



Docteur Pascale RICHARD
Hôpital La Pitié salpêtrière

TITRE : APPLICATION DES TECHNIQUES DE SÉQUENÇAGE A HAUT DÉBIT AU DIAGNOSTIC GENETIQUE DES CARDIOMYOPATHIES

RESUME : Les cardiomyopathies sont des atteintes du muscle cardiaque caractérisées par une importante hétérogénéité phénotypique et génétique. Quatre groupes cliniques sont individualisés : cardiopathies hypertrophiques (CMH), dilatées (CMD), restrictives (CMR) et dysplasies ventriculaires droites arythmogènes (DVDA). S'y ajoutent les non compaction du ventricule gauche (NCVG) et les cardiomyopathies métaboliques.

Sur le plan génétique, de nombreux gènes sont décrits codant pour des protéines sarcomériques, du desmosome, des filaments intermédiaires.....) avec des fréquences d'implication pouvant aller de 25% à <0.1%.

Plusieurs de ces gènes sont impliqués dans plusieurs phénotypes et +/- 10% des familles présentent des mutations dans plusieurs de ces gènes. Il paraît donc nécessaire dans un contexte de diagnostic et de conseil génétique de pouvoir réaliser, dans ces différentes présentations cliniques, le séquençage de plusieurs gènes de façon systématique.

Le projet vise à évaluer la faisabilité des technologies de séquençage haut débit (Next-Generation Sequencing, NGS) qui permettent d'analyser simultanément entre 40 et 50 gènes en une seule fois pour 1 patient. La mise au point de cet outil diagnostique innovant et performant permettra une nouvelle approche du diagnostic moléculaire de ces pathologies avec une extension du spectre des gènes impliqués permettant de mieux appréhender les mécanismes physiopathologiques à l'origine des cardiomyopathies et de leur évolution. L'identification de gènes modificateurs ou de variants modificateurs pouvant avoir un rôle dans la sévérité et l'évolution phénotypique de ces maladies.

L'ensemble de ces aspects concourt à une meilleure prise en charge des patients tant sur le plan clinique (prédiction de l'évolution de la maladie donc prise en charge médicale adaptée) et sur le plan du conseil génétique chez les apparentés des patients.