



**CENTRE DE RÉFÉRENCE
DES PATHOLOGIES
PLAQUETTAIRES**



Syndrome de Noonan

Réunion CRPP Marseille 28 NOVEMBRE 2022

S VOISIN C Garcia B payrastre CRPP Toulouse

Pr. E THOMAS

CR des anomalies du développement et syndromes
malformatifs Toulouse

Le syndrome de Noonan

- Maladie génétique fréquente (1/2000 naissances)
- Autosomique dominante (2/3 mutations *de novo*)

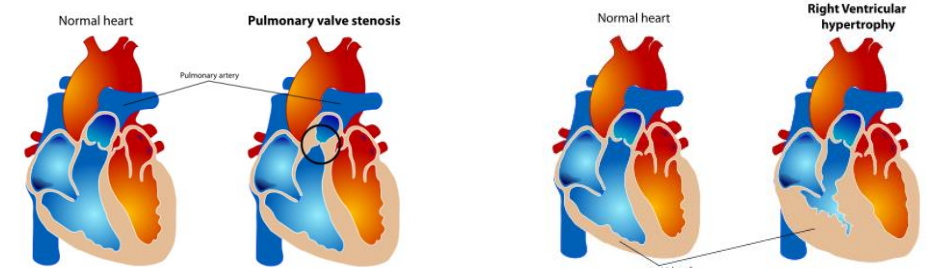


Roberts et al, Lancet. 2013

1. Particularités cranio-faciales

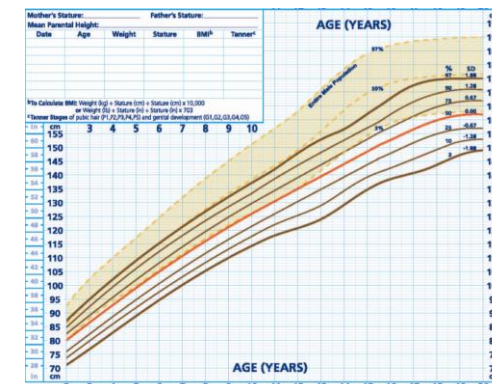
2. Malformations cardiaques (80%)

- Sténose des valves pulmonaires (50-60%)
- Cardiomyopathie hypertrophique (20%)



3. Retard de taille (50 à 70%)

- Nombreuses autres atteintes :
 - Cryptorchidie / infertilité
 - Anomalies musculo-squelettiques
 - Retard des apprentissages, anomalies neurosensorielles
 - Troubles de l'hémostase, prédisposition tumorale

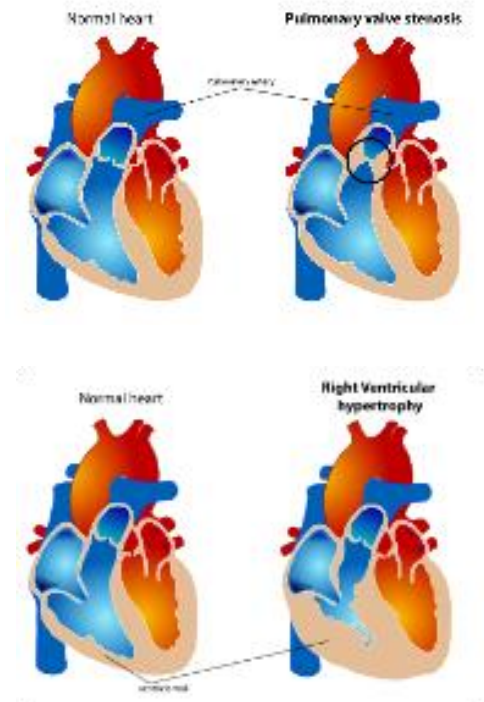


Roberts et al, Lancet. 2013; Tajan et al, Endocr Rev. 2018

Cardiopathie congénitale

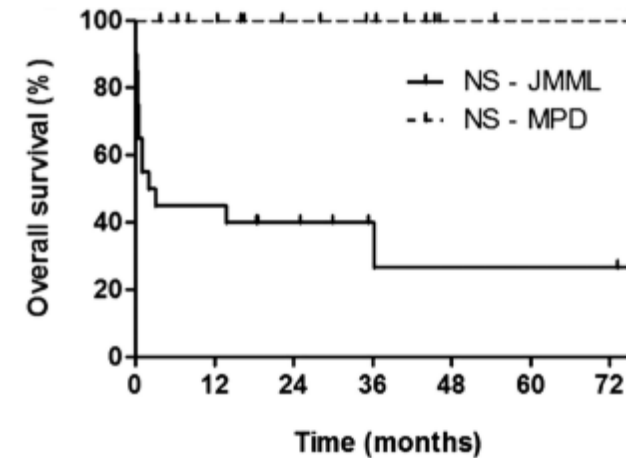
Chez 80% des patients

- Sténose des valves pulmonaires (50-60%)
 - Souvent présente à la naissance avec amélioration spontanée avec l'âge
 - Chirurgie chez 1/3 des patients
- Cardiomyopathie hypertrophique (20%)
 - Peut apparaître de la période prénatale à l'enfance tardive
 - Modérée ou sévère
 - Décès de 25% des patients / défaillance cardiaque dans les premiers mois de vie
- Communication inter-auriculaire (10%)
- Plus rarement :
 - CIV, canal atrio-ventriculaire, valvulopathie mitrale, sténose artère pulmonaire, sténose aortique, coarctation de l'aorte, anomalies des artères coronaires ...



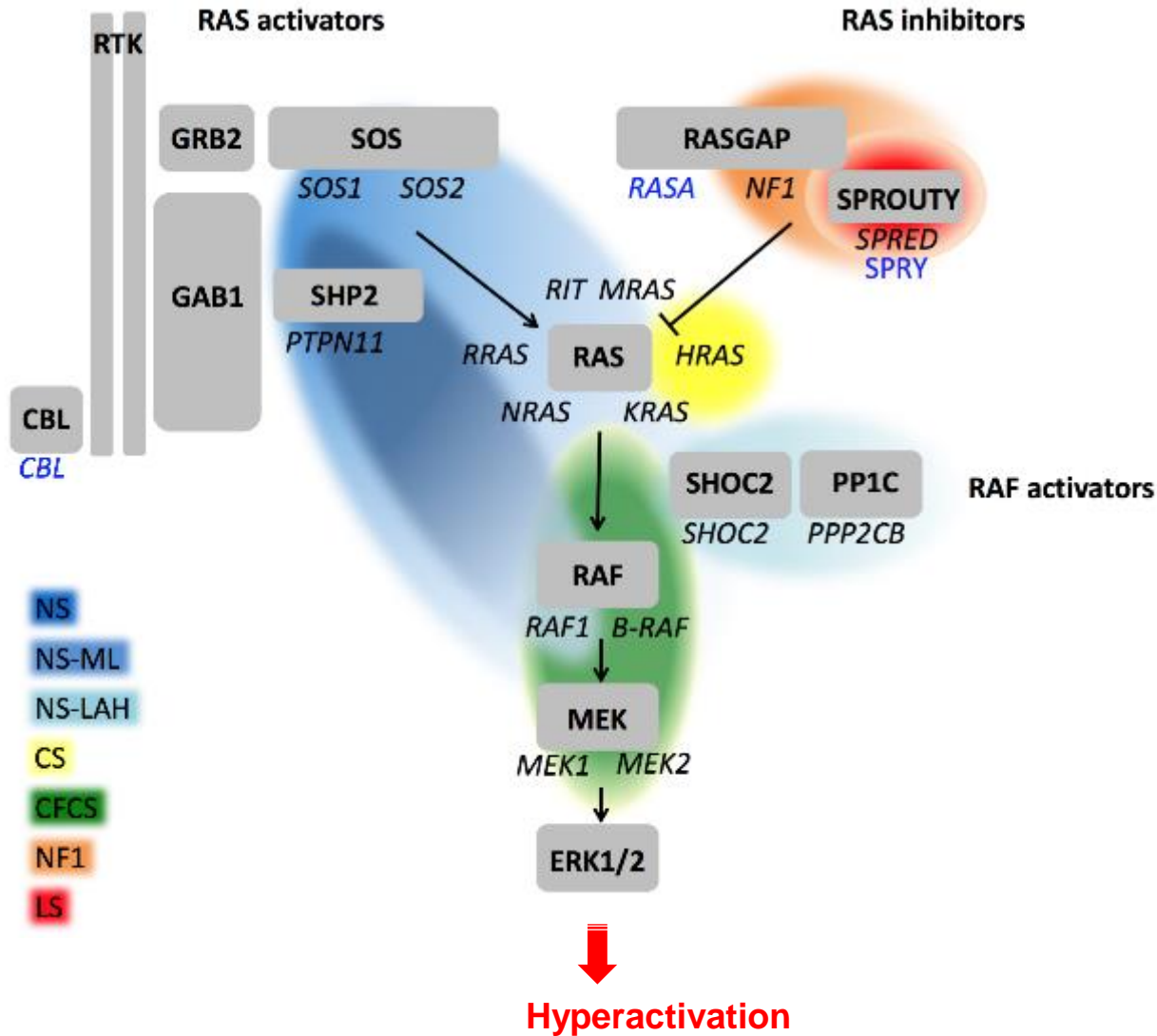
Anomalies hématologiques

- Ecchymoses faciles et saignements / dysfonction plaquettaire
- Atteinte myéloproliférative (5.6%)
 - Splénomégalie, monocytose
 - Souvent bénigne et transitoire
- Rarement leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) (3%)
 - Atteinte multiviscérale néonatale sévère
 - 50% décès dans les premiers mois de vie
- **Risque multiplié par 8 de cancer pédiatrique**
(LMMJ, LAL, tumeur cérébrale)

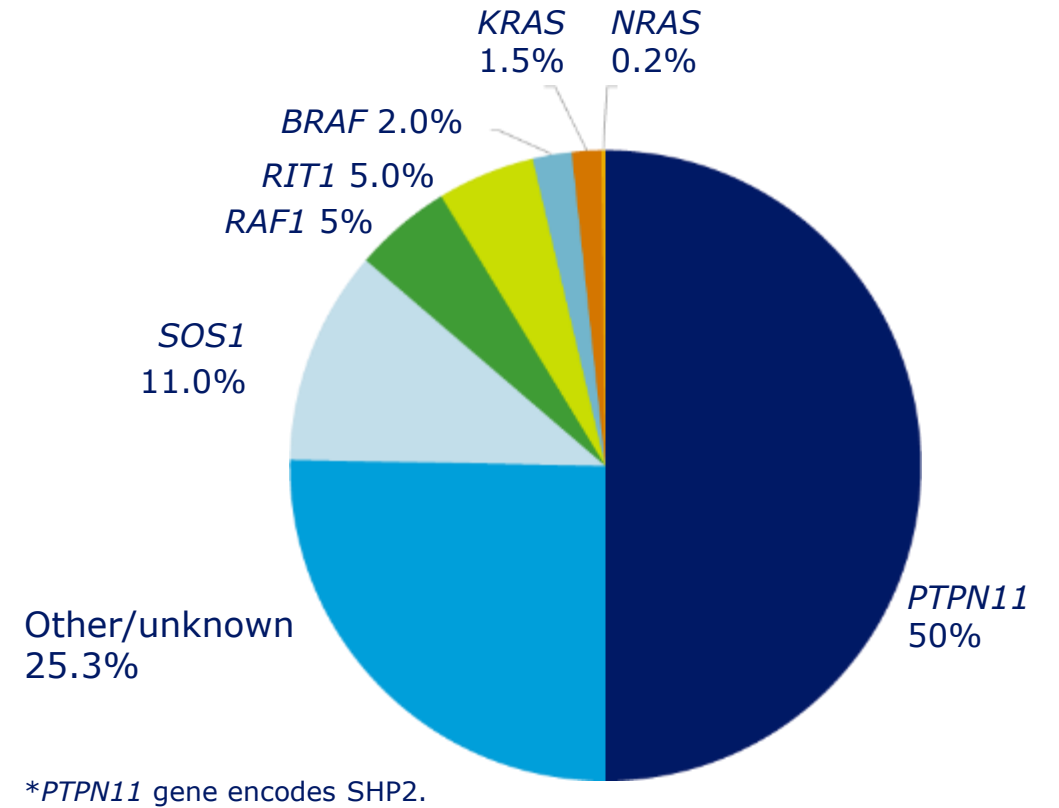


Strullu et al, J Med Genet. 2014

Les Rasopathies



- NS
- NS-ML
- NS-LAH
- CS
- CFCS
- NF1
- LS



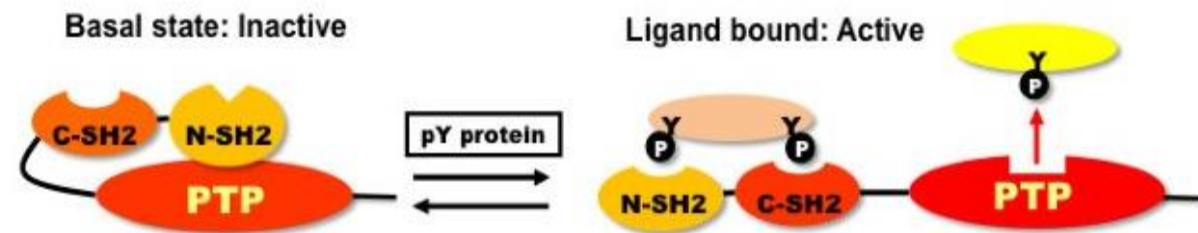
➤ Diagnostic génétique chez ≈ 80% des patients SN (le plus souvent PTPN11, SOS1, RAF1 and RIT1)

Catalytic dysregulation of SHP2 leading to Noonan syndromes affects platelet signaling and functions

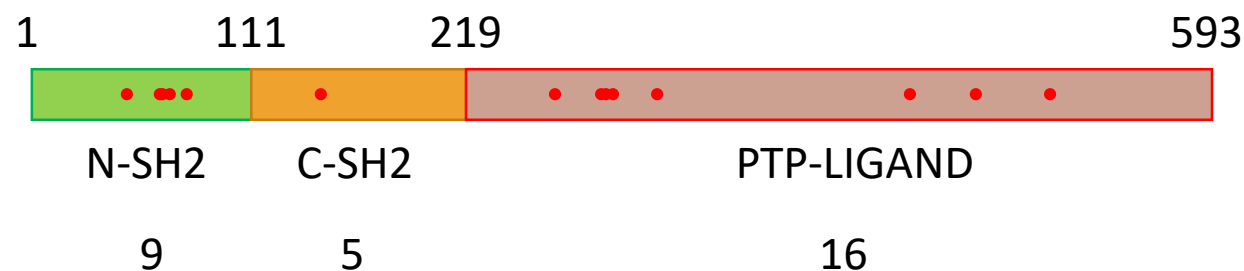
Marie Bellio, Cédric Garcia, Thomas Edouard, Sophie Voisin, Benjamin G. Neel, Cendrine Cabou, Philippe Valet, Jun Mori, Alexandra Mazharian, Yotis A. Senis, Armelle Yart, Bernard Payrastre, Sonia Severin

Blood (2019) 134 (25): 2304–2317.

		Nb	Propositus	Age médian
PTPN11	N-SH2	9	9	10,3
	C-SH2	7	5	10,6
	PTP-LIGAND	17	16	13,3
	EC	1	1	
	total	34	31	
SNLM		5	4	12,2
Autres SN	SOS1	3	2	
	SHOC2	1		
	KRAS	1		
	LZTR1	1		
	NF1	1		
TOTAL		46	41	11,9



Qiu, W., Wang, X., Romanov, V. et al. Structural insights into Noonan/LEOPARD syndrome-related mutants of protein-tyrosine phosphatase SHP2 (PTPN11). *BMC Struct Biol* 14, 10 (2014).



Caractéristiques des 30 enfants NS étudiés :

	PTPN11 NS			PTPN11 NSML (n=3)		Healthy controls range values
Gender	11 girls + 15 boys			2 girls + 1 boy		
	n	mean ± SD	median (range)	mean ± SD	median (range)	
Age (years)	26	11.9 ± 4.2	11.9 (4.1-18)	12.4 ± 5.4	12.2 (7-17.8)	
Height (z-score)	26	-1.71 ± 0.81	-1.74 (-3.53-0.5)	-0.64 ± 0.34	-0,58 (-1,00-(-0,33))	
BMI (z-score)	26	-0.30 ± 1.08	-0.48 (-2.56-2)	-0.04 ± 0.39	0.11 (-0.49-0.25)	
ISHT-BAT score		2,9 ± 2,5	3 (0-9)	3,3 ± 4,9	1 (0-9)	<3



Symptômes hémorragiques pour 7 enfants PTPN11 NS
 ecchymoses voire hématomes post-traumatiques
 ménorragies primaires

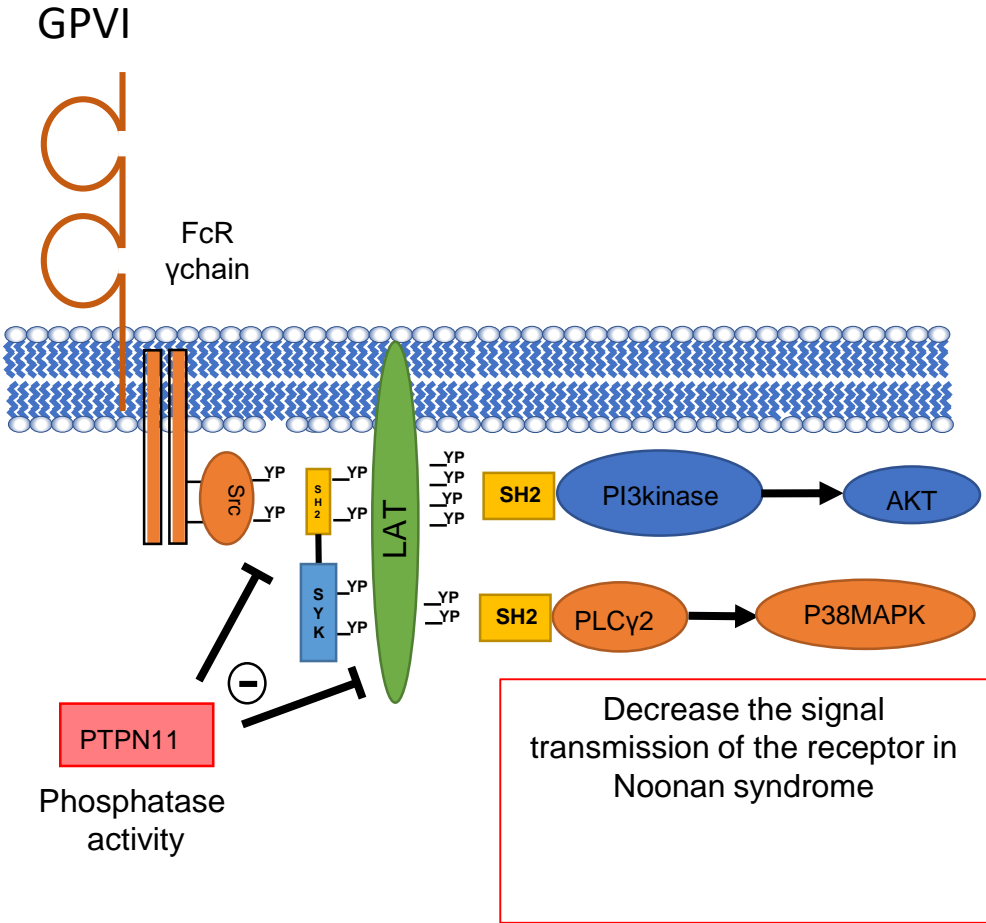
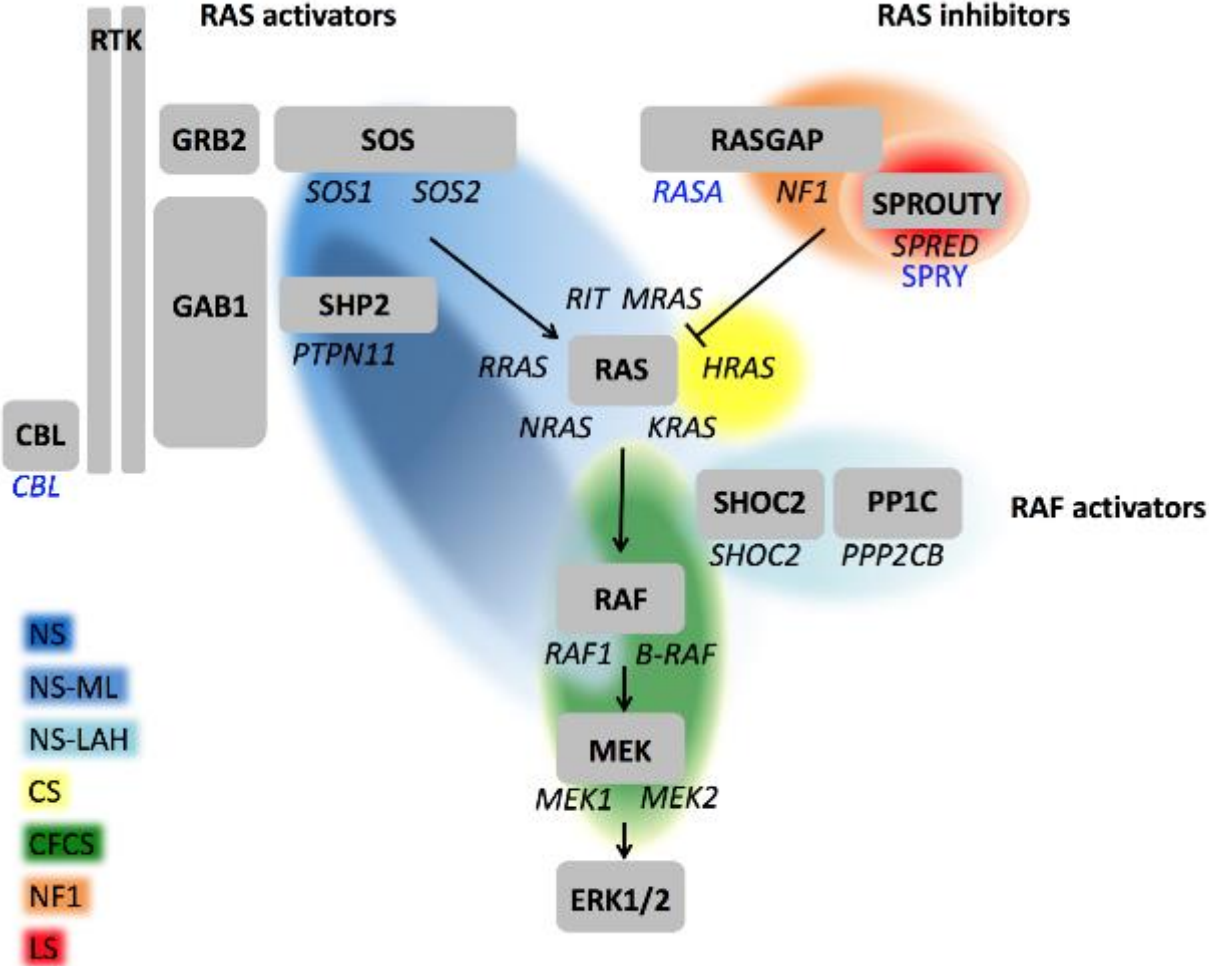
Hémorragies lors d'actes invasifs : avulsions dentaires, pose implant cochléaire

Hématome paroi duodénale post-traumatique

Caractéristiques des 30 enfants NS étudiés :

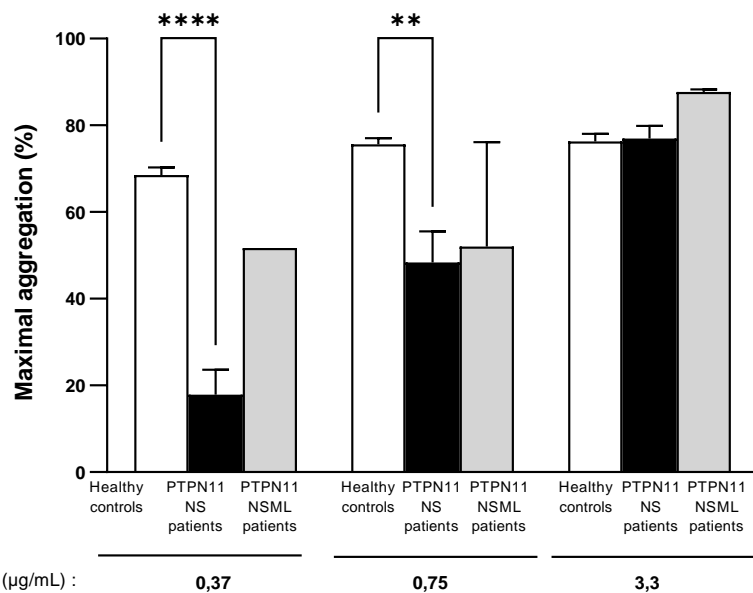
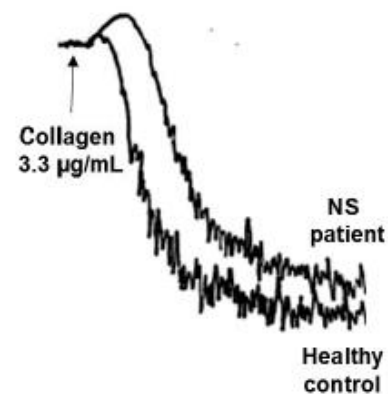
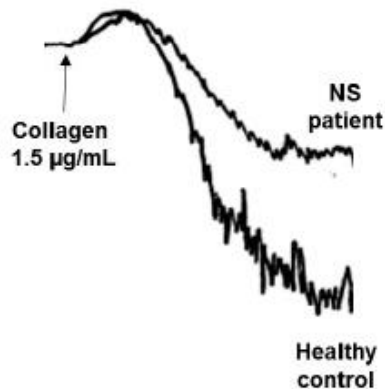
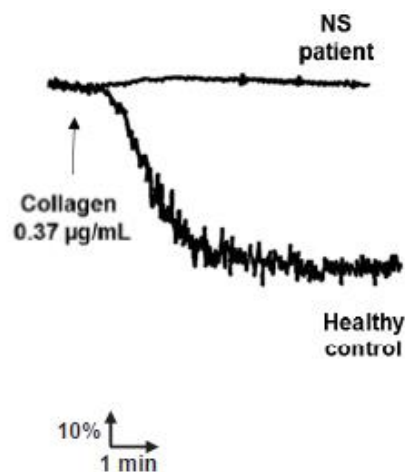
	PTPN11 NS			PTPN11 NSML (n=3)		Healthy controls range values
Gender	11 girls + 15 boys			2 girls + 1 boy		
	n	mean ± SD	median (range)	mean ± SD	median (range)	
Age (years)	26	11.9 ± 4.2	11.9 (4.1-18)	12.4 ± 5.4	12.2 (7-17.8)	
Height (z-score)	26	-1.71 ± 0.81	-1.74 (-3.53-0.5)	-0.64 ± 0.34	-0,58 (-1,00-(-0,33))	
BMI (z-score)	26	-0.30 ± 1.08	-0.48 (-2.56-2)	-0.04 ± 0.39	0.11 (-0.49-0.25)	
ISHT-BAT score		2,9 ± 2,5	3 (0-9)	3,3 ± 4,9	1 (0-9)	<3
Platelet count (G/L)	27	236,3 ± 66,6	239,5 (58-372)	291,7 ± 82.7	328 (197-350)	150-450
VMP (fL)	27	9.7 ± 1.1	9.8 (6.4-12)	10.9 ± 1.2	10.5 (10-12.3)	8.5-12
PR (%)	27	82 ± 12	83 (49-100)	88.7 ± 10.1	90 (78-98)	70-100
aPTT ratio	27	1.24 ± 0.17	1.19 (1,1-1.87)	1.1 ± 0.1	1.1 (1.08-1.20)	<1.2
Fibrinogen (g/L)	26	2.5 ± 0.4	2.4 (1.6-3.3)	3.2 ± 0.8	3.3 (2.3-3.9)	2.0-4.0
VWF:GPIBR (%)	26	67,7	Pas d'anomalie de l'hémostase		44 (40-96)	50-160
VWF:Ag (%)	26	78,5 ± 20,0	77,0 (20-114)	85,0 ± 14.8	58 (55-82)	50-120
FII (%)	13	80,6 ± 12.7	81 (59-101)	-	-	70-120
FV (%)	13	76,8 ± 17.4	75 (52-106)	-	-	70-120
FVII (%)	5	90.8 ± 11,1	92 (78-103)	-	-	55-120
FX (%)	10	73,5 ± 13.2	74,0 (46-95)	-	-	70-120
FVIII (%)	25	94,6 ± 30,2	92,0 (39-149)	104.7 ± 16.3	112 (86-116)	60-150
FIX (%)	17	79.2 ± 18.5	79 (58-127)	92.0 ± 4.4	90 (89-97)	60-150
FXI (%)	17	78.6 ± 17,8	82 (48-105)	87.0 ± 7.2	89 (79-93)	60-150
FXII (%)	2	39 ± 35,4	39 (14-64)			60-150
TO ADP (s)	17	134,8 ± 44,3	120 (83-256)	113.0 ± 35.0	113 (78-148)	60-120

Explorations plaquettaires

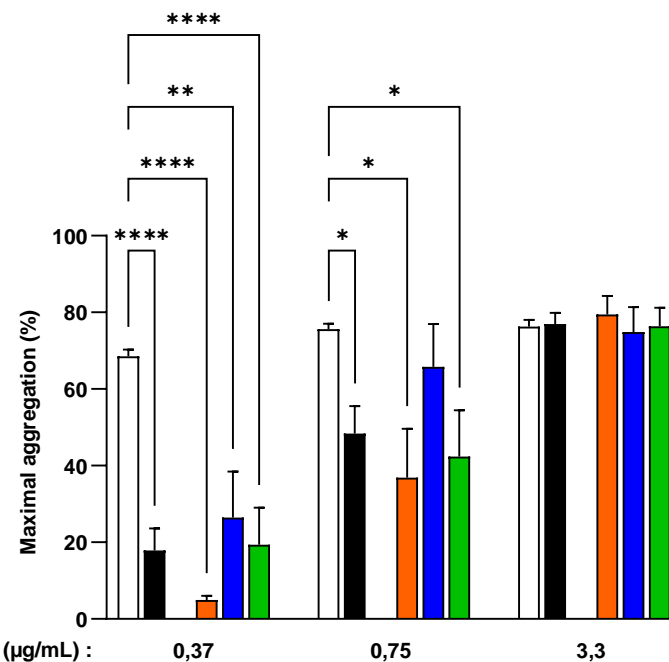
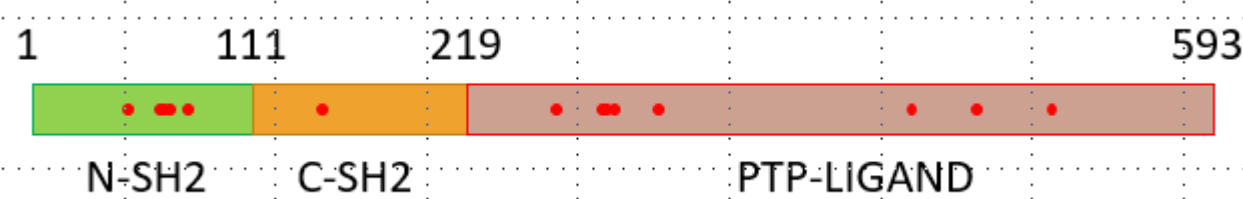


Agrégation plaquettaire collagène Horm

Étude 2019;
6 enfants



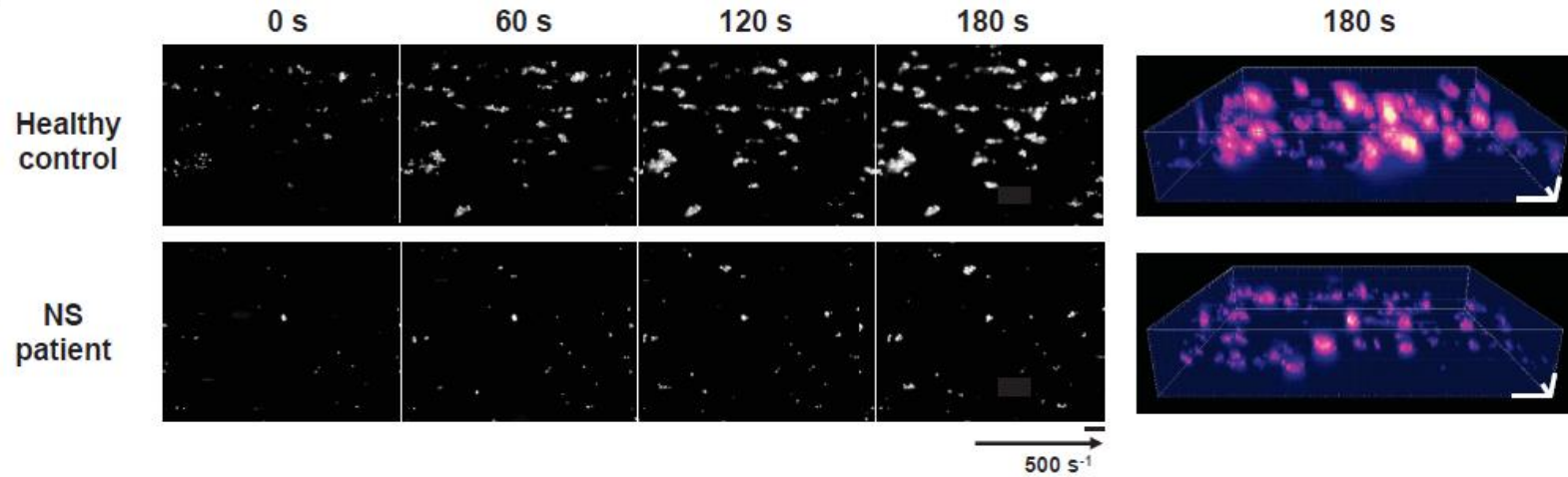
Healthy controls
PTPN11-NS patients
PTPN11-NSML patients



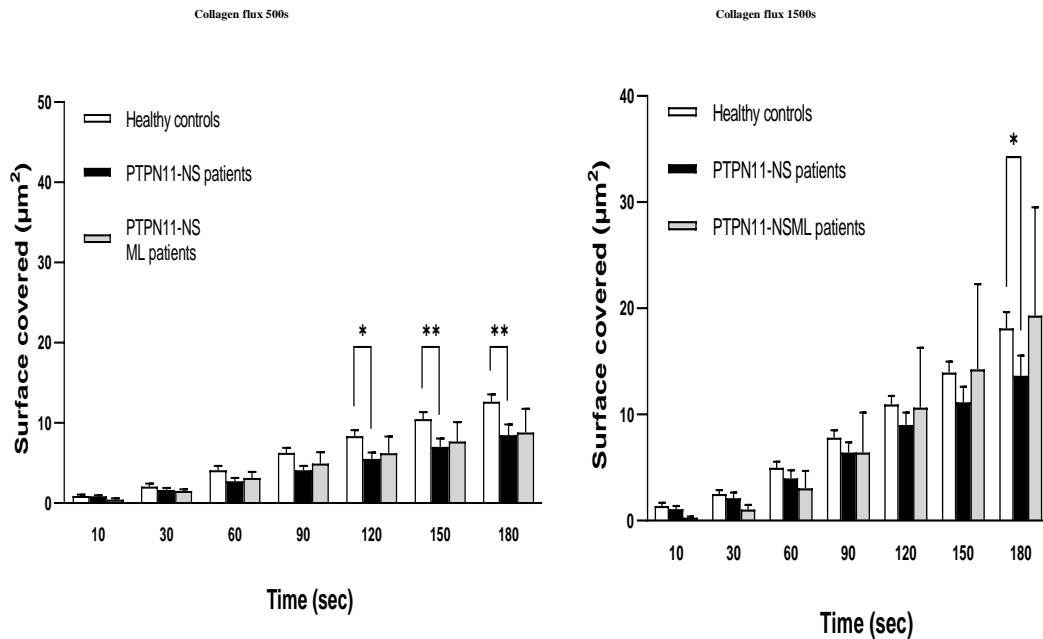
20 PTPN11-NS

Healthy controls
PTPN11-NS patients
PTPN11-N-SH2
PTPN11-C-SH2 and PTP loop domain
PTPN11-PTP ligand

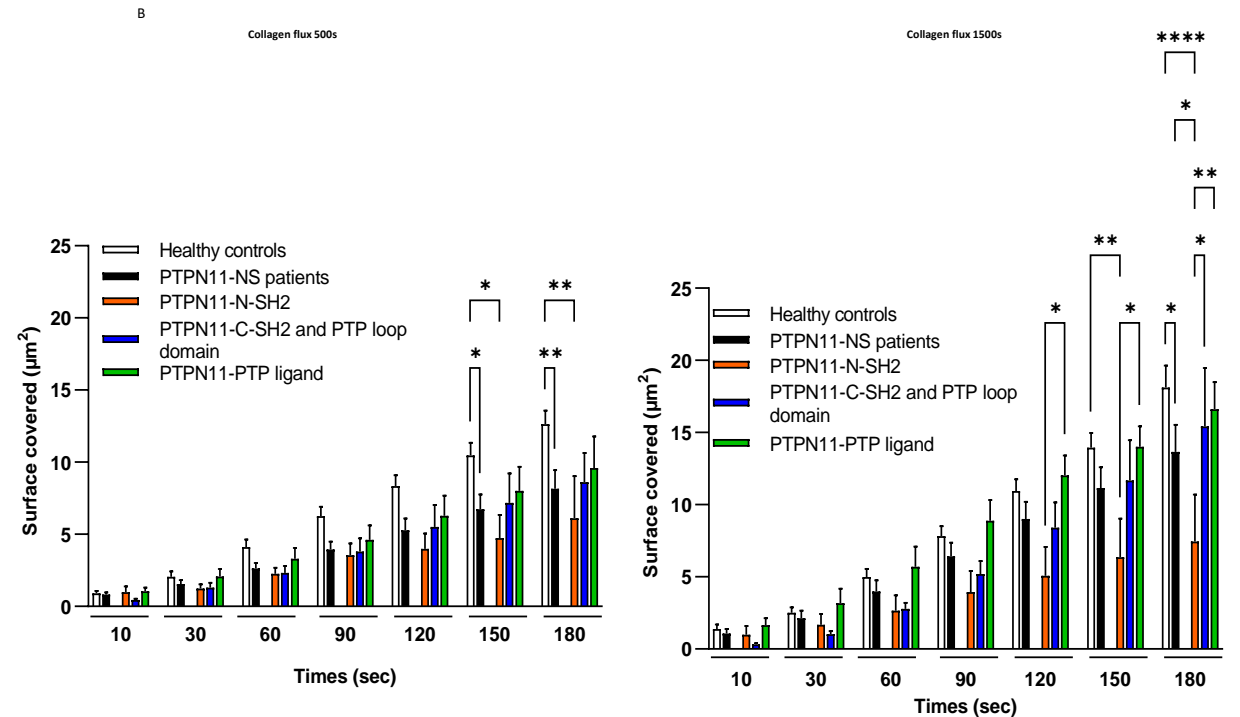
Microscopie en flux (cellix Vena8 Fluoro + biochips)



2019 : 4 patients



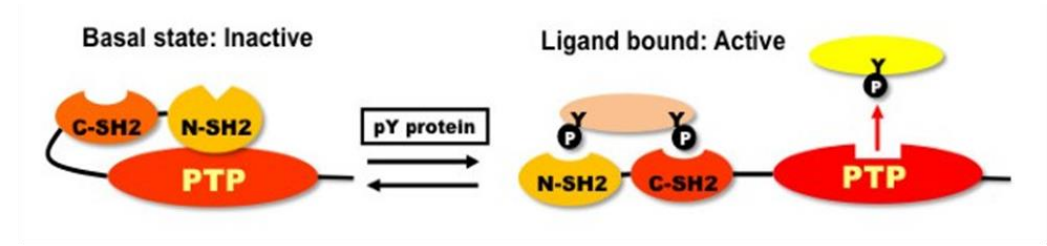
2022 : 18 patients



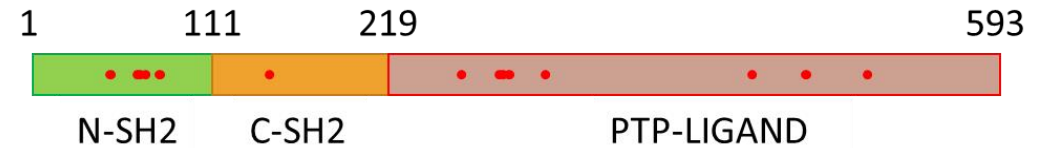
Anomalies plaquettaires

Prédominant dans le groupe N-SH2
Mais existent également dans les autres groupes

Relation phénotype – génotype est-elle envisageable



Qiu, W., Wang, X., Romanov, V. et al. Structural insights into Noonan/LEOPARD syndrome-related mutants of protein-tyrosine phosphatase SHP2 (PTPN11). *BMC Struct Biol* 14, 10 (2014).



Projet pour centres du CRPP

- Registre patients
- Comparaison des explorations plaquettaires (ME,...)
- Clinique
 - Faut-il envisager un suivi en hémostase de ces enfants, systématique, en préopératoire, puberté ?
 - Risque hémorragique particuliers de certaines chirurgies?
 - Carte CRPP

En relation avec les équipes de pédiatrie (Pr E THOMAS), équipes INSERM (A YRIART Restore Toulouse)



Sophie VOISIN

Cédric GARCIA

Bernard PAYRASTRE

Agnès RIBES

CRPP Toulouse

Laboratoire hématologie CHU Toulouse

Inserm/UPS UMR 1297 - I2MC Toulouse

Pr Thomas EDOUARD

Unité d'Endocrinologie, obésité, maladies osseuses, Génétique
et Gynécologie pédiatrique

Centre de référence des anomalies du développement et
syndromes malformatifs

Hôpital des Enfants, CHU de Toulouse

INSERM UMR 1301, Institut RESTORE, Université de Toulouse

Armelle YRIART

INSERM UMR 1301, Institut RESTORE Toulouse

Céline SAINT-LAURENT

CHU Toulouse

Alessandro SOLA

CHU Toulouse

Inserm



UNIVERSITÉ
TOULOUSE III
PAUL SABATIER



Inserm UPS