

Le syndrome de Noonan

[Le syndrome](#)

[Le diagnostic](#)

[Les aspects génétiques](#)

[Le traitement, la prise en charge, la prévention](#)

[Vivre avec](#)

[En savoir plus](#)

Madame, Monsieur,

Cette fiche est destinée à vous informer sur le syndrome de Noonan. Elle ne se substitue pas à une consultation médicale. Elle a pour but de favoriser le dialogue avec votre médecin. N'hésitez pas à lui faire préciser les points qui ne vous paraîtraient pas suffisamment clairs et à demander des informations supplémentaires sur votre cas particulier. En effet, certaines informations contenues dans cette fiche peuvent ne pas être adaptées à votre cas : il faut se rappeler que chaque patient est particulier. Seul le médecin peut donner une information individualisée et adaptée.

Le syndrome

● Qu'est-ce que le syndrome de Noonan ?

Le syndrome de Noonan est un syndrome d'origine génétique qui se manifeste par un aspect particulier des traits du visage, des malformations du cœur et une petite taille. Il existe parfois un déficit intellectuel et un retard d'acquisition du langage. Il a été décrit pour la première fois par la cardiopédiatre Jacqueline Noonan en 1963.

● Combien de personnes sont atteintes de ce syndrome ?

Sa prévalence (nombre des cas dans une population donnée à un moment donné) est de 1 sur 2000 à 1 sur 2500.

● Qui peut en être atteint ?

Le syndrome de Noonan touche indifféremment les garçons et les filles. Cette maladie n'est pas spécifique d'une population ou d'une région particulières.

● A quoi est-il dû ?

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique. Il existe des cas familiaux (transmission de génération en génération) et des cas sporadiques (l'accident génétique survient à la conception de l'enfant).

Le syndrome de Noonan est dû à une altération d'un gène (mutation). Dans plus de 50% des cas familiaux, il est dû à une mutation du gène appelé *PTPN11* (pour « Proteine-Tyrosine Phosphatase Nonrecepteur-Type 11 »), localisé sur le chromosome 12 (12q24.1). Ce gène permet la fabrication d'une protéine, la tyrosine phosphatase SHP-2, qui est présente en grande quantité dans l'organisme. Elle joue un rôle dans la régulation des informations échangées entre les cellules et intervient dans de nombreuses fonctions de l'organisme. Plus récemment, on a mis en évidence des mutations du gène *K-RAS* chez quelques patients porteurs d'un syndrome de Noonan (environ 5%). *PTPN11* et *K-RAS* sont des partenaires

chimiques. L'altération de l'un ou de l'autre gène conduit aux mêmes résultats.

● Est-il contagieux ?

Comme toutes les maladies génétiques, le syndrome de Noonan n'est pas contagieux.

● Quelles en sont les manifestations ?

L'expression et la gravité de la maladie sont très variables d'une famille à l'autre, d'un individu à l'autre. Le syndrome de Noonan peut affecter à des degrés divers presque tous les organes ou fonctions.

- Les traits du visage sont particuliers : les patients atteints du syndrome ont « un air de famille ». Ces caractéristiques du visage sont plus ou moins visibles et évoluent souvent avec l'âge. Elles sont peu marquées à la naissance, plus prononcées dans l'enfance et peuvent s'effacer à l'âge adulte. Ces traits peuvent inclure : des pommettes peu développées, un nez court et retroussé, des oreilles épaisses, inclinées en arrière, avec un lobe protubérant ; des yeux trop écartés (hypertélorisme), des paupières supérieures qui couvrent plus l'œil que normalement (ptosis) et des fentes des paupières dirigées vers le bas et le dehors ; un palais de forme ogivale ; un visage d'aspect triangulaire. Les dents sont parfois mal implantées. Le cou paraît court et palmé.

- Une malformation cardiaque est présente à la naissance chez 80% des enfants. L'anomalie la plus fréquente est un rétrécissement de l'artère pulmonaire, qui relie le cœur aux poumons, ou des valves dont elle est pourvue à sa sortie du cœur (sténose valvulaire pulmonaire). Un épaississement du muscle cardiaque (cardiomyopathie hypertrophique) est également retrouvé chez 20 à 30% des personnes porteuses d'un syndrome de Noonan. Cet épaississement peut être présent dès la naissance, ou se constituer avec l'âge.

- La taille et le poids sont habituellement normaux à la naissance. Les nourrissons atteints d'un syndrome de Noonan ont souvent des difficultés pour se nourrir et, très souvent, leur poids descend en dessous de la normale durant les premiers mois de vie. Ces difficultés alimentaires disparaissent après 2 ans. A ce moment, la taille et le poids peuvent être inférieures à la normale. La croissance se normalise dans l'enfance, mais la taille reste légèrement inférieure à la norme dans plus de la moitié des cas. A la puberté, la croissance est ralentie. A l'âge adulte, la taille est souvent plus petite que la normale, entre 140 et 160 cm en général, mais certaines personnes ont une taille adulte tout à fait normale.

- Le thorax est déformé : il est large et bombé, avec des mamelons plus écartés que la normale, et le sternum (l'os au milieu de la poitrine) présente une angulation anormale : trop saillant dans la partie haute du thorax, trop enfoncé dans la partie inférieure, ou le thorax peut être en creux (pectus excavatum). La colonne vertébrale peut présenter une déviation (scoliose). Souvent, les petites articulations des mains sont trop extensibles.

- Des difficultés d'apprentissage sont communes (30% des enfants) et parfois une véritable déficience intellectuelle est présente, mais elle est rarement sévère. Généralement, elle se limite à un retard des acquisitions (en particulier du langage) qui n'empêche pas une bonne intégration sociale dans la majorité des cas. Une diminution du tonus musculaire (hypotonie) est souvent à l'origine d'un léger retard moteur dans la petite enfance.

- Des troubles de la coagulation peuvent être présents. Ils entraînent chez certains patients une tendance aux saignements mais très rarement des hémorragies sévères.

- Chez les garçons, les testicules peuvent rester en position abdominale, au lieu de descen-

dre dans les bourses (cryptorchidie). En l'absence de traitement, cette anomalie de position des testicules peut entraîner une infertilité à l'âge adulte. Un retard de la puberté s'observe dans les deux sexes.

- Une surdité doit être recherchée : elle peut aggraver le retard d'acquisition du langage. Un strabisme est parfois présent.
- Un dysfonctionnement des cellules de la moëlle osseuse qui fabriquent les cellules du sang peut se rencontrer. Il se traduit chez le jeune enfant par un taux accru de globules blancs dans le sang. Généralement ce problème disparaît spontanément. Il existe une prédisposition à certaines leucémies, en particulier la leucémie myélomonocytaire juvénile. Cette leucémie touche environ 1% des enfants atteints par le syndrome.
- On observe fréquemment des anomalies de pigmentation de la peau : des taches cutanées dites «café au lait », de petits grains de beauté (naevi) très pigmentés (lentigines). Les cheveux sont souvent bouclés.
- D'autres manifestations plus inconstantes sont : des anomalies du système lymphatique, une malformation des reins ou des voies urinaires, des sourcils très clairsemés.

● Comment expliquer les symptômes ?

Les raisons de la variabilité des manifestations du syndrome de Noonan ne sont pas connues. Des études récentes suggèrent une fréquence plus importante de sténose valvulaire pulmonaire chez les malades qui portent une mutation du gène *PTPN11*, tandis que les malades n'ayant pas cette mutation présentent plus souvent une cardiomyopathie. Les taches pigmentées (lentigines) et la surdité sont associées dans plus de 95% des cas avec quelques mutations particulières de *PTPN11*.

● Quelle est son évolution ?

Beaucoup de manifestations de la maladie sont présentes dès la naissance mais elles sont discrètes et peu spécifiques. C'est pourquoi le diagnostic de syndrome de Noonan est souvent tardif (entre 5 et 10 ans) lorsqu'il n'y a pas de rétrécissement de la valve pulmonaire ou de cardiomyopathie. Les particularités du visage s'estompent à l'âge adulte. En général, la forme du visage reste cependant triangulaire, et les plis normaux du visage sont souvent accentués.

Les anomalies cardiaques sont la principale source de complications. La plupart des malformations du cœur sont bénignes : elles peuvent se corriger spontanément ou par une opération. L'hypertrophie du muscle cardiaque est habituellement stable, mais peut évoluer rapidement et défavorablement et mettre en jeu le pronostic vital ou provoquer des troubles du rythme cardiaque. Ceci est toutefois rare.

Le diagnostic

● Comment fait-on le diagnostic du syndrome de Noonan ?

Les manifestations caractéristiques du syndrome de Noonan (traits du visage, problème cardiaque, petite taille...) permettent théoriquement de poser facilement le diagnostic. En pratique, il est parfois très difficile d'affirmer le diagnostic, tant les manifestations sont variables et « subtiles » pour le non-spécialiste. La confirmation est possible dans presque

50% des cas par simple prise de sang. Elle permet de réaliser un test génétique mettant en évidence la mutation du gène *PTPN11* ou du gène *K-RAS*. Néanmoins, dans près de la moitié des cas, ce diagnostic ne peut être confirmé, et reste purement clinique. On peut espérer que les progrès de la génétique permettront dans un avenir proche de confirmer le diagnostic dans la majorité des cas. Il faut insister sur le fait que le diagnostic génétique du syndrome de Noonan est très complexe, et qu'il peut nécessiter plusieurs mois de travail.

● **Peut-on confondre cette maladie avec d'autres ? Lesquelles ? Comment faire la différence ?**

L'ensemble des signes cliniques du syndrome de Noonan peut évoquer une maladie chromosomique particulière, le syndrome de Turner qui n'affecte que les filles. Dans le syndrome de Noonan le nombre de chromosomes est normal, ce qui n'est pas le cas dans le syndrome de Turner (il manque un chromosome X). Un examen des chromosomes (caryotype) permet de les différencier.

Il faut également le distinguer des autres syndromes associant visage caractéristique (qui rappelle celui du syndrome de Noonan, en plus marqué), cardiopathie congénitale et déficit intellectuel : le syndrome de Costello, dû à des mutations du gène *H-RAS*, (un autre partenaire du gène *PTPN11*) et le syndrome facio-cardio-cutané (CFC), dû à des mutations de plusieurs gènes partenaires de *PTPN11* : les gènes *BRAF*, *MEK1*, *MEK2* et *K-RAS*. Ces deux syndromes peuvent être confondus avec le syndrome de Noonan, chez le jeune enfant, mais ils s'en distinguent par leur évolution.

La présence de taches cutanées « café au lait » peut également entraîner une confusion diagnostique avec une neurofibromatose de type 1, d'autant que celle-ci peut s'accompagner d'un rétrécissement de l'artère pulmonaire (jadis, on parlait de syndrome de Watson pour qualifier cette association).

Le syndrome de Williams, dû à la perte d'un petit fragment du chromosome 7, peut parfois faire penser à un syndrome de Noonan chez le nourrisson, mais l'évolution et les particularités du visage permettent de les distinguer dès la petite enfance.

Le syndrome LEOPARD présente des manifestations similaires au syndrome de Noonan et plus particulièrement la présence de taches « café au lait ». De plus, une mutation du gène *PTPN11* est aussi présente dans le syndrome LEOPARD.

● **Peut-on dépister cette maladie chez les personnes à risque avant qu'elle ne se déclare ?**

Il n'y a pas de dépistage de cette maladie.

Les aspects génétiques

● **Quels sont les risques de transmission aux enfants ?**

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique à transmission autosomique dominante. Une personne atteinte a donc 50% de risque d'avoir des enfants également atteints de ce syndrome, quel que soit leur sexe et le gène impliqué. Lorsque les deux parents sont indemnes, le risque de d'avoir un deuxième enfant atteint est de moins de 1%.

Les femmes atteintes du syndrome de Noonan n'ont généralement pas de problème de ferti-

lité. La fertilité est probablement normale chez les hommes en l'absence de cryptorchidie.

● Peut-on faire un diagnostic prénatal ?

Oui, le diagnostic prénatal est techniquement réalisable, mais, en pratique, et après une consultation de génétique préalable, il peut être réalisé dans deux situations : 1) après la naissance d'un premier enfant atteint de syndrome de Noonan, et 2) lorsqu'un des parents est lui-même atteint. Dans les deux cas, une mutation d'un des gènes du syndrome doit avoir été démontrée avant la grossesse. Le diagnostic génétique peut se faire, dans ces conditions, sur un prélèvement de placenta (villosités chorales encore appelé trophoblaste) entre 10 et 12 semaines d'aménorrhée ou sur les cellules amniotiques prélevées par amniocentèse (ponction du liquide qui entoure le fœtus) à partir de 15 semaines. Ces examens comportent un risque faible de fausse couche, différent selon le choix de la ponction, qu'il convient de discuter au préalable en consultation de génétique. Le test génétique ne permet pas de prédire la sévérité de la maladie chez l'enfant à naître, ni en terme de malformation, ni en terme de retard de développement.

Le syndrome de Noonan peut se manifester avant la naissance par divers signes visibles à l'échographie : une quantité excessive de liquide amniotique, la présence d'un oedème de la nuque (clarté nucale) au premier trimestre, voire parfois de vrais kystes liquidiens au niveau du dos (hygroma). En pratique, ces signes ne permettent pas d'évoquer un syndrome de Noonan en l'absence d'une histoire familiale, car ils ne sont pas du tout spécifiques. Les malformations cardiaques et la cardiomyopathie peuvent être décelées avant la naissance. Toutefois, l'anomalie la plus commune (le rétrécissement de l'artère pulmonaire) est pratiquement indétectable avant la naissance. En cas d'amniocentèse – qui peut être proposée après la découverte d'une malformation du cœur –, le syndrome de Noonan ne pourra pas être diagnostiqué en l'absence d'une histoire familiale : l'étude du gène *PTPN11* est beaucoup trop complexe, et d'autres maladies génétiques peuvent se présenter, à la naissance, avec une combinaison de clarté nucale et de malformation du cœur.

● Quels sont les risques pour les autres membres de la famille ?

Les frères et sœurs du malade qui n'ont pas le syndrome de Noonan, n'ont pas plus de risque que la population générale d'avoir des enfants atteints par ce syndrome.

Le traitement, la prise en charge, la prévention

● Existe-t-il un traitement pour cette pathologie ?

Il n'y a pas de traitement spécifique mais une prise en charge pluridisciplinaire est conseillée ou requise. Les traitements sont dits symptomatiques, ils dépendent des anomalies et de l'organe impliqué et ne sont pas spécifiques du syndrome de Noonan.

Des examens cardiologiques comprenant une échocardiographie et un électrocardiogramme (ECG) sont indispensables dès la naissance afin de dépister précocement toute anomalie du cœur. Une correction chirurgicale de la malformation est souvent possible et devra être discutée avec un chirurgien cardiopédiatre. Même s'il n'y a pas de malformation, le cœur doit être surveillé à intervalles réguliers, car l'épaississement du muscle cardiaque peut se constituer au cours du temps et entraîner des troubles du rythme du cœur (arythmie).

Une consultation avec un orthopédiste sera indispensable en cas de déformation de la co-

lonne ou d'autre anomalie des os. La déformation du thorax est difficile à corriger.

Avant toute intervention chirurgicale, un bilan de coagulation sera réalisé, et des précautions supplémentaires doivent être prises pour éviter, voire traiter rapidement toute hémorragie pendant ou après l'intervention.

Si le retard de croissance est important, un traitement par hormone de croissance peut être discuté. Cependant, dans le cadre d'essais thérapeutiques, il a été montré que le traitement par hormone de croissance est souvent décevant, car elle n'entraîne pas toujours une accélération de la croissance. Actuellement, l'indication de ce traitement reste donc discutée.

Une consultation avec un endocrinologue est conseillée en cas de retard pubertaire (retard de pilosité, de développement des seins chez la fille...). Une thérapie hormonale (stéroïdes sexuels) est souvent prescrite.

● **Que peut-on faire soi-même pour se soigner ?**

Les malades ayant une tendance aux saignements doivent éviter l'utilisation d'aspirine ou tout autre médicament qui ralentit ou empêche la coagulation du sang.

● **Comment se faire suivre ?**

Un suivi régulier par un cardiologue est indispensable, jusqu'à l'âge adulte. Sa fréquence est conditionnée par les anomalies observées, mais, même lorsque les premiers examens sont normaux, des examens périodiques sont recommandés jusqu'à l'âge adulte.

Il est indispensable de suivre le développement psychomoteur des jeunes enfants, de dépister une éventuelle surdité, et d'orienter le plus rapidement les enfants présentant des difficultés vers une structure de rééducation (en France, Centre d'Action Médico-Sociale Précoce (CAMSP), Service d'Education Spécialisée et de Soins A Domicile (SESSAD),...) En cas de trouble du langage, une rééducation orthophonique soutenue peut être très bénéfique. Les performances scolaires et les capacités intellectuelles devraient être évaluées avant l'entrée en Classe Préparatoire (CP). Des examens complets de l'audition et de la vue sont recommandés.

Une évaluation régulière des paramètres de croissance est réalisée jusqu'à la fin de l'adolescence.

Si l'appareil urinaire présente des anomalies, une échographie rénale et une analyse d'urine sont prescrites.

Un conseil génétique sur le risque de transmettre la maladie à sa descendance et sur les différentes options qui s'offrent est recommandé lorsque le malade est en âge d'avoir des enfants.

Vivre avec

● **Quelles sont les conséquences de la maladie sur la vie familiale, professionnelle, sociale, scolaire, sportive ?**

Dans la majorité des cas, les enfants atteints du syndrome de Noonan ont un développement normal et ne présentent pas de problèmes d'intégration socio-professionnelle à l'âge adulte.

Le déficit intellectuel, lorsqu'il est présent, est généralement peu sévère, la plupart des enfants peuvent suivre une scolarité normale avec un soutien complémentaire (orthophonie, psychomotricité).

La présence d'une anomalie cardiaque et la tendance aux saignements peut limiter la pratique de certains sports.

● ● ● En savoir plus

● Où en est la recherche ?

Actuellement, les chercheurs essaient de déterminer quels sont les autres gènes impliqués dans le syndrome de Noonan, en dehors des gènes *PTPN11* et *K-RAS*.

● Comment entrer en relation avec d'autres malades atteints du syndrome de Noonan ?

En contactant les associations de malades consacrées au syndrome de Noonan. Vous trouverez leurs coordonnées en appelant **Maladies Rares Info Services** au 01 56 53 81 36 (Appel non surtaxé) ou sur le site **Orphanet** (www.orpha.net).

● Les prestations sociales en France

Le syndrome de Noonan ne fait pas partie des Affections à Longue Durée (ALD) automatiquement prises en charge à 100% par la sécurité sociale pour le remboursement des frais médicaux. Cependant une demande peut être réalisée auprès du médecin traitant.

POUR OBTENIR D'AUTRES INFORMATIONS SUR CETTE MALADIE

CONTACTEZ

**Maladies Rares Info Services au 01 56 53 81 36
numéro azur, prix d'une communication locale**

OU CONSULTEZ ORPHANET www.orpha.net

CE DOCUMENT A ÉTÉ RÉALISÉ PAR :

orphanet

Avec la collaboration de :

Professeur Alain Verloes

Centre de référence sur les
anomalies du développement
embryonnaire d'origine génétique

Département de Génétique
Hôpital Robert Debré, Paris

Association Française
du syndrome de Noonan

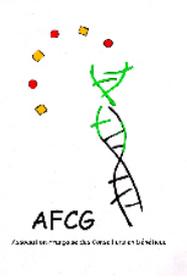
A.F.S.N.

Professeur Stalinslas Lyonnet

Département de génétique
Unité de génétique moléculaire
Hôpital Necker, Paris

Docteur Boris Keren

Département de Génétique
Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris



*Association Française des
Conseillers en Génétique*