

10^{ème}

JOURNÉE

ANNUELLE

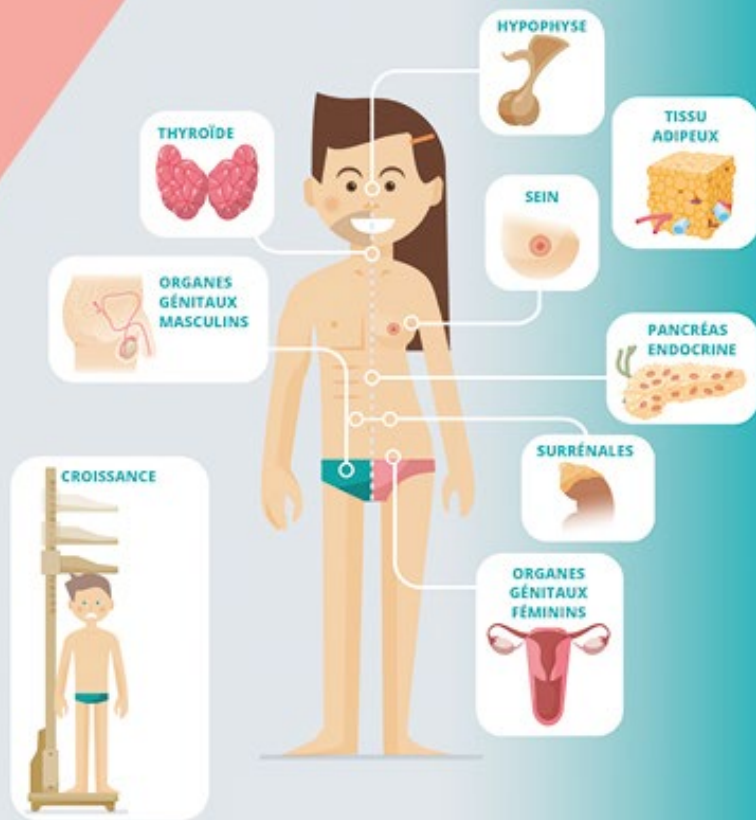
FIRENDO

MERCREDI
6 DÉCEMBRE
2023

PARIS 14^E

 FIRENDO

FILIÈRE MALADIES RARES ENDOCRINIENNES



Centre de référence des maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement – CRESCENDO

Aspects endocriniens du syndrome de Noonan



Filière FIRENDO

Isabelle OLIVER et Thomas EDOUARD

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

Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse



Institut RESTORE, unité INSERM UMR 1301, équipe Métabolink (Armelle Yart, Cédric Dray)

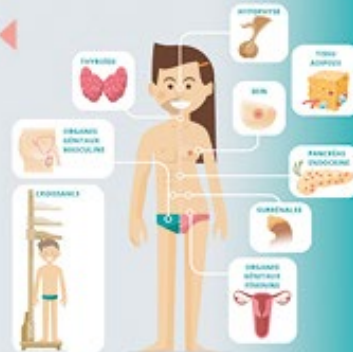
Université Paul Sabatier Toulouse III



10^{ème} JOURNÉE ANNUELLE FIRENDO

PARIS 14^e

MERCREDI 6 DÉCEMBRE 2023





Site et organigramme 2017:
<https://crmerc.aphp.fr>



Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement - CRESCENDO

Coordonnateur : Pr MARTINERIE Laetitia

AP-HP Nord. Université Paris Cité, Hôpital Robert-Debré – 48 Bd Sérurier – 75019 Paris

Site Coordonnateur – Endocrinologie Pédiatrique

AP-HP - Hôpital Robert Debré

Service d'Endocrinologie-Diabétologie Pédiatrique

Responsables du site : Pr Martinerie Laetitia – Dr De FILIPPO Gianpaolo

Chef de projet : JEBROUNI Nuria

Laboratoires de Diagnostic et de Recherche sur chaque site Sites Multidisciplinaires et pluriprofessionnels

Sites de Compétence

Endocrinologie Pédiatrique et pour Adultes

- Amiens : Dr BRAUN Karine
- Angers : Dr BOUHOURS-NOUET Natacha
- Besançon : Dr MIGNOT Brigitte
- Bordeaux : Pr BARAT Pascal
- Brest : Dr BOURDET Karine
- Caen : Dr RIBAUT Virginie
- Clermont Ferrand : Pr TAUVERON Igor
- Paris Cochin-APHP : Pr ASSIE Guillaume
- Dijon : Dr BENSIGNOR Candace
- Grenoble : Dr SPITERI Anne
- La Réunion : Dr HOUDON Laure
- Lyon : Dr VILLANUEVA Carine
- Marseille : Dr CASTETS Sarah
- Montpellier : Pr PARIS Françoise
- Nancy : Dr RENARD Emeline
- Nantes : Dr BARON Sabine
- Nice : Pr CHEVALIER Nicolas
- Orléans : Dr MAITRE Julie
- Poitiers : Dr COMPAIN Florence
- Reims : Dr BEROT Aurélie
- Rennes : Dr GUITTENY Marie-Aline
- Rouen : Dr CASTANET Mireille
- St Etienne : Pr GERMAIN Natacha
- Strasbourg : Pr JEANDIDIER Nathalie

Sites Constitutifs

3 sites d'Endocrinologie Pédiatrique

- AP-HP Hôpital Necker – Dr SAMARA-BOUSTANI Dinane
- AP-HP Hôpital Trousseau – Pr NETCHINE Irène
- CHU de Toulouse - Pr EDOUARD Thomas

2 sites d'Endocrinologie pour Adultes et Médecine de la Reproduction

- AP-HP Hôpital Saint-Antoine – Pr CHRISTIN-MAITRE Sophie
- AP-HP Hôpital Pitié-Salpêtrière – Pr BACHELOT Anne

Associations de Patients

- GRANDIR
- Groupe Amitié Turner (AGAT)
- Turner et Vous
- Surrénales
- Noonan
- Craniopharyngiome-Solidarité
- Silver Russel-PAG France
- Vivre Sans Thyroïde
- Assymcal (Syndrome de McCune Albright/dysplasie fibreuse)
- Syndrome de Cloves
- Xtraordinaire
- Anosmie
- Valentin (APAC, Anomalies Chromosomiques)
- Magic Foundation (USA)

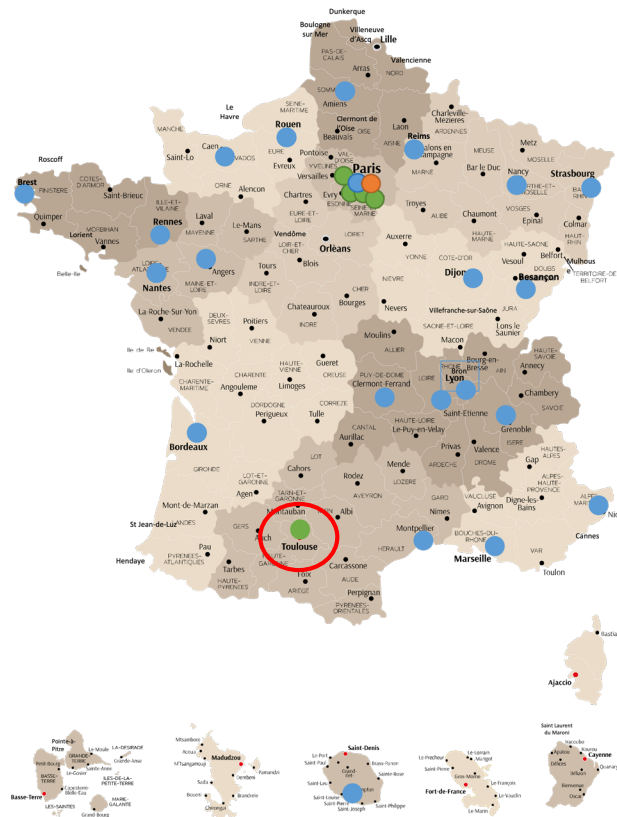
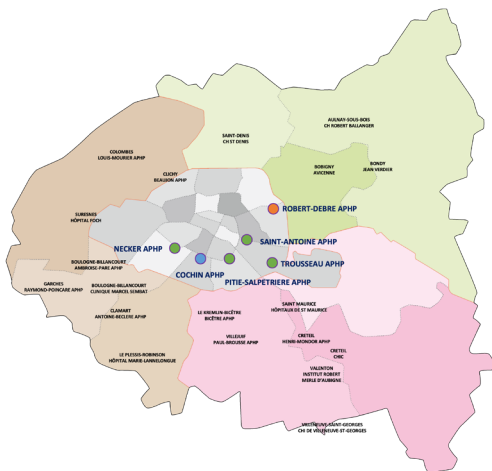
Centre de Référence des Maladies Endocriniennes Rares de la Croissance et du Développement - CRESCENDO

Coordonnateur : Pr MARTINERIE Laetitia

AP-HP Nord. Université Paris Cité, Hôpital Robert-Debré – 48 Bd Sérurier – 75019 Paris

Site et organigramme 2017:

<https://crmerc.aphp.fr>



- Coordonnateur
- Constitutif
- Compétences

L'hôpital des Enfants, site Purpan, CHU de Toulouse



Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse



Projet Grand Hôpital Régional des Enfants (GHRE) en 2030 ?

L'unité d'Endocrinologie, Maladies Osseuses, Génétique et Gynécologie médicale

Centre de référence CRESCENDO



Isabelle Oliver et Thomas Edouard

Maithé Tauber
Béatrice Jouret
Gwenaëlle Diene

Catherine Pienkowski
Audrey Cartault

Jean Pierre salles
Valérie Porquet Bordes (0,6 ETP)

Céline Saint-Laurent (cheffe de projet)

Centre de référence CRESCENDO



Hôpital des Enfants

Toutes les spécialités pédiatriques
(Hémato-Oncologie, Neurologie, Cardiologie,
chirurgie orthopédique et viscérale ...)

Unité d'Endocrinologie pédiatrique

Centre de référence CRESCENDO



PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NEONATAL
Centre Régional Occitanie

**Centre régional de dépistage néonatal
(CRDN) région Occitanie**
(I. Oliver, J. Ausseil)



Hôpital des Enfants

Toutes les spécialités pédiatriques
(Hémo-Oncologie, Neurologie, Cardiologie,
chirurgie orthopédique et viscérale ...)

Unité d'Endocrinologie pédiatrique

Centre de référence CRESCENDO

Service de Génétique médicale
Diagnostic prénatal
(J. Plaisancié)

Service d'Obstétrique
(C. Vayssière)



PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NEONATAL
Centre régional Occitanie

**Centre régional de dépistage néonatal
(CRDN) région Occitanie**
(I. Oliver, J. Ausseil)



Hôpital des Enfants

Toutes les spécialités pédiatriques
(Hémato-Oncologie, Neurologie, Cardiologie,
chirurgie orthopédique et viscérale ...)

Unité d'Endocrinologie pédiatrique

Service d'Endocrinologie adulte
(S. Grunenwald, C. Mouly)

Médecine de la reproduction
(E. Huyghe, F. Isus)

Centre de référence CRESCENDO

Service de Génétique médicale
Diagnostic prénatal
(J. Plaisancié)

Service d'Obstétrique
(C. Vayssière)



PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NEONATAL
Centre régional Occitanie

**Centre régional de dépistage néonatal
(CRDN) région Occitanie**
(I. Oliver, J. Ausseil)



Hôpital des Enfants

Toutes les spécialités pédiatriques
(Héмато-Oncologie, Neurologie, Cardiologie,
chirurgie orthopédique et viscérale ...)

Unité d'Endocrinologie pédiatrique

Service d'Endocrinologie adulte
(S. Grunenwald, C. Mouly)

Médecine de la reproduction
(E. Huyghe, F. Isus)

Institut Fédératif de Biologie (IFB)

Laboratoires de biologie médicale de référence
Axe thyroïdienne (F. Savagner)
Métabolisme osseux et phosphocalcique (I. Gennero)

Biochimie et Hormonologie
Axe gonadotrope (S. Hamdi)
Axe corticotrope et minéralocorticoïdes (AL. Genoux)

Centre de Ressource biologique (CRB)
(B. Perret, B. Razat)

Centre de référence CRESCENDO

**Service de Génétique médicale
Diagnostic prénatal**
(J. Plaisancié)

Service d'Obstétrique
(C. Vayssière)



**Centre régional de dépistage néonatal
(CRDN) région Occitanie**
(I. Oliver, J. Ausseil)

Service d'Endocrinologie adulte
(S. Grunenwald, C. Mouly)

Médecine de la reproduction
(E. Huyghe, F. Isus)



Toutes les spécialités pédiatriques
(Héмато-Oncologie, Neurologie, Cardiologie,
chirurgie orthopédique et viscérale ...)

Unité d'Endocrinologie pédiatrique

Institut Fédératif de Biologie (IFB)

Laboratoires de biologie médicale de référence
Axe thyroïdienne (F. Savagner)
Métabolisme osseux et phosphocalcique (I. Gennero)

Biochimie et Hormonologie
Axe gonadotrope (S. Hamdi)
Axe corticotrope et minéralocorticoïdes (AL. Genoux)

Centre de Ressource biologique (CRB)
(B. Perret, B. Razat)



Unité d'Investigation Pédiatrique (UIP)
(F. Auriol)



INSERM UMR 1301, Institut RESTORE
(A. Yart, C. Dray)

Centre de référence CRESCENDO

Service de Génétique médicale Diagnostic prénatal

(J. Plaisancié)

Service d'Obstétrique (C. Vayssière)



PROGRAMME NATIONAL
DE DÉPISTAGE NEONATAL
Centre régional Occitanie

Centre régional de dépistage néonatal (CRDN) région Occitanie

(I. Oliver, J. Ausseil)

Service d'Endocrinologie adulte (S. Grunenwald, C. Mouly)

Médecine de la reproduction (E. Huyghe, F. Isus)

Associations de patient

GRANDIR, Noonan, AGAT, Turner et vous,
Silver-Russel - PAG, Craniopharyngiome – Solidarité,
Vivre sans thyroïde, Xtraordinaire, Surrénales,



Hôpital des Enfants

Toutes les spécialités pédiatriques
(Hémo-Oncologie, Neurologie, Cardiologie,
chirurgie orthopédique et viscérale ...)

Unité d'Endocrinologie pédiatrique

Institut Fédératif de Biologie (IFB)

Laboratoires de biologie médicale de référence
Axe thyroïdienne (F. Savagner)
Métabolisme osseux et phosphocalcique (I. Gennero)

Biochimie et Hormonologie
Axe gonadotrope (S. Hamdi)
Axe corticotrope et minéralocorticoïdes (AL. Genoux)

Centre de Ressource biologique (CRB)
(B. Perret, B. Razat)



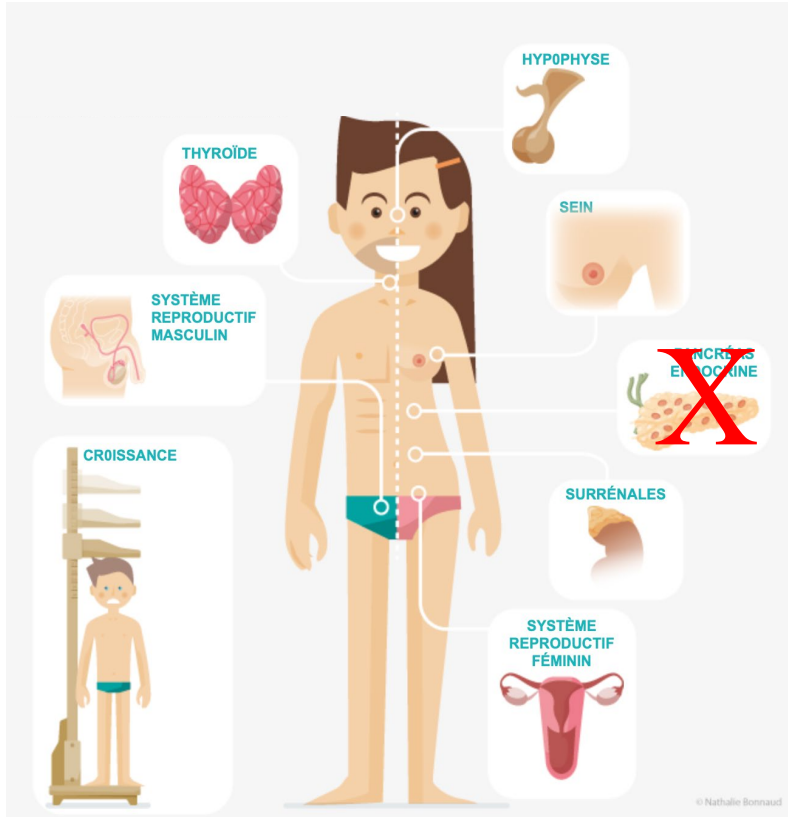
Unité d'Investigation Pédiatrique (UIP)
(F. Auriol)



Institut national
de la santé et de la recherche médicale

INSERM UMR 1301, Institut RESTORE
(A. Yart, C. Dray)

Pathologies prises en charge



- Syndrome de Noonan
- Syndrome de Turner
- Syndrome de Silver-Russell
- Syndrome de Wiedemann-Beckwith

- Insuffisance hypophysaire
 - Insuffisance somatotrope
 - Craniopharyngiome
 - Hypogonadisme hypogonadotrope

- Hypothyroïdie congénitale
- Syndrome d'Allan-Herndon-Dudley (MCT8)
- Maladie de Basedow

- Insuffisance ovarienne prématurée

- Variations du développement génital
 - Hyperplasie congénitale des surrénales
 - Anomalies de la différenciation sexuelle
 - Formes rares de puberté précoce

THYROÏDE



- **Hypothyroïdie congénitale** avec coordination du CRDN de la région Occitanie (I. Oliver)
 - Environ 15 nouveaux diagnostics par an (tous pris en charge dans l'unité)
 - Suivi d'une cohorte de 150 patients jusqu'à la transition
 - Diagnostic moléculaire systématique dans le LBMR pour la thyroïde (F. Savagner)
- **Syndrome d'Allan-Herdnon-Dudley** (< 1 / 1 000 000, mutation transporteur membranaire MCT8)
 - Suivi en clinique de 4 patients + 6 autres patients en téléconsultation et/ou en coordination avec les neuropédiatres d'autres CHU pour adaptation des traitements
 - Participation à la réalisation du registre de suivi clinique national avec ANSM
 - Participation au groupe expert des prescripteurs internationaux pour analyse des résultats des essais en cours (Rotterdam et USA dans le cadre des demandes d'AMM)
- **Maladie de Basedow de l'enfant**
 - De l'anténatal à la puberté, environ 15 nouveaux cas par an et suivi de la cohorte en prospectif
- Développement d'un centre de chirurgie thyroïdienne de l'enfant (O. Abbo)

CR0ISSANCE

- **Insuffisance somatotrope**

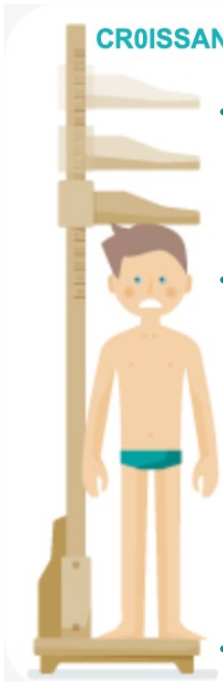
- Cohorte d'une centaine d'enfants avec anomalies hypophysaires (dont SIT)

- **Craniopharyngiome**

- Equipe multidisciplinaire de Neuro-Onco-Endocrinologie effective depuis plus de 15 ans
- Prise en charge de l'annonce diagnostique à la transition des patients, hospitalisation et suivi ambulatoire
- Participation aux RCP régionales et interrégionales
- Participation au groupe craniopharyngiome de la SFOP nationale et européenne

- **Nombreux protocoles de recherche industrielle**

- Observance du traitement par GH à partir de données issues du suivi électronique (SCOPE, Merck-Serono)
- Essais sur la GH hebdomadaire (REAL 4, 5 puis 8, Novonordisk)
- Registre des enfants traités par GH hebdomadaire (PROGRES, Pfizer)
- Coordination du registre national des enfants Noonan traités par GH (CROITRE, Novonordisk)
- Registre académique des enfants traités par GH (GloBE-Reg, participation à l'élaboration de la fiche Noonan)



Le syndrome de Noonan (SN)^{1,2}

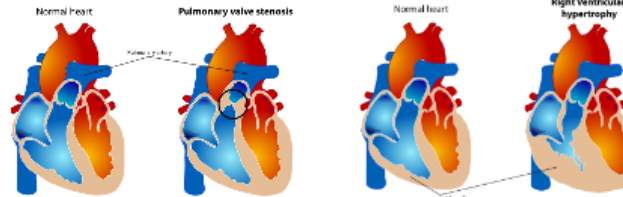
- Maladie génétique fréquente (1 / 2,000 naissances)
- Autosomique dominante (2/3 sporadique)

Signes faciaux

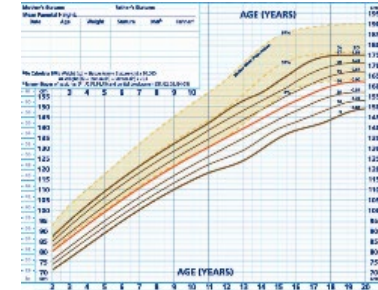


Roberts et al. 2013¹

Cardiopathie (80%)



Retard de taille (50–70%)

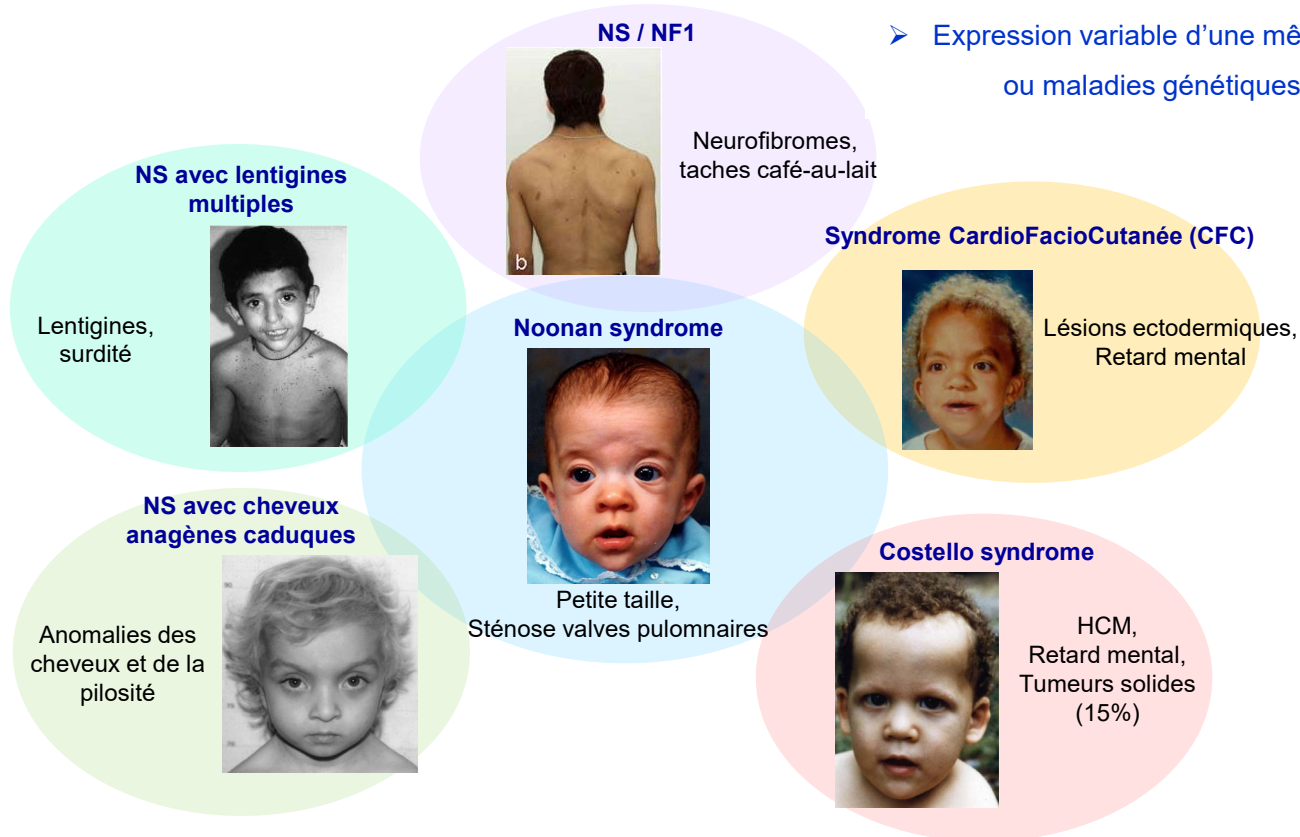


• Nombreuses autres atteintes

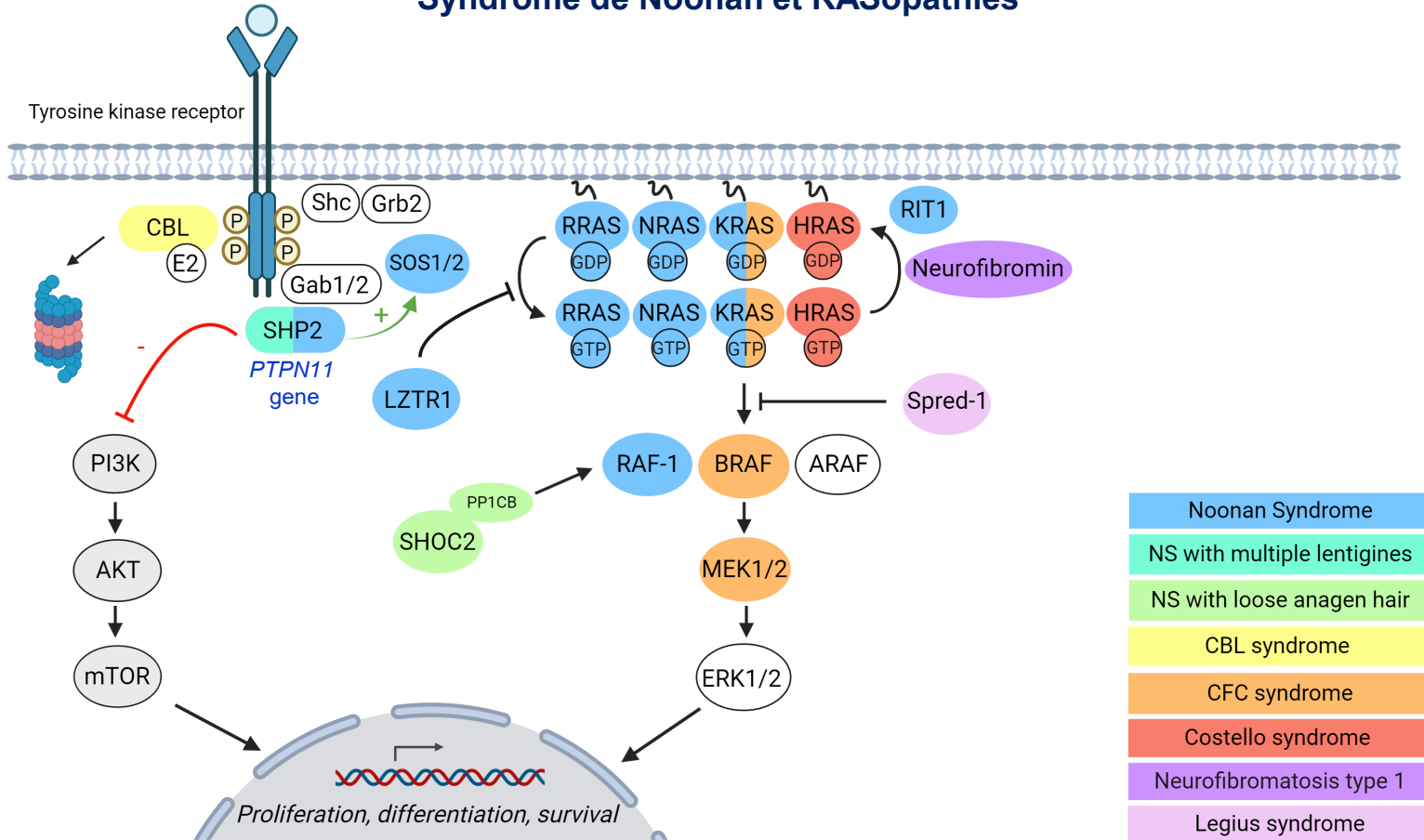
- Cryptorchidie / infertilité chez les hommes
- Anomalies musculo-squelettiques (*pectus*, scoliose, diminution masse osseuse et masse musculaire)
- Retard de développement, anomalies neurosensorielles
- Troubles de l'hémostase et prédisposition tumorale (leucémie myéломocyttaire juvénile)

Syndromes apparentés au syndrome de Noonan

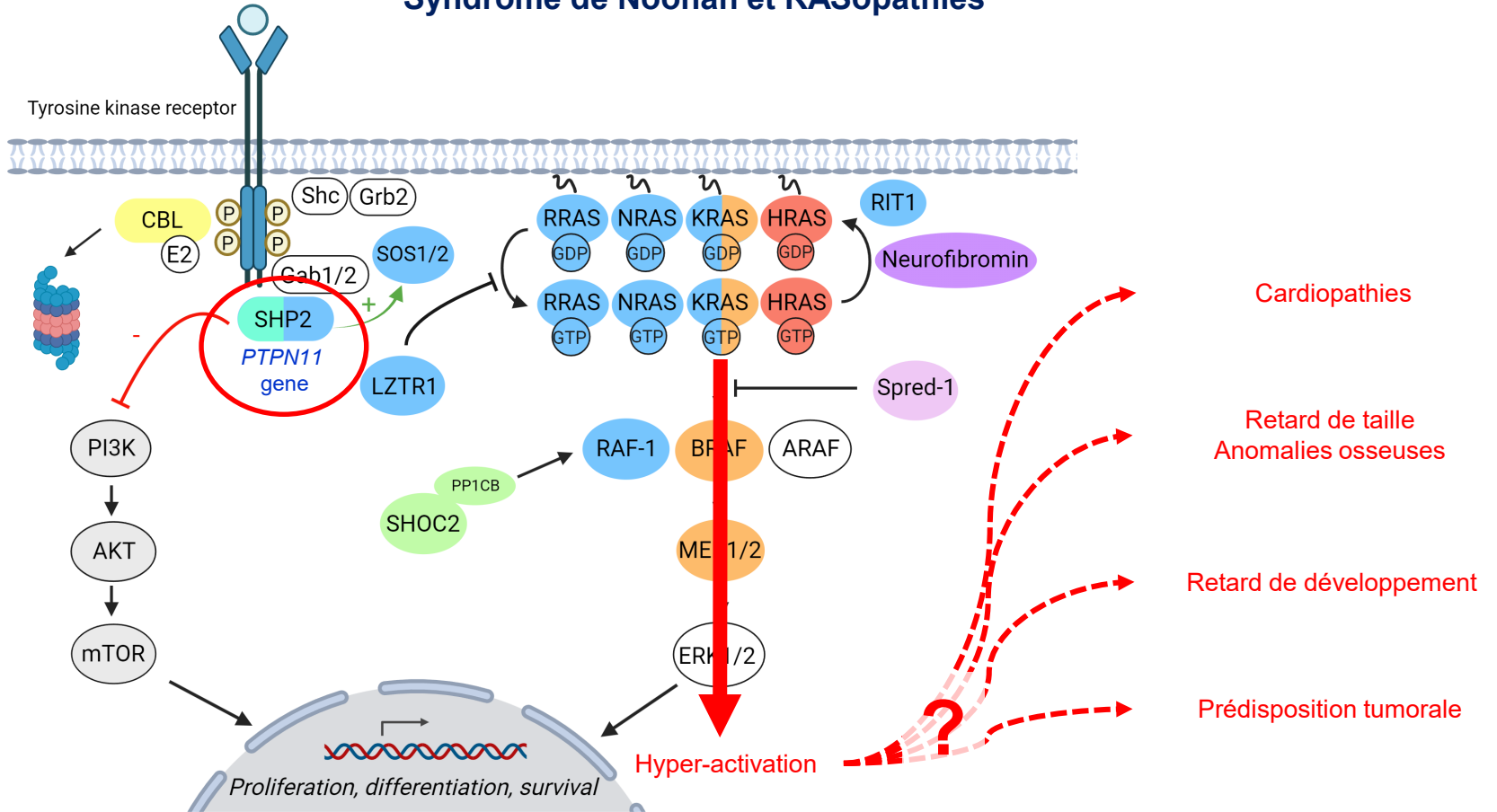
➤ Expression variable d'une même maladie génétique
ou maladies génétiques différentes ?



Syndrome de Noonan et RASopathies

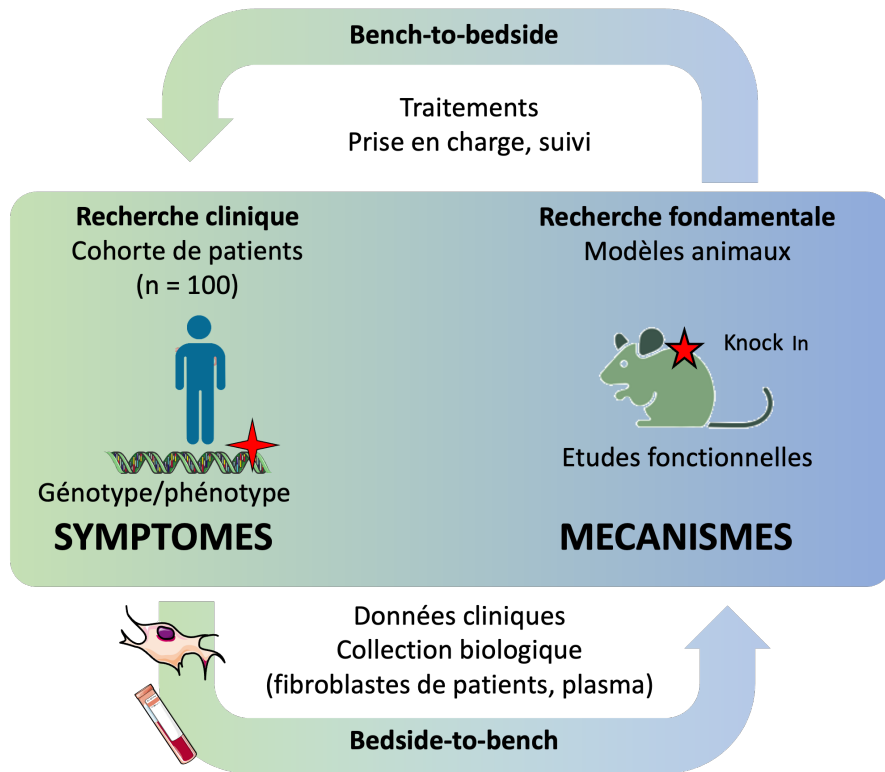


Syndrme de Noonan et RASopathies



Une approche translationnelle

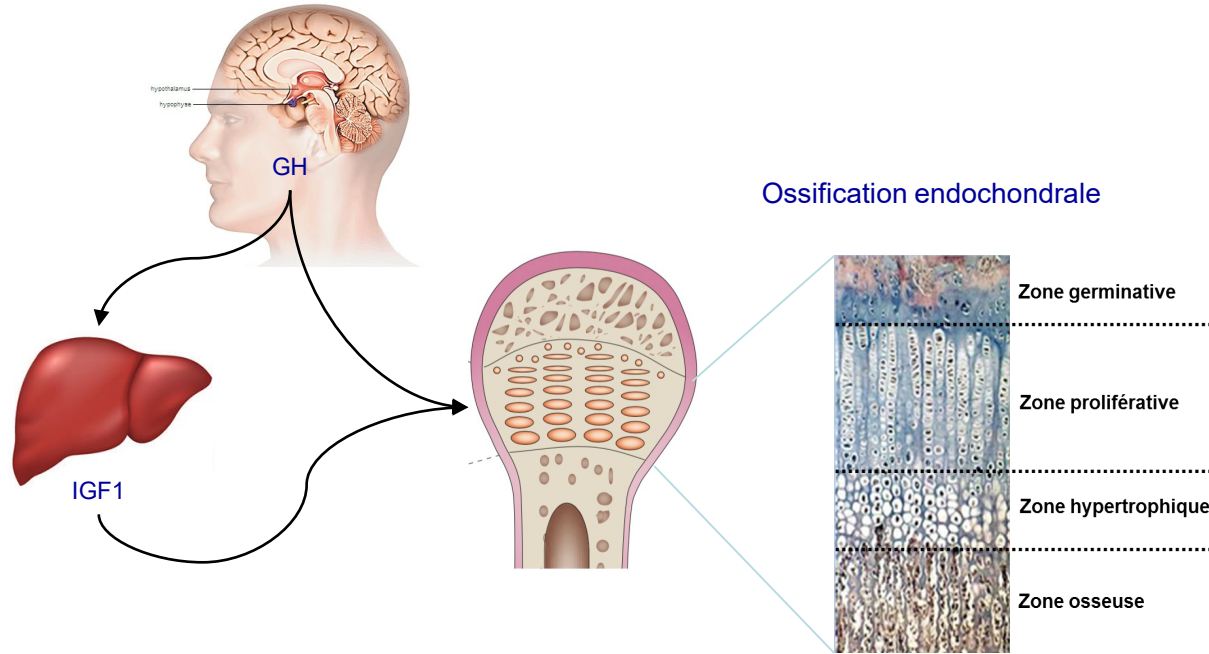

Hôpital des Enfants
Unité d'Endocrinologie pédiatrique
CRM CRASCENDO
Hôpital des Enfants
CHU de Toulouse
(T. Edouard)



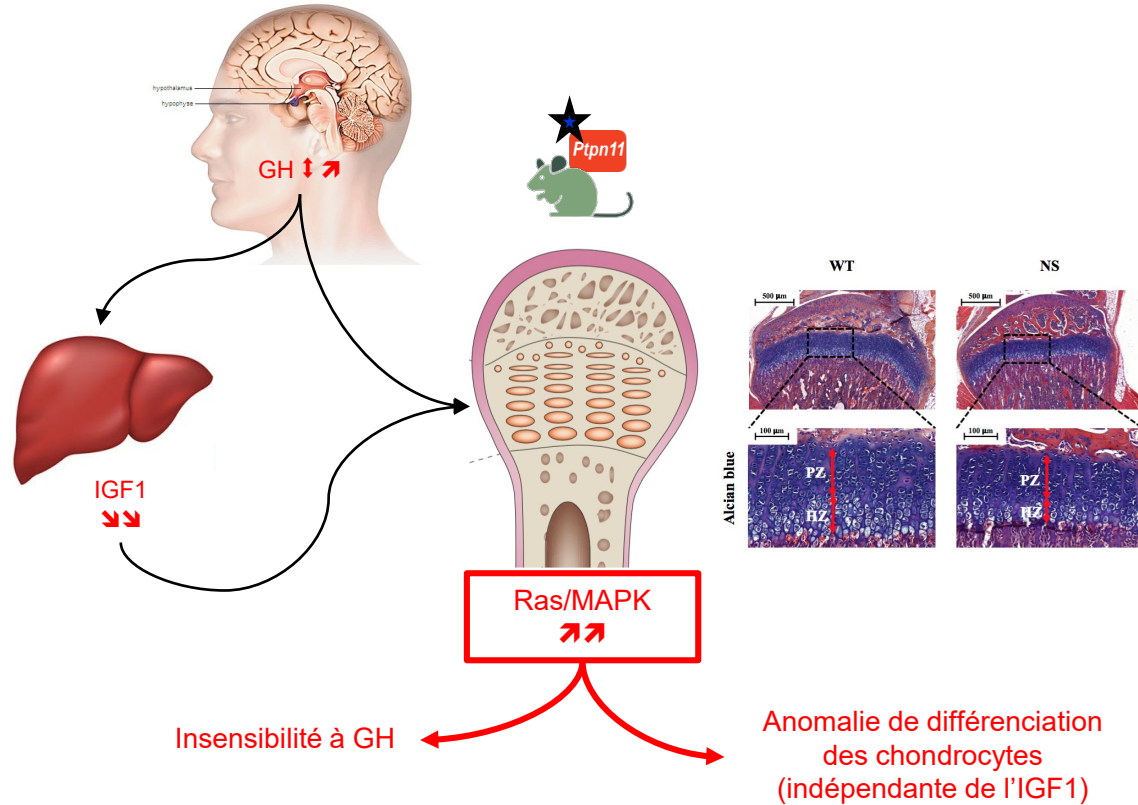
RESTORE
a geroscience and rejuvenation research center

INSERM UMR 1301
Institut RESTORE
(A. Yart)

Régulation de la croissance staturale



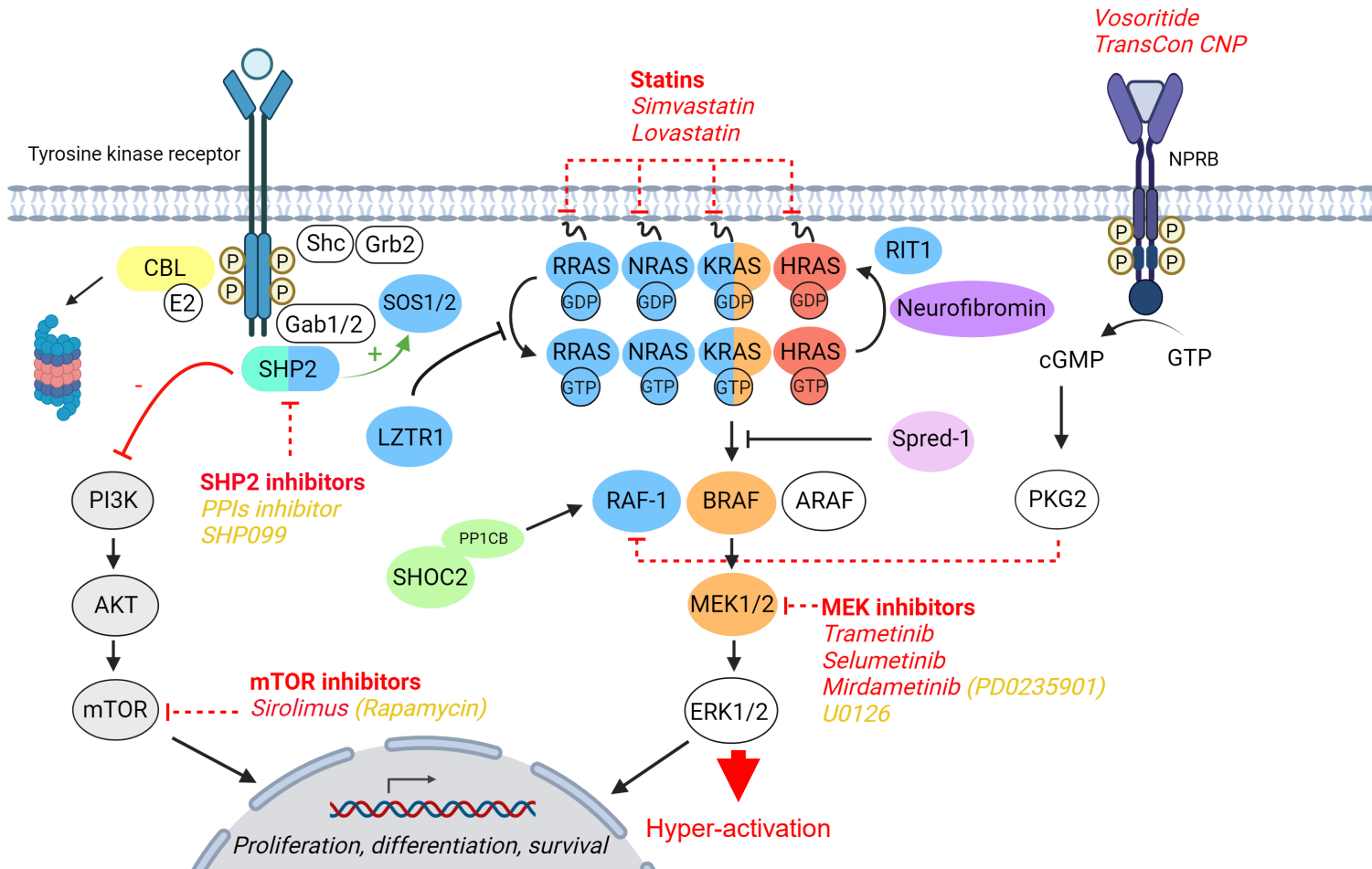
Physiopathologie du retard statural



Insensibilité à GH

Anomalie de différenciation
des chondrocytes
(indépendante de l'IGF1)

Nouvelles cibles thérapeutiques

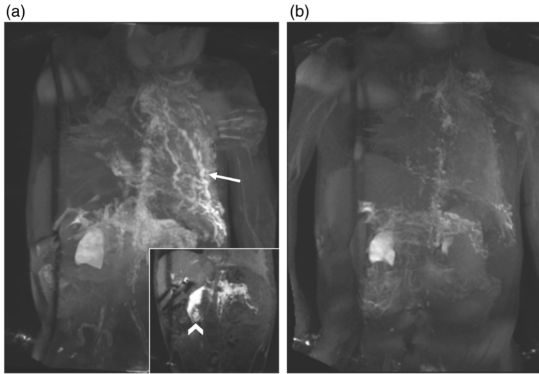


Inhibiteurs de MEK (trametinib)

Patients avec syndrome de Noonan

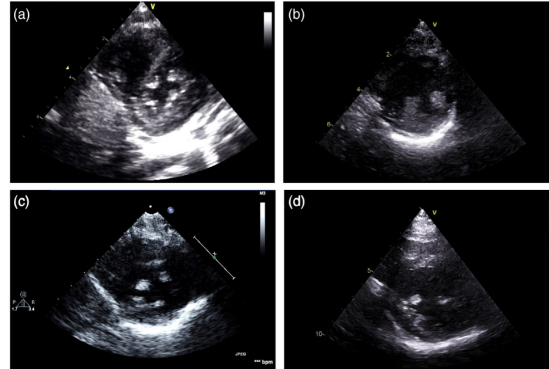


Effet sur les anomalies lymphatiques



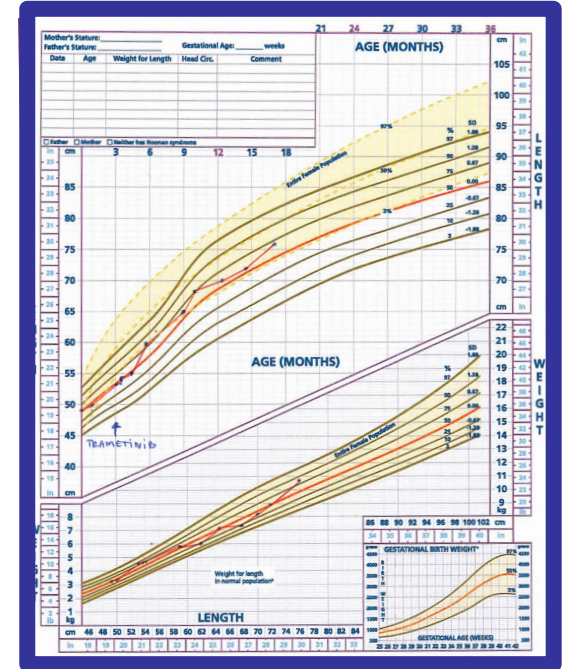
Dori et al. 2020¹

Effet sur la cardiomyopathie hypertrophique



Gelb et al. 2022²

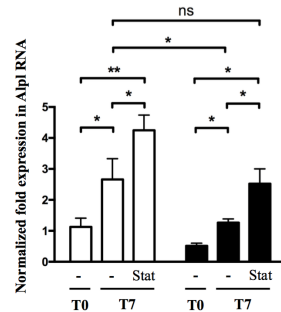
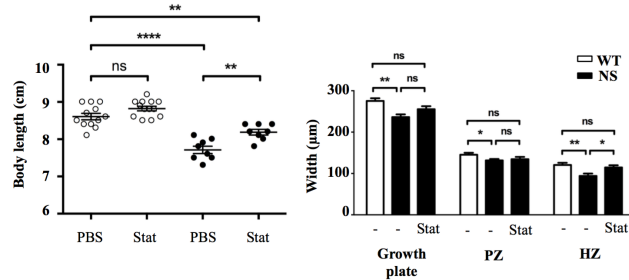
Effet sur la croissance



Growth chart image courtesy of Dr MA Delrue.

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

Souris Noonan et chondrocytes primaires



Les statines améliorent la croissance et la différenciation chondrocytaire

Patients Noonan



PHRC national RASTAT 2018

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.

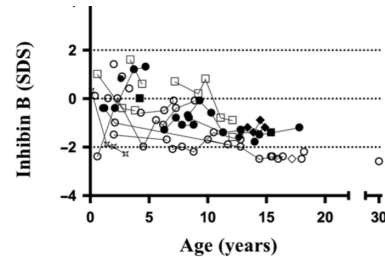
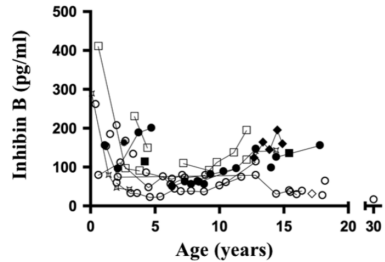
- Simvastatine vs placebo chez 60 enfants SN pendant un an
- **Critère de jugement principal** : variation des taux sériques d'IGF1
- **Critères de jugement secondaires** :
 - Paramètres cliniques (poids, taille, IMC, tour de taille)
 - Marqueurs de la plaque de croissance et de l'os
 - Fonction cardiaque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

➤ Résultats en 2024 ...

Evolution à l'âge adulte des patients Noonan ?

Fertilité

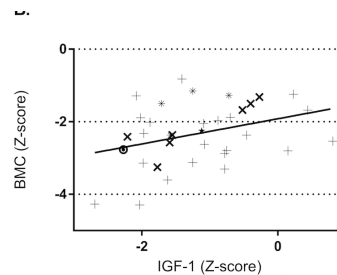
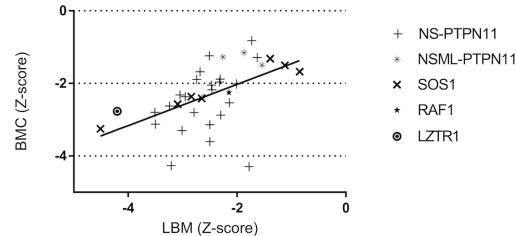
- Considérée normale chez la femme
- Infertilité décrite chez les hommes
 - Dysfonction Sertolienne primitive vs cryptorchidie [80%]



Moniez et al, EJE. 2020

Santé osseuse

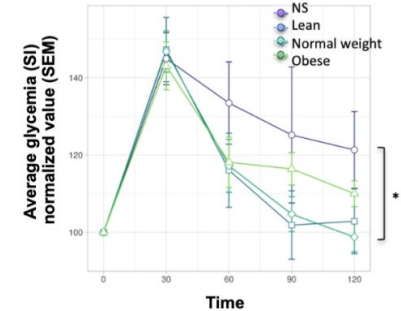
- Diminution de la masse osseuse axiale et périphérique (après ajustement pour la petite taille)
- Corrélée à la masse musculaire et l'IGF1



Delagrance et al, Bone 2021

Dysfonction métabolique

- Intolérance au glucose et insensibilité à l'insuline
- Insensibilité à l'insuline est médiée par l'inflammation, indépendamment de la masse corporelle



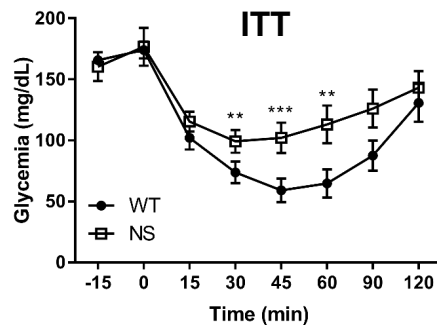
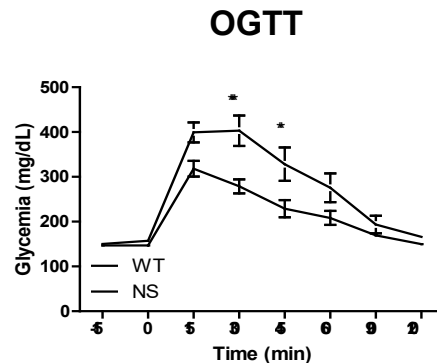
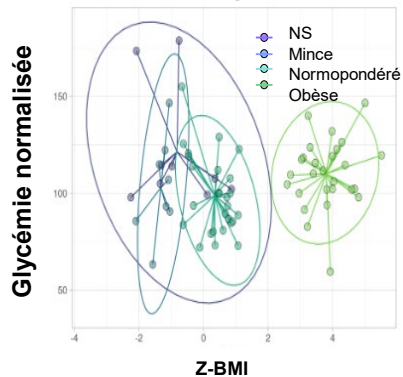
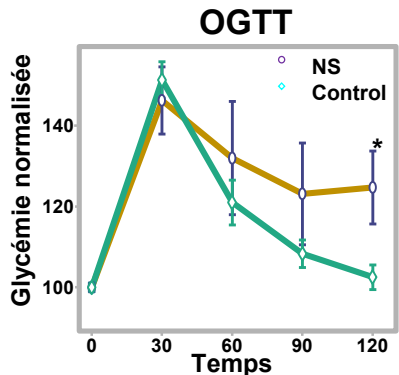
Paccoud et al, Science Trans Med. 2021

➤ Etudes prospectives nécessaires pour décrire l'histoire naturelle de la maladie à l'âge adulte

Anomalies du métabolisme glucidique dans le syndrome de Noonan

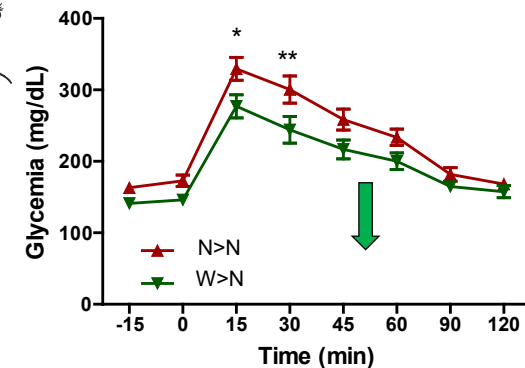
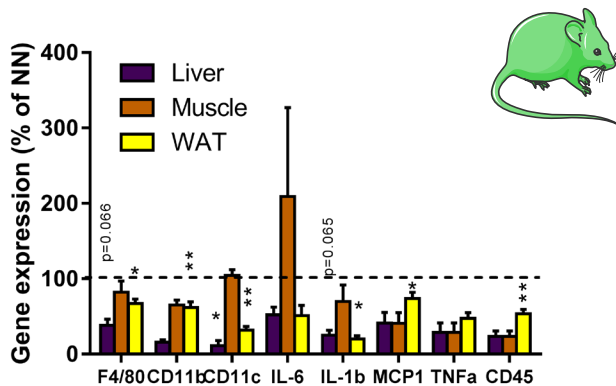
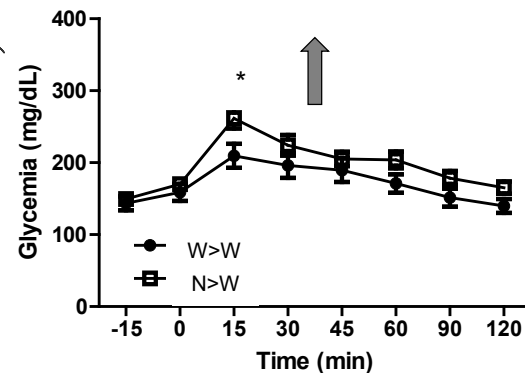
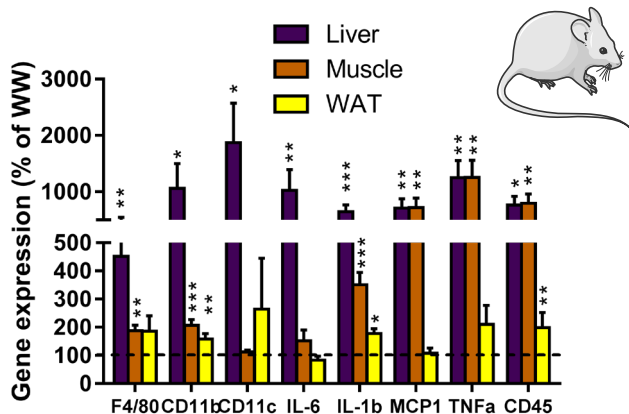
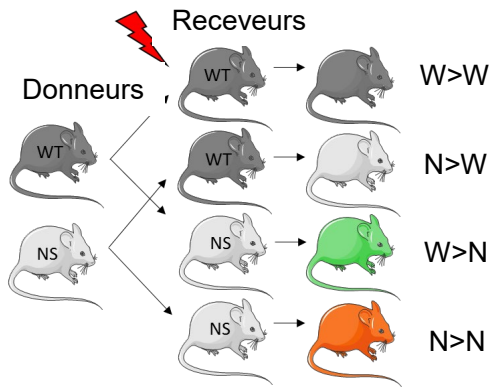


Cohorte 25 patients SN - *PTPN11*
(Hôpital des enfants, Toulouse)
Collaboration P. Froguel, Lille

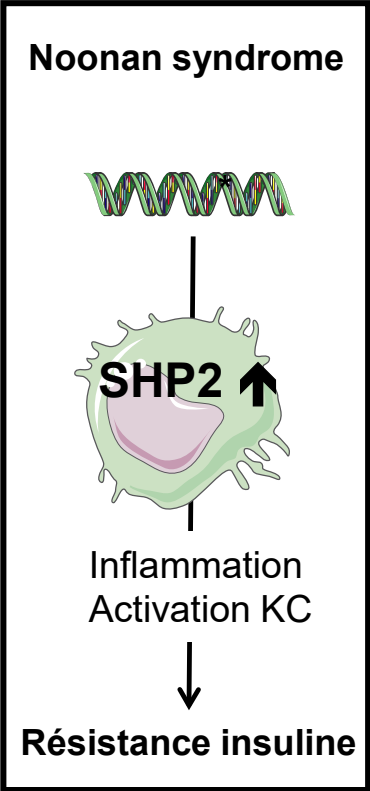


L'intolérance au glucose est portée par la lignée hématopoïétique

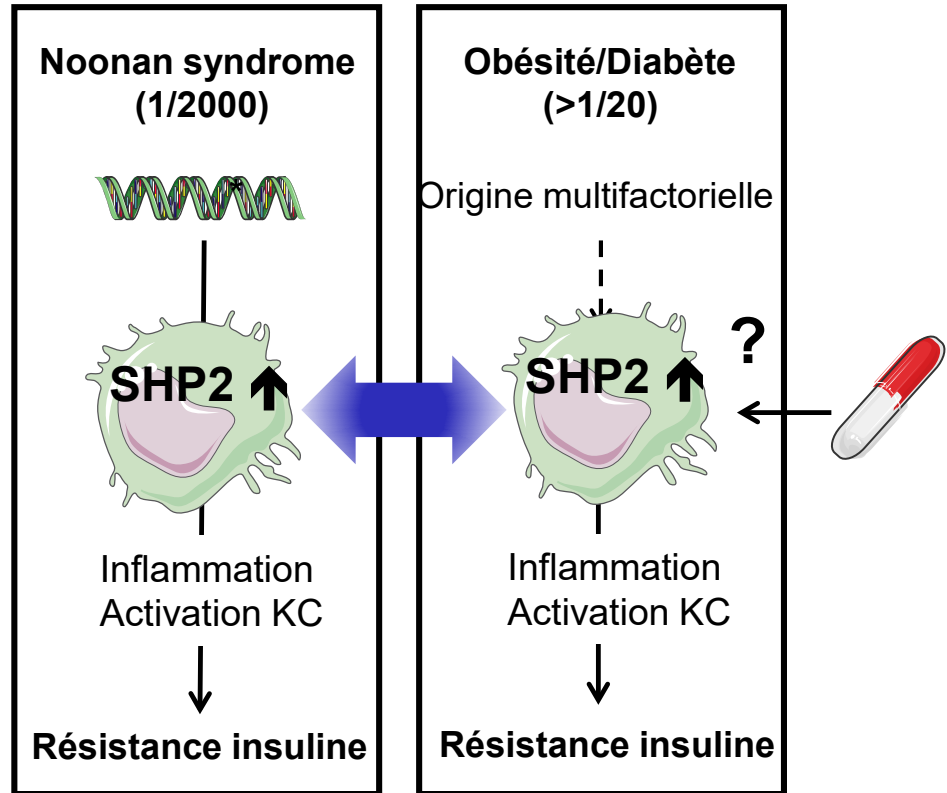
Transplantation moelle osseuse

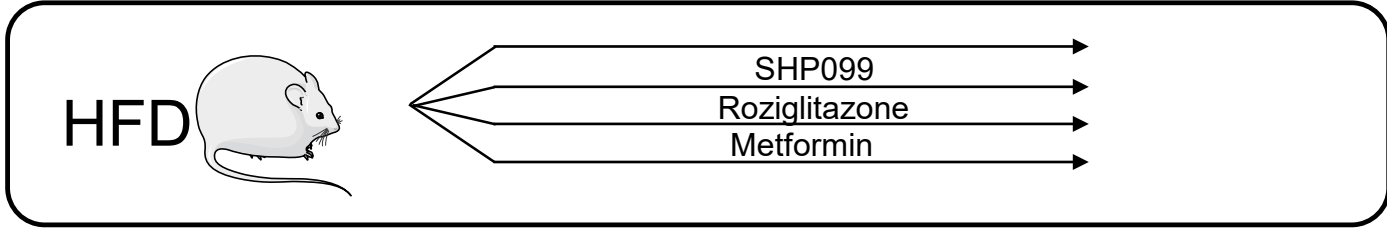


Anomalies du métabolisme glucidique dans le syndrome de Noonan

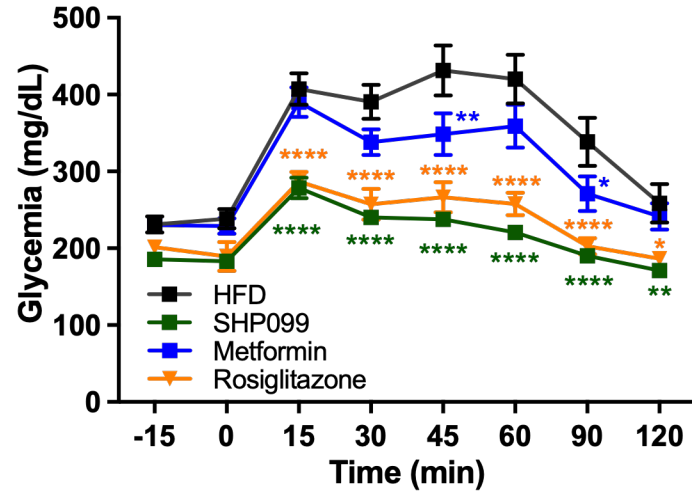


Transposition à l'obésité/diabète?

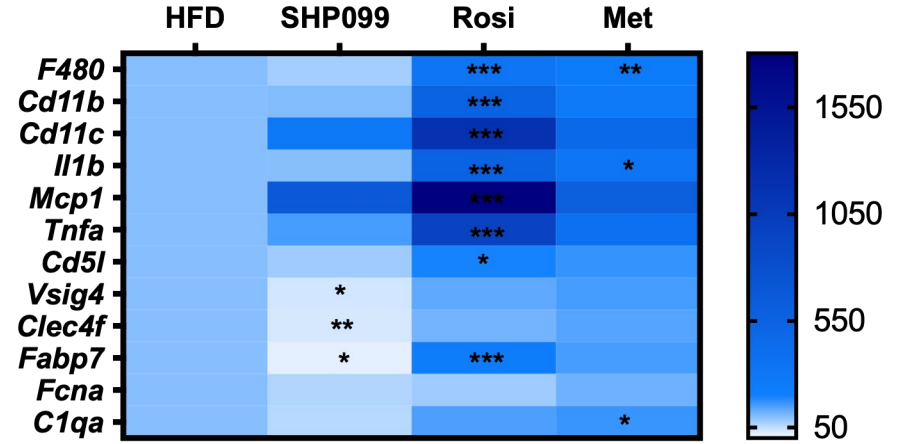




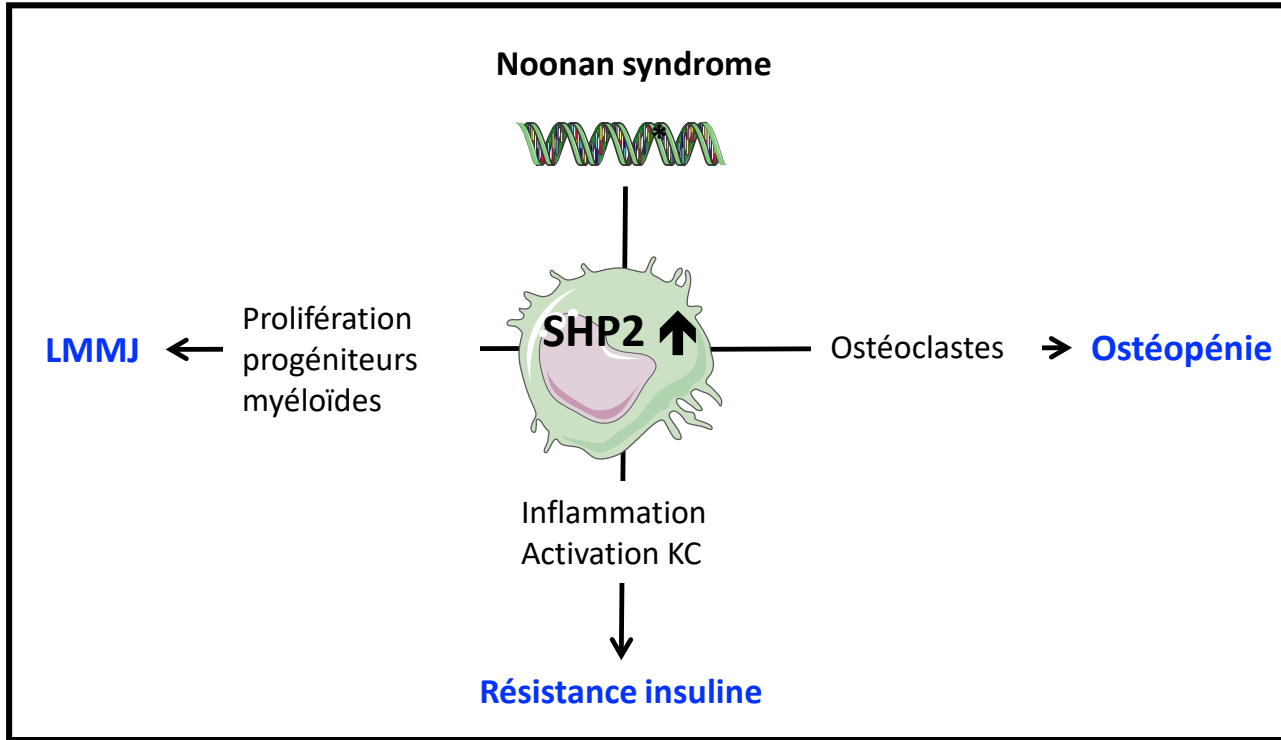
OGTT



Expression génique (foie)



Rôle étendu du macrophage / monocyte ?



ANR 2022 Message (coordination A. Yart, collaboration : H. Cavé, E. Gautier)

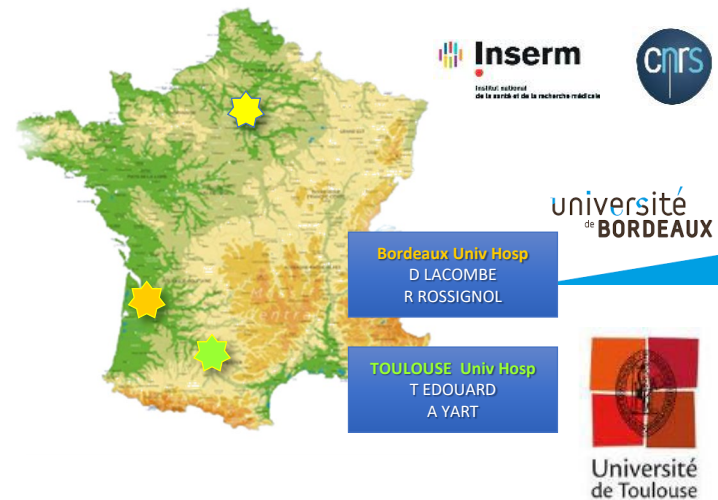
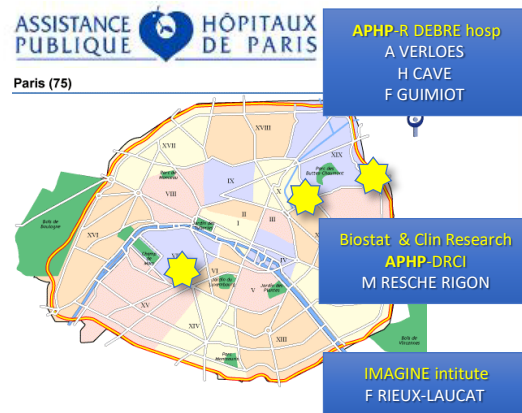
Study of SHP2-driven myelomonocytic lineage defects and contribution in age-related diseases

ANR 2020 RASores (coordination A. Verloes)

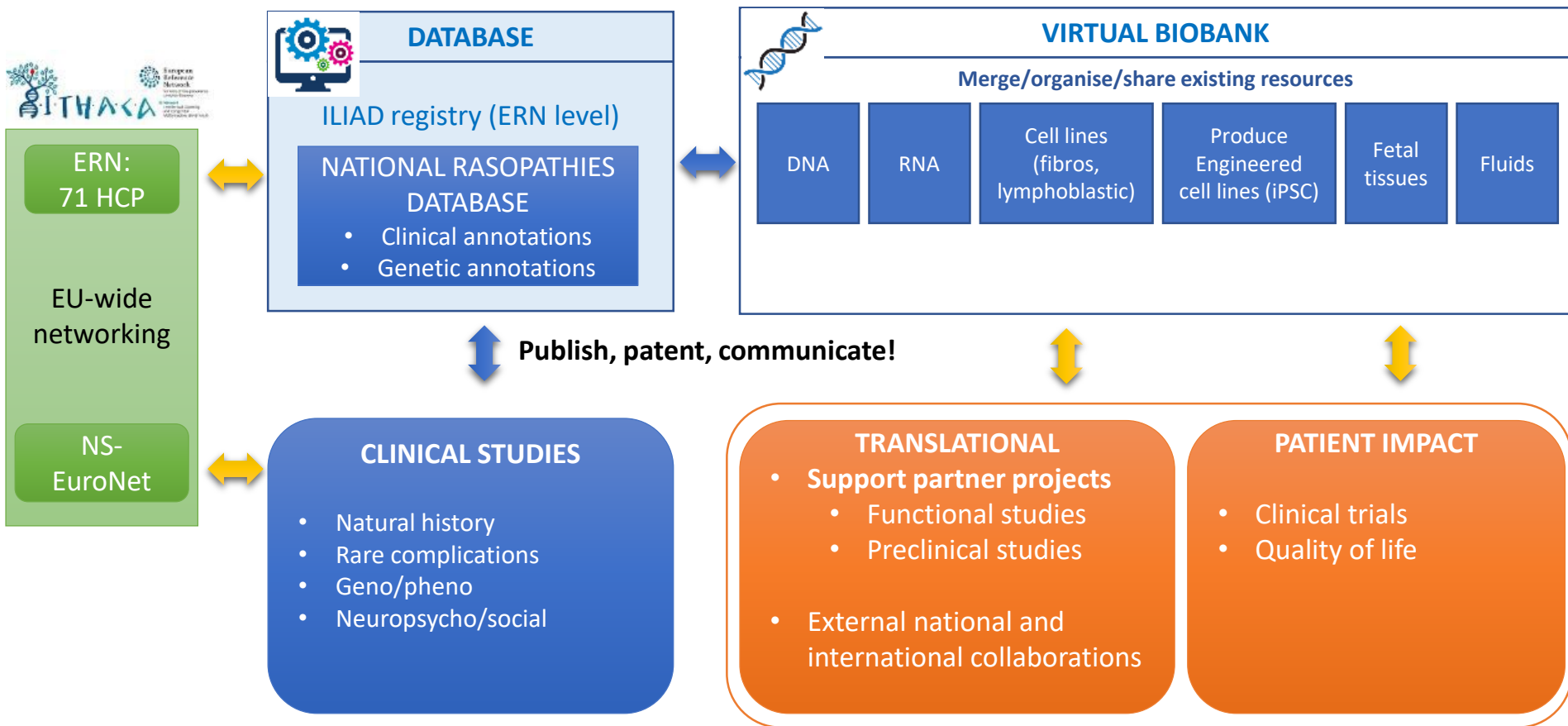
Accélérer la recherche et l'innovation sur les maladies rares grâce aux bases de données

Approches précliniques du traitement des patients atteints de RASopathie par une approche multiomique de leur physiopathologie à partir d'une cohorte de patients décrite et annotée de manière approfondie dans un registre européen dédié

- WP1,2,6: Registre
- WP3: Histoire naturelle
- WP4: Collections biologiques
- WP5: Physiopathologie et études précliniques



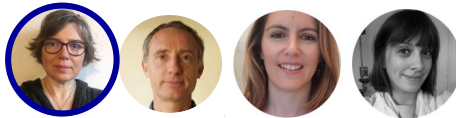
Connecter les registres et collections biologiques nationales et lien avec les ERN



Remerciements

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

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



INSERM UMR 1301 Institut RESTORE (P. valet) Equipe Metabolink

Armelle Yart, Cédric Dray

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

