

OFFRE DE PROJET DE THESE – Ph.D. PROJECT PROPOSAL

1. LABORATOIRE

Nom ou sigle : LIBM
Statut : EA 7424

2. DIRECTION DE THÈSE

Directeur de thèse (HDR) : Laurent Messonnier (LIBM, Université Savoie Mont Blanc)
Codirecteur : Léonard Féasson (LIBM, Université Jean Monnet et CHU Saint Etienne)

Laboratoire partenaire ou collaborations éventuels :

. IMRB Inserm U955, Université Paris Est Créteil, Créteil (Pablo Bartolucci, PU-PH)
. CRMBM UMR CNRS 7339, Aix-Marseille Université, Marseille (David Bendahan, DR CNRS)

3. SUJET DE THÈSE

Titre : Répercussions de la drépanocytose, des traitements médicamenteux et de l'entraînement en endurance sur le tissu musculaire (son phénotype, son métabolisme et sa fonction) et la qualité de vie des patients.

Title : Repercussions of sickle cell disease, treatments and endurance training on muscle tissue and quality of life of patients.

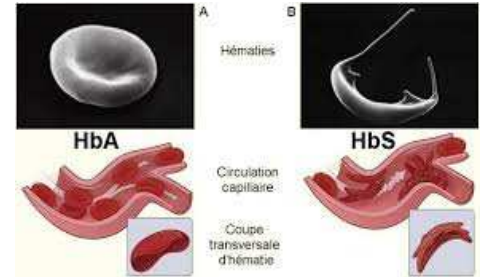
4. RESUME

Contexte. La drépanocytose est la maladie génétique la plus fréquente au monde. Elle est causée par une mutation génétique qui induit la production d'une hémoglobine anormale : l'hémoglobine S (HbS). Les répercussions de la maladie sont multiples, parfois mortelles, et touchent potentiellement tous les tissus et organes. Le tissu musculaire n'est pas épargné. Si le remodelage structural, énergétique et microvasculaire du muscle est relativement bien documenté, toutes les altérations qui touchent ce tissu ne sont pas totalement identifiées. L'hydroxyurée est actuellement le seul traitement médicamenteux permettant de réduire les complications et d'augmenter l'espérance de vie des patients. Récemment, l'activité physique régulière d'intensité modérée est apparue comme étant bénéfique pour les patients. **Objectifs.** Ce projet a pour but i) d'étudier les principaux mécanismes impliqués dans la régulation du pH musculaire des patients drépanocytaires, ii) de déterminer l'influence de l'hydroxyurée sur les caractéristiques structurales, énergétiques et microvasculaires du muscle strié squelettique, et iii) de mettre en évidence les bienfaits/bénéfices directs d'un programme d'entraînement en endurance sur l'aptitude physique et la qualité de vie de patients drépanocytaires, l'objectif ultime de ce dernier volet étant d'établir des recommandations d'activité physique et d'inclure l'activité physique dans la stratégie thérapeutique des patients drépanocytaires.

Background. Sickle cell disease (SCD) is the most frequent genetic disease worldwide. SCD is due to synthesis of an abnormal haemoglobin S (HbS instead of HbA). The repercussions of SCD are numerous, sometimes fatal/lethal, and affect almost all tissues and organs. The skeletal muscle is not spared. If the structural, energetic and microvascular remodelling of this tissue is relatively well documented, all muscular alterations due to SCD are not totally identified. Hydroxyurea (hydroxycarbamide) is at the present time the only one authorized medicinal treatment allowing to reduce complications and to increase life expectancy of patients. Recently, regular moderate-intensity exercise has appeared beneficial for SCD patients. **Aims.** This project aims at i) studying the main mechanisms involved in muscle pH regulation in SCD patients, ii) determining the effect of hydroxyurea on muscle structural, energetic and microvascular characteristics, and iii) highlighting the benefits of an endurance training program on physical ability and quality of life of SCD patients, the ultimate goal of this latter aim is to establish recommendations of physical activity for patients and to include physical activity in the therapeutic strategy of SCD patients.

5. PROJET DE RECHERCHE DÉTAILLÉ

La drépanocytose (appelée également anémie falciforme) est la maladie génétique la plus fréquente au monde. Elle est causée par une mutation génétique qui induit la production d'une hémoglobine anormale appelée hémoglobine S (HbS) en lieu et place de l'HbA (normale). Les conséquences pour les patients sont multiples. La principale d'entre elles est qu'en condition désoxygénée, l'hémoglobine S polymérise à l'intérieur du globule rouge (GR), distordant ce dernier, qui prend alors la forme d'une faucille (on parle de falciformation). Malheureusement, les GR falciformes adhèrent/collent aux parois des microvaisseaux et les bouchent, entraînant des crises vaso-occlusives (CVO, obstruction des vaisseaux) fulminantes, particulièrement douloureuses, extrêmement délétères pour les organes non-irrigués, et parfois (trop souvent) mortelles. Les GR falciformes sont également plus fragiles et se rompent facilement entraînant une hémolyse importante. Non compensée par une érythropoïèse suffisante (pourtant augmentée), la drépanocytose s'accompagne d'une anémie (hémolytique) sévère.



Parce que les patients drépanocytaires souffrent, outre d'anémie, d'une désaturation artérielle, d'anomalies hématologiques et de désordres hémodynamiques, l'approvisionnement en oxygène aux tissus est perturbé, même sans (ou à distance de) CVO. Ceci est particulièrement vrai dans les muscles actifs où la demande énergétique est élevée. Par ailleurs, les premiers travaux que nous avons effectués dans le cadre de la drépanocytose ont mis en évidence que le tissu musculaire de patients souffrait de répercussions de la maladie. Plus précisément, nous avons mis en évidence une hypotrophie des fibres, une raréfaction du réseau microvasculaire, un élargissement des microvaisseaux présents et une altération du potentiel énergétique oxydatif musculaire (Ravelojaona et al. *Am J Pathol* 2015, Vincent et al. *Am J Physiol* 2010, Vincent et al. *J Appl Physiol* 2010). Le dernier point est important parce qu'il souligne un défaut dans la capacité d'utilisation de l'oxygène par le muscle pour fournir de l'énergie par les voies métaboliques. Une conséquence directe des défauts d'approvisionnement et d'utilisation de l'oxygène par le tissu musculaire est une plus grande contribution des processus non oxygène-dépendants (anaérobie), qui se traduit par des niveaux de lactate au repos, mais aussi lors de l'activité physique, plus élevés. Ces hauts niveaux de lactate sont potentiellement dangereux car ils s'accompagnent d'une baisse de pH, favorisant la dissociation de l'oxyhémoglobine, donc la falciformation des globules rouges et les crises vaso-occlusives (CVO) (Chatel et al. *Exp Physiol* 2018). Par ailleurs, la baisse de pH associée à la plus forte contribution des processus anaérobie lactique est susceptible d'entraîner des adaptations spécifiques des mécanismes de régulation du pH. Au niveau musculaire, le pH est régulé de manière dynamique par le transport du lactate et du proton (les protéines de transport impliquées sont MCT1, MCT4, NHE1 et NBC) mais aussi par l'activité d'enzymes impliquées dans le tamponnage du proton (en l'occurrence les anhydrases carboniques CAII, CAIII, CAIV et CAXIV) (Messonnier et al. *J Appl Physiol* 2007). Cependant, les mécanismes de régulation du pH musculaire restent à ce jour inconnus chez le patient drépanocytaire. **Le premier objectif de cette étude sera donc l'étude des mécanismes impliqués dans la régulation du pH musculaire, l'hypothèse testée étant que ces derniers seraient régulés à la hausse chez les patients drépanocytaires.**

Le principal traitement médicamenteux actuellement utilisé (d'autres sont en cours d'essai) est l'hydroxyurée (ou hydroxycarbamide, HU). Ce traitement induit (réveille) la synthèse d'hémoglobine fœtale (HbF) ce qui a plusieurs conséquences. D'abord, l'HbF diminue la proportion et le contenu en HbS dans les globules rouges, réduisant les risques associés à l'HbS. Ensuite, l'HbF a une affinité pour l'oxygène supérieure à l'HbS, ce qui réduit la désoxyhémoglobine. Collectivement, ces deux raisons i) réduisent l'hémolyse, le risque de falciformation et les CVO, ii) améliorent le profil clinique des patients, et iii) augmentent la qualité et l'espérance de vie des patients. Toutefois, les conséquences sur le tissu musculaire de l'hydroxyurée (HU) restent inconnues à ce jour. **Le second objectif de ce projet sera de déterminer l'influence de l'HU sur les caractéristiques structurales, énergétiques et microvasculaires du muscle strié squelettique de patients drépanocytaires, testant l'hypothèse que les défauts observés chez des patients sans traitement seraient, à long termes, amoindris chez les patients traités.**

Si l'exercice intense est potentiellement dangereux pour le patient drépanocytaire (à cause de l'acidose associée à ce type d'exercice et à ses conséquences, *vide supra*), l'exercice d'endurance d'intensité modérée ne conduit pas à une hausse de la lactatémie ni à une acidose. Ainsi, l'exercice d'endurance ne semble pas comporter de risques majeurs pour le patient (Messonnier et al. *Med Sci Sports Exerc* 2019). Comme la répétition de ce type d'exercices (ce qui constitue un entraînement en endurance) a été montré bénéfique sur le plan structural, énergétique et microvasculaire dans une population de sujets sains (Messonnier et al. *Eur J Appl Physiol* 2001), nous avons récemment proposé ce type

d'entraînement à des patients drépanocytaires afin de tenter de contrecarrer les effets délétères de la drépanocytose sur leur muscle. Nos résultats ont montré des bénéfices directs pour les patients sur le plan musculaire (facteurs structurels et énergétiques), sur leur aptitude physique mais aussi sur leur qualité de vie (Gellen et al. *Lancet Haematol* 2018). Cette étude thérapeutique non-médicamenteuse randomisée contrôlée était (de fait) sur une faible cohorte de patients, très (en)cadrée (entraînement en centre) et limitée dans le temps (2 mois d'entraînement). Par ailleurs, étant la première étude de ce genre, les critères d'inclusion des patients étaient relativement restreints. **Le troisième et dernier objectif de ce projet sera de mettre en évidence les bienfaits/bénéfices directs d'un programme d'entraînement en endurance sur l'aptitude physique et la qualité de vie dans une large cohorte de patients drépanocytaires (étude multicentrique à l'échelle nationale) avec des profils cliniques divers. L'objectif final étant d'établir des recommandations d'activité physique dans le cadre de la drépanocytose et d'inclure l'activité physique dans la stratégie thérapeutique des patients drépanocytaires.**

Ce projet s'inscrit dans la continuité des recherches scientifiques déjà effectuées par le laboratoire chez des patients drépanocytaires, en partenariat avec Saint-Etienne (LIBM et CHU), Créteil (Inserm, Centre de référence et CHU) et Marseille (CNRS et CHU), et dont certaines publications sont listées ci-dessous.

- [Physiological evaluation for endurance exercise prescription in sickle cell disease](#), Messonnier LA, Gellen B, Lacroix R, Peyrot S, Rupp T, Mira J, Peyrard A, Berkenou J, Galactéros F, Bartolucci P, Féasson L. *Med Sci Sport Exerc*. 2019 In press
- [Moderate-intensity endurance-exercise training in patients with sickle-cell disease without severe chronic complications \(EXDRE\): an open-label randomised controlled trial](#). Gellen B, Messonnier LA, Galactéros F, Audureau E, Merlet AN, Rupp T, Peyrot S, Martin C, Féasson L, Bartolucci P; EXDRE collaborative study group. *Lancet Haematol*. 2018 Nov;5(11):e554-e562
- [How Sickle Cell Disease Impairs Skeletal Muscle Function: Implications in Daily Life](#). Merlet AN, Chatel B, Hourdé C, Ravelojaona M, Bendahan D, Féasson L, Messonnier LA. *Med Sci Sports Exerc*. 2019 Jan;51(1):4-11.
- [Do we have to consider acidosis induced by exercise as deleterious in sickle cell disease?](#) Chatel B, Messonnier LA, Bendahan D. *Exp Physiol*. 2018 Sep;103(9):1213-1220.
- [Evidence for a profound remodeling of skeletal muscle and its microvasculature in sickle cell anemia](#). Ravelojaona M, Féasson L, Oyono-Enguélé S, Vincent L, Djoubairou B, Ewa'Sama Essoue C, Messonnier LA. *Am J Pathol*. 2015 May;185(5):1448-56
- [Remodeling of skeletal muscle microvasculature in sickle cell trait and alpha-thalassemia](#). Vincent L, Féasson L, Oyono-Enguélé S, Banimbek V, Denis C, Guarneri C, Aufradet E, Monchanin G, Martin C, Gozal D, Dohbobga M, Wouassi D, Garet M, Thiriet P, Messonnier L. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010 Feb;298(2):H375-84

6. CANDIDAT / APPLICANT :

English speakers are welcome and are incited to contact directly L Messonnier (see below for contact information)

Le/la candidat(e) recherché(e) devra faire preuve de connaissances approfondies dans son domaine d'étude, de maîtriser ou rapidement acquérir les techniques nécessaires à l'avancée des travaux, de réflexion, d'autonomie, de qualités rédactionnelles, d'adaptation à différents environnements (les travaux impliquent plusieurs équipes), d'une certaine mobilité, d'une volonté de communiquer/partager, et de sociabilité.

7. FINANCEMENT DE LA THESE : *Le contrat doctoral fixe une rémunération principale, indexée sur l'évolution des rémunérations de la fonction publique : depuis le 1er février 2017, elle s'élève à 1768,55 euros bruts mensuels pour une activité de recherche seule. Des heures d'enseignements peuvent être effectuées dans la limite de 64 heures eqTD.*

8. MODALITES DE CANDIDATURE / APPLICATION :

Prendre contact le plus rapidement possible avec le directeur de thèse (*voir contact ci-dessous*) et lui fournir i) CV, ii) lettre de motivation, iii) relevé de notes du M2 si possible/disponible, et iv) relevés de notes du M1 et des années de licence.

Le/la candidat(e) devra avoir pris contact et donné les éléments au plus tard le 22 mai 2019

Applicants are encouraged to contact PhD supervisor as soon as possible and to provide i) CV, ii) cover letter, iii) transcript of marks of bachelor and master degrees.

Applicant should be in contact with PhD supervisor and have provided the required documents by May 22 2019

9. CONTACT :

Pr. Laurent Messonnier – LIBM – Université Savoie Mont Blanc

Tél : +33 4 79 75 81 85 or 04 79 75 81 85 Email : laurent.messonnier@univ-smb.fr Skype : laurent.messonnier.labo