



HABILITATION A DIRIGER DES RECHERCHES

Date de la soutenance : **1 juillet 2026**

Nom de famille et prénom de l'auteur : **Monsieur JANIN Alexandre**

Titre des travaux : *Pathologies cardiaques héréditaires à risque de mort subite : de l'amélioration du rendement du diagnostic moléculaire aux mécanismes physiopathologiques*

Résumé



Les pathologies cardiaques héréditaires à risque de mort subite constituent un enjeu majeur de santé publique, en particulier chez les sujets jeunes, où elles représentent une cause importante de mortalité cardiaque inexpliquée. Ces affections, dominées par les cardiomyopathies et les troubles du rythme cardiaque héréditaires, sont liées à des anomalies génétiques impliquant de nombreux gènes, affectant des structures et fonctions cellulaires variées telles que le sarcomère, la lamina nucléaire, l'homéostasie calcique ou encore le cytosquelette. Ce travail de recherche s'inscrit dans une démarche intégrative associant diagnostic moléculaire et recherche translationnelle, avec pour objectif de mieux comprendre les bases génétiques et physiopathologiques de ces maladies, tout en améliorant l'interprétation des variants identifiés en pratique clinique.

Un premier axe de recherche porte sur les mécanismes physiopathologiques des laminopathies cardiaques et musculaires. Les travaux réalisés ont mis en évidence, à partir de modèles cellulaires et de données issues de patients, une dérégulation de la voie BMP impliquant notamment une diminution de BMP4 et une surexpression de SMAD6.

Un second axe concerne l'identification et la caractérisation fonctionnelle de variants de signification incertaine impliqués dans les pathologies cardiaques héréditaires à risque de mort. Ces travaux ont par exemple permis d'explorer le caractère pathogène de variants introniques profonds pathogènes dans plusieurs gènes majeurs dans, notamment, les cardiomyopathies hypertrophiques. Ils ont également permis l'exploration de variations faux-sens par des modèles de transfection transitoire, d'édition génique de lignées cellulaire ou du ver *Caenorhabditis elegans*.

Mes perspectives à court et moyen terme de recherche s'articulent autour de l'étude des cardiomyopathies liées au gène MYH7, en combinant des modèles in vivo et cellules souches induites pluripotentes. Ce double modèle permet ainsi d'envisager le développement d'approches thérapeutiques innovantes basées sur le silencing allélique. En parallèle, une autre perspective de recherche s'attache à l'exploration d'autres régions non codantes du génome que les introns (régions 5' et 3' non traduites notamment) pour réduire la proportion de variants de signification incertaine.

Ce travail s'inscrit dans une démarche profondément translationnelle et tournée vers la médecine personnalisée. Il vise à améliorer la compréhension des mécanismes moléculaires des pathologies cardiaques héréditaires à risque de mort subite, à améliorer le rendement du diagnostic moléculaire en augmentant la proportion de variants caractérisés comme pathogènes et également à ouvrir la voie à de nouvelles stratégies thérapeutiques.