

# MODÈLES EXPÉRIMENTAUX : NOUVEAUX HORIZONS POUR LES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES

MARDI  
5 DÉCEMBRE  
2023





# Centre de référence des maladies rares de la croissance CRESCENDO, filière FIRENDO :

## Recherche translationnelle dans le syndrome de Noonan

Armelle YART et Thomas EDOUARD

Unité d'Endocrinologie, Obésité, Maladies Osseuses, Génétique et Gynécologie pédiatrique

Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse

Equipe Métabolink, Institut RESTORE, UMR INSERM 1301/ CNRS 5070

Université Paul Sabatier Toulouse III

**COLLOQUE RECHERCHE  
FIRENDO - 7<sup>ème</sup> ÉDITION -**

**MODÈLES EXPÉRIMENTAUX :  
NOUVEAUX HORIZONS POUR  
LES MALADIES RARES ENDOCRINIENNES**

**MARDI 5 DÉCEMBRE 2023**





# Hypertelorism With Turner Phenotype

A New Syndrome With Associated Congenital Heart Disease

Jacqueline A. Noonan, MD, Lexington, Ky

Jacqueline Noonan  
(1928–2020)



[https://litfl.com/  
jacqueline-noonan/](https://litfl.com/jacqueline-noonan/)<sup>1</sup>



Noonan 1968<sup>2</sup>



## Le syndrome de Noonan (SN)<sup>1,2</sup>

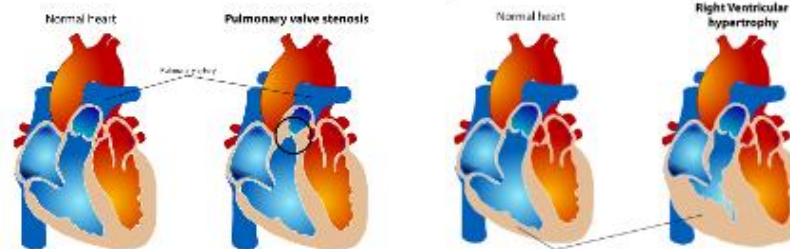
- Maladie génétique fréquente (1 / 2,000 naissances)
- Autosomique dominante (2/3 sporadique)

### Signes faciaux

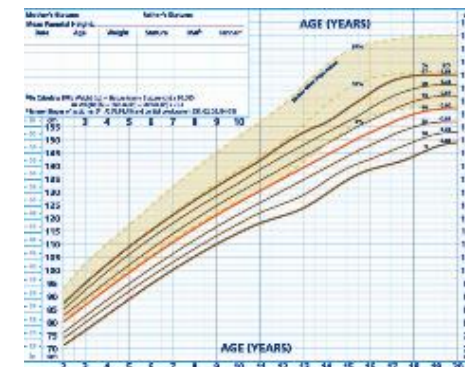


Roberts et al. 2013<sup>1</sup>

### Cardiopathie (80%)



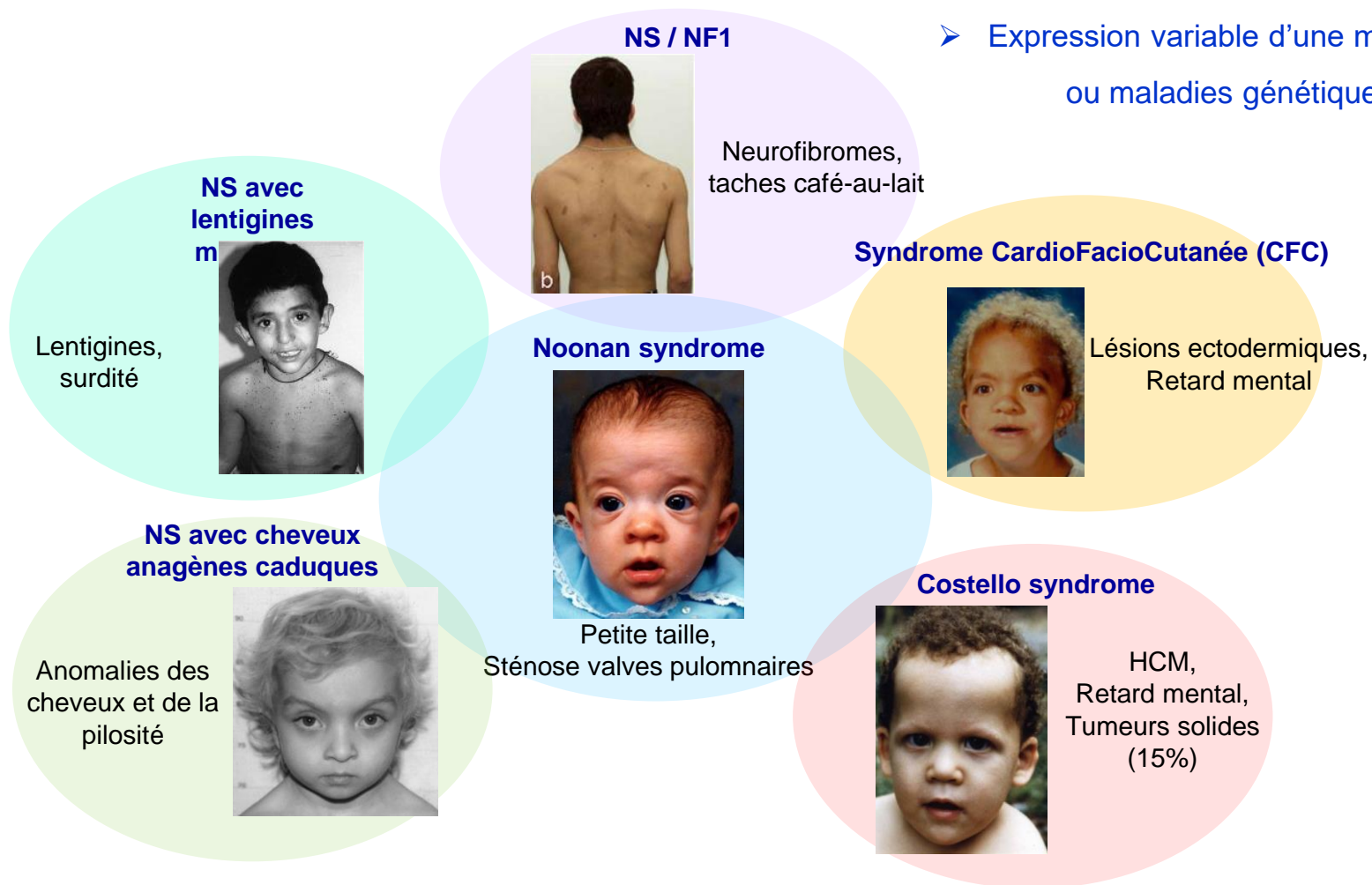
### Retard de taille (50–70%)



- **Nombreuses autres atteintes**
  - Cryptorchidie / infertilité chez les hommes
  - Anomalies musculo-squelettiques (*pectus*, scoliose, diminution masse osseuse et masse musculaire)
  - Retard de développement, anomalies neurosensorielles
  - Troubles de l'hémostase et prédisposition tumorale (leucémie myélomonocytaire juvénile, JMML)

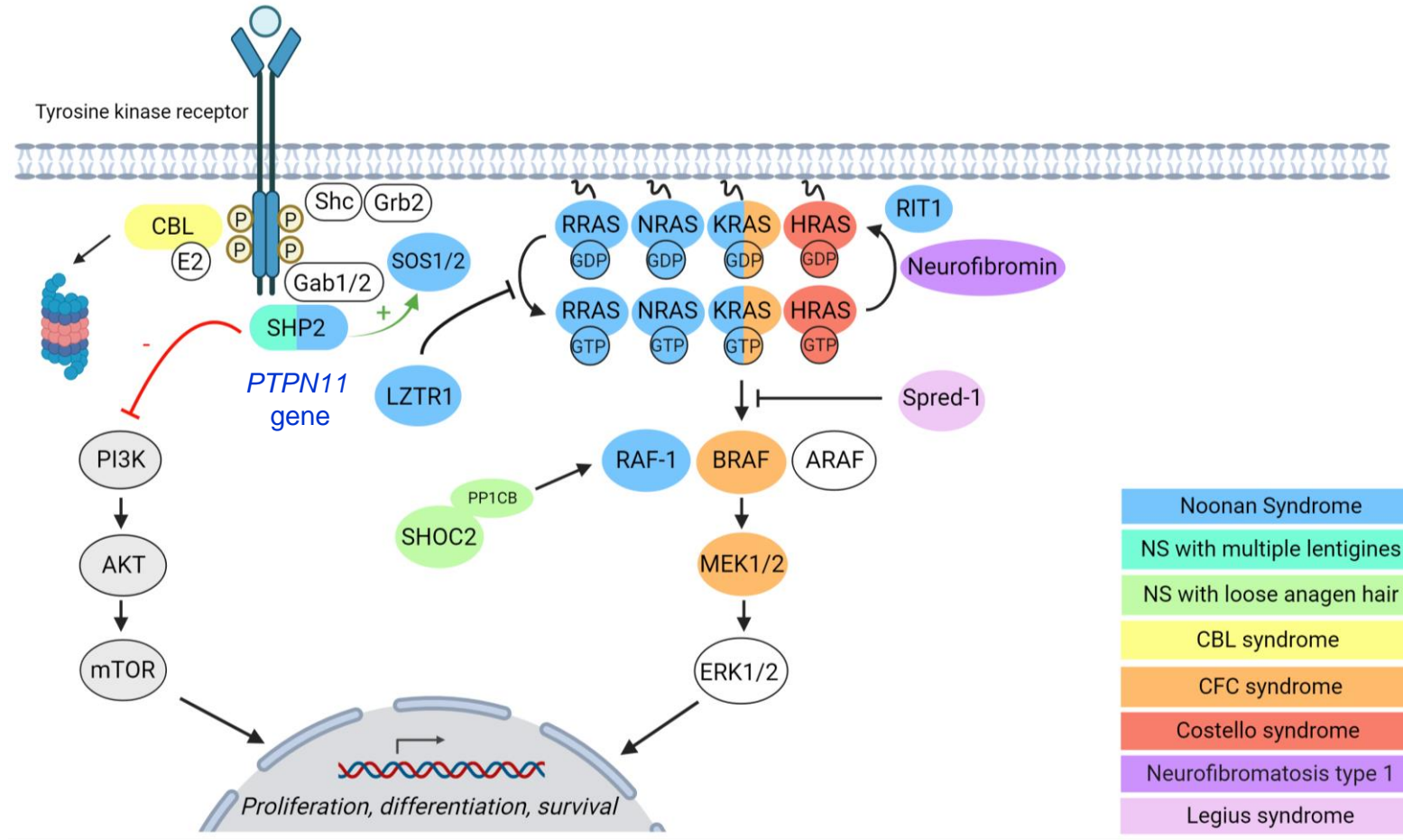


## Syndromes apparentés au syndrome de Noonan



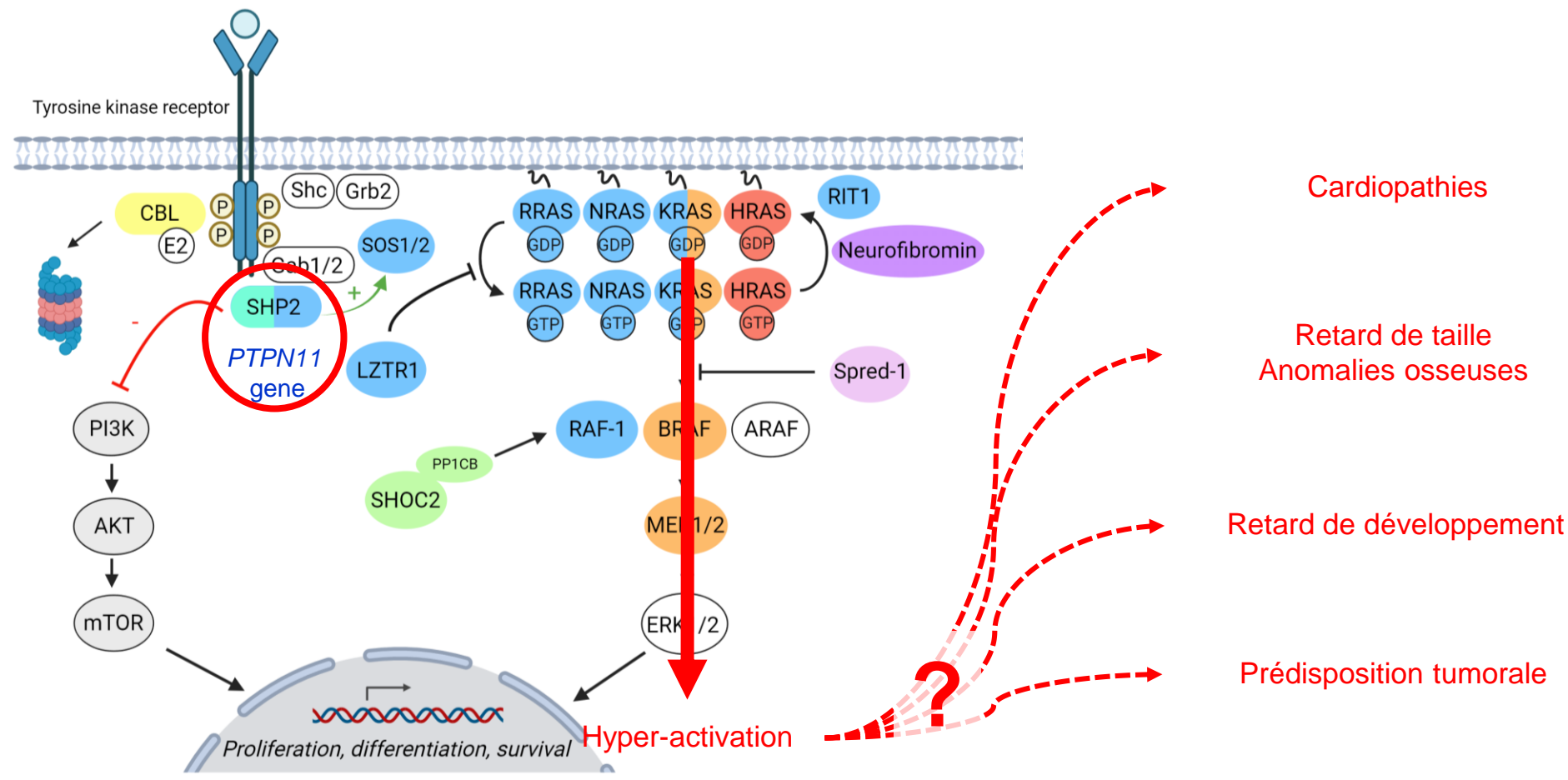


## Syndrome de Noonan et RASopathies





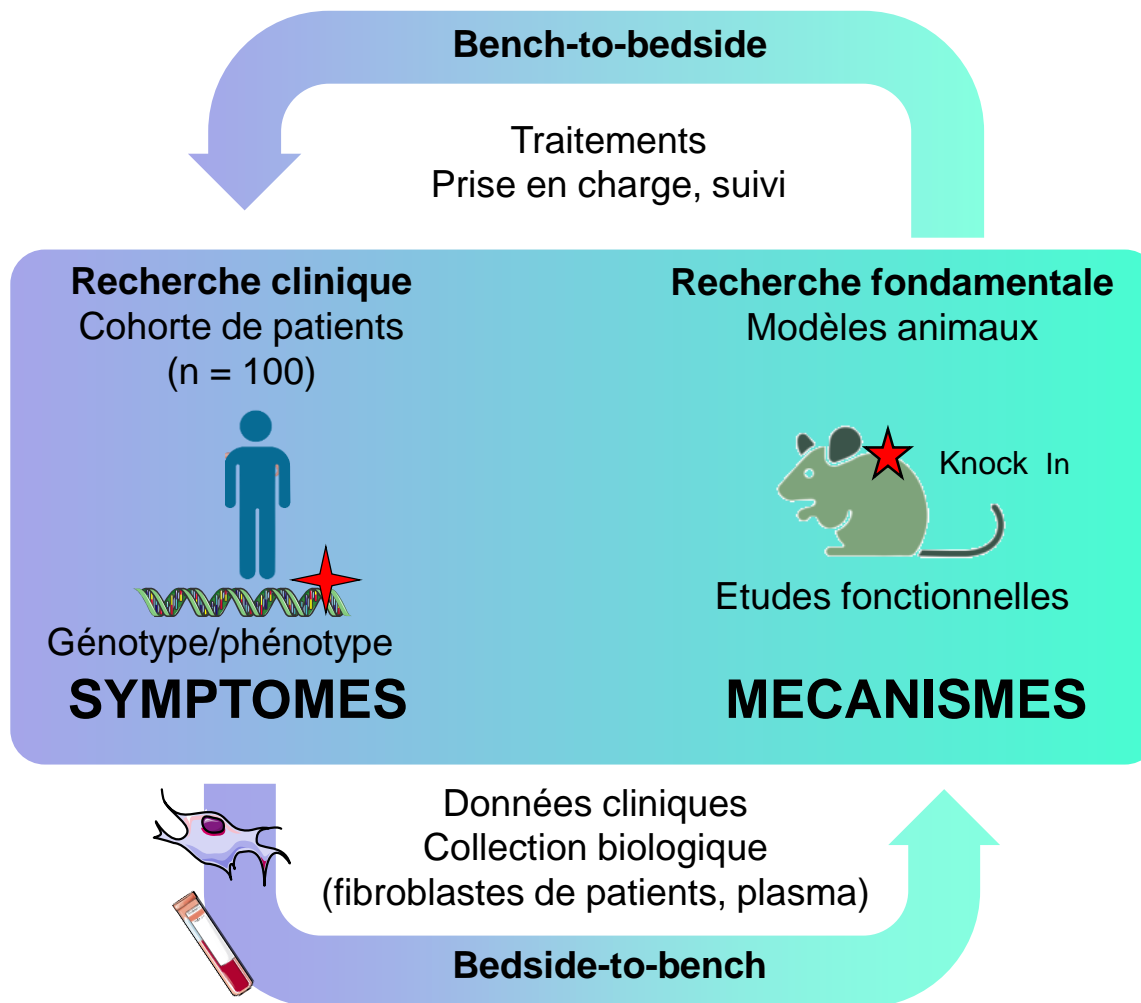
## Syndrome de Noonan et RASopathies





## Une approche translationnelle

  
Hôpital des Enfants  
**Unité d'Endocrinologie pédiatrique**  
**CRM CRASCENDO**  
Hôpital des Enfants  
CHU de Toulouse



**RESTORE**  
a geroscience and rejuvenation research center

**INSERM UMR 1301**  
**Institut RESTORE**  
(A. Yart)



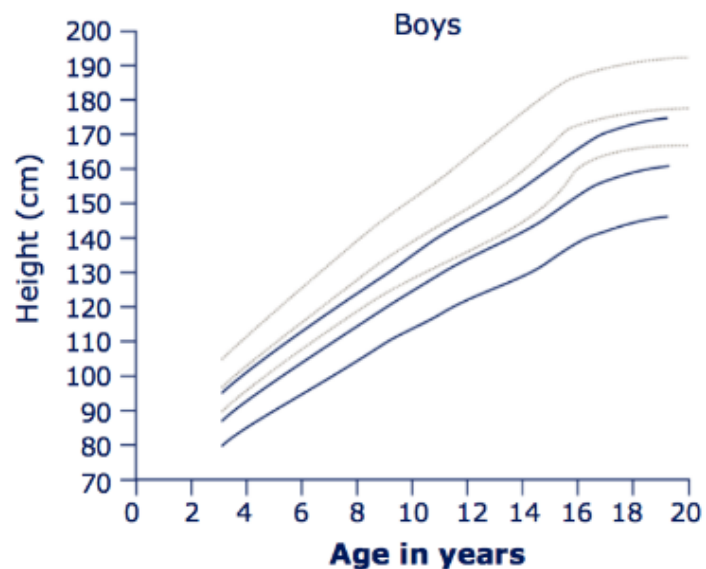


## Corrélation phénotype-génotype pour la croissance

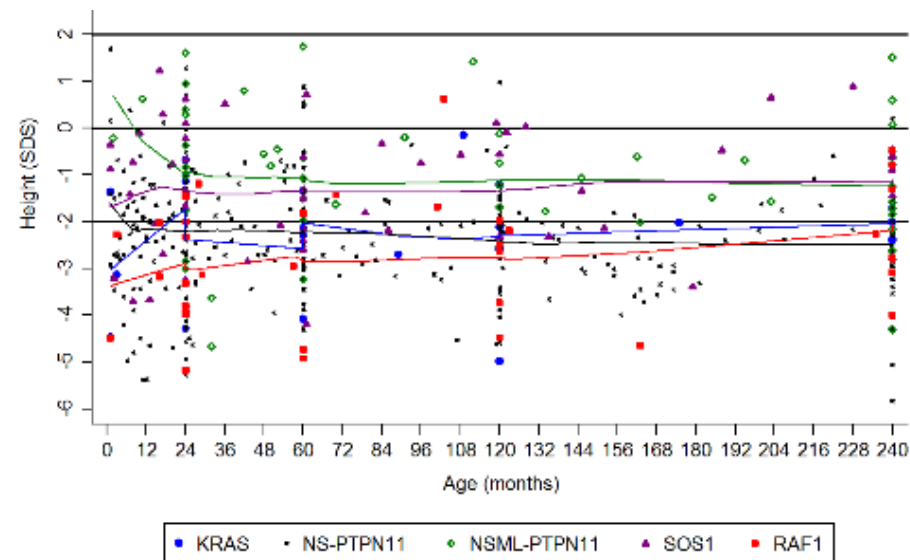
Chez 144 patients avec diagnostic clinique de SN



Chez  $\approx$  1000 patients avec diagnostic génétique de SN



Ranke et al, Eur J Pediatr. 1988

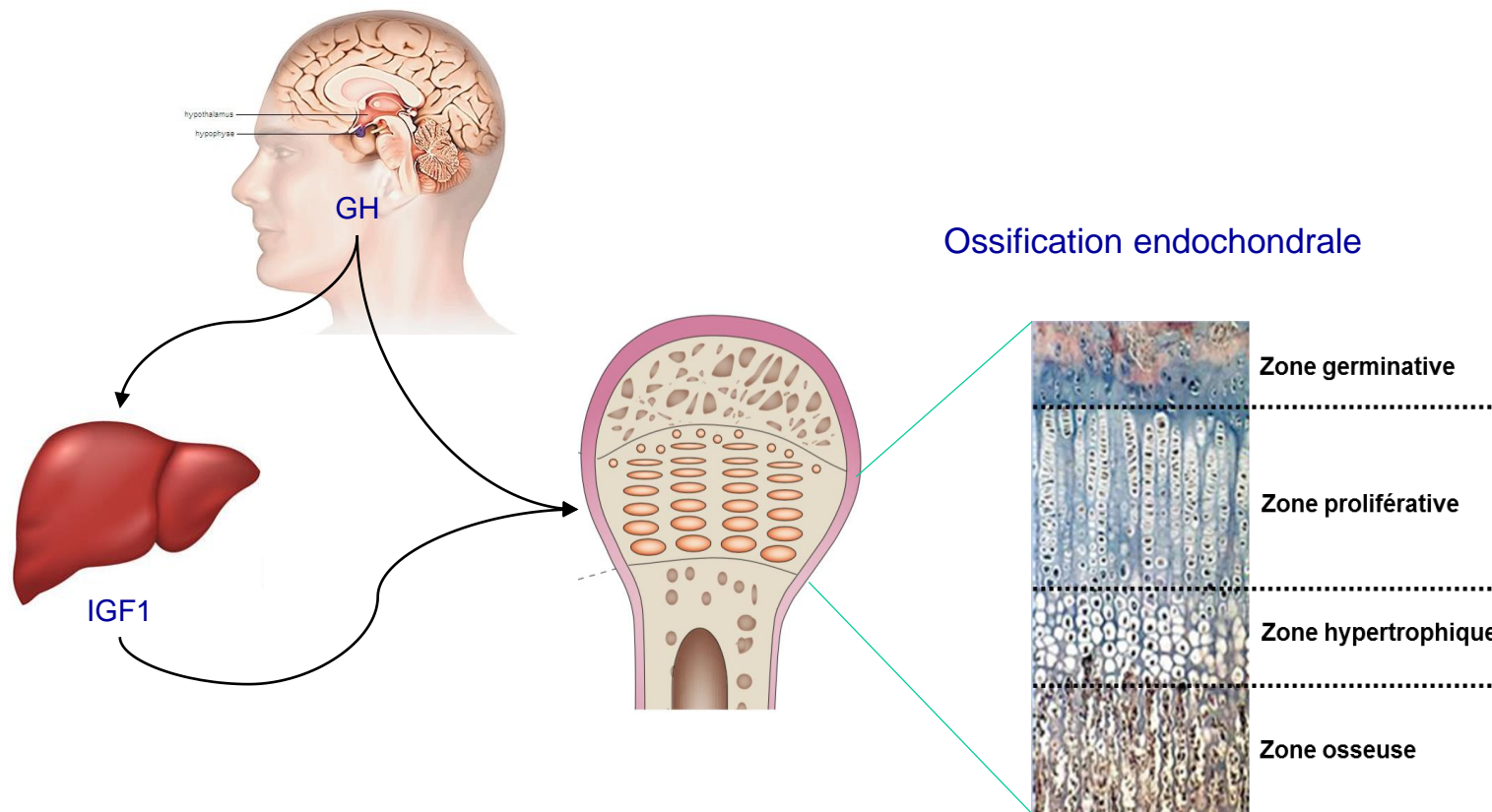


Cessans et al, Eur J Endocrinol. 2016

➤ La sévérité du retard de taille est corrélée au génotype



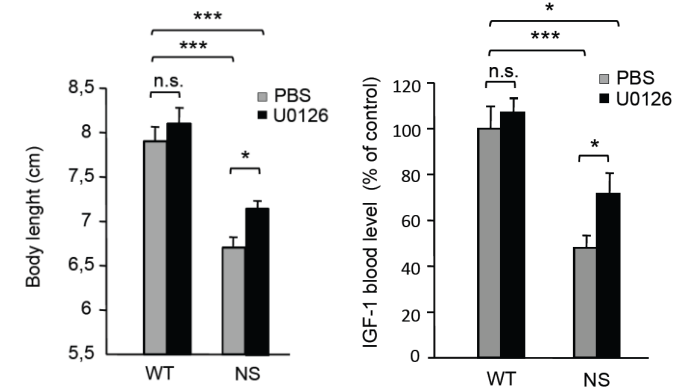
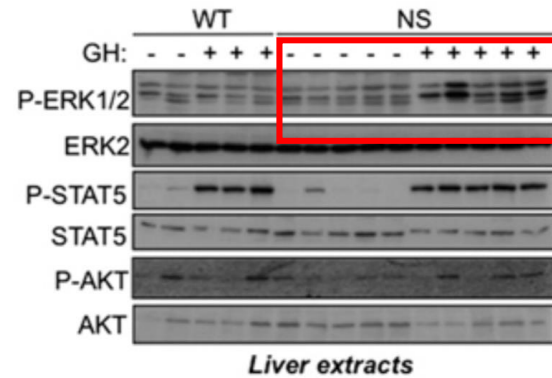
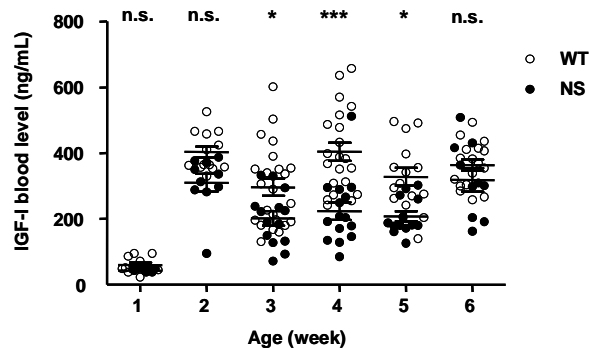
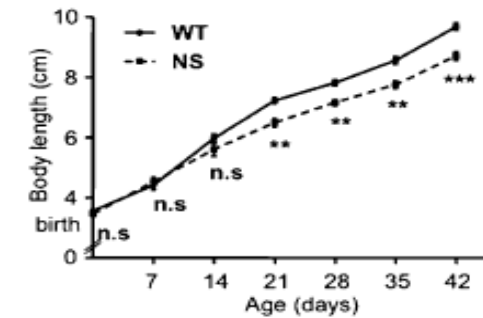
## Régulation de la croissance staturale





## Effets des mutants Noonan de SHP2 sur l'axe GH/IGF1

### Souris Noonan (Shp2<sup>D61G/+</sup>)



Retard de croissance postnatal  
associé à des taux bas d'IGF1

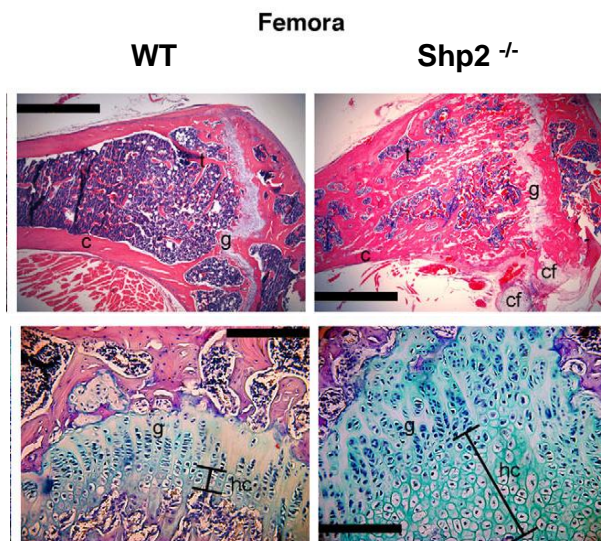
Hyperactivation de RAS/MAPK  
en réponse à GH

L'inhibition de RAS/MAPK restaure  
la croissance et les taux d'IGF1



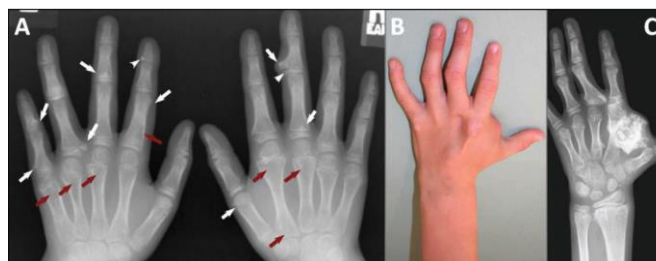
## Rôle direct de SHP2 et RAS/MAPK dans le développement de la plaque de croissance

### Souris inductible *Shp2*<sup>-/-</sup>



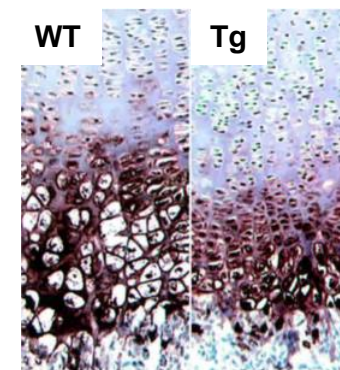
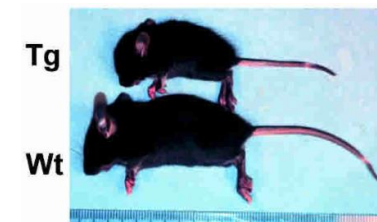
Bauler et al, *Dis Mod Meca.* 2011

### Chez l'homme, perte d'expression SHP2 ➤ métachondromatose



Bowen et al, *Plos Genet.* 2011

### Souris mutant actif de *Mek1* dans chondrocytes



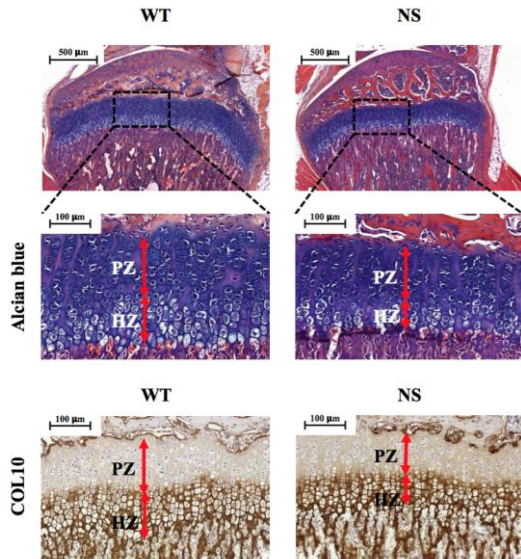
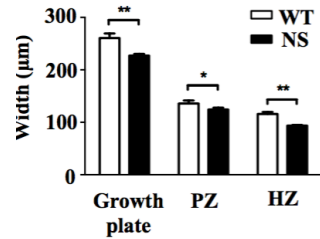
Murakami et al, *Genes Dev.* 2011

- Effet direct (IGF1 indépendant) des mutants SN de SHP2 sur la plaque de croissance ?

## Effets des mutants Noonan de SHP2 sur l'ossification endochondrale

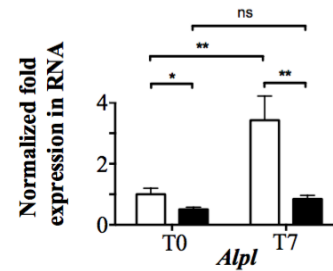


### Souris Noonan

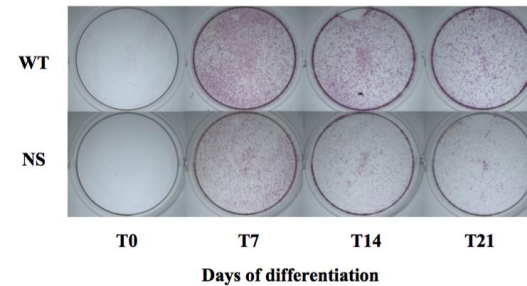


↳ zone hypertrophique

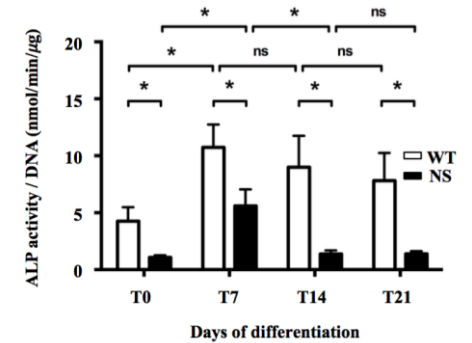
### Chondrocytes primaires de souris Noonan



Expression PAL  
(RTqPCR)



Marquage PAL



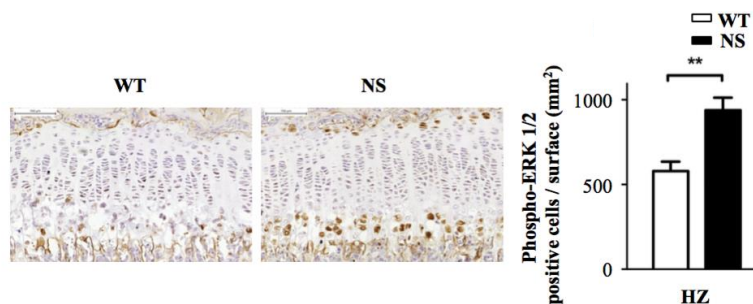
Activité PAL

↳ Différenciation des chondrocytes

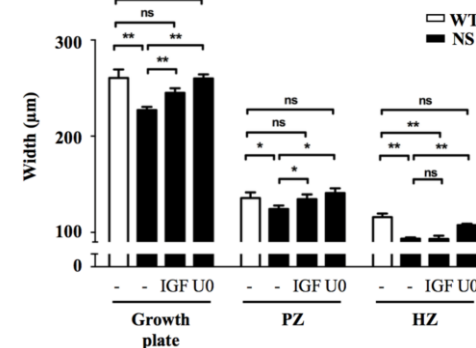
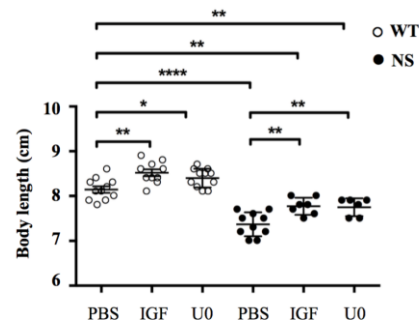


## Effets des mutants Noonan de SHP2 sur l'ossification endochondrale

### Souris Noonan et chondrocytes primaires



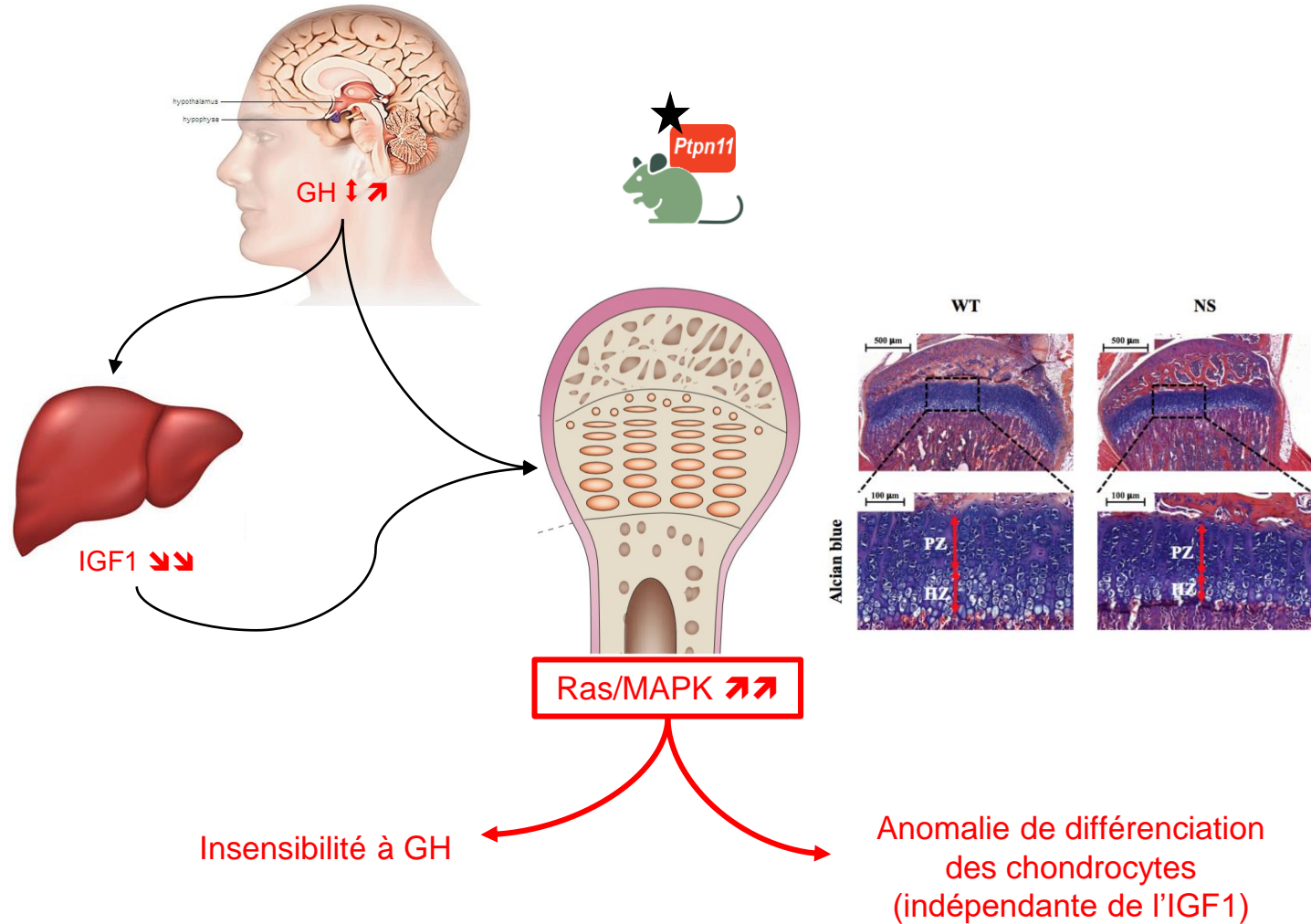
Hyperactivation de RAS/MAPK  
dans les chondrocytes *in vivo* et *in vitro*



Les inhibiteurs de RAS/MAPK (et non l'IGF1) corrigent  
les anomalies de l'ossification endochondrale

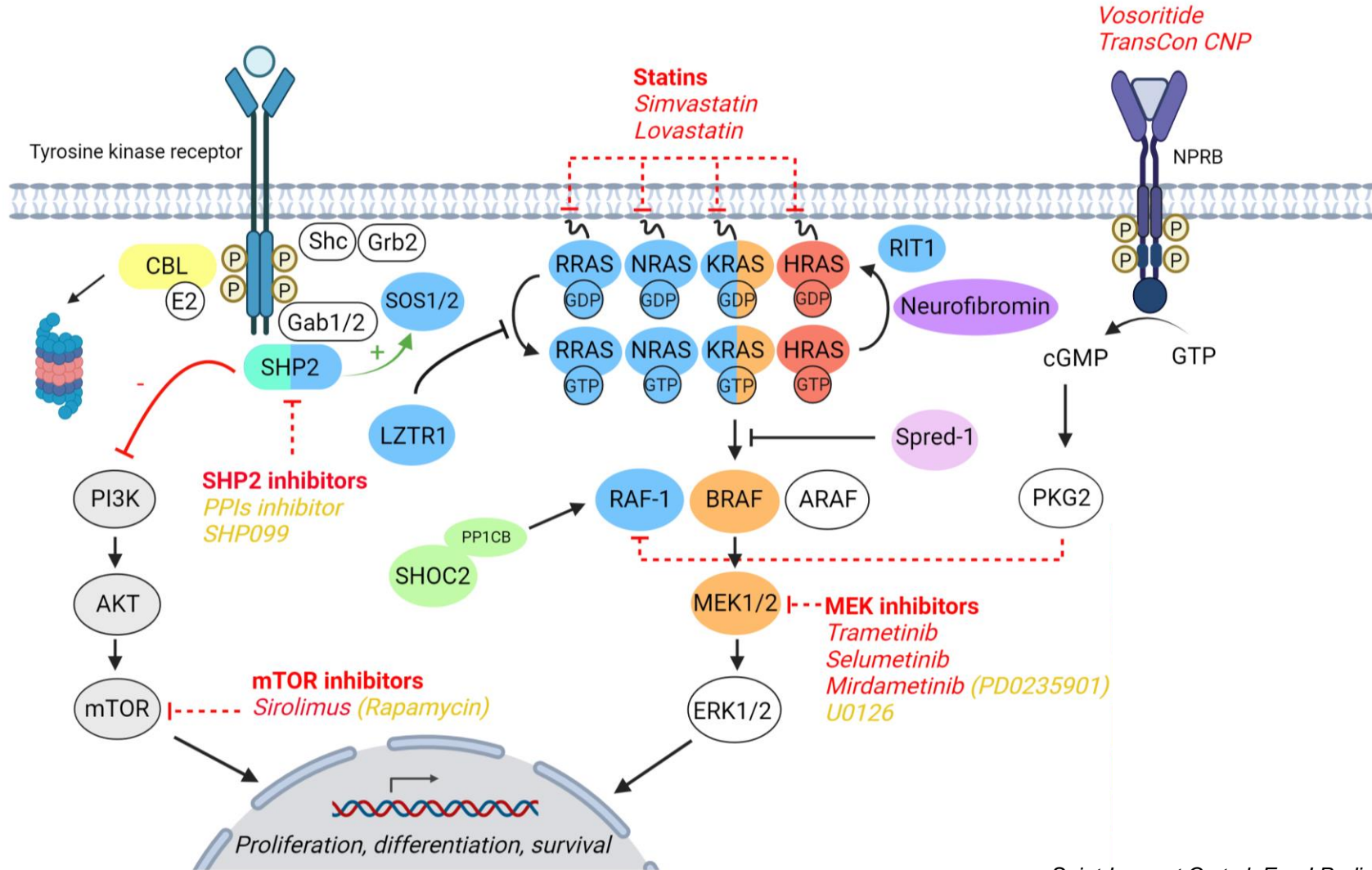


## Physiopathologie du retard statural





## Nouvelles cibles thérapeutiques





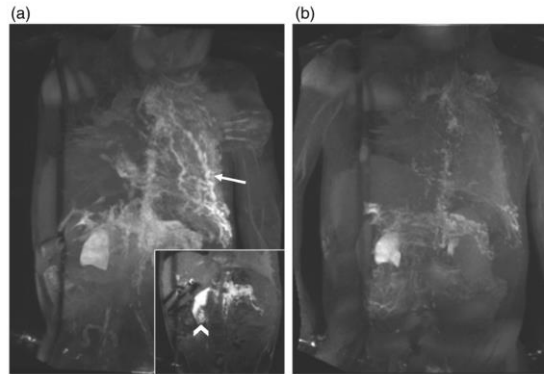


## MEK inhibitors (trametinib)

Patients with NS

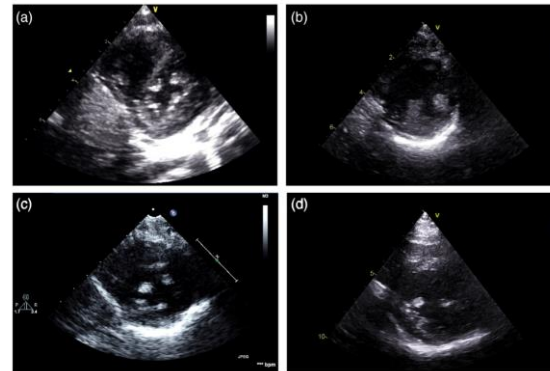


Effets sur les anomalies lymphatiques



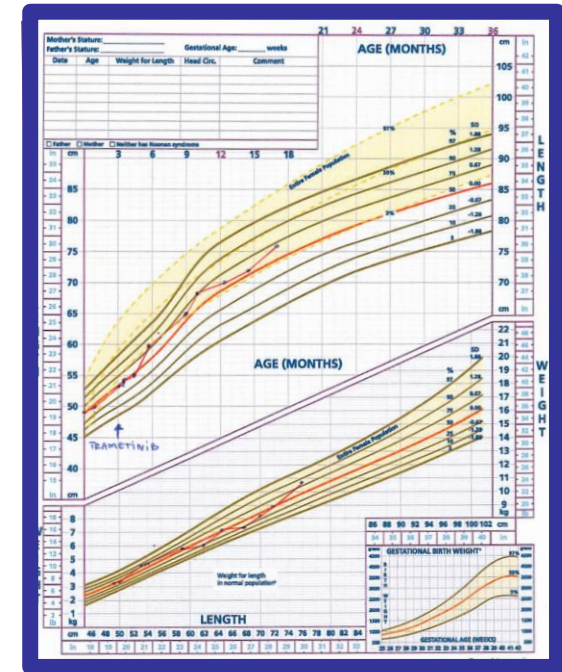
*Dori et al. 2020<sup>1</sup>*

Effet sur la cardiopathie  
hypertrophique



*Gelb et al. 2022<sup>2</sup>*

Effect on growth



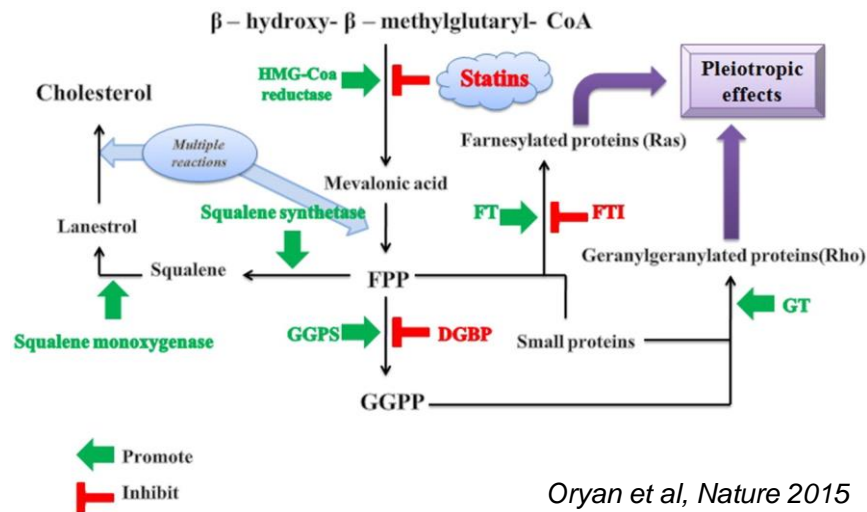
Growth chart image courtesy of Dr MA Delrue.



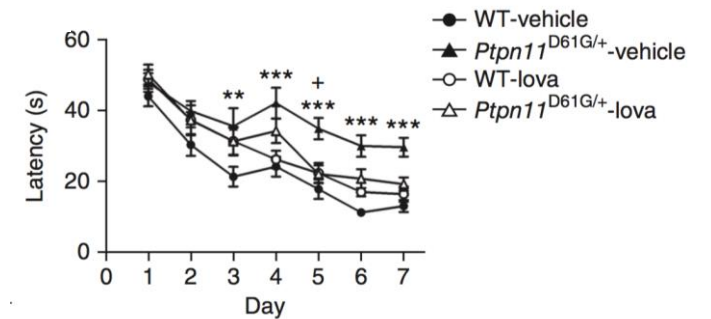
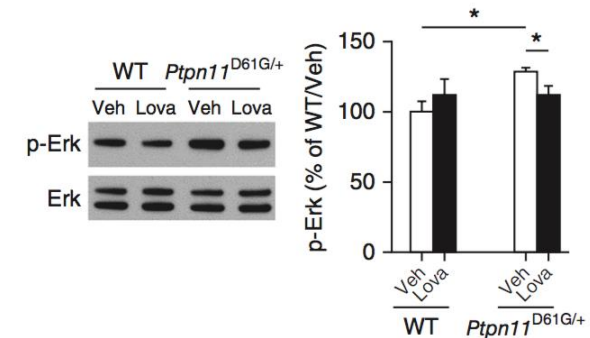
## Les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

↳ cholestérolémie

↳ activation RAS/MAPK



Souris Noonan

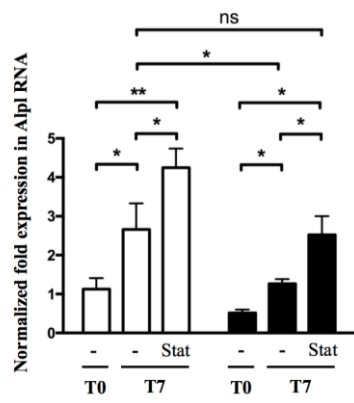
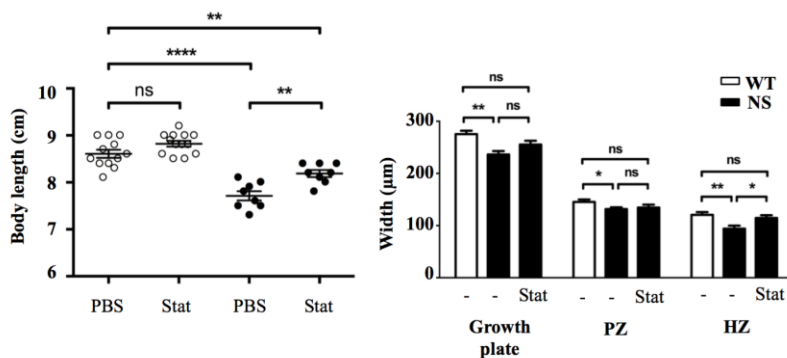


Lee et al, Nature Neuro. 2014

Les statines améliorent les compétences cognitives  
en diminuant l'activation de RAS/MAPK

## Traitement par statines dans le syndrome de Noonan

### Souris Noonan et chondrocytes primaires



### Patients Noonan



#### PHRC national RASTAT 2016

*Traitement par inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (simvastatine) des anomalies de la croissance et de l'os des enfants avec syndrome de Noonan : un essai thérapeutique de phase III, multicentrique, randomisé, contrôlé contre placebo, en double aveugle.*

- Simvastatine vs placebo chez 60 enfants SN pendant un an
- **Critère de jugement principal** : variation des taux sériques d'IGF1
- **Critères de jugement secondaires** :
  - Paramètres cliniques (poids, taille, IMC, tour de taille)
  - Marqueurs de la plaque de croissance et de l'os
  - Fonction cardiaque (échographie cardiaque)
  - Comportement
  - Métabolisme lipidique et glucidique
- Compliance au traitement
- Effets secondaires

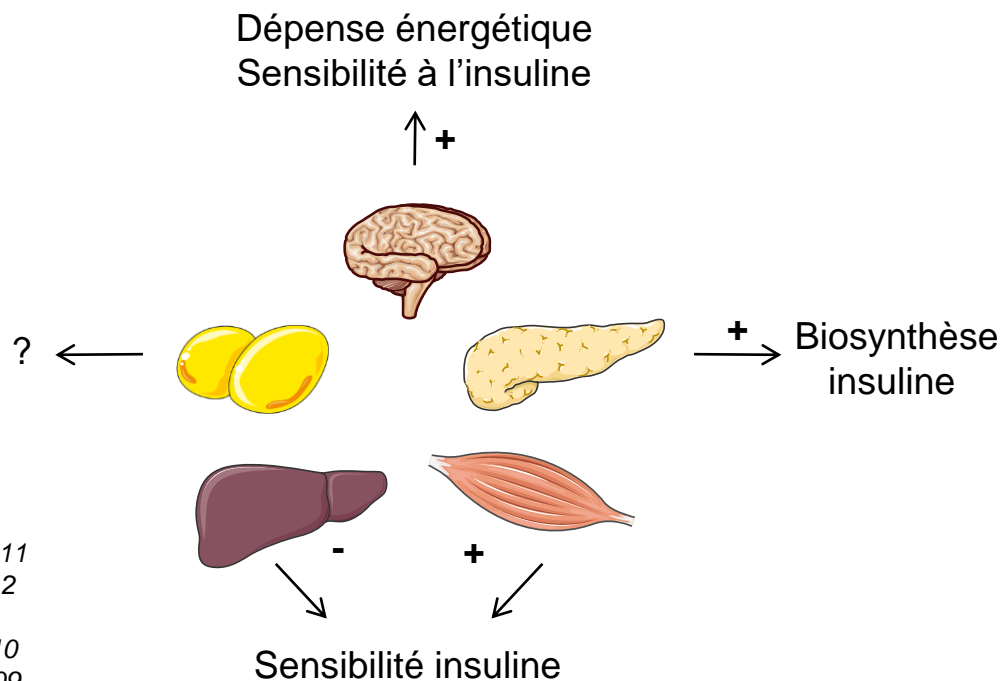
Les statines améliorent la croissance et la différenciation chondrocytaire

➤ Résultats en 2024 !



## Rôle de SHP2 dans la régulation du métabolisme

- SHP2 surexprimée chez souris obèses/diabétiques
- *PTPN11* association avec syndrome métabolique
- Knock out tissus-spécifiques



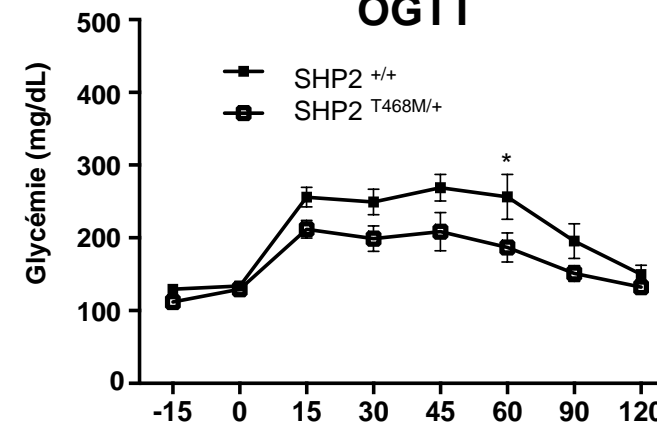
Bettaieb et al., 2011  
Nagata et al., 2012  
Kraja et al., 2014  
Matsuo et al., 2010  
Princen et al., 2009  
Zhang et al., 2009

SHP2 hypoactive

SHP2<sup>T468M/+</sup>



OGTT



Tajan et al, PNAS, 2014

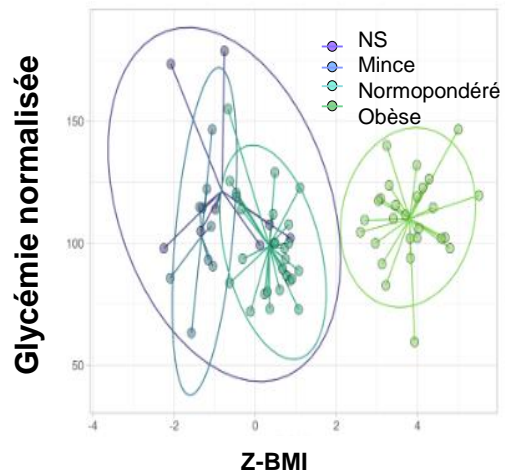
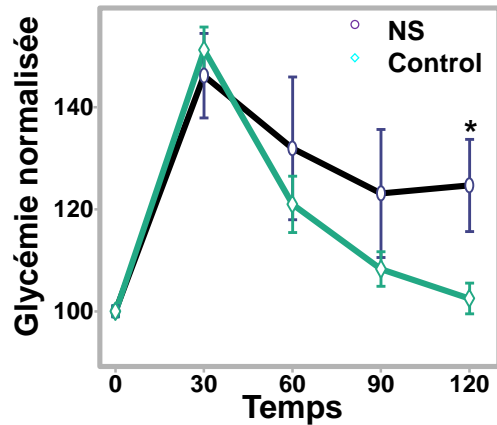


## Anomalies du métabolisme glucidique dans le syndrome de Noonan

Cohorte 25 patients SN- *PTPN11*  
(Hôpital des enfants, Toulouse)  
Collaboration P. Froguel, Lille



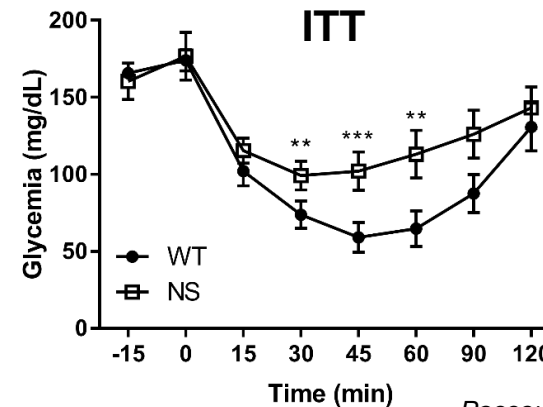
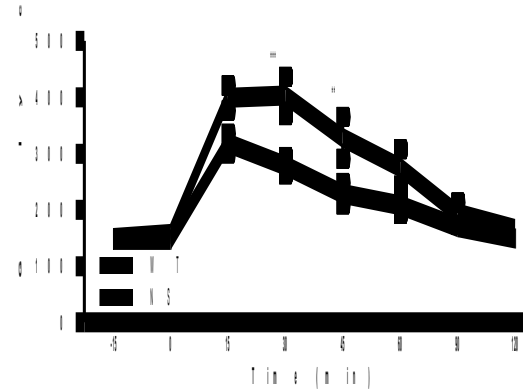
### OGTT



Souris SN  
*PTPN11* <sup>D61G/+</sup>

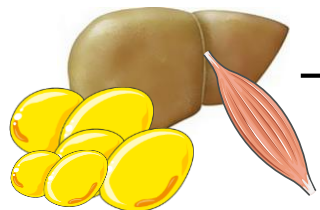


### OGTT

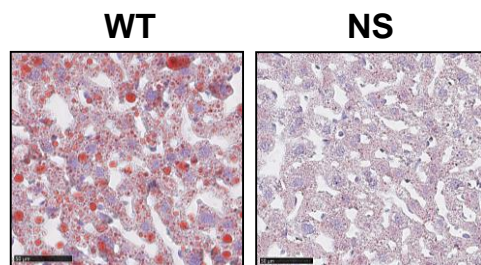
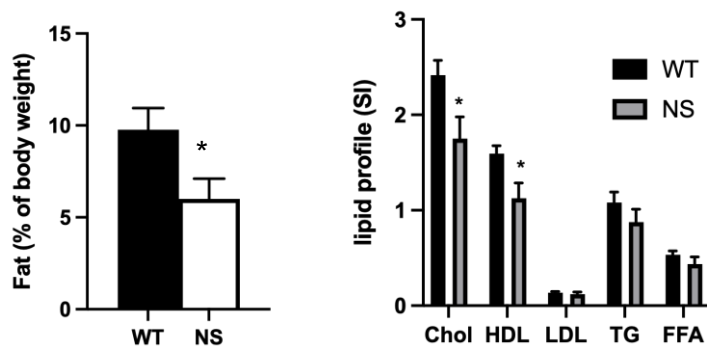




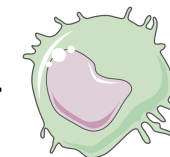
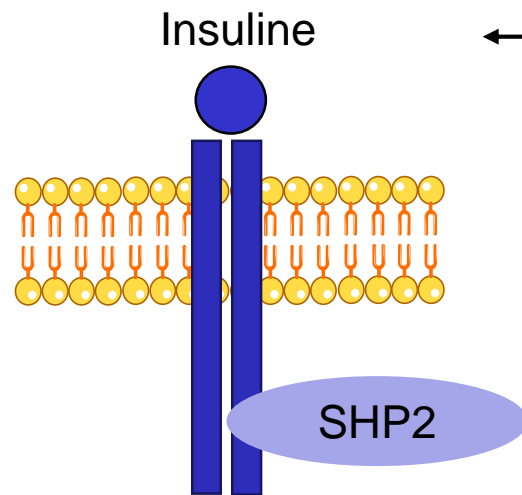
## Cause de la résistance à l'insuline dans le SN?



Obésité? Lipodystrophie?  
Dépôts ectopiques de lipides?

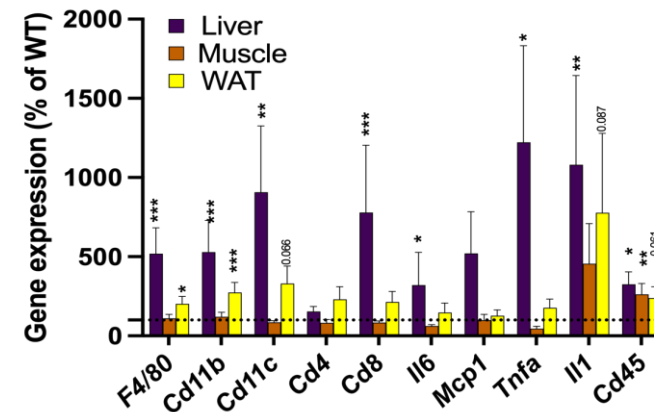


Red Oil O

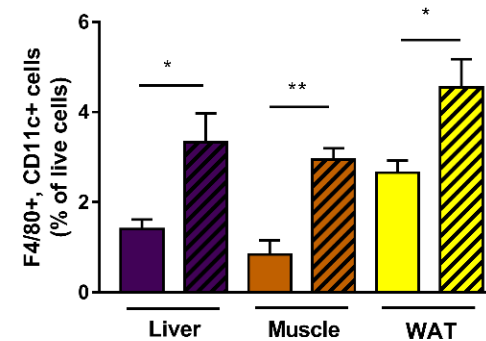


Inflammation?

Expression génique

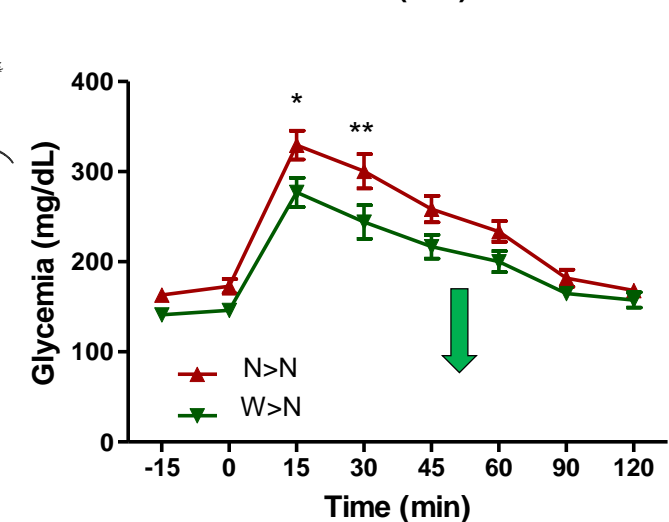
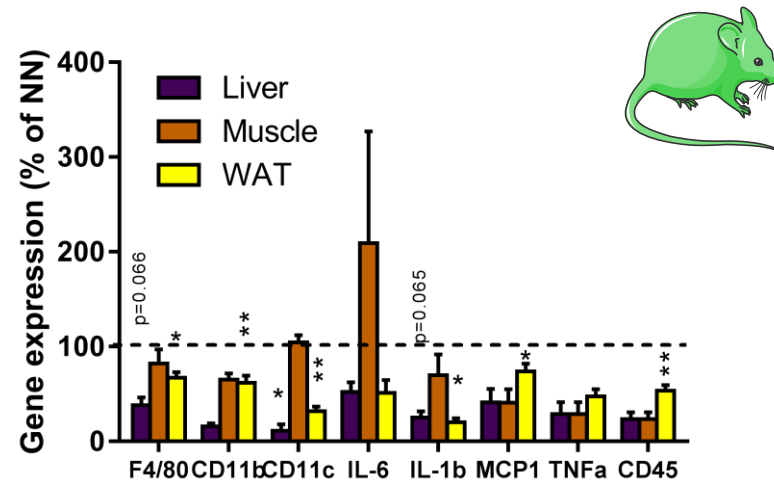
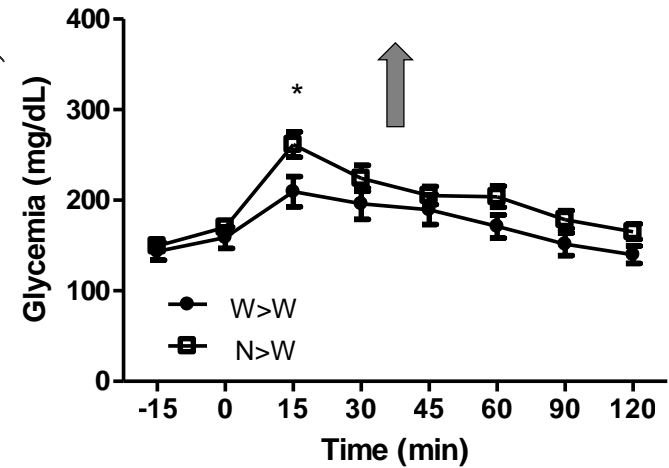
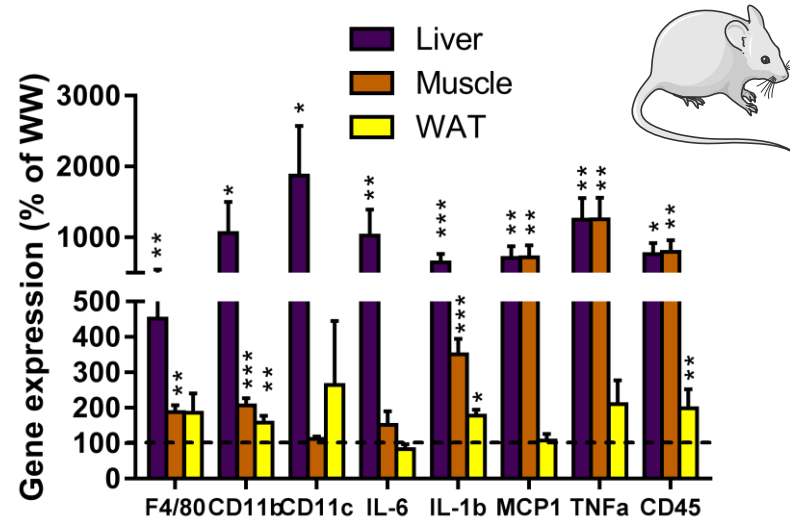
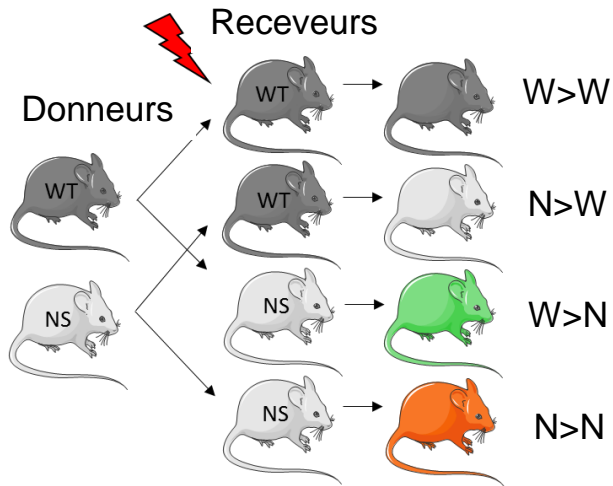


FACS sur fractions stromales



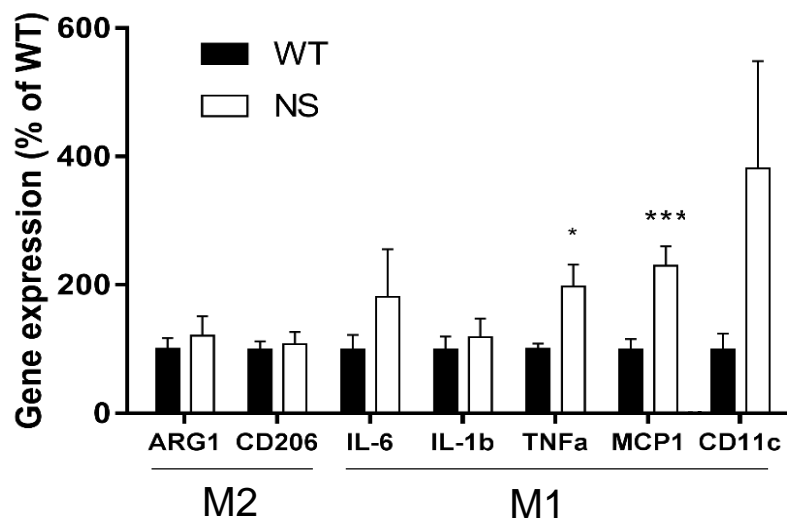
## L'intolérance au glucose est portée par la lignée hématopoïétique

### Transplantation moelle osseuse



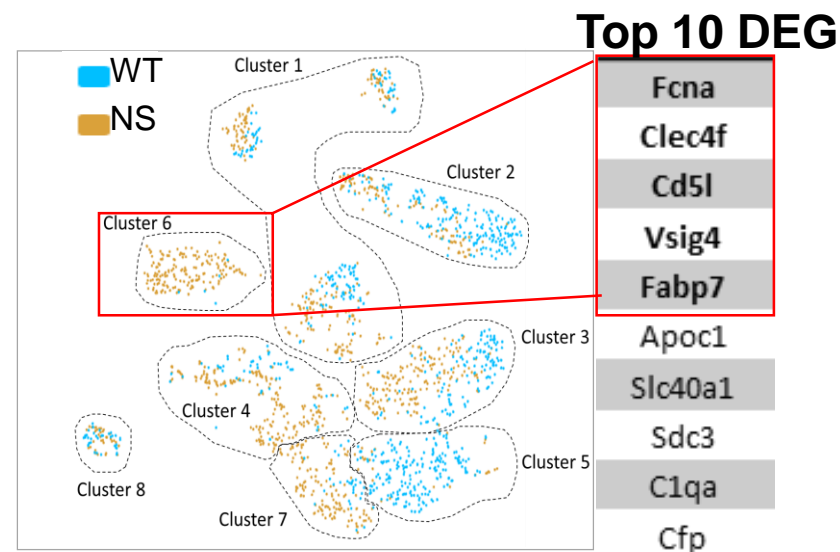


## Le mutant de SHP2 associé au SN modifie les macrophages



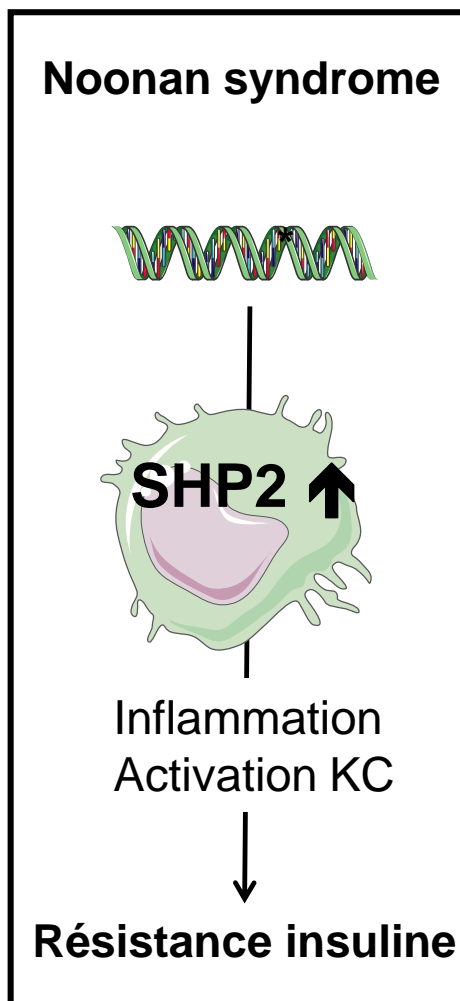
Etat pro-inflammatoire

## ScRNAseq sur macrophages du foie



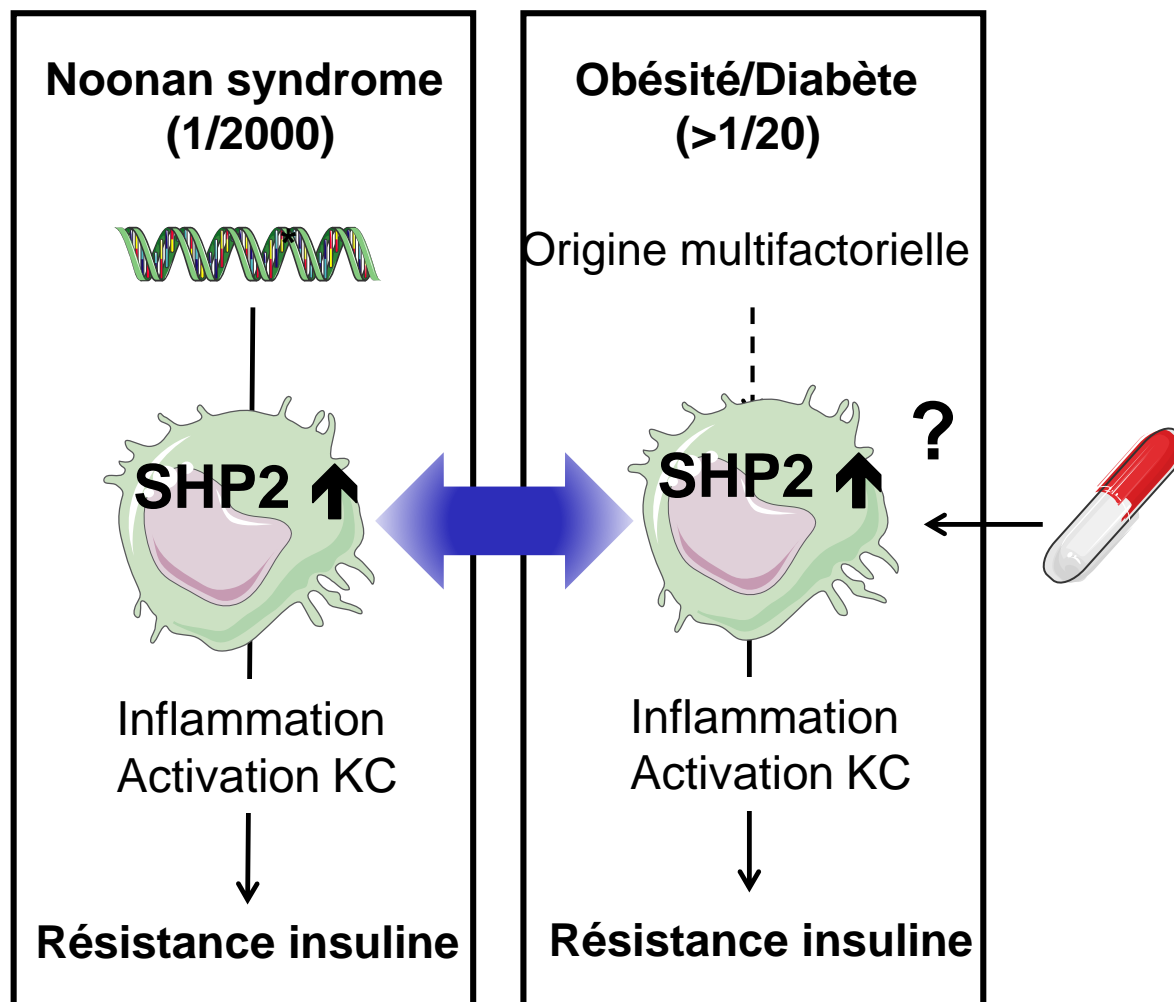
Augmentation nombre de cellules de Küpffer







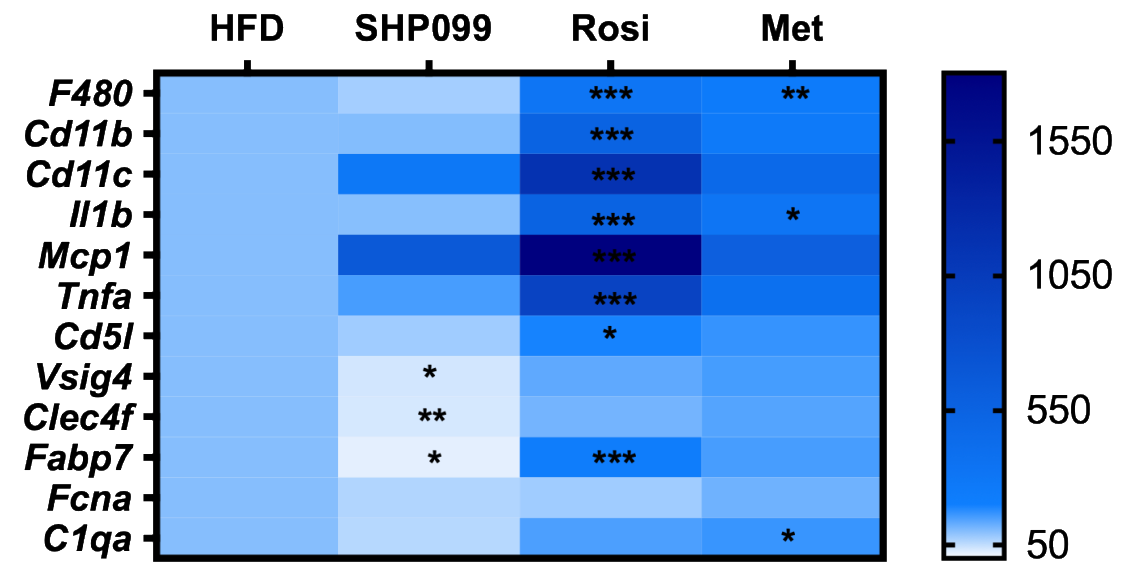
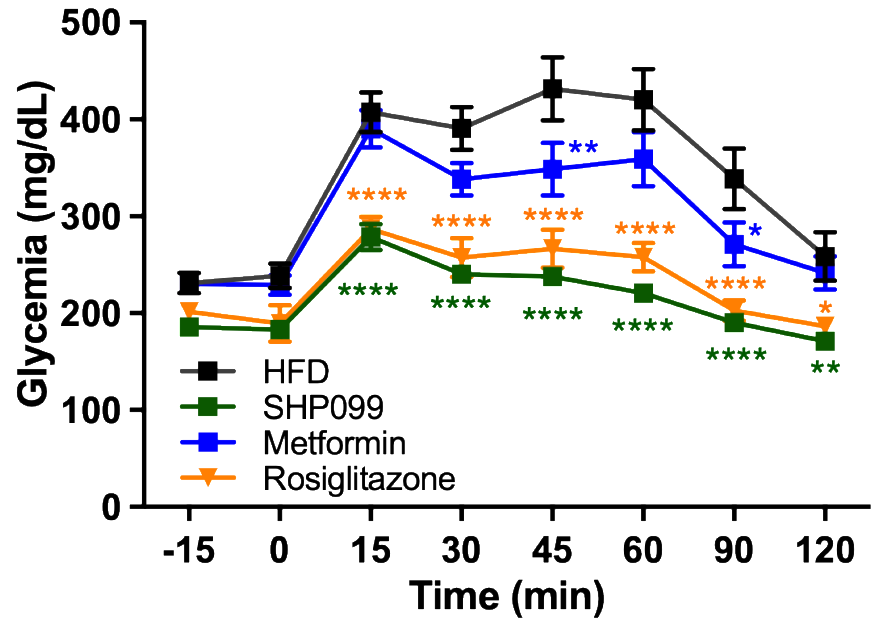
## Transposition à l'obésité/diabète?





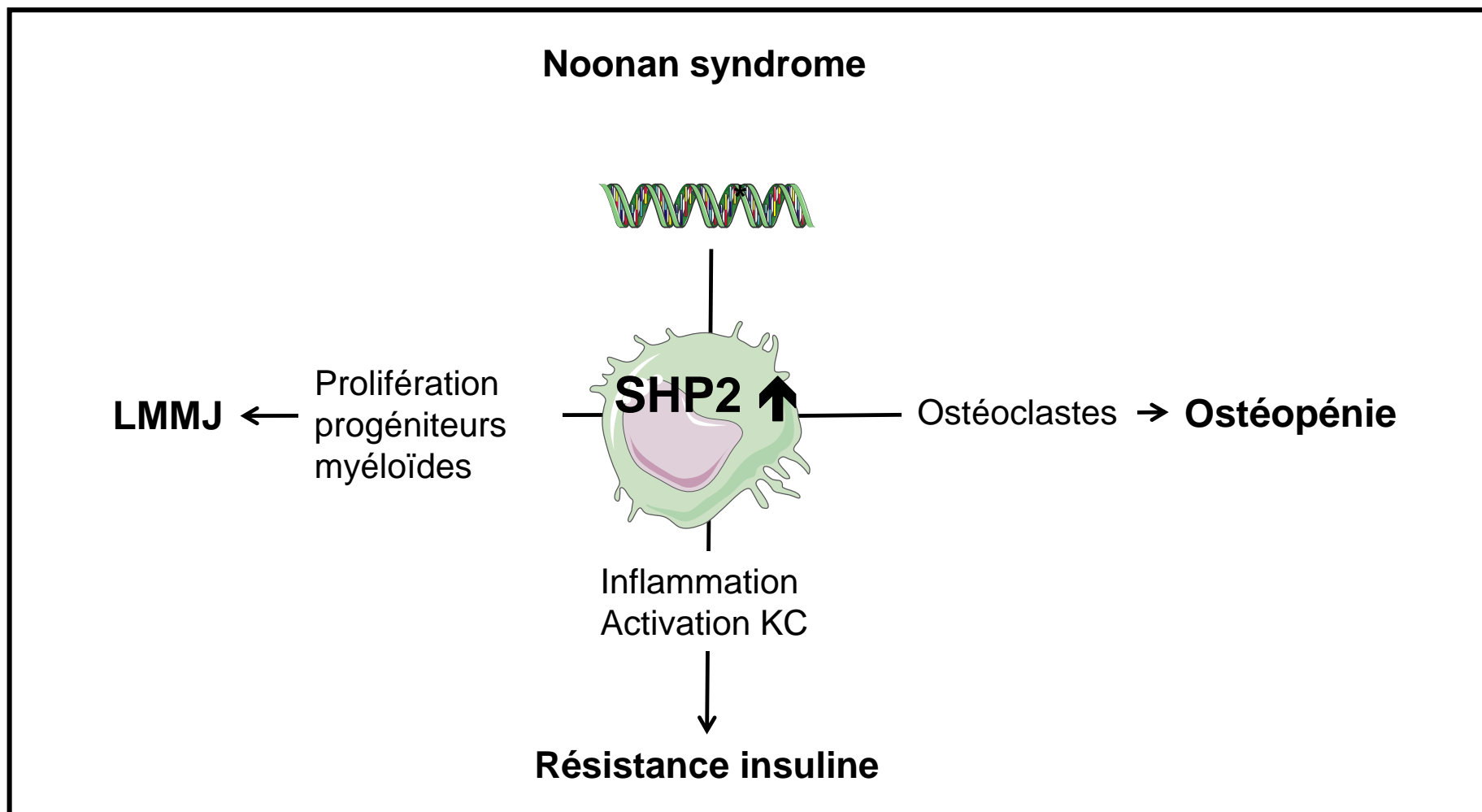
OGTT

Expression génique (foie)





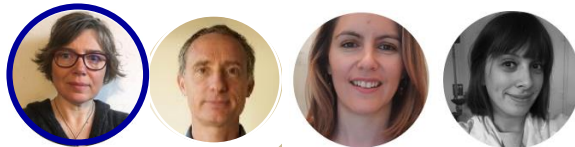
## Rôle étendu du macrophage/monocyte?



# Remerciements

## Unité d'Endocrinologie, maladies osseuses et génétique Hôpital des enfants Toulouse

Isabelle Oliver  
Audrey Cartault  
Béatrice Jouret  
Gwenaëlle Diene  
Alice Clerc  
Charlotte Garczynski  
Valérie Porquet Bordes  
Maïthé Tauber  
Jean Pierre salles

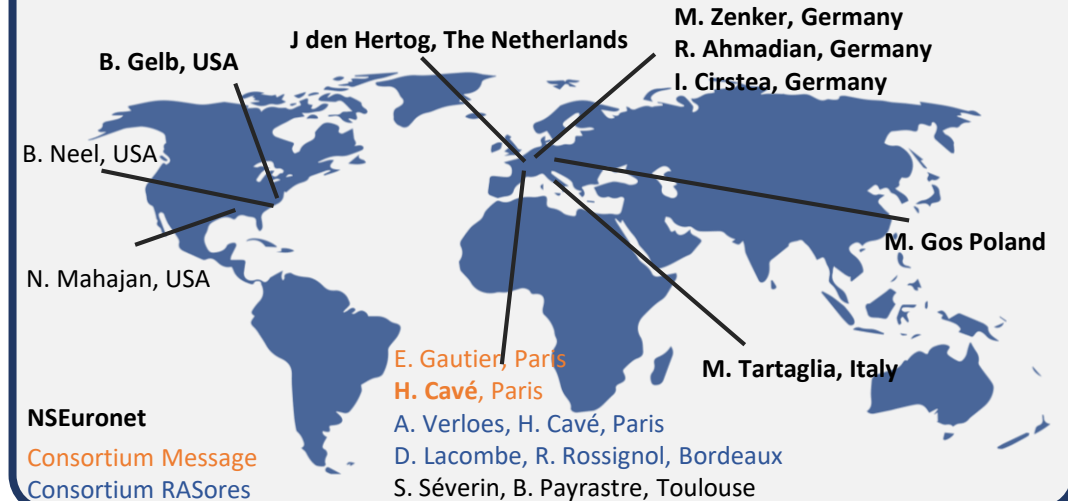


## INSERM UMR 1301 Institut RESTORE (P. valet) Equipe Metabolink Cédric Dray/Armelle Yart

Céline Saint-Laurent  
Laurène Mazeyrie  
Jean Philippe Pradère  
Romain Paccoud  
Mylène Tajan



## Collaborations



## Grants and supports

