

ACADÉMIE DE PARIS
SORBONNE UNIVERSITÉ
MÉMOIRE POUR LE CERTIFICAT DE CAPACITÉ D'ORTHOPHONISTE

**LES TROUBLES DU LANGAGE ORAL DANS LE SYNDROME DE NOONAN :
REVUE SYSTÉMATIQUE**

Sous la direction de CARPENTIER Louise et PARMENTIER Florence

Année universitaire 2023-2024

BOUCHARA

Pauline

06.64.36.47.56

pauline.bouchara@hotmail.fr

TITRE : Les troubles du langage oral dans le syndrome de Noonan : revue systématique

RÉSUMÉ :

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique rare (1/2000 naissances) caractérisée par une dysmorphie faciale, des anomalies cardiaques, un retard de croissance et un retard variable du développement. Les orthophonistes jouent un rôle crucial dans l'évaluation et la prise en soin des troubles du langage présentés par ces personnes. Comprendre la nature de ces troubles s'avère donc essentiel afin d'optimiser les interventions thérapeutiques.

Une revue systématique de la littérature scientifique des quinze dernières années a été menée en suivant les directives PRISMA. Les bases de données PubMed, ScienceDirect et CINAHL ont été consultées. Parmi les 137 résultats obtenus, 10 articles ont été rigoureusement sélectionnés, évalués, puis analysés.

L'étude démontre une prévalence élevée des troubles du langage oral (30 à 80%), souvent associés à des comorbidités telles que le handicap intellectuel, la déficience auditive et le trouble du spectre de l'autisme. Des troubles de la phonologie et de l'articulation sont fréquemment retrouvés au cours des différents stades du développement. Les compétences lexicales et morphosyntaxiques, tant en expression qu'en réception, sont très variables. Environ 40% des enfants présentent également des troubles de la pragmatique, souvent liés à des difficultés dans les compétences sociales.

Ainsi, l'étude souligne l'importance d'une surveillance précoce du bon développement du langage avec la mise en place de soins adaptés, une approche individualisée et multidisciplinaire étant nécessaire en raison de la grande variabilité inter-individuelle des profils.

MOTS-CLÉS : maladie génétique ; maladie rare ; syndrome de Noonan ; troubles de la communication ; troubles du langage.

TITLE : Language disorders in Noonan syndrome: a systematic review

ABSTRACT :

Noonan syndrome is a rare genetic disorder (1/2000 births) characterized by facial dysmorphism, cardiac anomalies, growth retardation and variable delays in development. Speech therapists play a crucial role in the assessment and management of language disorders presented by these individuals. Understanding the nature of these disorders is essential to optimize therapeutic interventions.

A systematic review of the scientific literature of the last fifteen years was carried out according to PRISMA guidelines. The PubMed, ScienceDirect and CINAHL databases were consulted. Among the 137 results obtained, 10 articles were rigorously selected, evaluated and analyzed.

The study shows a high prevalence of language disorders (30-80%), often associated with co-morbidities such as intellectual disability, hearing impairment and autism spectrum disorder. Phonological and articulation disorders were frequently found at different stages of development. Lexical and morphosyntactic skills, both expressive and receptive, were highly variable. About 40% of the children also presented pragmatic disorders, often linked to difficulties in social skills.

Thus, this study underlines the importance of early monitoring of appropriate language development and of appropriate care, as well as the requirement for an individualized, multidisciplinary approach because of the great inter-individual variability of profiles.

KEYWORDS : genetic disease; rare disease; Noonan syndrome; communication disorders; language disorders.

I. INTRODUCTION :

Le syndrome de Noonan (SN) est une maladie autosomique dominante dont l'incidence est estimée entre 1/1000 et 1/2500 naissances vivantes, le plaçant à la frontière des maladies rares. Il est caractérisé par l'association d'une dysmorphie faciale, d'anomalies cardiaques, d'un retard de croissance, d'anomalies squelettiques, d'un retard variable du développement et des apprentissages, et d'un risque tumoral accru. Le SN et d'autres syndromes cliniquement proches, regroupés sous l'appellation de « RASopathies », représentent l'un des ensembles d'anomalies du développement les plus couramment observés. Ils sont engendrés par des mutations de gènes codants de la voie de signalisation intracellulaire RAS/*Mitogen-Activated Protein Kinases*. Le diagnostic du SN est principalement clinique, mais il est essentiel de rechercher une confirmation génétique (identifiée dans plus de 80% des cas). Le rôle des professionnels de santé gravitant autour de l'enfant est ainsi primordial pour évoquer ce diagnostic le plus tôt possible et permettre une prise en soin multidisciplinaire précoce (Carcavilla et al., 2020 ; Edouard, 2021).

L'orthophoniste est l'un de ces professionnels. En effet, les troubles du langage semblent plus fréquents dans le SN que dans la population générale et sont associés à un risque accru de difficultés dans les apprentissages et les compétences sociales. Cela peut avoir des répercussions sur la réussite scolaire et professionnelle, ainsi que sur l'intégration dans la société. Cet impact sur la qualité de vie fait ressortir la nécessité de mettre en place une évaluation clinique et une intervention thérapeutique précoces et adaptées (Foy et al., 2022 ; Pierpont, Weismer, et al., 2010 ; Shaw et al., 2006). Or, les maladies rares sont, du fait de leur rareté, peu abordées au cours des études et formations. Ce manque d'informations à la disposition des orthophonistes peut les mener à se questionner sur l'optimisation de leur accompagnement et donc sur l'engagement de ces prises en soin. Différentes interrogations émergent : un « profil langagier » spécifique se démarque-t-il, avec des compétences et des difficultés propres aux différents domaines langagiers (phonologie et articulation, lexicale, morphosyntaxe et pragmatique, sur les versants expressif et réceptif) ? Ces troubles sont-ils corrélés aux différentes comorbidités pouvant être présentées ? La prise en soin est-elle similaire à celle d'un trouble développemental du langage sans pathologie biomédicale connue, ou des adaptations sont-elles nécessaires ?

Ainsi, il en ressort la nécessité de réaliser une revue systématique de la littérature scientifique qui permettra de résumer les données expérimentales les plus actuelles sur la problématique suivante : comment les troubles du langage oral s'expriment-ils chez les personnes atteintes du syndrome de Noonan ?

II. MÉTHODE :

La revue systématique a été menée en suivant les recommandations des lignes directrices PRISMA (Page et al., 2021) et de l'échelle méthodologique des revues systématiques AMSTAR 2 (Shea et al., 2017). Une étude de faisabilité a été menée au préalable avec la consultation des moteurs de recherche et bases de données répertoriant les protocoles de revues systématiques, permettant de mettre en évidence qu'il n'existait à ce jour aucune revue systématique récente et pertinente sur le sujet. Le protocole de la revue systématique a été publié en libre accès sur la base de données de protocoles de revues systématiques PROSPERO en amont de la conduite de l'étude (numéro d'identification : CRD42024504254). Les processus de sélection et d'évaluation des études, ainsi que d'extraction, d'analyse et de synthèse des données, ont été effectués par une première personne, puis vérifiés par une deuxième. Une troisième personne pouvait intervenir en cas de désaccord.

II.1. Critères d'éligibilité :

Le critère d'éligibilité relatif à la population était un diagnostic clinique et/ou génétique posé de SN. Étaient exclues les études ne distinguant pas les résultats spécifiques des individus atteints du SN des autres RASopathies (soit le syndrome CBL, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Costello et le syndrome cardio-facio-cutané), ainsi que du syndrome de Turner qui fut longtemps associé au SN.

Le critère d'éligibilité concernant l'intervention était l'étude d'au moins l'un des composants du langage oral, à savoir les compétences en phonologie et articulation, lexicale, morphosyntaxe et/ou pragmatique, tant sur le versant expressif que réceptif.

Les critères d'éligibilités pour les articles inclus dans la revue systématique étaient les suivants : une date de publication inférieure à 15 ans (soit de 2009 à nos jours) pour des données actuelles, ainsi que des études de type interventionnelles (essais randomisés ou non randomisés), observationnelles (cohortes, transversales, cas-témoins), ou des séries ou études de cas. Les éditoriaux et opinions d'experts n'étaient pas pris en compte.

II.2. Recherche bibliographique :

Les mots-clefs, dérivés de la question de recherche, ont été traduits en anglais. Afin d'identifier les termes Medical Subject Headings (MeSH) et les synonymes les plus

pertinents, le portail terminologique de Santé HeTOP (Health Terminology/Ontology Portal) a été consulté. Les termes sélectionnés sont : « Noonan syndrome », « Noonan's syndrome », « language », « speech », « phonology », « articulation », « vocabulary », « semantic », « grammar », « syntax », « communication » et « pragmatic ».

Des opérateurs booléens ont été employés afin de combiner les termes (« AND » / ET) et chercher les synonymes (« OR » / OU). La troncature « * » a permis de considérer les différentes variantes terminologiques. Le terme « Noonan syndrome » ou « Noonan's syndrome » devait être inclus dans le titre, le résumé ou les mots-clés de l'article. Une équation sensible ayant été préférée à une équation spécifique pour garantir une recherche exhaustive, les autres termes étaient recherchés dans tous les champs de l'article. Un filtre temporel, couvrant la période de janvier 2009 à avril 2024, a été appliqué.

Les bases de données complémentaires PubMed (principal moteur de recherche des données bibliographiques en biologie et médecine), ScienceDirect (base de données de revues pluridisciplinaire) et CINAHL (base de données bibliographiques dédiée aux sciences infirmières et paramédicales) ont été employées. Une étude bibliographique a également été menée au sein des articles les plus pertinents.

Le Tableau 1 présente une synthèse des équations de recherche appliquées pour chaque base de données.

Tableau 1 - Équations de recherche effectuées dans les différentes bases de données.

Bases de données	Équations de recherche
PubMed	(("Noonan syndrome"[Title/Abstract]) OR ("Noonan's syndrome"[Title/Abstract])) AND ("language"[All Fields] OR "speech"[All Fields] OR "phonolog*" [All Fields] OR "articulat*" [All Fields] OR "vocabular*" [All Fields] OR "semantic"[All Fields] OR "grammar"[All Fields] OR "syntax"[All Fields] OR "communicat*" [All Fields] OR "pragmati*" [All Fields]) AND ("2009/01/01"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])
Science Direct	("Noonan syndrome" OR "Noonan's syndrome") in title, abstract or keywords + ("language" OR "speech" OR "phonology" OR "articulation" OR "vocabulary" OR "semantic" OR "grammar" OR "syntax" OR "communication" OR "pragmatic") in terms + "2009-3000" in years
CINAHL	AB ("Noonan syndrome" OR "Noonan's syndrome") AND TX ("language" OR "speech" OR "phonolog*" OR "articulat*" OR "vocabular*" OR "semantic" OR "grammar" OR "syntax" OR "communicat*" OR "pragmati*") + publication date "20090101"

II.3. Sélection des études :

La sélection des articles s'est déroulée de début février 2024 à fin mars 2024. Le logiciel Rayyan (Intelligent Systematic Review), spécifiquement conçu pour la réalisation des revues systématiques, a été employé afin d'enregistrer les résultats de la recherche bibliographique, d'extraire la majorité des doublons (l'extraction automatisée étant complétée par une vérification manuelle) et de répertorier les articles inclus et exclus avec justification. Une illustration de cette méthode de sélection est fournie en Annexe A. Conformément aux recommandations PRISMA (Page et al., 2021), une première sélection a été effectuée en examinant les titres et résumés, suivie d'une seconde et dernière sélection par la lecture complète des articles. Ces différentes étapes de sélection sont détaillées dans la section résultats par un diagramme de flux (Figure 1).

II.4. Extraction des données des études sélectionnées :

Des tableaux synthétisant les principales caractéristiques des études sélectionnées ont été réalisés et sont consultables en Annexe B. Le Tableau 2 attribue un numéro d'identification à chaque étude, facilitant ainsi le traitement des données. Il inclut le titre de l'étude, les auteurs, l'année de publication, le pays et le type de l'étude. Le Tableau 3 décrit la population étudiée en fournissant le nombre de participants, des données sur leur âge (âge moyen, écart-type, âge minimal et maximal), leur sexe, le nombre de sujets dont le diagnostic a été génétiquement confirmé (en opposition à un diagnostic purement clinique) et les gènes atteints ayant pu être identifiés. Le Tableau 4 détaille l'évaluation des troubles du langage oral et de ses composants, tels que la phonologie et l'articulation, le lexique, la morphosyntaxe et la pragmatique. Il présente la méthode de collecte des données utilisée, le nombre de participants atteints et leur prévalence, ainsi que les domaines non étudiés pour chacune des études.

II.5. Évaluation de la qualité des études sélectionnées :

Afin d'évaluer le niveau de preuve des études sélectionnées, deux aspects essentiels ont été pris en compte : le type de l'étude et la qualité méthodologique de l'étude. Des études de bonne qualité méthodologique, avec une réduction des risques de biais, conduiront à une synthèse de qualité.

Le niveau de preuve scientifique associé au type de l'étude sélectionnée (ou *design*) a été déterminé en se référant au grade des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS, 2013). Le grade A se traduit par une preuve scientifique établie, le grade B par une présomption scientifique, et le grade C par un faible niveau de preuve scientifique.

En parallèle, la qualité méthodologique propre à chacune des études a été appréciée à l'aide de grilles spécifiques. Les études transversales ont été évaluées en utilisant la grille d'évaluation spécifique aux études transversales du Joanna Briggs Institute (Moola et al., 2020). Chacun des 7 critères évalués a été noté, accordant 1 point pour une validation complète, 0,5 point pour une validation partielle et 0 point en l'absence de validation. Le huitième critère, portant sur la méthode de mesure de l'exposition, a été exclu car non-applicable aux études sélectionnées. Le score global a ensuite été converti en pourcentage. La qualité méthodologique globale des études a été estimée comme très bonne au-dessus de 80%, bonne entre 70 et 79%, assez bonne entre 60 et 69%, moyenne entre 50 et 59% et médiocre en dessous de 50%. Les études et rapports de cas uniques ont été évalués à l'aide de la grille spécifique aux rapports de cas du Joanna Briggs Institute (Moola et al., 2020) en suivant la même méthode de notation pour les 8 critères évalués. Les résultats ont été regroupés dans des tableaux comparatifs pour une analyse approfondie (Annexe C).

III. RÉSULTATS :

III.1. Résultats de la recherche bibliographique :

Les équations de recherche ont généré 147 résultats. En complément, une analyse des bibliographies des articles a permis d'ajouter 3 documents supplémentaires. Malgré le contact avec des experts du domaine, aucun document additionnel n'a été obtenu. L'utilisation du logiciel Rayyan a permis d'éliminer automatiquement 9 articles similaires, tandis que 4 articles supplémentaires non repérés ont été retirés manuellement. Par la suite, 109 articles ne répondant pas aux critères d'inclusion ont été exclus après examen des titres et des résumés. Lors de la deuxième phase de sélection, 28 articles ont été examinés intégralement, entraînant l'exclusion de 18 articles supplémentaires. Au final, 10 études ont été retenues pour être incluses dans la revue systématique. Les différentes phases de sélection sont synthétisées dans la Figure 1 en suivant le modèle de diagramme de flux PRISMA (Moher et al., 2009).

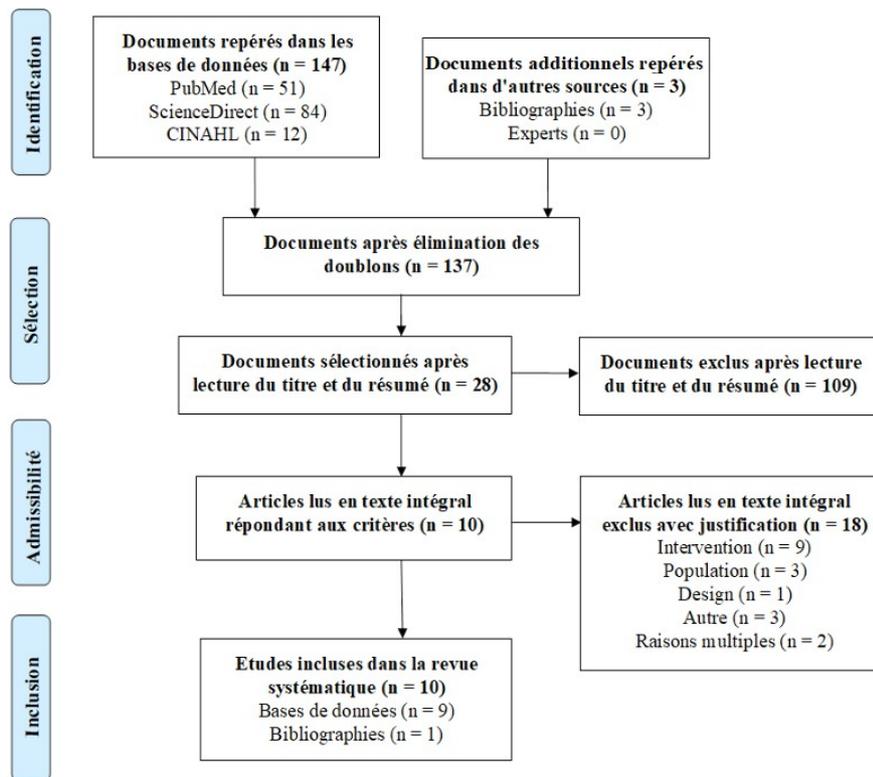


Figure 1 – Diagramme de flux PRISMA (Moher et al., 2009).

III.2. Caractéristiques des études incluses :

Les 10 articles inclus dans la revue systématique ont été publiés entre 2010 et 2024. Plus précisément, la moitié des études sélectionnées a été publiée il y a moins de 5 ans, 30% entre 5 ans et 10 ans, et 20% entre 10 et 15 ans.

La neuropsychologue E. Pierpont est citée en tant qu'auteure pour 3 articles et la professeure M. Selås pour 2 articles.

Les pays d'origine des études sont les États-Unis pour la moitié des articles sélectionnés, la Norvège pour 2 articles, la Pologne pour 1 article, l'Italie pour 1 article, ainsi que l'Espagne pour 1 article.

La majorité des études incluses, soit 70%, est de type transversale (7 études, dont 4 comparatives). Ces études permettent de collecter des données à un moment dans le temps, offrant ainsi une vue instantanée des caractéristiques d'une population donnée. La minorité restante des études incluses, soit 30%, est de type cas clinique, comprenant 1 étude de cas unique et 2 rapports de cas. Ces études permettent une description détaillée d'un patient unique en exposant son histoire médicale, ses symptômes, les examens réalisés et les traitements suivis. La revue systématique est composée de 80% d'études observationnelles (8 études) et de 20% d'études interventionnelles (1 étude de cas et 1 rapport de cas).

Les caractéristiques des études ont été consignées dans le Tableau 2 (Annexe B).

III.3. Qualité des études incluses :

En se référant aux recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS, 2013), la totalité des articles sélectionnés a un type d'étude correspondant au niveau de preuve scientifique 4. Ainsi, ces études appartiennent au grade de recommandation C associé à un faible niveau de preuve scientifique.

En se référant aux grilles d'évaluation spécifiques du Joanna Briggs Institute (Moola et al., 2020), les pourcentages de qualité méthodologique propres à chaque étude sont : 86% (Pierpont, Pierpont, et al., 2010), 81% (Hall-Mills & Marante, 2021 ; Kaczan et al., 2019), 79% (Geoffray et al., 2021 ; Pierpont et al., 2018), 71% (Lazzaro et al., 2020 ; Pierpont, Weismer, et al., 2010) et 50% (Martínez Planelló et al., 2018 ; Selås, 2024 ; Selås & Helland, 2016). Le critère ayant posé le plus de difficultés concerne les stratégies de traitement des facteurs de confusion. Il est donc estimé que 30% des études sélectionnées ont une qualité méthodologique très bonne, 40% une qualité méthodologique bonne et 30% une qualité méthodologique moyenne. Aucune des études sélectionnées n'atteint une qualité méthodologique qualifiée de mauvaise. Dans l'ensemble, les études incluses dans la revue systématique ont donc une bonne qualité méthodologique avec un pourcentage moyen de 71%. Ces résultats ont été regroupés de manière détaillée dans les Tableaux 5 et 6 (Annexe C).

Ainsi, le niveau de preuve des études incluses dans la revue est à nuancer. Bien que les types d'études sélectionnées soient associés à un niveau de preuve scientifique assez faible, la majorité présente une bonne qualité méthodologique interne.

III.4. Caractéristiques de la population des études incluses :

En additionnant l'intégralité des participants des études, une population totale de 256 individus est recensée. La cohorte la plus importante est celle de Pierpont, Pierpont, et al. (2010) qui comptabilise 67 participants.

Au sein de cette population, 144 individus sont de sexe masculin et 112 de sexe féminin, représentant ainsi respectivement 56,25% et 43,75% de la population étudiée.

L'âge des participants aux différentes études s'étend de 0 à 24 ans. Plus précisément, 2 études comprennent des nourrissons et tout-petits dans leur cohorte (moins de 3 ans), 3 études comprennent des enfants d'âge pré-scolaire (de 3 à 6 ans), 8 études comprennent des enfants d'âge scolaire (de 6 à 12 ans), 8 études comprennent des adolescents (de 12 à 18 ans), et 1 étude comprend des jeunes adultes (plus de 18 ans).

Ainsi, les études incluses dans la revue systématique s'intéressent principalement aux enfants d'âge scolaire et adolescents, dont l'âge est compris entre 6 et 18 ans.

Parmi les 256 participants, 202 ont pu obtenir une confirmation génétique du SN, soit 79%. Un diagnostic uniquement clinique est expliqué soit par la présence d'une mutation encore inconnue, soit par le souhait des familles de ne pas participer aux tests génétiques. Il convient de rappeler que le SN, dont le diagnostic est principalement clinique, est génétiquement hétérogène avec une précision actuelle du génotypage d'environ 80% (Edouard, 2021). Les différents gènes codants atteints ayant pu être identifiés dans la cohorte de la revue sont les suivants : *PTPN11* (71%), *SOS1* (15%), *RAF1* (6%), *KRAS* (3%), *SHOC2* (2%), *BRAF* (1%), *LZTR1* (0,5%), *MAP2K1* (0,5%), *RIT1* (0,5%) et *SOS2* (0,5%).

Les caractéristiques de la population de chacune des études sélectionnées ont été consignées dans le Tableau 3 (Annexe B).

III.5. Données sur les troubles du langage oral :

Les tests et échelles sont les principales méthodes d'évaluation du langage oral utilisées dans les différentes études sélectionnées. Les aspects du langage oral les plus étudiés dans le SN sont le lexique et la morphosyntaxe dans leurs versants expressif et réceptif (10 études). Viennent ensuite les sons de la parole avec la phonologie et l'articulation (8 études) et, en bon dernier, la pragmatique (5 études). Les principales données d'évaluation des troubles du langage oral ont été recensées dans le Tableau 4 (Annexe B).

III.5.1. Les troubles du langage oral dans le syndrome de Noonan :

En examinant les troubles du langage oral chez les enfants et adolescents présentant un SN, 4 études transversales relèvent des prévalences significatives : 78% pour la cohorte de Lazzaro et al. (2020) avec 29 participants atteints sur 37, 30% pour Pierpont, Weismer, et al. (2010) avec 20 participants atteints sur 66, 80% pour Selås (2024) avec 12 participants atteints sur 15, et 77% pour Selås et Helland (2016) avec 13 participants atteints sur 17. Dans les études de cas, il est relevé 1 individu affecté (Hall-Mills & Marante, 2021) et 2 individus au développement du langage typique (Kaczan et al., 2019 ; Martínez Planelló et al., 2018). Un diagramme en bâtons illustre ces résultats (Figure 2).

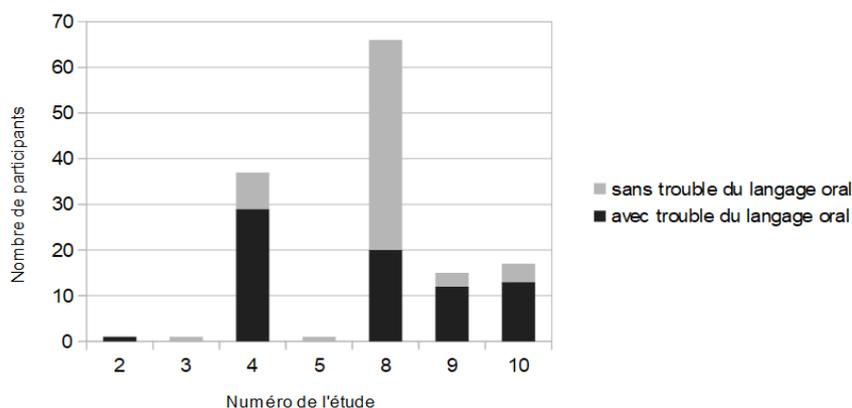


Figure 2 – *Distribution des participants avec ou sans trouble du langage oral par étude.*

Dans l'étude de Geoffroy et al. (2021) s'intéressant aux enfants avec un SN présentant un trouble du spectre de l'autisme, un retard dans les étapes de développement du langage est relevé. En effet, les premiers mots sont apparus après 2 ans pour 54,5% des participants et les premières phrases après 3 ans pour 63,6% des participants.

Dans l'étude numéro 4 (Lazzaro et al., 2020), la moitié des participants manifeste un profil semblable aux personnes avec un Trouble Développementnel du Langage (TDL), c'est-à-dire un trouble du langage sans handicap intellectuel associé, 29% présentent un profil de retard global du développement (trouble du langage avec handicap intellectuel), 19% un profil développemental « typique » (sans trouble du langage ni handicap intellectuel), et 3% (1 enfant) un handicap intellectuel sans trouble du langage.

Dans l'étude de Pierpont et al. (2018), les enfants atteints du SN expriment davantage de déficits neuropsychologiques que les enfants du groupe contrôle, avec notamment de plus faibles compétences en langage oral.

Dans l'étude de Pierpont, Pierpont et al. (2010), les participants âgés de moins de 7 ans présentent plus de difficultés dans les domaines de la motricité et de la vie quotidienne que dans les domaines de la communication et de la socialisation (p -value < 0,001). De plus, les compétences de communication et de socialisation ne diffèrent pas significativement par rapport à la norme (p > 0,20). Cependant, à partir de 7 ans, l'inégalité significative entre les domaines de la communication, de la vie quotidienne et de la socialisation n'est pas retrouvée (p = 0,315).

Dans l'étude numéro 8 (Pierpont, Weismer, et al., 2010), les compétences en langage oral des participants atteints du SN sont significativement inférieures à la norme (p < 0,001). Le pourcentage d'individus présentant un trouble du langage est similaire pour le groupe d'enfants d'âge préscolaire (29%) et d'âge scolaire (31%). Il n'y a pas de différences significatives des résultats entre les sujets de sexe masculin et féminin (p > 0,05). La majorité des participants diagnostiqués avec un trouble du langage présente également un

trouble du développement intellectuel avec un score en cognition non verbale inférieur à la moyenne (85%). Seulement trois individus, soit 5% de l'échantillon total, présentent un profil semblable aux personnes avec un TDL, c'est-à-dire un déficit significatif du langage malgré des compétences intellectuelles dans la norme. Ainsi, les scores de langage et les scores de quotient intellectuel non verbal sont fortement corrélés ($r = 0,725$, $p < 0,001$). Les compétences en mémoire phonologique et, plus modérément, la perception auditive, l'articulation et la dextérité motrice, présentent également des corrélations avec les compétences en langage. Un faible niveau en langage oral est corrélé à un plus grand risque de présenter des difficultés dans le langage écrit ($r = 0,51$, $p < 0,001$). En matière de génotype, le groupe avec une mutation *SOS1* obtient des résultats significativement meilleurs en langage oral par rapport au groupe avec une mutation *PTPN11* ($p < 0,05$). Cependant, un effet de médiation lié aux capacités cognitives significativement plus élevées chez les individus avec une mutation *SOS1* est démontré. Les deux participants porteurs d'une mutation *RAFI* et d'une mutation *BRAF* obtiennent des scores de langage dans la moyenne qui ne diffèrent pas de manière significative avec ceux des autres participants ($p = 0,93$ avec *PTPN11*, $p = 0,91$ avec *SOS1*). Une forte variabilité des résultats est observée au sein même des différents groupes.

Dans l'étude 9 (Selås, 2024), la moyenne des résultats des participants aux tests de langage est inférieure à la norme. Une variabilité inter et intra-individuelle est notée avec 4 participants ayant de bons résultats de manière homogène, 8 participants ayant de faibles résultats de manière homogène, et 4 participants ayant des résultats inconsistants avec la démarcation de forces et de faiblesses dans les différents domaines du langage.

Dans l'étude 10 (Selås & Helland, 2016), les participants avec un SN ont des compétences en langage significativement plus faibles que le groupe contrôle ($p < 0,001$).

Trois études de cas examinent de manière détaillée des individus porteurs d'un SN avec différents génotypes. Pour un adolescent porteur d'une mutation *PTPN11* sans déficit auditif ni intellectuel, un grave trouble du langage oral et des sons de la parole a été diagnostiqué très tôt, avec un suivi orthophonique entrepris à 18 mois, puis un trouble de l'apprentissage ciblant la lecture (Hall-Mills & Marante, 2021). Chez un garçon de 7 ans avec une mutation *SOS1* sans handicap intellectuel, un développement typique du langage est observé, avec des scores moyens à élevés dans les domaines de la phonologie, du lexique et de la morphosyntaxe (Kaczan et al., 2019). Pour un garçon de 3 ans porteur d'une mutation *RAFI* sans déficit d'audition et avec un antécédent de trouble de l'oralité alimentaire, un bon développement du langage oral sans retard des premières acquisitions (vocalisations, premiers mots et phrases...) est relevé (Martínez Planelló et al., 2018).

III.5.2. Focus sur la phonétique et la phonologie :

Pour ce qui est des troubles des sons de la parole en lien avec une atteinte de la phonologie ou de l'articulation chez les enfants et adolescents présentant un SN, 3 études transversales relèvent des prévalences de 70%, avec 26 participants atteints sur 37 (Lazzaro et al., 2020), de 20%, avec 13 participants atteints sur 66 (Pierpont, Weismer, et al., 2010), et de 13%, avec 2 participants atteints sur 16 (Selàs, 2024). Dans les études de cas, il est relevé 1 individu affecté (Hall-Mills & Marante, 2021) et 2 individus au développement de la parole typique (Kaczan et al., 2019 ; Martínez Planelló et al., 2018). Un diagramme en bâtons présente ces différents résultats (Figure 3).

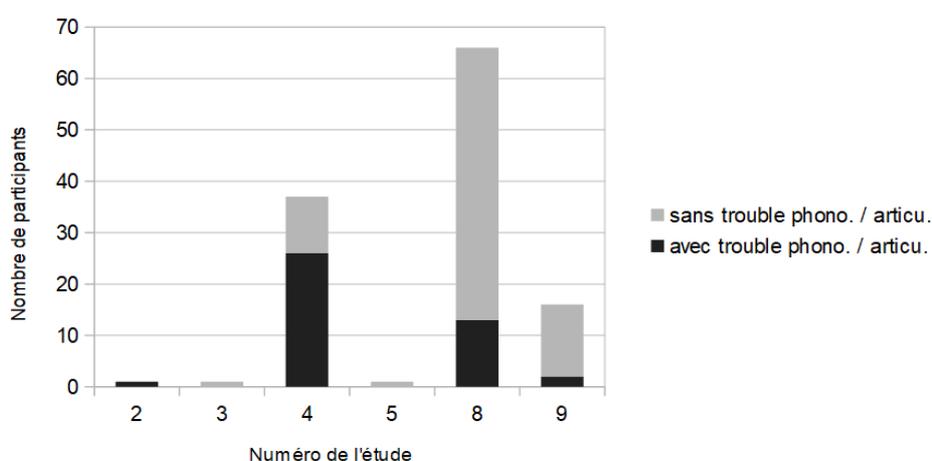


Figure 3 – *Distribution des participants présentant ou non un trouble phonologique ou de l'articulation par étude.*

Dans l'étude numéro 4 (Lazzaro et al., 2020), des troubles de l'élocution fréquents sont donc constatés, avec 70% de la cohorte présentant un trouble phonologique isolé ou combiné à d'autres difficultés dans le langage oral.

Dans l'étude 8 (Pierpont, Weismer, et al., 2010) menée aux États-Unis, la majorité des participants n'a pas de difficultés significatives d'articulation. Cependant, les troubles de l'articulation sont tout de même significativement plus fréquents que la norme ($p < 0,01$). Les participants obtiennent des résultats significativement moins bons au test ciblant l'articulation quand ils ont de mauvais résultats au test auditif ($p < 0,001$). L'âge moyen des sujets avec un défaut d'articulation ne diffère pas significativement de l'âge moyen des sujets non affectés ($p = 0,98$). Les sons produits avec le plus d'erreurs (c'est-à-dire avec des erreurs relevées pour 15% des participants) comprennent les groupes de consonnes en début de mots, les liquides en début de mots et les fricatives en milieu et fin de mots. En revanche, les occlusives et les nasales sont produites avec plus de précision (moins de 6% des participants ont produit des erreurs).

Dans l'étude norvégienne numéro 9 (Selås, 2024), deux participants ont des difficultés d'articulation les rendant parfois inintelligibles. Leurs difficultés principales concernent les groupes consonantiques, avec en conséquence la mise en place de processus de simplification (transformation de la structure CCV en structure CVC, omission d'une consonne du cluster...).

Dans l'étude norvégienne de Selås et Helland (2016), le score en phonologie et fluence des participants avec un SN est significativement plus faible que pour le groupe contrôle ($p < 0,05$).

III.5.3. Focus sur le lexique et la morphosyntaxe en expression et en réception :

L'expression lexicale : Dans l'étude de Lazzaro et al. (2020), l'épreuve avec le plus de réussite est celle d'expression lexicale, avec 11% des participants obtenant un score pathologique (4 sur 37 participants).

L'expression morphosyntaxique : Dans l'étude de Lazzaro et al. (2020), l'épreuve avec le moins de réussite est celle d'expression morphosyntaxique, avec 44% des participants obtenant un score pathologique (12 sur 27 participants). Dans l'étude de Selås (2024), 21% présentent des résultats inférieurs à la norme (3 sur 14 participants). Cependant, le score moyen de la cohorte est meilleur que celui de la norme, démontrant une grande variabilité des résultats. Dans l'étude de Selås et Helland (2016), le score des participants avec un SN est significativement plus faible que le groupe témoin ($p < 0,05$).

La réception lexicale : Dans l'étude de Lazzaro et al. (2020), 32% des participants obtiennent un score pathologique en réception lexicale (12 sur 37 participants). Dans l'étude de Selås (2024), 69% obtiennent des scores inférieurs à la norme (11 sur 16 participants), et le score moyen de la cohorte est également inférieur à la norme.

La réception morphosyntaxique : Dans l'étude de Lazzaro et al. (2020), 30% des participants obtiennent un score pathologique en réception morphosyntaxique (11 sur 37 participants). Le niveau de quotient intellectuel non verbal a une corrélation significative uniquement avec le niveau de réception morphosyntaxique ($r = 0,56$, $p = 0,002$). Dans l'étude de Selås (2024), 56% obtiennent des scores inférieurs à la norme (9 sur 16 participants), avec un score moyen de la cohorte également inférieur à la norme.

Comparaison du lexique et de la morphosyntaxe : Dans l'étude de Lazzaro et al. (2020), l'épreuve avec le moins de réussite est celle d'expression syntaxique et l'épreuve avec le plus de réussite celle d'expression lexicale. Dans l'étude de Pierpont, Weismer, et al. (2010), il n'y a pas de différences significatives entre les performances lexicales et

syntaxiques, que ce soit sur le versant expressif comme réceptif, pour les enfants âgés de 4 à 9 ans. Cependant, chez les enfants âgés de 9 à 17 ans, les performances en expression syntaxique sont significativement meilleures que les performances en expression lexicale. Dans l'étude de Selås (2024), les résultats obtenus en réception lexicale et syntaxique sont corrélés, à l'exception de 3 participants ayant des scores nettement plus élevés en réception lexicale et de 3 participants ayant des scores nettement plus élevés en réception syntaxique. Ainsi, seuls 2 individus obtiennent des scores dans la norme aux deux tests. Les courbes de tendance indiquent une diminution des difficultés avec l'âge.

Comparaison de l'expression et de la réception : Dans l'étude de Pierpont, Pierpont, et al. (2010), les scores aux tâches langagières réceptives sont significativement plus élevés que les scores aux tâches expressives ($p < 0,01$) pour les enfants de 1 à 6 ans. Cependant, dans le groupe des enfants de 7 à 24 ans, aucune différence significative n'est observée entre le langage expressif et réceptif ($p = 0,43$). Ainsi, les scores de différence entre les deux versants montrent une corrélation négative significative avec l'âge ($r = -0,34$, $p < 0,01$). Dans l'étude de Pierpont, Weismer, et al. (2010), les compétences en langage réceptif sont légèrement inférieures aux compétences expressives, mais la différence entre ces domaines n'est pas significative ($p = 0,23$). En s'intéressant à chaque individu, la majorité (76%) ne montre pas de différence significative entre les deux versants, 6 participants (9%) ont des compétences réceptives significativement meilleures et 10 participants (15%) ont des compétences expressives significativement meilleures par rapport à une p-value de 0,05. Les individus avec des compétences expressives plus élevées que les réceptives obtiennent des résultats globalement plus élevés aux évaluations du langage que ceux avec la tendance opposée. Dans l'étude de Selås (2024), les 3 participants ayant de faibles résultats en expression syntaxique ont également de faibles résultats en réception syntaxique. Parmi les 4 participants ayant les meilleurs résultats en expression syntaxique, 3 ont également de bons résultats en réception syntaxique.

III.5.4. Focus sur la pragmatique :

Pour ce qui est des troubles de la pragmatique chez les enfants et adolescents avec un SN, 2 études relèvent des prévalences de 40%, avec 26 participants atteints sur 65 (Pierpont, Weismer, et al., 2010), et de 41%, avec 7 participants atteints sur 17 (Selås & Helland, 2016). Un diagramme en bâtons présente ces différents résultats (Figure 3).

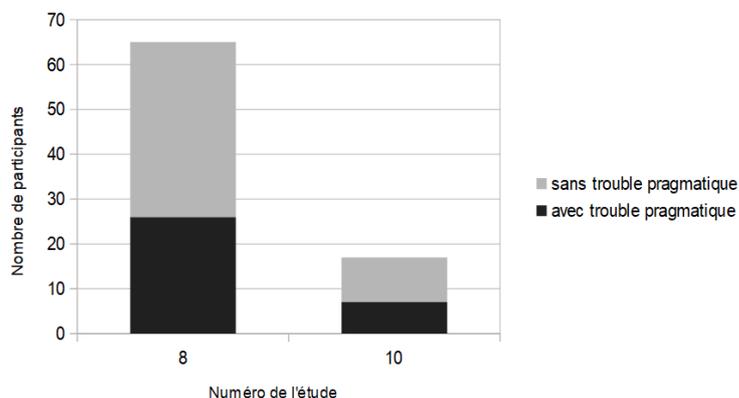


Figure 4 – *Distribution des participants avec ou sans trouble de la pragmatique par étude.*

Dans l'étude de Pierpont et al. (2018), les enfants atteints du SN présentent des scores inférieurs en pragmatique du langage par rapport à leur fratrie sans SN. Les résultats de la régression linéaire montrent que les compétences langagières pragmatiques sont de puissants prédicteurs des compétences sociales, contrairement aux compétences structurelles du langage. Dans l'étude, la sévérité des difficultés pragmatiques chez les enfants atteints du SN est liée à la sévérité des déficits dans les compétences sociales.

Dans l'étude numéro 8 (Pierpont, Weismer, et al., 2010), 21% des sujets de sexe féminin présentent un trouble de la pragmatique, contre 56% des sujets de sexe masculin. Ainsi, les garçons sont significativement plus susceptibles de présenter un trouble de la pragmatique du langage par rapport aux filles ($p < 0,01$).

Dans l'étude numéro 10 (Selås & Helland, 2016), les scores aux tests des différents composants de la pragmatique (initiation de la conversation, langage stéréotypé, utilisation du contexte et communication non verbale) des participants avec un SN ne présentent pas de différences significatives par rapport au groupe témoin. Cependant, pour la compétence globale de pragmatique, une différence statistiquement significative est relevée ($p < 0,001$).

IV. DISCUSSION :

L'objectif de l'étude était de déterminer comment s'expriment les troubles du langage oral chez les enfants et adolescents atteints du syndrome de Noonan. Plusieurs questions ont été soulevées concernant la démarcation d'un éventuel profil langagier spécifique, l'impact des différentes comorbidités, ou encore le rapprochement avec un Trouble Développementale du Langage sans condition biomédicale connue. Afin d'y répondre, une revue systématique de la littérature scientifique de ces quinze dernières années a été réalisée en suivant les recommandations PRISMA (Page et al., 2021). Ainsi, sur les 137 articles étudiés, 10 ont été sélectionnés puis analysés.

IV.1. Les troubles du langage oral dans le syndrome de Noonan :

La prévalence du Trouble Développementale du Langage, c'est-à-dire sans condition biomédicale ne pouvant l'expliquer, est de 7,58% (Norbury et al., 2016). Dans le cadre d'un trouble du langage associé au SN, les prévalences varient de 30% (Pierpont, Weismer, et al., 2010) à environ 80% (Lazzaro et al., 2020 ; Selås, 2024 ; Selås & Helland, 2016). Ces résultats confirment donc l'hypothèse selon laquelle les troubles du langage oral sont plus fréquents dans la population avec SN que dans la population générale. Une surveillance attentive du bon développement du langage oral est donc primordiale, avec la mise en place d'une évaluation et d'un suivi orthophonique si nécessaire.

Dans la population générale, être de sexe masculin est associé à un risque statistiquement plus élevé de présenter un Trouble Développementale du Langage oral (Rudolph, 2017). Cette variation de la prévalence par rapport au sexe ne semble pas se retrouver dans la population avec SN (Pierpont, Weismer, et al., 2010).

En examinant la relation entre les troubles du langage oral et les comorbidités présentées chez les personnes avec un SN, plusieurs facteurs émergent. Tout d'abord, parmi les individus présentant un trouble du langage, 38% à 85% présentent également un handicap intellectuel (Lazzaro et al., 2020 ; Pierpont, Weismer, et al., 2010). Il est essentiel de noter qu'un handicap intellectuel, défini par un quotient intellectuel inférieur à 70, est retrouvé pour environ 20% des personnes atteintes du SN (Edouard, 2021). Ce potentiel facteur de risque doit donc être considéré, bien que les troubles du langage oral et le handicap intellectuel ne soient pas intrinsèquement liés (Marrus & Hall, 2017). Des individus atteints du SN peuvent présenter un trouble du langage sans handicap intellectuel, ou à l'inverse un handicap intellectuel sans trouble du langage. Ensuite, la présence d'une déficience auditive peut également être corrélée au développement d'un retard de langage (Pierpont, Weismer, et al., 2010), comme cela a été constaté dans la population générale (Samelli et al., 2017). Des déficiences auditives, principalement associées à une surdité de transmission secondaire à des otites, sont observées pour environ 30% des personnes atteintes du SN, ce qui en fait un facteur non négligeable (Edouard, 2021). Enfin, une prévalence de 15% des troubles du spectre de l'autisme est relevée dans la population avec SN (Richards et al., 2015). Or, dans le cadre d'un trouble du spectre de l'autisme non associé avec un SN, près de 63% des enfants présentent un trouble du langage oral à l'âge de 8 ans (Levy et al., 2010). Cette comorbidité peut donc être corrélée au risque de développer un trouble du langage oral (Geoffroy et al., 2021). Ainsi, il est

crucial de surveiller le développement du langage oral des enfants avec un SN, notamment pour ceux ayant un handicap intellectuel, une déficience auditive ou un trouble du spectre de l'autisme. De même, il est essentiel de prendre en compte ces trois facteurs pour les enfants atteints du SN et de troubles du langage, notamment en les orientant vers des professionnels compétents pouvant les évaluer et en adaptant la prise en soin.

Une analyse des différents génotypes révèle que les enfants porteurs d'une mutation *SOSI* (la deuxième mutation la plus courante) tendent à présenter des troubles du langage oral moins sévères que ceux porteurs d'une mutation *PTPN11* (la mutation la plus fréquente). Les individus porteurs de la mutation *PTPN11* sont également plus susceptibles de présenter un handicap intellectuel prononcé, ce qui pourrait expliquer cette différence (Pierpont, Weismer, et al., 2010).

Toutefois, il faut souligner qu'une grande variabilité inter-individuelle du profil langagier est observée, même parmi les personnes présentant un génotype similaire (Pierpont, Weismer, et al., 2010 ; Selås, 2024).

IV.2. Focus sur la phonétique et la phonologie :

En examinant les troubles des sons de la parole touchant la phonologie et l'articulation dans le SN, des prévalences allant de 13 à 20% (Pierpont, Weismer, et al., 2010 ; Selås, 2024) et jusqu'à 70% (Lazzaro et al., 2020) sont observées. Ces chiffres, dont la variation est à relativiser du fait de l'hétérogénéité méthodologique des études, confirment l'hypothèse selon laquelle ces troubles seraient plus fréquents chez les enfants atteints d'un SN par rapport à la population générale (Selås & Helland, 2016). Ces difficultés peuvent persister à différents stades du développement de l'enfant, allant donc au-delà d'un simple retard de parole (Pierpont, Weismer, et al., 2010).

Les principales erreurs d'articulation ciblent les fricatives et les groupes consonantiques, avec l'utilisation de processus phonologiques simplificateurs (Pierpont, Weismer, et al., 2010 ; Selås, 2024). Ce sont des erreurs typiques qui se retrouvent bien plus tôt dans le développement du jeune enfant tout-venant (McLeod et al., 2001). Cela souligne un décalage dans les étapes du développement de la parole de certains enfants avec un SN.

Il faut rappeler qu'un déficit auditif est un facteur de risque de retard dans le développement de la parole, ce qui ne doit pas être négligé (Pierpont, Weismer, et al., 2010 ; Samelli et al., 2017). Ainsi, surveiller de près l'audition des enfants atteints d'un SN est crucial, en particulier en cas de suspicion d'un trouble de la parole.

IV.3. Focus sur le lexique et la morphosyntaxe en expression et en réception :

En étudiant les versants expressif et réceptif du langage, des performances très variables sont observées. Un déficit des compétences expressives plus prononcé que celui des compétences réceptives est parfois constaté, et inversement (Lazzaro et al., 2020 ; Pierpont, Pierpont, et al., 2010 ; Pierpont, Weismer, et al., 2010 ; Selås, 2024). Cependant, cette disparité semble diminuer avec l'âge, conduisant majoritairement à une homogénéité des performances entre les deux versants.

En ce qui concerne les compétences lexicales et morphosyntaxiques, les études révèlent des résultats inter et intra-individuels très variables, ne permettant pas de dégager une tendance claire. Certains enfants présentent des compétences lexicales inférieures à leurs compétences morphosyntaxiques, tandis que d'autres affichent le profil inverse, ou encore des résultats homogènes. Ainsi, aucune atteinte ne ciblant spécifiquement l'un de ces domaines du langage n'est observée. Cependant, la réception syntaxique semble être le domaine le plus fortement corrélé au quotient intellectuel non verbal (Lazzaro et al., 2020).

Dans la population avec un Trouble Développementale du Langage, sans condition biomédicale connue, des profils cliniques très variés sont également retrouvés. Cependant, le langage expressif est souvent plus affecté que le langage réceptif, et les compétences morphosyntaxiques sont généralement plus affectées que les compétences lexicales. Cette tendance, qui peut se retrouver dans certaines maladies génétiques comme la trisomie 21, ne semble pas s'observer pour le SN (Laws & Bishop, 2003).

IV.4. Focus sur la pragmatique :

Dans la population atteinte d'un SN, une prévalence d'environ 40% des troubles de la pragmatique du langage est relevée (Pierpont, Weismer, et al., 2010 ; Selås & Helland, 2016). Ainsi, deux personnes sur cinq rencontrent des difficultés dans l'utilisation fonctionnelle et contextuelle du langage pour communiquer efficacement avec autrui. Ces troubles affectent davantage les individus de sexe masculin (56%) que de sexe féminin (21%), avec un sexe-ratio d'environ 2,67 hommes pour 1 femme (Pierpont, Weismer, et al., 2010).

Les compétences en pragmatique, contrairement aux compétences structurelles du langage, sont un puissant prédicteur des compétences sociales. Une évaluation et une intervention thérapeutique ciblant la pragmatique sont donc primordiales chez les personnes présentant des difficultés sociales, et vice versa (Pierpont et al., 2018).

De plus, environ 15% des personnes atteintes d'un SN ont une comorbidité avec un trouble du spectre de l'autisme (Richards et al., 2015). Or, les difficultés langagières présentées par les personnes avec un trouble du spectre de l'autisme touchent principalement la pragmatique et la sémantique. Des difficultés à rester sur un sujet d'intérêt commun, des changements brusques de sujet, le non-respect des tours de parole et une propension au monologue sont notamment retrouvées (Hage et al., 2022).

IV.5. Limites de l'étude :

Plusieurs limites doivent être prises en compte lors de l'interprétation des résultats.

Tout d'abord, des limites méthodologiques peuvent être identifiées quant à l'élaboration même de la revue systématique. Malgré les efforts déployés pour sélectionner rigoureusement les études à inclure dans la revue systématique, il demeure possible que des biais de sélection aient affecté la représentativité des résultats. La possibilité d'un biais de publication doit également être envisagée. De plus, bien que les processus de sélection, d'évaluation, d'extraction et de synthèse des données aient été effectués par une première personne, puis vérifiés par une seconde afin de renforcer la fiabilité des résultats en minimisant les erreurs et biais potentiels, l'idéal aurait été que ces tâches soient réalisées par deux personnes indépendantes.

Ensuite, il convient de considérer les limitations inhérentes aux articles sélectionnés dans la revue systématique. En effet, le type des études incluses est associé à un faible niveau de preuve, bien que nuancé par une qualité méthodologique interne relativement bonne. Les études transversales permettent d'offrir une exploration préliminaire des associations potentielles entre les variables, d'estimer des prévalences et d'identifier les lacunes dans la recherche afin de proposer des pistes de recherche future. Cependant, ces types d'études ne permettent pas d'établir des relations de cause à effet en raison de leur nature observationnelle, et le manque de contrôle sur les variables peut limiter la capacité à tirer des conclusions robustes. Les études de cas peuvent aussi être sujettes à des biais de sélection, car elles se concentrent sur des cas spécifiques qui peuvent ne pas être représentatifs de la population générale. En outre, l'hétérogénéité des études incluses en termes de méthodologie, de populations étudiées et de mesures utilisées, peut limiter la comparabilité des résultats et la généralisation des conclusions à d'autres populations ou contextes. Les biais potentiels associés à l'inclusion de trois études du même auteur doivent également être considérés.

En tenant compte de ces limitations, il est essentiel d'aborder les résultats avec prudence et de reconnaître la nécessité de recherches supplémentaires pour approfondir la compréhension sur l'expression des troubles du langage oral dans le SN.

IV.6. Conclusion :

En conclusion, cette étude offre une analyse approfondie de l'expression des troubles du langage oral chez les enfants et adolescents atteints du SN, facilitant ainsi un diagnostic et une intervention efficaces.

Tout d'abord, l'étude met en évidence une prévalence accrue des troubles du langage oral chez les individus atteints du SN par rapport à la population générale. Cette constatation appuie l'importance d'une surveillance attentive du bon développement du langage chez ces enfants, avec de la prévention et l'accès à une évaluation et une prise en soin orthophonique précoces et adaptées.

De plus, l'analyse des données révèle des associations significatives entre les troubles du langage oral et diverses comorbidités, telles que le handicap intellectuel, les déficiences auditives et les troubles du spectre de l'autisme. Ces corrélations soulignent l'importance de prendre en compte ces facteurs lors de l'évaluation et de la prise en soin des troubles du langage chez les personnes atteintes du SN.

En explorant les différents aspects du langage oral, tels que la phonologie et l'articulation, le lexique, la morphosyntaxe et la pragmatique, cette étude donne une meilleure compréhension des déficits spécifiques rencontrés par les individus atteints du SN. Par ailleurs, l'étude met en évidence une grande variabilité inter-individuelle dans leurs profils langagiers, soulignant la nécessité d'une approche individualisée.

En termes de perspectives cliniques et scientifiques, l'étude soulève des questions importantes, notamment concernant l'évaluation précoce, l'identification des facteurs de risque tels que le génotype et les comorbidités, ainsi que l'exploration des mécanismes biologiques et neurologiques sous-jacents aux troubles du langage oral dans le SN. Des études futures pourraient se concentrer sur l'efficacité d'une intervention orthophonique précoce et ciblée pour cette population.

Ainsi, cette revue systématique contribue à la compréhension de l'expression des troubles du langage oral dans le syndrome de Noonan, tout en soulignant la nécessité de recherches supplémentaires pour un diagnostic et une prise en soin plus adaptés.

REMERCIEMENTS :

Je remercie mes directrices de mémoire, Florence PARMENTIER et Louise CARPENTIER, qui ont cru en moi et m'ont permis d'aller au bout de la réalisation de ce projet de cœur.

Je remercie mon rapporteur de mémoire Ioël DETTON, Président de l'Association Noonan, qui m'a encouragée dans la réalisation de ce projet et m'a fourni de nombreux contacts et ressources.

Je vous remercie vous qui avez lu ces quelques pages qui, je l'espère, auront pu vous éclairer sur le syndrome de Noonan.

Je remercie ma famille et mes ami(e)s qui m'ont supportée (dans les deux sens du terme !) pendant toutes ces années, et notamment pendant la réalisation de ce mémoire, symbole de la concrétisation de mes années d'études. Une pensée toute particulière notamment à mes parents, mes sœurs et mon beau-frère, ma tante Isabelle, ma grand-mère et tant d'autres personnes qui me sont chères.

Je dédie ce projet à mon neveu Arthur.

« Aucune maladie n'est trop rare pour ne pas mériter attention.

Les maladies rares sont rares, mais les malades nombreux. »

Orphanet

BIBLIOGRAPHIE :

- Carcavilla, A., Suárez-Ortega, L., Sánchez, A. R., Gonzalez-Casado, I., Ramón-Krauel, M., Labarta, J. I., Gonzalez, S. Q., Galán, I. R., & López-Siguero, J. P. (2020). Noonan syndrome: genetic and clinical update and treatment options. *Anales de Pediatría*, 93(1), 61.e1-61.e14. <https://doi.org/10.1016/j.anpede.2020.04.009>
- Edouard, T. (2021). Le syndrome de Noonan. *Perfectionnement en Pédiatrie*, 4(4), 327-333. <https://doi.org/10.1016/j.perped.2021.09.001>
- Foy, A. M. H., Hudock, R. L., Shanley, R., & Pierpont, E. I. (2022). Social behavior in RASopathies and idiopathic autism. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 14(1). <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09414-w>
- Geoffray, M., Falissard, B., Green, J., Kerr, B., Evans, D. G., Huson, S., Burkitt-Wright, E., & Garg, S. (2021). Autism Spectrum Disorder Symptom Profile Across the RASopathies. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.585700>
- Hage, S. V. R., Sawasaki, L. Y., Hyter, Y., & Fernandes, F. D. M. (2022). Social Communication and pragmatic skills of children with Autism Spectrum Disorder and Developmental Language Disorder. *CoDAS*, 34(2). <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20212021075>
- Hall-Mills, S., & Marante, L. (2021). Text Structure Strategy for Expository Reading Comprehension: Case Study With an Adolescent With Noonan Syndrome. *Perspectives of the ASHA Special Interest Groups*, 6(3), 520-530. https://doi.org/10.1044/2021_persp-20-00272

- HAS. (2013). *État des lieux. Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique*. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2013-06/etat_des_lieux_niveau_preuve_gradation.pdf
- Kaczan, T., Śmigiel, R., Kazimierska-Zajac, M., Dymarek, R., & Rosińczuk, J. (2019). Neurodevelopmental Stimulation of a Child with a Noonan Syndrome with a Non-Frequent Mutation in RAF1 Gene – Case Report. *The Journal of Neurological and Neurosurgical Nursing*, 8(2), 78-85. <https://doi.org/10.15225/pnn.2019.8.2.5>
- Laws, G., & Bishop, D. V. M. (2003). A Comparison of Language Abilities in Adolescents With Down Syndrome and Children With Specific Language Impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 46(6), 1324-1339. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2003/103\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2003/103))
- Lazzaro, G., Caciolo, C., Menghini, D., Cumbo, F., Digilio, M. C., Capolino, R., Zampino, G., Tartaglia, M., Vicari, S., & Alfieri, P. (2020). Defining language disorders in children and adolescents with Noonan Syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 8(4), e1069. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1069>
- Levy, S. E., Giarelli, E., Lee, L., Schieve, L. A., Kirby, R. S., Cunniff, C., Nicholas, J., Reaven, J., & Rice, C. E. (2010). Autism Spectrum Disorder and Co-occurring Developmental, Psychiatric, and Medical Conditions Among Children in Multiple Populations of the United States. *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics*, 31(4), 267-275. <https://doi.org/10.1097/dbp.0b013e3181d5d03b>

Marrus, N., & Hall, L. (2017). Intellectual Disability and Language Disorder. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 26(3), 539-554.

<https://doi.org/10.1016/j.chc.2017.03.001>

Martínez Planelló, A., Sotillo, M., & Rodríguez-Santos, F. (2018). Cognitive profile of a child with SOS1 mutation in Noonan syndrome. *Neurología*, 33(2), 137-138.

<https://doi.org/10.1016/j.nrleng.2016.01.005>

McLeod, S., van Doorn, J., & Reed, V. A. (2001). Normal Acquisition of Consonant Clusters. *American Journal of Speech-Language Pathology*, 10(2), 99-110.

[https://doi.org/10.1044/1058-0360\(2001/011\)](https://doi.org/10.1044/1058-0360(2001/011))

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D. G., & The PRISMA Group. (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Medicine*, 6(7), e1000097.

<https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1000097>

Moola, S., Munn, Z., Tufanaru, C., Aromataris, E., Sears, K., Sfetcu, R., Currie, M., Qureshi, R., Mattis, P., Lisy, K., & Mu, P. F. (2020). Chapter 7: Systematic reviews of etiology and risk. *JBI Manual for Evidence Synthesis*.

<https://synthesismanual.jbi.global>

Norbury, C. F., Gooch, D., Wray, C., Baird, G., Charman, T., Simonoff, E., Vamvakas, G., & Pickles, A. (2016). The impact of nonverbal ability on prevalence and clinical presentation of language disorder: evidence from a population study. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(11), 1247-1257.

<https://doi.org/10.1111/jcpp.12573>

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *PLoS Medicine*, *18*(3), e1003583. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003583>

Pierpont, E. I., Hudock, R. L., Foy, A. M., Semrud-Clikeman, M., Pierpont, M. E., Berry, S. A., Shanley, R., Rubin, N., Sommer, K., & Moertel, C. L. (2018). Social skills in children with RASopathies: a comparison of Noonan syndrome and neurofibromatosis type 1. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, *10*(21). <https://doi.org/10.1186/s11689-018-9239-8>

Pierpont, E. I., Pierpont, M. E., Mendelsohn, N. J., Roberts, A. E., Tworog-Dube, E., Rauen, K. A., & Seidenberg, M. S. (2010). Effects of germline mutations in the Ras/MAPK signaling pathway on adaptive behavior: Cardiofaciocutaneous syndrome and Noonan syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *152A*(3), 591-600. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33268>

Pierpont, E. I., Weismer, S. E., Roberts, A. E., Tworog-Dube, E., Pierpont, M. E., Mendelsohn, N. J., & Seidenberg, M. S. (2010). The Language Phenotype of Children and Adolescents With Noonan Syndrome. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *53*(4), 917-932. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2009/09-0046\)](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2009/09-0046))

Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J., & Oliver, C. (2015). Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and

meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, 2(10), 909-916

[https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(15\)00376-4](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(15)00376-4)

Rudolph, J. M. (2017). Case History Risk Factors for Specific Language Impairment: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American Journal of Speech-language Pathology*, 26(3), 991-1010. https://doi.org/10.1044/2016_ajslp-15-0181

Samelli, A. G., Rondon-Melo, S., Rabelo, C. M., & Molini-Avejonas, D. R. (2017). Association between language and hearing disorders – risk identification. *Clinics*, 72(4), 213-217. [https://doi.org/10.6061/clinics/2017\(04\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2017(04)04)

Selås, M. (2024). Language profiles in Noonan Syndrome – A multiple case study. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 1-15. <https://doi.org/10.1080/02699206.2023.2298976>

Selås, M., & Helland, W. A. (2016). Pragmatic language impairment in children with Noonan syndrome. *Clinical Linguistics & Phonetics*, 30(11), 899-910. <https://doi.org/10.1080/02699206.2016.1188422>

Shaw, A. C., Kalidas, K., Crosby, A. H., Jeffery, S., & Patton, M. A. (2006). The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Archives of Disease in Childhood*, 92(2), 128-132. <https://doi.org/10.1136/adc.2006.104547>

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*, j4008. <https://doi.org/10.1136/bmj.j4008>

Annexe A : Capture d'écran du logiciel Rayyan.

Language disorders in Noonan syndrome: A systematic review 2

Overview Review Data Screening

Showing 141 Articles

Filter by Inclusion

All Articles	141
Undecided	0
Excluded	131
Maybe	0
Included	10

The most important problems and needs of rasopathy patients in children and adolescents with Noonan syndrome: A systematic review
Date: 2023-07-01
Tiemens, Dagmar K.; Kleimeier, Lotte; Leenders, Erika; Wingbermühl, Erika; Piccini, Giorgia; Caciolo, Cristina; Perrino, Francesca; Caciolo, Cristina; Piccini, Giorgia
Multiple reasons

Behavioral profile in [RASopathies]
Date: 2014-04-01
Allieri, Paolo; Piccini, Giorgia; Caciolo, Cristina; Perrino, Francesca; Caciolo, Cristina; Piccini, Giorgia
Intervention

Noonan [Syndrome] - [GeneReviews][®]
Date: 1993-01-01
Roberts, Amy E.
Pauline

The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome: A systematic review
Date: 2010-08-01
Pierpont, Elizabeth L.; Ellis Weismer, Susan; Roberts, Amy E.; Tworog-Koopa, Anna; Roberts, Amy E.; Ellis Weismer, Susan
Pauline

Impaired communication ability in [SOX1] syndrome: [Journal] of [Disability] [Research]
Pauline **title/abstract**

Abstract:
Background: Speech and language skills are important for social interaction and learning. This study characterised the communication abilities of verbal individuals with SOX1 syndrome using a standardised parent/carer questionnaire, the Children's Communication Checklist (CCC-2). Method: Thirteen parent/carer of verbal individuals (aged 5–19 years) diagnosed with SOX1 syndrome completed the CCC-2. In order to contextualise findings, responses were compared to norms and to data from Noonan syndrome, a relatively well-known genetic diagnosis associated with communication impairment. Results: For all individuals, the CCC-2 composite score indicated significant communication difficulties. Language communication impairment (speech, syntax, semantics and coherence), pragmatic language (inappropriate initiation, stereotyped language use of context and non-verbal communication) and autistic features (social relations and interests) scores were lower than typically developing norms. Subscale comparisons revealed relative difference in use of context compared to other pragmatic domains (stereotyped language and inappropriate initiation). Individual scores showed substantial variation, particularly in regard to language structure profile. Differences were more pronounced than for Noonan syndrome, specifically in domains of speech, syntax, non-verbal communication and social relations. Conclusions: SOX1 syndrome is associated with communication impairment. It is important to assess communication abilities as part of the management of individuals with SOX1 syndrome and understand individual strengths and difficulties in order to provide targeted support.

Publication Types:
Journal Article.

Topics:
Aptitude, Autistic Disorder -- Symptoms, Caregiver Attitudes, Checklists, Communicative Disorders -- Risk Factors, Comparative Studies, Funding Source, Hereditary Diseases, Human, Interpersonal Relations, Language, Language Development, Mental Disorders Diagnosed in Childhood, Mental Disorders Diagnosed in Childhood -- Therapy, Parental Attitudes, Questionnaires, Verbal Behavior -- Evaluation.

Upgrade

Search

PICO Auto Scroll Blind On Compute Ratings

Home My Library Archived Reviews Active Reviews View All Reviews Create New Review Language disord... Teams What's New in Ra...

Annexe B : Grilles d'extraction des données.

Tableau 2 – Caractéristiques des études sélectionnées.

Numéro	Titre	Auteurs	Date	Pays	Type d'étude
1	Autism Spectrum Disorder Symptom Profile Across the RASopathies	Geoffray et al.	2021	Etats-Unis	Etude transversale comparative
2	Text Structure Strategy for Expository Reading Comprehension: Case Study With an Adolescent With Noonan Syndrome	Hall-Mills et Marante	2021	Etats-Unis	Etude de cas unique
3	Neurodevelopmental Stimulation of a Child with a Noonan Syndrome with a Non-Frequent Mutation in RAF1 Gene – Case Report	Kaczan et al.	2019	Pologne	Rapport de cas
4	Defining language disorders in children and adolescents with Noonan Syndrome	Lazzaro et al.	2020	Italie	Etude transversale
5	Cognitive profile of a child with SOS1 mutation in Noonan syndrome	Martinez Planelló et al.	2018	Espagne	Rapport de cas
6	Social skills in children with RASopathies: a comparison of Noonan syndrome and neurofibromatosis type 1	Pierpont et al.	2018	Etats-Unis	Etude transversale comparative
7	Effects of Germline Mutations in the Ras/MAPK Signaling Pathway on Adaptive Behavior: Cardiofaciocutaneous Syndrome and Noonan Syndrome	Pierpont, Pierpont, et al.	2010	Etats-Unis	Etude transversale comparative
8	The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome	Pierpont, Weismer, et al.	2010	Etats-Unis	Etude transversale
9	Language profiles in Noonan Syndrome - A multiple case study	Selås	2024	Norvège	Etude transversale
10	Pragmatic language impairment in children with Noonan syndrome	Selås et Helland	2016	Norvège	Etude transversale comparative

Tableau 3 – Caractéristiques de la population.

Numéro	Nb de participants	Moyenne d'âge en années	Ecart-type d'âge en années	Âge min.	Âge max.	Nb de Garçons	Nb de Filles	Nb de diagnostics génétiques	Gènes identifiés (nb de participants concernés)
1	11	9,3	NR	4	18	9	2	8	<i>PTPN11</i> (6) / <i>RIT1</i> (1) / <i>SHOC2</i> (1)
2	1	14,6	NA	NA	NA	1	0	1	<i>PTPN11</i> (1)
3	1	0-3 (suivi)	NA	NA	NA	1	0	1	<i>RAFI</i> (1)
4	37	5,72	2,25	3	13	24	13	37	<i>PTPN11</i> (24) / <i>RAFI</i> (4) / <i>SOS1</i> (7) / <i>LZTR1</i> (1) / <i>SHOC2</i> (1)
5	1	7	NA	NA	NA	1	0	1	<i>SOS1</i> (1)
6	39	12,10	2,70	8	16	16	23	34	<i>PTPN11</i> (21) / <i>SOS1</i> (4) / <i>KRAS</i> (3) / <i>RAFI</i> (2) / <i>SHOC2</i> (2) / <i>SOS2</i> (1) / <i>MAP2K1</i> (1)
7	67	8	5,33	1	24	33	34	67	<i>PTPN11</i> (50) / <i>SOS1</i> (11) / <i>RAFI</i> (3) / <i>KRAS</i> (2) / <i>BRAF</i> (1)
8	66	10	4,1	6	18	36	30	41	<i>PTPN11</i> (33) / <i>SOS1</i> (6) / <i>BRAF</i> (1) / <i>RAFI</i> (1)
9	16	10,5	2,8	6	16	11	5	12	<i>PTPN11</i> ou <i>KRAS</i> (12)
10	17	10,2	3,1	6	15	12	5	NR	NR

Avec « Nb » pour nombre, « min. » pour minimum, « max. » pour maximum, « NR » pour non renseigné, « NA » pour non applicable.

Tableau 4 – Evaluation des troubles du langage oral et de ses composants.

Numéro	Méthode d'évaluation	Trouble langage oral		Trouble phonologie/articulation		Trouble lexicale		Trouble syntaxe		Trouble pragmatique	
		Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage	Nombre	Pourcentage
1	Entretien semi-structuré	NR	NR	NE	NE	E : 6	E : 55	E : 7	E : 64	NR	NR
2	Test	1	100	1	100	1	100	1	100	NE	NE
3	Echelle	0	0	0	0	0	0	0	0	NE	NE
4	Tests	29	78	26	70	E : 4 R : 12	E : 11 R : 32	E : 12/27 R : 11	E : 44 R : 30	NE	NE
5	Tests et échelle	0	0	0	0	0	0	0	0	NE	NE
6	Questionnaire	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR	NR
7	Echelle	NR	NR	NE	NE	NR	NR	NR	NR	NE	NE
8	Tests	20	30	13	20	NR	NR	NR	NR	26/65	40
9	Tests	12/15	80	2	13	R : 11	R : 69	E : 3/14 R : 9	E : 21 R : 56	NR	NR
10	Grille	13	77	NR	NR	NR	NR	NR	NR	7	41

Avec « NR » pour variable non renseignée, « NE » pour domaine non étudié, « E » pour le versant expressif, « R » pour le versant réceptif.

Annexe C : Tableaux d'évaluation de la qualité méthodologique des études incluses à partir des grilles JBI (Moola et al., 2020).

Tableau 5 – Qualité méthodologique des études transversales sélectionnées (Moola et al., 2020).

Critères évalués	Études sélectionnées									
	1	4	6	7	8	9	10			
Les critères d'inclusion dans l'échantillon ont-ils été clairement définis ?	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5		
Les sujets de l'étude et le cadre ont-ils été décrits en détail ?	1	1	1	1	1	1	0,5	0,5		
Des critères objectifs et standards ont-ils été utilisés pour mesurer la condition ?	1	1	1	1	1	1	1	1		
Les facteurs de confusion ont-ils été identifiés ?	1	0,5	1	1	1	0,5	0,5	0,5		
Les stratégies pour traiter les facteurs de confusion ont-elles été précisées ?	0	0,5	0,5	1	0,5	0	0	0		
Les résultats ont-ils été mesurés de manière valide et fiable ?	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
Une analyse statistique appropriée a-t-elle été utilisée ?	1	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5		
Note totale / 7	5,5	5	5,5	6	5	3,5	3,5	3,5		
Note totale en %	79	71	79	86	71	50	50	50		

Avec « 1 » pour oui, « 0,5 » pour partiellement, « 0 » pour non.

Tableau 6 – Qualité méthodologique des études et rapports de cas sélectionnés (Moola et al., 2020).

Critères évalués	Études sélectionnées				
	2	3	5		
Les caractéristiques démographiques du patient ont-elles été clairement décrites ?	0,5	0,5	0,5		
L'histoire du patient a-t-elle été clairement décrite et présentée chronologiquement ?	0,5	1	0,5		
L'état clinique actuel du patient à la présentation a-t-il été clairement décrit ?	1	1	0,5		
Les tests diagnostiques ou méthodes d'évaluation et les résultats ont-ils été clairement décrits ?	1	1	0,5		
La ou les interventions ou procédures de traitement ont-elles été clairement décrites ?	1	1	NA		
L'état clinique post-intervention a-t-il été clairement décrit ?	1	1	NA		
Des événements indésirables (préjudices) ou imprévus ont-ils été identifiés et décrits ?	0,5	0,5	NA		
Le rapport de cas fournit-il des leçons à retenir ?	1	0,5	0,5		
Note totale / nombre de critères évalués	6,5 / 8	6,5 / 8	2,5 / 5		
Note totale en %	81	81	50		

Avec « 1 » pour oui, « 0,5 » pour partiellement, « 0 » pour non, « NA » pour critère non applicable à l'étude.

ATTESTATION DE NON-PLAGIAT :

Je soussignée Pauline BOUCHARA, déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sur toutes formes de support, y compris l'Internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, consisting of stylized initials 'PB' followed by a long, sweeping horizontal line that extends to the right.