

# Le syndrome de Noonan

A. VERLOES, H. CAVE

Département de Génétique, Hôpital Robert Debré, PARIS.

**E**n 1963, Jacqueline Noonan, cardiopédiatre, décrit une série de patients présentant une dysmorphie faciale et des anomalies congénitales dont la plus constante est une cardiopathie. Antérieurement, certains de ces enfants avaient été considérés comme atteints du syndrome de Turner. Plus de 600 articles ont été publiés dans la littérature médicale sur ce syndrome, dont plusieurs revues exhaustives [1]. L'incidence du SN est évaluée à 1/1 000 à 1/2 500 naissances, ce qui en fait l'une des maladies génétiques les plus communes.

## Le syndrome de Noonan chez l'enfant

### 1. Présentation néonatale

À la naissance, les enfants porteurs d'un SN ont en général une taille et un poids dans la limite de la normale. Le diagnostic clinique est difficile chez le nouveau-né. Il repose sur la combinaison d'une dysmorphie faciale (front haut, hypertélorisme, oreilles typiques) d'un cou court associé à un excès de peau dans la nuque et d'une cardiopathie évocatrice (sténose pulmonaire) et/ou d'une cardiomyopathie hypertrophique.

Un aspect de lymphoedème prédominant sur les extrémités est évocateur, mais peu fréquent. En pratique, ces manifestations peuvent être discrètes, comme en témoigne un âge moyen au diagnostic de 9 ans.

### 2. Croissance

Plus de la moitié des enfants porteurs d'un SN présentent des difficultés alimentaires durant la 1<sup>re</sup> année de vie : succion lente et inefficace, régurgitations, gavage, conduisant à un décrochage pondéral précoce, suivi d'un décrochage statural avant 18 mois. Au-delà, la vitesse de croissance se stabilise à des valeurs normales basses. Un retard statural est observé dans 80 % des cas, un retard d'âge osseux dans 20 %. Un déficit partiel en hormone de croissance est observé dans certains cas.

Un déficit complet en GH est rare, sauf dans le cas des mutations de *SHOC2*. La puberté est fréquemment retardée, permettant un certain degré de "rattrapage" statural en fin d'adolescence, malgré un pic pubertaire souvent émoussé. Des courbes spécifiques ont été publiées.

### 3. Anomalies craniofaciales

Le tableau dysmorphique (**fig. 1A**) combine un hypertélorisme (75 %), un ptosis bilatéral, une obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales (40-95 %), une racine du nez saillante, un philtrum aux piliers écartés et très marqué (95 %), un nez à pointe épaisse, une micrognathie (50 %), des oreilles bas implantées (**fig. 1D**), en rotation postérieure, avec un hélix épais et un lobule saillant de face (90 %) et un cou initialement court avec un excès de peau (55 %) qui évolue vers un ptérygium plus ou moins distinct.

La dysmorphie évolue avec l'âge : le visage s'allonge et devient triangulaire, le cou s'allonge, rendant le ptérygium plus évident, les traits s'épaississent, entraînant une accentuation des plis (philtrum, plis nasogéniens) (**fig. 1B**). Une malocclusion dentaire est fréquente (35 %).

### 4. Pathologie cardiaque

Les anomalies cardiaques sont très fréquentes (65 %). Les plus caractéristiques sont une dysplasie de la valve pulmonaire associée à une sténose du tronc pulmonaire commun, mais de très nombreuses autres malformations peuvent être présentes : Fallot, CIA, CIV, persistance de canal artériel, anomalie d'insertion de la valve mitrale, canal atrioventriculaire, sténose aortique infundibulaire, coarctation de l'aorte.

Une cardiomyopathie hypertrophique (10-20 %) peut être présente dès la naissance ou se développer avec le temps. Elle affecte plus de 90 % des patients mutés dans *RAF1*. Environ 10 % des enfants porteurs d'une sténose pulmonaire ont un SN. Des anomalies de l'ECG sont souvent rapportées (axe droit). Elles sont classiques dans le syndrome LEOPARD, allélique au SN.

## Le syndrome de Noonan



**FIG. 1 :** Aspects cliniques du syndrome de Noonan et apparentés. Syndrome de Noonan : aspect typique de la face chez un nourrisson (A). Aspect typique de la face chez une jeune adulte (B). Accentuation de l'angle de Louis (C). Aspect caractéristique des oreilles : épaisses, bas implantées, en rotation postérieure (D). Syndrome LEOPARD : lentiginose profuse du dos (E). Syndrome CFC : aspect typique du visage chez une adolescente (notez l'absence de sourcils) (F). Plis palmaires capitonnés (G). Syndrome de Costello : redondance cutanée au niveau des mains (H).

### 5. Anomalies squelettiques

Le SN s'accompagne de déformations squelettiques progressives : accentuation de l'angle de Louis (70 %) donnant une déformation typique du sternum en bréchet, associant *pectus carinatum* supérieur et *pectus excavatum* inférieur (fig. 1C). Cette déformation conduit à un écart inter-mamelonnaire excessif, et souvent à une scoliose (25 %) qui peut être évolutive, surtout à l'adolescence. On peut noter un *cubitus valgus* (50 %). Il existe souvent une hyperlaxité des petites articulations. Les doigts peuvent présenter une morphologie caractéristique, étant plutôt larges et à bout carré (30 %).

### 6. Malformations associées

Des malformations rénales (ectopie, fusion rein en fer à cheval) sont présentes chez 10 % des enfants, mais habituellement sans conséquence clinique. Chez les garçons, une cryptorchidie est commune (60 %). Une hépatomégalie idiopathique est rapportée

(25 %). De nombreuses malformations ont été rapportées de façon anecdotique, sans que leur fréquence ne soit réellement appréciée : colobome, malformations artérioveineuses, hydrocéphalie...

Une anomalie d'Arnold-Chiari a été décrite plusieurs fois. Elle pourrait se constituer après l'enfance, comme complication d'une hypertrophie cérébelleuse progressive.

### 7. Anomalies cutanées

Un lymphœdème d'intensité variable mais habituellement résolutif peut être présent (20 %). Rarement, le lymphœdème peut être sévère, ou s'accompagner de lymphangiectasies viscérales. On peut noter une persistance de fœtal pads, une peau sèche avec une kératose folliculaire de la face et des surfaces d'extension des membres (15 %), des nævi.

La présence d'une lentiginose (3 %) doit faire évoquer un syndrome LEOPARD (cf. plus bas). Les cheveux sont souvent

## MISE AU POINT

bouclés et parfois épars. Ils peuvent être cassants, en particulier dans la variante du syndrome associée à une mutation de *SHOC2*. Des taches café au lait peuvent être présentes (en particulier dans le syndrome LEOPARD). La peau peut être diffusément hyperpigmentée avec *SHOC2*.

### 8. Troubles sensoriels

Une surdité de transmission ou, plus rarement, de perception est présente chez plus de 30 % des enfants. Des anomalies ophtalmologiques (strabisme, troubles de la réfraction, amblyopie) sont présentes chez plus de 90 % des patients.

### 9. Anomalies immuno-hématologiques

Un tiers des sujets atteints de SN présentent une diathèse hémorrhagique (habituellement sans retentissement clinique) caractérisée par un allongement du PTT. L'anomalie la plus commune est un déficit du facteur XI, mais des anomalies des facteurs IX, XII et du VIII coagulant ont également été décrites, ainsi que des thrombopénies et des anomalies plaquettaires fonctionnelles. Des manifestations auto-immunes seraient fréquentes (30 % d'auto-anticorps antithyroïdiens dans une série), avec ou sans hypothyroïdie biologique. La fréquence de l'hypothyroïdie vraie est évaluée à 5 %.

### 10. Risque de tumeurs bénignes

Le SN peut se compliquer du développement de lésions expansives et érosives siégeant plus spécifiquement au niveau des métaphyses (synovite villonodulaire pigmentée polyarticulaire) et des mâchoires (chérubisme). Les lésions ont été retrouvées avec des mutations de *SOS1* et, plus rarement, de *PTPN11*. D'autres tumeurs bénignes ont été rapportées, en particulier des fibromes multiples [2].

### 11. Risque de tumeur malignes

Les patients porteurs d'un SN sont prédisposés au développement de myélodysplasies. Une monocytose transitoire, polyclonale, est fréquente chez le nourrisson. Elle pourrait, chez certains enfants, être précurseur de véritables hémopathies monoclonales malignes. La manifestation la plus commune est la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ), une affection myéloproliférative et myélodysplasique sévère caractérisée par une prolifération de macrophages et de monocytes conduisant au décès par infiltration multiviscérale ou, plus rarement, par acutisation.

Le risque de leucémie aiguë lymphoblastique est également accru. Le risque global de développer une hémopathie maligne est de 1 à 3 %. D'autres tumeurs ont été rapportées chez l'enfant sans que le lien avec le SN ne soit établi au plan  pid miolo-

gique (rhabdomyosarcome, neuroblastome, lymphangiome, carcinome testiculaire) [3]. En dehors des tumeurs gonadiques (peut-être liées à la cryptorchidie), le caractère non fortuit de ces cancers reste à prouver.

### 12. Développement

L'hypotonie est fréquente dans l'enfance, associée à un retard moteur (25 %). L'âge moyen de la marche est de 21 mois. Un retard d'acquisition du langage s'observe chez 20 % des enfants, et la plupart d'entre eux conservent un déficit relatif des performances verbales et des troubles articulatoires (70 %). Le QI est variable. Des difficultés d'apprentissage sont notées dans 35 % des cas (scores de QI de 50 à 120, avec QIP > QIV). L'orientation vers un enseignement spécialisé est indispensable pour au moins 10 % des enfants. Une épilepsie est observée dans plus de 10 % des cas.

### Le syndrome de Noonan à l'âge adulte

Le phénotype évolue considérablement avec l'âge : le visage triangulaire peut prendre un aspect acromégaloïde, mais la dysmorphie elle-même devient moins nette. La taille adulte moyenne se situe autour de 162 cm chez l'homme et 152 cm chez la femme. Près de la moitié des adultes ont une taille > au 3<sup>e</sup> percentile.

La fertilité peut être normale dans les deux sexes. Chez les filles, l'âge des premières règles est de 14 ans. Certains hommes peuvent présenter une infertilité avec oligozoospermie et hypogonadisme hypergonadotrope secondaire à une cryptorchidie non traitée.

Les adultes porteurs d'un SN pourraient présenter une surmortalité liée à des morts subites. Outre les séquelles à long terme de la chirurgie cardiaque (notamment la cure des tétralogie de Fallot), la fréquence des troubles du rythme et/ou l'apparition de cardiomyopathies tardives n'a jamais fait l'objet d'une étude prospective. Le risque tumoral n'a jamais été évalué à l'âge adulte.

#### 1. Diagnostic clinique positif

Le diagnostic de syndrome de Noonan est purement clinique. Van der Burgt a proposé en 1994 un score simple résumé dans le **tableau I**. Il présuppose toutefois une bonne connaissance du phénotype facial du SN. Le score proposé par Duncan en 1981 est inapplicable en pratique.

#### 2. Diagnostic prénatal

Les manifestations échographiques anténatales les plus courantes sont un hygroma kystique ou une clarté nucale au

## Le syndrome de Noonan

Critère	A	B
Dysmorphie	Typique	Compatible mais pas typique
Cardiopathie	Sténose pulmonaire/ anomalie ECG	Autre malformation
Taille	< -2 DS	< -1 DS
Thorax	Typique	Thorax large
Antécédents	1 parent atteint	Cas sporadique
Autre	Retard mental (+ cryptorchidie) + lymphœdème	1 des 3 signes

Le diagnostic est probable si :  
 – dysmorphie typique + 1 signe majeur/2 mineurs,  
 – dysmorphie compatible + 2 majeurs/3 mineurs.

TABLEAU I : Score de van Der Burgt.

1<sup>er</sup> trimestre, un hydramnios (1/3 des cas), des épanchements pleuraux ou péricardiques et les manifestations anténatales des malformations cardiaques et rénales. Les anomalies lymphatiques précoces régressent habituellement *in utero*. Le caractère très peu spécifique des signes anténatal, la complexité du SN au plan moléculaire, et la rareté du SN expliquent pourquoi le diagnostic prénatal du syndrome de Noonan n'est pas possible sans cas index.

Deux contextes sont à envisager : un DPN à la demande d'un parent atteint et un DPN après la naissance d'un enfant atteint, né de parents qui ne sont pas eux-mêmes porteurs de la mutation identifiée chez leur enfant, ne peut exclure une mosaïque germinale. Le SN n'étant habituellement pas "d'une particulière gravité", la discussion doit intégrer des éléments tels que le vécu familial du parent atteint, l'existence d'un apparenté sévèrement affecté... Les mosaïques germinales semblent exceptionnelles dans le SN (incidence probable : 1 %).

### 3. Génétique du syndrome de Noonan

Le SN se transmet selon un mode autosomique dominant à expression variable. La proportion de cas sporadiques (néomutations) dépasse 50 %. En 2001, des mutations activatrices sont identifiées dans le gène *PTPN11*, codant pour la protéine SHP2. Cette découverte a permis d'attribuer la pathogénie du SN à un dérèglement de la voie RAS se traduisant par une augmentation de son activité. L'exploration systématique des partenaires de SHP2 a permis d'identifier des mutations dans plusieurs autres gènes codant pour des partenaires de *PTPN11* : *SOS1*, *KRAS*, *RAF1*, *NRAS*, *SHOC2* et *CBL* (fig. 2 et 3) (tableau II).

Pratiquement, toutes les mutations rapportées sont des mutations faux-sens, affectant spécifiquement certaines régions de chaque protéine, et conduisant, *in fine*, à une suractivation et/ou un défaut de régulation de la voie RAS. Exceptionnellement, une duplication de la région contenant *PTPN11* a été rapportée chez des patients présentant un SN. On a rapporté quelques cas de SN apparemment récessifs. Aucune mutation n'a été identifiée à ce jour dans ces familles, et l'hypothèse d'une récurrence dans le cadre d'une mosaïque germinale n'est pas exclue. A l'heure actuelle, les gènes impliqués dans le SN expliquent 80 % des cas.

### 4. Diagnostic différentiel : syndromes apparentés au SN

Le diagnostic différentiel des 3 formes principales est présenté dans le **tableau III**.

#### ● Le syndrome LEOPARD

Le syndrome LEOPARD associe une dysmorphie, une cardiopathie (sténose pulmonaire, troubles de conduction), une lentiginose multiple (fig. 1E), une petite taille et une surdité (LEOPARD : *m*ultiple *L*entiginose, *O*cular *h*ypertelorism, *P*ulmonary *s*tenosis, *A*bnormalities of *g*enitalia, *R*etardation of *g*rowth and *D*eafness). Ce syndrome est lié dans plus de 90 % à quelques mutations spécifiques de *PTPN11* et, plus rarement, de *RAF1*. Les mutations de *PTPN11* observées dans le syndrome LEOPARD (principalement Tyr279Cys et Thr468Met) sont inactivatrices, contrairement à celles qui produisent un SN.

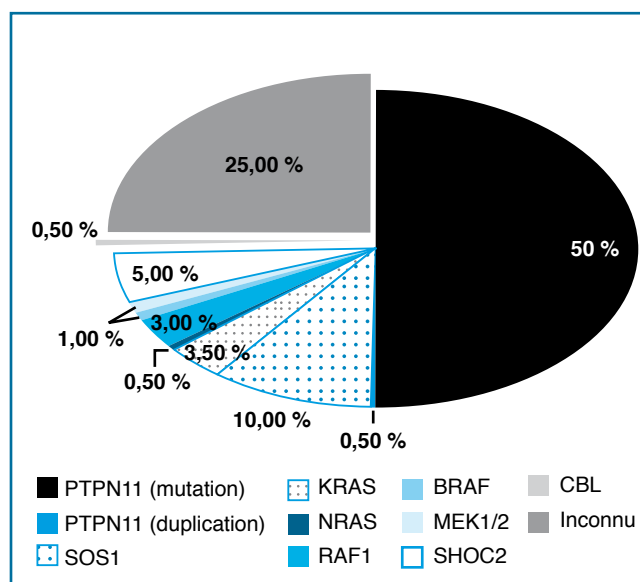
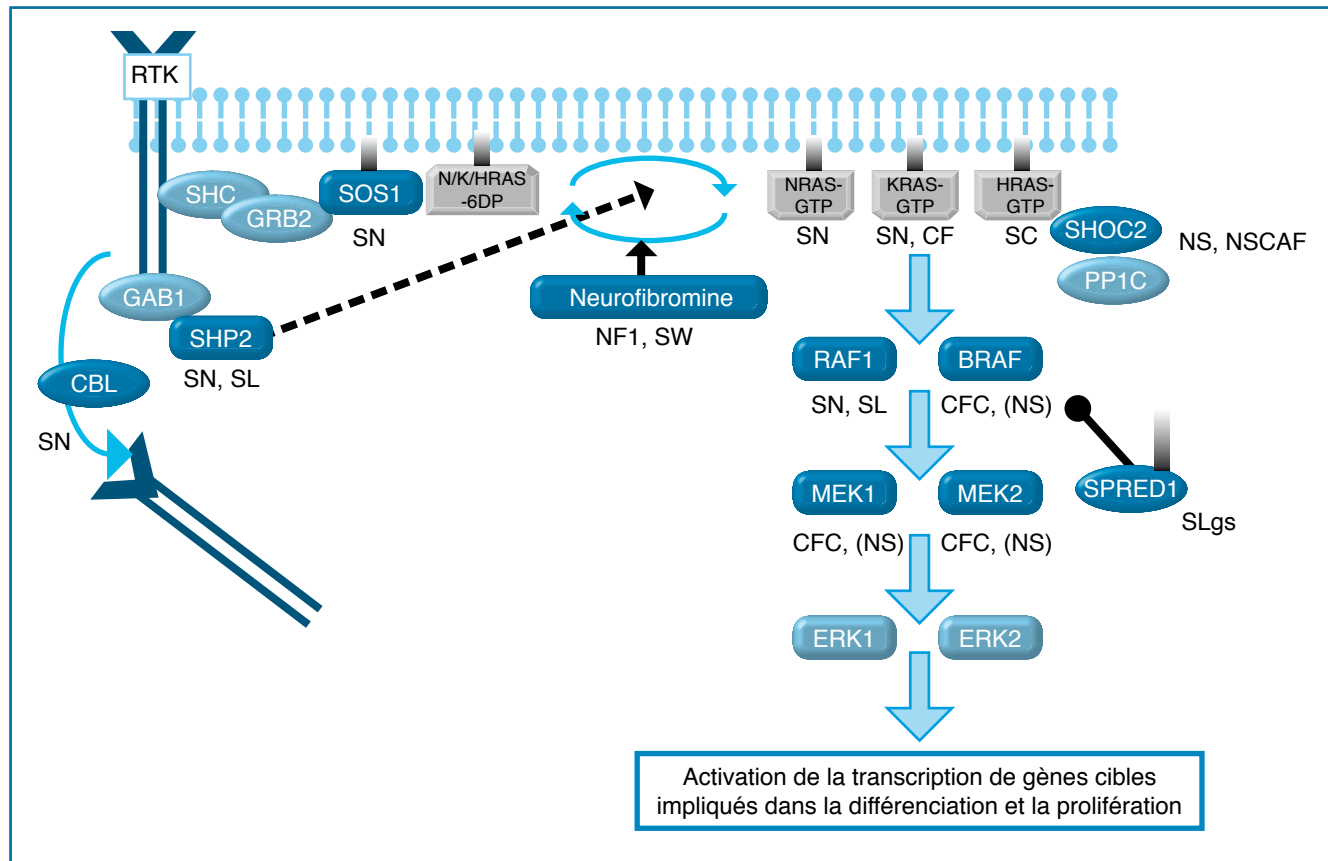


FIG. 2 : Poids relatifs des gènes impliqués dans le SN.

## MISE AU POINT



**FIG. 3 :** La voie RAS. Représentation schématique de la voie RAS et corrélations génotype-phénotype. Les protéines RAS sont figurées en gris. Les protéines de la voie associées à une pathologie figurent en bleu foncé (SHP2 est codée par le gène *PTPN11*), celles qui ne sont pas liées à une pathologie sont colorées en bleu ciel. Les syndromes associés figurent à côté de chaque symbole. Abréviations : RTK : récepteur tyrosine kinase, SN : syndrome de Noonan, SL : syndrome LEOPARD, CFC : syndrome cardiofaciocutané, SC : syndrome de Costello, NF1 : neurofibromatose type 1, SW : syndrome de Watson, NSCAF : syndrome de Noonan avec cheveux anagènes fragiles, SLgs : syndrome de Legius.

C'est donc un variant allélique du syndrome de Noonan. Notons que *PTPN11* n'est impliqué ni dans les sténoses pulmonaires familiales isolées, ni dans le *pterygium colli* dominant isolé.

#### • Le syndrome cardiofaciocutané (CFC)

Ce syndrome [4] associe une dysmorphie faciale plus importante, avec, en particulier, un aspect plus large de la face (**fig. 1F**). Les anomalies cardiaques sont les mêmes que dans le SN. Les anomalies cutanées sont plus marquées (kératose pilaire, voire ichtyose, kératose palmoplantaire), hypotrichose marquée, épilation des sourcils, plis palmaires et plantaires capitonnés (**fig. 1G**), nævi multiples... Les difficultés alimentaires sont beaucoup plus prononcées. Le développement psychomoteur est beaucoup plus sévèrement affecté, avec un retard mental quasi constant, de léger à sévère.

Le syndrome CFC est associé aux mutations des gènes agissant en aval de RAS, en particulier *BRAF*, mais aussi *KRAS*, *MEK1* et

*MEK2*. Plus de 100 cas ont été publiés. L'incidence est environ 1/10<sup>e</sup> de celle du SN. Il existe un véritable continuum clinique entre SN et CFC, même si les formes intermédiaires sont rares. La distinction clinique peut être difficile dans la petite enfance : ce sont souvent la sévérité des troubles alimentaires et l'importance du retard mental qui permettent de séparer ces deux syndromes chez le nourrisson, alors que l'atteinte des phanères oriente moins le diagnostic différentiel.

Les mutations de *KRAS* peuvent donner les deux syndromes. Certains patients mutés dans les gènes *BRAF* ou *MEK1/2* ont été rapportés avec un phénotype de SN. *A contrario*, les mutations de *PTPN11* ne donnent jamais le phénotype sévère du CFC.

#### • Le syndrome de Costello

Ce syndrome associe une macrosomie néonatale, un retard de croissance postnatal, des traits épais, une hyperlaxité

## Le syndrome de Noonan

Protéine	Fonction	Pathologie moléculaire
SHP2 (gène PTPN11)	Protéine tyrosine phosphatase cytoplasmique régulant positivement la voie RAS. SHP2 interagit avec GAB1, mais le mécanisme d'action de SHP2 sur la voie RAS reste imprécis.	Toutes les mutations SN sont des faux-sens qui aboutissent à une activité phosphatase excessive. Il existe une mutation préférentielle: Asn308Asp.  Les mutations observées dans le syndrome LEOPARD réduisent l'activité phosphatase, mais aboutissent néanmoins à des effets proches de ceux des mutations activatrices.
SOS1	Protéine de la famille des GEF (GTP Exchange Factor) recrutée à la membrane cellulaire par l'activation du récepteur RTK grâce à diverses protéines dont GRB2. Elle catalyse l'échange de GDP par GTP pour les protéines RAS.	Les mutations entraînent une activité catalytique excessive.
RAS	Trois gènes codent pour quatre protéines distinctes (NRAS, KRASA, KRASB, HRAS) liées à un nucléotide, fixées à la membrane plasmique. Elles s'activent par échange GDP/GTP et s'inactivent par déphosphorylation du GTP en GDP. L'activation est facilitée par les protéines GEF, dont SOS1. L'inactivation est facilitée par les protéines GAP, dont NF1. Les 3 protéines sont ubiquitaires. Elles ont une régulation temporelle et spatiale complexe. Elles régulent de nombreuses voies de signalisation, dont celle des MAPK impliquées dans le SN, mais également la voie PI3K/AKT.	Toutes les mutations conduisent à une activation de la voie par des mécanismes divers.  Les mutations de HRAS responsables du SC touchent quasi exclusivement le 12 <sup>e</sup> acide aminé (mutation prépondérante: Gly12Ser).
RAF	Deux gènes codent pour deux protéines BRAF et RAF1. Les protéines RAF sont des protéines activées par phosphorylation par les protéines RAS, et qui activent par phosphorylation les MEK.	Les mutations faux-sens accroissent l'activité de la voie RAS/MAPK.
MEK	Deux gènes codent pour deux protéines MAPKK (MAPK kinases) MEK1 et MEK2. MEK active ERK.	Les mutations faux-sens accroissent l'activité de la voie RAS/MAPK.
ERK	Protéines de la famille des MAPK (Mitogen Activated Protein Kinase). La forme activée de ERK active des protéines cytoplasmiques et des protéines nucléaires de la famille MAP, dont ELK.	Aucune mutation n'a été rapportée dans le SN pour ERK et ELK.
SHOC2	Cette protéine se comporte probablement comme une protéine de soutien (scaffold) pour les autres protéines de la voie RAS/MAPK. Elle régule l'activité du PP1C, une protéine qui, à son tour, régule l'activité de RAF1.	Une mutation unique Ser2Gly empêche l'adjonction d'un résidu myristyl sur la protéine, ce qui perturbe son positionnement dans les compartiments cellulaires et prolonge l'activation de RAF1 par PP1C.
NF1	Cette très grande protéine régule plusieurs voies de signalisation, dont celle des MAPK et celle de PKA/cAMP. Elle a une fonction GAP (GTPase-activating proteins) et catalyse donc l'inactivation des protéines RAS.	Les mutations de NF1 sont des mutations avec perte de fonction, conduisant à une diminution de l'activité GAP.
SPRED1	Cette protéine inactive les protéines RAF par déphosphorylation.	Les mutations sont des mutations avec perte de fonction, conduisant à une diminution de l'activité RAF.
CBL	Cette ubiquitine ligase participe au recyclage par endocytose puis ubiquitination des RTK.	Les mutations (perte de fonction) allongent la durée de vie des RTK.

TABLEAU II : Les principaux acteurs protéiques de la voie RAS- MAP kinase.

articulaire, une papillomatose péri-orificielle inconstante et d'apparition tardive, et un aspect redondant de la peau au niveau des extrémités (*fig. 1F*) [5]. Les cheveux sont frisés, parfois épars, sans épilation des sourcils. Les mains ont une position caractéristique en déflexion cubitale. Les cardiopathies sont similaires au SN. Les troubles de l'alimentation sont particulièrement sévères, nécessitant le gavage. Le retard

intellectuel est variable, mais habituellement moins sévère que dans le CFC.

Néanmoins, ces deux syndromes se ressemblent beaucoup et ont été confondus régulièrement avant 2005. La forme des lèvres, la papillomatose, la redondance cutanée et la malposition des mains sont les éléments les plus spécifiques, alors

## MISE AU POINT

	Noonan	CFC	Costello
Croissance	Retard statural > 50 %	Retard statural > 80 %	Retard statural > 90 %
RM	15-35 % léger	90 %, souvent sévère TED	RM > 90 %
Alimentation	Troubles alimentaires inconstants modérés	Troubles alimentaires sévères	Troubles alimentaires très sévères (gastrostomie++)
Extrémités	Mains normales/courtes	Mains courtes + plis profonds	Plis profonds, mains déviées > cubital
Cœur	Cardiopathie 75 % 50 % SVP 10 % CMH	Cardiopathie 75 % 40 % SVP 40 % CMH	Cardiopathie 60 % 45 % SVP 45 % CMH 30 % arythmie++
Face	Visage triangulaire	Visage large	Grande bouche
Peau	Peau normale ou sèche (lentiginos : LEOPARD)	Kératose folliculaire Ichtyose, nævi	Papillomes, peau lâche, hyperpigmentation
Pilosité	Cheveux bouclés Sourcils normaux/rares	Cheveux épars bouclés Sourcils rares/absents	Cheveux bouclés+++ Sourcils normaux
Cancers	1-3 % : LMMJ, leucémies, autres	Pas de cancers ?	Rhabdomyosarcome

TABLEAU III : Comparaison entre Noonan, CFC et Costello.

que les troubles alimentaires ou les plis palmaires capitonnés sont peu discriminants entre CFC et Costello. Tous les patients Costello sont mutés dans le gène *HRAS*. Ces mutations leur confèrent spécifiquement un risque très élevé (de 10 à 20 %) de développer des tumeurs malignes, qui justifie la définition moléculaire – et non clinique – de ce syndrome.

#### ● La neurofibromatose type 1

Le phénotype facial du SN peut se retrouver chez des patients porteurs d'une NF type 1, parfois en association avec une sténose pulmonaire ("syndrome de Watson"). Le syndrome de Watson est lié de façon formelle à des mutations du gène *NF1*.

#### ● Le syndrome de Legius

Ce syndrome est caractérisé par la présence de taches café-au-lait, d'éphélides axillaires, et d'une macrocéphalie, ce qui l'apparente à la neurofibromatose [6]. Une macrocéphalie, un retard statural et une dysmorphie rappelant le syndrome de Noonan peuvent être présents, ainsi que des lipomes. Contrairement à la neurofibromatose, il n'y a ni nodules de Lish, ni neurofibromes, ni tumeurs cérébrales. *SPRED1*, le gène responsable du syndrome de Legius, est un régulateur de la voie RAS.

#### ● Le syndrome CBL

L'étude des anomalies moléculaires acquises dans les LMMJ a révélé la présence de mutations dans *PTPN11*, *NRAS*, *KRAS*, *NF1*

et, tout récemment CBL. Dans les cellules tumorales, les deux allèles de CBL sont invalidés. Cette invalidation est favorisée par la présence de mutations germinales de CBL. Les patients porteurs de mutations constitutionnelles de CBL ont un phénotype discret et inconstant qui peut associer taches café-au-lait, retard statural, microcéphalie et dysmorphie rappelant celle du SN [7, 8].

Le risque de développer une JMML n'est pas établi précisément, et pourrait être relativement faible. Des mutations de CBL se retrouvent chez 1 % des SN, mais la majorité des patients publiés n'ont pas suffisamment d'éléments pour qu'un SN soit évoqué.

#### ● Le syndrome de Noonan avec cheveux anagènes fragile

Cette entité distinguée à l'origine par l'association d'une petite taille et de cheveux cassants (*loose anagen hair*) est l'expression typique des mutations de *SHOC2* [9]. Les patients mutés dans *SHOC2* n'ayant pas toujours un phénotype atypique comparé au SN, cette entité doit être considérée désormais comme un simple variant.

#### ● Le syndrome de Noonan avec tumeurs à cellules géantes

Nous avons vu que ces lésions tumorales s'observent avec des mutations de plusieurs gènes (*PTPN11*, *SOS1*) et qu'elles ont été rapportées avec le syndrome CFC. Cette entité est donc un variant clinique du SN, et ne doit pas être conservée dans la nosographie.

## Le syndrome de Noonan

### Prise en charge

Le bilan dépend de l'âge au diagnostic. Chez un nouveau-né, le bilan est essentiellement malformatif. On devra s'inquiéter des troubles alimentaires et informer les parents du caractère réversible, mais prolongé, de ces problèmes. La recherche de mutation est utile pour faire le diagnostic différentiel entre SN et syndrome de Costello ou CFC, et orienter le suivi ultérieur, en se rappelant que 20 à 30 % des SN ne peuvent pas être confirmés.

Le suivi médical doit être adapté aux problèmes associés. La croissance doit être suivie. Un déficit en hormone de croissance doit être recherché par les épreuves adéquates avant tout essai de traitement, en sachant que le SN s'accompagne d'une véritable "résistance" à l'hormone de croissance : le gain moyen en taille ne dépasse pas 1 DS avec traitement par hormone de croissance. Le bénéfice en termes de taille finale reste difficile à évaluer et le risque oncologique associé à la mise sous GH des patients Noonan n'est pas connu, mais constitue une préoccupation.

Il est indispensable de dépister les problèmes ORL, ophtalmologiques et développementaux. La prise en charge en orthophonie et/ou en psychomotricité est souvent nécessaire.

La fonction thyroïdienne peut être perturbée et il peut y avoir un retard pubertaire. Un suivi cardiologique régulier semble indispensable tout au long de la vie.

Des recommandations de prise en charge ont récemment été publiées [10].

### Bibliographie

1. TARTAGLIA M, ZAMPINO G, GELB BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol*, 2010; 1 : 2-26.
2. DENAYER E *et al.* Tumor spectrum in children with Noonan syndrome and SOS1 or RAF1 mutations, *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2010; 49: 242-252.
3. HASLE H. Malignant diseases in noonan syndrome and related disorders. *Hormone Research*, 2009; 72: 8-14.
4. RAUEN KA. Cardiofaciocutaneous Syndrome. In: PAGON RA, BIRD TC, DOLAN CR *et al.* GeneReviews [database online: <http://www.genetests.org>]. University of Washington, Seattle, 2007.
5. GRIPP KW, LIN AE. Costello Syndrome. In: PAGON RA *et al.* GeneReviews [database online: <http://www.genetests.org>]. University of Washington, Seattle, 2009.
6. STEVENSON D, VISKOCIL D, MAO R *et al.* Legius Syndrome. In: PAGON RA *et al.* GeneReviews [database online: <http://www.genetests.org>]. University of Washington, Seattle, 2010.
7. MARTINELLI S *et al.* Heterozygous germline mutations in the CBL tumor-suppressor gene cause a Noonan syndrome-like phenotype. *Am J Hum Genet*, 2010; 87: 250-257.
8. PEREZ B *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.
9. CORDEDDU V *et al.* Mutation of SHOC2 promotes aberrant protein N-myristoylation and causes Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Nature Genetics*, 2009; 41: 1022-1026.
10. ROMANO AA *et al.* Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*, 2010; 126: 746-759.

### Pour aller plus loin

VERLOES A, CAVE H. Syndrome de Noonan et apparentés. John Libbey-Eurotext, MT/Médecine de la Reproduction, Gynécologie et Endocrinologie. Volume 12. Numéro 2. Avril-mai-juin 2010.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.