

## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hypermobilité articulaire lié aux variants du gène *TAB2***

Texte du PNDS

Centre de Référence Maladies Rares « Anomalies du développement » CHU Lille

**Décembre 2025**



# Sommaire

1	SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT .....	5
2	INTRODUCTION .....	7
3	OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS .....	8
4	DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE .....	8
4.1	OBJECTIFS .....	9
4.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) .....	9
4.3	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ SUSPICION DU DIAGNOSTIC .....	9
4.4	CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC .....	12
4.5	DIAGNOSTICS DIFFERENTIELS .....	13
4.6	EVALUATION DE LA SEVERITE ET DU PRONOSTIC .....	13
4.7	ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT .....	14
4.8	CONSEIL GENETIQUE .....	15
5	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	15
5.1	OBJECTIFS .....	15
5.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) .....	16
5.3	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE .....	16
5.3.1	<i>Cardiologie</i> .....	16
5.3.2	<i>Croissance</i> .....	18
5.3.3	<i>Orthopédie et médecine physique</i> .....	19
5.3.4	<i>Développement psychomoteur</i> .....	19
5.3.5	<i>Ophthalmologie</i> .....	20
5.3.6	<i>Stomatologie – Dentisterie</i> .....	21
5.3.7	<i>Audition</i> .....	21
5.4	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE (AU CAS PAR CAS) .....	21
5.5	RECCOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS .....	22
5.6	GROSSESSE .....	22
6	SUIVI .....	23
6.1	OBJECTIFS .....	23
6.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION) .....	23
6.3	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS .....	23
	EXAMENS COMPLEMENTAIRES .....	24
	ANNEXE 1. LISTE DES PARTICIPANTS .....	25
	ANNEXE 2. COORDONNEES DU CENTRE DE REFERENCE, DE COMPETENCE .....	26
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	43

## Liste des abréviations

ACPA	Analyses Chromosomiques sur Puces à ADN
ADN	Acide Désoxyribonucléique
AESH	Accompagnants d'Elèves en Situation de Handicap
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CMD	Cardiomyopathie dilatée
CM	Cardiomyopathie
CNV	Copy Number Variation
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal
DPI	Diagnostic Pré-Implantatoire
DPN	Diagnostic Prénatal
DS	Déviation Standard
ECG	Electrocardiogramme
EI	Endocardite Infectieuse
ETT	Echographie cardiaque Trans-Thoracique
IME	Institut Médico-Educatif
GH	Growth Hormone
HAS	Haute Autorité de Santé
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
NFS	Numération Formule Sanguine
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PCO	Plateforme de Coordination et d'Orientation
RCIU	Retard de Croissance Intra-Utérin
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SA	Semaine d'Aménorrhée
SED	Syndrome d'Ehlers-Danlos
SNV	Single Nucleotide Variation
TAB2	TAK1 Binding Protein 2
ULIS	Unités Localisées pour l'Inclusion Scolaire
WES	Whole Exome Sequencing
WGS	Whole Genome Sequencing

# 1 Synthèse à destination du médecin traitant

## Généralités

Le syndrome d'anomalies cardiaque – petite taille - hyperlaxité articulaire lié aux variants de *TAB2*, ou syndrome lié à l'haploinsuffisance de *TAB2*, est une maladie génétique rare, le plus souvent autosomique dominante, due à une perte de fonction d'un allèle du gène *TAB2* (TAK1 binding protein 2). Le phénotype associe, à des degrés variables, des signes majeurs, représentés par des **anomalies cardiaques, quelques particularités du visage, une petite taille et une hyperlaxité articulaire**. Le spectre clinique est large, incluant des signes mineurs tels qu'un léger retard des acquisitions, des anomalies orthopédiques, des anomalies bucco-dentaires ou encore une surdité. Les signes extra-cardiaques étant inconstants, ce PNDS s'adresse également aux formes non-syndromiques à expression uniquement cardiaque.

Chez l'enfant ou l'adulte, penser au diagnostic devant l'association de plusieurs éléments suivants :

- **Atteinte cardiaque** : Atteinte d'une ou plusieurs valves (polyvalvulopathies), malformation cardiaque congénitale, cardiomyopathie dilatée (d'autant plus si elle est précoce), troubles du rythme.
- **Petite taille**
- **Système musculosquelettique** : hyperlaxité articulaire, hypotonie, anomalies orthopédiques
- **Particularités du visage** : peuvent être discrètes (front haut et large, hypertélorisme, ptosis, fentes palpébrales obliques en haut/ bas et en dehors, oreilles basses implantées en rotation postérieure, hypoplasie de l'étage moyen).
- **Autres manifestations possibles** : léger retard des acquisitions, atteinte du tissu conjonctif (hernies), atteinte bucco-dentaire, surdité.

## Diagnostic et conseil génétique

Le diagnostic sera confirmé par la mise en évidence d'une délétion 6q25 ou d'un variant ponctuel pathogène (classe 5) ou probablement pathogène (classe 4) du gène *TAB2* par ACPA (CGH-array, SNP-array) ou séquençage d'exome ou de génome.

Concernant le conseil génétique, si le variant est survenu *de novo* (absent des ADN parentaux), le risque de récurrence pour le couple parental est estimé comme faible, lié au risque théorique d'une mosaïque germinale (estimé à 1%). Dans le cas où un des parents est porteur d'un variant de *TAB2* (délétion 6q25 ou variant ponctuel) le risque de récurrence est de 50% pour chaque grossesse, quel que soit le sexe de l'enfant à naître. L'expressivité de l'affection peut-être variable entre les patients atteints d'une même famille.

## Prise en charge et suivi

Il n'existe à ce jour aucun traitement étiologique pour le syndrome d'haploinsuffisance de *TAB2*. Toutefois, la prise en charge médico-chirurgicale doit être adaptée à chaque patient. Les intervenants privilégiés chez l'enfant sont le cardiopédiatre, le généticien clinicien et le pédiatre et chez l'adulte le cardiologue et le médecin traitant.

**Le suivi spécifique** à cette pathologie repose sur un examen cardiaque (échographie cardiaque et ECG) tous les 3 mois de la naissance à 1 an, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans puis annuellement à vie, et se justifie devant le risque de développement d'une

cardiomyopathie dilatée précoce, d'une atteinte valvulaire complexe et de troubles du rythme.

Le reste du suivi sera similaire à celui de la population générale.

## Rôles du médecin généraliste

- Orienter le patient vers un service de génétique pour confirmer le diagnostic ;
- Veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe multidisciplinaire connaissant les spécificités du syndrome lié à l'haploinsuffisance de *TAB2* selon les recommandations du PNDS ;
- Assurer la surveillance des complications de la maladie en coordination avec les équipes référentes ;
- Repérer les signes cardiaques d'alerte, même en l'absence de cardiopathie connue ;
- Soutien à la famille au moment de l'annonce diagnostique

## Orientation et coordination

Les patients doivent être suivis en lien avec une **équipe de référence ou de compétence maladies rares** (filière CARDIOGEN ou AnDDI-Rares). Le médecin traitant assure la coordination entre les spécialistes (cardiologue, généticien, rééducateur, orthophoniste, psychologue) et le suivi au long cours.

## Ressources utiles

- **Filière nationale de santé maladies rares CARDIOGEN** : <https://www.filiere-cardiogen.fr>
- Site de la Filière de santé AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>
- Site orphane : <https://www.orpha.net>
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : <http://www.fondation-maladiesrares.org>

# Texte du PNDS

## 2 Introduction

**Le syndrome d'anomalies cardiaques – petite taille – hypermobilité articulaire – particularités du visage** lié aux variants pathogènes du gène *TAB2* (délétion 6q25 et variants ponctuels de *TAB2*) est une maladie génétique rare de transmission autosomique dominante, de pénétrance complète et d'expressivité très variable. La prévalence exacte n'est pas connue. Ce syndrome est lié à l'haploinsuffisance de *TAB2*, situation dans laquelle le produit d'un allèle, bien qu'actif, est synthétisé en quantité insuffisante pour le fonctionnement normal de la cellule. La pathologie associe une **cardiopathie malformatrice** ((poly)valvulopathie, malformation cardiaque congénitale, cardiomyopathie dilatée, troubles du rythme/ de conduction, dilatation de vaisseaux), un **retard statural**, une **hyperlaxité articulaire** et des **particularités du visage**. Les patients peuvent présenter d'autres signes cliniques moins fréquents notamment un léger retard des acquisitions, une hypotonie, des anomalies ophtalmologiques, une atteinte musculosquelettique ou encore une surdité. L'expressivité intra- et inter-familiale est très variable et aucune des atteintes précédemment citées n'est systématiquement retrouvée chez les patients.

Le pronostic est directement lié à la sévérité de l'atteinte cardiaque et notamment aux malformations complexes et à la cardiomyopathie qui nécessitent une prise en charge précoce et un suivi régulier tout au long de la vie des patients.

L'atteinte valvulaire, principalement mitrale, est l'atteinte la plus fréquente, caractérisée par une dégénérescence myxoïde survenant plus ou moins rapidement au cours de l'évolution de la pathologie et pouvant être de prise en charge complexe en raison de la fréquence de la polyvalvulopathie. Elle est le plus souvent mitrale et/ou tricuspidale mais l'atteinte des autres valves n'est pas rare.

Nous avons mené, dans le cadre de la rédaction de ce PNDS, une analyse de la littérature nous ayant permis de recenser les informations cliniques et moléculaires de 145 patients issus de 91 familles présentant une anomalie du développement liée à l'haploinsuffisance de *TAB2* confirmée sur le plan moléculaire, publiées entre 1999 (année de description des premières délétions emportant *TAB2*) et juin 2025.

Les fréquences de chaque signe clinique sont précisées ci-dessous, dans l'ordre décroissant :

- Cardiopathie (par ordre de fréquence : valvulopathie, malformation cardiaque congénitale, cardiomyopathie, troubles du rythme/conduction, dilatation de vaisseaux) : 88,3% (128/145)
- Particularités du visage (front large, hypertélorisme, fentes palpébrales obliques en bas et en dehors, ptosis, implantation basse des oreilles, cou large/court) : 71% (103/145)
- Retard statural (pré- et/ou post-natal) : 57,2% (83/145)
- Hyperlaxité articulaire généralisée : 42,1% (61/145)
- Anomalie musculo-squelettique : 31% (45/145)
- Retard psychomoteur et hypotonie : respectivement 31% (45/145) et 24,8% (36/145)
- Anomalie ophtalmologique (ptosis, strabisme, trouble de la réfraction) : 31% (45/145)
- Anomalie de la cavité buccale (malposition dentaire, agénésie dentaire, palais haut) : 20,7% (30/145)
- Anomalie cutanée (texture, augmentation du nombre de replis cutanés) : 17,9% (26/145)

- Anomalie digestive (difficultés alimentaires initiales, hernies inguinales et ombilicales) : 15,9% (23/145)
- Surdité (transmission, neurosensorielle ou mixte) : 13,8% (20/145)
- Anomalie génito-urinaire (cryptorchidie, hypospadias, anomalie rénale) : 7,6% (11/145)
- Syndrome d'apnée obstructive du sommeil : 3,4% (5/145)

### 3 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliciter aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome d'anomalie cardiaque – petite taille – hypermobilité articulaire lié à un variant du gène *TAB2*. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du syndrome d'anomalie cardiaque – petite taille – hypermobilité articulaire lié à un variant du gène *TAB2*. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la HAS.

Nous soulignons ici que le diagnostic et la prise en charge des différentes atteintes observées dans ce syndrome ne diffèrent pas de leur prise en charge lorsqu'elles sont observées de façon isolées. Certaines d'entre elles ont d'ailleurs fait l'objet de PNDS spécifiques sur lesquels les rédacteurs de ce PNDS se sont appuyés : PNDS Prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication interventriculaire, PNDS Prise en charge des patients ayant une cardiopathie univentriculaire, PNDS prise en charge bucco-dentaire des patients à risque d'endocardite infectieuse, PNDS Prise en charge des troubles du rythme ou de la conduction lors des cardiopathies congénitales complexes, chez l'adulte.

Le but de ce PNDS a donc été de centraliser les différentes prises en charge au sein d'un même document afin de faciliter la prise en charge multidisciplinaire de ces patients et de préciser certaines spécificités issues de l'étude de la littérature.

## 4 Diagnostic et évaluation initiale

### 4.1 Objectifs

- Évoquer le diagnostic devant la présence d'éléments cliniques évocateurs et/ou une histoire familiale évocatrice
- Dépister précocement les atteintes pour une prise en charge adaptée
- Établir un diagnostic moléculaire pour préciser le conseil génétique
- Identifier la cause de l'association syndromique
- Réaliser un bilan malformatif exhaustif pour aider au diagnostic ou orienter vers un diagnostic différentiel

### 4.2 Professionnels impliqués

- Cardiopédiatre
- Chirurgien cardiaque pédiatrique
- Généticien clinicien
- Biogiste moléculaire
- Cytogénéticien
- Gynécologue-obstétricien
- MPR
- Neuropédiatre
- Ophtalmologue
- ORL audiophonologiste
- Pédiatre
- Pédiatre endocrinologue
- Psychologue / Neuropsychologue

### 4.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic du syndrome d'anomalie cardiaque – petite taille – hypermobilité articulaire lié à un variant du gène *TAB2* est évoqué sur l'association syndromique, éventuellement dans un contexte familial. Néanmoins, ces manifestations peuvent être découvertes à différentes périodes de la vie, de la période néonatale, voire fœtale, à la vie adulte. Aucune de ces manifestations n'est spécifique à cette pathologie.

#### 3.3.1 Période prénatale :

Les **atteintes malformatives** peuvent être observées dès la période prénatale, au cours de la surveillance échographique habituelle en dehors d'antécédents familiaux, ou lors d'une surveillance échographique d'expertise si l'un des parents est atteint. Une atteinte anténatale est décrite dans 30% (43/145) des cas. Ce chiffre augmentera probablement à l'avenir, en raison des progrès constants de l'échographie anténatale et de l'expertise des cardiopédiatres réalisant les échographies cardiaques fœtales. Une atteinte anténatale semble donc être relativement fréquente, avec en majorité un retard de croissance intra-utérin et/ou une malformation cardiaque congénitale. Il est à noter que des troubles du rythme cardiaque fœtal en fin de grossesse sont également rapportés.

A l'heure actuelle, en France, la prescription d'analyses génétiques en période prénatale est décidée en commission pluridisciplinaire de diagnostic prénatal, en fonction des signes d'appel échographiques et de l'histoire personnelle et familiale du couple. Ces analyses peuvent être d'ordre chromosomique (analyse chromosomique sur puce à ADN à la recherche de déséquilibre génomique) ou génique (étude de l'exome/génome, correspondant aux régions codantes de l'ensemble des gènes). En dehors des situations à risque de récurrence familiale, en raison de la faible spécificité des signes anténataux, le

diagnostic de cette pathologie est très rarement évoqué en anténatal (1 cas rapporté). Cependant, avec l'accès de plus en plus facilité du séquençage d'exome prénatal, le nombre de diagnostics anténataux de cette pathologie devrait augmenter dans le futur.

**Le retard de croissance intra-utérin** est un ralentissement de croissance staturale et pondérale. Il peut être proportionné, c'est-à-dire avec une atteinte du poids et de la taille et éventuellement du périmètre crânien, ou disproportionné, avec atteinte prédominante du poids correspondant à l'hypotrophie fœtale. Son diagnostic est porté lorsque les biométries fœtales sont inférieures au 3<sup>e</sup> percentile selon les courbes de référence. Dans le syndrome d'haploinsuffisance de *TAB2*, le RCIU est le plus souvent proportionné, et peut être associé à une malformation cardiaque. Il est statistiquement plus fréquemment rencontré chez les fœtus porteurs d'une délétion 6q25 (82,6%, 19/23) que chez ceux porteurs d'un SNV de *TAB2*.

Certaines **malformations cardiaques** peuvent être dépistées en période anténatale (Syndrome d'hypoplasie du cœur gauche, tétralogie de Fallot, communication interventriculaire). L'atteinte valvulaire, pouvant se révéler à cette période, est de diagnostic difficile. Enfin, des troubles du rythme cardiaque fœtal peuvent être détectés durant un monitoring réalisé en fin de grossesse.

### 3.3.2 Période postnatale :

Dans ce syndrome, certaines atteintes peuvent être observées dès la naissance (malformations cardiaques congénitales, hypotonie) alors que d'autres se manifesteront au cours du développement de l'enfant voire à l'âge adulte. Il existe une très grande variabilité d'expression intra- et inter-familiale. D'après les données de la littérature, seuls 22% (32/145) des patients présentent l'association syndromique cardiopathie – petite taille – particularités du visage – hyperlaxité articulaire, rendant compte de la très grande variabilité phénotypique. Une atteinte cardiaque isolée est retrouvée chez 15,9% (23/145) des patients.

Le diagnostic peut être suspecté cliniquement devant l'association de :

- Signes majeurs (>40% des patients) :
  - cardiopathie, d'autant plus si plusieurs atteintes sont constatées,
  - retard statural de début pré- ou post-natal,
  - particularités du visage évocatrices,
  - hyperlaxité articulaire généralisée,
- Signes mineurs (<40% des patients) :
  - anomalies musculo-squelettiques,
  - décalage initial du développement psychomoteur et/ ou d'un trouble du neurodéveloppement,
  - anomalies ophtalmologiques,
  - hypotonie,
  - anomalie de la cavité buccale,
  - anomalies cutanées,
  - surdité,
  - hernies (inguinale, ombilicale),
  - anomalie génito-urinaire.

#### 3.3.2.1 Cardiopathie

Les atteintes cardiaques sont extrêmement fréquentes et variées (88,3%, 128/145) et constituent le signe d'appel majoritaire de la pathologie.

**La valvulopathie** est l'atteinte la plus fréquente (68,3%, 99/145) et peut survenir à tous les stades de la vie, le plus souvent chez le sujet jeune. La valve mitrale est la plus touchée, suivie des valves tricuspidé et aortique puis de la valve pulmonaire. La polyvalvulopathie

(atteinte simultanée d'au moins 2 valves) représente près de 45% des patients et caractérise l'atteinte cardiaque dans cette pathologie. La dysplasie myxomateuse est un type d'atteinte fréquente. L'atteinte valvulaire est plutôt sur le mode fuyant, sur un mécanisme de prolapsus, plus que sténosant. Des malformations valvulaires ont été décrites (bicuspidie aortique, sténose pulmonaire) ainsi que des feuillets accessoires.

**Les malformations cardiaques congénitales** sont également fréquentes (42,1%, 61/145), intégrant :

- Des cardiopathies à **shunt gauche-droite** (29,7%, 43/145) (communication inter-atriale, communication inter-ventriculaire et canal artériel persistant) : le tableau clinique sera celui d'une insuffisance cardiaque à haut débit (souffle cardiaque, difficultés alimentaires du nouveau-né et faible prise de poids)
- Des **cardiopathies obstructives** (7,6%, 11/145) de la voie gauche allant d'une forme isolée (sténose valvulaire, coarctation de l'aorte) jusqu'à l'hypo-développement (syndrome d'hypoplasie du cœur gauche). De plus, deux individus de la littérature ont eu une tétralogie de Fallot. Plus rarement, la cardiopathie semble pouvoir également atteindre la voie droite.

Les **cardiomyopathies (CM)** (20%, 29/145) désignent un groupe de pathologies se caractérisant par une atteinte du myocarde pouvant entraîner une insuffisance cardiaque et/ou des troubles du rythme. La grande majorité des CM observées chez ces patients sont des cardiomyopathies dilatées (augmentation du volume ventriculaire sans atteinte pariétale). La médiane d'âge au diagnostic est de 8 mois (calculée sur 22 patients).

Les **troubles du rythme et de la conduction cardiaque** (18,6%, 27/145) sont fréquemment associés soit aux malformations cardiaques ou aux cardiomyopathies dilatées. Ils peuvent être de révélation anténatale avec nécessité d'une prise en charge médicamenteuse fœtale.

Les **dilatations vasculaires** (9,7%, 14/145) sont représentées essentiellement par la dilatation aortique liée aux malformations valvulaires aortiques et l'anévrisme du septum inter-atrial. Aucun cas de dissection aortique n'a été rapporté à ce jour.

### **3.3.2.2 Particularités du visage (71%, 103/145)**

Les patients partagent des traits communs, dont : un front large, un hypertélorisme, de petites fentes palpébrales obliques en bas et en dehors avec un aspect encapuchonné de la paupière, un ptosis, des oreilles basses implantées, un visage allongé. Ces traits particuliers, associés à l'histoire clinique, peuvent amener à suspecter une RASopathie.

### **3.3.2.3 Retard statural**

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, la taille moyenne attendue est de -2,3 DS mais peut être plus faible. Cette petite taille est parfois disproportionnée avec un raccourcissement rhizo- ou mésomélique.

Le RCIU est quasi exclusivement rencontré chez les individus porteurs d'une délétion 6q25 et est non rattrapé en postnatal.

### **3.3.2.4 Hypermobilité articulaire**

Le quatrième et dernier signe majeur du syndrome est l'hypermobilité articulaire généralisée (42%, 61/145). Celle-ci peut être évaluée à l'aide du score de Beighton. Des luxations sont rapportées chez 11,5% de ces patients avec hyperlaxité.

### **3.3.2.5 Anomalies musculosquelettiques (31%, 45/145)**

Les anomalies rencontrées sont nombreuses et variées mais certaines sont décrites plus fréquemment. Un raccourcissement mésomélique, une brachydactylie et des petites extrémités sont les anomalies des membres les plus observées. Ces patients présentent fréquemment des pieds plats, un pectus excavatum et une scoliose.

### **3.3.2.6 Développement psychomoteur**

Un retard d'acquisition des compétences motrices (31%, 45/145) et langagières (27,6%, 40/145) peut-être observé, souvent en lien avec l'hyperlaxité et l'hypotonie. Ce retard développemental est rencontré plus fréquemment chez les individus porteurs d'une délétion 6q25, d'autant plus si elle est de grande taille, comparativement à ceux porteurs d'un variant ponctuel de *TAB2*. Il ne semble pas y avoir d'augmentation du risque de trouble du développement intellectuel par rapport à la population générale.

### **3.3.2.7 Anomalies ophtalmologiques (31%, 45/145)**

Le ptosis est l'anomalie la plus fréquemment rencontrée (22%, 32/145), suivie des anomalies de la réfraction puis du strabisme.

### **3.3.2.8 Anomalie de la cavité orale (20,7%, 30/145)**

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.

### **3.3.2.9 Anomalies cutanées (18%, 26/145)**

La peau est décrite comme douce, de texture anormale, prenant facilement le pli. Les plis palmaires et plantaires sont accentués. Des ecchymoses survenant trop facilement ont également été décrites chez quelques patients.

### **3.3.2.10 Anomalies digestives (15,9%, 23/145)**

Des difficultés alimentaires initiales peuvent être rencontrées, en lien avec l'hypotonie et les particularités oro-faciales. Des hernies inguinales et ombilicales semblent survenir plus fréquemment que dans la population générale.

### **3.3.2.11 Surdité (13,8%, 20/145)**

L'atteinte peut être pré- ou post-linguale, unilatérale ou bilatérale, de transmission, neurosensorielle ou mixte. Peu de descriptions cliniques précises ont été retrouvées.

### **3.3.2.12 Anomalies génito-urinaire (7,6%, 11/145)**

Ces malformations sont rares, retrouvées uniquement chez le garçon avec des cryptorchidies et hypospadias. L'hypospadias peut-être en lien avec le RCIU.

### **3.3.2.13 Syndrome d'apnée obstructive du sommeil (3,4%, 5/145)**

Le SAOS est observé exclusivement dans le cadre de délétion 6q25 mais reste rare.

## **4.4 Confirmation du diagnostic**

Le diagnostic sera confirmé chez un individu symptomatique par la mise en évidence d'un variant pathogène (classe 5) ou probablement pathogène (classe 4) responsable de l'haploïnsuffisance du gène *TAB2*. Ces variants sont représentés par des variations (délétions hétérozygotes) du nombre de copies (Copy Number Variation – CNV) pouvant comprendre plusieurs gènes mais également par des variants de *TAB2* tels que des petites insertions/ délétions ou des variants ponctuels. Ainsi, la stratégie diagnostique associera une Analyse Chromosomique sur Puce à ADN (ACPA), telle que la CGH-array ou la SNP-array, et/ou un séquençage d'exome (Exome Sequencing – ES) ou de génome (Whole Genome

Sequencing – WGS). Dans les formes familiales avec un variant identifié, une analyse ciblée pourra être réalisée à la recherche de celui-ci. Cette analyse peut être proposée chez les individus mineurs ou majeurs à risque d'être porteurs au vu du caractère évolutif de la cardiopathie avec apparition d'une cardiomyopathie dilatée ou d'une maladie valvulaire, nécessitant une prise en charge précoce et un suivi adapté.

## 4.5 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels à évoquer seront différents selon la présentation clinique du patient.

Le **syndrome de Noonan** sera le principal diagnostic différentiel du syndrome d'anomalie cardiaque – petite taille – hypermobilité articulaire lié à un variant du gène *TAB2*. Les signes cliniques de ces deux syndromes sont communs et présents dans des proportions similaires rendant parfois difficile leur distinction clinique et nécessitant le recours à une exploration moléculaire. L'incidence du syndrome de Noonan est plus élevée, estimée à 1/2000. Il s'agit d'un syndrome d'origine génétique, de transmission le plus souvent autosomique dominante, lié à des altérations hétérozygotes d'une quinzaine de gènes, dont l'atteinte du gène *PTPN11* est responsable de près de la moitié des cas. La polyvalvulopathie n'est pas habituellement retrouvée dans le syndrome de Noonan.

Dans certains cas, 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, hyperélasticité cutanée et autres signes associés dont l'atteinte cardiaque n'est pas habituelle. Leur prévalence d'ensemble est estimée à 1/5000. L'atteinte cutanée est plus sévère dans le SED classique 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 sont impliqués dans le SED.
- 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 à 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.

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*.

Dans les **filaminopathies A** liées aux variants perte de fonction du gène *FLNA*, 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 intragénique p.(Val761\_Gln942del), ou syndromique associant à des degrés variables des hétérotopies nodulaires périventriculaires, 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 ces variants perte de fonction. Une transmission familiale père-fils permet de les éliminer.

## 4.6 Évaluation de la sévérité et du pronostic

Le pronostic de la maladie est très variable, dépendant de la sévérité des manifestations et de leur retentissement fonctionnel, social et psychologique sur la vie quotidienne. L'espérance de vie dépend essentiellement de la sévérité et l'évolutivité des manifestations cardiaques.

**En période néonatale**, le pronostic est lié à la présence de malformations cardiaques complexes, d'une cardiomyopathie dilatée et/ou de troubles du rythme. Il conviendra alors de réaliser une **échographie cardiaque et des vaisseaux, éventuellement un électrocardiogramme** en cas de signes d'appel. Plusieurs rapports de cas témoignent d'une évolution favorable après prise en charge thérapeutique de l'insuffisance cardiaque, avec arrêt des thérapeutiques secondairement. Dans la littérature, 4 décès précoces ont été décrits et secondaires à ces manifestations cardiaques en lien avec des malformations cardiaques complexes ou des décompensations de cardiomyopathies dilatées non diagnostiquées. En dehors de ces situations extrêmes, l'évolution après prise en charge adaptée des manifestations cardiaques est le plus souvent favorable, mais nécessite un suivi cardiologique adapté à vie.

L'examen clinique à la naissance recherchera une hypotonie, une hernie inguinale et/ou ombilicale, des anomalies génitales à type d'ectopie testiculaire ou hypospadias chez le garçon et des particularités faciales.

**Dans l'enfance**, il conviendra de réaliser :

- Un **bilan cardiologique** (échographie cardiaque, électrocardiogramme) réalisé annuellement ;
- Une **évaluation régulière de la croissance** avec reconstitution des courbes et bilan endocrinien complémentaire en cas de retard statural (dosage d'IGF1, âge osseux) ;
- Une **évaluation régulière du développement psychomoteur**, d'autant qu'une hypotonie et une hyperlaxité sont constatées, afin de réaliser une rééducation adaptée aux difficultés observées et à l'âge de l'enfant (bilan psychométrique, orthophonique, de psychomotricité et/ou en ergothérapie) ;
- Une **évaluation audiométrique** pré-linguale (avant 2 ans) puis en cas de retard de langage ;
- Un **bilan ophtalmologique** afin de dépister des troubles de la réfraction, un strabisme et d'explorer un éventuel ptosis ;
- La recherche et l'évaluation du retentissement **d'anomalies musculosquelettiques** pouvant être accessibles à une prise en charge rééducative ou chirurgicale (scoliose, pieds plats, *pectus excavatum*, etc) ;

**A l'âge adulte**, il faudra réaliser :

- Un **bilan cardiologique** avec échographie cardiaque et électrocardiogramme annuellement ;
- Une **évaluation du retentissement fonctionnel** des anomalies musculosquelettiques, notamment l'hyperlaxité articulaire.

## 4.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic devra être réalisée dans un environnement adapté et dans un temps dédié, si possible en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen moléculaire, un médecin familier de la pathologie et, en fonction du contexte, un(e) psychologue ou un(e) infirmier(e). Un guide d'annonce et d'accompagnement du diagnostic

d'un patient ayant une maladie chronique a été rédigé par la HAS et pourra servir de support à la préparation de la consultation.

Il conviendra de s'enquérir au préalable des éléments contextuels, tels que l'histoire personnelle et familiale, les croyances religieuses et culturelles, le niveau socio-économique afin de déterminer les éléments qui pourraient influencer le caractère traumatisant de l'annonce.

Durant l'annonce, les principales caractéristiques du syndrome, les modalités de surveillance et de prise en charge seront expliquées à l'enfant atteint et ses parents, ou au patient adulte. Le suivi cardiaque devra être particulièrement abordé en raison de son importance tout au long de la vie de ces patients. Une consultation de post-annonce pourra être proposée, qui reprendra le diagnostic et ses manifestations, et durant laquelle le patient et/ou ses parents pourront poser les questions qui auront émergé après la consultation d'annonce. Ces consultations permettent également d'expliciter le mode de transmission et de fournir un conseil génétique adapté. Une demande de prise en charge à 100%, au titre d'une affection longue durée hors liste, et un certificat en vue d'une prise en charge par la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH) pourront également être rédigés. A l'issue de ces consultations, un compte-rendu détaillé du diagnostic, de ses manifestations et de la prise en charge devra être adressé au patient et à tout les professionnels médicaux prenant en charge le patient.

Dans tous les cas, un accompagnement psychologique doit être proposé.

#### 4.8 Conseil génétique

Le syndrome d'anomalie cardiaque – petite taille – hypermobilité articulaire lié à un variant du gène *TAB2* est une pathologie autosomique dominante d'expressivité variable. En se basant sur les cas rapportés de la bibliographie avec description phénotypique détaillée, la pénétrance de la pathologie semble complète. Un patient atteint a 50% de risque de transmettre la variation à sa descendance, pour chaque grossesse et quel que soit le sexe de l'enfant à naître, sans qu'il ne soit possible de prédire les manifestations cliniques ainsi que leur sévérité.

Pour un couple qui a un enfant porteur d'une variation pathogène survenue *de novo*, c'est-à-dire qu'aucun des parents n'est porteur de celle-ci, le risque estimé de récurrence pour une prochaine grossesse est de l'ordre de 1%, correspondant au risque théorique de mosaïque germinale.

Lorsqu'une forme familiale est diagnostiquée, une information à la parentèle doit être effectuée chez les individus à risque d'être porteurs, d'autant que des mesures de prévention existent (dépistage des anomalies cardiaques, prévention des troubles du rythme paroxystiques). Cette information peut être effectuée par le patient lui-même ou celui-ci peut faire la demande au généticien référent de les contacter en lui fournissant leurs coordonnées.

De plus, lorsqu'un projet de grossesse est envisagé et qu'un des membres du couple est à risque de transmettre la pathologie, un diagnostic prénatal (DPN) ou pré-implantatoire (DPI) est envisageable, l'éligibilité de la demande étant étudiée par le CPDPN de proximité.

### 5 Prise en charge thérapeutique

#### 5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge globale au sein d'un centre de référence ou compétence maladie rare

- Dépister et prendre en charge précocement les anomalies identifiées
- Dépister et prendre en charge les manifestations cardiaques
- Dépister et prendre en charge un retard statural
- Dépister et prévenir le retard de développement psychomoteur et langagier
- Dépister et réhabiliter une atteinte auditive
- Dépister et réhabiliter les conséquences de l'hyperlaxité articulaire
- Dépister, prévenir ou traiter l'amblyopie fonctionnelle unilatérale liée au strabisme ou les troubles de la réfraction

## 5.2 Professionnels impliqués

- Audioprothésiste
- Cardiologue
- Cardiopédiatre
- Chirurgien cardiaque pédiatrique
- Dentiste / orthodontiste
- Endocrinopédiatre
- Ergothérapeute
- Généticien
- Médecin généraliste
- Médecin de médecine physique et réadaptation
- Neuropédiatre
- Ophtalmologue
- ORL audiophonologiste
- Orthopédiste
- Orthophoniste
- Pédiatre
- Professionnel de l'Activité Physique Adaptée
- Psychologue/ Neuropsychologue
- Psychomotricien

## 5.3 Prise en charge thérapeutique

### 5.3.1 Cardiologie

#### 5.3.1.1 Suivi recommandé pour tous les patients

La surveillance sera adaptée à l'anomalie observée. La valvulopathie, la cardiomyopathie dilatée, les troubles du rythme et la dilatation aortique peuvent apparaître ou progresser avec l'âge. Un examen clinique et paraclinique (ECG et échographie cardiaque) doit être réalisé tous les 3 mois la première année, puis tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 3 ans, puis annuellement à vie (rapprochement du suivi cardiologique justifié par l'incidence importante d'apparition d'une CMD précoce).

#### 5.3.1.2 Prise en charge des malformations cardiaques congénitales

La prise en charge thérapeutique des diverses malformations cardiaques congénitales observées ne diffère pas de leur prise en charge habituelle.

### 5.3.1.3 Prise en charge de la (poly)valvulopathie

La prise en charge d'une **valvulopathie sévère et retentissante et/ou d'une atteinte polyvalvulaire** sera décidée à la suite de l'évaluation par l'équipe de cardiologie et de chirurgie cardiaque prenant en charge le patient. La stratégie sera décidée au regard des caractéristiques de la valvulopathie, des possibilités d'une réparation conservant la valve native par rapport à un remplacement valvulaire et des comorbidités associées.

Le suivi sera à adapter en fonction de l'atteinte et de la prise en charge réalisée.

### 5.3.1.4 Prise en charge de la cardiomyopathie

La prise en charge de la CMD chez ces patients ne diffère pas des recommandations émises par le consensus d'experts sur les maladies cardiaques héréditaires (février 2018).

La CMD ne justifie pas d'une prise en charge différente des autres causes d'insuffisance cardiaque. Seront discutées la mise en place d'un traitement adapté (traitement médicamenteux d'une insuffisance cardiaque à fraction d'éjection réduite) et une évaluation du risque rythmique (discussion de la mise en place d'un DAI en prévention primaire). Une prise en charge des autres comorbidités associées et la prévention des autres facteurs de risque cardiovasculaires font partie intégrante de la prise en charge. Un suivi systématique rapproché de ces patients, tous les 6 à 12 mois avec examen clinique, ECG et ETT doit être mis en place.

### 5.3.1.5 Prise en charge des troubles du rythme

Le traitement médicamenteux anti-arythmique devra être choisi en fonction du trouble du rythme et de sa nature et des comorbidités cardiaques. Des recommandations ont été émises dans le PNDS sur la prise en charge des troubles du rythme et de la conduction dans les cardiopathies congénitales complexes, chez l'adulte.

### 5.3.1.6 Prise en charge de la dilatation aortique

Un suivi régulier est nécessaire pour évaluer la taille et la cinétique de la dilatation. En l'absence de données concernant l'évolutivité de cette dilatation et de l'absence de cas de dissection aortique décrit, un traitement préventif par  $\beta$ -bloquant n'est pas recommandé de façon systématique mais pourra être évalué au cas par cas. La prise en charge d'une hypertension artérielle fait partie intégrante de la stratégie de prévention.

### 5.3.1.7 Prévention de l'endocardite bactérienne

Les patients atteints de ce syndrome peuvent être considérés à haut risque ou à risque intermédiaire de survenue d'une endocardite infectieuse (EI), en fonction de leur cardiopathie.

Les patients à haut risque de survenue d'endocardite infectieuse sont :

- Les patients ayant un antécédent d'EI
- Les patients porteurs de prothèses valvulaires (mécanique ou bioprothèse), quel que soit la technique d'implantation, ou de matériel prothétique utilisé pour la réparation valvulaire cardiaque
- Les patients ayant une cardiopathie congénitale cyanogène, avec du matériel prothétique incluant des tubes prothétiques valvés, les shunts systémico-pulmonaires, du matériel prothétique utilisé pour fermeture de shunt inter-atrial ou inter-ventriculaire (jusqu'à 6 mois après l'intervention)
- Les patients porteurs de pompe d'assistance ventriculaire

Les patients à risque intermédiaire de survenue d'EI sont :

- Les patients avec anomalie morphologique et/ou dysfonction (fuite, insuffisance, régurgitation/ rétrécissement) d'une ou plusieurs des 4 valves cardiaques
- Les patients atteints de cardiomyopathie hypertrophique obstructive
- Les patients atteints de cardiopathie congénitale à haut risque
- Les patients porteurs de dispositifs de stimulation intracardiaque

Des mesures générales, avec notamment le maintien d'une parfaite hygiène bucco-dentaire, une hygiène cutanée stricte, la désinfection des plaies cutanées, l'antibiothérapie des infections bactériennes focales concernent tous les patients à risque d'EI. Une antibioprophylaxie sera à considérer en fonction du niveau de risque d'EI et du geste bucco-dentaire (extraction dentaire, manipulation gingivale ou de la région péri-apicale). L'automédication par antibiotiques est à déconseiller.

L'intérêt d'une antibiothérapie chez les patients avec risques intermédiaire d'EI sera discuté avec le cardiologue prenant en charge le patient.

Des recommandations détaillées sur les différentes mesures générales et spécifiques de la prise en charge bucco-dentaire des patients à risque d'EI sont disponibles dans le PNDS dédié.

### **5.3.2 Croissance**

#### **5.3.2.1 Dépistage**

La croissance nécessite d'être évaluée régulièrement par une mesure du poids et de la taille tous les 3 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, puis tous les 6 mois en les rapportant sur les courbes de population générale.

En cas d'anomalie de la croissance staturale (ralentissement de la vitesse de croissance, taille < -2 DS ou < -1,5 DS de la taille cible génétique) une consultation spécialisée en endocrinologie pédiatrique est recommandée. L'évaluation du développement pubertaire visera à dépister toute avance ou retard nécessitant une exploration biologique.

#### **5.3.2.2 Prise en charge du retard statural**

En cas de retard de croissance, une évaluation clinique et biologique globale doit être systématiquement réalisée. Lors de l'examen, la mesure des tailles segmentaires à la recherche de disproportions doit être réalisée (envergure et taille assise) Un antécédent de retard de croissance intra-utérin (RCIU) nécessite une surveillance attentive du ratrappage statural. En effet, 95 % des enfants parviennent à compenser leur retard de croissance, tandis que les 5 % restants restent de petite taille en l'absence de prise en charge spécifique.

Le bilan étiologique doit inclure :

- Un bilan endocrinien : TSH, T4 libre, ACTH, cortisol à 8h, IGF1, IGFP3 +/- en fonction du stade pubertaire, FSH, LH, testostérone/œstrogènes.
- Un bilan général : NFS, ionogramme sanguin, fonctions rénale et hépatique, dosage des IgA totales et des anticorps anti-transglutaminase, recherche de protéinurie.
- Un âge osseux

En cas de retard de croissance avéré, un test de stimulation de l'hormone de croissance doit être réalisé afin de dépister un éventuel déficit en hormone de croissance.

Des troubles de l'oralité entraînant une hypotrophie peuvent également être rencontrés. Ceux-ci nécessitent une évaluation gastroentérologique et orthophonique précise afin de caractériser le trouble, notamment les troubles de la déglutition s'associant au tableau d'hypotonie et de dysmorphose bucco-faciale.

### **5.3.2.3 Traitement par l'hormone de croissance**

Peu de patients de la littérature ont bénéficié d'un traitement par hormone de croissance et son efficacité n'a pas été établie. En France le traitement par hormone de croissance est indiqué chez les enfants ayant un déficit en GH endogène ou chez ceux ne présentant pas de déficit en GH dans certaines situations, notamment une petite taille pour l'âge gestationnel ( $\leq -2$  DS) n'ayant pas rattrapé leur retard à l'âge de 4 ans et dont la taille est  $\leq -3$  DS pour l'âge chronologique. Cette situation est fréquemment rencontrée chez les patients présentant ce syndrome, les rendant éligibles à celle-ci. Il conviendra d'évaluer l'efficacité clinique à 1 an, et d'arrêter le traitement si aucun bénéfice n'est retrouvé.

Une surveillance clinique, au minimum semestrielle, associée à une surveillance biologique annuelle (IGF1, glycémie à jeun, T4L, HbA1c) permettent d'évaluer l'efficacité du traitement, mais également de surveiller les paramètres biologiques de tolérance.

## **5.3.3 Orthopédie et médecine physique**

### **5.3.3.1 Suivi de base**

Un suivi clinique annuel est suffisant. La statique rachidienne doit être surveillée, notamment en début de puberté, afin de prendre en charge précocement une scoliose.

### **5.3.3.2 Prise en charge de l'hyperlaxité articulaire**

L'hyperlaxité est fréquente chez ces patients, parfois associée à des luxations récidivantes des grosses et petites articulations. La prise en charge des douleurs est au premier plan, par des antalgiques adaptés au niveau et à la fréquence de celles-ci. Selon les articulations, la thérapie physique (travail proprioceptif, renforcement musculaire), le port de vêtements compressifs et l'utilisation d'orthèses peuvent être nécessaire. Une prise en charge pluridisciplinaire comprenant une évaluation spécialisée en médecine de la douleur et/ou en médecine physique et de réadaptation, psychomotricité et/ou ergothérapie peut s'avérer nécessaire chez les enfants.

### **5.3.3.3 Prise en charge de la scoliose**

La prise en charge de la scoliose n'est pas spécifique de la pathologie. En premier lieu, une rééducation en kinésithérapie avec travail de la souplesse du rachis et correction posturale est à instaurer. En cas de courbure évolutive supérieure à 20°, un traitement orthopédique par corset nocturne, voire diurne peut être nécessaire. En cas d'évolutivité trop importante, une prise en charge chirurgicale pourra être discutée avec le pédiatre orthopédiste.

### **5.3.3.4 Prise en charge des pieds plats**

Le pied plat asymptomatique, bilatéral et réductible à la marche sur pointe ne nécessite pas de prise en charge spécifique. En revanche, un pied plat symptomatique (idiopathique postural ou secondaire) nécessite une consultation spécialisée avec un(e) orthopédiste. Sa prise en charge dépendra de la cause et du retentissement fonctionnel, et pourra se faire par le port de semelles orthopédiques le plus souvent.

### **5.3.3.5 Prise en charge du *pectus excavatum***

Une correction est possible s'il y a un retentissement fonctionnel, la prise en charge pourra éventuellement être envisagée en cas d'atteinte purement esthétique. Un bilan préopératoire (scanner thoracique, explorations fonctionnelles respiratoires) sera nécessaire et adapté avant toute intervention.

### **5.3.4 Développement psychomoteur**

#### **5.3.4.1 Suivi de base**

La trajectoire développementale n'étant pas bien caractérisée et la diversité des profils développementaux rencontrée chez les patients nécessitent une prise en charge individualisée spécifique à leurs besoins. En effet, les difficultés d'apprentissage sont peu décrites. En cas d'hypotonie dans les premières années de vie, un suivi en kinésithérapie et psychomotricité pourra être proposé, voire de l'ergothérapie si l'impact entrave l'apprentissage du langage écrit.

En cas de retard de langage oral ou écrit, un suivi en orthophonie est indiqué.

Une demande de reconnaissance du handicap et l'ouverture de droits spécifiques à celui-ci pourra être faite auprès de la Maison Départementale de la Personne Handicapée (MDPH).

#### **5.3.4.2 Évaluation précoce**

En cas de retard des acquisitions motrices et/ou langagières, un enfant de moins de 4 ans pourra être orienté en Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP) pour une prise en charge jusqu'à ses 6 ans. Si aucune place n'est disponible au CAMSP de proximité, une prise en charge libérale financée par la Plateforme de Coordination et d'Orientation (PCO) pourra être demandée pour bilan fonctionnel et prise en charge. Selon l'évolution et les besoins, un dossier MDPH pourra être réalisé dans un second temps pour l'adaptation scolaire. Les rééducations proposées porteront sur les difficultés développementales rencontrées (psychomotricité, orthophonie, psychologue ...).

Un suivi régulier du développement est réalisé. Une évaluation psychométrique est souhaitable en cas de retard dans les acquisitions et apprentissages afin de déterminer les points forts et faibles de l'enfant, de pouvoir poser un diagnostic fonctionnel et adapter la scolarité si besoin.

#### **5.3.4.3 Prise en charge des troubles des apprentissages**

La prise en charge individualisée se base sur les difficultés constatées lors de l'évaluation multidisciplinaire, impliquant médecins, thérapeutes, équipes éducative et sociale. Il est crucial d'adapter la scolarité aux capacités de l'enfant, pour stimuler ses apprentissages sans qu'il perde confiance en lui et se démotive.

- En cas de difficultés d'apprentissage sans trouble du développement intellectuel, une scolarité en milieu ordinaire est à considérer en première intention. Un Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap (AESh), mutualisé ou individualisé, à temps partiel ou complet, peut être nécessaire. Lorsque les difficultés de l'enfant sont trop importantes, le dispositif d'Unité Localisées pour l'Inclusion Scolaire (ULIS) peut être nécessaire.
- En cas de trouble du développement intellectuel léger, une scolarité adaptée en ULIS, avec ou sans la présence d'un AESh, pourra être envisagée. Les ULIS accueillent des enfants en effectif restreint, dont les besoins sont compatibles (Trouble des Fonctions Cognitives (TFC), Trouble Spécifiques du Langage et des Apprentissages (TSLA), Troubles Envahissants du Développement (TED) ...).
- Lorsque les difficultés cognitives sont plus importantes et ne permettent pas une inclusion en milieu scolaire ordinaire, une demande de scolarisation en établissement

spécialisé de type Institut Médico-Educatif (IME), peut être déposée auprès de la MDPH.

Dans tous les cas, une réévaluation systématique régulière est indispensable afin d'adapter la scolarité et les rééducations aux besoins du patient.

### **5.3.5 Ophtalmologie**

#### **5.3.5.1 Suivi de base**

Les troubles ophtalmologiques classiques (anomalie de réfraction, strabisme ...) sont fréquents. Le dépistage effectué en population générale, la première semaine de vie en maternité, à 9 mois, à 2 ans et demi et à 6 ans (avant l'entrée au CP), permet de dépister ces anomalies. En cas de signe d'appel, un examen ophtalmologique doit être réalisé rapidement, quel que soit l'âge.

Le risque de ces anomalies est de développer une amblyopie, qui, si elle n'est pas prise en charge à temps, peut conduire à la cécité monoculaire.

#### **5.3.5.2 Prise en charge du ptosis**

Le ptosis est observé chez près de 20% des patients. Il se caractérise par une position anormalement basse de la paupière supérieure et peut être uni- ou bilatéral. En fonction du degré de ptose, la paupière peut entraver l'axe visuel pouvant être responsable d'une amblyopie et donc nécessiter une correction chirurgicale.

### **5.3.6 Stomatologie – Dentisterie**

#### **5.3.6.1 Suivi de base**

Une hygiène bucco-dentaire est importante à obtenir chez ces patients, notamment chez ceux à risque d'endocardite infectieuse (cf section cardiologie). Un suivi régulier, au moins biannuel, est nécessaire.

Un bilan orthodontique peut être nécessaire en raison des malpositions et malocclusions dentaires, pouvant nécessiter un traitement correcteur orthodontique.

Chez les patients présentant un trouble du développement intellectuel et dont les soins dentaires sont difficiles à réaliser, une sollicitation de professionnels du réseau Handident peut s'avérer utile.

### **5.3.7 Audition**

#### **5.3.7.1 Suivi de base**

Le dépistage précoce d'un déficit auditif est indispensable en raison de son impact sur le développement du langage et sur le comportement. Tous types de surdité peuvent être rencontrés, pré- ou post-linguale, de transmission, neurosensorielle ou mixte.

#### **5.3.7.2 Prise en charge**

La prise en charge d'un déficit auditif est réalisée par un médecin ORL et ne présente pas de spécificité dans cette pathologie. Les infections ORL doivent être pris en charge efficacement afin de lutter contre le développement d'une otite séro-muqueuse. La pose d'aérateurs transtympaniques, une amygdalectomie, une adénoïdectomie ou la mise en place de prothèses auditives peuvent être nécessaire.

## 5.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique du patient est une méthode d'apprentissage structurée et centrée sur la personne, qui soutient les patients vivant avec une maladie chronique dans l'auto-prise en charge de leur santé, par le recours à leurs propres ressources et avec l'appui de leurs soignants et de leur famille. Elle constitue une dimension de santé à part entière dans l'autonomisation des patients et de leurs familles concernant la santé.

Il n'existe pas de programme d'éducation thérapeutique spécifique pour cette pathologie, mais celle-ci porte en particulier sur :

- En cas de valvulopathie, d'insuffisance cardiaque et/ou de troubles du rythme :
  - o Connaissance des signes d'alerte, des facteurs déclenchant ou favorisant des événements aigus
  - o Pratique d'une activité sportive adaptée
  - o Surveillance des paramètres cardiovasculaires sous traitement médicamenteux (pression artérielle, trouble du rythme)
- En cas de traitement par l'hormone de croissance : éducation à l'auto-injection

## 5.5 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients doit être systématiquement proposé au patient, qui choisira ou non de les contacter. Ces associations participent activement au parcours de soin des patients en fournissant des informations sur le handicap, en les orientant vers des professionnels, en les soutenant dans leur parcours. Elles favorisent les échanges entre familles rencontrant des situations ou pathologies similaires.

En France, il n'y a pas d'association spécifique à ce syndrome, mais il existe des associations englobant les maladies rares.

## 5.6 Grossesse

Dans les familles concernées par une variation pathogène de TAB2, chaque grossesse doit bénéficier d'une évaluation individualisée, compte tenu de la grande variabilité d'expression du syndrome. Le risque de transmission est de 50 % lorsque l'un des parents est porteur.

### **Suivi prénatal lorsque le variant est connu chez un parent :**

Le suivi de grossesse habituel permet le dépistage d'un retard de croissance intra-utérin ou d'une anomalie morphologique. À ce suivi s'ajoutent :

- une échocardiographie fœtale spécialisée dès 18 SA afin de dépister une cardiopathie congénitale, une atteinte valvulaire précoce ou des signes de dysfonction cardiaque ; une échocardiographie fœtale de contrôle au 3e trimestre ;
- une surveillance du rythme cardiaque fœtal, notamment par l'enregistrement des bruits du cœur permettra de dépister d'éventuels troubles du rythme fœtaux.

Le diagnostic prénatal moléculaire (DPN) précoce n'est pas recommandé en systématique. Il peut toutefois être discuté au cas par cas, uniquement à la demande des parents, et doit alors être soumis à l'avis du Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN) après information du couple sur les limites d'évaluation pronostique.

Les décisions éventuelles concernant une interruption médicale de grossesse reposent notamment sur la présence d'une atteinte cardiaque sévère, documentée en échographie et discutée collégialement au sein du CPDPN.

### **Découverte d'un variant TAB2 de novo lors d'un bilan anténatal**

Lorsque le variant TAB2 est mis en évidence à la suite d'un signe d'appel échographique, le pronostic dépend essentiellement de la sévérité de la cardiopathie

déTECTée, et non du résultat moléculaire isolé. En l'absence de malformation cardiaque sévère, les autres manifestations associées au syndrome sont généralement compatibles avec une évolution favorable, sous réserve d'une prise en charge postnatale adaptée.

Toute décision doit être appréciée au cas par cas par le CPDPN, en tenant compte de la présentation prénatale et du vécu familial.

### **Suivi des femmes enceintes atteintes**

Une consultation préconceptionnelle de cardiologie est recommandée chez les femmes porteuses d'un variant pathogène, afin d'évaluer l'absence de contre-indication à la grossesse, d'adapter les thérapeutiques et d'anticiper les complications possibles.

Pendant la grossesse, un suivi cardiaque régulier est indiqué en cas de cardiopathie préexistante. Les valvulopathies par insuffisance sont le plus souvent bien tolérées. Les valvulopathies sténosantes (mitrale, tricuspidé) peuvent être aggravées par l'augmentation du débit cardiaque au 2e trimestre et la tachycardie maternelle.

### **Accouchement**

L'accouchement par voie basse est généralement possible lorsque la cardiopathie maternelle est stable. Une césarienne peut être recommandée en cas de sténose mitrale ou tricuspidé serrée non traitée, ou en cas de cardiopathie sévère mal tolérée.

## **6 Suivi**

### **6.1 Objectifs**

- Surveiller la croissance staturo-pondérale
- Dépister les complications cardiaques, endocrinianes, sensorielles, bucco-dentaires et orthopédiques
- Limiter le retentissement fonctionnel et la restriction de participation du patient dans sa sphère personnelle, sociale et professionnelle
- Mettre en place et adapter la prise en charge aux besoins du patient
- Aider à la prise en charge éducative et rééducative

### **6.2 Professionnels impliqués**

- Audioprothésiste
- Cardiologue
- Chirurgien ORL
- Chirurgien orthopédiste pédiatre
- Dentiste
- Endocrinologue
- Ergothérapeute
- Généticien clinicien
- Kinésithérapeute
- Médecin généraliste
- Médecin de médecine physique et réadaptation
- Neuropédiatre
- Ophtalmologiste
- ORL audiophonologiste
- Orthophoniste
- Pédiatre
- Prothésiste
- Psychologue
- Psychomotricien

### 6.3 Rythme et contenu des consultations

Période	0-3 ans	Enfance/ adolescence	Age adulte
Examen cardiaque (ECG + ETT)	A la naissance puis tous les 3 mois jusqu'à 1 an, puis tous les 6 mois jusqu'à 3 ans	Annuellement	Annuellement
Croissance	Évaluation à chaque consultation médicale	Évaluation à chaque consultation médicale	-
Évaluation développementale	Identique à la population générale	Identique à la population générale	
Examen bucco-dentaire	-	Annuel ou bisannuel si à risque d'EI	Annuel ou bisannuel si à risque d'EI
Hyperlaxité ligamentaire	Évaluation et mise en place de kinésithérapie si besoin (hypotonie)	Évaluer le retentissement +/- ergothérapie	Évaluer le retentissement socio-professionnel

### Examens complémentaires

Les examens complémentaires à réaliser au diagnostic sont :

- ETT et ECG
- Echographie abdomino-rénale
- Examen ophtalmologique avec FO
- Évaluation auditive adaptée à l'âge

**Les examens complémentaires systématiquement réalisés dans le suivi sont l'échographie cardiaque transthoracique et l'ECG.**

Les autres examens complémentaires seront à adapter en fonction des atteintes :

- Audiométrie
- Dosages hormonaux si retard statural (IGF-1, IGFBP3 +/- test de stimulation de l'hormone de croissance)
- Évaluation de l'âge osseux en cas de retard statural
- Évaluation cardiaque complémentaire (ETO, Holter rythmique, épreuve d'effort)
- Examen ophtalmologique avec FO
- Radiographie de rachis de face et de profil (scoliose)
- Panoramique dentaire

## Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Jamal GHOUMID, membre du centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs (03 20 44 49 11 et clad@chu-lille.fr), sous la direction du Pr Florence PETIT.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Dr Vivien CUVELIER, Interne en Génétique Médicale, CHU de Lille,
- Pr Jamal GHOUMID, Génétique Médicale, CHU de Lille,
- Dr Jean-Benoit BAUDELET, Cardiopédiatrie, CHU de Lille
- Dr Philippine TOULEMONDE, ORL, CHU de Lille,
- Dr Christine LEFEVRE, Pédiatre endocrinologue, CHU de Lille,
- Pr Vincent TIFFREAU, MPR, CHU de Lille,
- Pr Véronique DEBARGE, Gynéco-obstétrique, CHU de Lille
- Dr Roseline CAUMES, Neuropédiatrie, CHU de Lille,
- Dr Luisa MARSILI, Génétique Médicale, CHU de Lille

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Laurence FAIVRE, Génétique Médicale, CHU Dijon Bourgogne,
- Pr Florence PETIT, Génétique Médicale, CHU de Lille,
- Pr Charles-Patrick EDERY, Génétique Médicale, CHU de Lyon,
- Pr Sylvie ODENT, Génétique Médicale, CHU de Rennes,
- Pr Caroline ROORYCK-THAMBO, Génétique Médicale, CHU de Bordeaux,
- Dr Catherine VINCENT-DELORME, Génétique Médicale, CHU de Lille,
- Dr Guillaume JEDRASZAK, Biologie Médicale, CHU Amiens-Picardie,
- Dr Antoine POUZET, Génétique Médicale, CHU Robert Debré
- Dr Alexandre MOERMAN, Médecine Générale, Lille.

### Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

## Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence

### Filière de santé impliquées

- AnDDI-rares : anomalies du développement et syndromes malformatifs, avec certains centres spécialisés dans la prise en charge des anomalies de développement des membres (centres CLAD) [https://anddi-rares.org/accueil/annuaire/?structure\\_type%5B0%5D=centres-dereference-et-de-competence](https://anddi-rares.org/accueil/annuaire/?structure_type%5B0%5D=centres-dereference-et-de-competence)
- Cardiogen : filière nationale de santé maladies cardiaques héréditaire ou rares <https://www.filiere-cardiogen.fr/annuaires/>

### 1. Centre coordonnateur du PNDS

CHU de Lille Centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs

Région Nord-Ouest - Site coordonnateur - Filière AnDDI-Rares  
Coordonnateur : Pr Florence PETIT

Clinique de Génétique "Guy Fontaine" Centre de référence CLAD,  
Pôle de Biologie Pathologie Génétique  
Hôpital Jeanne de Flandre - CHU de Lille  
2 avenue Oscar Lambret  
59037 LILLE CEDEX 1

### 2. Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

NOM DU CENTRE DE RÉFÉRENCE/COMPÉTENCE MALADIES RARES (CRM)	NOM DU RESPONSABLE	COORDONNEES	LABEL
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Laurence FAIVRE	Centre de Génétique -Hôpital d'enfants - 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX Tel 03 80 29 53 13	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Laëtitia LAMBERT	Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX Tel 03 83 34 43 76	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Juliette PIARD	Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX Tel 03 81 21 81 87	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Céline POIRSIER	Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX Tel 03 26 78 90 03	Centre de référence (constitutif)

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Élise SCHAEFER	Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX Tel 03 88 12 81 20	Centre de référence (constitutif)
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Charlotte CAILLE-BENIGNI	Unité d'Onco-génétique CH de Troyes 101, avenue Anatole France - CS 20718 10003 TROYES Tel 03 25 49 75 05	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Natacha SLOBODA	Centre de Génétique CHR Metz-Thionville 1, allée du Château 57530 ARS-LAQUENEXY Tel 03 87 55 31 31	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Est	Emmanuelle GINGLINGER	Laboratoire de Génétique GHR Mulhouse Sud Alsace - Hôpital Emile Muller 20 rue du Dr Laënnec 68100 MULHOUSE FRANCE Tel 03 89 64 82 44	Centre de compétence
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'inter-région Nord-Ouest	Florence PETIT	Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France Tel 03 20 44 49 11	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'inter-région Nord-Ouest	Alice GOLDENBERG	Service de Génétique clinique, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen Tel 02 32 88 87 47	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'inter-région Nord-Ouest	Gilles MORIN	CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1 Tel 03 22 08 75 80	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'inter-région Nord-Ouest	Aline VINCENT DEVULDER	Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN Tel 02 31 27 25 69	Centre de référence (constitutif)
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'inter-région Nord-Ouest	Varoona BIZAOUI	Centre Hospitalier de l'Estran 7 Chaussée de Villecherel 50170 PONTORSON Tel 02 33 79 41 49	Centre de compétence
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'inter-région Nord-Ouest	Irina RUXANDRA CARDAS	Service de Pédiatrie - Néonatalogie Centre Hospitalier Intercommunal Alençon-Mamers - site d'Alençon 25 rue Fresnay 61000 ALENCON Tel 02 33 32 30 64	Centre de compétence

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Sylvie ODENT	Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud - 16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 35203 Rennes Cedex 2 Tel 02 99 26 67 44	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Estelle COLIN	Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS Tel 02 41 35 38 83	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Bertrand ISIDOR	Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Marie-Line JACQUEMONT	Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelle 37044 TOURS CEDEX 9 Tel 02 47 47 47 99	Centre de référence (constitutif)
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Séverine AUDEBERT-BELLANGER	Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX Tel 02 98 22 34 77	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Florence DEMURGER	Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX Tel 02 97 01 42 03	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Béatrice LAUDIER	Génétique Clinique CHR d'Orléans 14, avenue de l'Hôpital - CS 86 709 45067 ORLÉANS Tel 02 38 22 96 62	Centre de compétence
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'Ouest	Radka STOEVA	Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX Tel 02 44 71 01 84	Centre de compétence
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Île-de-France	Yline CAPRI	Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS Tel 01 40 03 53 42	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Île-de-France	Jeanne AMIEL	Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Île-de-France AP-HP.Centre - Université Paris Cité - Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres 75015 PARIS Tel 01 44 49 51 62	Centre de référence (constitutif)

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Île-de-France	Solveig HEIDE	Service de Génétique médicale AP-HP.Sorbonne Université - Hôpital de la Pitié-Salpêtrière 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS Tel 01 42 16 13 95	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Île-de-France	Daphné LEHALLE	Service de Génétique clinique AP-HP. Sorbonne Université - Hôpital Armand-Trousseau 26 avenue du Docteur Arnold-Netter 75012 PARIS Tel 01 44 73 61 86	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs d'Île-de-France	Rodolphe DARD	Service de Génétique médicale Centre hospitalier intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye 10, rue du Champ Gaillard 78303 POISSY Tel 01 39 27 47 00	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est	Charles-Patrick EDERY	Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel - 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est	Fanny LAFFARGUE	Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2 Tel 04 73 75 06 53	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est	Mathieu MILH	Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06 Tel 04 91 38 67 49	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est	Julien THEVENON	Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10 Tel 04 76 76 72 85	Centre de référence (constitutif)
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est	Maude GRELET	Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX Tel 04 94 14 50 05	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est	Renaud TOURAIN	Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ Tel 04 77 82 91 12	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Est	Khaoula ZAAFRANE-KHACHNA	<b>Service de Génétique médicale</b> CHU de Nice - Hôpital L'Archet 151, route Saint-Antoine de Ginestière - CS 23079 06202 NICE Tel 04 92 03 62 43	Centre de compétence

Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	Didier LACOMBE	CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex Tel 05 57 82 03 63	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	David GENEVIEVE	Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6 Tel 04 67 33 65 64	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	Bérénice ROY-DORAY	Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion Tel 02 62 90 64 00	Centre de référence (constitutif)
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	Benjamin DAURIAT	UF de génétique clinique CHU de Limoges - Hôpital de la femme, de la mère et de l'enfant 8 avenue Dominique Larrey 87042 LIMOGES Tel 05 55 05 86 55	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	Camille CENNI	Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9 Tel 04 66 68 41 60	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	Gwenaël LE GUYADER	Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS Tel 05 49 44 39 22	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	Olivier PATAT	Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9 Tel 05 61 77 90 55	Centre de compétence
Centre de compétence des anomalies du développement et syndromes malformatifs du Sud-Ouest Occitanie Réunion	Elisabeth SARRAZIN	Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateaubœuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex Tel 05 96 75 84 00	Centre de compétence

### 3. Centres de référence et de compétence de la filière Cardiogen

NOM DU CENTRE DE RÉFÉRENCE MALADIES RARES (CRMР)	NOM DU RESPONSABLE	NOM DE L'ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ	GROUPE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE (GHU), SITE DE L'ÉTABLISSEMENT DE SANTÉ (AP-HP)	LABEL
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Philippe CHARRON	Cardiogen maladies cardiaques héréditaires ou rares AP-HP. Sorbonne Université Hôpital de la Pitié-Salpêtrière 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS Tel 01 42 16 12 88	GHU SORBONNE UNIVERSITÉ, HÔPITAL PITIÉSALPÉTRIÈRE	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Thibaud DAMY	Service de Cardiologie AP-HP. Hôpitaux Universitaires Henri Mondor - Hôpital Henri-Mondor 1 rue Gustave Eiffel 94000 CRÉTEIL Tel 01 49 81 42 61	GHU HÔPITAUX UNIVERSITAIRES HENRI MONDOR, HÔPITAL HENRI MONDOR	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Erwan DONAL	Service de cardiologie et maladies vasculaires CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou 2 Rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Tel 02 99 28 25 36		Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Fabrice EXTRAMIANA	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares AP-HP.Nord - Université Paris Cité - Hôpital Bichat Claude-Bernard 46 rue Henri Huchard 75018 PARIS Tel 01 40 25 77 92	GHU NORD - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL BICHAT CLAUDE-BERNARD	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Gilbert HABIB	Service de Cardiologie, insuffisance cardiaque AP-HM - Hôpitaux Universitaires de Marseille Timone 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE Tel 04 91 38 75 88		Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque	Albert HAGEGE	Service de Cardiologie AP-HP. Centre - Université Paris Cité - Hôpital européen	GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-	Centre de référence (constitutif)

héritaires ou rares		Georges-Pompidou 20 rue Leblanc 75015 PARIS Tel 01 56 09 57 00	POMPIDOU (HEGP)	
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares	Diala KHRAICHE	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares AP-HP.Centre - Université Paris Cité - Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres 75015 PARIS Tel 01 44 49 40 00	GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares	Nicolas MANENCAL	Service de Cardiologie AP-HP. Université Paris-Saclay - Hôpital Ambroise-Paré 9 avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT Tel 01 49 09 56 19	GHU UNIVERSITÉ PARIS SACLAY, HÔPITAL AMBROISE PARÉ	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares	Philippe MAURY	Service de Cardiologie CHU de Toulouse - Hôpital Rangueil 1, avenue du Pr Jean Poulhès 31400 TOULOUSE Tel 05 61 32 31 00		Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares	Nicolas PIRIOU	Service de Cardiologie et maladies vasculaires CHU de Nantes - Hôpital Nord Laennec Boulevard Jacques-Monod 44800 SAINT-HERBLAIN Tel 02 40 16 53 75		Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares	Patricia REANT	Service de Cardiologie-valvulopathie CHU de Bordeaux - Groupe Hospitalier Sud Avenue de Magellan 33604 PESSAC Tel 05 57 65 69 69		Centre de référence (constitutif)
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares	Victor ABOYANS	Service de Cardiologie CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren 2 16 rue Bernard Descottes 87042 LIMOGES Tel 05 55 05 63 10		Centre de compétence
Centre de compétence des	Frédéric ANSELME	Service de Cardiologie		Centre de compétence

cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares		CHU de Rouen 37 Bd Gambetta 76000 ROUEN Tel 02 32 88 81 16		
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Gilles BARONE-ROCHETTE	Service de Cardiologie CHU Grenoble Alpes - Site Nord - Hôpital Michallon Boulevard de la Chantourne 38700 LA TRONCHE Tel 04 76 76 54 37		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	David BERTORA	Service de Cardiologie CHU de Nice - Hôpital Pasteur 30 Avenue de la Voie Romaine - CS 51069 06001 NICE Tel 04 92 03 77 33		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Constance BEYLER	Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares AP-HP.Nord - Université Paris Cité - Hôpital Robert-Debré 48 boulevard Séurier 75019 PARIS Tel 01 40 03 21 89	GHU NORD - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL ROBERT DEBRÉ	Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Guillaume CLERFOND	Service de Cardiologie médicale et médecine vasculaire CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied 58 rue Montalembert 63000 CLERMONT-FERRAND Tel 04 73 75 14 10		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Pascal DE GROOTE	Service de Cardiologie CHU de Lille - Institut Coeur Poumon Boulevard du Pr Jules Leclerc 59000 LILLE Tel 03 20 44 50 38		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Jean-Christophe EICHER	Service de Cardiologie CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand 14 rue Gaffarel 21000 DIJON Tel 03 80 29 35 36		Centre de compétence

Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Anne BERNARD	Service de Médecine Cardiologique CHRU de Tours - Hôpital Trousseau Avenue de la République 37170 CHAMBRAY-LÈS-TOURS Tel 02 47 47 46 08		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Sylvain GRALL	Service de Cardiologie CHU d'Angers 4 rue Larrey 49933 ANGERS Tel 02 41 35 36 67		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Nathan MEWTON	Service d'insuffisance cardiaque, assistance et transplantation Hospices Civils de Lyon - Hôpital Louis Pradel 59 Boulevard Pinel 69500 BRON Tel 04 72 35 58 65		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Maciej KUBALA	Service de Cardiologie, Rythmologie et Stimulation Cardiaque CHU Amiens-Picardie - Site Sud 1 Rond-Point du Professeur Christian Cabrol 80054 AMIENS Tel 03 22 08 72 30		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Fabien LABOMBarda	Service de Cardiologie CHU Caen Normandie Avenue de la Côte de Nacre 14000 CAEN Tel 02 31 06 49 01		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Laurent LARIFLA	Service de Cardiologie CHU de la Guadeloupe Route de Chauvel 97159 POINTE-À-PITRE Tel 05 90 89 14 20		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	François LESAFFRE	Service de Cardiologie CHU de Reims - Bâtiment C- Christian Cabrol Avenue du Général Koenig 51100 REIMS Tel 3 26 78 71 45		Centre de compétence
Centre de compétence des	Damien LOGEART	Service de Cardiologie	GHU NORD - UNIVERSITÉ PARIS	Centre de compétence

cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares		AP-HP.Nord - Université Paris Cité - Hôpital Lariboisière 2 rue Ambroise Paré 75010 PARIS Tel 01 49 95 66 08	CITÉ, HÔPITAL LARIBOISIÈRE	
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Isabelle MAGNIN-POUL	Centre de compétences des cardiomyopathies et troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54500 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Tel 03 83 15 32 96		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Alice MALTRET	Pôle des cardiopathies congénitales du nouveau-né à l'adulte Hôpital Marie-Lannelongue 133, avenue de la Résistance 92350 LE PLESSIS-ROBINSON Tel 01 40 94 85 11		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Jacques MANSOURATI	Service de Cardiologie et maladies vasculaires CHU de Brest - Hôpital de la Cavale Blanche Boulevard Tanguy Prigent 29200 BREST Tel 02 98 34 73 91		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Astrid MONFORT-BRAFIN	Service de Cardiologie CHU de Martinique - Hôpital Pierre Zobda-Quitman La Meynard - CS 90632 97261 FORT-DE-FRANCE Tel 596 (0)596 55 20 00 poste 23 56		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	François ROUBILLE	Service de Cardiologie CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34090 MONTPELLIER Tel 04 67 33 61 85		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies	Elise SCHAEFER	IGMA Institut de Génétique Médicale d'Alsace		Centre de compétence

et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares		CHU de Strasbourg - Hôpital Civil 1 Place de l'Hôpital - BP 426 67091 STRASBOURG Tel 03 69 55 19 55		
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Marie-France SERONDE	Service de Cardiologie CHU de Besançon 3 boulevard Alexandre Fleming 25030 BESANÇON Tel 03 81 66 92 85		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	Camille SOULLIER	Service de Cardiologie CHU de Nîmes 4 Place du Professeur Robert-Debré 30029 NÎMES Tel 04 66 68 31 16		Centre de compétence
Centre de compétence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares	François WIART	CHU de la Réunion - Sites Sud Avenue François Mitterrand - BP 350 97448 SAINT-PIERRE Tel 262 (0)2 62 35 91 53		Centre de compétence
Centre de référence des malformations cardiaques congénitales complexes	Damien BONNET	Centre de référence des cardiomyopathies et des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares AP-HP.Centre - Université Paris Cité - Hôpital Necker-Enfants Malades 149 rue de Sèvres 75015 PARIS Tel 01 44 49 40 00	GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL NECKER-ENFANTS MALADES	Centre de référence (coordonnateur)
Centre de référence des malformations cardiaques congénitales complexes	Sébastien HASCOET	Pôle des cardiopathies congénitales du nouveau-né à l'adulte Hôpital Marie-Lannelongue 133, avenue de la Résistance 92350 LE PLESSIS-ROBINSON Tel 01 40 94 85 11		Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des malformations cardiaques congénitales complexes	Laurence ISERIN	Service de Cardiologie AP-HP. Centre - Université Paris Cité - Hôpital européen Georges-Pompidou 20 rue Leblanc 75015 PARIS Tel 01 56 09 57 00	GHU CENTRE - UNIVERSITÉ PARIS CITÉ, HÔPITAL EUROPÉEN GEORGES-POMPIDOU (HEGP)	Centre de référence (constitutif)
Centre de référence des malformations cardiaques	Jean-Benoît THAMBO	Unité de Cardiopathies congénitales de		Centre de référence (constitutif)

congénitales complexes		l'enfant et de l'adolescent CHU de Bordeaux - Groupe Hospitalier Sud Avenue de Magellan 33604 PESSAC Tel 05 57 65 69 69		
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Elise BARRE	Cardiologie pédiatrique et congénitale CHU de Rouen 37 Bd Gambetta 76000 ROUEN Tel 02 32 88 87 55		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Alban-Elouen BARUTEAU	Département médico-chirurgical de cardiologie pédiatrique et congénitale CHU de Nantes - Hôpital enfant-adolescent 7 quai Moncousu 44093 NANTES Tel 02 40 08 77 84		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Claire BERTAIL GALOIN	Département médico-chirurgical de cardiologie congénitale, foetale, pédiatrique et adulte Hospices Civils de Lyon - Hôpital Louis Pradel 59 Boulevard Pinel 69500 BRON Tel 04 72 35 74 79		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Laurent BONNEMAINS	Centre de compétence Malformations Cardiaques Congénitales Complexes CHU de Strasbourg - Hôpital de Hautepierre 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Tel 03 88 12 77 30		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Gilles BOSSER	Service de Cardiologie pédiatrique CHU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54500 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY Tel 03 83 15 35 22		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Mélanie BRARD	Service de Cardiologie CHU de Martinique - Hôpital Pierre Zobda-Quitman La Meynard - CS 90632		Centre de compétence

		97261 FORT-DE-FRANCE Tel 596 (0)596 55 20 00 poste 23 56		
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Claire DAUPHIN	Service de Cardiologie médicale et médecine vasculaire CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied 58 rue Montalembert 63000 CLERMONT-FERRAND Tel 04 73 75 14 10		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Sabine DIRANI	Consultation de Cardiologie CHU Amiens-Picardie - Site Nord Place Victor Pauchet 80054 AMIENS Tel 03 22 08 77 00		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Sylvie FALCON-EICHE	Consultations Pédiatriques CHU Dijon Bourgogne - Hôpital d'Enfants 14 rue Paul Gaffarel, BP 77908 21079 DIJON Tel 03 80 28 14 35		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	François GODART	Service de Cardiologie infantile et congénitale CHU de Lille - Institut Coeur Poumon Boulevard du Pr Jules Leclerc 59000 LILLE Tel 03 20 44 52 26		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Sophie GUILLAUMONT	Service de Pédiatrie multidisciplinaire CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34090 MONTPELLIER Tel 04 67 33 66 43		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Clément KARSENTY	Service de Cardiologie pédiatrique CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants Avenue du Pr Jean Dausset 31300 TOULOUSE Tel 05 34 55 87 34		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques	Matthias LACHAUD	Centre de compétences M3C de Cardiologie pédiatrique et		Centre de compétence

congénitales complexes		Congénitale CHU Grenoble Alpes - Site Nord - Hôpital Couple Enfant Avenue des maquis du Grésivaudan 38700 LA TRONCHE Tel 04 76 76 94 95		
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Bruno LEFORT	Consultations externes de cardiologie pédiatrique CHRU de Tours - Hôpital Clocheville 49 Boulevard Béranger 37000 TOURS Tel 02 47 47 47 64		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Fabien LABOMBarda	Service de Cardiologie CHU Caen Normandie Avenue de la Côte de Nacre 14000 CAEN Tel 02 31 06 49 01		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Pierre MAURAND	Service de Pédiatrie générale et spécialisée CHU de Reims - American Memorial Hospital 47 rue Cognacq Jay 51100 REIMS Tel 03 26 78 72 45		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Caroline OVAERT	Service Médico-chirurgical de cardiologie pédiatrique et congénitale AP-HM - Hôpitaux Universitaires de Marseille Timone 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE Tel 04 91 38 67 50		Centre de compétence
Centre de compétence des malformations cardiaques congénitales complexes	Jean-Bernard SELLY	Service de Cardiologie CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Allée des Topazes - CS 11 021 97400 SAINT-DENIS Tel 262 (0)2 62 90 57 50		Centre de compétence
Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Probst VINCENT	Centre de référence - Troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest CHU de Nantes - Hôpital Nord Laennec Boulevard Jacques-		Centre de référence (coordonnateur)

		Monod 44800 SAINT- HERBLAIN Tel 02 40 16 57 14		
Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares de l'Ouest	Frédéric SACHER	Centre de référence des maladies héritaires rythmiques CHU de Bordeaux - Groupe Hospitalier Sud Avenue de Magellan 33604 PESSAC Tel 05 57 65 69 69		Centre de référence (constitutif)
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares de l'Ouest	Alain AL ARNAOUT	Service de Cardiologie Groupe Hospitalier de La Rochelle-Ré- Aunis - Hôpital St- Louis Rue du Dr Albert Schweitzer 17000 LA ROCHELLE Tel 05 46 45 66 41		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares de l'Ouest	Jean-Claude DEHARO	Service de Cardiologie, rythmologie AP-HM - Hôpitaux Universitaires de Marseille Timone 264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE Tel 04 91 38 65 75		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares de l'Ouest	Fabrice DEMONIÈRE	Service de Cardiologie CHU de Martinique - Hôpital Pierre Zobda-Quitman La Meynard - CS 90632 97261 FORT-DE- FRANCE Tel 596 (0)596 55 20 00 poste 23 56		Centre de compétence
Centre de r compétence des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares de l'Ouest	Romain ESCHALIER	Service de Cardiologie médicale et médecine vasculaire CHU de Clermont- Ferrand - Hôpital Gabriel Montpied 58 rue Montalembert 63000 CLERMONT- FERRAND Tel 4 73 75 14 10		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héritaires ou rares de l'Ouest	Prune GAILLARD	Service de Cardiologie Centre hospitalier de Pau 4 boulevard Hauterive 64000 PAU Tel 05 59 92 48 83		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme	Rodrigue GARCIA	Service de Cardiologie - Rythmologie		Centre de compétence

cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest		CHU de Poitiers 2 rue de la Milétrie 86000 POITIERS Tel 05 49 44 37 29		
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Benoît GUY- MOYAT	Service de Cardiologie CHU de Limoges - Hôpital Dupuytren 2 16 rue Bernard Descottes 87042 LIMOGES Tel 05 55 05 63 10		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Laurence JESEL	Service de Cardiologie CHU de Strasbourg - Hôpital Civil 1 Place de l'Hôpital - BP 426 67091 STRASBOURG Tel 03 69 55 06 36		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Gabriel LAURENT	Service de Cardiologie CHU Dijon Bourgogne - Hôpital François Mitterrand 14 rue Gaffarel 21000 DIJON Tel 03 80 29 35 36		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Philippe MABO	Service de cardiologie et maladies vasculaires CHU de Rennes - Hôpital Pontchaillou 2 Rue Henri Le Guilloux 35033 RENNES Tel 02 99 28 25 36		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Jacques MANSOURATI	Service de Cardiologie et maladies vasculaires CHU de Brest - Hôpital de la Cavale Blanche Boulevard Tanguy Prigent 29200 BREST Tel 02 98 34 73 91		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Jean-Luc PASQUIÉ	Service de Cardiologie CHU de Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve 371 avenue du Doyen Gaston Giraud 34090 MONTPELLIER Tel 04 67 33 61 85		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	Bertrand PIERRE	Service de Médecine Cardiologique CHRU de Tours - Hôpital Trousseau Avenue de la		Centre de compétence

		République 37170 CHAMBRAY- LÈS-TOURS Tel 02 47 47 46 08		
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares de l'Ouest	François WIART	Service de Cardiologie CHU de la Réunion - Sites Sud Avenue François Mitterrand - BP 350 97448 SAINT-PIERRE Tel 262 (0)2 62 35 91 53		Centre de compétence
Centre de référence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est	Philippe CHEVALIER	Service de Rythmologie cardiaque Hospices Civils de Lyon - Hôpital Louis Pradel 59 Boulevard Pinel 69500 BRON Tel 04 72 35 75 65		Centre de référence (coordonnateur)
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est	Antoine DA COSTA	Service de Cardiologie CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST EN JAREZ Tel 04 77 82 86 79		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est	Pascal DEFAYE	Service de Cardiologie CHU Grenoble Alpes - Site Nord - Hôpital Michallon Boulevard de la Chantourne 38700 LA TRONCHE Tel 04 76 76 54 37		Centre de compétence
Centre de compétence des troubles du rythme cardiaque héréditaires ou rares du Sud/Sud-Est	Pierre-François WINUM	Service de Cardiologie CHU de Nîmes 4 Place du Professeur Robert-Debré 30029 NÎMES Tel 04 66 68 31 16		Centre de compétence

## Références bibliographiques

1. 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.
2. As B. The NF-kappa B and I kappa B proteins: new discoveries and insights. *Annual review of immunology* [Internet]. 1996 [cité 10 oct 2024];14. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8717528/>
3. Besse A, Lamothe B, Campos AD, Webster WK, Maddineni U, Lin SC, et al. TAK1-DEPENDENT SIGNALING REQUIRES FUNCTIONAL INTERACTION WITH TAB2/TAB3. *The Journal of biological chemistry.* 8 déc 2006;282(6):3918.
4. 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.
5. Brieler J, Breeden MA, Tucker J. Cardiomyopathy: An Overview. *afp.* 15 nov 2017;96(10):640-6.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.* nov 2021;29(11):1669-76.
12. Ergun-Longmire B, Wajnrajch MP. Growth and Growth Disorders. In: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, et al., éditeurs. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000 [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279142/>
13. Grissom M. Disorders of childhood growth and development: failure to thrive versus short stature. *FP Essent.* juill 2013;410:11-9.

14. Hanna N, Parfait B, Vidaud D, Vidaud M. Mécanismes et conséquences des mutations. *Med Sci (Paris)*. 1 nov 2005;21(11):969-80.
15. 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.
16. Hayden MS, Ghosh S. Signaling to NF-κB. *Genes Dev*. 15 sept 2004;18(18):2195-224.
17. Hirata Y, Takahashi M, Morishita T, Noguchi T, Matsuzawa A. Post-Translational Modifications of the TAK1-TAB Complex. *International Journal of Molecular Sciences*. janv 2017;18(1):205.
18. Jr ASB. THE NF-κB AND IκB PROTEINS: New Discoveries and Insights. *Annual Review of Immunology*. 1 avr 1996;14(Volume 14, 1996):649-81.
19. 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.
20. Krahn AD, Wilde AAM, Calkins H, La Gerche A, Cadrih-Tourigny J, Roberts JD, et al. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. *JACC: Clinical Electrophysiology*. 1 avr 2022;8(4):533-53.
21. Liu H, Giguet-Valard AG, Simonet T, Szenker-Ravi E, Lambert L, Vincent-Delorme C, et al. Next-generation sequencing in a series of 80 fetuses with complex cardiac malformations and/or heterotaxy. *Hum Mutat*. déc 2020;41(12):2167-78.
22. Luk A, Ahn E, Soor GS, Butany J. Dilated cardiomyopathy: a review. *J Clin Pathol*. mars 2009;62(3):219-25.
23. Marian AJ, Braunwald E. Hypertrophic Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy. *Circ Res*. 15 sept 2017;121(7):749-70.
24. Medzhitov R, Horng T. Transcriptional control of the inflammatory response. *Nat Rev Immunol*. oct 2009;9(10):692-703.
25. Meloni VA, Guilherme RS, Oliveira MM, Migliavacca M, Takeno SS, Sobreira NLM, et al. Cytogenomic delineation and clinical follow-up of two siblings with an 8.5 Mb 6q24.2-q25.2 deletion inherited from a paternal insertion. *Am J Med Genet A*. sept 2014;164A(9):2378-84.
26. Micale L, Morlino S, Carbone A, Carissimo A, Nardella G, Fusco C, et al. Loss-of-function variants in exon 4 of TAB2 cause a recognizable multisystem disorder with cardiovascular, facial, cutaneous, and musculoskeletal involvement. *Genet Med*. févr 2022;24(2):439-53.
27. Mueller XM, Tevaearai HT, Stumpe F, Fischer AP, Hurni M, Ruchat P, et al. Long-term results of mitral-aortic valve operations. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1 juin 1998;115(6):1298-309.
28. Ninomiya-Tsuji J, Kishimoto K, Hiyama A, Inoue J, Cao Z, Matsumoto K. The kinase TAK1 can activate the NIK-I kappaB as well as the MAP kinase cascade in the IL-1 signalling pathway. *Nature*. 18 mars 1999;398(6724):252-6.
29. 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 polyvalular

- syndrome. *Eur J Med Genet. avr* 2020;63(4):103854.
30. Peyre H, Baghdadli A, Ramus F, Galéra C, Delobel-Ayoub M, Revet A. Prévalence des troubles du neurodéveloppement.
31. Rapezzi C, Aimo A, Barison A, Emdin M, Porcari A, Linhart A, et al. Restrictive cardiomyopathy: definition and diagnosis. *Eur Heart J.* 21 oct 2022;43(45):4679-93.
32. Ritelli M, Morlino S, Giacopuzzi 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.
33. Rizzo S, De Gaspari M, Basso C, Fraccaro C, Thiene G. Patent foramen ovale: A variant of normal or a true congenital heart disease? *Cardiovascular Pathology.* 1 mai 2025;76:107722.
34. Salpietro V, Ruggieri M, Mankad K, Di Rosa G, Granata F, Loddo I, et al. A de novo 0.63 Mb 6q25.1 deletion associated with growth failure, congenital heart defect, underdeveloped cerebellar vermis, abnormal cutaneous elasticity and joint laxity. *Am J Med Genet A.* sept 2015;167A(9):2042-51.
35. Shibuya H, Yamaguchi K, Shirakabe K, Tonegawa A, Gotoh Y, Ueno N, et al. TAB1: An Activator of the TAK1 MAPKKK in TGF- $\beta$  Signal Transduction. *Science.* 24 mai 1996;272(5265):1179-82.
36. Shim JH, Xiao C, Paschal AE, Bailey ST, Rao P, Hayden MS, et al. TAK1, but not TAB1 or TAB2, plays an essential role in multiple signaling pathways *in vivo*. *Genes Dev.* 15 nov 2005;19(22):2668-81.
37. Stacey RB, Caine AJ, Hundley WG. Evaluation and management of left ventricular noncompaction cardiomyopathy. *Curr Heart Fail Rep.* févr 2015;12(1):61-7.
38. Takaesu G, Surabhi RM, Park KJ, Ninomiya-Tsuji J, Matsumoto K, Gaynor RB. TAK1 is Critical for I $\kappa$ B Kinase-mediated Activation of the NF- $\kappa$ B Pathway. *Journal of Molecular Biology.* 7 févr 2003;326(1):105-15.
39. 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.
40. Vasilescu C, Ojala TH, Brilhante V, Ojanen S, Hinterding HM, Palin E, et al. Genetic Basis of Severe Childhood-Onset Cardiomyopathies. *J Am Coll Cardiol.* 6 nov 2018;72(19):2324-38.
41. Weiss K, Applegate C, Wang T, Batista DAS. Familial TAB2 microdeletion and congenital heart defects including unusual valve dysplasia and tetralogy of fallot. *Am J Med Genet A.* nov 2015;167A(11):2702-6.
42. Woods E, Marson I, Coci E, Spiller M, Kumar A, Brady A, et al. Expanding the phenotype of TAB2 variants and literature review. *Am J Med Genet A.* nov 2022;188(11):3331-42.
43. Xu YR, Lei CQ. TAK1-TABs Complex: A Central Signalosome in Inflammatory Responses. *Front Immunol.* 5 janv 2021;11:608976.
44. Xu YR, Lei CQ. TAK1-TABs Complex: A Central Signalosome in Inflammatory Responses. *Front Immunol.* 5 janv 2021;11:608976.
45. Y H, M T, T M, T N, A M. Post-Translational Modifications of the TAK1-TAB Complex. *International journal of molecular sciences [Internet].* 19 janv 2017 [cité 11 oct 2024];18(1). Disponible sur:

- <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28106845/>
46. Yasuhara J, Garg V. Genetics of congenital heart disease: a narrative review of recent advances and clinical implications. *Transl Pediatr*. sept 2021;10(9):2366-86.
47. Zhang J, Macartney T, Peggie M, Cohen P. Interleukin-1 and TRAF6-dependent activation of TAK1 in the absence of TAB2 and TAB3. *Biochemical Journal*. 7 juill 2017;474(13):2235.
48. A recognizable systemic connective tissue disorder with polyvalvular heart dystrophy and dysmorphism associated with TAB2 mutations - PubMed [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28386937/>
49. A single nucleotide deletion resulting in a frameshift in exon 4 of TAB2 is associated with a polyvalvular syndrome - PubMed [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31981616/>
50. Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy - ScienceDirect [Internet]. [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2405500X21010811?via%3Dihub>
51. Growth restriction and congenital heart disease caused by a novel TAB2 mutation: A case report - PubMed [Internet]. [cité 18 déc 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37153890/>
52. Les troubles du neurodéveloppement de l'enfant [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Disponible sur: <https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/sante-mentale-enfant/troubles-du-neurodeveloppement-de-l-enfant>
53. Prise en charge de la maladie polyvalvulaire | 10.1016/j.ancard.2017.04.016\_Sci-hub [Internet]. [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: <https://www.pismin.com/10.1016/j.ancard.2017.04.016>
54. 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>
55. TAB2 deletions and variants cause a highly recognisable syndrome with mitral valve disease, cardiomyopathy, short stature and hypermobility - PubMed [Internet]. [cité 17 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34456334/>
56. TAK1-TABs Complex: A Central Signalosome in Inflammatory Responses - PubMed [Internet]. [cité 10 oct 2024]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33469458/>
57. Haute Autorité de Santé [Internet]. [cité 3 oct 2024]. Troubles du neurodéveloppement - Repérage et orientation des enfants à risque. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3161334/fr/troubles-du-neurodeveloppement-reperage-et-orientation-des-enfants-a-risque)
58. Les valvulopathies [Internet]. FFC. 2016 [cité 7 janv 2025]. Disponible sur: <https://fedecardio.org/je-m-informe/les-valvulopathies/>