**Stage de recherche MASTER I - IMAS**

**Année universitaire 2021-2022**

**Encadrement :** Pr Philippe Obert

**Title : Effect of vitamin D3 supplementation on regional myocardial function by deformation imaging at rest and under stress dobutamine in type II diabetes.**

**Titre du projet :** Effet d’une supplémentation en vitamine D3 sur la fonction régionale myocardique évaluée par imagerie de déformation au repos et en condition de stress dans le diabète de type II.

**Rationnel théorique et objectifs.**

De nombreuses études épidémiologiques rapportent une prévalence accrue de la déficience en vitamine D dans le diabète de type 2 (Scragg et al. 2004, Isaia et al 2001, Kirii et al 2009, Svoren et al 2009, Mattila et al 2007, Hilger et al. 2014, Rejnmark et al 2017 pour revue). Une méta-analyse conduite sur 76000 sujets a démontré qu’il existait une association inverse et significative entre les taux circulants de vitamine D (e.g. 25-OH-D) et le risque de développer un diabète de type 2 (Song et al 2013). La vitamine D pourrait être impliquée dans le développement et la progression du diabète au travers de ses effets sur les cellules β-pancréatiques, l’insulino-résistance et l’inflammation (Harris et al. 2012; Xuan et al. 2013).

De faibles niveaux de vitamine D sont associés à un risque accru de maladies cardiovasculaires, incluant la coronaropathie, l’insuffisance cardiaque, l’hypertension et les cardiopathies hypertrophiques (pour revue Majeed 2017, Rai et Agrawal, 2017). Le récent essai contrôlé randomisé VINDICATE rapporte qu’une supplémentation d’une année en vitamine D améliore la fonction cardiaque chez des patients en insuffisance cardiaque chronique (Witte et al 2016). Une méta-analyse récente chez des patients diabétiques ou présentant une intolérance au glucose a montré amélioration significative post-supplémentation de la glycémie à jeun et de la résistance à l'insuline (George et al, 2012). Une réduction significative du syndrome métabolique, un facteur de risque de développement du diabète, est par ailleurs documentée en lien avec une amélioration du statut en vitamine D sur une cohorte de 6680 volontaire suivis pendant 5 ans (Pham et al 2015).

Après synthétise au niveau de la peau, ou absorption intestinale, la vitamine D subit deux hydroxylations successives, hépatique, puis rénale, et se transforme en son métabolite actif : la 1,25-OH-2 qui agit au niveau des tissus par l’intermédiaire d’un récepteur spécifique intranucléaire, le VDR, pour « Vitamin D Receptor ». La 1,25 –OH-2 régule l’expression de près de 500 gènes ; en dehors de l’os, du cartilage et de l’intestin, qui sont les cibles privilégiées, de nombreux autres tissus tels le myocarde, ou les cellules de l’immunité sont concernés (Pike et al 2017). Un effet de la vitamine D sur la santé cardiovasculaire est biologiquement plausible, car l'enzyme 25OHD-1α-hydroxylase, qui hydrolyse la 25-OH-D en 1,25-OH-2, la forme active, ainsi que le VDR ont été identifiés au niveau des cellules musculaires lisses vasculaires, des cardiomyocytes, ainsi que des artères coronaires (Schantz and Manson 2014, Pike et al 2017). Des études in vivo chez l'animal sain carencé en vitamine D (Weischsar et al 1987, Gupta et al. 2012), ou encore présentant une déficience globale du VDR (Glenn et al 2015) ou une déficience du VDR spécifique aux cardiomyocytes (Chen et al 2011) ont révélé une hypertrophie cardiaque associée à une augmentation de la taille des cardiomyocytes, ainsi qu’une dysfonction cardiaque globale. Assalin et al (2013) ont étudié l'effet de la carence en vitamine D sur le métabolisme, la morphologie et la fonction cardiaque chez le rat. Ces chercheurs ont trouvé une association significative entre la carence en vitamine D et l'inflammation cardiaque, le stress oxydatif, les modifications du métabolique énergétique, l'hypertrophie cardiaque, le remodelage auriculaire et ventriculaire gauche (VG) associé à la fibrose et l’apoptose, et la dysfonction systolique ventriculaire gauche. Chez le rat ou la souris diabétique, une supplémentation chronique en vitamine D améliore le remodelage cardiaque, via une réduction de l’inflammation tissulaire, de la fibrose et de l’apoptose (Lee et al 2014, Wang et al 2014, Fan et al, 2015, Zengh et al 2017), et limite l’hypertrophie et la fibrose interstitielle cardiaques et améliore la fonction cardiaque par des mécanismes impliquant son récepteur VDR et activant les voies de l'autophagie (Wei et al 2017). Des résultats similaires sur le remodelage cardiaque favorable sont également décrits dans le diabète après activation pharmacologique du VDR (Fuji et al 2015). De façon très intéressante, dans le diabète chez l’homme Chen et al (2014) ont récemment rapportés une exacerbation de la dysfonction longitudinale ventriculaire gauche évaluée par imagerie de déformation chez les patients déficients en vitamine D par rapport à ceux présentant un statut vitaminique normal. Egalement, chez des individus déficients en vitamine D libres de toute pathologie cardiovasculaire, mais non diabétiques, le statut en vitamine D apparait comme un contributeur indépendant de la fonction régionale myocardique et une supplémentation de 3 mois améliore la fonction myocardique (Sunbul et al 2015).

Les effets cardioprotecteurs de la vitamine D pourraient passer en partie par une réduction de l’inflammation et du stress oxydatif, lesquels sont exacerbés dans le diabète. Plusieurs études cliniques ont montré une association inverse entre les niveaux de 25-OH-D et divers marqueurs d’inflammation (TnF-α, IL-6, MCP1, …) au plan systémique, ainsi qu’au niveau du tissu adipeux viscéral, incluant le tissu adipeux épicardique (Deluca and Cantorna 2001, Dozio et al, 2014, Norman and Powell, 2014, Dakshinamurti 2015). Des effets significatifs d’une supplémentation sont par ailleurs établis sur les principaux marqueurs de l’inflammation, au travers d’une modulation de la voie de signalisation NF-KB (Marcotorchino et al. 2012, Mutt et al 2012, Giulietti et al 2017, Zangh et al 2012, Norman and Powell, 2014, Dakshinamurti 2015) ainsi que du stress oxydatif (Dong et al 2012,Polidoro et al 2013).

**A notre connaissance, à ce jour aucune étude n’a documentée dans le diabète les effets d’une supplémentation en vitamine D chez des patients initialement déficients sur la fonction régionale myocardique.**

L’objectif scientifique du projet est donc d’évaluer les effets d’une supplémentation de 3 mois en vitamine D3 sur la fonction régionale myocardique systolique et diastolique évaluée par échocardiographie en mode imagerie de déformation (2D-strain) dans deux conditions : au repos et sous stress induit par un agent pharmacologique bêtamimétique (e.g. la dobutamine). après IDM.

L’hypothèse principale de ce travail est que les propriétés intrinsèques de contractilité et relaxation myocardiques, estimées à partir du recueil des paramètres de l’imagerie de déformation, seront améliorées après la prise en charge et ce indépendamment du statut glycido-lipidique et de la résistance à l’insuline.

**Présentation équipe d’accueil.**

Le Laboratoire de Pharm-écologie Cardiovasculaire (EA4278) est affilié à l'Université d'Avignon. Les thématiques de ce laboratoire sont principalement centrées sur l'étude des dysfonctions cardiaques et vasculaires et leurs prévention et réhabilitation par l’activité physique.

**Profil du candidat**

Master 1 recherche (STAPS, biologie, médecine, kiné)

Connaissances en physiologie et physiopathologie du système cardiovasculaire.

Le candidat sera notamment en charge de l’analyse post-processing de la morphologie et de la fonction myocardique à des techniques d’imagerie de déformation. Il sera également formé sous échocardiographie de haute résolution à la réalisation d’un bilan cardiaque.