

UNIVERSITÉ DE LILLE
UFR3S-MÉDECINE
Année : 2024-2025

**THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE**

**Syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hypermobilité articulaire
lié au gène *TAB2* : élaboration d'un Protocole National de Diagnostic et de
Soins**

Présentée et soutenue publiquement le 02 octobre 2025 à 14h
au Pôle Formation
par Vivien **CUVELIER**

JURY

Président :

Madame le Professeur Florence PETIT

Assesseurs :

Madame le Docteur Luisa MARSILI

Monsieur le Docteur Jean-Benoît BAUDELET

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jamal GHOUIMID

AVERTISSEMENT

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

TABLE DES ABBREVIATIONS	1
RESUME	3
INTRODUCTION.....	5
I. Les maladies rares en France	5
II. Syndrome lié au gène <i>TAB2</i>	7
III. Gène <i>TAB2</i>	11
1. Le complexe TAK1-TABs	11
2. TAK1-binding protein 2 (<i>TAB2</i>).....	14
a. Rôle dans le développement hépatique.....	14
b. Rôle dans le développement et le fonctionnement cardiaque	15
IV. Objectif	17
MATERIEL ET METHODE	18
I. Revue de la littérature (Figure 5).....	18
II. Données manquantes	19
III. Analyse statistique.....	19
IV. Rédaction du PNDS	20
RESULTATS.....	21
I. Populations étudiées	21
II. Variants rapportés	22
1. Délétion 6q25.....	22
2. Variants ponctuels de <i>TAB2</i>	25
III. Manifestations cliniques	26
1. Système cardiovasculaire.....	26
a. Valvulopathie	27
b. Atteinte malformative	29
i. Shunt gauche-droite	29
ii. Cardiopathie obstructive	30
iii. Cardiopathie cyanogène non obstructive	30
iv. Cardiomyopathie (CMP)	31
v. Troubles du rythme et de la conduction cardiaque	32
vi. Dilatations vasculaires	32
2. Particularités morphotypiques	32
3. Retard de croissance.....	33
4. Hyperlaxité articulaire et atteinte musculo-squelettique	35
5. Développement psychomoteur	36
6. Anomalies ophtalmologiques.....	37
7. Anomalies bucco-dentaires	37
8. Atteinte digestive	38
9. Atteinte auditive	38
10. Autres atteintes.....	38
IV. Manifestations fœtales	38
V. Comparaison des SNV.....	39
DISCUSSION	42
CONCLUSION	48
ANNEXES	49
REFERENCES.....	53

TABLE DES ABBREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AURAGEN : Auvergne-Rhône-Alpes Génomique

CIV : Communication Inter-Ventriculaire

CMD : Cardiomyopathie Dilatée

CMP : Cardiomyopathie

CNV : Copy Number Variation

CCMR : Centre de Compétence Maladie Rare

CPDPN : Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal

CRM : Centre de Référence Maladie Rare

DS : Déviation standard

DPI : Diagnostic Pré-Implantatoire

DPN : Diagnostic Prénatal

DPNNI : Diagnostic Prénatal Non Invasif

ECG : Electrocardiogramme

ET : Ecart-type

FSMR : Filière de Santé Maladie Rare

HAS : Haute Autorité de Santé

IKK : I κ B kinases

KD : Knockdown

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

ORL : Oto-Rhino-Laryngologiste

PFMG 2025 : Plan France Médecine Génomique 2025

PND : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PNMR : Plan National Maladies Rares

RCIU : Retard de Croissance Intra-Utérin

SED : Syndrome d'Ehlers-Danlos

SeqOIA : Sequencing Omics, Information Analysis

SNP : Single Nucleotide Polymorphism

SNV : Single Nucleotide Variant

SV : Structural Variant

TAB2 : TGF-beta Activated Kinase 1 Binding Protein 2

RESUME

Syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hypermobilité articulaire lié au gène *TAB2* : élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins

Introduction. Le syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hyperlaxité articulaire lié à l'haploinsuffisance de *TAB2* est une entité clinique récemment individualisée. Bien que les signes cardinaux aient été décrits dans la littérature, les données restent encore partielles, limitant la caractérisation du spectre phénotypique et la mise en place de recommandations de prise en charge.

Objectif. Ce travail a pour objectif de réaliser une revue exhaustive de la littérature afin de préciser les manifestations cliniques et les particularités génétiques associées aux variants pathogènes de *TAB2*, d'explorer les corrélations génotype-phénotype, et de fournir un support scientifique à l'élaboration d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS).

Méthodes. Une revue systématique de la littérature a été conduite sur PubMed jusqu'au 1er juillet 2025. Les cas rapportés ont été inclus si un variant pathogène ou probablement pathogène entraînant une haploinsuffisance de *TAB2* était identifié (variant ponctuel ou remaniement de structure). Les données cliniques ont été extraites et comparées selon le type de variant (SNV vs SV ; tronquants vs faux-sens). Les analyses statistiques ont été réalisées avec ajustement selon la méthode de Benjamini-Hochberg pour limiter les faux positifs.

Résultats. Au total, 145 patients issus de 91 familles ont été inclus. La majorité présentait une cardiopathie (88,3%), principalement valvulaire (68,3%). Les autres manifestations fréquentes étaient les particularités du visage (71%), le retard statural (57,2%) et l'hyperlaxité ligamentaire

(42,1%). Les variants de structure étaient associés à un retard de croissance intra-utérin et postnatal significativement plus fréquent, ainsi qu'à davantage de retard psychomoteur. À l'inverse, les variants ponctuels de *TAB2* étaient plus souvent associés à une hyperlaxité. Parmi ceux-ci, les variants tronquants entraînaient plus fréquemment un retard statural que les variants faux-sens, pouvant être expliqué par une haploinsuffisance partielle nécessitant des explorations complémentaires. Des atteintes plus rares (anomalies ophtalmologiques, auditives, digestives ou respiratoires) complètent le spectre clinique.

Conclusion. Cette revue, la plus large réalisée à ce jour sur ce syndrome lié à l'haploinsuffisance de *TAB2*, met en évidence une grande variabilité phénotypique mais confirme le caractère cardinal des atteintes cardiaques, staturales, de l'hyperlaxité et des particularités morphotypiques. Elle apporte des arguments en faveur de corrélations génotype-phénotype et permet de proposer des recommandations de diagnostic, de prise en charge et de suivi dans le cadre du PNDS. Ce travail contribue ainsi à améliorer la reconnaissance et la prise en charge de cette pathologie rare.

INTRODUCTION

I. Les maladies rares en France

Les maladies rares constituent un enjeu majeur de santé publique en France et à l'échelle mondiale. Par définition, une maladie est dite rare lorsqu'elle touche moins d'une personne sur 2000 dans la population générale. Environ 7 000 à 8 000 maladies rares sont aujourd'hui décrites, et on estime qu'elles concernent environ 3 millions de personnes en France (soit 4,5% de la population).

Parmi ces maladies rares, celles d'origine génétique occupent une place prépondérante : plus de 80 % des maladies rares, qu'elles soient monogéniques (environ 5000 gènes identifiés en pathologie), chromosomiques ou multifactorielles. Ces pathologies, souvent complexes, associent des atteintes multisystémiques (pathologies syndromiques), un début précoce des symptômes (souvent dès l'enfance), et une évolution chronique, responsable d'un handicap. Le diagnostic peut être difficile, tant en raison de la rareté des pathologies que de l'hétérogénéité phénotypique ou encore l'accès aux nouvelles techniques diagnostiques, ce qui expose les patients à une errance diagnostique d'en moyenne de 5 ans.

Devant ces enjeux, les pouvoirs publics français ont développé depuis les années 2000 une politique de santé structurée en faveur des maladies rares. Trois plans nationaux successifs ont été déployés :

- **Le premier Plan National Maladies Rares (PNMR 2005-2008)** a permis de structurer l'offre de soins nationale autour de 131 centres de référence maladies rares (CRMR) et de plus de 500 centres de compétences maladies rares (CCMR) pour la prise en charge de proximité, tout en renforçant la visibilité des maladies rares dans le système de santé, notamment par la promotion d'Orphanet comme portail de référence public pour l'information sur les maladies rares.

- **Le deuxième PNMR (2011-2016)** a consolidé les acquis du premier plan et a permis la labellisation de 23 filières de santé maladies rares (FSMR) (Annexe 1) réunissant l'ensemble des professionnels participant aux diagnostics, aux soins et à la recherche mais aussi les associations de patients impliquées dans un groupe homogène de maladies rares.
- **Le troisième PNMR (2018-2023)** a visé à permettre un diagnostic rapide pour chacun afin de réduire l'errance et l'impasse diagnostique en mettant un accent particulier sur le diagnostic génétique précoce, l'accès équitable aux soins et l'amélioration du parcours de vie.

En parallèle de ce troisième plan, le Plan France Médecine Génomique 2025 (PFMG 2025) a pour but de permettre l'accès au séquençage de génome pour tout patient atteint de maladie rare. Il repose sur la mise en place de deux plateformes génomiques à visée diagnostique, utilisant le séquençage à très haut débit : SeqOIA (Paris) et AURAGEN (Lyon).

Dans ce contexte, le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) représente un outil stratégique essentiel. Élaboré selon les recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS), le PNDS vise à homogénéiser la prise en charge des patients atteints de maladies rares, en définissant les bonnes pratiques, les examens recommandés, le calendrier de suivi et les ressources mobilisables pour le patient et sa famille. Il constitue une référence nationale pour les professionnels de santé, les Maisons Départementales pour les Personnes Handicapées (MDPH), les structures médico-sociales et les patients eux-mêmes.

L'élaboration d'un PNDS nécessite une connaissance fine de la pathologie, une revue exhaustive de la littérature scientifique et une analyse critique des cas publiés, en particulier pour les maladies ultra-rares, dont les données cliniques sont encore fragmentaires. C'est dans cet esprit que s'inscrit ce travail, centré sur le syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hyperlaxité articulaire, lié aux anomalies du gène *TAB2*, récemment reconnu comme une entité pathologique à part entière.

II. Syndrome lié aux variants tronquant le gène *TAB2*

Avant l'identification de la cause moléculaire de la pathologie, la première description d'un patient présentant une haploinsuffisance de *TAB2* a été faite en 2006. La patiente présentait une communication interventriculaire (CIV), un retard de croissance staturo-pondéral associé à un retard d'âge osseux, un léger retard des acquisitions et une dysmorphie faciale. L'analyse chromosomique a révélé délétion interstitielle 6q25 d'environ 7 mégabases (1). Par la suite l'accumulation d'observations de patients avec phénotype comparable et délétion au locus 6q25 a permis d'identifier une région minimale critique, présente chez tous les patients. Ce n'est qu'en 2010 que *TAB2* a été identifié comme responsable des malformations cardiaques des délétions 6q25 (2).

La sensibilité à l'haploinsuffisance de *TAB2*, définie comme une situation dans laquelle le produit d'un allèle, bien qu'actif, est synthétisé en quantité insuffisante pour le fonctionnement normal de la cellule, a ensuite été montrée chez le zebrafish, par knockdown (KD) spécifique de *tab2*, avec apparition de malformations cardiaques lorsqu'une réduction d'environ 50% de son expression était réalisée (2). Ce mécanisme physiopathologique se rencontre fréquemment dans les pathologies génétiques de transmission autosomique dominante (3). De plus, l'analyse des points de cassure chez trois individus d'une même famille présentant des malformations cardiaques congénitales et une translocation équilibrée t(2;6)(q21;q25) a permis de montrer qu'un des points de cassure interrompait *TAB2*, soutenant le rôle de ce dernier dans le phénotype observé (2). Enfin, à la suite de son identification, son séquençage a été réalisé chez 402 patients présentant des malformations de la voie d'éjection, et deux variants présents à l'état hétérozygote ont été identifiés chez deux patients présentant uniquement des malformations cardiaques (2).

Ainsi, trois grandes catégories de variations génomiques ont été identifiées comme responsables du syndrome :

- Variation du nombre de copies (CNV) en 6q25 emportant le gène *TAB2*

- Translocation équilibrée avec point de cassure localisé dans *TAB2*
- Variations ponctuelles (SNV) du gène *TAB2*

La pénétrance de cette pathologie est complète, mais une grande variabilité phénotypique peut être observée, aussi bien en intra- qu'en inter-familial. Cette variabilité pourrait être en partie expliquée par l'implication d'autres gènes, notamment dans le cas des CNVs qui seraient associés à une fréquence augmentée de troubles du neurodéveloppement (4). Les CNVs identifiés chez ces patients sont non récurrents, c'est-à-dire que les points de cassures retrouvés ne sont pas identiques d'un patient à l'autre comme cela est le cas pour d'autres pathologies (syndrome de délétion 22q11.2, syndrome de Williams-Beuren, etc.) (5,6).

Selon certains auteurs (7), cette variabilité pourrait aussi s'expliquer par le type de variant ponctuel, notamment de leur conséquence protéique. Un variant ponctuel est une modification de la séquence d'ADN, comparée à un génome de référence. En dehors de certaines exceptions (8,9) et par opposition aux polymorphismes de l'ADN (SNP) dont la prévalence en population générale est de plus de 1%, les variants ponctuels observés dans les maladies rares sont rares, voire privés (10). Différents types de variants ponctuels existent dont les conséquences sur le transcrit et la protéine varient, et peuvent être : une substitution d'un nucléotide par un autre, des petites délétions (del), insertions (ins) ou délétion-insertion (delins). Les variants pathogènes peuvent engendrer des protéines tronquées, avec l'apparition d'un codon stop prématuré (non-sens ou décalage du cadre de lecture) ou des anomalies d'épissage (variant d'épissage), mais également des protéines dont la séquence d'acides aminés, et donc la structure, a été modifiée (faux-sens, insertion, délétion, delins) (5).

Les premières descriptions de patients présentant un variant ponctuel (SNV) de *TAB2* l'associaient à une atteinte cardiaque isolée mais multiple avec notamment des malformations et une ou plusieurs atteinte(s) valvulaire(s) (2,11). Par la suite, plusieurs familles ont été décrites

avec des manifestations cardiaques mais aussi extra-cardiaques telles que des retards staturaux, une hyperlaxité ligamentaire, des particularités du visage mais également des troubles du neurodéveloppement (4,12–16). Ces variants sont pour la grande majorité des variants tronquants, responsables d'une diminution de 50% de la synthèse protéique (2). Plus récemment, des auteurs ont suggéré que certains variants faux-sens seraient associés à une plus grande fréquence de trouble du neurodéveloppement et, à l'inverse, une plus faible fréquence des manifestations cardiaques (7). L'hypothèse d'une haploinsuffisance partielle de ces variants est suggérée, mais difficile à confirmer au regard de l'effectif réduit, d'autant plus que le phénotype attendu serait plutôt atténué comparativement aux variants tronquants (7,17,18).

Ainsi, le phénotype des patients porteurs d'un variant de *TAB2* a été précisé dans une série de 72 patients, rapportant la multiplicité des atteintes cardiaques possibles mais également de nombreuses autres atteintes extra-cardiaques (Tableau 1).

Tableau 1 : Prévalence des signes cliniques du syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hypermobilité articulaire lié aux variants de *TAB2* dans une série de 72 patients, adapté de A. Engwerda et al. *European Journal of Human Genetics*, 2021 (3)

SNV : variant ponctuel de *TAB2*; SV : variant de structure comprenant *TAB2*.

Variable	SV n = 36	SNV n = 36	Total n = 72
Atteinte cardiaque (%)	91,7	88,9	90,3
Dysmorphie (%)	91,7	72,2	81,9
Retard statural (%)	86,1	52,8	69,4
Atteinte du tissu conjonctif (%)	52,8	55,6	54,2
Hypermobilité articulaire (%)	41,7	44,4	43,1
Retard de développement (%)	52,8	11,1	31,9
Hypotonie (%)	47,2	11,1	29,2
Surdité (%)	16,7	27,8	22,2

Les mêmes auteurs rapportent une présentation clinique et une dysmorphie comparables au **syndrome de Noonan**, en faisant de celui-ci le diagnostic différentiel principal (Annexe 2).

L'incidence de ce dernier est en revanche bien plus élevée, estimée entre 1:1000 et 1:2500 naissances (19), et associe un retard de croissance le plus souvent post-natal, une cardiopathie (malformative ou cardiomyopathie hypertrophique), une dysmorphie évocatrice mais aussi une prédisposition à certains cancers (20). Le **syndrome cardio-spondylo-carpo-facial** est un autre diagnostic différentiel associant retard de croissance de début anténatal, hyperlaxité, anomalies cardiaques à type de défaut septal et/ou dysplasie valvulaire, brachydactylie, fusion du carpe/tarse, anomalies vertébrales, surdité de transmission et particularités du visage. Il est lié à des variations hétérozygotes du gène *MAP3K7 (TAK1)*, partenaire moléculaire de *TAB2* (21–23). Dans certains cas, où la présentation clinique pourra faire évoquer en première intention une pathologie du tissu conjonctif :

- Le **syndrome d'Ehlers-Danlos** (SED) lorsque l'hyperlaxité et les anomalies cutanées sont au premier plan. Treize types existent, associant à des degrés variables hyperlaxité articulaire, fragilité des tissus conjonctifs, hyper-élasticité cutanée et autres signes associés. Leur prévalence d'ensemble est estimée à 1:5000. L'atteinte cutanée est plus sévère dans le SED que dans le syndrome d'anomalie cardiaque – petite taille – hypermobilité articulaire lié à un variant du gène *TAB2*, et sera un élément majeur pour en faire la distinction. La transmission du SED est le plus souvent autosomique dominante, bien que des formes autosomiques récessives existent. Une vingtaine de gènes est impliqué dans le SED (24).
- Le **syndrome de Marfan**, lié au gène *FBN1*, de transmission autosomique dominante, se caractérise par une atteinte cardiaque à type de dilatation de la racine de l'aorte progressive, pouvant s'associer à un prolapsus mitral, une atteinte ophtalmologique (myopie forte, ectopie du cristallin) et musculo-squelettique. Ces patients présentent un risque accru de dissection aortique (25,26).
- Le **syndrome de Loeys-Dietz** pourra être évoqué devant une atteinte valvulaire et/ou vasculaire associée(s) aux anomalies musculosquelettiques et/ou une fente palatine. Six sous-types existent, chacun étant associé à des altérations hétérozygotes dans les gènes

TGFBR1, *TGFBR2*, *SMAD3*, *TGFB2*, *TGFB3* et *SMAD2* et a des associations syndromiques différentes. Le retard de croissance, la dysmorphie, et les difficultés développementales sont des éléments qui ne sont habituellement pas retrouvés chez ces patients (27).

Enfin, dans les **filaminopathies A** (*FLNA*) liées aux variants perte de fonction, une dysplasie (poly)valvulaire avec dégénérescence myxomateuse progressive peut être observée. Elle peut être isolée et associée aux variants faux-sens p.(Gly288Arg), p.(Pro637Gln), p.(Val711Asp), p.(His743Pro) et à la délétion p.(Val761_Gln942del), ou syndromique associant à des degrés variables une hétérotopie nodulaire périventriculaire, une hypermobilité articulaire, une atteinte cutanée, une pathologie pulmonaire, une atteinte digestive et/ou hématologique. Les filaminopathies A sont de transmission liée à l’X, de phénotype plus sévère voire létal chez le garçon pour les variants perte de fonction (28,29).

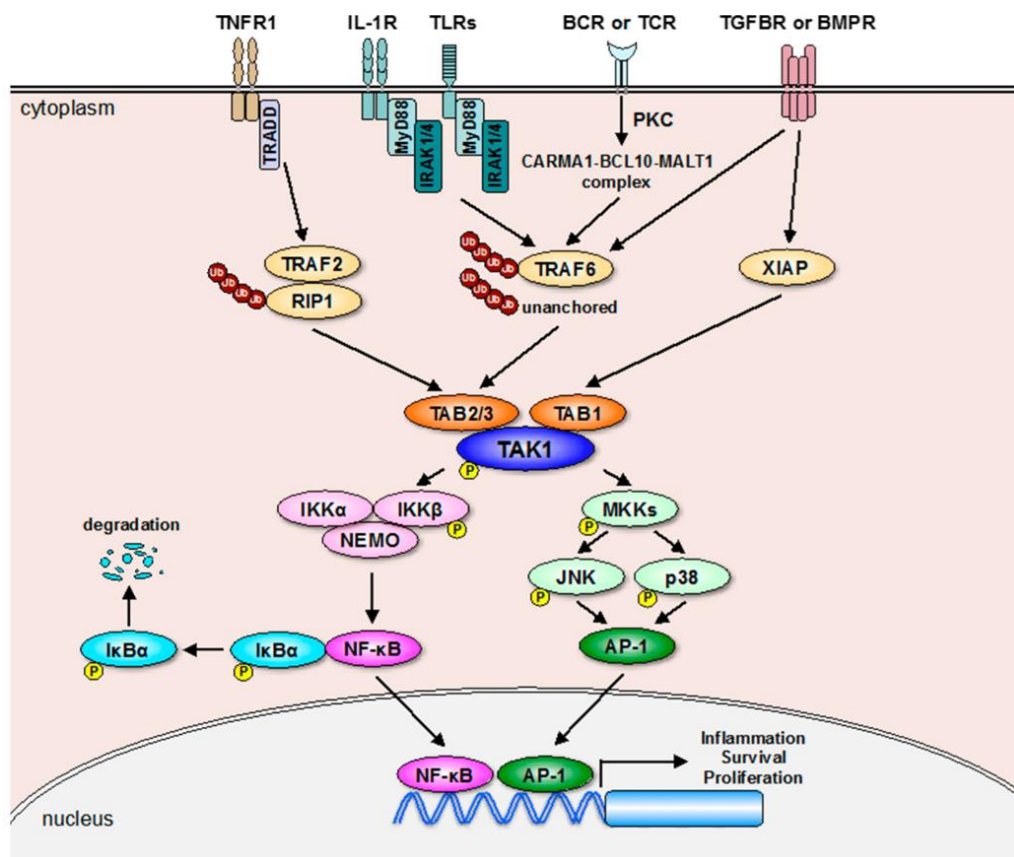
III. Gène *TAB2*

1. Le complexe TAK1-TABs

Les gènes de la famille *TAB* (TAK1-binding protein), codant les protéines de liaison à TAK1 (Transforming growth factor- β -activated kinase 1), sont au nombre de trois et interviennent notamment dans les voies de signalisation NF- κ B et MAP kinases, liées à JNK et p38 (Figure 1). Ces voies de signalisation jouent un rôle central dans la réponse immune et inflammatoire, la prolifération cellulaire, le remodelage tissulaire, l'autophagie et la régulation métabolique (30,31).

Figure 1 : Voies de signalisation cellulaires liées à TAK1, d'après Hirata Y. et al, *International journal of molecular sciences*, 2017 (13).

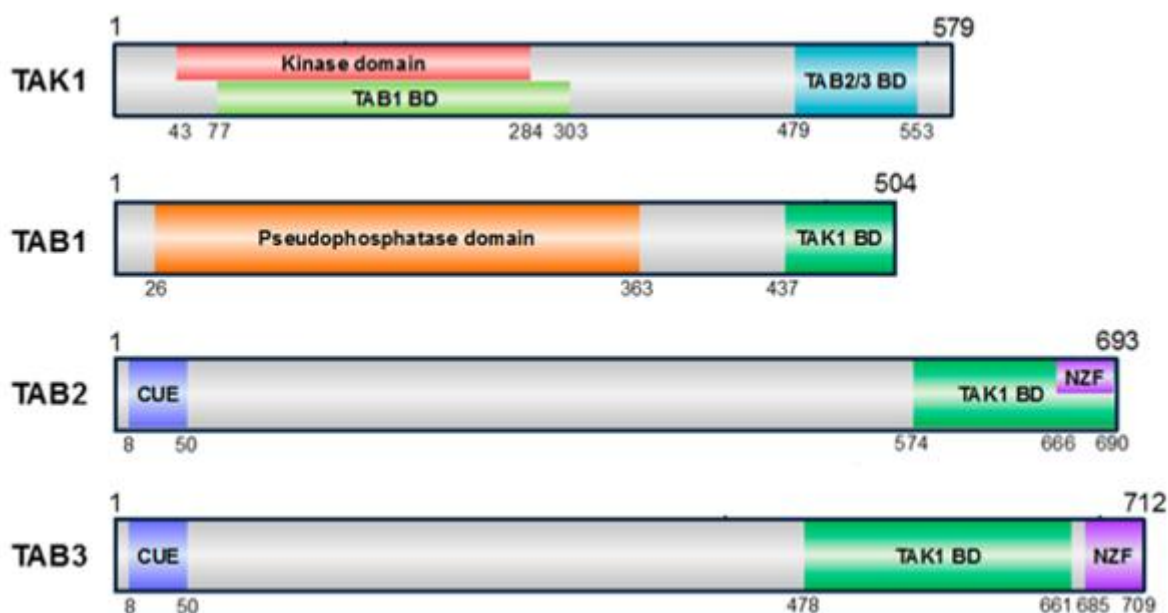
Les voies de signalisation médiées par les récepteurs qui activent TAK1 fonctionnent principalement *via* les E3 ubiquitine ligase TRAF2 ou TRAF6, qui favorisent la formation du complexe TAK1-TABs. D'autre part, l'E3 ubiquitine ligase XIAP active TAK1 par interaction directe avec TAB1, en aval de l'activation des récepteurs TGFBR ou BMPR. TAK1 activé par ces divers mécanismes régule positivement l'expression des gènes dépendant de NF- κ B et d'AP-1 en activant les voies NF- κ B et MAP kinase (JNK et p38). Les flèches indiquent une régulation positive et "p" représente la phosphorylation.



TAB1 se lie à TAK1 par son domaine kinase en N-terminal. Cette liaison a pour fonction d'initier l'activité kinase de TAK1 en lui permettant de s'autophosphoryler. TAB2 et TAB3 codent des protéines homologues de par leur structure mais également leur fonction, qui est notamment de se lier à TAK1 en C-terminal, mais également de recevoir une chaîne polyubiquitinylée non ancrée liée à une lysine 63 (K63-Ub), catalysée par des E3 ligases (TRAF6, TRAF2), au niveau de leurs domaines en doigt de zinc afin de pérenniser l'activation du complexe TAK1-TABs (32) (Figure 2).

Figure 2 : Représentation schématique des domaines fonctionnels de TAK1 et des protéines TABs, adapté de Hirata Y. et al, *International journal of molecular sciences*, 2017 (13).

La position des acides aminés est indiquée en dessous de chaque structure. BD : Binding domain ; CUE : site de couplage de la conjugaison de l'ubiquitine à la dégradation du réticulum endoplasmique ; NZF : Np4I zinc finger, site de liaison des chaînes d'ubiquitine.



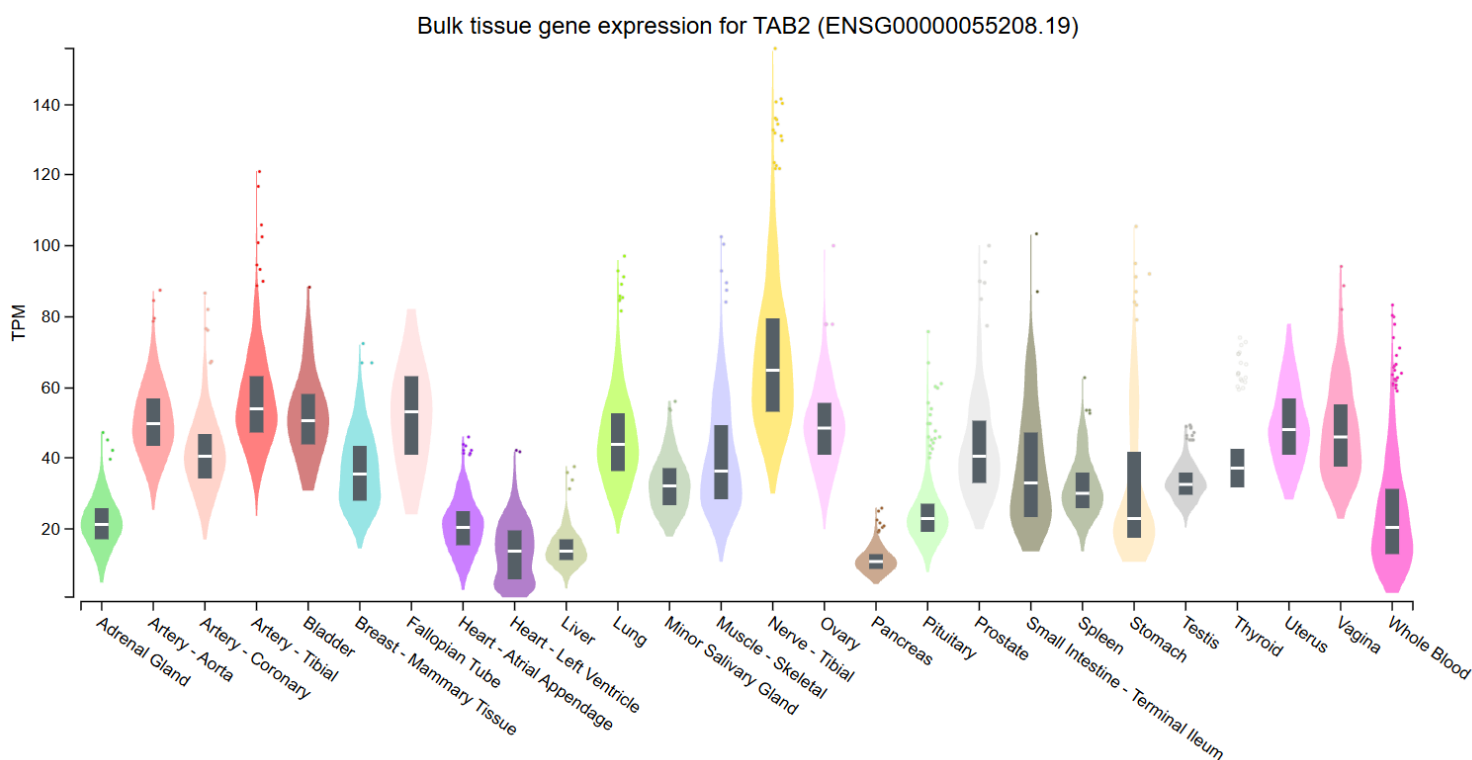
Ce complexe joue le rôle de transducteur du signal reçu à partir des complexes effecteurs des récepteurs du TNF (TNFR), de l'interleukine-1 (IL-1R), Toll-like (TLR), aux lymphocytes B et T (BCR et TCR), au TGF- β (TGFBR), au bone morphogenic protein (BMPR), pour la plupart sollicités en contexte pro-inflammatoire et infectieux (33), en phosphorylant des protéines cibles. Dans la voie NF- κ B, ce sont les I κ B kinases (IKKs) qui seront phosphorylées par le complexe TAK1-TABs. Cette phosphorylation induit l'activation des IKKs, permettant la phosphorylation des inhibiteurs de NF- κ B (I κ Bs) et leur dégradation. NF- κ B devient alors capable d'être transloqué du cytoplasme vers le noyau où il pourra exercer son rôle de facteur de transcription au niveau de ses gènes cibles (34,35). De la même manière, l'activation du facteur de transcription AP-1 passera par une cascade de phosphorylation dépendante des voies de signalisation JNK et p38, initiée par le complexe TAK1-TABs (36).

2. TAK1-binding protein 2 (TAB2)

Le gène *TAB2* (OMIM#605101), localisé sur le chromosome 6, en 6q25.1, code pour une protéine ubiquitaire de 693 acides aminés et 76,5 kDa, correspondant à la TAK1-binding protein 2 impliquée dans les processus de prolifération cellulaire liés aux voies de signalisation NF- κ B et MAP kinases (JNK et p38) mais également aux processus développementaux, notamment cardiaques, sans que ceux-ci n'aient pu être plus explorés (2). Des analyses de transcrits révèlent une expression ubiquitaire et aspécifique de *TAB2* dans des tissus d'adultes (Figure 3).

Figure 3 : Profil global d'expression du gène *TAB2* dans différents tissus humains adultes, obtenu à partir de données de transcriptomique (bulk RNA-seq) issues du projet GTEx.

Chaque valeur représente l'expression moyenne normalisée (TPM, Transcript Per Million) de tous les transcrits du gène *TAB2* mesurée sur des échantillons de tissus entiers.



a. Rôle dans le développement hépatique

Des auteurs ont étudié la fonction de Tab2 dans le modèle murin. Cette protéine est exprimée précocement au cours de l'embryogenèse, à partir du stade E9.5 dans le foie fœtal et le cœur (37). De plus, les souris homozygotes *Tab2*^{-/-} présentent une létalité embryonnaire vers

E12.5-E13.5. L'analyse histologique chez ces embryons de souris révèle une perte de l'architecture hépatique, une diminution des capacités prolifératives et une apoptose étendue des hépatoblastes (37). Les souris hétérozygotes *Tab2*^{+/-}, quant-à-elle, présentent une mortalité importante lors de la première semaine de vie, sans qu'une cause n'ait pu être identifiée. De plus, la létalité embryonnaire n'a pas été observée chez une autre lignée murine *Tab2*^{-/-} (38)

Ces travaux suggèrent que *Tab2* aurait un rôle protecteur dans les cellules hépatiques fœtales murines contre l'apoptose, probablement en modulant Tak1 et NF-κB de manière spécifique au contexte développemental (37). Chez l'humain, les données sont limitées. Les bases de données transcriptomiques (GTEx, Human Protein Atlas) montrent cependant une transcription détectable de *TAB2* dans le foie. En revanche, aucune traduction clinique hépatique n'est décrite à ce jour chez les patients porteurs d'un variant pathogène de *TAB2*.

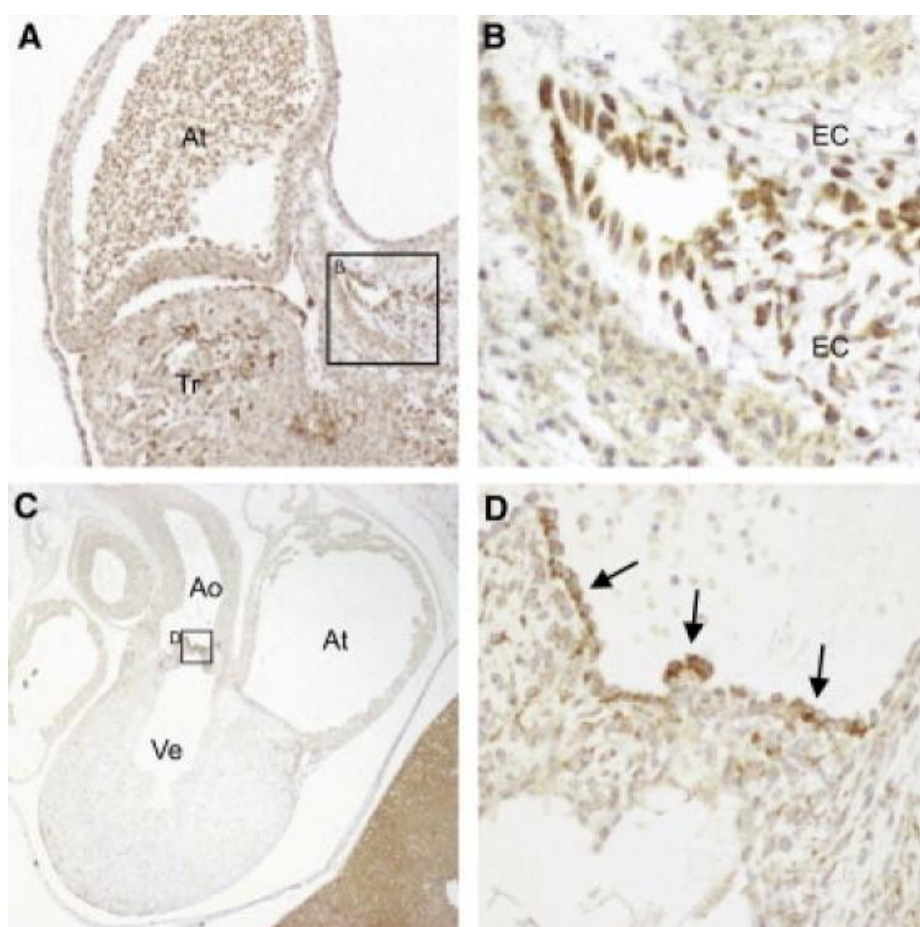
b. Rôle dans le développement et le fonctionnement cardiaque

Des travaux réalisés chez le zebrafish ont montré qu'aux premiers stades du développement embryonnaire, *tab2* présente une expression ubiquitaire (2). Celle-ci devient progressivement plus restreinte à des structures cardiovasculaires spécifiques, en particulier les voies d'éjection, l'aorte dorsale et la veine cardinale postérieure, aux stades plus avancés de la morphogenèse cardiaque (2). Des expériences de réduction d'expression par knock-down ont mis en évidence qu'une diminution d'environ 50 % de l'activité de *tab2* suffit à reproduire un phénotype cardiaque pathologique, soulignant la sensibilité du développement cardiaque à son niveau d'expression (2). Des études immunohistochimiques sur tissu cardiaque humain ont montré que *TAB2* est exprimé précocement dans le cœur fœtal dans : les cellules trabéculaires ventriculaires, le feuillet endocardique de la voie d'éjection, ainsi que dans les cellules

endothéliales bordant les valves cardiaques en développement, suggérant un rôle clé dans la formation et la maturation des structures cardiaques (2) (Figure 4).

Figure 4 : Section de cœur embryonnaire humain, d'après Thienpont et al, *American Journal of Human Genetics*, 2010 (2).

La coloration marron montre l'expression de TAB2. A et B, section à 5,5 semaines de gestation où on y voit une expression de TAB2 dans les trabécules ventriculaires (A) et dans les cellules endothéliales de la voie d'éjection (B). C et D, coupe à 7,5 semaines de gestation montrant une expression cytoplasmique de TAB2 dans les cellules endothéliales de la valve aortique. At, atrium ; Ao, aorte ; EC, feuillet endocardique ; Tr, trabécules ventriculaires ; Ve, ventricule



Plus récemment, des chercheurs se sont intéressés aux mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la cardiomyopathie dilatée observée chez les patients porteurs de variants pathogènes de *TAB2*. Chez la souris *Tab2*^{-/-}, on observe un remodelage cardiaque marqué, caractérisé par une dilatation ventriculaire et une mort des cardiomyocytes *via* apoptose et nécroptose. Ces phénomènes sont associés à une activation anormale de RIPK1, une kinase

qui, en conditions physiologiques, est inhibée par phosphorylation *via* le complexe TAK1–TABs. En l'absence de TAB2, cette inhibition est levée, entraînant une suractivation de RIPK1 et l'initiation des cascades pro-apoptotiques (RIPK1–FADD–caspase-8) et pro-nécroptotiques (RIPK1–RIPK3) (38). La restauration de l'inhibition de RIPK1 ou, à l'inverse, l'activation forcée de TAK1 permet de corriger le phénotype cardiaque dans ce modèle murin, suggérant un rôle central de RIPK1 dans la pathogénie.

Un modèle complémentaire, utilisant des cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes induites humaines (hiPSC-CMs) *TAB2*^{-/-}, a permis d'explorer plus finement les mécanismes cellulaires impliqués. Dans ce contexte, RIPK1 semble favoriser une élévation du calcium intra-mitochondrial par interaction positive avec le Mitochondrial Calcium Uniporter (MCU), situé dans la membrane interne mitochondriale et responsable de l'import du calcium cytosolique. Cette surcharge calcique mitochondriale induit une production accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), altère la fonction mitochondriale en réduisant la synthèse d'ATP et conduit à une dysfonction contractile des cardiomyocytes (39).

IV. Objectif

L'objectif de ce travail est de formuler des recommandations de bonne pratique pour le diagnostic, l'évaluation, la prise en charge médico-chirurgicale et le suivi des patients présentant une variation pathogène entraînant une haploinsuffisance de *TAB2*. Ce cadre implique la mobilisation de multiples professionnels et spécialistes à chaque étape du parcours de soins. Ces recommandations s'appuient sur une analyse exhaustive de la littérature médicale disponible, complétée par une concertation pluridisciplinaire

MATERIEL ET METHODE

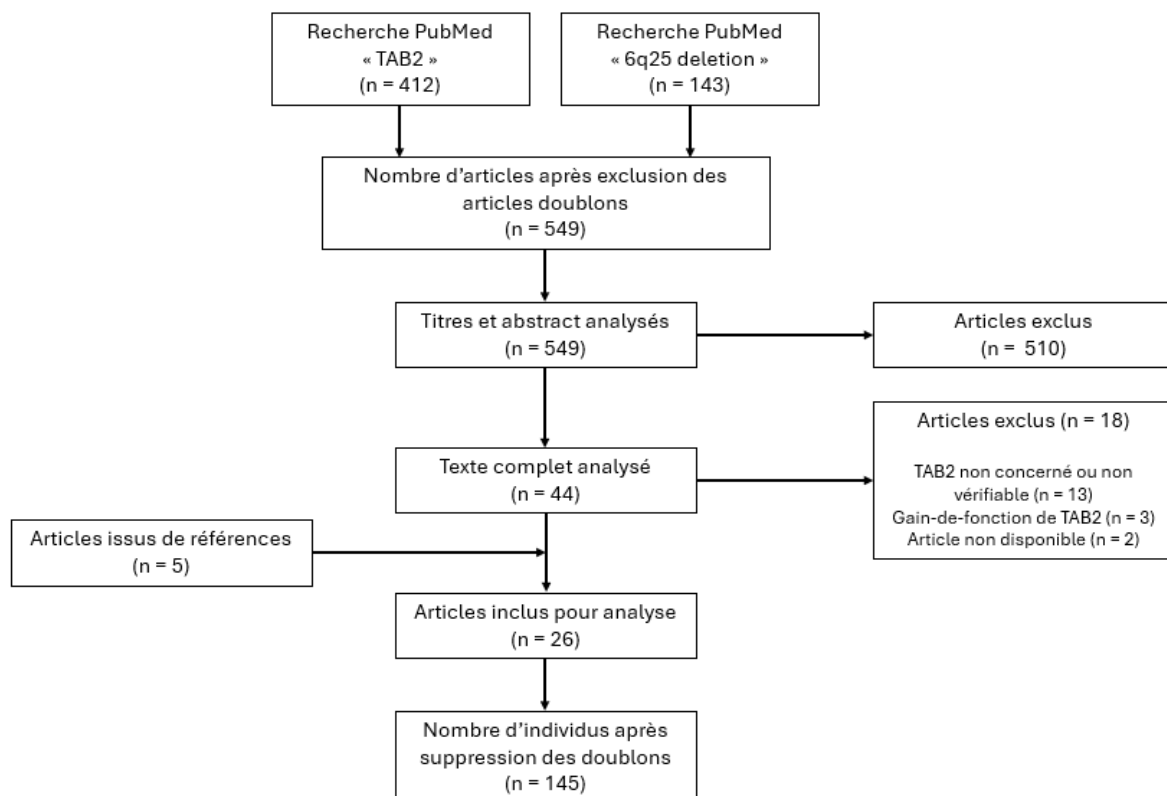
I. Revue de la littérature (Figure 5)

La revue de la littérature a été réalisée en utilisant la base de données Pubmed jusqu'à la date du 1^{er} juillet 2025. Les mots-clés utilisés étaient « TAB2 » et « 6q25 deletion ». Les critères d'inclusions étaient la présence d'un variant pathogène (classe 5) ou probablement pathogène (classe 4), responsable de l'haploinsuffisance de *TAB2* :

- Variant ponctuel (SNV);
- Délétion 6q25 emportant *TAB2* ;
- Variant de structure avec point de cassure dans *TAB2* ;

Le critère d'exclusion était l'absence de description phénotypique et les variants gain-de-fonction de *TAB2*, responsables d'un phénotype différent.

Figure 5 : Diagramme de flux de l'inclusion des articles et patients.



II. Données manquantes

Ce travail s'effectuant dans un cadre rétrospectif, de nombreuses données phénotypiques et démographiques n'ont pas pu être recueillies. De ce fait, une imputation des données manquantes a été réalisée : les données objectivables aisément par l'examen clinique mais non décrites ont été considérées comme absentes, et celles pour lesquelles celui-ci ne suffit pas ont été considérées comme manquantes.

III. Analyse statistique

Les variables qualitatives, binaires, ou discrètes avec très peu de modalités sont exprimées en effectif (pourcentage). Les variables continues sont exprimées avec leur moyenne (écart-type) lorsqu'elles suivent une distribution de la loi normale, sinon elles sont exprimées avec leur médiane [distance interquartile]. La normalité de la distribution est vérifiée en utilisant des histogrammes.

Des analyses statistiques comparatives ont été réalisées sur les données issues de la littérature. Les individus ont été répartis dans deux groupes en fonction du type du variant de *TAB2* : 1) variant de structure, groupe « SV » (comprenant les délétions, microdélétions et translocation impactant *TAB2*) ; 2) les variants ponctuels de *TAB2*, groupe « SNV » (faux-sens, non-sens, frameshift, épissage, etc.). L'indépendance entre deux variables qualitatives est testée à l'aide d'un test du χ^2 lorsque celui-ci est applicable (effectifs théoriques ≥ 5). Dans les cas où celui-ci ne peut être appliqué, un test exact de Fischer est réalisé.

Au sein du groupe « SNV », deux sous-groupes ont été comparés : 1) les variants équivalents tronquants (non-sens, frameshift, épissage) ; 2) les variants faux-sens.

Pour prendre en compte le risque de faux positifs lié aux comparaisons multiples, les p-valeurs obtenues ont été ajustées selon la méthode de Benjamini-Hochberg afin de contrôler le taux de fausses découvertes (FDR). Cette approche permet de limiter la proportion de résultats

significatifs qui pourraient apparaître par hasard tout en conservant une puissance statistique raisonnable. Les p-valeurs ajustées ont été considérées comme significatives pour un seuil de FDR inférieur à 5 % ($p < 0,05$) (40).

Les variables comparées sont : sexe, âge, cardiopathie, dysmorphie, retard de croissance, hyperlaxité articulaire, retard psychomoteur/trouble du neurodéveloppement, anomalie musculosquelettique, anomalie ophtalmologique, anomalie cutanée, anomalie digestive, surdité, anomalie des voies urinaires et génitales et anomalie pulmonaire.

Les tests statistiques ont été réalisés avec un risque α bilatéral de 0,05. Les données ont été analysées en utilisant des tableurs Excel.

IV. Rédaction du PNDS

La rédaction du PNDS a été réalisée selon « la méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » d'octobre 2012, disponible sur le site internet de la Haute Autorité de Santé (HAS).

A l'issue de l'élaboration, trois documents ont été produits :

- L'argumentaire scientifique du PNDS,
- Le PNDS en tant que tel,
- Une synthèse à destination du médecin traitant.

Le comité de rédaction s'est réuni à plusieurs reprises afin de discuter des prises en charge jusqu'à obtenir la première version du PNDS : le 1^{er} juillet 2025, le 27 juillet 2025, le 31 juillet 2025 et le 14 août 2025. Un groupe de travail multidisciplinaire (composé de responsables de filière, des membres de centres de référence et de compétence, de spécialistes ...) a été constitué afin de discuter, corriger puis valider la première version du PNDS avec les propositions de prise en charge formulées par les rédacteurs. Le PNDS sera prochainement disponible sur le site de la HAS (https://www.has-sante.fr/jcms/c_1340879/fr/protocoles-nationaux-de-diagnostic-et-de-soins-pnds).

RESULTATS

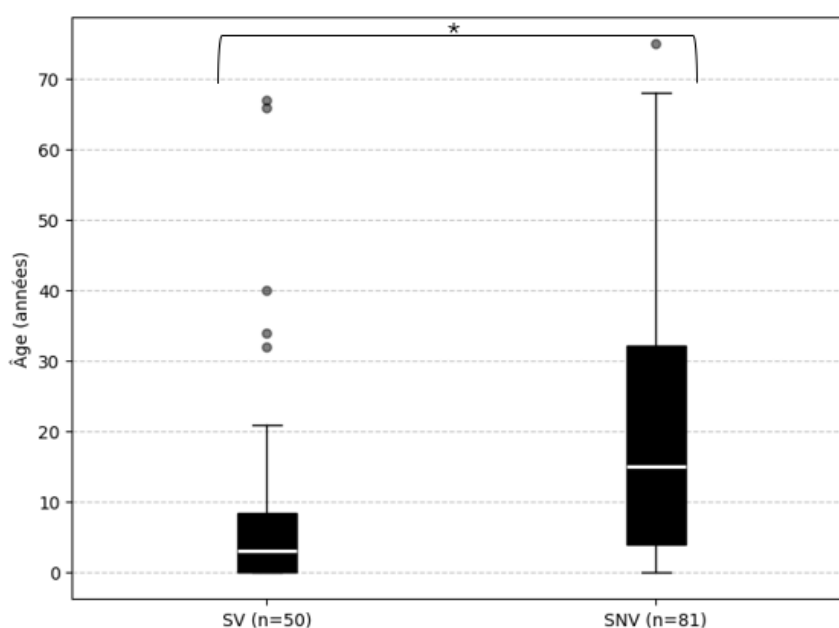
I. Populations étudiées

Sur les 26 articles inclus dans l'analyse, les données de 145 patients issus de 91 familles ont pu être analysées. Deux groupes ont été différenciés : les patients porteurs d'un remaniement de structure (délétion, translocation) comprenant *TAB2* (SV) et ceux avec un variant ponctuel de *TAB2* (SNV). La moyenne d'âge globale des individus était de $17,2 \pm 19,0$ ans.

L'âge médian était de 3,0 ans (Q1–Q3 : 0,0–8,5) dans le groupe SV (n = 50) contre 15,0 ans (Q1–Q3 : 4,0–32,25) dans le groupe SNV (n = 81). Cette différence était statistiquement significative (*p*-valeur ajustée = 0,012). En revanche, la répartition par sexe ne différait pas significativement entre les deux groupes : le groupe SV comptait 18 hommes (36,0 %, sexe-ratio H/F = 0,56) et 32 femmes, avec 2 données manquantes, tandis que le groupe SNV comptait 34 hommes (36,6 %, sexe-ratio H/F = 0,58) et 59 femmes, avec 12 données manquantes (Figure 6).

Figure 6 : Boîtes à moustaches représentant la distribution des âges selon le groupe (SV et SNV).

La boîte correspond à l'intervalle interquartile et la ligne blanche indique la valeur médiane. Les moustaches s'étendent jusqu'à 1,5 fois l'écart interquartile. Les points isolés correspondent aux valeurs extrêmes.



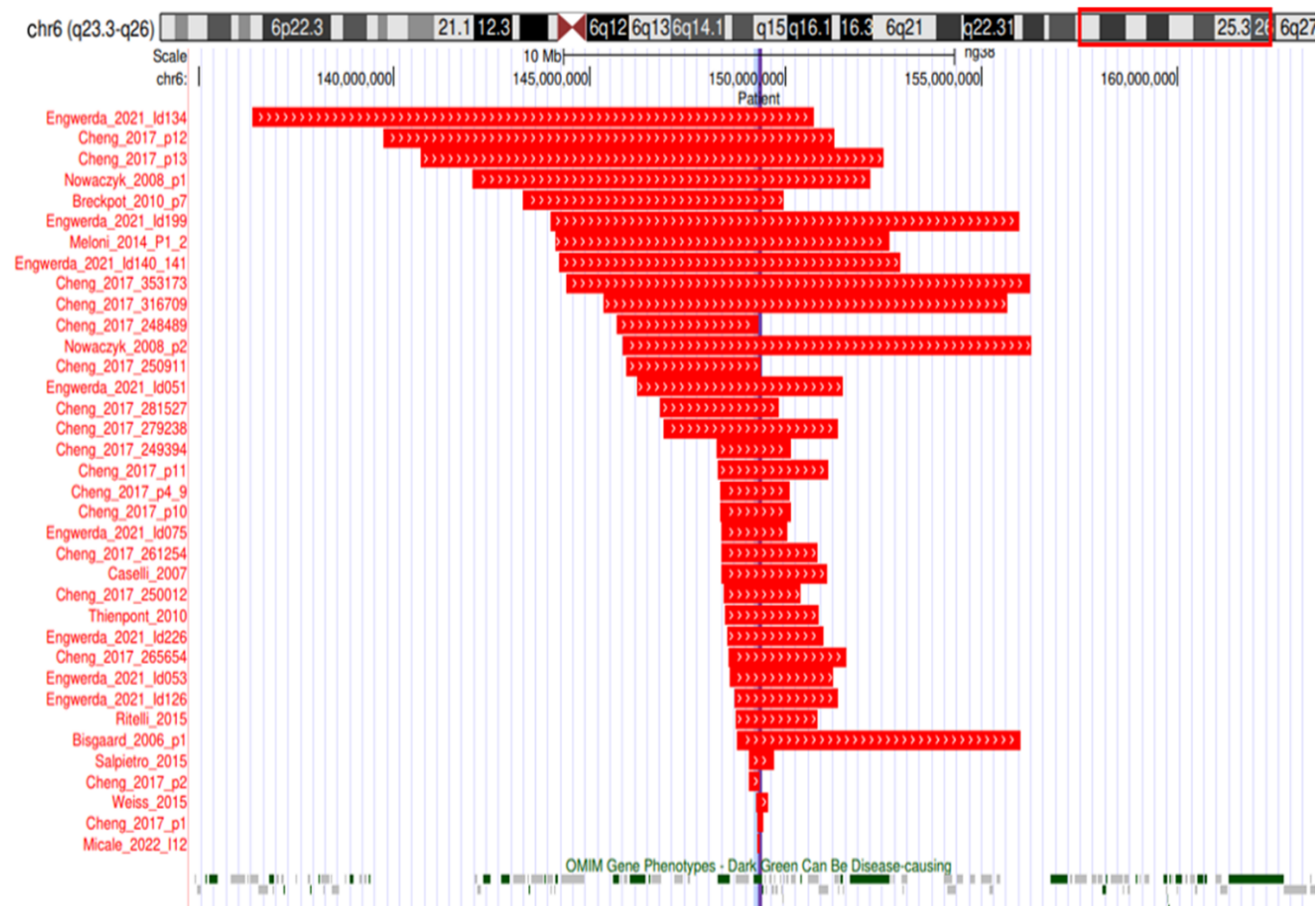
II. Variants rapportés

1. Délétion 6q25

L'analyse de la littérature a permis d'identifier un CNV chez 49 patients issus de 37 familles. *TAB2* est systématiquement contenu dans ces CNVs. Ces CNVs sont non récurrents, c'est-à-dire les points de cassures identifiés ne sont jamais semblables à d'autres déjà décrits. (Figure 7).

Figure 7 : CNVs responsables de l'haploinsuffisance de *TAB2* décrits dans la littérature, visualisées sur l'outil UCSC Genome Browser.

49 patients issus de 37 familles ont été rapportés. *TAB2* est délimité en bleu (tous les transcrits) et violet (transcrit canonique). Les délétions (en rouge) sont de taille variable, allant d'une délétion intragénique des trois premiers exons de *TAB2* à une délétion de 14Mb emportant de nombreux gènes(3). Toute délétion comprise, 81 gènes (en gris et vert) sont concernés par le syndrome de microdélétion 6q25.1, dont 21 gènes connus en pathologie (en vert).



En s'intéressant à l'ensemble des gènes concernés par les délétions emportant *TAB2*, trois ont été identifiés comme étant potentiellement sensibles à l'haploinsuffisance et impliqués en pathologie mais n'étant retrouvés que chez très peu de patient avec une délétion 6q25 : *TNFAIP3* (1 patient) responsable d'une pathologie auto-inflammatoire, *CITED2* (1 patient) responsable de malformations cardiaques septales isolées et *HIVEP2* (4 patients) responsable de retard de développement, déficience intellectuelle et trouble du spectre de l'autisme (Tableau 2). Chez ces cas pris isolément, ces gènes peuvent donc être impliqués dans la présentation clinique observée mais, pour l'ensemble des cas, *TAB2* semble être le gène responsable de la majorité de la symptomatologie clinique.

Tableau 2 : Gènes OMIM morbides associés aux différents CNVs impliquant TAB2.

La colonne « Nombres de CNV concernés » signifie le nombre de CNV emportant à la fois TAB2 mais également le gène correspondant. AD : Autosomique dominant ; AR : Autosomique récessif ; SNP : Polymorphisme nucléotidique ; « ? » signifie une absence d'explorations fonctionnelles suffisantes pour déterminer le mécanisme physiopathologique.

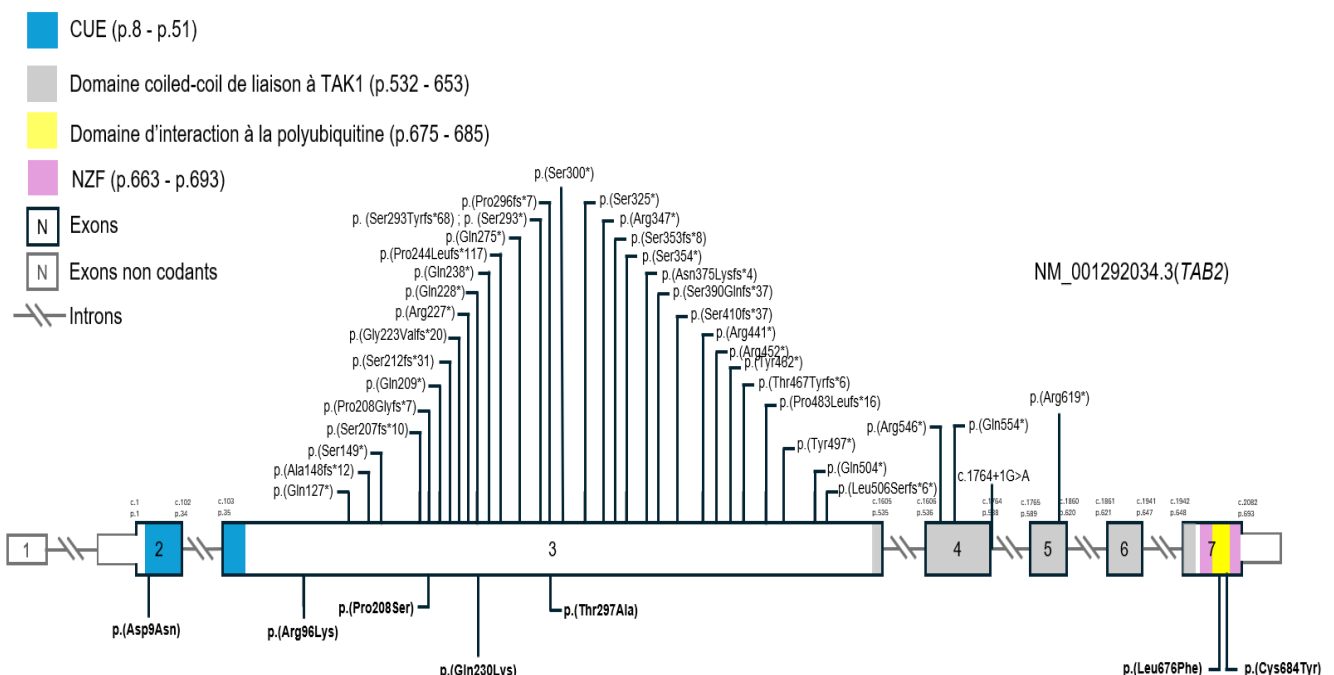
Gène #OMIM	Nombres de CNV concernés	Pathologie(s)	Hérédité	Mécanisme délétère (si AD)
PEX7 #601757	1	Troubles de la biogenèse du peroxysome 9B ; chondrodysplasie rhizomélique ponctuée type 1	AR AR	-
IFNGR1 #107470	1	Immunodéficience 27A/27B	AR/AD	Dominant négatif
TNFAIP3 #191163	1	Syndrome auto-inflammatoire Behcet-like	AD	Haploinsuffisance
PERP #609301	1	Erythrokératodermie variable progressive ; syndrome d'Olmsted	AR AD	?
REPS1 #614825	1	Neurodégénérescence avec accumulation de fer	AR	-
CITED2 #602937	1	Communication inter -atriale ; Communication inter -ventriculaire périmembraneuse	AD AD	Haploinsuffisance? Haploinsuffisance ?
ADGRG6 #612243	4	Syndrome de contracture congénitale létale	AR	-
HIVEP2 #143054	4	Déficiência intellectuelle	AD	Haploinsuffisance?
PEX3 #603164	5	Troubles de la biogenèse du peroxysome 10A	AR	-
LTV1 #620074	5	Poikilodermie inflammatoire avec anomalies des cheveux et kératose acrale	AR	-
STX11 #605014	7	Lymphohistiocytose hémophagocytaire familiale	AR	-
EPM2A #607566	11	Epilepsie myoclonique de Lafora	AR	-
GRM1 #604473	14	Ataxie spinocérébelleuse	AD/AR	Gain de fonction
RAB32 #612906	14	Susceptibilité à la maladie de Parkinson	AD	?
SASH1 #607955	26	Dyschromatose héréditaire universelle ; syndrome CAPOK	AD AR	Gain de fonction
SUMO4 #608829	32	Susceptibilité au diabète insulino -dépendant	SNP	-
TAB2 #605101	37	CHTD2 ; syndrome PHD	AD	Haploinsuffisance
IYD #612025	23	Dyshormonogenèse thyroïdienne	AR	-
RMND1 #614917	11	Déficit combiné en phosphorylation oxydative	AR	-
ESR1 #133430	9	Susceptibilité aux migraines ; Résistance à l'oestrogène	SNP/AR	-
SYNE1 #608441	9	Arthrogrypose congénitale myogénique ; dystrophie musculaire d'Emery-Dreifuss ; ataxie spinocérébelleuse	AR AD AR	Dominant négatif

2. Variants ponctuels de TAB2

L'analyse de la littérature a permis d'identifier 93 patients issus de 54 familles. Parmi ces familles, 43 variants différents ont été rapportés, dont 35 variants tronquants ou équivalents, et 7 variants faux-sens. La majorité des variants se situent dans l'exon 3, ne correspondant à aucun domaine fonctionnel connu mais étant de loin le plus grand exon du gène, dont 4 variants faux-sens. Les 3 autres variants faux-sens se situent dans les domaines CUE (adressage au protéasome) et le motif de liaison à la polyubiquitine (Figure 8). Certains variants semblent récurrents : p.(Arg441*) et p.(Arg546*) sont observés dans 4 familles chacun, p.(Arg227*) dans 3 familles, p.(Tyr497*), c.1764+1G>A et p.(Cys684Tyr) dans 2 familles chacun.

Figure 8 : Structure de TAB2 et localisation des variants pathogènes responsables de son haploinsuffisance.

Les variants décrits sont majoritairement des variants tronquants ou équivalents (35/43) mais huit variants faux-sens (en gras) ont également été décrits dont quatre en dehors d'un domaine fonctionnel identifié (exon 3). Les positions relatives des domaines fonctionnels de la protéine TAB2 sont signifiées en bleu, gris, violet et jaune (source : UniProt). CUE : site de couplage de la conjugaison de l'ubiquitine à la dégradation du réticulum endoplasmique ; NZF : Np4I zinc finger type RanBP2, site de liaison des chaînes d'ubiquitine.



III. Manifestations cliniques

Toutes les manifestations cliniques détaillées chez les patients ont été recueillies et regroupées par système concerné (Tableau 3).

Tableau 3 : Comparaison des manifestations cliniques chez les patients présentant un variant de structure comprenant *TAB2* « SV » (n = 52) et ceux porteurs d'un variant ponctuel de *TAB2* « SNV » (n = 93).

*, p < 0,05 ; SNV, variant ponctuel de *TAB2* ; SV, variant de structure comprenant *TAB2* ; TND, trouble du neurodéveloppement.

Variable	SV	SNV	p-valeur	p-valeur ajustée	Total
Cardiopathie (%)	42/52 (80,8)	86/93 (92,5)	0,036*	0,112	128/145 (88,3)
Dysmorphie (%)	41/52 (78,8)	62/93 (66,7)	0,121	0,325	103/145 (71)
Retard de croissance (%)	37/52 (71,2)	46/93 (49,5)	0,011*	0,054	83/145 (57,2)
Hyperlaxité articulaire (%)	14/52 (26,9)	47/93 (50,5)	0,006*	0,035*	61/145 (42,1)
Retard psychomoteur/ TND (%)	25/52 (48,1)	20/93 (21,5)	0,0009*	0,009*	45/145 (31)
Anomalie musculo-squelettique (%)	12/52 (23,1)	33/93 (35,5)	0,121	0,324	45/145 (31)
Anomalie ophtalmologique (%)	18/52 (34,6)	27/93 (29)	0,486	0,819	45/145 (31)
Anomalie bucco-dentaire (%)	8/52 (15,4)	22/93 (23,7)	0,238	0,484	30/145 (20,7)
Anomalie cutanée (%)	3/52 (5,8)	23/93 (24,7)	0,004*	0,026*	26/145 (17,9)
Anomalie digestive (%)	8/52 (15,4)	15/93 (16,1)	0,906	1	23/145 (15,9)
Surdité (%)	6/52 (11,5)	14/93 (14)	0,556	0,841	19/145 (13,1)
Anomalies des voies urinaires et génitales (%)	5/52 (9,6)	6/93 (6,5)	0,524	0,859	11/145 (7,6)
Anomalie pulmonaire (%)	7/52 (13,5)	1/93 (1,1)	0,003*	0,022*	8/145 (5,5)

1. Système cardiovasculaire

La cardiopathie est l'atteinte la plus observée chez ces individus, sans différence statistique entre les deux groupes après ajustement de la p-valeur. Les différentes atteintes ont été classées de la façon suivante : valvulopathie, malformation cardiaque congénitale, cardiomyopathie, troubles du rythme et/ou de la conduction et dilatation vasculaire (Tableau 4). Plusieurs atteintes cardiaques peuvent être associées chez un même patient.

Tableau 4 : Comparaison des types de cardiopathie chez les patients présentant un variant de structure comprenant TAB2 « SV » (n = 52) et ceux porteurs d'un variant ponctuel de TAB2 « SNV » (n = 93).

*, p < 0,05 ; SNV, variant ponctuel de TAB2 ; SV, variant de structure comprenant TAB2.

Type	SV	SNV	p-valeur	p-valeur ajustée	Total
Atteinte valvulaire (%)	29/52 (55,8)	70/93 (75,3)	0,016*	0,067	99/145 (68,3)
Malformation (%)	23/52 (44,2)	38/93 (40,9)	0,693	0,951	61/145 (42,1)
Cardiomyopathie (%)	9/52 (17,3)	20/93 (21,5)	0,544	0,845	29/145 (20)
Trouble du rythme/conduction (%)	11/52 (21,2)	16/93 (17,2)	0,558	0,823	27/145 (18,6)
Dilatation vasculaire (%)	3/52 (5,8)	11/93 (11,8)	0,236	0,497	14/145 (9,7)

Une liste des définitions et des prévalences des atteintes cardiaques observées est disponible en Annexe 3.

a. Valvulopathie

De loin la plus fréquente des manifestations cardiaques chez ces patients (68,3%).

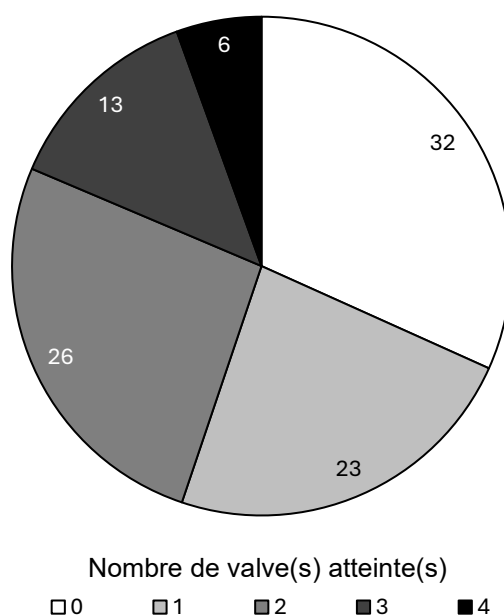
Différentes atteintes sont observées :

- Insuffisance valvulaire (42%)
- Dysplasie à type notamment de dégénérescence myxoïde (29%)
- Prolapsus d'un feuillet (14%)
- Malformation à type de bicuspidie, feuillet accessoire (8%)
- Sténose et atrésie (7%)

Toute atteinte confondue, la valve mitrale est la plus touchée (37%) suivi des valves tricuspide (27%) et aortique (20%) puis de la valve pulmonaire (16%). La polyvalvulopathie chez ces patients est fréquente : 45% des patients ayant une atteinte cardiaque ont au moins deux valves pathologiques, 32% des patients ayant une cardiopathie n'ont pas d'atteinte valvulaire et 23% n'ont qu'une seule valve atteinte (Figure 9). Enfin, après ajustement de la p-valeur, il n'y a pas de différence statistique entre les deux groupes. Par ailleurs, la médiane d'âge au diagnostic est de 8 ans [Q1 congénital, Q3 à 29 ans], et le diagnostic est porté avant 1 an chez un tiers des individus.

Figure 9 : Répartition des patients en fonction du nombre de valves cardiaques atteintes (0 à 4).

Les proportions sont exprimées en pourcentage de l'effectif total (n = 145).



b. Atteinte malformative

Dans ce travail, les atteintes malformatives sont classées en trois grands groupes : les shunts gauche-droite, les malformations obstructives et les cardiopathies cyanogènes non obstructives (Tableau 5).

Tableau 5 : Comparaison des atteintes malformatives chez les patients présentant un variant de structure comprenant *TAB2* « SV » (n = 52) et ceux porteurs d'un variant ponctuel de *TAB2* « SNV » (n = 93).

*, $p < 0,05$; SNV, variant ponctuel de *TAB2* ; SV, variant de structure comprenant *TAB2*.

Type	SV	SNV	p-valeur	p-valeur ajustée	Total
Shunt gauche-droit (%)	21/52 (40,4)	22/93 (23,7)	0,034*	0,111	43/145 (29,7)
Obstructive (%)	5/52 (9,6)	6/93 (6,5)	0,524	0,859	11/145 (7,6)
Cardiopathie cyanogène (%)	2/52 (3,8)	0/93	0,127	0,312	2/145 (1,4)

i. Shunt gauche-droite

Après ajustement, aucune différence statistique n'est observée entre les deux groupes (SV vs SNV).

Les malformations observées sont **la communication inter-atriale (CIA)**, **la communication inter-ventriculaire (CIV)**, **le canal artériel persistant (CAP)** et **le foramen ovale perméable (FOP)**. Elles sont retrouvées respectivement chez 15,2% (22/145), 13,8% (20/145), 8,3% (12/145) et 2,1% (3/145) des individus, sans différence entre les groupes SV et SNV.

ii. Cardiopathie obstructive

Une cardiopathie congénitale obstructive est une malformation cardiaque présente dès la naissance, caractérisée par un rétrécissement ou un blocage partiel du flux sanguin à l'intérieur du cœur ou des gros vaisseaux. Cette obstruction peut affecter différentes structures du système cardiovasculaire, empêchant le sang de circuler normalement et forçant le cœur à travailler davantage. Les sténoses pulmonaires et aortiques sont traitées avec les autres valvulopathies. Elles sont retrouvées chez 7,6% (11/145) des individus étudiés.

Le syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (SHCG) est observé chez 2,1% (3/145) des individus la population étudiée. Un décès relatif à cette malformation a été rapporté, à l'âge de 15 jours de vie (41). Des **coarctations** (3,4%, 5/145) et **hypoplasies de l'arche de l'aorte** (2,1%, 3/145) ainsi que des **sténoses sous-valvulaire aortiques** (2,1%, 3/145) ont également été rapportées. Des sténoses aortiques et du tronc coeliaque ont également été rapportées chez deux patients.

iii. Cardiopathie cyanogène non obstructive

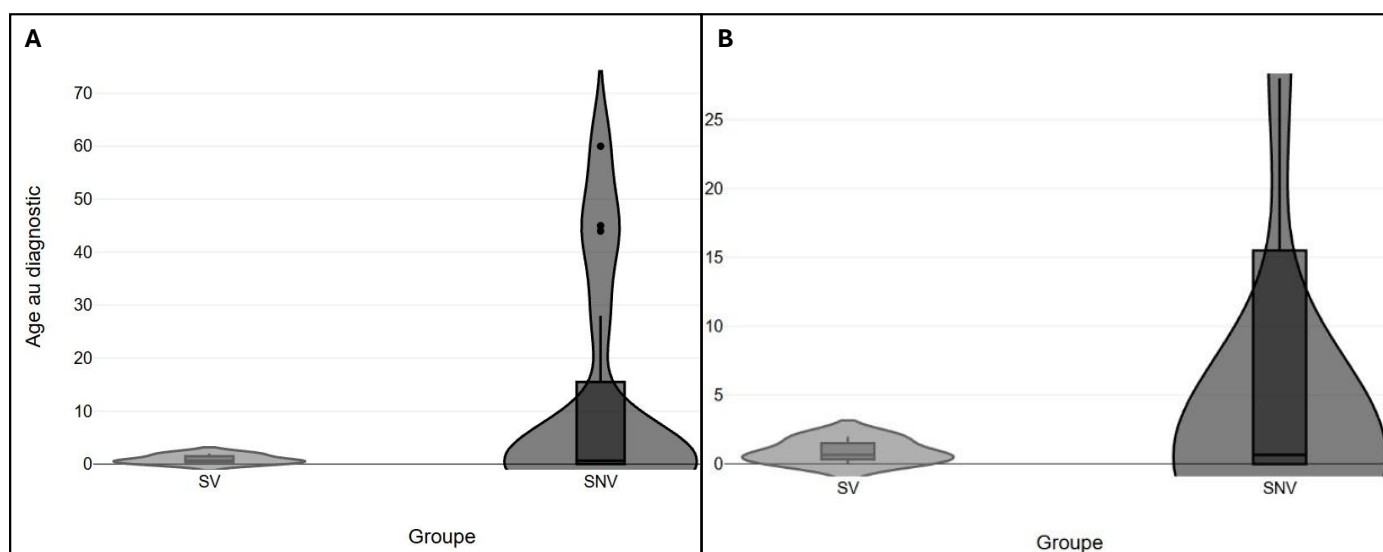
Une cardiopathie congénitale cyanogène est une malformation cardiaque présente dès la naissance, entraînant un mélange anormal de sang oxygéné et désoxygéné, ce qui provoque une hypoxémie systémique et une cyanose. Celle-ci résulte d'un shunt intracardiaque ou vasculaire de type droite-gauche, qui détourne une partie du sang pauvre en oxygène vers la circulation systémique sans passer par les poumons pour être oxygéné. Chez les individus porteurs d'une haploinsuffisance de *TAB2*, la seule cardiopathie appartenant à ce groupe observée est la tétralogie de Fallot, rencontrée chez 1,4% (2 cas) des individus de la population étudiée.

iv. Cardiomyopathie (CMP)

Les cardiomyopathies désignent un groupe de pathologie se caractérisant par une atteinte du myocarde, altérant sa structure et sa fonction. La conséquence principale de cette atteinte est l'altération de l'efficacité de la pompe cardiaque, pouvant évoluer vers l'insuffisance cardiaque et/ou des troubles du rythme.

Dans la population étudiée, 20% (29/145) des patients présentent une cardiomyopathie, le plus souvent dilatée. Un cas de CMP par non-compaction a été décrit (12). La médiane d'âge de révélation de la CMP est de 8 mois [Q1 = 1 semaine de vie, Q3 = 2 ans], devant une insuffisance cardiaque et une détresse respiratoire. Elle se révélait avant l'âge de 1 an chez 63,6% (14/22) des individus. L'âge de révélation était non précisé chez 7 individus. Il n'y a pas de différence statistique concernant l'âge au diagnostic dans les deux groupes ($p = 0,47$). Deux individus seraient décédés des complications de CMP dilatée à l'âge de 8 mois et 4 ans (4,42). La CMP semble également pouvoir survenir à tout âge pour les cas de révélation plus tardive (Figure 10).

Figure 10 : Violin plot représentant la distribution de l'âge au diagnostic de cardiomyopathie dans les groupes SV ($n = 7$) et SNV ($n = 15$). Les encadrés indiquent l'espace interquartile, les points isolés les valeurs extrêmes. A, représentation de tous les individus, dont valeurs extrêmes. B, zoom sur la tranche d'âge 0 – 28 ans.



v. Troubles du rythme et de la conduction cardiaque

Les troubles du rythme et de la conduction cardiaque relèvent d'anomalies dans la genèse ou la conduction de l'influx électrique. Dans la population étudiée, la prévalence de ces anomalies du rythme s'élève à 18,6% (27/145). Les manifestations essentiellement rencontrées sont des tachycardies supraventriculaires paroxystiques et des blocs atrioventriculaires et de branche droit. Un patient est suspect de maladie rythmique complexe associant extrasystoles ventriculaires en grand nombre d'apparition précoce (4 ans), fibrillation atriale ayant nécessité de multiples ablations et torsade de pointe (43).

De plus, ces anomalies du rythme sont fréquemment associées à une malformation cardiaque ou une cardiomyopathie dilatée. Elles ont également été décrites plusieurs fois en anténatal, dont un fœtus pour lequel une thérapie antiarythmique maternelle a dû être administrée (14).

vi. Dilatations vasculaires

Elles sont représentées pour la majorité par des dilatations de la racine de l'aorte (8/14), la moitié d'entre-elles étant associée à une bicuspidie aortique. D'autres vaisseaux peuvent également être concernés, comme l'artère coronaire (n = 1) et le tronc pulmonaire commun (n = 1). Des anévrysmes du septum interatrial (n = 6) et de l'artère pulmonaire (n = 1) sont également rapportés. Aucun cas de complication de ces dilatations/ anévrysmes n'est rapporté, notamment de dissection de l'aorte, complication pouvant engager le pronostic vital.

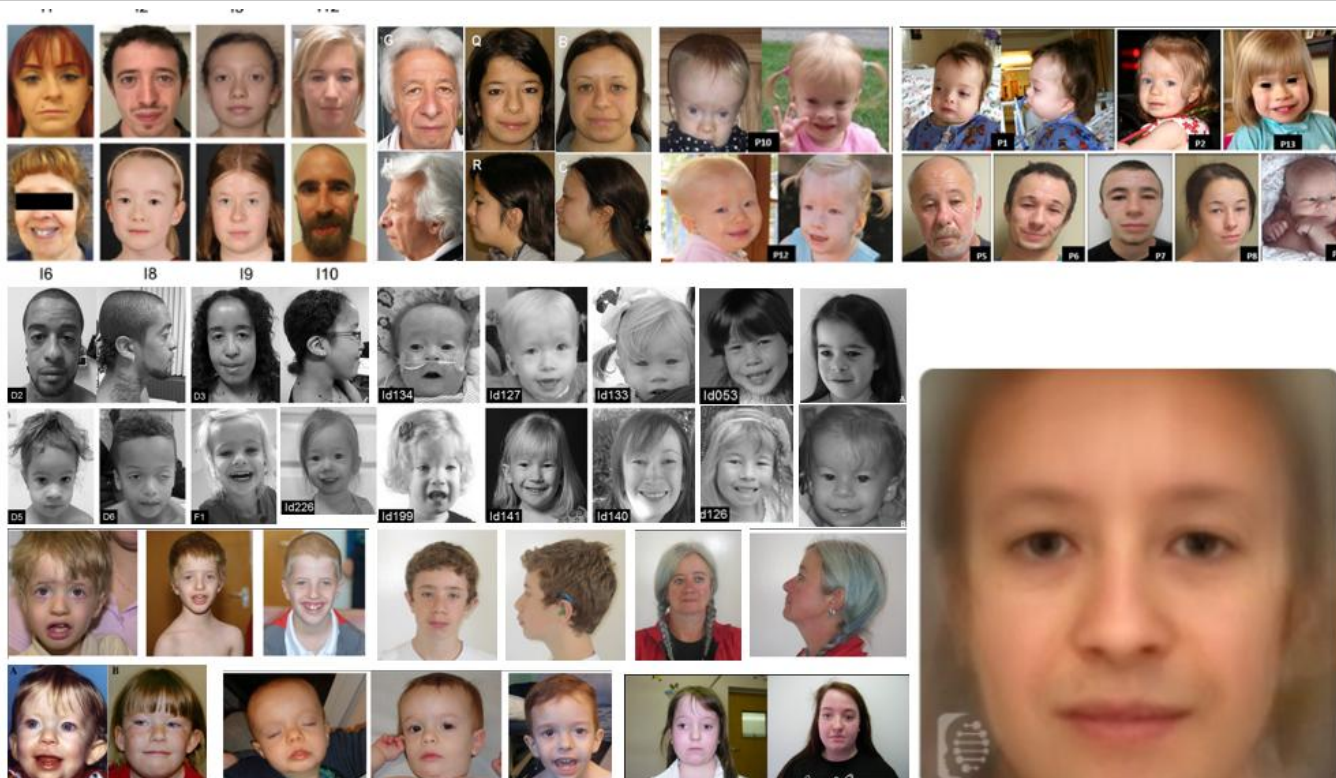
2. Particularités morphotypiques

Des particularités du visage sont observées chez 71% des patients (Figure 11). Certaines sont plus fréquemment retrouvées : un front large/ proéminent (38,8%), des oreilles basses implantées (34%), de petites fentes palpébrales obliques vers le haut ou le bas et le dehors (30%), un hypertélorisme/ télécanthus (23,3%), un ptosis (22,1%) un visage allongé (20,4%), des paupières encapuchonnées (17,5%), un philtrum lisse (16,5%), une hypoplasie de l'étage moyen

de la face (15,5%). Ces traits particuliers, associés à l'histoire clinique, ont souvent amené à suspecter une RASopathie.

Figure 11 : Particularités morphotypiques des individus rapportés dans la littérature, photos issues de Bisgaard et al, 2006 ; Nowaczyk et al, 2008 ; Salpietro et al, 2015 ; Cheng et al, 2017 ; Ritelli et al, 2018 ; Engwerda et al, 2021 ; Lucia Micale et al, 2022 et Emily Woods et al, 2022.

Le masque créé par l'application Face2gene est représenté en bas à droite de la figure.



3. Retard de croissance

Le troisième signe le plus fréquent est le **retard statural** (57,2%, 83/145), de début pré- ou post-natal. Le retard statural est défini par une taille inférieure à -2 DS selon les courbes de population générale et/ou une taille inférieure à -1,5 DS par rapport à la taille cible génétique et/ou un ralentissement (ou cassure) de la vitesse de croissance (< 4 cm par an après 4 ans). Chez ces patients, le retard statural est parfois décrit comme disproportionné avec notamment un raccourcissement rhizo- ou méso-mélique des membres. Le retard de croissance intra-utérin et le retard statural post-natal sont significativement plus fréquents dans le groupe « SV » que dans le groupe « SNV » (Tableau 6).

Tableau 6 : Comparaison des anomalies de croissance chez les patients présentant un variant de structure comprenant *TAB2* « SV » (n = 52) et ceux porteurs d'un variant ponctuel de *TAB2* « SNV » (n = 93).

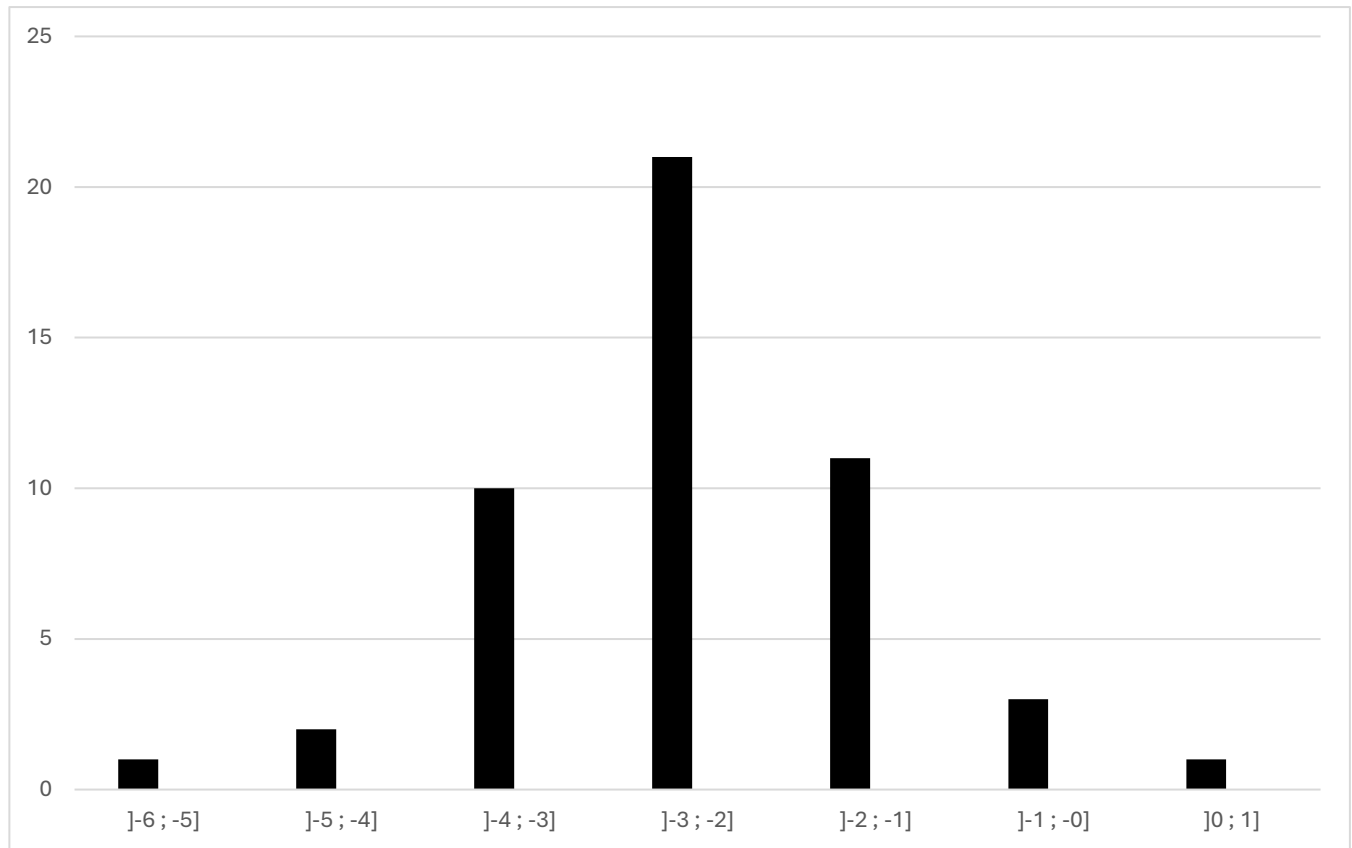
*, $p < 0,05$; RCIU, retard de croissance intra-utérin ; SNV, variant ponctuel de *TAB2* ; SV, variant de structure comprenant *TAB2*.

Type	SV	SNV	p-valeur	p-valeur ajustée	Total
Retard statural post-natal (%)	36/52 (69,2)	45/93 (48,4)	0,015*	0,068	81/145 (55,9)
RCIU (%)	20/52 (38,5)	5/93 (5,4)	4,2312E-07*	2,4964E-05*	25/145 (17,2)

Parmi ces patients, la taille (en écart-type) était spécifiée chez 49 d'entre eux. Comme pour la population générale, la répartition des tailles dans la population étudiée semble suivre une distribution normale (Figure 12). Ainsi, la taille moyenne dans cet échantillon est de -2,3 DS (ET = 1,08).

Figure 12 : Histogramme montrant la répartition des patients porteurs d'un variant pathogène de *TAB2* en fonction de la taille exprimée en déviation standard (n = 49).

En ordonnée, le nombre de patients ; en abscisse, les intervalles de taille (DS).



4. Hyperlaxité articulaire et atteinte musculo-squelettique

Le quatrième et dernier signe majeur du syndrome est l'hyperlaxité ligamentaire généralisée (42,1%, 61/145) (Tableau 7). Celle-ci peut être évaluée à l'aide du score de Beighton. Des luxations sont rapportées chez 11,5% de ces patients présentant une hyperlaxité, et concernent les petites et grandes articulations. Une hypotonie est retrouvée chez près d'un quart des individus, dont 23 présentent également une hyperlaxité ligamentaire. De plus, elle est retrouvée significativement plus chez les patients porteurs d'un SNV de *TAB2*.

Tableau 7 : Comparaison des caractéristiques de l'hyperlaxité chez les patients présentant un variant de structure comprenant *TAB2* « SV » (n = 52) et ceux porteurs d'un variant ponctuel de *TAB2* « SNV » (n = 93).

*, p < 0,05 ; SNV, variant ponctuel de *TAB2* ; SV, variant de structure comprenant *TAB2*.

Symptôme	SV	SNV	p-valeur	p-valeur ajustée	Total
Hyperlaxité articulaire (%)	14/52 (26,9)	47/93 (50,5)	0,006*	0,035*	61/145 (42,1)
Hypotonie (%)	15/52 (28,8)	21/93 (22,6)	0,402	0,719	36/145 (24,8)
Luxation (%)	0/52	7/93 (7,5)	0,0498*	0,147	7/145 (4,8)

Les autres anomalies musculosquelettiques rencontrées sont nombreuses et variées mais certaines sont décrites plus fréquemment. Un raccourcissement mésomérique, une brachydactylie et des petites extrémités sont les anomalies des membres les plus observées, bien qu'elles ne concernent qu'une minorité de patients. Cinq individus présentent une anomalie du carpe/tarse. Ces patients peuvent présenter des pieds plats, une anomalie du *pectus* (*excavatum*) et une scoliose.

5. Développement psychomoteur

Des retards de langage et moteurs sont décrits mais rarement au premier plan dans les différents cas rapportés. On peut cependant noter une différence significative entre les patients porteurs d'une délétion incluant *TAB2* (d'autant plus si celle-ci est de grande taille), des patients porteurs d'une variation ponctuelle (Tableau 8). Quelques cas de troubles du développement intellectuel ont été décrits dans les deux groupes, sans association significative.

Tableau 8 : Comparaison des caractéristiques du développement psychomoteur chez les patients présentant un variant de structure comprenant *TAB2* « SV » (n = 52) et ceux porteurs d'un variant ponctuel de *TAB2* « SNV » (n = 93).

*, $p < 0,05$; SNV, variant ponctuel de *TAB2* ; SV, variant de structure comprenant *TAB2* ; TDAH, trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI, trouble du développement intellectuel ; TSA : trouble du spectre de l'autisme.

Type	SV	SNV	p-valeur	p-valeur ajustée	Total
Retard de langage (%)	23/52 (44,2)	17/93 (18,3)	0,0008*	0,009*	40/145 (27,6)
Retard moteur (%)	25/52 (48,1)	20/93 (21,5)	0,0009*	0,009*	45/145 (31)
TDI (%)	7/52 (13,5)	8/93 (8,6)	0,357	0,679	15/145 (10,3)
TDAH (%)	1/52 (1,9)	1/93 (1,1)	1	1	2/145 (1,4)
TSA (%)	1/52 (1,9)	0/93	0,358	0,660	1/145 (0,7)

6. Anomalies ophtalmologiques

Le ptosis est l'anomalie la plus fréquemment observée (22%, 32/145), suivie des anomalies de la réfraction puis du strabisme. Aucune donnée sur les explorations du ptosis n'a été retrouvée.

7. Anomalies bucco-dentaires

Elles sont retrouvées chez 20,7% (30/145) des patients. Des anomalies dentaires à type de chevauchement ou malposition sont rencontrées chez 10% des patients, de même que le palais creux. Trois cas de fente palatine, dont une séquence de Pierre-Robin, ont été décrits.

8. Atteinte digestive

Bien qu'elles restent peu fréquentes, des hernies inguinales et ombilicales semblent survenir plus fréquemment que dans la population générale (6,9%, 10/145). Certains patients présentent des difficultés alimentaires initiales (6,9%, 10/145).

9. Atteinte auditive

L'atteinte auditive (13,8%, 20/145) est peu caractérisée. Des surdités de transmission, neurosensorielles et mixtes ont été décrites. Un cas de perforation tympanique est décrit(44). Peu de descriptions cliniques ont été retrouvées.

10. Autres atteintes

Des anomalies cutanées mineures ont été rapportées, notamment une texture douce de la peau et une hyper-élasticité chez 17,9% des individus. Une sensibilité accrue aux ecchymoses est rarement rapportée. Des anomalies du tractus génito-urinaire ont été décrites, à type de cryptorchidie (4,1%), hypospadias (1,3%) et malformation rénale (2%). Enfin, de très rares atteintes respiratoires semblent survenir, notamment des apnées obstructives du sommeil (3,4%, 5/145).

IV. Manifestations fœtales

Parmi les 145 individus inclus, des données anténatales partielles ont pu être récupérées chez 43 d'entre eux (Tableau 9). Un fœtus a présenté une tachycardie supraventriculaire documentée en anténatal et nécessitant un traitement antiarythmique maternel (14).

Tableau 9 : Comparaison des caractéristiques échographiques anténatales chez les patients présentant un variant de structure comprenant *TAB2* « SV » (n = 52) et ceux porteurs d'un variant ponctuel de *TAB2* « SNV » (n = 93).

*, $p < 0,05$; RCIU, retard de croissance intra-utérin ; SNV, variant ponctuel de *TAB2* ; SV, variant de structure comprenant *TAB2*.

Variable		SV	SNV	Total
RCIU (%)	-	19/23 (86,4)	6/21 (28,6)	25/44 (56,8)
Cardiopathie	Total	3/23 (13)	6/21 (28,6)	10/44 (22,7)
	Arythmie (%)	2/23 (8,7)	3/21 (14,3)	5/44 (11,4)
	Valvulopathie (%)	1/23 (4,3)	2/21 (9,5)	3/44 (6,8)
	Hypoplasie du cœur gauche (%)	1/23 (4,3)	1/21 (4,8)	2/44 (4,5)
	Dilatation ventriculaire (%)	0/23	2/21 (9,5)	2/44 (4,5)
	Tétralogie de Fallot (%)	1/23 (4,3)	0/21	1/44 (2,3)
	Epaississement de vaisseaux (%)	0/23	1/21 (4,8)	1/44 (2,3)
	Cardiomégalie (%)	0/23	1/21 (4,8)	1/44 (2,3)
Membres courts (%)	-	0/23	1/21 (4,8)	1/44 (2,3)
Aucune anomalie (%)	-	2/23 (8,7)	6/21 (28,6)	8/44 (18,2)

V. Comparaison des SNVs

Afin d'identifier des potentielles corrélations génotype-phénotype, les données cliniques des individus, au sein du groupe SNV, ont été comparées en fonction de leur type moléculaire : faux-sens et tronquants (ou équivalent).

L'âge médian était de 10 ans (Q1–Q3 : 3,0–18) dans le groupe faux-sens (n = 9) contre 16 ans (Q1–Q3 : 4,5–34) dans le groupe des variants tronquants (n = 72). Ces groupes sont comparables en âge car aucune différence statistique significative n'est observée (test de Mann–Whitney, $p = 0,35$). De même, la répartition par sexe ne différait pas significativement entre les deux groupes : le groupe faux-sens compte 3 hommes (27,3 %, sexe-ratio H/F = 0,38) et 8 femmes, avec 2 données manquantes, tandis que le groupe SNV comptait 31 hommes (36,6 %, sexe-ratio H/F = 0,61) et 51 femmes ($p = 0,95$) (Tableau 10).

Tableau 10 : Caractéristiques des sous-populations du groupe SNV étudiées.

Q1/Q3, premier et troisième quartiles.

Variable		Faux-sens (n = 11)	Tronquant (n = 82)	Total (n = 93)	p-valeur	p-valeur ajustée
Âge	Effectif	9/11	72/82	81/93	0,35	0,666
	Âge médian (ans) [Q1–Q3]	10 [3,0 – 18]	16,0 [4,5 – 34]	15,0 [4,0 – 32,25]		
Sexe	Homme (%)	3 (27,3 %)	31 (37,8 %)	34 (36,6 %)	0,741	0,950
	Femme (%)	8 (72,7 %)	51 (62,2 %)	59 (63,4 %)		
	Sexe-ratio (H/F)	0,38	0,61	0,58	-	-

Cliniquement, peu de différences sont observées entre les patients porteurs d'un variant faux-sens et ceux porteurs d'un variant tronquant ou équivalent (Tableau 11). On observe une différence significative après ajustement concernant le retard de croissance, le groupe faux-sens ne présentant pas cette atteinte. Les patients de ce groupe semblent présenter moins de malformation cardiaque et d'atteinte valvulaire que dans le groupe de variants tronquants, malgré l'absence de significativité après ajustement.

Tableau 11 : Fréquence des signes en fonction du type de variant moléculaire.

*, $p < 0,05$; RCIU, retard de croissance intra-utérin ; TDAH, trouble déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité ; TDI, trouble du développement intellectuel ; TND : trouble du neurodéveloppement.

Variable		Faux-sens	Tronquants	p-valeur	p-valeur ajustée	Total
Cardiopathie	Total (%)	8/11 (72,8)	78/82 (95,1)	0,0337*	0,117	86/93 (92,5)
	Atteinte valvulaire (%)	5/11 (45,5)	65/82 (79,3)	0,0242*	0,095	70/93 (75,3)
	Malformation (%)	1/11 (9,1)	37/82 (45,1)	0,0246*	0,091	38/93 (40,9)
	Cardiomyopathie (%)	3/11 (27,3)	17/82 (20,7)	0,697	0,935	20/93 (21,5)
	Trouble du rythme/conduction (%)	2/11 (18,2)	14/82 (17,1)	1	1	16/93 (17,2)
	Dilatation vaisseaux (%)	1/11 (9,1)	10/82 (12,2)	1	1	11/93 (11,8)
Dysmorphie(%)		-	5/11 (45,5)	57/82 (70)	0,171	62/93 (66,7)
Hyperlaxité articulaire(%)		-	4/11 (36,4)	43/82 (52,4)	0,317	47/93 (50,5)
Croissance	Total (%)	0/11	46/82 (56,1)	0,0005*	0,014*	46/93 (49,5)
	Retard statural (%)	0/11	45/82 (54,9)	0,0006*	0,012*	45/93 (48,4)
	RCIU (%)	0/11	5/82 (6,1)	1	1	5/93 (5,4)
TND	Total (%)	3/11 (27,3)	26/82 (31,7)	1	1	29/93 (31,2)
	Retard moteur (%)	3/11 (27,3)	17/82 (20,7)	0,697	0,935	20/93 (21,5)
	Retard de langage (%)	3/11 (27,3)	14/82 (17,1)	0,416	0,722	17/93 (18,3)
	TDI(%)	0/11	8/82 (9,8)	0,589	0,848	8/93 (8,6)
	TDAH (%)	0/11	1/82 (1,2)	1	1	1/93 (1,1)
Anomalie musculo-squelettique (%)		-	3/11 (27,3)	30/82 (36,6)	0,741	33/93 (35,5)
Anomalie ophtalmologique(%)		-	1/11 (9,1)	26/82 (31,7)	0,167	24/93 (29)
Anomalie cutanée (%)		-	3/11 (27,3)	20/82 (24,4)	1	23/93 (24,7)
Anomalie bucco-dentaire (%)		-	0/11	22/82 (26,8)	0,061	22/93 (23,7)
Anomalie digestive(%)		-	1/11 (9,1)	14/82 (17,1)	0,686	15/93 (16,1)
Surdité (%)		-	0/11	14/82 (17,1)	0,206	14/93 (15,1)
Anomalie génito-urinaire (%)		-	0/11	6/82 (7,3)	1	6/93 (6,5)
Anomalie pulmonaire(%)		-	0/11	1/82 (1,2)	1	1/93 (1,1)

DISCUSSION

La revue systématique présentée dans ce travail est la plus vaste collection de données de patients rapportée à ce jour, portant sur 145 individus (4). Celle-ci confirme plusieurs données établies : la valvulopathie apparaît comme le signe majeur, souvent révélée dès la première année de vie mais parfois seulement à l'âge adulte, et sa prise en charge est compliquée par la fréquence des poly-valvulopathies. L'hyperlaxité articulaire et la dysmorphie sont également des signes fréquents, contribuant au diagnostic différentiel avec les RASopathies, notamment le syndrome de Noonan. Au-delà de ces éléments déjà connus, cette étude en apporte de nouveaux : la taille de la cohorte permet une meilleure estimation des fréquences des différents signes, une description plus fine des anomalies prénatales (retard de croissance intra-utérin, troubles du rythme fœtal, malformations cardiaques complexes), ainsi qu'une meilleure caractérisation des atteintes extra-cardiaques (ophtalmologiques, ORL, bucco-dentaires, musculosquelettiques). Surtout, les analyses statistiques comparatives permettent de préciser les corrélations génotype-phénotype, ce qui n'avait jamais été fait à cette échelle.

Sur le plan descriptif, la tétrade caractéristique du syndrome lié à l'haploinsuffisance de *TAB2* associe des atteintes cardiaques, une hyperlaxité articulaire, une dysmorphie faciale et un retard statural. Néanmoins, seuls 22 % (32/145) des patients décrits présentent la tétrade complète, ce qui illustre la grande variabilité phénotypique du syndrome. L'atteinte cardiaque est de loin la plus fréquente (88,3 %), dominée par les valvulopathies (68,3 %), puis les cardiopathies congénitales (42,1 %), la cardiomyopathie dilatée (20 %), les troubles du rythme (18,6 %) et, plus rarement, les dilatations vasculaires (9,6 %). Les trois autres signes cardinaux sont retrouvés avec des fréquences variables : la dysmorphie faciale (71 %), le retard statural (57,2 %) et l'hyperlaxité articulaire (42,1 %). Ainsi, le diagnostic repose davantage sur une association d'arguments cliniques et moléculaires que sur une présentation clinique typique. Concernant le pronostic, sept individus rapportés dans la littérature sont décédés : trois dans le cadre d'une cardiomyopathie dilatée (8 mois, 2 ans, 4 ans), un dans le contexte d'hypoplasie du cœur gauche (15 jours de vie), un d'un infarctus du myocarde à 49 ans, un d'une défaillance cardiaque à l'âge

de 61 ans et le dernier d'une cause non spécifiée (46 ans). Un autre cas de décès dans le cadre d'une hypoplasie du cœur gauche est décrit dans une famille dont un variant de *TAB2* a été identifié, mais dont la confirmation moléculaire n'a pas pu être effectuée chez ce dernier (41,42).

Les analyses statistiques montrent que les variants de structure (SV) sont associés à un retard de croissance intra-utérin non rattrapé en post-natal, à un retard psychomoteur global et à des atteintes autres, telles que des apnées obstructives du sommeil. De plus, le diagnostic est plus précoce dans ce groupe et peut s'expliquer par la grande fréquence du retard de croissance intra-utérin, amenant à la réalisation d'analyses de cytogénétique moléculaire s'il est syndromique. Les variants ponctuels (SNV), en revanche, sont plus souvent associés à une hyperlaxité et à des anomalies cutanées. Parmi les sous-groupes du groupe SNV, le retard statural est significativement plus fréquent dans le groupe des variants tronquants que chez les patients porteurs de variants faux-sens, ces derniers semblant entraîner une haploinsuffisance partielle avec un phénotype cardiaque plus atténué. En effet, des analyses fonctionnelles de certains variants faux-sens ont permises de montrer qu'une haploinsuffisance partielle était probablement en cause dans le phénotype observé chez ces patients (7). Néanmoins, cette hypothèse n'a pas pu être vérifiée sur tous les variants faux-sens étudiés, et un variant faux-sens serait responsable d'une haploinsuffisance complète (C684Y) et responsable d'un phénotype semblable aux variants tronquants (7). Toutefois, le faible effectif des variants faux-sens ainsi que l'absence de mise en évidence de différence significative limite la portée de ces observations. Sur le plan physiopathologique, ces données sont renforcées par des études expérimentales chez le zebrafish, la souris et à partir de cardiomyocytes dérivés de cellules souches pluripotentes humaines, qui confirment l'implication de *TAB2* dans le développement cardiaque et en particulier dans la cardiomyopathie dilatée. Par ailleurs, dans les grandes délétions, l'implication possible d'autres gènes voisins sensibles à l'haploinsuffisance (*TNFAIP3*, *CITED2*, *HIVEP2*) doit être discutée, car ils pourraient contribuer à certains phénotypes (retard de croissance, cardiopathies septales, déficience intellectuelle) bien que peu de patients semblent concernés. De plus, bien

qu'aucun cas n'ait été identifié, ces phénotypes liés au CNVs pourraient également être en relation avec une dérégulation indirecte de gènes voisins, *via* la dérégulation d'éléments régulateurs plus ou moins éloignés de leur cible (45–47).

Les implications cliniques sont majeures et nous conduisent à l'élaboration d'un PNDS dédié. La prise en charge cardiologique est essentielle, reposant sur un dépistage systématique néonatal (échographie cardiaque et ECG) et une surveillance rapprochée les trois premières années de vie, en raison du risque accru de cardiomyopathie dilatée, puis un suivi annuel à vie. En effet bien que des décès sont rapportés, une partie des décompensations cardiaques sur CMD sont favorablement résolutive sous thérapeutiques adaptés et peuvent parfois par la suite être sevrées de tout traitement (4,42,44). Le statut du risque d'endocardite infectieuse doit également être systématiquement évalué. La surveillance de la croissance doit être attentive, en particulier chez les enfants avec antécédent de retard de croissance intra-utérin ; un bilan hormonal incluant un test de stimulation de l'hormone de croissance est recommandé en cas de retard persistant, bien qu'un seul patient ait reçu un traitement par GH dans la littérature. La prise en charge doit être multidisciplinaire, intégrant : un dépistage et une prise en charge précoce des troubles de l'oralité, d'autant plus qu'il existe une hypotonie, un palais creux et une dysmorphose bucco-faciale marquée (trouble de la déglutition), un suivi ophtalmologique (dépistage du ptosis, du strabisme et des troubles de la réfraction), ORL (pertes auditives de type variable, prévention des otites séromuqueuses), bucco-dentaire (hygiène stricte en raison du risque infectieux, prise en charge orthodontique), musculosquelettique (hyperlaxité, scoliose, pectus, retentissement fonctionnel), ainsi que neurodéveloppementale (hypotonie, retard moteur, retard de langage, troubles des apprentissages), avec si besoin recours à la constitution d'un dossier MDPH (Allocation d'Education de l'Enfant Handicapé, Centre d'Action Médico-Social Précoce). Le PNDS permet ainsi d'homogénéiser la prise en charge, d'améliorer la coordination pluridisciplinaire et d'offrir une meilleure information aux familles. Le tableau 12 synthétise les différentes recommandations de suivi.

Tableau 12 : Recommandation de fréquence de suivi des patients porteur du syndrome lié à l'haploinsuffisance de *TAB2*.

ECG, électrocardiogramme ; ETT, échocardiographie transthoracique.

Période	0 – 3 ans	Enfance/ adolescence	Age adulte
Examen cardiologique (clinique, ETT, ECG)	Tous les 3 mois jusque 1 an, puis tous les 6 mois jusque 3 ans	Annuel	Annuel
Examen de la croissance	A chaque consultation médicale. Adresser en endocrinopédiatrie si retard de croissance	A chaque consultation médicale	-
Examen musculo-squelettique	A chaque consultation médicale	A chaque consultation médicale	A chaque consultation médicale
Evaluation développementale	Identique à la population générale	Identique à la population générale	-
Examen bucco-dentaire	-	Annuel ou bisannuel si à risque d'endocardite infectieuse	Annuel ou bisannuel si à risque d'endocardite infectieuse
Autres examens	Dépistages auditifs et visuels identiques à la population générale	Dépistages auditifs et visuels identiques à la population générale	-

Une surveillance anténatale spécifique est nécessaire. Sur le plan fœtal, une échographie de référence de la morphologie et de la fonction cardiaque doit être réalisée aux 2^e et 3^e trimestres de la grossesse. Associé à cela, un monitoring de la fréquence cardiaque fœtale doit être réalisé à chaque consultation programmée. Un suivi cardiologique maternel est également préconisé, en raison du risque d'aggravation d'une valvulopathie, cardiomyopathie ou dilatation aortique devant les modifications hémodynamiques inhérentes à la grossesse.

Le conseil génétique occupe une place essentielle. Le syndrome lié à l'haploinsuffisance de *TAB2* est transmis sur le mode autosomique dominant, avec une pénétrance complète mais

une expressivité très variable. Un individu atteint a un risque de 50 % de transmettre le variant pathogène, indépendamment du sexe de l'enfant. En cas de variant *de novo* chez un enfant, le risque de récurrence pour le couple est estimé à environ 1%, correspondant au risque de mosaïcisme germinale. Lorsqu'une forme familiale est diagnostiquée, l'information des apparentés est nécessaire, afin d'organiser un dépistage adapté des anomalies cardiaques, notamment de la cardiomyopathie et des complications rythmiques. Dans le cadre d'un projet parental, un diagnostic prénatal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI), voir également un diagnostic prénatal non invasif par exclusion d'un variant paternel ou *de novo* (DPNNI) peut être envisagé si le variant est identifié. La demande devra être effectuée auprès d'une Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) et la recevabilité de la demande dépendra du contexte familial, des manifestations anténatales et maternelles. Il est important de souligner que, bien que l'hypothèse de corrélations phénotype-génotype ait été soulevée, celles-ci ne peuvent être utilisées pour le conseil génétique de manière individuelle en regard de la grande variabilité d'expression inter- et intra-familiale, comme c'est le cas par exemple dans une famille dans laquelle deux enfants sont décédés précocement d'un syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (dont un seul a pu bénéficier de la recherche du variant familial), dont les apparentés présentaient notamment une atteinte valvulaire peu compliquée (41,42).

Cette étude présente plusieurs limites, inhérentes à la méthodologie utilisée pour la revue de la littérature d'une maladie rare. Un biais de publication est probable, les cas les plus sévères étant plus souvent rapportés, ce qui sous-estime la fréquence des formes légères non diagnostiquées ou rapportées. Un biais de sélection existe également, puisque seuls les patients avec confirmation moléculaire sont inclus, alors que des cas familiaux dont le diagnostic est probable n'ont pas été inclus en raison de l'absence de certitude moléculaire. De plus, les données sont souvent incomplètes, hétérogènes selon les publications et majoritairement transversales, avec très peu de suivi longitudinal, en faveur d'un biais d'information. L'histoire naturelle de la maladie reste donc mal connue, ce qui limite les conclusions pronostiques et la

précision du conseil génétique. L'imputation des données manquantes utilisée ici tend à sous-estimer la fréquence réelle de certaines manifestations. Enfin, bien que la méthode choisie soit adaptée pour un grand nombre de tests, la multiplicité des tests statistiques peut entraîner une perte de significativité pour les associations faibles, comme cela pourrait être le cas pour les cardiopathies entre les groupes « faux-sens » et « tronquants ».

Ces limites ouvrent des perspectives de recherche. Une étude prospective multicentrique avec phénotypage standardisé est nécessaire pour mieux caractériser le spectre clinique et l'histoire naturelle de la pathologie au long cours. De plus, il pourrait être intéressant d'explorer les individus porteurs d'une poly-valvulopathie, d'autant plus si elle est familiale et survenant à un âge jeune, afin de ne pas méconnaître ce diagnostic. Des études fonctionnelles complémentaires, centrées notamment sur les interactions de TAB2 avec RIPK1, les MCUs et MAP3K7, permettraient de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques et leurs conséquences durant le développement embryonnaire. Enfin, un suivi longitudinal à long terme est indispensable pour préciser l'évolution des cardiomyopathies, des troubles du rythme et des anomalies de croissance, et fournir ainsi des données essentielles au conseil génétique et à l'optimisation de la prise en charge.

CONCLUSION

Le syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hyperlaxité articulaire lié au gène *TAB2* constitue une entité clinique récemment individualisée, dont le spectre phénotypique est désormais mieux précisé grâce aux données issues de la littérature. Cette revue, la plus exhaustive réalisée à ce jour, portant sur 145 patients, confirme le caractère cardinal des atteintes cardiaques, du retard statural, de l'hyperlaxité ligamentaire et des particularités du visage mais souligne également l'importance de certaines atteintes pouvant assombrir le pronostic (cardiomyopathie, trouble du rythme) et d'autres moins fréquentes telles que les anomalies ophtalmologiques, auditives, digestives ou respiratoires pouvant nécessiter une prise en charge pour limiter le retentissement fonctionnel.

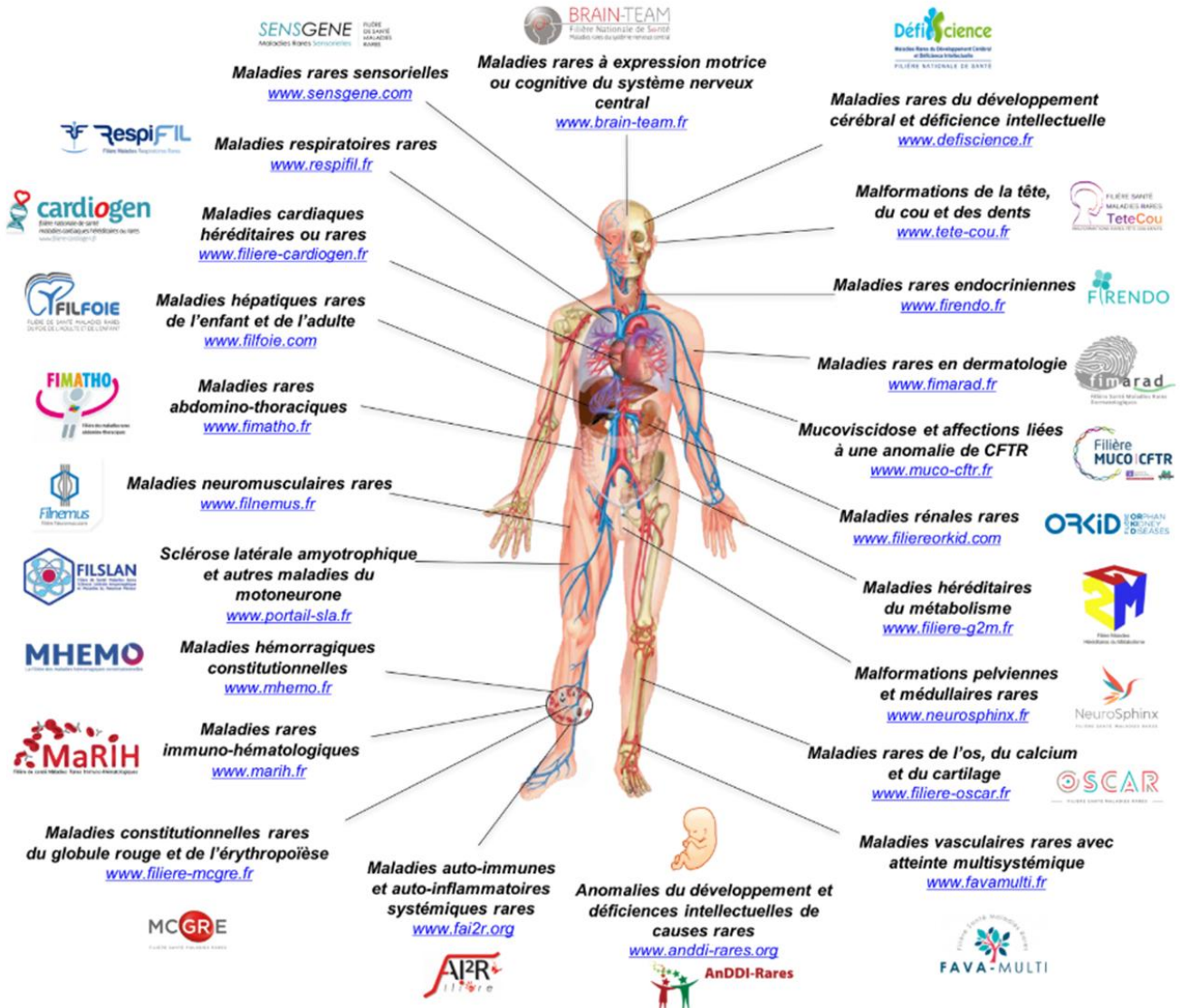
L'analyse comparative des différents types de variants a permis de souligner l'existence de corrélations génotype-phénotype : les réarrangements de structure sont plus souvent associés à un retard de croissance intra-utérin et à des troubles du développement, probablement en lien avec l'implication de gènes voisins sensibles à l'haploinsuffisance, tandis que les variants ponctuels de *TAB2* s'accompagnent plus fréquemment d'hyperlaxité. Parmi ceux-ci, les variants faux-sens sont moins pourvoyeurs de retard statural, et pourraient également être moins impliqués dans les malformations cardiaques et valvulaires.

L'ensemble de ces résultats a permis l'élaboration du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS), en collaboration avec un groupe multidisciplinaire. Celui-ci fournit désormais aux cliniciens un cadre homogène pour le diagnostic, la prise en charge et le suivi des patients atteints de cette pathologie rare.

Enfin, ce travail contribue à une meilleure compréhension du rôle du gène *TAB2* dans la symptomatologie clinique. Des recherches complémentaires, notamment fonctionnelles et longitudinales, seront nécessaires pour affiner les connaissances sur le rôle de *TAB2*, mais aussi les corrélations génotype-phénotype afin de mieux anticiper le pronostic de ces patients.

ANNEXES

Annexe 1. Schéma des 23 Filières de Santé Maladies Rares (FSMR), issu de la filière TETECOUCO.



Annexe 2. Diagnostics différentiels principaux, traits communs et différences principales avec le syndrome lié à l'haploinsuffisance de *TAB2*.

Diagnostic différentiel	Traits communs	Points de différence
Syndrome de Noonan	Cardiopathies congénitales (valvulopathies pulmonaires, anomalies septales), retard statural, dysmorphie faciale évocatrice, hyperlaxité possible	Anomalies cutanées typiques (pterygium colli), troubles de la coagulation, cardiomyopathie hypertrophique
Syndrome cardio-spondylo-carpo-facial	Cardiopathies congénitales, dysmorphie faciale, retard statural, hyperlaxité articulaire	Anomalies du carpe et surdité plus fréquentes.
Syndrome d'Ehlers-Danlos	Hyperlaxité articulaire, anomalies cutanées, scoliose, hernies	Absence habituelle de cardiopathie valvulaire majeure, atteinte cutanée spécifique (peau hyperextensible, cicatrices atrophiques), pas de retard statural ni de dysmorphie faciale caractéristique
Syndrome de Marfan	Dilatation aortique, valvulopathies, hyperlaxité, scoliose, grande taille	Grande taille contrastant avec le retard statural de TAB2, ectopie du cristallin fréquente, morphotype marfanoïde spécifique (arachnodactylie, dolichosténomélie)
Syndrome de Loeys-Dietz	Dilatations artérielles, valvulopathies, hyperlaxité, anomalies cranio-faciales	Tortuosités artérielles diffuses, fentes palatines/bifidité uvulaire, morphotype marfanoïde
Filaminopathie A (FLNA)	Valvulopathies, anomalies de croissance, dysmorphie faciale, hyperlaxité	Transmission liée à l'X, atteintes pulmonaires et gastro-intestinales plus fréquentes, hétérotopie nodulaire périventriculaire

Annexe 3. Glossaire et prévalence des principales atteintes cardiaques.

Valvulopathie (48)

Atteinte d'une ou plusieurs valves cardiaques (sténose, insuffisance, dysplasie) perturbant le flux sanguin intracardiaque. Peut entraîner dyspnée, palpitations, douleurs thoraciques ou syncopes. Prévalence de 0,085% à la naissance en population générale (EUROCAT) (49–53).

Shunt gauche-droite

Passage anormal de sang oxygéné des cavités gauches vers les cavités droites, entraînant un hyperdébit pulmonaire et, à long terme, une hypertension pulmonaire et une hypertrophie du ventricule droit.

- Communication inter-atriale (CIA) : défaut du septum séparant les deux oreillettes. Prévalence de 0,2% à la naissance (EUROCAT) (49–53).
- Foramen ovale perméable (FOP) : shunt physiologique durant la vie fœtale qui se referme normalement peu après la naissance à la suite de l'inversion des régimes de pression dans les atriums, mais qui parfois ne se ferme pas ou alors se réouvre. Sa fréquence est d'environ 30% dans la population générale adulte, le plus souvent sans retentissement fonctionnel et considéré comme variante anatomique(54,55).
- Communication inter-ventriculaire (CIV) : défaut du septum séparant les deux ventricules. Prévalence de 0,3% à la naissance (EUROCAT) (49–53).
- Persistance du canal artériel (PCA) : vaisseau qui permet de faire communiquer l'aorte avec l'artère pulmonaire et qui se referme classiquement dans les premiers jours/premières semaines de vie. Prévalence de 0,03% à la naissance (EUROCAT) (49–53).

Cardiopathies obstructives

Malformations entraînant un obstacle à l'éjection du sang du cœur vers la circulation (rétrécissement valvulaire ou vasculaire). La sévérité dépend du degré d'obstruction et elles peuvent être responsables d'une cyanose.

- Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche (SHCG) : développement insuffisant des structures gauches du cœur, notamment le ventricule gauche, les valves mitrales et aortiques, ainsi que l'aorte ascendante. La prise en charge chirurgicale est complexe. Prévalence de 0,028% à la naissance (EUROCAT) (49–53).
- Coarctation de l'aorte : rétrécissement focal de l'aorte, le plus souvent au niveau de l'isthme. Prévalence de 0,04% à la naissance (EUROCAT) (49–53).
- Hypoplasie de l'arche aortique : rétrécissement étendu de l'arche aortique. Prévalence non rapportée.
- Sténose sous-valvulaire aortique : obstruction de la voie d'éjection liée à un excès de tissu myocardique en amont de la valve aortique. Prévalence non rapportée.

Tétralogie de Fallot

Malformation cardiaque congénitale regroupant quatre anomalies : sténose pulmonaire, communication interventriculaire, dextroposition de l'aorte et hypertrophie ventriculaire droite. Provoque une cyanose et une hypoxémie variable selon la sévérité. Prévalence de 0,04% à la naissance (EUROCAT) (49–53).

Cardiomyopathies (CMP)

Maladies du muscle cardiaque pouvant être génétiques, acquises ou mixtes.

- Cardiomyopathie hypertrophique (CMH) : hypertrophie du myocarde du ventricule gauche, sans dilatation ventriculaire. Prévalence de 1:500 en population générale (56).
- Cardiomyopathie dilatée (CMD) : définies par une augmentation de volume des ventricules avec une épaisseur septale normale et une dysfonction systolique. Bien que la majorité des cas soit secondaire (maladie auto-immune, auto-inflammatoire, infections, toxiques ...), 25 à 35% des cas sont familiaux, d'hérédité autosomique dominante. Prévalence

estimée de 1:2500 (57).

- Cardiomyopathie restrictive (CMR) : se définit par une augmentation des pressions ventriculaires sans ou avec peu d'augmentation des volumes de remplissage due à une rigidité myocardique entraînant une dysfonction diastolique. Concerne 2–5% des CMP pédiatriques, rare en population générale (58).
- Cardiomyopathie arythmogène du ventricule droit (CAVD) : caractérisée par une infiltration fibro-adipeuse du myocarde dont la prévalence est estimée entre 1:2000 et 1:5000 en population générale (59).
- Non-compaction du ventricule gauche (NCVG) : caractérisée par une trabéculatation anormale et des anomalies microvasculaires du myocarde. Prévalence estimée de 0,05%(60).

Troubles du rythme et de la conduction

Anomalies de la fréquence et/ou de la régularité du rythme cardiaque, ou de la transmission de l'influx électrique. Incluent tachycardie, bradycardie, fibrillation atriale, flutter atrial, extrasystole, bloc atrioventriculaire ou de branche.

En France (2022), environ deux millions de personnes présentaient une fibrillation/flutter atrial et 1 million un trouble de la conduction, soit une prévalence de moins de 5% en population générale (61).

REFERENCES

1. Bisgaard AM, Kirchhoff M, Tümer Z, Jepsen B, Brøndum-Nielsen K, Cohen M, et al. Additional chromosomal abnormalities in patients with a previously detected abnormal karyotype, mental retardation, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A*. 15 oct 2006;140(20):2180-7.
2. Thienpont B, Zhang L, Postma AV, Breckpot J, Tranchevent LC, Van Loo P, et al. Haploinsufficiency of TAB2 causes congenital heart defects in humans. *Am J Hum Genet*. 11 juin 2010;86(6):839-49.
3. Deutschbauer AM, Jaramillo DF, Proctor M, Kumm J, Hillenmeyer ME, Davis RW, et al. Mechanisms of Haploinsufficiency Revealed by Genome-Wide Profiling in Yeast. *Genetics*. avr 2005;169(4):1915-25.
4. Engwerda A, Leenders EKSM, Frentz B, Terhal PA, Löhner K, de Vries BBA, et al. TAB2 deletions and variants cause a highly recognisable syndrome with mitral valve disease, cardiomyopathy, short stature and hypermobility. *Eur J Hum Genet EJHG*. nov 2021;29(11):1669-76.
5. Hanna N, Parfait B, Vidaud D, Vidaud M. Mécanismes et conséquences des mutations. *médecine/sciences*. 1 nov 2005;21(11):969-80.
6. Wallace SE, Bean LJ. Table 1. [Syndromes Caused by Recurrent Deletions and Duplications]. [Internet]. University of Washington, Seattle; 2020 [cité 31 août 2025]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279899/table/app5.T.syndromes_caused_by_recurrent_del/
7. Xu W, Graves A, Weisz-Hubshman M, Hegazy L, Magyar C, Liu Z, et al. Assigning pathogenicity for TAB2 variants using a novel scalable functional assay and expanding TAB2 disease spectrum. *Hum Mol Genet*. 6 mars 2023;32(6):959-70.
8. Boussion S, Escande F, Jourdain AS, Smol T, Brunelle P, Duhamel C, et al. TAR syndrome: Clinical and molecular characterization of a cohort of 26 patients and description of novel noncoding variants of RBM8A. *Hum Mutat*. juill 2020;41(7):1220-5.
9. Albers CA, Paul DS, Schulze H, Freson K, Stephens JC, Smethurst PA, et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet*. 26 févr 2012;44(4):435-9, S1-2.
10. Goswami C, Chattopadhyay A, Chuang EY. Rare variants: data types and analysis strategies. *Ann Transl Med*. juin 2021;9(12):961.
11. Ackerman JP, Smestad JA, Tester DJ, Qureshi MY, Crabb BA, Mendelsohn NJ, et al. Whole Exome Sequencing, Familial Genomic Triangulation, and Systems Biology Converge to Identify a Novel Nonsense Mutation in TAB2-encoded TGF-beta Activated Kinase 1 in a Child with Polyvalvular Syndrome. *Congenit Heart Dis*. sept 2016;11(5):452-61.
12. Ritelli M, Morlino S, Giacomuzzi E, Bernardini L, Torres B, Santoro G, et al. A recognizable systemic connective tissue disorder with polyvalvular heart dystrophy and dysmorphism associated with TAB2 mutations. *Clin Genet*. janv 2018;93(1):126-33.
13. Permanyer E, Laurie S, Blasco-Lucas A, Maldonado G, Amador-Catalan A, Ferrer-Curriu G, et al. A single nucleotide deletion resulting in a frameshift in exon 4 of TAB2 is associated with a polyvalvular syndrome. *Eur J Med Genet*. avr 2020;63(4):103854.
14. Hanson J, Brezavar D, Hughes S, Amudhavalli S, Fleming E, Zhou D, et al. TAB2 variants cause cardiovascular heart disease, connective tissue disorder, and developmental delay. *Clin Genet*. févr 2022;101(2):214-20.
15. Deng Q, Wang X, Gao J, Xia X, Wang Y, Zhang Y, et al. Growth restriction and congenital heart disease caused by a novel TAB2 mutation: A case report. *Exp Ther Med*. juin 2023;25(6):258.
16. Caulfield TR, Richter JE, Brown EE, Mohammad AN, Judge DP, Atwal PS. Protein molecular modeling techniques investigating novel TAB2 variant R347X causing cardiomyopathy and congenital heart defects in multigenerational family. *Mol Genet Genomic Med*. 26 avr 2018;6(4):666-72.
17. Oddo P, Boulanger J, Bonnet C, Bursztejn AC. Les manifestations cliniques associées aux mutations hypomorphes du gène *NEMO* chez le garçon : revue systématique de la littérature. *Ann Dermatol Vénéréologie - FMC*. 1 déc 2024;4(8, Supplément 1):A127.
18. Abolhassani H, Wang N, Aghamohammadi A, Rezaei N, Lee YN, Frugoni F, et al. A Hypomorphic RAG1 Mutation

- Resulting in a Phenotype Resembling Common Variable Immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. déc 2014;134(6):1375-80.
19. Tartaglia M, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, et al. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. déc 2001;29(4):465-8.
 20. Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet Lond Engl*. 26 janv 2013;381(9863):333-42.
 21. Besse A, Lamothe B, Campos AD, Webster WK, Maddineni U, Lin SC, et al. TAK1-DEPENDENT SIGNALING REQUIRES FUNCTIONAL INTERACTION WITH TAB2/TAB3. *J Biol Chem*. 8 déc 2006;282(6):3918.
 22. Besse A, Lamothe B, Campos AD, Webster WK, Maddineni U, Lin SC, et al. TAK1-dependent signaling requires functional interaction with TAB2/TAB3. *J Biol Chem*. 9 févr 2007;282(6):3918-28.
 23. van Woerden GM, Senden R, de Konink C, Trezza RA, Baban A, Bassetti JA, et al. The MAP3K7 gene: Further delineation of clinical characteristics and genotype/phenotype correlations. *Hum Mutat*. oct 2022;43(10):1377-95.
 24. Malfait F, Castori M, Francomano CA, Giunta C, Kosho T, Byers PH. The Ehlers-Danlos syndromes. *Nat Rev Dis Primer*. 30 juill 2020;6(1):64.
 25. Milewicz DM, Braverman AC, De Backer J, Morris SA, Boileau C, Maumenee IH, et al. Marfan syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2 sept 2021;7(1):64.
 26. Xu Z, Li Z, Xiang L, Chen T, Lu W, Guo C, et al. Phenotypic Diversity of Marfan Syndrome. *JACC Adv*. 8 août 2025;4(9):102051.
 27. Gouda P, Kay R, Habib M, Aziz A, Aziza E, Welsh R. Clinical features and complications of Loeys-Dietz syndrome: A systematic review. *Int J Cardiol*. 1 sept 2022;362:158-67.
 28. Chen MH, Walsh CA. FLNA Deficiency. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 31 août 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1213/>
 29. Frenkel A, Frenkel M, Schulte JJ, Srinivasan S, Lamers L. Polyvalvular Dysplasia and Vascular Abnormalities in a Neonate With an FLNA Variant. *JACC Case Rep*. 18 sept 2024;29(18):102556.
 30. Pearson G, Robinson F, Beers Gibson T, Xu BE, Karandikar M, Berman K, et al. Mitogen-activated protein (MAP) kinase pathways: regulation and physiological functions. *Endocr Rev*. avr 2001;22(2):153-83.
 31. Mitchell S, Vargas J, Hoffmann A. Signaling via the NF- κ B system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*. mai 2016;8(3):227-41.
 32. Zhang J, Macartney T, Pegg M, Cohen P. Interleukin-1 and TRAF6-dependent activation of TAK1 in the absence of TAB2 and TAB3. *Biochem J*. 7 juill 2017;474(13):2235.
 33. Takaesu G, Surabhi RM, Park KJ, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K, Gaynor RB. TAK1 is Critical for I κ B Kinase-mediated Activation of the NF- κ B Pathway. *J Mol Biol*. 7 févr 2003;326(1):105-15.
 34. As B. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annu Rev Immunol* [Internet]. 1996 [cité 10 oct 2024];14. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8717528/>
 35. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF- κ B. *Genes Dev*. 15 sept 2004;18(18):2195-224.
 36. Hirata Y, Takahashi M, Morishita T, Noguchi T, Matsuzawa A. Post-Translational Modifications of the TAK1-TAB Complex. *Int J Mol Sci*. janv 2017;18(1):205.
 37. Sanjo H, Takeda K, Tsujimura T, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K, Akira S. TAB2 Is Essential for Prevention of Apoptosis in Fetal Liver but Not for Interleukin-1 Signaling. *Mol Cell Biol*. févr 2003;23(4):1231-8.
 38. Yin H, Guo X, Chen Y, Zeng Y, Mo X, Hong S, et al. TAB2 deficiency induces dilated cardiomyopathy by promoting RIPK1-dependent apoptosis and necroptosis. *J Clin Invest*. 15 févr 2022;132(4):e152297.
 39. Sun W, Zhang J, Li S, Fu W, Liu Y, Liu M, et al. TAB2 deficiency induces dilated cardiomyopathy by promoting mitochondrial calcium overload in human iPSC-derived cardiomyocytes. *Mol Med Camb Mass*. 4 févr 2025;31(1):42.

40. Haynes W. Benjamini–Hochberg Method. In: Encyclopedia of Systems Biology [Internet]. Springer, New York, NY; 2013 [cité 31 août 2025]. p. 78-78. Disponible sur: https://link.springer.com/rwe/10.1007/978-1-4419-9863-7_1215
41. Cheng A, Neufeld-Kaiser W, Byers PH, Liu YJ. 6q25.1 (TAB2) microdeletion is a risk factor for hypoplastic left heart: a case report that expands the phenotype. *BMC Cardiovasc Disord*. 17 mars 2020;20(1):137.
42. Cheng A, Dinulos MBP, Neufeld-Kaiser W, Rosenfeld J, Kyriss M, Madan-Khetarpal S, et al. 6q25.1 (TAB2) microdeletion syndrome: Congenital heart defects and cardiomyopathy. *Am J Med Genet A*. juill 2017;173(7):1848-57.
43. Westphal DS, Mastantuono E, Seidel H, Riedhammer KM, Hahn A, Vill K, et al. There is more to it than just congenital heart defects - The phenotypic spectrum of TAB2-related syndrome. *Gene*. 10 mars 2022;814:146167.
44. Koene S, Klerx-Melis F, Roest AAW, Kleijwegt MC, Bootsma M, Haak MC, et al. Sacral abnormalities including caudal appendage, skeletal dysplasia, and prenatal cardiomyopathy associated with a pathogenic TAB2 variant in a 3-generation family. *Am J Med Genet A*. déc 2022;188(12):3510-5.
45. Potuijt JWP, Baas M, Sukenik-Halevy R, Douben H, Nguyen P, Venter DJ, et al. A point mutation in the pre-ZRS disrupts sonic hedgehog expression in the limb bud and results in triphalangeal thumb–polysyndactyly syndrome. *Genet Med*. 1 nov 2018;20(11):1405-13.
46. Epstein DJ. Cis-regulatory mutations in human disease. *Brief Funct Genomic Proteomic*. juill 2009;8(4):310-6.
47. Allou L, Mundlos S. Disruption of regulatory domains and novel transcripts as disease-causing mechanisms. *BioEssays*. 2023;45(10):2300010.
48. Les valvulopathies [Internet]. FFC. 2016 [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/les-valvulopathies/>
49. Khoshnood B, Greenlees R, Loane M, Dolk H, EUROCAT Project Management Committee, EUROCAT Working Group. Paper 2: EUROCAT public health indicators for congenital anomalies in Europe. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. mars 2011;91 Suppl 1(Suppl 1):S16-22.
50. Bergman JEH, Perraud A, Barišić I, Kinsner-Ovaskainen A, Morris JK, Tucker D, et al. Updated EUROCAT guidelines for classification of cases with congenital anomalies. *Birth Defects Res*. févr 2024;116(2):e2314.
51. Boyd PA, Haeusler M, Barisic I, Loane M, Garne E, Dolk H. Paper 1: The EUROCAT network--organization and processes. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. mars 2011;91 Suppl 1:S2-15.
52. Loane M, Dolk H, Garne E, Greenlees R, EUROCAT Working Group. Paper 3: EUROCAT data quality indicators for population-based registries of congenital anomalies. *Birt Defects Res A Clin Mol Teratol*. mars 2011;91 Suppl 1:S23-30.
53. European Platform on Rare Disease Registration [Internet]. [cité 3 sept 2025]. Disponible sur: <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu>
54. Ferreira SM, Ho SY, Anderson RH. Morphological study of defects of the atrial septum within the oval fossa: implications for transcatheter closure of left-to-right shunt. *Br Heart J*. avr 1992;67(4):316-20.
55. Black S, Muzzi DA, Nishimura RA, Cucchiara RF. Preoperative and intraoperative echocardiography to detect right-to-left shunt in patients undergoing neurosurgical procedures in the sitting position. *Anesthesiology*. mars 1990;72(3):436-8.
56. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 15 sept 2017;121(7):749-70.
57. Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol*. mars 2009;62(3):219-25.
58. Chintanaphol M, Orgil BO, Alberson NR, Towbin JA, Purevjav E. Restrictive cardiomyopathy: from genetics and clinical overview to animal modeling. *Rev Cardiovasc Med*. 17 mars 2022;23(3):108.
59. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, La Gerche A, Cadrin-Tourigny J, Roberts JD, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC Clin Electrophysiol*. 1 avr 2022;8(4):533-53.
60. Richardson P, McKenna W, Bristow M, Maisch B, Mautner B, O'Connell J, et al. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of cardiomyopathies. *Circulation*. 1 mars 1996;93(5):841-2.

61. Quels sont les troubles du rythme et de la conduction cardiaque ? [Internet]. [cité 20 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/trouble-rythme-cardiaque/troubles-rythme-conduction-cardiaque>

AUTEUR : Nom : CUVELIER

Prénom : Vivien

Date de soutenance : 02/10/2025

Titre de la thèse : Syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hypermobilité articulaire lié au gène *TAB2* : élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : *Génétique*

DES : *Génétique Médicale*

Mots-clés : Syndrome d'haploinsuffisance de *TAB2*, corrélation phénotype-génotype, PNDS

Contexte. Le syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hyperlaxité articulaire lié à l'haploinsuffisance de *TAB2* est une entité génétique récemment décrite, dont la caractérisation reste limitée par la rareté des cas.

Méthode. Nous avons réalisé une revue systématique de la littérature (PubMed, jusqu'au 1er juillet 2025) incluant 145 patients issus de 91 familles porteurs d'un variant pathogène ou probablement pathogène de *TAB2* (délétion, variant ponctuel, réarrangement de structure). Les données cliniques ont été comparées selon le type de variant.

Résultats. La majorité des patients présentait une atteinte cardiaque (88,3%), principalement valvulaire (68,3%), associée à une dysmorphie faciale (71%), un retard statural (57,2%) et une hyperlaxité ligamentaire (42,1%). Les variants de structure étaient significativement associés à un retard de croissance intra-utérin et à davantage de troubles du développement, tandis que les variants ponctuels entraînaient plus fréquemment une hyperlaxité. Parmi ceux-ci, les variants tronquants semblaient conférer un phénotype statural plus marqué que les variants faux-sens, suggérant une haploinsuffisance partielle pour ces derniers. Des manifestations plus rares (anomalies sensorielles, génito-urinaires ou digestives) complètent le spectre clinique.

Conclusion. Cette étude, la plus large à ce jour, apporte des arguments en faveur de corrélations génotype-phénotype et a servi de support scientifique à l'élaboration d'un Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) dédié à cette pathologie rare.

Composition du Jury :

Président :

Madame le Professeur Florence PETIT

Assesseurs :

Madame le Docteur Luisa MARSILI

Monsieur le Docteur Jean-Benoît BAUDELET

Directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jamal GHOU MID