

Des défauts primaires d'éruption au diagnostic moléculaire et clinique du syndrome de Noonan

Contact
gaetan.caravello@chru-strasbourg.fr
agnes.bloch-zupan@unistra.fr

Gaétan Caravello^{1,2}, Marzena Kawczynski^{2,3}, Aurélie Gouronc¹, Salima El Chehadeh⁵, Marion Strub^{2,4}, Caroline Schluth-Bolard¹, Agnès Bloch-Zupan^{2,3,4}

¹Hôpitaux Universitaires de Strasbourg (HUS), Laboratoires de diagnostic génétique, Institut de Génétique Médicale d'Alsace, Strasbourg, France
²Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Pôle de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, CRMR O-Rares, Strasbourg, Filière TETECOUCO ; ERN CRANIO
³Université de Strasbourg, Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGBMC), CNRS - UNISTRA UMR7104, INSERM U1258, Illkirch-Graffenstaden, France
⁴Université de Strasbourg, Faculté de Chirurgie Dentaire
⁵Service de Génétique Médicale, Institut de Génétique Médicale d'Alsace (IGMA), Centre de Recherche en Biomédecine de Strasbourg (CRBS), Strasbourg, France

Introduction

Le syndrome de Noonan est un **syndrome génétique rare multisystémique** ayant une expressivité clinique variable. Les signes cliniques suivants en sont évocateurs :

- Traits du visage distinctifs (Figure 1), tels qu'un front large, des yeux largement espacés (hypertélorisme) et des oreilles bas implantées et tournées vers l'arrière.
- Des malformations cardiaques,
- Un retard de croissance,
- Des troubles de la coagulation,
- Des anomalies squelettiques.

Le diagnostic de ce syndrome repose sur **l'observation clinique** et peut être confirmé par des **tests génétiques**. La prise en charge des patients atteints du syndrome de Noonan est multidisciplinaire, impliquant des cardiologues, des généticiens, des endocrinologues, des chirurgiens-dentistes et d'autres spécialistes pour traiter les divers aspects de la maladie.

Sur le plan génétique, les principaux gènes responsables du syndrome de Noonan sont **PTPN11, SOS1, RAF1, et RIT1**. Ces gènes jouent un rôle crucial dans la **voie de signalisation RAS/MAPK**, qui est impliquée dans la **croissance et le développement cellulaires**.

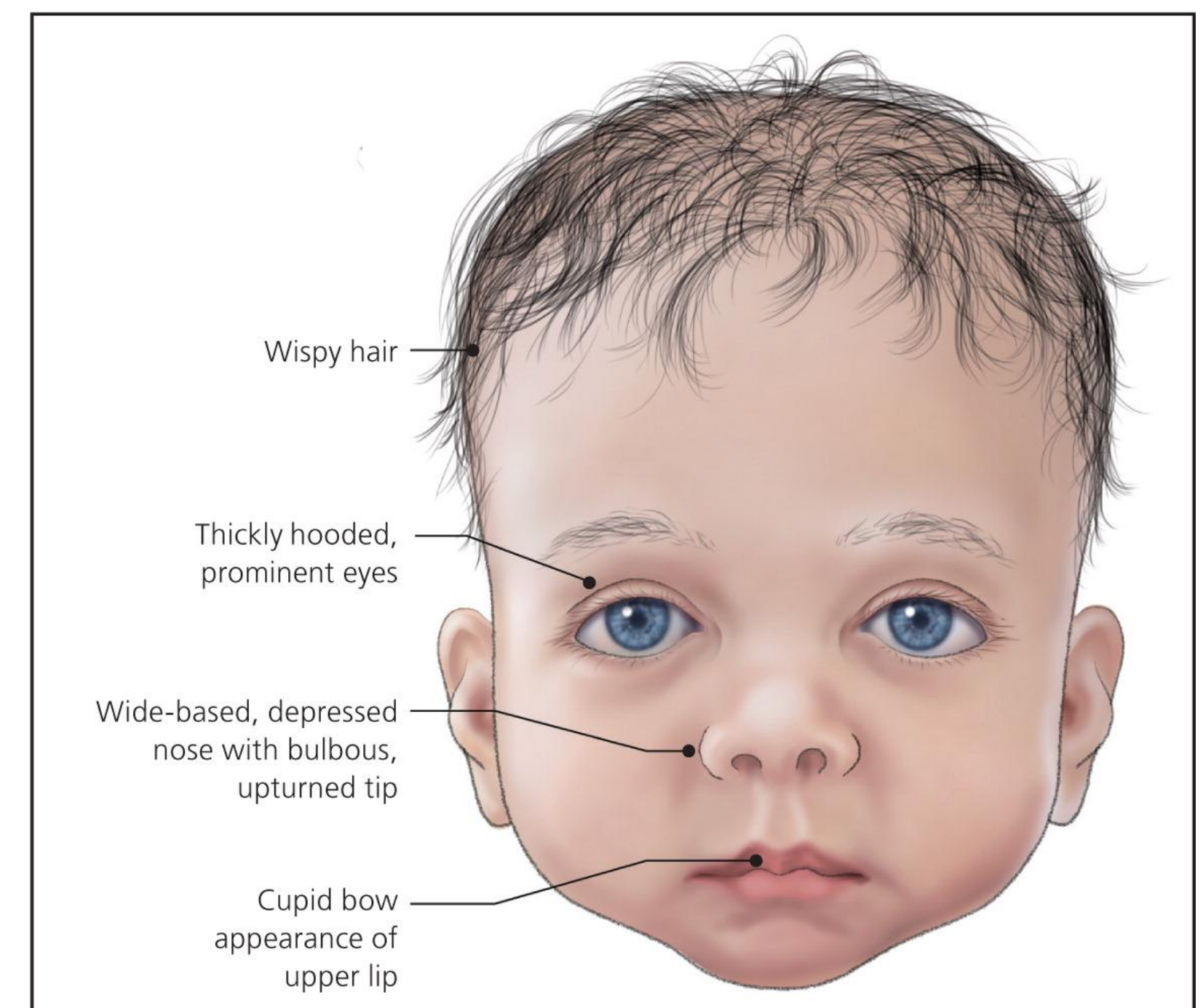


Figure 1 : Schéma représentant les principales caractéristiques cliniques faciales du syndrome de Noonan
Roberts AE. Noonan Syndrome. 2001 Nov 15 [Updated 2022 Feb 17]. GeneReviews® [Internet]

Résultats

1. Un panel NGS GenoDENT dans le cadre des maladies rares orales et dentaires (Figure 2)

Référencé sur Orphanet (<https://www.orpha.net/fr/diagnostic-tests/diagnostic/585745>)

Les individus atteints d'anomalies dentaires isolées ou syndromiques peuvent bénéficier d'une prise en charge spécifique dans le réseau O-Rares et d'un diagnostic moléculaire :

→ Panel NGS GenoDENT (Prasad *et al.*, 2016; Rey *et al.*, 2019)

v7 = 676 gènes

→ Séquençage d'exome

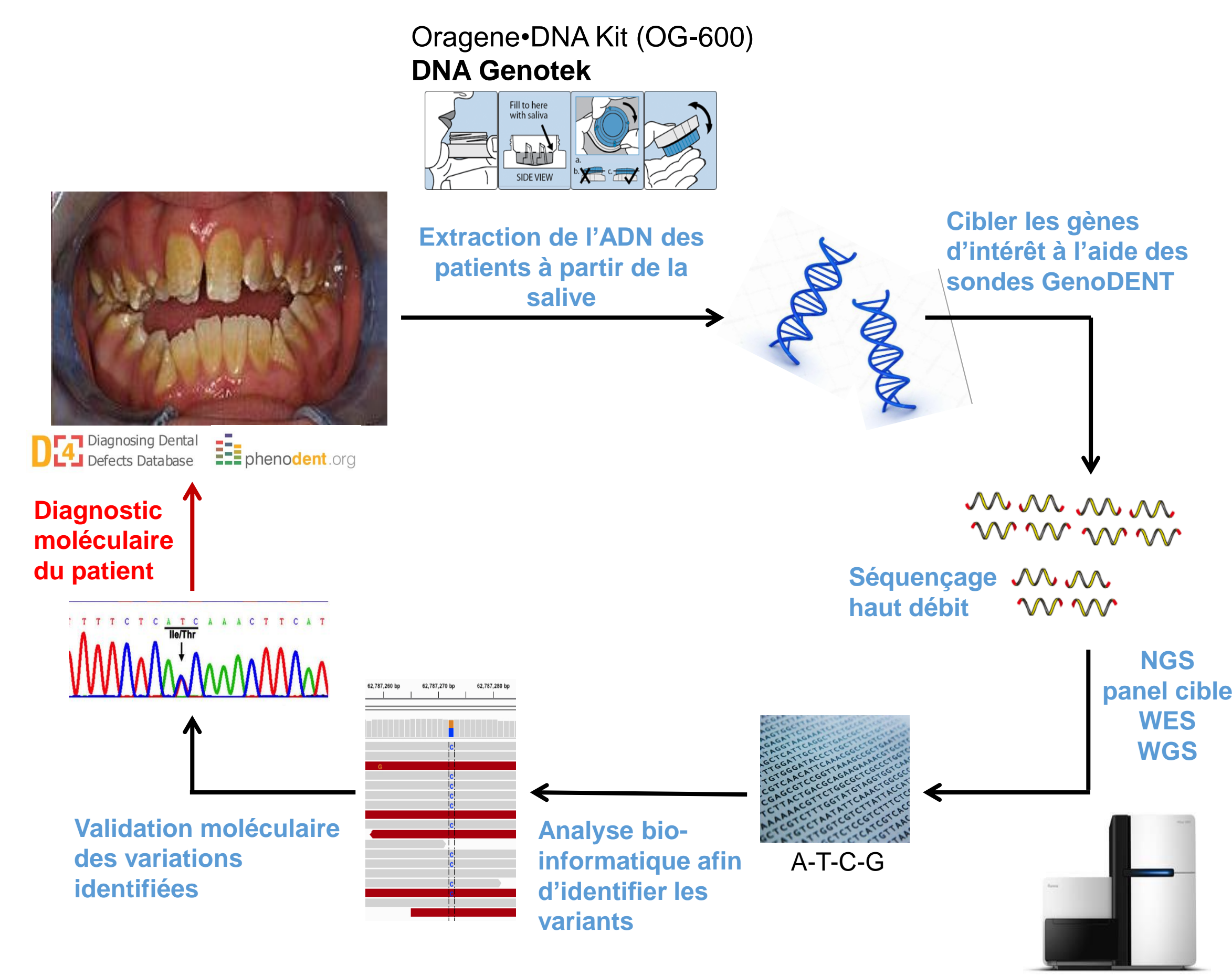


Figure 2 : Procédure du panel GenoDENT

De la prise en charge du patient au rendu d'un compte rendu diagnostique

1030 cas index & 1683 apparentés

2. Diagnostic d'une patiente présentant des DPE

Nous avons identifié une variation pathogène dans le gène *PTPN11* (Tableau 1) chez une patiente présentant des signes cliniques incluant des défauts primaires d'éruption (DPE) associés à une dysmorphie faciale (oreilles basses, une implantation de cheveux haute, des sourcils épars, un hypertélorisme; Figure 3). Ce résultat a permis de revisiter le phénotype avec l'IGMA et de poser pour la patiente le diagnostic de syndrome de Noonan.



Figure 3 : Photos et radiographies de la patiente atteinte de syndrome de Noonan avec une variation du gène *PTPN11*

Variant (c.)	Variant (p.)	Localisation	Publication	Statut	Effet de la mutation	Ségrégation	Classe
c.1510A>G	p.(Met504Val)	Exon 13	Tartaglia <i>et al.</i> , Nature Genetics, 2001	hétérozygote	faux-sens	NA	5-pathogène

Tableau 1 : Variation du gène *PTPN11* (NM_002834.3) identifiée au sein de notre cohorte

Conclusion

L'utilisation des outils de diagnostic en biologie moléculaire pour étudier les anomalies orales et dentaires a permis d'identifier une variation génétique responsable d'une **maladie rare syndromique impliquant des atteintes dentaires**. La porte d'entrée en diagnostic que constitue la cavité buccale montre **l'importance de l'identification des signes dentaires** et des signatures diagnostiques pour orienter le diagnostic des maladies rares. Elle valide les indications bucco-dentaires et les tests génétiques mis en oeuvre dans la médecine bucco-dentaire de précision et permet une **adaptation de la prise en charge du patient**, en l'orientant vers les spécialistes adéquats.

Remerciements

Nous remercions le patient et sa famille ainsi que le Dr. E Guth pour leur contribution à cette étude. Ce travail est soutenu par la MIG maladies rares de la DGOS, e-GENODENT, Fonds d'Intervention Régionale de l'Agence Régionale de Santé Grand Est Innovation en santé (2022-2025) ; le FEDER de l'UE Interreg V Rhin Supérieur RARENET; NCT02397824, la Filière TETE COU, la Fondation maladies rares, la Fondation FORCE 2023