

Adeline Goudal, Matilde Karakachoff, Pierre Lindenbaum, Estelle Baron, Stéphanie Bonnaud, Adrien Foucal, Aurélie Thollet, Florence Kyndt, Stéphane Bezieau, Jean-Jacques Schott, Vincent Probst, Julien Barc

La cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) est une pathologie cardiaque héréditaire. Il s'agit d'une cardiopathie dans laquelle les cardiomyocytes sont progressivement remplacés par du tissu fibro-adipeux. Cette masse adipeuse empêche la conduction cardiaque et entraînent des tachycardies ventriculaires. L'arrêt cardiaque peut être la première manifestation de cette pathologie, notamment chez les jeunes sportifs. Environ 50 % des cas, diagnostiqués selon les critères de la Task Force, sont porteurs d'une variation génétique pathogène dans les gènes codant pour des protéines desmosomales et plus rarement non desmosomales. Ces desmosomes sont responsables de l'adhésion entre les cardiomyocytes et donc de l'intégrité du myocarde. L'interprétation de ces variants reste un challenge. La différenciation entre les variants pathogènes et bénins est ardue en raison du manque d'études fonctionnelles confirmant la pathogénicité des variants mais aussi de la pénétrance incomplète de cette pathologie.

Les objectifs sont multiples. Tout d'abord, nous estimerons la prévalence des gènes associés à la CAVD au sein d'un groupe de cas index atteints de cette cardiopathie. Ensuite, nous évaluerons la pertinence de ces gènes dans le diagnostic moléculaire de cette maladie. Enfin, nous analyserons la relation génotype-phénotype de ces patients.

Après extraction de l'ADN sur sang total de 189 cas index CAVD positifs, nous effectuons du séquençage haut-débit sur un panel de 71 gènes (incluant 11 gènes associés à la CAVD) associés aux cardiopathies héréditaires. Selon les recommandations internationales de 2015, nous classons nos variants en 5 classes de pathogénicité par le développement d'un outil bioinformatique. Nous calculerons la prévalence des gènes associés à la CAVD au sein de notre population. Ensuite, grâce à des tests statistiques d'enrichissement, nous évaluerons s'il existe un enrichissement en variants rares dans les gènes associés à notre pathologie chez nos patients comparé à la population générale et nous testerons si des gènes associés précédemment à d'autres arythmies et cardiomyopathies sont associés à la CAVD.

L'interprétation des variants est primordiale pour le screening des cas index et leurs familles. En effet, le dépistage moléculaire de cette cardiomyopathie permet de stratifier le risque de mort subite et de réaliser une prise en charge clinique le plus précocement possible.