

NOONAN ASSOCIATION



Traduction partielle en français du livre :

« **Caractéristiques et interventions du syndrome de Noonan** »
1ère édition, Amrit Bhangoo.

Avant-propos :

Cette traduction n'est pas due à l'auteur du livre et n'en constitue pas une traduction officielle. L'auteur de l'ouvrage et l'auteur de la traduction ne peuvent être tenus pour responsables en cas d'erreur ou d'inexactitude dans cette traduction.

Cette traduction ne vise pas à permettre de poser un diagnostic à la suite d'une simple lecture de texte, et au regard des symptômes évoqués dans le texte.

Elle ne saurait se substituer à une consultation médicale, notamment génétique, et/ou à des tests génétiques. Et elle ne se substitue pas davantage au PND (Protocole National sur les Rasopathies : Syndrome de Noonan et apparentés (S.N.)).

Elle reflète les connaissances de la science sur les gènes qui peuvent être mis en cause à l'heure actuelle dans le syndrome de Noonan.

Cette traduction, n'a aucune intention pécuniaire.

Les lecteurs s'engagent à ne pas modifier, distribuer commercialement, désassembler le texte, en totalité ou en partie, ni à rien faire de semblable.

Les informations contenues dans ce texte sont réputées valables jusqu'à ce que d'autres avancées scientifiques et/ou recommandations médicales nationales ou internationales voient le jour.

Je reste disponible pour répondre aux questions.

Montrouge, le 27 novembre 2020.

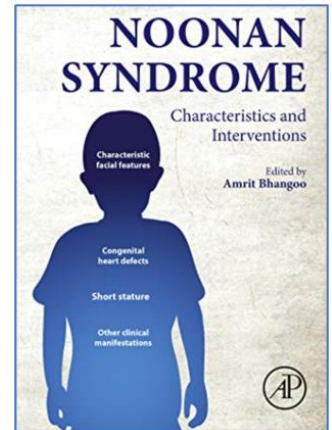
loel DETTON

Délégué régional Paris Ile-de-France

assnoonanidf@gmail.com

Table des matières

Traduction partielle en français du livre : « Caractéristiques et interventions du syndrome de Noonan » 1ère édition, Amrit Bhangoo.....	2
Le Dr BHANGOO – les études et publications – le Syndrome NOONAN – Structure du livre.....	2
Chapitre 1 Syndrome de Noonan : Variations phénotypiques et génétique moléculaire	5
Résumé :	5
Mots clés :	5
Introduction	5
RASopathies	5
Caractéristiques cliniques du syndrome de Noonan.....	6
Conclusion.....	12
Références	13



Traduction partielle en français du livre : « *Caractéristiques et interventions du syndrome de Noonan* » 1^{ère} édition, Amrit Bhangoo.

Traduction partielle en français du livre : « Caractéristiques et interventions du syndrome de Noonan » 1^{ère} édition, Amrit Bhangoo.

Le Dr BHANGOO – les études et publications – le Syndrome NOONAN – Structure du livre

Le Dr Bhangoo est un endocrinologue pédiatrique qui a près de dix ans d'expérience dans l'enseignement aux étudiants en médecine, aux résidents en pédiatrie et endocrinologie pédiatrique, ainsi qu'aux boursiers en endocrinologie.

Il est actuellement rédacteur en chef de la revue *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports* et a siégé au comité de rédaction du *Journal of Pediatric Endocrinology* et de la revue *Endocrinology and Metabolic Research*.

Il a également fait office de chroniqueur pour de nombreuses revues, notamment *Pediatrics*, *Clinical Endocrinology*, *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *Endocrine* et le *European Journal of Endocrinology*.

Il a contribué aux chapitres du Manuel d'Endocrinologie Pédiatrique (Taylor & Francis), des maladies surrénales pédiatriques (Karger) et des troubles stéroïdiens génétiques (Elsevier). Il recrute des auteurs en endocrinologie pédiatrique, en cardiologie pédiatrique, en génétique, en urologie pédiatrique, en anesthésiologie, en hématologie et en gastroentérologie pédiatrique.

Le syndrome de Noonan est un syndrome d'anomalies congénitales multiples relativement courant et se présente sous la forme d'un large éventail de malformations, allant des malformations cardiaques congénitales graves et potentiellement mortelles à la petite taille, en passant par la cryptorchidie, les difficultés d'alimentation, le retard de développement du langage et les faibles résultats scolaires à long terme à l'extrémité douce du spectre.

L'incidence de Noonan est décrite entre 1 pour 1000 et 1 pour 2500, ce qui est plus fréquent que le syndrome de Turner, qui est une maladie beaucoup mieux comprise [1-3]. Ce livre a été écrit dans le but de compiler divers comptes rendus, articles originaux, articles de recherche, rapports de cas, séries de cas et lignes directrices, puis ceux-ci ont été subdivisés en différents chapitres selon l'implication du système.

L'objectif de ce livre est de fournir aux lecteurs une compréhension de l'étiologie, de la pathogénèse, de la génétique, des conséquences cardiaques, des problèmes d'alimentation, des divers effets neurologiques, de la présentation urologique, des perturbations endocrinologiques, de l'expérience de l'hormonothérapie de croissance pour les patients de petite taille atteints du syndrome de Noonan.

Nous attirons l'attention des lecteurs sur le fait que certaines personnes atteintes de S.N. peuvent présenter une forme légère et souvent sans toutes les caractéristiques cliniques mentionnées ci-dessus. Afin de bien étudier le cours du développement de cette entité rare, j'ai dû passer en revue un grand nombre d'articles et de documents de recherche originaux, mais il m'a manqué l'autorité d'un manuel sur le S.N..

De plus, le petit nombre de données à long terme sur certaines rares complications du S.N., a aggravé la situation. Nous pensons qu'il existe une lacune et un manque de connaissances dans le processus de diagnostic correct du syndrome de Noonan et c'est pourquoi nous avons conçu et proposé ce livre.

Les auteurs sont des experts internationaux dans leurs spécialités respectives telles que l'endocrinologie pédiatrique, la cardiologie pédiatrique, la génétique, l'urologie pédiatrique, l'anesthésiologie, l'hématologie, l'oncologie, la gastroentérologie pédiatrique et la dentisterie.

En outre, l'équipe d'auteurs a fourni une approche interdisciplinaire qui est devenue essentielle pour examiner les publications récemment mises à jour et rédiger 9 chapitres complets englobant l'épidémiologie, l'étiologie, le diagnostic et le traitement des aspects cliniques du syndrome de Noonan.

Le syndrome de Noonan est caractérisé par un faciès typique, une petite taille, une cardiopathie congénitale, une sténose des valves pulmonaires, une cardiomyopathie hypertrophique et un retard de développement de degré variable, un cou palmé, des déformations de la paroi thoracique, un pectus carinatum supérieur et un pectus excavatum inférieur, une cryptorchidie, des défauts de coagulation variés, des dysplasies lymphatiques et des anomalies oculaires. Ces symptômes ont pour la plupart également été observés dans certaines des autres RASopathies bien décrites.

Ainsi, le diagnostic différentiel comprend le syndrome de Costello, le syndrome Cardio-Facio-Cutané (CFCS), le syndrome d'hydantoïne fœtale, les lentigines (taches de vieillesse) LEOPARD, les anomalies électrocardiographiques (conduction), oculaires (hypertélorisme), pulmonaires (sténose), divers syndromes de petite taille et de surdité, des troubles du développement sexuel, la mosaïque XO/XY, le syndrome de Turner, la neurofibromatose de type 1 et le spectre SPRED1 [4, 5].

La première étude publiée sur le syndrome de Noonan remonte à 1962, lorsque le Dr Jacqueline Noonan, cardiologue pédiatrique de l'Université du Kentucky, a publié les premiers cas [6, 7]. Il y a eu des rapports de cas du syndrome de Noonan comme phénotype avant même la première description du Dr Noonan.

En 2001, une mutation génétique ayant entraîné le syndrome de Noonan a été décrite pour la première fois par les docteurs Trataglia et Gelb du Mount Sinai School of Medicine, New York [8]. Depuis lors, il y a eu chaque année des centaines de publications sur la S.N. ou d'autres RASopathies, et le principal objectif de ce manuel est de rassembler la plupart des données et des publications en une seule référence.

Le livre débute par le chapitre sur les variations phénotypiques et la génétique moléculaire du S.N., car les tests génétiques sont de plus en plus utilisés pour un diagnostic précoce et efficace ainsi que pour établir une corrélation génotype-phénotype. Les mutations à l'origine du syndrome de Noonan modifient les gènes codant pour les protéines de la voie RAS/MAPK qui sont impliquées dans cette voie, qui est très similaire au mécanisme à l'origine d'autres RASopathies (voir Fig. 1).

La plupart des gènes jouent un rôle important dans diverses fonctions cellulaires, notamment la prolifération, la migration, la détermination du destin des cellules et la mort cellulaire. À ce stade, il ne semble pas y avoir de corrélation génotype-phénotype nette, mais certaines mutations génétiques ont certainement une prédisposition phénotypique ou une caractéristique marquante, dont traite dans ce chapitre.

Des mutations du gène PTPN11 sont présentes chez près de 50% des patients atteints de S.N. [8]. Plusieurs autres gènes ont été associés au S.N. et à d'autres RASopathies, y compris KRAS, SOS1, RAF1, BRAF, SHOC2, NRAS, MEK1, RIT1 et CBL. Les mutations SOS1 sont signalées dans environ 13% des cas, RAF1 et RIT1 dans 5% chacun, et KRAS dans moins de 5%. Moins de 1 % des cas de syndrome de Noonan sont dus à des mutations pathogènes des gènes NRAS, BRAF et MAP2K1.

Plusieurs gènes supplémentaires associés à un phénotype similaire au syndrome de Noonan chez moins de 10 individus, ont été identifiés. Des tests génétiques globaux permettent de diagnostiquer jusqu'à environ 70 % du syndrome de Noonan, ce qui laisse 30 % supplémentaires avec une constitution génétique non identifiée qui reste à élucider.

Le risque chez un frère ou une sœur d'un probant dépend du statut génétique des parents. Si un parent est atteint, le risque est de 50 %. Lorsque les parents ne sont pas cliniquement affectés, le risque pour les frères et sœurs d'un probant semble être faible (< 1 %). Chaque enfant d'un individu atteint du syndrome de Noonan a 50% de chances d'hériter de la variante pathogène.

Le chapitre 2 vise à examiner en détail les progrès récents dans la compréhension et le traitement de la petite taille dans le syndrome de Noonan, ainsi que les derniers progrès concernant les voies de signalisation dépendantes de la GH, qui sont impliquées dans la petite taille. Au moment de la naissance, le poids et la longueur sont normaux.

Au début de la vie postnatale, la taille commence à baisser et la petite taille est donc l'une des manifestations cliniques les plus fréquentes du syndrome de Noonan chez environ 80 % des individus [9]. Des études ont rapporté que la taille finale moyenne est généralement d'environ 150-152 cm chez les femmes et 160-162 cm chez les hommes. Ces tailles finales seraient encore plus faibles dans d'autres pays comme le Brésil et le Japon.

En 2007, la Food and Drug Administration américaine a approuvé le traitement de la petite taille causée par le syndrome de Noonan avec l'hormone de croissance recombinante à des doses allant jusqu'à 66 µg/kg/jour ou 0,46 mg/kg/ semaine. Il a été rapporté que le gain de taille supplémentaire après le traitement à l'hormone de croissance est faible, allant de + 0,8 à + 1,4 augmentation du SDS, ce qui se traduit par un gain de taille final de 5 à 10 cm à la fin du traitement. Cependant, le traitement à l'hormone de croissance pour le syndrome de Noonan est encore controversé et n'est pas facilement approuvé par les compagnies d'assurance maladie.

De plus, il n'existe pas de lignes directrices pour une surveillance accrue du cancer lors de l'utilisation de l'hormone de croissance chez la plupart des patients atteints du syndrome de Noonan, mais la prise de décision clinique se fait au cas par cas et en fonction du type de mutation qu'ils peuvent porter.

L'une des caractéristiques importantes du syndrome de Noonan est la présence d'anomalies cardiaques. L'évolution et les conséquences des malformations cardiaques congénitales chez les personnes atteintes du syndrome de Noonan sont différentes chez les personnes qui n'en sont pas atteintes.

La plupart des lésions cardiaques notables comprennent la sténose pulmonaire associée à des valves pulmonaires dysplasiques ; le foramen ovale avéré et la sténose pulmonaire sont décrits au chapitre 3.

Chapitre 1 Syndrome de Noonan : Variations phénotypiques et génétique moléculaire

Neda Zadeh Genetics Center, Orange, CA, États-Unis CHOC Children's Hospital, Orange, CA, États-Unis

Résumé :

Le syndrome de Noonan est un trouble génétique multi-systémique avec une prévalence de 1 sur 1000-2500 nouveau-nés.

Cette affection se caractérise par des caractéristiques dysmorphiques, un retard de développement, une petite taille, une cardiopathie congénitale, des malformations lymphatiques, des anomalies génito-urinaires et des problèmes de saignement. Les mutations à l'origine du syndrome de Noonan modifient les gènes codant pour les protéines qui jouent un rôle dans la voie RAS/MAPK.

Des directives de gestion médicale ont été élaborées pour cette affection, et des tests de génétique moléculaire sont disponibles pour le diagnostic et peuvent apporter une aide supplémentaire dans la gestion médicale à long terme et le pronostic (Roberts et al. [5]).

Mots clés :

syndrome de Noonan ; RASopathie ; Ras-MAPK ; PTPN11 Abréviations CFC syndrome Cardio-Facio-Cutané S.N. Syndrome de Noonan NT translucidité nucale RAS/MAPK voie Ras/voie de la protéine kinase activée par les agents pathogènes.

Introduction

Le syndrome de Noonan (S.N.) est une affection génétique multisystémique qui survient chez 1:1000-2500 naissances vivantes. Un terme incorrect utilisé pour décrire cette condition est le "syndrome de Turner masculin" qui impliquait à tort que cette condition ne serait pas observée chez les femmes. Comme le syndrome de Noonan est un trouble autosomique dominant, il est observé chez les hommes et les femmes [1]. Ses caractéristiques sont une petite taille, des défauts cardiaques congénitaux, des traits dysmorphiques, un retard de développement variable et des difficultés d'apprentissage.

Les autres caractéristiques sont des anomalies du sternum, des anomalies génito-urinaires, une dysplasie lymphatique et des défauts de coagulation. Une cardiomyopathie hypertrophique peut également être observée chez environ 20 à 30 % des patients.

De plus, les personnes atteintes du syndrome de Noonan ont un risque accru de développer un cancer. Le syndrome de Noonan est diagnostiqué cliniquement, l'âge moyen au moment du diagnostic étant de 9 ans [2]. Les tests moléculaires sont de plus en plus utilisés pour confirmer le diagnostic ainsi que pour tenter d'établir une corrélation génotype-phénotype.

Les mutations qui causent le syndrome de Noonan modifient les gènes codant pour les protéines de la voie RAS/MAPK, qui joue un rôle dans diverses fonctions, notamment la prolifération, la migration, la détermination du destin des cellules et la sénescence [3]. Cette voie participe également à des processus de développement précoce et tardif, notamment l'organogenèse, la détermination de la morphologie et la croissance [4]. Des mutations pathogènes hétérozygotes dans neuf gènes représentent environ 75 à 80 % de tous les cas de syndrome de Noonan.

Au cours des dernières années, le séquençage de l'exome entier a permis d'identifier de nouveaux variants de gènes rares [3]. Le diagnostic moléculaire est donc utile pour la confirmation du diagnostic et peut également fournir des corrélations génotype-phénotype et une évaluation précise des risques [1,5].

RASopathies

La voie RAS/MAPK est une importante voie de transduction des signaux par laquelle les ligands extracellulaires stimulent la prolifération, la différenciation, la survie et le métabolisme des cellules [5] (Fig. 1). La liaison des ligands aux récepteurs de surface cellulaire provoque une phosphorylation spécifique au site, dans certaines régions cytoplasmiques. Cela conduit au recrutement de protéines adaptatrices, qui forment un complexe avec les facteurs d'échange de nucléotides guanyliques qui convertissent le RAS-GDP inactif en sa forme RAS-GTP active. Cette forme activée de la protéine RAS active ensuite la cascade RAF-MEK-ERK par une série d'événements de phosphorylation.

Le produit final de la ERK activée entre alors dans le noyau pour modifier la transcription du gène [5]. En raison de son rôle dans la transduction du signal, le signal par la voie RAS/MAPK est normalement étroitement contrôlé, avec un flux accru par la voie contribuant à l'oncogenèse [4]. Fig. 1 Voie RAS/MAPK. (Reproduit de Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Syndrome de Noonan. *Lancet* 2013 ; 381(9863) : 333-42).

Les RASopathies sont un groupe cliniquement défini de syndromes génétiques médicaux causés par des mutations dans les gènes qui codent les composants ou régulateurs de la voie RAS/MAPK comme décrit précédemment [6].

Les maladies génétiques incluses dans le groupe des RASopathies comprennent le syndrome de Noonan, le syndrome de Costello, le syndrome Cardio-Facio-Cutané (CFC), le syndrome de Legius, le syndrome de Noonan à lentigines multiples (anciennement syndrome de LEOPARD) et le syndrome de malformation capillaire et artérioveineuse (CM-AVM) [6].

Tous les gènes connus associés au syndrome de Noonan codent pour des protéines faisant partie intégrante de la voie décrite ci-dessus [5,6]. Comme les autres affections de la RASopathie sont associées à des gènes qui font partie intégrante de la fonction de la voie RAS/MAPK, de nombreuses caractéristiques cliniques peuvent être similaires ou se chevaucher, ce qui rend souvent les diagnostics cliniques difficiles et sous-tend l'aide au diagnostic des tests moléculaires.

Caractéristiques cliniques du syndrome de Noonan

Le syndrome de Noonan doit être suspecté chez les personnes présentant les caractéristiques clés suivantes (modifié d'après Allanson et al. [1]) :

- **Caractéristiques faciales.** Les caractéristiques faciales des patients atteints du syndrome de Noonan présentent des différences considérables selon l'âge du patient, étant plus marquées pendant l'enfance et l'adolescence, et plus subtiles à l'âge adulte [2] (Fig. 2).

Fig. 2 Jeune femme de 18 ans atteinte du syndrome de Noonan. (Reproduit de Noonan JA. Syndrome de Noonan et troubles connexes. *Prog Pediatr Cardiol* 2005 ; 20(2) : 177-85. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2005.04.008>, Elsevier).

Pendant la petite enfance, la tête peut apparaître relativement grande avec un front haut, un hypertélorisme avec des fissures palpébrales descendantes, des oreilles basses à rotation postérieure avec une hélice épaissie, un philtrum profondément rainuré avec des de larges pics jusqu'au bord vermillon de la lèvre supérieure [1,2,5]. Les yeux sont souvent proéminents avec des paupières pleines ou ptotiques.

La racine nasale est généralement déprimée, la base est large et l'extrémité est bulbeuse. Les cheveux peuvent être très filiformes pendant les premières années de l'enfance [1,2]. Dans l'enfance, il y a souvent un faciès myopathique avec une expression faciale diminuée.

À l'adolescence, la forme du visage ressemble à un triangle inversé avec un front large et un menton effilé. Les yeux deviennent souvent moins proéminents, et le cou s'allonge, ce qui peut accentuer la sangle nucale. Les cheveux sont souvent frisés ou laineux [2].

Chez l'adulte, les plis nasogéniens sont proéminents et la peau peut souvent avoir un aspect transparent et prématurément ridé [1,2]. Les anomalies oculaires peuvent inclure le strabisme, les erreurs de réfraction, l'amblyopie et le nystagmus chez jusqu'à 95% des patients. Quelques cas de kératocône et d'anomalie d'Axenfeld ont été rapportés. La couleur de l'iris peut être plus claire que ce à quoi on s'attend généralement en raison de l'origine ethnique [1,2].

- **Petite taille.** Le poids et la longueur à la naissance sont généralement normaux, avec des signes de retard de croissance postnatale constatés dès l'âge de 12 mois, qui tend à se situer dans le 3^{ème} percentile de la petite enfance à la puberté. La prévalence de la petite taille dans le syndrome de Noonan est plus marquée à l'âge de la puberté, souvent avec un retard de l'âge osseux. Souvent, la croissance de rattrapage peut se produire à la fin de l'adolescence, avec une croissance prolongée jusqu'à la vingtaine, ce qui est possible.

La déficience en hormone de croissance, le dysfonctionnement neurosécrétoire et la résistance à l'hormone de croissance ont été décrits. Les données relatives au traitement à l'hormone de croissance peuvent être difficiles à comparer en raison des différences de protocoles et de critères de résultats [5].

Cependant, la petite taille due au syndrome de Noonan est une indication approuvée par la FDA pour le traitement à l'hormone de croissance. La taille adulte finale peut approcher la limite inférieure de la normale avec 161-167 cm chez les hommes et 150-155 cm chez les femmes [1,2].

Des courbes de croissance spécifiques existent et peuvent être consultées dans les directives de gestion clinique du syndrome de Noonan sur la page web du réseau RASopathies (<https://rasopathiesnet.org>).

- **Défaut cardiaque congénital.** Le syndrome de Noonan est la deuxième cause syndromique la plus fréquente de cardiopathie congénitale [7]. Les anomalies les plus courantes comprennent la sténose de la valve pulmonaire, souvent accompagnée de dysplasie (20 à 60 %), la cardiomyopathie hypertrophique (20 à 30 %) et la communication inter-auriculaire secondaire (6 à 10 %).

Septum ventriculaire, sténose pulmonaire périphérique, canal atrioventriculaire, sténose aortique, anomalies de la valve mitrale, une coarctation aortique et des anomalies des artères coronaires ont également été observées [5].

La cardiomyopathie se présente généralement tôt dans la vie, l'âge médian du diagnostic étant de 5 mois [8].

- **Retard de développement.** Les premières étapes du développement peuvent être retardées en raison de la découverte d'une hypotonie et de la laxité articulaire accrue qui en résulte. La plupart des enfants atteints du syndrome de Noonan sont assis sans aide vers l'âge de 10 mois et marchent à 21 mois [1].

Environ 25 % des enfants ont des difficultés d'apprentissage, 10 à 15 % d'entre eux nécessitant une éducation spécialisée, tandis que d'autres ont une intelligence normale avec un QI compris entre 70 et 120 [5].

Le premier mot est prononcé à 15 mois et deux phrases de mots apparaissent entre 31 et 32 mois. L'articulation peut être un problème pour de nombreux enfants, mais en général, elle répond bien à la thérapie par la parole. Les problèmes de comportement ou la psychopathologie n'ont généralement pas été observés.

- **Cou large ou palmé.** De nombreuses caractéristiques du syndrome de Noonan observées après la naissance peuvent résulter des conséquences d'une obstruction ou d'un dysfonctionnement lymphatique in utero [5]. Il peut s'agir de la découverte d'un cou large ou palmé et de la proéminence du trapèze et de la ligne de cils postérieure basse [2].

- **Forme inhabituelle de la poitrine** (pectus carinatum supérieur et pectus excavatum inférieur) **avec des mamelons largement espacés.** Ces caractéristiques sont également secondaires à une obstruction lymphatique in utero.

- **Cryptorchidie chez l'homme et anomalies génito-urinaires.** Des anomalies rénales sont observées chez environ 11% des patients, l'anomalie la plus fréquente étant la dilatation du bassinet du rein [5]. Des systèmes de prélèvement duplex, une hypoplasie rénale, une agénésie rénale unilatérale et des kystes bilatéraux avec cicatrices ont également été signalés.

Une cryptorchidie unilatérale ou bilatérale est observée chez 60 à 80 % des hommes atteints. Le dysfonctionnement primaire des cellules de Sertoli serait à l'origine d'un dysfonctionnement des gonades masculines plutôt que d'une cryptorchidie [5].

La puberté est généralement retardée avec un âge moyen de 14,6 ans chez les femmes. La fertilité devrait être normale chez les femmes, chez les hommes, des complications peuvent survenir en raison d'une cryptorchidie non détectée/non traitée et d'un dysfonctionnement des cellules de Sertoli [5].

- **Défauts de coagulation.** La plupart des personnes atteintes du syndrome de Noonan ont des antécédents de saignements anormaux ou d'ecchymoses. La coagulopathie peut se manifester sous la forme d'un spectre allant d'une hémorragie chirurgicale grave à des contusions cliniquement légères [1]. Il est généralement recommandé d'éviter la thérapie à l'aspirine chez les personnes atteintes du syndrome de Noonan.

- **Anomalies lymphatiques.** La pathogenèse du syndrome de Noonan peut être partiellement due à une obstruction lymphatique jugulaire in utero. Les découvertes de cryptorchidie, ainsi que d'autres caractéristiques décrites précédemment telles que le cou palmé, les mamelons largement espacés, les oreilles basses et anguleuses sont supposées être dues à une perturbation ou un déplacement des tissus par un lymphœdème pendant le développement embryonnaire [2].

Moins de 20 % des patients atteints du syndrome de Noonan présentent une anomalie lymphatique. Le lymphœdème périphérique (impliquant généralement le membre dorsal) peut être observé pendant la petite enfance et peut se résorber pendant les premières années de la vie, avec une représentation occasionnelle à l'âge adulte.

L'anasarque fœtale, la lymphangiectasie pulmonaire, testiculaire ou intestinale, l'épanchement chyleux de l'espace pleural et du péritoine et l'aplasie ou l'absence du canal thoracique sont moins fréquemment observés [5]. Parmi les autres découvertes, citons les macules café au lait, les lentigines et la kératose pilaire.

Environ 5 % des patients peuvent souffrir d'hypothyroïdie [2]. La littérature médicale fait également état d'un seul cas de dysfonctionnement auto-immun, notamment une vascularite, un vitiligo et une uvéite antérieure [2].

Il existe un risque accru de certains cancers hématologiques par rapport à la population générale, y compris la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMCM) qui tend à évoluer de façon plus bénigne, la leucémie myélogène aiguë (LMA) et la leucémie lymphoblastique aiguë à cellules B (LLA-B). Des cas de tumeurs solides telles que le rhabdomyosarcome embryonnaire ont été signalés, ainsi que des tumeurs gliales [1,5]. Pendant la petite enfance, les troubles myéloprolifératifs transitoires peuvent être plus fréquents. Enfin, un âge paternel avancé a été observé en association avec de nombreux cas de RASopathies simplex, y compris le syndrome de Noonan.

- **Résultats prénataux.** Le syndrome de Noonan peut se présenter pendant la période prénatale avec des résultats d'échographie anormaux qui peuvent souvent être non spécifiques et ne sont pas en corrélation avec la gravité du phénotype postnatal [9]. Les résultats des échographies peuvent inclure des polyhydramnios, une augmentation de la clarté nucale (NT) pendant le premier trimestre, un hygrome kystique, une macrocéphalie relative, un épanchement pleural et péricardique, une ascite ainsi que des anomalies cardiaques et rénales fœtales.

L'hygrome kystique est un indicateur prénatal courant de dysfonctionnement lymphatique qui peut être observé à l'échographie prénatale [2]. La régression de l'hygrome kystique avant le milieu du deuxième trimestre est associée à un meilleur pronostic, mais certaines ne sont pas résolues et peuvent évoluer vers une anasarque [2]. Chez les fœtus chromosomiquement normaux avec une mesure accrue de CN, on estime que 5 à 15 % des personnes peuvent être atteintes du syndrome de Noonan [1,10]. Comme mentionné précédemment, de nombreuses caractéristiques du syndrome de Noonan observées après la naissance peuvent être secondaires aux conséquences d'une obstruction ou d'un dysfonctionnement lymphatique in utero [5].

- **Établissement du diagnostic du syndrome de Noonan.** Le diagnostic du syndrome de Noonan peut être établi cliniquement comme indiqué précédemment, et comprend souvent l'identification d'une mutation pathogène hétérozygote dans un gène associé connu. Les tests de diagnostic moléculaire peuvent être effectués par des tests en série sur un seul gène, par un panel multigénique ou, pour les formes plus rares du syndrome de Noonan, par le séquençage de l'exome entier [1]. Environ 50% des individus atteints du syndrome de Noonan présentent une mutation pathogène ponctuelle dans le gène PTPN11. Par conséquent, un test sur un seul gène peut être choisi pour ce gène, avec un panel plus large.

- **Génétique moléculaire.** Le syndrome de Noonan est causé par un mécanisme de gain de fonction. Les mutations pathogènes hétérozygotes dans PTPN11, KRAS, SOS1, RAF1, SHOC2, NRAS, CBL, BRAF et MAP2K1 représentent environ 75 à 80 % de tous les cas de syndrome de Noonan [3]. Parmi les gènes associés connus figurent également RIT1, PPP1CB, SOS2 et LTRZ1.

Corrélations génotype-phénotype PTPN11 : Le gène PTPN11 (OMIM □176876) est composé de deux domaines amino-terminaux SH-2 disposés en tandem : N-SH2 et C-SH2, un domaine phosphotyrosine phosphatase (PTP) et une queue carboxy-terminale. Ce gène code SHP-2 (domaine de la protéine tyrosine phosphatase [PTP] contenant l'homologie Src 2) qui active la voie RAS/MAPK.

Environ 50% des patients atteints du syndrome de Noonan présentent une mutation hétérozygote de gain de fonction dans ce gène [1,5]. Ainsi, les mutations de ce gène entraînent l'activation constitutive de la voie RAS/MAPK en l'absence de facteurs de croissance [2,11].

Dans le PTPN11, il existe des points chauds de mutation dans les exons 3, 8, 9 et 13 qui sont principalement situés dans ou autour des surfaces d'interaction des domaines fonctionnels N-SH2 et PTP [2]. Les mutations hétérozygotes dans le PTPN11 sont plus fréquentes en association avec une sténose pulmonaire, une petite taille, des ecchymoses faciles avec une déficience en facteur VIII, une déformation du pectus et un aspect facial typique comme décrit précédemment [2].

La majorité des patients présentant des mutations dans ce gène présentent un certain degré de déficience cognitive. De plus, des mutations de novo dans ce gène peuvent être observées plus fréquemment avec un âge paternel avancé ou sont d'origine paternelle.

Le modèle de souris Ptpn11 a montré une activation accrue de l'ERK en réponse à l'hormone de croissance, inhibant ainsi la libération d'IGF-1 induite par l'hormone de croissance par l'hyperactivation du RAS/ERK, qui est un mécanisme pouvant contribuer à la restriction de croissance et à la petite taille observées.

L'inhibition de l'activation ERK1/2 dans des modèles murins a entraîné une augmentation des niveaux d'IGF-1 in vitro et in vivo, ce qui a conduit à une amélioration significative de la croissance dans le modèle murin ptpn11 knock out [11a].

Les patients atteints du syndrome de Noonan associé à la PTPN11 peuvent présenter des concentrations normales à élevées d'hormone de croissance et de faibles concentrations d'IGF1 démontrant une résistance à l'hormone de croissance [5]. De multiples lésions de cellules géantes sont associées au syndrome de Noonan lié à la PTPN11 ou au SOS1 [5]. Il s'agit de granulomes à cellules géantes et d'anomalies osseuses et articulaires qui peuvent ressembler au chérubisme [1]. L'examen de la littérature médicale a révélé un risque de cancer estimé entre 3 et 5 fois plus élevé chez les patients présentant des mutations PTPN11 que dans la population générale [5]. Plus précisément, les variantes pathogènes hétérozygotes des codons 61, 71, 72 et 76 sont associées de manière significative à la leucémogénèse et identifient un sous-groupe de patients à risque pour la JMML [1,12].

-SOS1 : les mutations hétérozygotes dans le gène SOS1 (OMIM □182530) sont la deuxième cause la plus fréquente du syndrome de Noonan, représentant environ 10 à 13 % des cas [1,6]. Le produit protéique de ce gène est un régulateur de la transduction du signal du SRA. En général, les gènes du SRA codent pour les protéines de liaison des nucléotides guanine liées à la membrane, qui fonctionnent par transduction de signaux régulant la croissance et la différenciation des cellules.

Par conséquent, le produit protéique de SOS1 peut agir comme un régulateur positif du SRA en favorisant l'échange de nucléotides guanine (PIB à GTP). La plupart des patients observés présentant des mutations dans ce gène ont des caractéristiques faciales typiques, des anomalies cardiaques, des anomalies ectodermiques (sourcils clairsemés, hyperkératose pileuse et ulérythème ophryogène) ainsi qu'un développement et une stature normaux par rapport aux autres patients atteints du syndrome de Noonan [1-3,13]. **RAF1** Les mutations hétérozygotes du gain de fonction dans RAF1 (OMIM □164760) représentent environ 4 à 5 % des patients atteints du syndrome de Noonan. Il s'agit de l'un des trois gènes qui activent la cascade MEK-ERK.

La cardiomyopathie hypertrophique est surreprésentée dans le syndrome de Noonan lié à RAF1 (75% des patients) et est le plus souvent associée à des mutations dans les points chauds Ser259 et Ser621. En outre, un tiers des patients atteints du syndrome de Noonan lié à la RAF1 peuvent présenter de multiples naevus et/ou des macules café au lait [1,5]. Les mutations KRAS dans le KRAS (OMIM □190070) sont une cause rare du syndrome de Noonan, survenant chez moins de 5% des patients. Ce produit génique agit également comme une protéine intracellulaire des transducteurs de signaux.

Les patients présentant des mutations dans ce gène ont tendance à présenter un phénotype moins typique de handicap intellectuel grave par rapport aux autres causes moléculaires de cette affection. Deux personnes sans lien de parenté avec la craniosynostose et le syndrome de Noonan lié au KRAS ont été signalées [1,2,14]. Des mutations du NRAS (OMIM □164790) ont également été trouvées chez un très petit nombre de patients atteints du syndrome de Noonan. Le produit de ce gène fait également partie de la famille des protéines RAS. Il n'existe actuellement aucune corrélation génotype-phénotype établie [1].

En 2009, un rapport de cas de De Filippi et coll. a décrit un nourrisson de 2 mois présentant une mutation G13D hétérozygote du NRAS, ainsi qu'un faciès caractéristique, une anomalie cardiaque congénitale, des macules café au lait et la JMML [15].

- BRAF, MAP2K1 Des mutations dans le BRAF (MIM □164757) ont été signalées à la fois chez des patients atteints du syndrome de Noonan et d'une autre RASopathie : le syndrome cardio-facio-cutané. Environ moins de 2 % des patients présentent un syndrome de Noonan associé à BRAF. La majorité des cas de patients publiés présentent des mutations qui se regroupent dans le domaine riche en cystéines et dans la partie aminoterminal et le segment d'activation du domaine kinase de ce gène. Les substitutions des

résidus Gln257 et Glu501 représentent environ 40% des mutations observées (y compris les points chauds des exons 6, 12 et 15) [16].

Les corrélations entre phénotypes comprennent le retard de croissance néonatal, les difficultés d'alimentation, la petite taille, la dolichocéphalie, les naevus multiples, les lentigines de couleur foncée, les troubles cognitifs légers à modérés, les anomalies squelettiques, l'hypotonie, les polyhydramnios et la cardiomyopathie hypertrophique [1,5].

Il est important de noter que des tumeurs sporadiques peuvent apparaître avec des variantes de nucléotides somatiques dans le BRAF ou le MAP2K1 (OMIM □176872), qui ne sont pas présentes dans la lignée germinale. Ce phénomène peut également être observé pour des mutations somatiques dans PTPN11, KRAS et NRAS. Par conséquent, ces personnes ne présenteraient pas de NS, ni de prédisposition héréditaire au cancer en raison de l'absence de la mutation des cellules germinales.

- **RIT1** : environ 5% des patients atteints du syndrome de Noonan présentent des variantes pathogènes dans le RIT1 (OMIM □609591) [1]. Le produit de RIT1 partage une homologie avec d'autres protéines RAS et l'expression des allèles mutants démontre un effet de gain de fonction.

Environ 70 à 75 % des patients atteints du syndrome de Noonan lié au RIT1 présentent une cardiomyopathie hypertrophique, des anomalies cardiaques congénitales (anomalies septales et sténose des valves pulmonaires), une arythmie, des caractéristiques cranio-faciales plus douces, une macrosomie, une macrocéphalie, une hyperpigmentation cutanée généralisée, un excès de peau hyperélastique le long de la paume des mains et de la plante des pieds, et une dysplasie lymphatique. La silhouette est généralement normale, tout comme l'intelligence, des troubles de l'apprentissage ou des déficiences intellectuelles étant signalés chez une minorité de patients [15,17].

- **LBC** : Les mutations de la LBC (OMIM □165360) sont très rarement observées chez les patients atteints du syndrome de Noonan (< 1 %). Le produit protéique de ce gène agit comme un régulateur négatif de plusieurs voies de signalisation de la protéine réceptrice tyrosine kinase. Martinelli et coll. ont rapporté quatre patients sans lien de parenté avec des caractéristiques cliniques variables et très cohérentes avec le syndrome de Noonan présentant des mutations associées dans ce gène [4].

Une autre cohorte de patients signalée par Perez et coll., comprenait trois patientes sans lien de parenté qui ont toutes développé une leucémie myélomonocytaire juvénile (LMJM) avant 26 mois de vie ainsi que des signes de microcéphalie, de retard de croissance postnatale, de dysmorphie et de retard de développement [18].

Dans la JMML et d'autres tumeurs malignes myéloïdes, les mutations du CBL se sont généralement produites sous la forme de mutations homozygotes acquises, résultant d'une isodisomie acquise sur le chromosome 11q23.3 qui englobe le locus CBL. Ainsi, chez les individus présentant des mutations germinales pathogènes du CBL, on s'attend à ce qu'il puisse y avoir une prédisposition congénitale à des tumeurs malignes spécifiques telles que la JMML [4].

- **SHOC2** : le gène SHOC2 (OMIM 602775) code pour une protéine du même nom qui joue un rôle essentiel dans la régulation de la voie RAS/MAPK. Une mutation récurrente du gène SHOC2, 4A > G (p.Ser2Gly) se produit dans un sous-groupe de patients (5%) présentant des caractéristiques du syndrome de Noonan et des caractéristiques supplémentaires de cheveux anagènes lâches, des anomalies cutanées (ichtyose, hyperpigmentation généralisée avec hyperkératose), un discours hypernasal, un comportement hyperactif et des anomalies cardiaques septales.

Les cheveux anagènes détachés se présentent sous la forme de cheveux facilement arrachables, clairsemés, fins et à croissance lente, de texture irrégulière. Cela est dû à un bulbe pileux anormal qui ne possède pas de gaines radiculaires internes et externes [19].

- **PPP1CB** : les mutations hétérozygotes de la PPP1CB (OMIM □600590) ont été décrites en association avec un trouble similaire au syndrome de Noonan, avec des cheveux anagènes lâches. À ce jour, toutes les mutations observées ont été identifiées par séquençage de l'exome entier.

Ce gène est fortement exprimé dans le cerveau humain tout au long du développement. Les caractéristiques cliniques comprennent un retard de développement global, un handicap intellectuel, des défauts cardiaques congénitaux, une macrocéphalie, une petite taille souvent due à une déficience en hormone de croissance, et des traits faciaux d'apparence plus grossière [19].

Les caractéristiques cliniques sont assez similaires à celles observées chez les patients présentant des mutations du gène SHOC2. De légères macules café au lait et des lésions hyperpigmentées et dangereuses ont été observées sans qu'on ait constaté d'hyperkératose [19].

- **Gènes supplémentaires** : parmi les gènes responsables du syndrome de Noonan nouvellement décrits, on trouve SOS2 (OMIM □601247) et LZTR1 (OMIM □600574). SOS2 code un facteur d'échange de nucléotides guanine RAS, toutes les mutations décrites entraînant une signalisation accrue du RAS à ERK dans la voie RAS/MAPK [20].

Tous les patients signalés dans la littérature médicale présentent des caractéristiques presque identiques à celles observées chez les patients porteurs de mutations SOS1, notamment des anomalies ectodermiques, en particulier l'ulérythème ophryogène, qui a été la découverte la plus importante, suivie par les caractéristiques faciales typiques, les défauts cardiaques, y compris les défauts septaux, la coarctation de l'aorte et la sténose de la valve pulmonaire [3,20]. Parmi les autres anomalies ectodermiques, on trouve la kératose pilaire faciale et une pilosité clairsemée du cuir chevelu [20].

Yamamoto et coll. ont également signalé que cinq familles sans lien de parenté avec cinq variantes rares différentes, identifiées par séquençage de l'exome dans le domaine Kelch (KT) du gène LZTR1, étaient à l'origine du syndrome de Noonan.

La majorité des patients présentent des caractéristiques faciales typiques et des anomalies cardiaques, notamment une sténose pulmonaire et des défauts de la valve mitrale. Un patient a développé de multiples schwannomes sur le membre supérieur [3].

Conclusion

La présentation du syndrome de Noonan peut souvent être subtile ou difficile à diagnostiquer cliniquement. La technologie des tests génétiques a permis de confirmer le diagnostic et de découvrir de nouveaux gènes et phénotypes impliqués. Comme il s'agit d'un état multi-systémique, cela souligne la nécessité d'un suivi à long terme et d'une implication multidisciplinaire.

Références

- [1] Allanson J.E., Roberts AE. Noonan syndrome. Dans : Adam M.P., Ardinger H.H., Pagon R.A., et autres, éditeurs. GeneReviews® [Internet]. Seattle, WA : Université de Washington ; 1993-2018. Disponible à l'adresse suivante : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/> 2001 Nov 15 [mis à jour le 25 février 2016].
- 2] Allanson J.E. Management of genetic syndromes. 3e éd. 2010. 569-586.
- [3] Yamamoto G.L., Aguena M., Gos M., et al. « Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome ». *J Med Genet.* 2015 ; 52 : 413–421.
- [4] Martinelli S., De Luca A., Stellacci E., et al. « Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotypes ». *Am J Hum Genet.* 2010 ; 87 : 250–257.
- 5] Roberts A.E., Allanson J.E., Tartaglia M., Gelb B.D. « Noonan syndrome ». *Lancet.* 2013 ; 381 (9863) : 333–342.
- 6] Rauen K.A. « The RASopathies ». *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013 ; 14 : 355–369.
- 7] Marino B., Digilio M.C., Toscano A., Giannotti A., Dallapiccola B. « Congenital heart disease in children with Noonan syndrome : an expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal ». *J Pediatr.* 1999 ; 135 : 703–706.
- [8] Wilkinson J.D., Lowe A.M., Salbert B.A., et al. « Outcomes in children with Noonan syndrome and hypertrophic cardiomyopathy : a study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry ». *Am Heart J.* 2012 ; 164 : 442-448.
- 9] Hakami F., Dillon M.W., Lebo M., Mason-Suares H. « Retrospective study of prenatal ultrasound findings in newborns with a Noonan spectrum disorder ». *Prenat Diagn.* 2016 ; 36 : 418–423.
- 10] Bakker M., Pajkrt E., Bilardo C.M. « Increased nuchal translucency with normal karyotype and anomaly scan : what next ? ». *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2014 ; 28 : 355–366.
- 11] Sakamoto K., Imamura T., Asai D., et coll. « Acute lymphoblastic leukemia developing in a patient with Noonan syndrome harboring a PTPN11 germline mutation ». *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 ; 36 : e136-e139.
- 11a] De Rocca Serra-Nedelec A., Edouard T., Trequer K., Tajan M., Araki T., Dance M., Mus M., Montagner A., Tauber M., Salles J.P., Valet P., Neel B.G., Raynal P., Yart A. « Noonan syndrome causing SHP2 mutations inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature ». *Proc Natl Acad Sci USA.* 2012 ; 109 (11) : 4257–4262.
- 12] Niihori T., Aoki Y., Ohashi H., Kurosawa K., Kondoh T., Ishikiriyama S., Kawame H., Kamasaki H., Yamanaka T., Takada F., Nishio K., Sakurai M., Tamai H., Nagashima T., Suzuki Y., Kure S., Fujii K., Imaizumi M., Matsubara Y. « Functional analysis of PTPN11/SHP-2 mutants identified in Noonan syndrome and childhood leukemia ». *J Hum Genet.* 2005 ; 50 : 192–202.
- 13] Tartaglia M., Pennacchio L.A., Zhao C., Yadav K.K., Fodale V., Sarkozy A., Pandit B., Oishi K., Martinelli S., Schackwitz W., Ustaszewska A., Martin J., Bristow J., Carta C., Lepri F., Neri C, Vasta I., Gibson K., Curry C.J., Sigüero J.P., Digilio M.C., Zampino G., Dallapiccola B., Bar-Sagi D., Gelb B.D. « Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome ». *Nat Genet.* 2007 ; 39 : 75–79.

14] Kratz C.P., Zampino G., Kriek M., Kant S.G., Leoni C., Pantaleoni F., Oudesluys-Murphy A.M., Di Rocco C., Kloska S.P., Tartaglia M., Zenker M. « Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline KRAS mutations ». *Am J Med Genet A*. 2009 ; 149A : 1036-1040.

15] De Filippi P., Zecca M., Lisini D., Rosti V., Cagioni C., Carlo-Stella C., Radi O., Veggiotti P., Mastronuzzi A., Acquaviva A., D'Ambrosio A., Locatelli F., Danesino C. « Germline mutation of the NRAS gene may be responsible for the development of juvenile myelomonocytic leukaemia ». *Br J Haematol*. 2009 ; 147 : 706-709.

16] Sarkozy A., Carta C., Moretti S., Zampino G., Digilio M.C., Pantaleoni F., Scioletti A.P., Esposito G., Cordeddu V., Lepri F., Petrangeli V., Dentici M.L., Mancini G.M., Selicorni A., Rossi C., Mazzanti L., Marino B., Ferrero G.B., Silengo M.C., Memo L., Stanzial F., Faravelli F., Stuppia L., Puxeddu E., Gelb B.D., Dallapiccola B., Tartaglia M. « Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum ». *Mutat Hum*. 2009 ; 30 : 695–702.

[17] Kouz K., Lissewski C., Spranger S., et al. « Genotype and phenotype in patients with Noonan syndrome and a RIT1 mutation ». *Genet Med*. 2016 ; 18(12) : 1226-1234.

[18] Perez B., Mechinaud F., Galambrun C., et al. « Germline mutations of the CBL gene define a new genetic syndrome with predisposition to juvenile myelomonocytic leukaemia ». *J Med Genet*. 2010 ; 47 : 686–691.

[19] Ma L., Bayram U., McLaughlin H.M., et al. « De novo missense variants in PPP1CB are associated with intellectual disabilities and congenital cardiac disease ». *Hum Genet*. 2016 ; 135(12) : 1399–1409.

[20] Cordeddu V., Yin J.C., Gunnarsson C., et al. « Activating mutations affecting the Dbl homology domain of SOS2 cause Noonan syndrome ». *Hum Mutat*. 2015 ; 36 : 1080–1087.

Lectures complémentaires

[21] Gripp K.W., Aldinger K.A., Bennett J.T., et al. « A novel rasopathy caused by recurrent de novo missense mutations in PPP1CB closely resembles Noonan syndrome with loose anagen hair ». *Am J Med Genet A*. 2016 ; 170(9) : 2237-2247.

[22] Noonan JA. « Noonan syndrome and related disorders ». *Prog Pediatr Cardiol* 2005 ; 20(2) : 177–85. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2005.04.008> .