BMI, and mortality among adults in the United States: A population-based cohort study. *PLOS ONE*, *13*(4), e0194697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0194697>
- Ackerman, M. J., Balady, G. J., Bonow, R. O., Chaitman, B. R., Cheitlin, M. D., Clark, L. T., Crawford, M. H., Gersony, W. M., & Gidding, S. S. (2005). 36th Bethesda Conference: Eligibility Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities.
- Agapitou, V., Tzani, G., Dimopoulos, S., Karatzanos, E., Karga, H., & Nanas, S. (2018). Effect of combined endurance and resistance training on exercise capacity and serum anabolic steroid concentration in patients with chronic heart failure. *Hellenic journal of cardiology: HJC = Hellenike kardiologike epitheorese*, *59*(3), 179-181. <https://doi.org/10.1016/j.hjc.2017.09.007>
- Alpendurada, F., Wong, J., Kiotsekoglou, A., Banya, W., Child, A., Prasad, S. K., Pennell, D. J., & Mohiaddin, R. H. (2010). Evidence for Marfan cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail*, *12*(10), 1085-1091. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfq127>
- Anastasio, F., Testa, M., Ferreri, C., Rossi, A., Ruocco, G., & Feola, M. (2022). The Analysis of Arterial Stiffness in Heart Failure Patients: The Prognostic Role of Pulse Wave Velocity, Augmentation Index and Stiffness Index. *J Clin Med*, *11*(12). <https://doi.org/10.3390/jcm11123507>
- Andelfinger, G., Loeys, B., & Dietz, H. (2016). A Decade of Discovery in the Genetic Understanding of Thoracic Aortic Disease. *Canadian Journal of Cardiology*, *32*(1), 13-25. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.10.017>
- Anfinsen, C. B., Haber, E., Sela, M., & White, F. H., Jr. (1961). The kinetics of formation of native ribonuclease during oxidation of the reduced polypeptide chain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *47*(9), 1309-1314. <https://doi.org/10.1073/pnas.47.9.1309>
- Angadi, S. S., Mookadam, F., Lee, C. D., Tucker, W. J., Haykowsky, M. J., & Gaesser, G. A. (2015). High-intensity interval training vs. moderate-intensity continuous exercise training in heart failure with preserved ejection fraction: a pilot study. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *119*(6), 753-758. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00518.2014>
- Aoyama, T., Francke, U., Dietz, H. C., & Furthmayr, H. (1994). Quantitative differences in biosynthesis and extracellular deposition of fibrillin in cultured fibroblasts distinguish five groups of Marfan syndrome patients and suggest distinct pathogenetic mechanisms. *J Clin Invest*, *94*(1), 130-137. <https://doi.org/10.1172/jci117298>
- Aoyama, T., Francke, U., Gasner, C., & Furthmayr, H. (1995). Fibrillin abnormalities and prognosis in Marfan syndrome and related disorders. *Am J Med Genet*, *58*(2), 169-176. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320580216>
- Arnaud, P., Milleron, O., Hanna, N., Ropers, J., Ould Ouali, N., Affoune, A., Langeois, M., Eliahou, L., Arnoult, F., Renard, P., Michelon-Jouneaux, M., Cotillon, M., Gouya, L., Boileau, C., & Jondeau, G. (2021a). Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med*, *23*(7), 1296-1304. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01132-x>
- Arnaud, P., Milleron, O., Hanna, N., Ropers, J., Ould Ouali, N., Affoune, A., Langeois, M., Eliahou, L., Arnoult, F., Renard, P., Michelon-Jouneaux, M., Cotillon, M., Gouya, L.,

- Boileau, C., & Jondeau, G. (2021b). Clinical relevance of genotype-phenotype correlations beyond vascular events in a cohort study of 1500 Marfan syndrome patients with FBN1 pathogenic variants. *Genet Med*. <https://doi.org/10.1038/s41436-021-01132-x>
- Astrand, P., Rodahl, K., Dahl, H., & Stromme, B. (1986). Evaluation of physical performance on the basis of tests. *Textbook of work physiology*, 4, 273-297.
- Aziz, F., & Kuivaniemi, H. (2007). Role of matrix metalloproteinase inhibitors in preventing abdominal aortic aneurysm. *Ann Vasc Surg*, 21(3), 392-401. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2006.11.001>
- Bahr, R., & Sejersted, O. M. (1991). Effect of intensity of exercise on excess postexercise O₂ consumption. *Metabolism*, 40(8), 836-841. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(91\)90012-1](https://doi.org/10.1016/0026-0495(91)90012-1)
- Baker, A. H., Edwards, D. R., & Murphy, G. (2002). Metalloproteinase inhibitors: biological actions and therapeutic opportunities. *J Cell Sci*, 115(Pt 19), 3719-3727. <https://doi.org/10.1242/jcs.00063>
- Bambara, R. A., Murante, R. S., & Henricksen, L. A. (1997). Enzymes and reactions at the eukaryotic DNA replication fork. *J Biol Chem*, 272(8), 4647-4650. <https://doi.org/10.1074/jbc.272.8.4647>
- Batalik, L., Filakova, K., Batalikova, K., & Dosbaba, F. (2020). Remotely monitored telerehabilitation for cardiac patients: A review of the current situation. *World J Clin Cases*, 8(10), 1818-1831. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i10.1818>
- Baudhuin, L. M., Kotzer, K. E., & Lagerstedt, S. A. (2015). Decreased frequency of FBN1 missense variants in Ghent criteria-positive Marfan syndrome and characterization of novel FBN1 variants. *J Hum Genet*, 60(5), 241-252. <https://doi.org/10.1038/jhg.2015.10>
- Beckwée, D., Delaere, A., Aelbrecht, S., Baert, V., Beudart, C., Bruyere, O., de Saint-Hubert, M., & Bautmans, I. (2019). Exercise Interventions for the Prevention and Treatment of Sarcopenia. A Systematic Umbrella Review. *J Nutr Health Aging*, 23(6), 494-502. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1196-8>
- Behan, W. M. H., Longman, C., Petty, R. K. H., Comeglio, P., Child, A. H., Boxer, M., Foskett, P., & Harriman, D. G. F. (2003). Muscle fibrillin deficiency in Marfan's syndrome myopathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(5), 633-638. <https://doi.org/10.1136/jnnp.74.5.633>
- Beighton, P., Solomon, L., & Soskolne, C. L. (1973). Articular mobility in an African population. *Ann Rheum Dis*, 32(5), 413-418. <https://doi.org/10.1136/ard.32.5.413>
- Bellafiore, M., Battaglia, G., Bianco, A., Farina, F., Palma, A., & Paoli, A. (2013). The involvement of MMP-2 and MMP-9 in heart exercise-related angiogenesis. *J Transl Med*, 11, 283. <https://doi.org/10.1186/1479-5876-11-283>
- Benke, K., Ágg, B., Pólos, M., Sayour, A. A., Radovits, T., Bartha, E., Nagy, P., Rákóczi, B., Koller, Á., Szokolai, V., Hedberg, J., Merkely, B., Nagy, Z. B., & Szabolcs, Z. (2017). The effects of acute and elective cardiac surgery on the anxiety traits of patients with Marfan syndrome. *BMC psychiatry*, 17(1), 253. <https://doi.org/10.1186/s12888-017-1417-9>
- Benke, K., Ágg, B., Szilveszter, B., Tarr, F., Nagy, Z. B., Pólos, M., Daróczi, L., Merkely, B., & Szabolcs, Z. (2013). The role of transforming growth factor-beta in Marfan syndrome. *Cardiol J*, 20(3), 227-234. <https://doi.org/10.5603/cj.2013.0066>
- Benninghoven, D., Hamann, D., von Kodolitsch, Y., Rybczynski, M., Lechinger, J., Schroeder, F., Vogler, M., & Hoberg, E. (2017). Inpatient rehabilitation for adult patients with

- Marfan syndrome: an observational pilot study. *Orphanet J Rare Dis*, 12(1), 127. <https://doi.org/10.1186/s13023-017-0679-0>
- Bezie, Y. (1998). *Role des attachements cellule-matrice dans les proprietes mecaniques des gros troncs arteriels : etudes in vivo chez le rat spontanement hypertendu, le rat barodenerve, et le rat sympathectomise par la guanethidine ; role de la fibronectine et de son recepteur l'integrine alpha5-betal*
- Bigatel, D. A., Elmore, J. R., Carey, D. J., Cizmeci-Smith, G., Franklin, D. P., & Youkey, J. R. (1999). The matrix metalloproteinase inhibitor BB-94 limits expansion of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, 29(1), 130-138; discussion 138-139. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70354-x](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70354-x)
- Binder, J., Bailey, K. R., Seward, J. B., Squires, R. W., Kunihiro, T., Hensrud, D. D., & Kullo, I. J. (2006). Aortic Augmentation Index Is Inversely Associated With Cardiorespiratory Fitness in Men Without Known Coronary Heart Disease. *American Journal of Hypertension*, 19(10), 1019-1024. <https://doi.org/10.1016/j.amjhyper.2006.02.012>
- Birch, J. G., & Herring, J. A. (1987). Spinal deformity in Marfan syndrome. *J Pediatr Orthop*, 7(5), 546-552. <https://doi.org/10.1097/01241398-198709000-00009>
- Bonaldo, P., & Sandri, M. (2013). Cellular and molecular mechanisms of muscle atrophy. *Dis Model Mech*, 6(1), 25-39. <https://doi.org/10.1242/dmm.010389>
- Booms, P., Pregla, R., Ney, A., Barthel, F., Reinhardt, D. P., Pletschacher, A., Mundlos, S., & Robinson, P. N. (2005). RGD-containing fibrillin-1 fragments upregulate matrix metalloproteinase expression in cell culture: a potential factor in the pathogenesis of the Marfan syndrome. *Hum Genet*, 116(1-2), 51-61. <https://doi.org/10.1007/s00439-004-1194-7>
- Boraita, A., Heras, M. E., Morales, F., Marina-Breyse, M., Canda, A., Rabadan, M., Barriopedro, M. I., Varela, A., de la Rosa, A., & Tuñón, J. (2016). Reference Values of Aortic Root in Male and Female White Elite Athletes According to Sport. *Circ Cardiovasc Imaging*, 9(10). <https://doi.org/10.1161/circimaging.116.005292>
- Bosco, C., Tarkka, I., & Komi, P. V. (1982). Effect of elastic energy and myoelectrical potentiation of triceps surae during stretch-shortening cycle exercise. *Int J Sports Med*, 3(3), 137-140. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1026076>
- Bourgain, C. (2019). De la génétique clinique à la médecine génomique. Enjeux d'une « démocratisation » de l'accès aux technologies génomiques en contexte de soin. *Cahiers, Droit, Sciences & Technologies*(8), 15-29. <https://doi.org/10.4000/cdst.664>
- Braverman, A. C., Harris, K. M., Kovacs, R. J., & Maron, B. J. (2015). Eligibility and Disqualification Recommendations for Competitive Athletes With Cardiovascular Abnormalities: Task Force 7: Aortic Diseases, Including Marfan Syndrome: A Scientific Statement From the American Heart Association and American College of Cardiology. *Journal of the American College of Cardiology*, 66(21), 2398-2405. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2015.09.039>
- Burgers, P. M. J. (2009). Polymerase dynamics at the eukaryotic DNA replication fork. *The Journal of biological chemistry*, 284(7), 4041-4045. <https://doi.org/10.1074/jbc.R800062200>
- Burgers, P. M. J., & Kunkel, T. A. (2017). Eukaryotic DNA Replication Fork. *Annual review of biochemistry*, 86, 417-438. <https://doi.org/10.1146/annurev-biochem-061516-044709>
- Cabral-Pacheco, G. A., Garza-Veloz, I., Castruita-De la Rosa, C., Ramirez-Acuña, J. M., Perez-Romero, B. A., Guerrero-Rodriguez, J. F., Martinez-Avila, N., & Martinez-Fierro, M. L. (2020). The Roles of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors in Human Diseases. *Int J Mol Sci*, 21(24). <https://doi.org/10.3390/ijms21249739>

- Campens, L., Demulier, L., De Groote, K., Vandekerckhove, K., De Wolf, D., Roman, M. J., Devereux, R. B., De Paepe, A., & De Backer, J. (2014). Reference values for echocardiographic assessment of the diameter of the aortic root and ascending aorta spanning all age categories. *The American Journal of Cardiology*, *114*(6), 914-920. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2014.06.024>
- Cañadas, V., Vilacosta, I., Bruna, I., & Fuster, V. (2010). Marfan syndrome. Part 1: pathophysiology and diagnosis. *Nature Reviews. Cardiology*, *7*(5), 256-265. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.30>
- Cheng, A., & Owens, D. (2015). Marfan syndrome, inherited aortopathies and exercise: what is the right answer? *Heart (British Cardiac Society)*, *101*(10), 752-757. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306440>
- Chung, A. S., Renfree, S., Lockwood, D. B., Karlen, J., & Belthur, M. (2019). Syndromic Scoliosis: National Trends in Surgical Management and Inpatient Hospital Outcomes: A 12-Year Analysis. *Spine (Phila Pa 1976)*, *44*(22), 1564-1570. <https://doi.org/10.1097/brs.00000000000003134>
- Clark, J. M., & Glagov, S. (1985). Transmural Organization of the Arterial Media: The Lamellar Unit Revisited. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *5*, 19-34.
- Clemens, M. J., & Bommer, U. A. (1999). Translational control: the cancer connection. *Int J Biochem Cell Biol*, *31*(1), 1-23. [https://doi.org/10.1016/s1357-2725\(98\)00127-7](https://doi.org/10.1016/s1357-2725(98)00127-7)
- Cook, J. R., Carta, L., Bénard, L., Chemaly, E. R., Chiu, E., Rao, S. K., Hampton, T. G., Yurchenco, P., Costa, K. D., Hajjar, R. J., & Ramirez, F. (2014). Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest*, *124*(3), 1329-1339. <https://doi.org/10.1172/jci71059>
- Corsico, A. G., Grosso, A., Tripon, B., Albicini, F., Gini, E., Mazzetta, A., Di Vincenzo, E. M., Agnesi, M. E., Tsana Tegomo, E., Ronzoni, V., Arbustini, E., & Cerveri, I. (2014a). Pulmonary involvement in patients with Marfan Syndrome. *Panminerva Medica*, *56*(2), 177-182.
- Corsico, A. G., Grosso, A., Tripon, B., Albicini, F., Gini, E., Mazzetta, A., Di Vincenzo, E. M., Agnesi, M. E., Tsana Tegomo, E., Ronzoni, V., Arbustini, E., & Cerveri, I. (2014b). Pulmonary involvement in patients with Marfan Syndrome. *Panminerva Med*, *56*(2), 177-182.
- Csapo, R., Gumpenberger, M., & Wessner, B. (2020). Skeletal Muscle Extracellular Matrix - What Do We Know About Its Composition, Regulation, and Physiological Roles? A Narrative Review. *Front Physiol*, *11*, 253. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.00253>
- Davis, E. C. (1993). Smooth muscle cell to elastic lamina connections in developing mouse aorta. Role in aortic medial organization. *Lab Invest*, *68*(1), 89-99.
- De Backer, J. F., Devos, D., Segers, P., Matthys, D., François, K., Gillebert, T. C., De Paepe, A. M., & De Sutter, J. (2006). Primary impairment of left ventricular function in Marfan syndrome. *Int J Cardiol*, *112*(3), 353-358. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2005.10.010>
- De Soomer, K., Hansen, B., Vaerenberg, H., Cuijpers, H., Leemans, K., & Oostveen, E. (2018). Evaluation of the ERS'93 reference equations of Total Lung Capacity. *European Respiratory Journal*, *52*(suppl 62), OA3778. <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.OA3778>
- de Witte, P., Aalberts, J. J., Radonic, T., Timmermans, J., Scholte, A. J., Zwinderman, A. H., Mulder, B. J., Groenink, M., & van den Berg, M. P. (2011). Intrinsic biventricular dysfunction in Marfan syndrome. *Heart*, *97*(24), 2063-2068. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2011-300169>

- Desmarais, T. J., & Keller, M. S. (2013). Pectus carinatum. *Curr Opin Pediatr*, 25(3), 375-381. <https://doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283604088>
- Devereux, R. B., de Simone, G., Arnett, D. K., Best, L. G., Boerwinkle, E., Howard, B. V., Kitzman, D., Lee, E. T., Mosley, T. H., Jr., Weder, A., & Roman, M. J. (2012). Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age. *Am J Cardiol*, 110(8), 1189-1194. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2012.05.063>
- Di Silvestre, M., Greggi, T., Giacomini, S., Cioni, A., Bakaloudis, G., Lolli, F., & Parisini, P. (2005). Surgical treatment for scoliosis in Marfan syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30(20), E597-604. <https://doi.org/10.1097/01.brs.0000182317.33700.08>
- Dietz, H. C. (2007). 2006 Curt Stern Award Address. Marfan syndrome: from molecules to medicines. *Am J Hum Genet*, 81(4), 662-667. <https://doi.org/10.1086/521409>
- Dietz, H. C., Saraiva, J. M., Pyeritz, R. E., Cutting, G. R., & Francomano, C. A. (1992). Clustering of fibrillin (FBN1) missense mutations in Marfan syndrome patients at cysteine residues in EGF-like domains. *Hum Mutat*, 1(5), 366-374. <https://doi.org/10.1002/humu.1380010504>
- Donley, D. A., Fournier, S. B., Reger, B. L., DeVallance, E., Bonner, D. E., Olfert, I. M., Frisbee, J. C., & Chantler, P. D. (2014). Aerobic exercise training reduces arterial stiffness in metabolic syndrome. *J Appl Physiol (1985)*, 116(11), 1396-1404. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00151.2014>
- Douard. (2016). Nouvelles recommandations pour la pratique du sport de compétition en cas d'anomalie cardiovasculaire. *Archives des Maladies du Coeur et des Vaisseaux - Pratique*, 2016(246), 27-30. <https://doi.org/10.1016/j.amcp.2016.01.010>
- Du, M., Yan, X., Tong, J. F., Zhao, J., & Zhu, M. J. (2010). Maternal obesity, inflammation, and fetal skeletal muscle development. *Biol Reprod*, 82(1), 4-12. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.109.077099>
- Du, Q., Zhang, D., Zhuang, Y., Xia, Q., Wen, T., & Jia, H. (2021). The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *International journal of medical sciences*, 18(13), 2752-2766. <https://doi.org/10.7150/ijms.60685>
- Du, Q., Zhang, D., Zhuang, Y., Xia, Q., Wen, T., & Jia, H. (2021). The Molecular Genetics of Marfan Syndrome. *International journal of medical sciences*, 18(13), 2752-2766. <https://doi.org/10.7150/ijms.60685>
- Dyhdalo, K., & Farver, C. (2011). Pulmonary histologic changes in Marfan syndrome: a case series and literature review. *Am J Clin Pathol*, 136(6), 857-863. <https://doi.org/10.1309/ajcp79sndhgzqfin>
- Elbitar, S., Renard, M., Arnaud, P., Hanna, N., Jacob, M. P., Guo, D. C., Tsutsui, K., Gross, M. S., Kessler, K., Tosolini, L., Dattilo, V., Dupont, S., Jonquet, J., Langeois, M., Benarroch, L., Aubart, M., Ghaleb, Y., Abou Khalil, Y., Varret, M., . . . Abifadel, M. (2021). Pathogenic variants in THSD4, encoding the ADAMTS-like 6 protein, predispose to inherited thoracic aortic aneurysm. *Genet Med*, 23(1), 111-122. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-00947-4>
- Englander, S. W., & Mayne, L. (2014). The nature of protein folding pathways. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(45), 15873-15880. <https://doi.org/10.1073/pnas.1411798111>
- Erbel, R., Aboyans, V., Boileau, C., Bossone, E., Bartolomeo, R. D., Eggebrecht, H., Evangelista, A., Falk, V., Frank, H., Gaemperli, O., Grabenwoger, M., Haverich, A., Iung, B., Manolis, A. J., Meijboom, F., Nienaber, C. A., Roffi, M., Rousseau, H., Sechtem, U., . . . Vrints, C. J. (2014). 2014 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of aortic diseases: Document covering acute and chronic aortic diseases of the thoracic and abdominal aorta of the adult. The Task Force for the Diagnosis and

- Treatment of Aortic Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 35(41), 2873-2926. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu281>
- Faggion Vinholo, T., Brownstein, A. J., Ziganshin, B. A., Zafar, M. A., Kuivaniemi, H., Body, S. C., Bale, A. E., & Elefteriades, J. A. (2019). Genes Associated with Thoracic Aortic Aneurysm and Dissection: 2019 Update and Clinical Implications. *Aorta (Stamford)*, 7(4), 99-107. <https://doi.org/10.1055/s-0039-3400233>
- Faigenbaum, A. D., Kraemer, W. J., Blimkie, C. J., Jeffreys, I., Micheli, L. J., Nitka, M., & Rowland, T. W. (2009). Youth resistance training: updated position statement paper from the national strength and conditioning association. *J Strength Cond Res*, 23(5 Suppl), S60-79. <https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e31819df407>
- Faisal, A., Zoumot, Z., Shah, P. L., Neder, J. A., Polkey, M. I., & Hopkinson, N. S. (2016). Effective Bronchoscopic Lung Volume Reduction Accelerates Exercise Oxygen Uptake Kinetics in Emphysema. *Chest*, 149(2), 435-446. <https://doi.org/10.1378/chest.15-0404>
- Faivre, L., Collod-Beroud, G., Loeys, B. L., Child, A., Biquet, C., Gautier, E., Callewaert, B., Arbustini, E., Mayer, K., Arslan-Kirchner, M., Kiotsekoglou, A., Comeglio, P., Marziliano, N., Dietz, H. C., Halliday, D., Beroud, C., Bonithon-Kopp, C., Claustres, M., Muti, C., . . . Boileau, C. (2007). Effect of mutation type and location on clinical outcome in 1,013 probands with Marfan syndrome or related phenotypes and FBN1 mutations: an international study. *Am J Hum Genet*, 81(3), 454-466. <https://doi.org/10.1086/520125>
- Fhayli, W., Boëté, Q., Harki, O., Briançon-Marjollet, A., Jacob, M.-P., & Faury, G. (2019). Rise and fall of elastic fibers from development to aging. Consequences on arterial structure-function and therapeutical perspectives. *Matrix Biology*, 84, 41-56. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.matbio.2019.08.005>
- Fhayli, W., Ghandour, Z., Mariko, B., Pezet, M., & Faury, G. (2012). [Elastin and microfibrils in vascular development and ageing: complementary or opposite roles?]. *Biol Aujourd'hui*, 206(2), 87-102. <https://doi.org/10.1051/jbio/2012009> (Rôle de l'élastine et des microfibrilles de la paroi artérielle au cours du développement et du vieillissement: complémentarité ou opposition?)
- Forbes, D., Jackman, M., Bishop, A., Thomas, M., Kambadur, R., & Sharma, M. (2006). Myostatin auto-regulates its expression by feedback loop through Smad7 dependent mechanism. *J Cell Physiol*, 206(1), 264-272. <https://doi.org/10.1002/jcp.20477>
- Foster, C., Florhaug, J. A., Franklin, J., Gottschall, L., Hrovatin, L. A., Parker, S., Doleshal, P., & Dodge, C. (2001). A new approach to monitoring exercise training. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 15(1), 109-115.
- Franken, R., Teixido-Tura, G., Brion, M., Forteza, A., Rodriguez-Palomares, J., Gutierrez, L., Garcia Dorado, D., Pals, G., Mulder, B. J. M., & Evangelista, A. (2017). Relationship between fibrillin-1 genotype and severity of cardiovascular involvement in Marfan syndrome. *Heart*, 103(22), 1795. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2016-310631>
- Fraser, S., Child, A., & Hunt, I. (2017). Pectus updates and special considerations in Marfan syndrome. *Pediatr Rep*, 9(4), 7277. <https://doi.org/10.4081/pr.2017.7227>
- Gao, L. G., Zhang, L., Song, L., Wang, H., Chang, Q., Wu, Y. B., Hui, R. T., & Zhou, X. L. (2010). Identification of a novel lethal fibrillin-1 gene mutation in a Chinese Marfan family and correlation of 3' fibrillin-1 gene mutations with phenotype. *Chin Med J (Engl)*, 123(20), 2874-2878.
- Garcia, N. F., de Moraes, C., Rebelo, M. A., de Castro, F. M. P., Peters, S., Pernomian, L., de Mello, M. M. B., de Castro, M. M., & Puggina, E. F. (2022). Low load strength training, associated with or without blood flow restriction increased NO production and

- decreased production of reactive oxygen species in rats aorta. *Life Sci*, 294, 120350. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2022.120350>
- García-Izquierdo, E., Moñivas-Palomero, V., Forteza, A., Martín-López, C., Torres-Sanabria, M., Cia-Mendioroz, X., Olivo-Rodríguez, C., Navarro-Rico, S., Sánchez-Gómez, A., Mirelis, J. G., Caverio, M. A., & Mingo-Santos, S. (2021). Left atrial strain in the assessment of diastolic function: providing new insights into primary myocardial dysfunction in Marfan syndrome. *Int J Cardiovasc Imaging*, 37(9), 2735-2745. <https://doi.org/10.1007/s10554-021-02247-7>
- Garreau de Loubresse, C., Mullins, M. M., Moura, B., Marmorat, J. L., Piriou, P., & Judet, T. (2006). Spinal and pelvic parameters in Marfan's syndrome and their relevance to surgical planning. *J Bone Joint Surg Br*, 88(4), 515-519. <https://doi.org/10.1302/0301-620x.88b4.17034>
- Gati, S., Malhotra, A., Sedgwick, C., Papamichael, N., Dhutia, H., Sharma, R., Child, A. H., Papadakis, M., & Sharma, S. (2019). Prevalence and progression of aortic root dilatation in highly trained young athletes. *Heart*, 105(12), 920-925. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2018-314288>
- Gibson, C., Nielsen, C., Alex, R., Cooper, K., Farney, M., Gaufin, D., Cui, J. Z., van Breemen, C., Broderick, T. L., Vallejo-Elias, J., & Esfandiarei, M. (2017). Mild aerobic exercise blocks elastin fiber fragmentation and aortic dilatation in a mouse model of Marfan syndrome associated aortic aneurysm. *J Appl Physiol (1985)*, 123(1), 147-160. <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00132.2017>
- Giske, L., Stanghelle, J. K., Rand-Hendrikssen, S., Strom, V., Wilhelmsen, J. E., & Roe, C. (2003). Pulmonary function, working capacity and strength in young adults with Marfan syndrome. *J Rehabil Med*, 35(5), 221-228. <https://doi.org/10.1080/16501970306095>
- Gojanovic, B. (2015). Revue Médicale Suisse : Activité physique, sport et hypertension artérielle. *Revue Médicale Suisse*, 11(481), 1426-1433. <https://www.revmed.ch/revue-medicale-suisse/2015/revue-medicale-suisse-481/activite-physique-sport-et-hypertension-arterielle>
- Habashi, J. P., Judge, D. P., Holm, T. M., Cohn, R. D., Loeys, B. L., Cooper, T. K., Myers, L., Klein, E. C., Liu, G., Calvi, C., Podowski, M., Neptune, E. R., Halushka, M. K., Bedja, D., Gabrielson, K., Rifkin, D. B., Carta, L., Ramirez, F., Huso, D. L., & Dietz, H. C. (2006). Losartan, an AT1 antagonist, prevents aortic aneurysm in a mouse model of Marfan syndrome. *Science*, 312(5770), 117-121. <https://doi.org/10.1126/science.1124287>
- Halpern, V. J., Nackman, G. B., Gandhi, R. H., Irizarry, E., Scholes, J. V., Ramey, W. G., & Tilson, M. D. (1994). The elastase infusion model of experimental aortic aneurysms: synchrony of induction of endogenous proteinases with matrix destruction and inflammatory cell response. *J Vasc Surg*, 20(1), 51-60. [https://doi.org/10.1016/0741-5214\(94\)90175-9](https://doi.org/10.1016/0741-5214(94)90175-9)
- Hayashi, H., Abdollah, S., Qiu, Y., Cai, J., Xu, Y. Y., Grinnell, B. W., Richardson, M. A., Topper, J. N., Gimbrone, M. A., Jr., Wrana, J. L., & Falb, D. (1997). The MAD-related protein Smad7 associates with the TGFbeta receptor and functions as an antagonist of TGFbeta signaling. *Cell*, 89(7), 1165-1173. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80303-7](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80303-7)
- He, N., & Ye, H. (2020). Exercise and Muscle Atrophy. *Adv Exp Med Biol*, 1228, 255-267. https://doi.org/10.1007/978-981-15-1792-1_17
- Hellsten, Y., & Nyberg, M. (2015). Cardiovascular Adaptations to Exercise Training. *Compr Physiol*, 6(1), 1-32. <https://doi.org/10.1002/cphy.c140080>

- Hetzer, R., Siegel, G., & Delmo Walter, E. M. (2015). Cardiomyopathy in Marfan syndrome†. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, 49(2), 561-568. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv073>
- Honda, Y., Zinnouchi, Y., Murai, I., Shoji, H., & Oizumi, K. (1991). A case of Marfan's syndrome phenotype associated with neurogenic muscle atrophy. *Kurume Med J*, 38(4), 275-279. <https://doi.org/10.2739/kurumemedj.38.275>
- Hoppeler, H., Hudlicka, O., & Uhlmann, E. (1987). Relationship between mitochondria and oxygen consumption in isolated cat muscles. *J Physiol*, 385, 661-675. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1987.sp016513>
- Hornig, B., Maier, V., & Drexler, H. (1996). Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation*, 93(2), 210-214.
- Huang, F., & Chen, Y. G. (2012). Regulation of TGF- β receptor activity. *Cell Biosci*, 2, 9. <https://doi.org/10.1186/2045-3701-2-9>
- Huang, W., Sher, Y. P., Peck, K., & Fung, Y. C. (2001). Correlation of gene expression with physiological functions: Examples of pulmonary blood vessel rheology, hypoxic hypertension, and tissue remodeling. *Biorheology*, 38(2-3), 75-87.
- Humphrey, J. D., Milewicz, D. M., Tellides, G., & Schwartz, M. A. (2014). Cell biology. Dysfunctional mechanosensing in aneurysms. *Science*, 344(6183), 477-479. <https://doi.org/10.1126/science.1253026>
- Ikonomidis, J. S., Jones, J. A., Barbour, J. R., Stroud, R. E., Clark, L. L., Kaplan, B. S., Zeeshan, A., Bavaria, J. E., Gorman, J. H., 3rd, Spinale, F. G., & Gorman, R. C. (2006). Expression of matrix metalloproteinases and endogenous inhibitors within ascending aortic aneurysms of patients with Marfan syndrome. *Circulation*, 114(1 Suppl), I365-370. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.000810>
- Il'icheva, I. A., Polyakov, K. M., & Mikhailov, S. N. (2020). Strained Conformations of Nucleosides in Active Sites of Nucleoside Phosphorylases. *Biomolecules*, 10(4), 552. <https://doi.org/10.3390/biom10040552>
- Iskandar, A., & Thompson, P. D. (2013). A meta-analysis of aortic root size in elite athletes. *Circulation*, 127(7), 791-798. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.112.000974>
- Islam, H., Bonafiglia, J. T., Del Giudice, M., Pathmarajan, R., Simpson, C. A., Quadrilatero, J., & Gurd, B. J. (2021). Repeatability of training-induced skeletal muscle adaptations in active young males. *J Sci Med Sport*, 24(5), 494-498. <https://doi.org/10.1016/j.jsams.2020.10.016>
- Itagaki, R., Kimura, N., Itoh, S., Yamaguchi, A., & Adachi, H. (2017). Acute type a aortic dissection associated with a sporting activity. *Surg Today*, 47(9), 1163-1171. <https://doi.org/10.1007/s00595-017-1492-z>
- Jackson, S. P., & Bartek, J. (2009). The DNA-damage response in human biology and disease. *Nature*, 461(7267), 1071-1078. <https://doi.org/10.1038/nature08467>
- Jakovljevic, D. G. (2018). Physical activity and cardiovascular aging: Physiological and molecular insights. *Exp Gerontol*, 109, 67-74. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2017.05.016>
- Jeffreys, I. (2008). Quadrennial Planning for the High School Athlete. *Strength & Conditioning Journal*, 30(3), 74-83. <https://doi.org/10.1519/SSC.0b013e3181775ae2>
- Johnson, C. D. (1989). The Wolff-Parkinson-White syndrome associated with Marfan's syndrome. *Bol Asoc Med P R*, 81(9), 361-364.
- Jondeau, G., Ropers, J., Regalado, E., Braverman, A., Evangelista, A., Teixedo, G., De Backer, J., Muñoz-Mosquera, L., Naudion, S., Zordan, C., Morisaki, T., Morisaki, H., Von Kodolitsch, Y., Dupuis-Girod, S., Morris, S. A., Jeremy, R., Odent, S., Adès, L. C., Bakshi, M., . . . Milewicz, D. M. (2016). International Registry of Patients Carrying

- TGFBR1 or TGFBR2 Mutations: Results of the MAC (Montalcino Aortic Consortium). *Circ Cardiovasc Genet*, 9(6), 548-558. <https://doi.org/10.1161/circgenetics.116.001485>
- Jones, B., Debski, A., Hans, C. P., Go, M. R., & Agarwal, G. (2022). Structurally abnormal collagen fibrils in abdominal aortic aneurysm resist platelet adhesion. *J Thromb Haemost*, 20(2), 470-477. <https://doi.org/10.1111/jth.15576>
- Judge, D. P., & Dietz, H. C. (2005). Marfan's syndrome. *Lancet*, 366(9501), 1965-1976. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)67789-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)67789-6)
- Judge, D. P., Rouf, R., Habashi, J., & Dietz, H. C. (2011). Mitral valve disease in Marfan syndrome and related disorders. *J Cardiovasc Transl Res*, 4(6), 741-747. <https://doi.org/10.1007/s12265-011-9314-y>
- Kainulainen, K., Karttunen, L., Puhakka, L., Sakai, L., & Peltonen, L. (1994). Mutations in the fibrillin gene responsible for dominant ectopia lentis and neonatal Marfan syndrome. *Nat Genet*, 6(1), 64-69. <https://doi.org/10.1038/ng0194-64>
- Karimi, A., & Milewicz, D. M. (2016). Structure of the Elastin-Contractile Units in the Thoracic Aorta and How Genes That Cause Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections Disrupt This Structure. *Can J Cardiol*, 32(1), 26-34. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.11.004>
- Khau Van Kien, P., Baux, D., Pallares-Ruiz, N., Baudoin, C., Plancke, A., Chassaing, N., Collignon, P., Drouin-Garraud, V., Hovnanian, A., Martin-Coignard, D., Collod-Béroud, G., Béroud, C., Roux, A. F., & Claustres, M. (2010). Missense mutations of conserved glycine residues in fibrillin-1 highlight a potential subtype of cb-EGF-like domains. *Hum Mutat*, 31(1), E1021-1042. <https://doi.org/10.1002/humu.21131>
- Kirk, J. A., Ansell, B. M., & Bywaters, E. G. (1967). The hypermobility syndrome. Musculoskeletal complaints associated with generalized joint hypermobility. *Ann Rheum Dis*, 26(5), 419-425. <https://doi.org/10.1136/ard.26.5.419>
- Kisselev, L., Ehrenberg, M., & Frolova, L. (2003). Termination of translation: interplay of mRNA, rRNAs and release factors? *Embo j*, 22(2), 175-182. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg017>
- Knox, J. B., Sukhova, G. K., Whittemore, A. D., & Libby, P. (1997). Evidence for altered balance between matrix metalloproteinases and their inhibitors in human aortic diseases. *Circulation*, 95(1), 205-212. <https://doi.org/10.1161/01.cir.95.1.205>
- Koenders, M. M., Wismans, R. G., Starcher, B., Hamel, B. C., Dekhuijzen, R. P., & van Kuppevelt, T. H. (2009). Fibrillin-1 staining anomalies are associated with increased staining for TGF-beta and elastic fibre degradation; new clues to the pathogenesis of emphysema. *J Pathol*, 218(4), 446-457. <https://doi.org/10.1002/path.2548>
- Kollias, H. D., Perry, R. L., Miyake, T., Aziz, A., & McDermott, J. C. (2006). Smad7 promotes and enhances skeletal muscle differentiation. *Mol Cell Biol*, 26(16), 6248-6260. <https://doi.org/10.1128/mcb.00384-06>
- Kolonics-Farkas, A. M., Agg, B., Benke, K., Odler, B., Bohacs, A., Kovats, Z., Szabolcs, Z., & Müller, V. (2019). Lung Function Changes are More Common in Marfan Patients Who Need Major Thoracic Surgery. *Lung*, 197(4), 465-472. <https://doi.org/10.1007/s00408-019-00236-1>
- Kolonics-Farkas, A. M., Kovats, Z., Bohacs, A., Odler, B., Benke, K., Agg, B., Szabolcs, Z., & Müller, V. (2021). Airway obstruction can be better predicted using Global Lung Function Initiative spirometry reference equations in Marfan syndrome. *Physiol Int*. <https://doi.org/10.1556/2060.2021.00002>
- Kozak, M. (2002). Emerging links between initiation of translation and human diseases. *Mamm Genome*, 13(8), 401-410. <https://doi.org/10.1007/s00335-002-4002-5>
- Kubo, H., Asai, K., Kojima, K., Sugitani, A., Kyomoto, Y., Okamoto, A., Yamada, K., Ijiri, N., Watanabe, T., Hirata, K., & Kawaguchi, T. (2019). Exercise Ameliorates Emphysema

- Of Cigarette Smoke-Induced COPD In Mice Through The Exercise-Irisin-Nrf2 Axis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 14, 2507-2516. <https://doi.org/10.2147/copd.S226623>
- Laurent, S., Xavier Girerd Athanase Benetos Jean-Marie Daniel-Lamazière Patrick Lacolley. (1997). Physiopathologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle. *médecine/sciences*, 13, 809-819.
- Laurentino, G. C., Ugrinowitsch, C., Roschel, H., Aoki, M. S., Soares, A. G., Neves, M., Jr., Aihara, A. Y., Fernandes Ada, R., & Tricoli, V. (2012). Strength training with blood flow restriction diminishes myostatin gene expression. *Med Sci Sports Exerc*, 44(3), 406-412. <https://doi.org/10.1249/MSS.0b013e318233b4bc>
- Laursen, B. S., Sørensen, H. P., Mortensen, K. K., & Sperling-Petersen, H. U. (2005). Initiation of protein synthesis in bacteria. *Microbiol Mol Biol Rev*, 69(1), 101-123. <https://doi.org/10.1128/membr.69.1.101-123.2005>
- Lavie, C. J., Kachur, S., & Sui, X. (2019). Impact of fitness and changes in fitness on lipids and survival. *Progress in Cardiovascular Diseases*. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2019.11.007>
- Lee, J., Lee, R., & Stone, A. J. (2019). Combined Aerobic and Resistance Training for Peak Oxygen Uptake, Muscle Strength, and Hypertrophy After Coronary Artery Disease: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Cardiovascular Translational Research*. <https://doi.org/10.1007/s12265-019-09922-0>
- Li, M., Lu, X., Dong, J., Yao, Z., Wu, Y., Rao, H., Huang, X., Chen, X., Huang, Y., & Wu, Y. (2020). A synonymous mutation in exon 39 of FBN1 causes exon skipping leading to Marfan syndrome. *Genomics*, 112(6), 3856-3861. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2020.06.024>
- Lian, W. M., Gan, G. L., Pin, C. H., Wee, S., & Ye, H. C. (1999). Correlates of leisure-time physical activity in an elderly population in Singapore. *Am J Public Health*, 89(10), 1578-1580. <https://doi.org/10.2105/ajph.89.10.1578>
- Lima, L. G., Bonardi, J. T. M., Campos, G. O., Bertani, R. F., Scher, L. M. L., Moriguti, J. C., Ferriolli, E., & Lima, N. K. C. (2017). Combined aerobic and resistance training: are there additional benefits for older hypertensive adults? *Clinics (Sao Paulo, Brazil)*, 72(6), 363-369. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(06\)06](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(06)06)
- Liu, Y., Lee, D.-C., Li, Y., Zhu, W., Zhang, R., Sui, X., Lavie, C. J., & Blair, S. N. (2019). Associations of Resistance Exercise with Cardiovascular Disease Morbidity and Mortality. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, 51(3), 499-508. <https://doi.org/10.1249/MSS.0000000000001822>
- Lloyd, R. S., Cronin, J. B., Faigenbaum, A. D., Haff, G. G., Howard, R., Kraemer, W. J., Micheli, L. J., Myer, G. D., & Oliver, J. L. (2016). National Strength and Conditioning Association Position Statement on Long-Term Athletic Development. *J Strength Cond Res*, 30(6), 1491-1509. <https://doi.org/10.1519/jsc.0000000000001387>
- Lokireddy, S., McFarlane, C., Ge, X., Zhang, H., Sze, S. K., Sharma, M., & Kambadur, R. (2011). Myostatin induces degradation of sarcomeric proteins through a Smad3 signaling mechanism during skeletal muscle wasting. *Mol Endocrinol*, 25(11), 1936-1949. <https://doi.org/10.1210/me.2011-1124>
- Longhurst, J. C., & Stebbins, C. L. (1997). The power athlete. *Cardiol Clin*, 15(3), 413-429. [https://doi.org/10.1016/s0733-8651\(05\)70349-0](https://doi.org/10.1016/s0733-8651(05)70349-0)
- Longo, G. M., Xiong, W., Greiner, T. C., Zhao, Y., Fiotti, N., & Baxter, B. T. (2002). Matrix metalloproteinases 2 and 9 work in concert to produce aortic aneurysms. *J Clin Invest*, 110(5), 625-632. <https://doi.org/10.1172/jci15334>

- Lotti, R., De Marzo, V., Della Bona, R., Porto, I., & Rosa, G. M. (2021). Speckle-tracking echocardiography: state of art and its applications. *Minerva Med.* <https://doi.org/10.23736/s0026-4806.21.07317-1>
- Luheshi, L. M., Crowther, D. C., & Dobson, C. M. (2008). Protein misfolding and disease: from the test tube to the organism. *Curr Opin Chem Biol*, *12*(1), 25-31. <https://doi.org/10.1016/j.cbpa.2008.02.011>
- Mak, J. C., Chan-Yeung, M. M., Ho, S. P., Chan, K. S., Choo, K., Yee, K. S., Chau, C. H., Cheung, A. H., & Ip, M. S. (2009). Elevated plasma TGF-beta1 levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med*, *103*(7), 1083-1089. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2009.01.005>
- Malek, M. H., Fonkalsrud, E. W., & Cooper, C. B. (2003). Ventilatory and cardiovascular responses to exercise in patients with pectus excavatum. *Chest*, *124*(3), 870-882. <https://doi.org/10.1378/chest.124.3.870>
- Marshall, R. A., Aitken, C. E., Dorywalska, M., & Puglisi, J. D. (2008). Translation at the single-molecule level. *Annu Rev Biochem*, *77*, 177-203. <https://doi.org/10.1146/annurev.biochem.77.070606.101431>
- Marzolini, S., Oh, P. I., & Brooks, D. (2012). Effect of combined aerobic and resistance training versus aerobic training alone in individuals with coronary artery disease: a meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology*, *19*(1), 81-94. <https://doi.org/10.1177/1741826710393197>
- Mas-Stachurska, A., Egea, G., de Bruin-Bon, R., Rudenick, P., Sanchis, L., Bouma, B. J., Mulder, B. J., Bijmens, B., & Sitges, M. (2021). Postsystolic thickening is a potential new clinical sign of injured myocardium in marfan syndrome. *Sci Rep*, *11*(1), 15790. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95263-5>
- Mas-Stachurska, A., Siegert, A. M., Battle, M., Gorbenko del Blanco, D., Meirelles, T., Rubies, C., Bonorino, F., Serra Peinado, C., Bijmens, B., Baudin, J., Sitges, M., mont, I., Guasch, E., & Egea, G. (2017). Cardiovascular Benefits of Moderate Exercise Training in Marfan Syndrome: Insights From an Animal Model. *Journal of the American Heart Association*, *6*, e006438. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006438>
- Maslen, C. L., & Glanville, R. W. (1993). The molecular basis of Marfan syndrome. *DNA Cell Biol*, *12*(7), 561-572. <https://doi.org/10.1089/dna.1993.12.561>
- Matkar, P. N., Chen, H. H., Leong-Poi, H., & Singh, K. K. (2015). Overview of Marfan Syndrome: knowns and unknowns. *Journal of Controversies in Biomedical Research*, *1*(1), 51-66.
- McCarthy, J. J., Mula, J., Miyazaki, M., Erfani, R., Garrison, K., Farooqui, A. B., Srikuea, R., Lawson, B. A., Grimes, B., Keller, C., Van Zant, G., Campbell, K. S., Esser, K. A., Dupont-Versteegden, E. E., & Peterson, C. A. (2011). Effective fiber hypertrophy in satellite cell-depleted skeletal muscle. *Development*, *138*(17), 3657-3666. <https://doi.org/10.1242/dev.068858>
- McMillan, W. D., & Pearce, W. H. (1999). Increased plasma levels of metalloproteinase-9 are associated with abdominal aortic aneurysms. *J Vasc Surg*, *29*(1), 122-127; discussion 127-129. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(99\)70363-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(99)70363-0)
- Mendes-Pinto, D., Rodrigues-Machado, M. D. G., Navarro, T. P., & Dardik, A. (2020). Association Between Critical Limb Ischemia, the Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia and Foot Infection (WIFI) Classification System and Arterial Stiffness. *Ann Vasc Surg*, *63*, 250-258.e252. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2019.07.017>
- Milewicz, D. M., Braverman, A. C., De Backer, J., Morris, S. A., Boileau, C., Maumenee, I. H., Jondeau, G., Evangelista, A., & Pyeritz, R. E. (2021). Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, *7*(1), 64. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00298-7>

- Milewicz, D. M., Trybus, K. M., Guo, D. C., Sweeney, H. L., Regalado, E., Kamm, K., & Stull, J. T. (2017). Altered Smooth Muscle Cell Force Generation as a Driver of Thoracic Aortic Aneurysms and Dissections. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 37(1), 26-34. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.116.303229>
- Milleron, O., Arnoult, F., Delorme, G., Detaint, D., Pellenc, Q., Raffoul, R., Tchitchinadze, M., Langeois, M., Guien, C., Beroud, C., Ropers, J., Hanna, N., Arnaud, P., Gouya, L., Boileau, C., & Jondeau, G. (2020). Pathogenic FBN1 Genetic Variation and Aortic Dissection in Patients With Marfan Syndrome. *J Am Coll Cardiol*, 75(8), 843-853. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.12.043>
- Milleron, O., Ropers, J., Arnoult, F., Bouleti, C., Delorme, G., Langeois, M., Tchitchinadze, M., Guien, C., Beroud, C., Boileau, C., & Jondeau, G. (2019). Clinical Significance of Aortic Root Modification Associated With Bicuspid Aortic Valve in Marfan Syndrome. *Circ Cardiovasc Imaging*, 12(3), e008129. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.118.008129>
- Mitchell, J. H., Haskell, W., Snell, P., & Van Camp, S. P. (2005). Task Force 8: classification of sports. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(8), 1364-1367. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2005.02.015>
- Monda, E., Verrillo, F., Rubino, M., Palmiero, G., Fusco, A., Cirillo, A., Caiazza, M., Guarnaccia, N., Mauriello, A., Lioncino, M., Perna, A., Diana, G., D'Andrea, A., Bossone, E., Calabrò, P., & Limongelli, G. (2022). Thoracic Aortic Dilatation: Implications for Physical Activity and Sport Participation. *Diagnostics (Basel)*, 12(6). <https://doi.org/10.3390/diagnostics12061392>
- Mortensen, K., Aydin, M. A., Rybczynski, M., Baulmann, J., Schahidi, N. A., Kean, G., Kühne, K., Bernhardt, A. M., Franzen, O., Mir, T., Habermann, C., Koschyk, D., Ventura, R., Willems, S., Robinson, P. N., Berger, J., Reichenspurner, H., Meinertz, T., & von Kodolitsch, Y. (2009). Augmentation index relates to progression of aortic disease in adults with Marfan syndrome. *Am J Hypertens*, 22(9), 971-979. <https://doi.org/10.1038/ajh.2009.115>
- Moy, C. S., Songer, T. J., LaPorte, R. E., Dorman, J. S., Kriska, A. M., Orchard, T. J., Becker, D. J., & Drash, A. L. (1993). Insulin-dependent diabetes mellitus, physical activity, and death. *Am J Epidemiol*, 137(1), 74-81. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a116604>
- Nau, K. L., Katch, V. L., Beekman, R. H., & Dick, M. (1990). Acute Intraarterial Blood Pressure Response to Bench Press Weight Lifting in Children. *Pediatric Exercise Science*, 2(1), 37-45. <https://doi.org/10.1123/pes.2.1.37>
- Neptune, E. R., Frischmeyer, P. A., Arking, D. E., Myers, L., Bunton, T. E., Gayraud, B., Ramirez, F., Sakai, L. Y., & Dietz, H. C. (2003). Dysregulation of TGF-beta activation contributes to pathogenesis in Marfan syndrome. *Nat Genet*, 33(3), 407-411. <https://doi.org/10.1038/ng1116>
- Neuville, M., Jondeau, G., Crestani, B., & Taillé, C. (2015). [Respiratory manifestations of Marfan's syndrome]. *Rev Mal Respir*, 32(2), 173-181. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.06.030> (Manifestations respiratoires du syndrome de Marfan.)
- Niwa, K. (2018). Aortic dilatation in complex congenital heart disease. *Cardiovasc Diagn Ther*, 8(6), 725-738. <https://doi.org/10.21037/cdt.2018.12.05>
- Ogasawara, R., Nakazato, K., Sato, K., Boppart, M. D., & Fujita, S. (2014). Resistance exercise increases active MMP and β 1-integrin protein expression in skeletal muscle. *Physiol Rep*, 2(11). <https://doi.org/10.14814/phy2.12212>

- Ogawa, T., & Okazaki, T. (1980). Discontinuous DNA replication. *Annu Rev Biochem*, 49, 421-457. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.49.070180.002225>
- Okamoto, T., Masuhara, M., & Ikuta, K. (2006). Effects of eccentric and concentric resistance training on arterial stiffness. *J Hum Hypertens*, 20(5), 348-354. <https://doi.org/10.1038/sj.jhh.1001979>
- Parker Jr, A. S., & Hare, H. F. (1945). Arachnodactyly. *Radiology*, 45(3), 220-226.
- Pearson, G. D., Devereux, R., Loeys, B., Maslen, C., Milewicz, D., Pyeritz, R., Ramirez, F., Rifkin, D., Sakai, L., Svensson, L., Wessels, A., Van Eyk, J., Dietz, H. C., National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group. (2008). Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute and National Marfan Foundation Working Group on research in Marfan syndrome and related disorders. *Circulation*, 118(7), 785-791. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.783753>
- Pedersen, B. K., & Saltin, B. (2015). Exercise as medicine - evidence for prescribing exercise as therapy in 26 different chronic diseases. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*, 25 Suppl 3, 1-72. <https://doi.org/10.1111/sms.12581>
- Pelliccia, A., Sharma, S., Gati, S., Bäck, M., Börjesson, M., Caselli, S., Collet, J.-P., Corrado, D., Drezner, J. A., Halle, M., Hansen, D., Heidbuchel, H., Myers, J., Niebauer, J., Papadakis, M., Piepoli, M. F., Prescott, E., Roos-Hesselink, J. W., Graham Stuart, A., . . . Group, E. S. C. S. D. (2021). 2020 ESC Guidelines on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease: The Task Force on sports cardiology and exercise in patients with cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 42(1), 17-96. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa605>
- Peng, Q., Deng, Y., Yang, Y., & Liu, H. (2016). A novel fibrillin-1 gene missense mutation associated with neonatal Marfan syndrome: a case report and review of the mutation spectrum. *BMC Pediatr*, 16, 60. <https://doi.org/10.1186/s12887-016-0598-6>
- Percheron, G., Fayet, G., Ningler, T., Le Parc, J.-M., Denot-Ledunois, S., Leroy, M., Raffestin, B., & Jondeau, G. (2007). Muscle strength and body composition in adult women with Marfan syndrome. *Rheumatology*, 46(6), 957-962. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kel450>
- Peres, P., Bernardelli, G. F., Mendes, C. C., Fischer, S. S., Servantes, D. M., Medeiros, W. M., & Carvalho, A. C. (2010). Immediate effects of submaximal effort on pulse wave velocity in patients with Marfan syndrome. *Braz J Med Biol Res*, 43(4), 397-402. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2010007500021>
- Peters, K. F., Kong, F., Horne, R., Francomano, C. A., & Biesecker, B. B. (2001). Living with Marfan syndrome I. Perceptions of the condition. *Clinical Genetics*, 60(4), 273-282. <https://doi.org/10.1034/j.1399-0004.2001.600405.x>
- Pezet, M., Mariko, B., Jacob, M. P., & Faury, G. (2009). Les fibres élastiques : un régulateur du vieillissement normal ou pathologique des vaisseaux sanguins élastiques. *Médecine & Longévité*, 1(2), 64-75. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.mlong.2009.10.002>
- Pfaff, M., Reinhardt, D. P., Sakai, L. Y., & Timpl, R. (1996). Cell adhesion and integrin binding to recombinant human fibrillin-1. *FEBS Lett*, 384(3), 247-250. [https://doi.org/10.1016/0014-5793\(96\)00325-0](https://doi.org/10.1016/0014-5793(96)00325-0)
- Piepoli, M. F., Davos, C., Francis, D. P., Coats, A. J., & ExTra, M. C. (2004). Exercise training meta-analysis of trials in patients with chronic heart failure (ExTraMATCH). *BMJ*, 328(7433), 189. <https://doi.org/10.1136/bmj.37938.645220.EE>
- Pinard, A., Jones, G. T., & Milewicz, D. M. (2019). Genetics of Thoracic and Abdominal Aortic Diseases. *Circ Res*, 124(4), 588-606. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.312436>

- Pollock, L., Ridout, A., Teh, J., Nnadi, C., Stavroulias, D., Pitcher, A., Blair, E., Wordsworth, P., & Vincent, T. L. (2021). The Musculoskeletal Manifestations of Marfan Syndrome: Diagnosis, Impact, and Management. *Curr Rheumatol Rep*, 23(11), 81. <https://doi.org/10.1007/s11926-021-01045-3>
- Poole, E., & Tate, W. (2000). Release factors and their role as decoding proteins: specificity and fidelity for termination of protein synthesis. *Biochim Biophys Acta*, 1493(1-2), 1-11. [https://doi.org/10.1016/s0167-4781\(00\)00162-7](https://doi.org/10.1016/s0167-4781(00)00162-7)
- Prodromos, C. C., Han, Y., Rogowski, J., Joyce, B., & Shi, K. (2007). A meta-analysis of the incidence of anterior cruciate ligament tears as a function of gender, sport, and a knee injury-reduction regimen. *Arthroscopy*, 23(12), 1320-1325.e1326. <https://doi.org/10.1016/j.arthro.2007.07.003>
- Pyeritz, R. E. (1993). Marfan syndrome: current and future clinical and genetic management of cardiovascular manifestations. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 5(1), 11-16.
- Pyo, R., Lee, J. K., Shipley, J. M., Curci, J. A., Mao, D., Ziporin, S. J., Ennis, T. L., Shapiro, S. D., Senior, R. M., & Thompson, R. W. (2000). Targeted gene disruption of matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) suppresses development of experimental abdominal aortic aneurysms. *J Clin Invest*, 105(11), 1641-1649. <https://doi.org/10.1172/jci8931>
- Radford, D. J., & Izukawa, T. (1977). Atrial fibrillation in children. *Pediatrics*, 59(2), 250-256.
- Raffaello, A., Milan, G., Masiero, E., Carnio, S., Lee, D., Lanfranchi, G., Goldberg, A. L., & Sandri, M. (2010). JunB transcription factor maintains skeletal muscle mass and promotes hypertrophy. *J Cell Biol*, 191(1), 101-113. <https://doi.org/10.1083/jcb.201001136>
- Rahman, M. A. E., Haase, D., Rentzsch, A., Olchvary, J., Schäfers, H.-J., Henn, W., Wagenpfeil, S., & Abdul-Khaliq, H. (2015). Left Ventricular Systolic Dysfunction in Asymptomatic Marfan Syndrome Patients Is Related to the Severity of Gene Mutation: Insights from the Novel Three Dimensional Speckle Tracking Echocardiography. *PLOS ONE*, 10(4), e0124112. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0124112>
- Ramakrishnan, V. (2002). Ribosome structure and the mechanism of translation. *Cell*, 108(4), 557-572. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(02\)00619-0](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(02)00619-0)
- Rand-Hendriksen, S., Johansen, H., Semb, S. O., Geiran, O., Stanghelle, J. K., & Finset, A. (2010). Health-related quality of life in Marfan syndrome: a cross-sectional study of Short Form 36 in 84 adults with a verified diagnosis. *Genet Med*, 12(8), 517-524. <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e3181ea4c1c>
- Rifkin, D. B., Rifkin, W. J., & Zilberberg, L. (2018). LTBP in biology and medicine: LTBP diseases. *Matrix Biol*, 71-72, 90-99. <https://doi.org/10.1016/j.matbio.2017.11.014>
- Risser, W. L., Risser, J. M., & Preston, D. (1990). Weight-training injuries in adolescents. *Am J Dis Child*, 144(9), 1015-1017. <https://doi.org/10.1001/archpedi.1990.02150330075025>
- Robbesom, A. A., Koenders, M. M., Smits, N. C., Hafmans, T., Versteeg, E. M., Bulten, J., Veerkamp, J. H., Dekhuijzen, P. N., & van Kuppevelt, T. H. (2008). Aberrant fibrillin-1 expression in early emphysematous human lung: a proposed predisposition for emphysema. *Mod Pathol*, 21(3), 297-307. <https://doi.org/10.1038/modpathol.3801004>
- Robbins, D. W. (2005). Postactivation potentiation and its practical applicability: a brief review. *J Strength Cond Res*, 19(2), 453-458. <https://doi.org/10.1519/r-14653.1>
- Robinson, P. N., & Godfrey, M. (2000). The molecular genetics of Marfan syndrome and related microfibrillopathies. *Journal of Medical Genetics*, 37(1), 9. <https://doi.org/10.1136/jmg.37.1.9>

- Robinson, T. F., Cohen-Gould, L., Remily, R. M., Capasso, J. M., & Factor, S. M. (1985). Extracellular structures in heart muscle. *Adv Myocardiol*, 5, 243-255. https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1287-2_19
- Sakai, L. Y., Keene, D. R., & Engvall, E. (1986). Fibrillin, a new 350-kD glycoprotein, is a component of extracellular microfibrils. *The Journal of Cell Biology*, 103(6 Pt 1), 2499-2509. <https://doi.org/10.1083/jcb.103.6.2499>
- Samila, Z. J., & Carter, S. A. (1981). The effect of age on the unfolding of elastin lamellae and collagen fibers with stretch in human carotid arteries. *Can J Physiol Pharmacol*, 59(10), 1050-1057. <https://doi.org/10.1139/y81-160>
- Sartorelli, V., & Fulco, M. (2004). Molecular and cellular determinants of skeletal muscle atrophy and hypertrophy. *Sci STKE*, 2004(244), re11. <https://doi.org/10.1126/stke.2442004re11>
- Sartori, R., Milan, G., Patron, M., Mammucari, C., Blaauw, B., Abraham, R., & Sandri, M. (2009). Smad2 and 3 transcription factors control muscle mass in adulthood. *Am J Physiol Cell Physiol*, 296(6), C1248-1257. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00104.2009>
- Schrijver, I., Liu, W., Brenn, T., Furthmayr, H., & Francke, U. (1999). Cysteine substitutions in epidermal growth factor-like domains of fibrillin-1: distinct effects on biochemical and clinical phenotypes. *Am J Hum Genet*, 65(4), 1007-1020. <https://doi.org/10.1086/302582>
- Siefert, S. A., & Sarkar, R. (2012). Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease. *Vascular*, 20(4), 210-216. <https://doi.org/10.1258/vasc.2011.201202>
- Smart, N., & Marwick, T. H. (2004). Exercise training for patients with heart failure: a systematic review of factors that improve mortality and morbidity. *Am J Med*, 116(10), 693-706. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2003.11.033>
- Soto, M. E., Cano, R., Criales, C. S., Avendaño, L., Espínola, N., & García, C. (2018). [Pectus excavatum y carinatum en el síndrome de Marfan y síndromes similares: prevalencia e impacto clínico pulmonar y cardiovascular]. *Gac Med Mex*, 154(Supp 2), S67-s78. <https://doi.org/10.24875/gmm.18004581>
- Sponseller, P. D., Bhimani, M., Solacoff, D., & Dormans, J. P. (2000). Results of brace treatment of scoliosis in Marfan syndrome. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25(18), 2350-2354. <https://doi.org/10.1097/00007632-200009150-00013>
- Steinberg, I. (1966). A simple screening test for the Marfan syndrome. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*, 97(1), 118-124. <https://doi.org/10.2214/ajr.97.1.118>
- Street, S. F. (1983). Lateral transmission of tension in frog myofibers: a myofibrillar network and transverse cytoskeletal connections are possible transmitters. *J Cell Physiol*, 114(3), 346-364. <https://doi.org/10.1002/jcp.1041140314>
- Streeten, E. A., Murphy, E. A., & Pyeritz, R. E. (1987). Pulmonary function in the Marfan syndrome. *Chest*, 91(3), 408-412. <https://doi.org/10.1378/chest.91.3.408>
- Stuart, A. G., & Williams, A. (2007). Marfan's syndrome and the heart. *Arch Dis Child*, 92(4), 351-356. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.097469>
- Sun, X., & Feinberg, M. W. (2021). Vascular Endothelial Senescence: Pathobiological Insights, Emerging Long Noncoding RNA Targets, Challenges and Therapeutic Opportunities. *Front Physiol*, 12, 693067. <https://doi.org/10.3389/fphys.2021.693067>
- Tallroth, K., Malmivaara, A., Laitinen, M. L., Savolainen, A., & Harilainen, A. (1995). Lumbar spine in Marfan syndrome. *Skeletal Radiol*, 24(5), 337-340. <https://doi.org/10.1007/bf00197061>
- Tamarina, N. A., McMillan, W. D., Shively, V. P., & Pearce, W. H. (1997). Expression of matrix metalloproteinases and their inhibitors in aneurysms and normal aorta. *Surgery*, 122(2), 264-271; discussion 271-262. [https://doi.org/10.1016/s0039-6060\(97\)90017-9](https://doi.org/10.1016/s0039-6060(97)90017-9)

- Tang, P. C., Coady, M. A., Lovoulos, C., Dardik, A., Aslan, M., Elefteriades, J. A., & Tellides, G. (2005). Hyperplastic cellular remodeling of the media in ascending thoracic aortic aneurysms. *Circulation*, *112*(8), 1098-1105. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.104.511717>
- Tchana-Sato, V., Sakalihan, N., & Defraigne, J. O. (2018). [Aortic dissection]. *Rev Med Liege*, *73*(5-6), 290-295. (La dissection aortique.)
- Tedgui, A. (1994). *Biologie de la paroi artérielle : aspects normaux et pathologiques / Alain Tedgui, Bernard Lévy*. Masson.
- Teixidó-Tura, G., Franken, R., Galuppo, V., Gutiérrez García-Moreno, L., Borregan, M., Mulder, B. J. M., García-Dorado, D., & Evangelista, A. (2016). Heterogeneity of aortic disease severity in patients with Loeys-Dietz syndrome. *Heart*, *102*(8), 626. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2015-308535>
- Terjung, R. L., Zarzeczny, R., & Yang, H. T. (2002). Muscle blood flow and mitochondrial function: influence of aging. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*, *12*(3), 368-378. <https://doi.org/10.1123/ijsnem.12.3.368>
- Thijssen, C. G. E., Bons, L. R., Gökalp, A. L., Van Kimmenade, R. R. J., Mokhles, M. M., Pelliccia, A., Takkenberg, J. J. M., & Roos-Hesselink, J. W. (2019). Exercise and sports participation in patients with thoracic aortic disease: a review. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, *17*(4), 251-266. <https://doi.org/10.1080/14779072.2019.1585807>
- Thompson, R. W., Geraghty, P. J., & Lee, J. K. (2002). Abdominal aortic aneurysms: basic mechanisms and clinical implications. *Curr Probl Surg*, *39*(2), 110-230. <https://doi.org/10.1067/msg.2002.121421>
- Thomson, J., Singh, M., Eckersley, A., Cain, S. A., Sherratt, M. J., & Baldock, C. (2019). Fibrillin microfibrils and elastic fibre proteins: Functional interactions and extracellular regulation of growth factors. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *89*, 109-117. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2018.07.016>
- Trendelenburg, A. U., Meyer, A., Rohner, D., Boyle, J., Hatakeyama, S., & Glass, D. J. (2009). Myostatin reduces Akt/TORC1/p70S6K signaling, inhibiting myoblast differentiation and myotube size. *Am J Physiol Cell Physiol*, *296*(6), C1258-1270. <https://doi.org/10.1152/ajpcell.00105.2009>
- Tun, M. H., Borg, B., Godfrey, M., Hadley-Miller, N., & Chan, E. D. (2021). Respiratory manifestations of Marfan syndrome: a narrative review. *J Thorac Dis*, *13*(10), 6012-6025. <https://doi.org/10.21037/jtd-21-1064>
- Turner, J. A., & Stanley, N. N. (1976). Fragile lung in the Marfan syndrome. *Thorax*, *31*(6), 771-775. <https://doi.org/10.1136/thx.31.6.771>
- Vanem, T. T., Rand-Hendriksen, S., Brunborg, C., Geiran, O. R., & Røe, C. (2020). Health-related quality of life in Marfan syndrome: a 10-year follow-up. *Health Qual Life Outcomes*, *18*(1), 376. <https://doi.org/10.1186/s12955-020-01633-4>
- Velvin, G., Johansen, H., Vardeberg, K., Sjögren Fugl-Meyer, K., Wilhelmsen, J. E., & Lidal, I. (2021). Physical exercise for people with hereditary thoracic aortic disease. A study of patient perspectives. *Disabil Rehabil*, *43*(17), 2464-2471. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1703145>
- Verstraeten, A., Alaerts, M., Van Laer, L., & Loeys, B. (2016). Marfan Syndrome and Related Disorders: 25 Years of Gene Discovery. *Hum Mutat*, *37*(6), 524-531. <https://doi.org/10.1002/humu.22977>
- Vigneron, A.-M., & Lioté, F. (2019). Le syndrome de Marfan. *Revue du Rhumatisme Monographies*, *86*(2), 113-119. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.monrhu.2019.02.004>

- Vincentelli, A., Juthier, F., Banfi, C., & Prat, A. (2011). Classification et étiologie des syndromes aortiques aigus. *La Presse Médicale*, 40(1, Part 1), 28-33. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.lpm.2010.11.007>
- Vlietstra, L., Hendrickx, W., & Waters, D. L. (2018). Exercise interventions in healthy older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Australas J Ageing*, 37(3), 169-183. <https://doi.org/10.1111/ajag.12521>
- Vracko, R., Thorning, D., & Frederickson, R. G. (1990). Spatial arrangements of microfibrils in myocardial scars: application of antibody to fibrillin. *J Mol Cell Cardiol*, 22(7), 749-757. [https://doi.org/10.1016/0022-2828\(90\)90087-i](https://doi.org/10.1016/0022-2828(90)90087-i)
- Wagner, P. D. (2001). Skeletal muscle angiogenesis. A possible role for hypoxia. *Adv Exp Med Biol*, 502, 21-38.
- Walker, B. A., & Murdoch, J. L. (1970). The wrist sign. A useful physical finding in the Marfan syndrome. *Arch Intern Med*, 126(2), 276-277. <https://doi.org/10.1001/archinte.126.2.276>
- Wilkinson, D. J., Piasecki, M., & Atherton, P. J. (2018). The age-related loss of skeletal muscle mass and function: Measurement and physiology of muscle fibre atrophy and muscle fibre loss in humans. *Ageing Res Rev*, 47, 123-132. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2018.07.005>
- Wipff, J., Allanore, Y., & Boileau, C. (2009). Interactions entre la Fibrilline-1 et le TGF- β : Conséquences en pathologie humaine. *médecine/sciences*, 25(2), 161-167. <https://doi.org/10.1051/medsci/2009252161>
- Wipff, P. J., Rifkin, D. B., Meister, J. J., & Hinz, B. (2007). Myofibroblast contraction activates latent TGF-beta1 from the extracellular matrix. *J Cell Biol*, 179(6), 1311-1323. <https://doi.org/10.1083/jcb.200704042>
- Wolf, J. M., Cameron, K. L., & Owens, B. D. (2011). Impact of joint laxity and hypermobility on the musculoskeletal system. *J Am Acad Orthop Surg*, 19(8), 463-471. <https://doi.org/10.5435/00124635-201108000-00002>
- Wolinsky, H., & Glagov, S. (1967). A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res*, 20(1), 99-111. <https://doi.org/10.1161/01.res.20.1.99>
- Wright, R. R. (1961). Elastic tissue of normal and emphysematous lungs. A tridimensional histologic study. *Am J Pathol*, 39(3), 355-367.
- Yetman, A. T., Bornemeier, R. A., & McCrindle, B. W. (2005). Usefulness of enalapril versus propranolol or atenolol for prevention of aortic dilation in patients with the Marfan syndrome. *Am J Cardiol*, 95(9), 1125-1127. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2005.01.032>
- Yin, L., Li, N., Jia, W., Wang, N., Liang, M., Yang, X., & Du, G. (2021). Skeletal muscle atrophy: From mechanisms to treatments. *Pharmacol Res*, 172, 105807. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105807>
- Zahka, K. G. (1987). Adolescent hypertension update. *Md Med J*, 36(5), 413-414.
- Zeigler, S. M., Sloan, B., & Jones, J. A. (2021). Pathophysiology and Pathogenesis of Marfan Syndrome. *Adv Exp Med Biol*, 1348, 185-206. https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_8
- Zeyer, K. A., & Reinhardt, D. P. (2015). Engineered mutations in fibrillin-1 leading to Marfan syndrome act at the protein, cellular and organismal levels. *Mutat Res Rev Mutat Res*, 765, 7-18. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2015.04.002>
- Zhang, H., Hu, W., & Ramirez, F. (1995). Developmental expression of fibrillin genes suggests heterogeneity of extracellular microfibrils. *The Journal of Cell Biology*, 129(4), 1165-1176.

- Zheng, L., Meng, Y., Campbell, J. L., & Shen, B. (2020). Multiple roles of DNA2 nuclease/helicase in DNA metabolism, genome stability and human diseases. *Nucleic Acids Res*, 48(1), 16-35. <https://doi.org/10.1093/nar/gkz1101>
- Zheng, L., & Shen, B. (2011). Okazaki fragment maturation: nucleases take centre stage. *J Mol Cell Biol*, 3(1), 23-30. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjq048>

LISTES DES FIGURES ET DES TABLEAUX

Figure 1 : Description du gène FBN1.	30
Figure 2 : Synthèse protéique de la fibrilline-1.	35
Figure 3 : Schéma représentant la fibrilline-1.	39
Figure 4 : Emplacement des substitutions de cystéine dans un domaine prototypique de type EGF.	40
Figure 5: Arachnodactylie chez un individu atteint du SDM.	49
Figure 6 : Déformation du pied dans le SDM.	50
Figure 7 : Carinatum pectus.	51
Figure 8 : Scoliose supérieur à 45°.	52
Figure 9 : Loi des mécaniques des fluides.	63
Figure 10: Schéma récapitulatif des études réalisées dans le cadre de ce travail doctorat.	92
Figure 11: Processus de la sélection des articles dans l'étude de n°1.	94
Figure 12 : vue parasternale long axe de l'aorte ascendante avec mesure du diamètre au niveau des sinus de Valsalva en télédiastole selon la technique de « bord d'attaque à bord d'attaque ».	98
Figure 13 : vue parasternale petit axe en télédiastole, permettant de mesurer 3 diamètres de fond de sinus à fond de sinus au niveau des sinus de Valsalva.	99
Figure 14:vue parasternale petit axe centrée sur la valve aortique permettant de vérifier que la valve aortique est tricuspide.	99
Figure 15 : Incidence apicale avec une vue « 4 cavités » en haut à gauche, « 2 cavités » en haut à droite et « 3 cavités » en bas à droite.	101
Figure 16 : Appareillages pour l'exploration fonctionnelle respiratoire.	102
Figure 17 : Exemples de courbe débit/volume et de courbe volume/temps obtenus lors des EFR.	103
Figure 18 : Analyse de l'onde de pouls.	104
Figure 19 : Appareillages pour l'évaluation de la vitesse d'onde de pouls.	104
Figure 20 : Dispositif expérimental de l'épreuve d'effort avec analyse des échanges gazeux et analyse de la vitesse d'onde de pouls.	107
Figure 21 : Évaluation de la pression artérielle en position gainage.	108
Figure 22 : SJ (Squat jump) Détente verticale.	109
Figure 23 : Test de détente verticale CMJ (Counter movement Jump).	109
Figure 24 : Squat isométrique avec analyse de l'onde de pouls.	110
Figure 25 : Évaluation de la première répétition maximale (1RM théorique) des membres inférieurs.	111
Figure 26 : mise en évidence de la relation force vitesse d'un patient lors de l'évaluation des membres inférieurs par un exercice d'un mouvement en ½ squat.	112
Figure 27 : Step dynamique pliométrie.	117
Figure 28 : Squat dynamique.	118

Figure 29 : Squat isométrique.	118
Figure 30 : Crunch.	119
Figure 31 : Abdominaux assis suspendus au sol.	120
Figure 32 : Abdominaux psoas-iliaques.	120
Figure 33 : Gainage.	120
Figure 34 : Lombaires.	121
Figure 35 : Haltères biceps.Exercice 2 : Gainage	123
Figure 36 : Gainage.	124
Figure 37 : Squat dynamique.	124
Figure 38 : Step dynamique pliométrie ;Exercice 5 : Chaise assis / debout	124
Figure 39 : Chaise assis / debout.	125
Figure 40 : Squat - Détente verticale.	125
Figure 41 : Haltère épaule.	125
Figure 42 : Squat avec médecine ball épaule.	126

Tableaux

Tableau 1 : études avec un programme d’entraînement menées sur un modèle animal du syndrome de Marfan.	80
Tableau 2 : Circuit training en renforcement musculaire.	115
Tableau 3 : Circuit training en endurance.	116
Tableau 4 : Présentation des 3 groupes	129