

**Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
RASopathies :
Syndromes de Noonan, cardio-facio-cutané et apparentés**

**Centre de référence Anomalies du développement et syndromes
malformatifs d'Ile de France**

Septembre 2021

Texte du PNDS

LISTE DES ABREVIATIONS	5
-------------------------------	----------

SYNTHESE A DESTINATION DU MEDECIN TRAITANT	7
---	----------

PREAMBULE : OBJECTIFS GENERAUX DU PNDS	9
---	----------

1 LES RASOPATHIES	9
--------------------------	----------

1.1 CADRE CLINIQUE DES RASOPATHIES	9
---	----------

1.2 LE SYNDROME DE NOONAN	10
----------------------------------	-----------

1.2.1 CARACTERISTIQUES DYSMORPHIQUES	10
--------------------------------------	----

1.2.2 ETAT NUTRITIONNEL ET CROISSANCE	11
---------------------------------------	----

1.2.3 PUBERTE ET FERTILITE	12
----------------------------	----

1.2.4 ENDOCRINOLOGIE	12
----------------------	----

1.2.5 CARDIOLOGIE	12
-------------------	----

1.2.6 PATHOLOGIES ARTERIELLES	12
-------------------------------	----

1.2.7 PATHOLOGIE LYMPHATIQUE	12
------------------------------	----

1.2.8 NEUROLOGIE ET DEVELOPPEMENT	13
-----------------------------------	----

1.2.9 VISION ET AUDITION	13
--------------------------	----

1.2.10 ORTHOPEDIE/RHUMATOLOGIE	13
--------------------------------	----

1.2.11 ANOMALIES BUCCODENTAIRES	14
---------------------------------	----

1.2.12 DERMATOLOGIE	14
---------------------	----

1.2.13 HEMOSTASE	14
------------------	----

1.2.14 IMMUNOLOGIE	14
--------------------	----

1.2.15 SYNDROME MYELOYDYSPLASIQUE-MYELOPROLIFERATIF	14
---	----

1.2.16 RISQUE TUMORAL	15
-----------------------	----

1.2.17 AUTRES MANIFESTATIONS CLINIQUES	15
--	----

1.3 LES SYNDROMES VARIANTS DU SYNDROME DE NOONAN	15
---	-----------

1.3.1 LE SYNDROME DE NOONAN AVEC LENTIGINES MULTIPLES	15
---	----

1.3.2 LE SYNDROME NOONAN-LIKE AVEC CHEVEUX ANAGENES CADUCS	15
--	----

1.3.3 LE SYNDROME CBL	16
-----------------------	----

1.4 LE SYNDROME CARDIO-FACIO-CUTANE	16
--	-----------

1.4.1 CARACTERISTIQUES DYSMORPHIQUES	16
--------------------------------------	----

1.4.2 CROISSANCE ET NUTRITION	16
-------------------------------	----

1.4.3 CARDIOLOGIE ET PATHOLOGIE VASCULAIRE	16
--	----

1.4.4 NEUROLOGIE ET DEVELOPPEMENT	16
-----------------------------------	----

1.4.5 VISION ET AUDITION	17
--------------------------	----

1.4.6 DERMATOLOGIE	17
--------------------	----

1.4.7 ORTHOPEDIE	17
------------------	----

1.4.8 ANOMALIES BUCCODENTAIRES	17
--------------------------------	----

1.4.9 HEMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE ET COAGULATION	17
---	----

1.4.10 RISQUE TUMORAL	17
-----------------------	----

1.5 UN DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL CLINIQUE DIFFICILE	17
--	-----------

1.5.1 DISTINGUER LE SYNDROME CFC DU SYNDROME DE NOONAN	17
--	----

1.5.2 LE SYNDROME DE COSTELLO	17
-------------------------------	----

1.5.3 LA NEUROFIBROMATOSE DE TYPE 1	18
-------------------------------------	----

1.5.4 LE SYNDROME DE TURNER	18
-----------------------------	----

1.5.5 LE DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL ENTRE LES 3 PRINCIPALES RASOPATHIES	19
--	----

1.6 GENETIQUE ET HEREDITE	19
----------------------------------	-----------

1.7 SYNOPTIQUE DES 3 PRINCIPALES RASOPATHIES	19
---	-----------

2 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	21
--	-----------

2.1	OBJECTIFS	21
2.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES	21
2.3	CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE / SUSPICION DU DIAGNOSTIC	21
2.4	CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC / DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	21
2.5	EVALUATION DE LA SEVERITE / DU PRONOSTIC / EXTENSION DE LA MALADIE / RECHERCHE DE COMORBIDITES	22
2.5.1	BILAN INITIAL CHEZ UN NOUVEAU-NE	22
2.5.2	BILAN INITIAL CHEZ L'ENFANT PLUS AGE	22
2.5.3	BILAN INITIAL CHEZ L'ADULTE	22
2.5.4	UTILITE DU GENOTYPAGE	23
2.6	RECHERCHE DE CONTRE-INDICATIONS AU TRAITEMENT	23
2.7	ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION DU PATIENT	24
2.8	CONSEIL GENETIQUE	24
2.8.1	DANS LE CAS D'UNE FORME DOMINANTE DE SYNDROME DE NOONAN	24
2.8.2	DANS LE CAS D'UNE FORME RECESSIVE DE SYNDROME DE NOONAN	24
2.8.3	DANS LE CAS D'UN SYNDROME CARDIO-FACIO-CUTANE	25
2.9	DIAGNOSTIC PRENATAL	25
3	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE	25
3.1	OBJECTIFS	25
3.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	26
3.3	PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE ET PHARMACOLOGIQUE (PAR SYSTEME)	26
3.3.1	NUTRITION ET GASTROENTEROLOGIE	26
3.3.2	CROISSANCE	28
3.3.3	AUTRES PRISES EN CHARGE ENDOCRINIENNES	30
3.3.4	CARDIOLOGIE	31
3.3.5	NEUROLOGIE	32
3.3.6	TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX	33
3.3.7	DERMATOLOGIE	34
3.3.8	ORTHOPEDIE & CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE	35
3.3.9	STOMATOLOGIE – DENTISTERIE	36
3.3.10	OPHTALMOLOGIE	37
3.3.11	AUDITION	37
3.3.12	NEPHROLOGIE	38
3.3.13	HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	38
3.3.14	ANESTHESIE – REANIMATION – PRE-CHIRURGIE	38
3.4	RYTHME, CONTENU DES CONSULTATIONS ET EXAMENS COMPLEMENTAIRES	38
3.5	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE (AU CAS PAR CAS)	38
3.6	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS	39
3.7	GROSSESSE	39
3.7.1	PRECAUTIONS PRELIMINAIRES	39
3.7.2	DIAGNOSTIC PRENATAL OU PREIMPLANTATOIRE	40
4	SUIVI	40
4.1	OBJECTIFS	40
4.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES	40
4.3	RYTHME ET CONTENU DES CONSULTATIONS	41
4.4	EXAMENS COMPLEMENTAIRES (TABLEAU 1)	42
5	ANNEXE 1.	44

5.1 (TABLEAU) RELATIONS GENOTYPE-PHENOTYPE	44
5.2 CARTE D'URGENCE SYNDROME DE NOONAN	45
6 ANNEXE 2. LISTE DES PARTICIPANTS	46
<hr/>	
6.1 COORDINATION	46
6.2 REDACTEURS	46
6.2.1 BIBLIOGRAPHIE	46
6.2.2 GROUPE DE TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE	46
6.2.3 GROUPE DE RELECTURE	47
6.2.4 GROUPE DE RELECTURE ASSOCIATIF	47
6.3 DECLARATIONS D'INTERET	48
6.4 STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	48
7 ANNEXE 3. COORDONNEES	49
<hr/>	
FILIERE DE SANTE	49
7.1 FILIERE ANDDI-RARES	49
CENTRES DE REFERENCE (CRM) ET DE COMPETENCE (CCM) MALADIES RARES	49
7.2 CRM ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT ET SYNDROMES MALFORMATIFS – ILE DE FRANCE (COORDONNATEUR PR ALAIN VERLOES)	49
7.2.1 CRM COORDONNATEUR	49
7.2.2 CRM CONSTITUTIFS – SECTEUR GENETIQUE MEDICALE	49
7.2.3 CRM CONSTITUTIFS – SECTEUR ANOMALIES DES MEMBRES (CEREFAM)	49
7.2.4 CCM – SECTEUR GENETIQUE MEDICALE	49
7.2.5 CCM SECTEUR ANOMALIES DES MEMBRES (CEREFAM)	50
7.3 AUTRES CRM DE LA FILIERE ANDDI-RARES	50
7.3.1 REGION SUD-OUEST OCCITANIE REUNION (COORDONNATEUR PR DIDIER LACOMBE):	50
7.3.2 INTER-REGION NORD-OUEST (COORDONNATEUR PR FLORENCE PETIT):	51
7.3.3 REGION OUEST (COORDONNATEUR PR SYLVIE ODENT):	51
7.3.4 REGION EST (COORDONNATEUR PR LAURENCE FAIVRE):	52
7.3.5 REGION SUD-EST (COORDONNATEUR PR PATRICK EDERY):	52
7.4 CENTRES DE REFERENCES EXPERTS ASSOCIES ISSUS D'AUTRES FILIERES DE SANTE	52
7.5 ASSOCIATIONS	53
7.6 AUTRES RESSOURCES	53
8 BIBLIOGRAPHIE	54
<hr/>	
8.1 BIBLIO 2016-2021 (VOIR ANALYSE DANS L'ARGUMENTAIRE)	54
8.2 BIBLIO PNDIS VERSION 2016 (PERIODE COUVERTE : 2000-2016)	58

Liste des abréviations

ACMG	American college of medical genetics
ADI	Autism diagnostic interview
ADOS	Autism diagnostic observation schedule
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicapé
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AESH	Accompagnant d'élève en situation de handicap
CAMSP	Centre d'action médico-sociale précoce
CARS	Childhood autism rating scale
CBCT	<i>Cone beam computed tomography</i>
CBL	<i>Casitas B-lineage Lymphoma</i> (nom du gène responsable du syndrome CBL)
CIA	Communication interauriculaire
CIV	Communication interventriculaire
CLAD	Centre de référence maladies rares labellisé pour les anomalies du développement
CMH	Cardiomyopathie hypertrophique
CMP	Centre médico-psychologique
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
CRA	Centre ressources autisme
DI	Déficience intellectuelle
DNET	Dysembryoplastic neuroepitheliale tumour
DPN	Diagnostic prénatal
DS	Déviatation standard
ECG	Électrocardiogramme
EFR	Explorations fonctionnelles respiratoires
EMA	<i>European Medicine Agency</i> (Agence européenne du médicament)
FDA	<i>Food and drug administration</i> (agence américaine du médicament)
GH	<i>Growth hormone</i> (hormone de croissance)
HAS	Haute autorité de santé
IME	Institut médico-éducatif
ITEP	Institut thérapeutique, éducatif et pédagogique
LAL	Leucémie aiguë lymphoblastique
LMMJ	Leucémie myélomonocytaire juvénile
MAPK	Mitogen activated protein kinase (nom d'un des gènes de RASopathie)
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
NF1	Neurofibromatose type 1
NFS	Numération formule sanguine
NS-ML	Syndrome de Noonan avec lentigines multiples
PECS	Picture Exchange Communication System
PMR	Préparation magistrale remboursée
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins

PPS	Projet personnalisé de scolarisation
QI, QIP, QIV	Quotient intellectuel, de performance, verbal
RAS	<i>Rat sarcoma virus</i> (nom d'un des gènes de RASopathie)
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SESSAD	Service d'éducation spéciale et de soins à domicile
SVP	Sténose valvulaire pulmonaire
TCA	Temps de céphaline activée
TO	Temps d'occlusion plaquettaire
TP	Temps de prothrombine
ULIS	Unité Localisée pour l'inclusion scolaire (école, collège et lycée)
UV	Ultra-violets

Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané sont deux affections cliniquement proches, dues à la dysfonction de protéines importantes pour le contrôle du développement embryonnaire (cœur, croissance), la transmission synaptique entre les neurones et la réponse cellulaire à l'hormone de croissance. La protéine clé de ce contrôle est la protéine RAS et la cascade de signalisation intracellulaire RAS→MAPK→ERK qu'elle commande, ce qui explique pourquoi le syndrome de Noonan, le syndrome cardio-facio-cutané et quelques autres syndromes rares apparentés à ces derniers ont été regroupés sous le terme de RASopathies.

Les RASopathies partagent à des degrés divers un retard statural postnatal, des malformations cardiaques (typiquement sténose pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des particularités faciales (hypertélorisme, ptosis, oreilles basses, épaisses et basculées en arrière), des anomalies cutanées (hyperkératose, chevelure et sourcils clairsemés), des déformations squelettiques (*pectus excavatum* ou *carinatum*, scoliose), un retard des acquisitions psychomotrices puis des apprentissages ou une déficience intellectuelle. Leur suivi est pluridisciplinaire et doit être assuré tout au long de la vie, y compris à l'âge adulte. Les RASopathies présentent, pour la plupart, une propension au développement de tumeurs pédiatriques, bénignes et malignes. Ce dernier risque, encore imparfaitement évalué, serait de l'ordre de 4% pour le syndrome de Noonan et de 1% pour le syndrome cardio-facio-cutané.

L'incidence du syndrome de Noonan est de l'ordre d'une naissance sur 2000. Il peut s'observer sur plusieurs générations. Le syndrome cardio-facio-cutané et les formes exceptionnelles apparentées au syndrome de Noonan sont nettement moins communes. Leurs incidences sont inférieures à une naissance sur 20.000. Le syndrome cardio-facio-cutané est quasiment toujours sporadique.

Le diagnostic peut être évoqué par le médecin traitant ou le pédiatre chez un enfant présentant une sténose pulmonaire et/ou une cardiomyopathie hypertrophique, des difficultés alimentaires et une insuffisance pondérale dans les premières années de vie puis un retard statural, ou devant un retard psychomoteur associé à une dysmorphie faciale. Ce diagnostic est toutefois difficile à poser dans les formes modérées, et dans l'enfance.

Le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané sont cliniquement très proches et présentent le même spectre de complications. La différence la plus importante réside dans la présence quasi constante d'un retard psychomoteur et/ou d'une déficience intellectuelle, souvent grave, dans le syndrome cardio-facio-cutané, alors que moins de 20 % des patients atteints de syndrome de Noonan ont une déficience intellectuelle. Néanmoins, 30 à 40% de ces derniers ont des troubles des apprentissages qui nécessitent une prise en charge rééducative spécifique. Un test génétique permet de confirmer le diagnostic clinique dans 80 à 90% des cas.

Le suivi des patients atteints de RASopathies est multidisciplinaire. La prise en charge comporte le dépistage et le traitement des différentes atteintes (anomalies cardiaques, problèmes alimentaires et insuffisance pondérale, retard statural, atteintes orthopédiques, déficience intellectuelle ...). La rééducation, le soutien psychologique et l'éducation thérapeutique font également partie de cette prise en charge.

Le tableau clinique est évolutif, justifiant une surveillance spécialisée tout au long de la vie, y compris à l'âge adulte. Le suivi des enfants atteints de syndrome de Noonan ou de syndrome cardio-facio-cutané doit se faire annuellement au niveau d'un centre de référence ou de compétence « anomalies du développement » de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares, disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire. Chez le sujet adulte, ce suivi systématique peut être espacé tous les 3 à 5 ans (mais il peut être plus rapproché selon les besoins). Le pédiatre ou le médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec l'un des centres de référence ou de compétence de la filière AnDDI-Rares.

Le pédiatre ou le médecin traitant a un rôle essentiel dans :

- la surveillance de l'état nutritionnel et de la croissance
- la surveillance du développement psychomoteur et l'organisation de la prise en charge éducative et rééducative.
- le soutien psychologique des familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères.
- la coordination du suivi multidisciplinaire et la détection précoce des complications tardives.

Informations utiles :

- Filière de soins AnDDI-Rares
 - Site : <http://www.anddi-rares.org>
- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané
 - 48, rue Chouiney – 33170 Gradignan, France
 - Site : <http://afs-costello-cfc.asso.fr>
 - Contact : contact@afs-costello-cfc.asso.fr
- Association Noonan France
 - 31 rue de la Vanne 92120 Montrouge
 - Site <http://www.assonoonan.fr>
 - Contact : assonoonan@gmail.com
- Alliance Maladies Rares
 - 96 rue Didot 75014 Paris, France
 - <https://www.alliance-maladies-rares.org>
 - Contact : contact@maladiesrares.org
- Maladies Rares Info Service
 - 96 rue Didot 75014 Paris, France
 - Site : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- TOUS à l'Ecole
 - Site : <http://www.tousalecole.fr/>
- Association Grandir
 - 24 rue Hector G. Fontaine, 92600 Asnières-sur-Seine, France
 - Site : <https://www.grandir.asso.fr/>
 - Contact : [president\[at\]grandir.asso.fr](mailto:president[at]grandir.asso.fr)

Préambule : objectifs généraux du PNDS

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de décrire la prise en charge diagnostique et thérapeutique et le parcours de soins d'un patient atteint d'un syndrome de Noonan ou de ses variants, d'un syndrome cardio-facio-cutané ou d'une pathologie apparentée.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome de Noonan ou de syndrome cardio-facio-cutané ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les malformations associées et les complications des RASopathies et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités de surveillance des complications ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie), en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Ce PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole décrit la prise en charge de référence d'un patient atteint du syndrome de Noonan ou du syndrome cardio-facio-cutané. Il sera mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS a été réalisé selon la méthode d'élaboration du protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible.

1 Les RASopathies

1.1 Cadre clinique des RASopathies

Décrit en 1963 par une cardiopédiatre, le Dr Jacqueline Noonan, le syndrome de Noonan est une affection dominante dont la pénétrance est quasi-complète, mais dont l'expressivité est assez variable. Son incidence est proche d'une naissance sur 2000. Diverses affections dont le phénotype est proche de celui du syndrome de Noonan ont été décrites par la suite : syndrome de Noonan avec lentigines multiples, syndrome de Noonan avec cheveux anagènes caducs, syndrome CBL, syndrome cardio-facio-cutané, et syndrome de Costello. De façon très schématique, le syndrome cardio-facio-cutané peut être décrit comme la forme sévère du syndrome de Noonan : cliniquement, ces deux syndromes forment un continuum qui s'explique par leur parenté biologique. Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples et le syndrome Noonan-like avec cheveux anagène caducs se distinguent par des manifestations particulières touchant peau et phanères. Le syndrome CBL peut ressembler au syndrome de Noonan, mais avec une pénétrance moindre et un spectre encore mal défini. Quant au syndrome de Costello, qui fait l'objet d'un PNDS spécifique, il ressemble beaucoup

au syndrome cardio-facio-cutané dans la petite enfance, mais s'en démarque ensuite par diverses particularités cliniques et par un risque particulièrement élevé de complications cancéreuses.

Le syndrome de Noonan, le syndrome cardio-facio-cutané et les syndromes apparentés sont classés dans les RASopathies. Ce terme désigne l'ensemble des syndromes génétiques liés à une dérégulation (activation exagérée et/ou prolongée) de la voie de signalisation RAS/MAPK. La voie RAS/MAPK est une voie de signalisation intracellulaire ubiquitaire jouant un rôle essentiel dans le contrôle de la prolifération, de la différenciation, de l'apoptose et de la migration des cellules. L'activation excessive et/ou prolongée de cette voie résulte de mutations activatrices des protéines RAS ou de leurs régulateurs positifs, ou de mutations inactivatrices des régulateurs négatifs. Les RASopathies englobent plusieurs maladies rares : le syndrome de Noonan et ses variants, et le syndrome cardio-facio-cutané font l'objet de ce PNDS. Ils sont regroupés en raison de leur similarité clinique. Mais d'autres RASopathies ont des caractéristiques qui justifient des PNDS distincts, en particulier le syndrome de Costello et la neurofibromatose de type 1. Malgré des bases moléculaires et un spectre phénotypique communs, chaque RASopathie présente ses propres caractéristiques et son propre spectre clinique.

1.2 Le syndrome de Noonan

Ce syndrome est la plus commune des RASopathies. Ses manifestations sont variables et souvent discrètes, comme en témoigne un âge médian au diagnostic de 4 ans.

1.2.1 Caractéristiques dysmorphiques

Le tableau dysmorphique comporte plusieurs éléments. La région orbitaire et les oreilles sont les plus caractéristiques. Au niveau oculaire, on note un hypertélorisme (75%), un ptosis dû à une redondance des paupières supérieures, et des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors. Les oreilles sont bas implantées, en rotation postérieure, avec un hélix épais. Le lobule est saillant de face (90%). Les piliers du philtrum sont très marqués (95%). On peut observer une micrognathie (50%). Le cou est court, avec un excès de peau (55%). 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, avec une accentuation des plis nasogéniens, mais la dysmorphie elle-même devient moins caractéristique. La figure 1 résume les principaux éléments morphologiques pouvant faire évoquer le diagnostic.

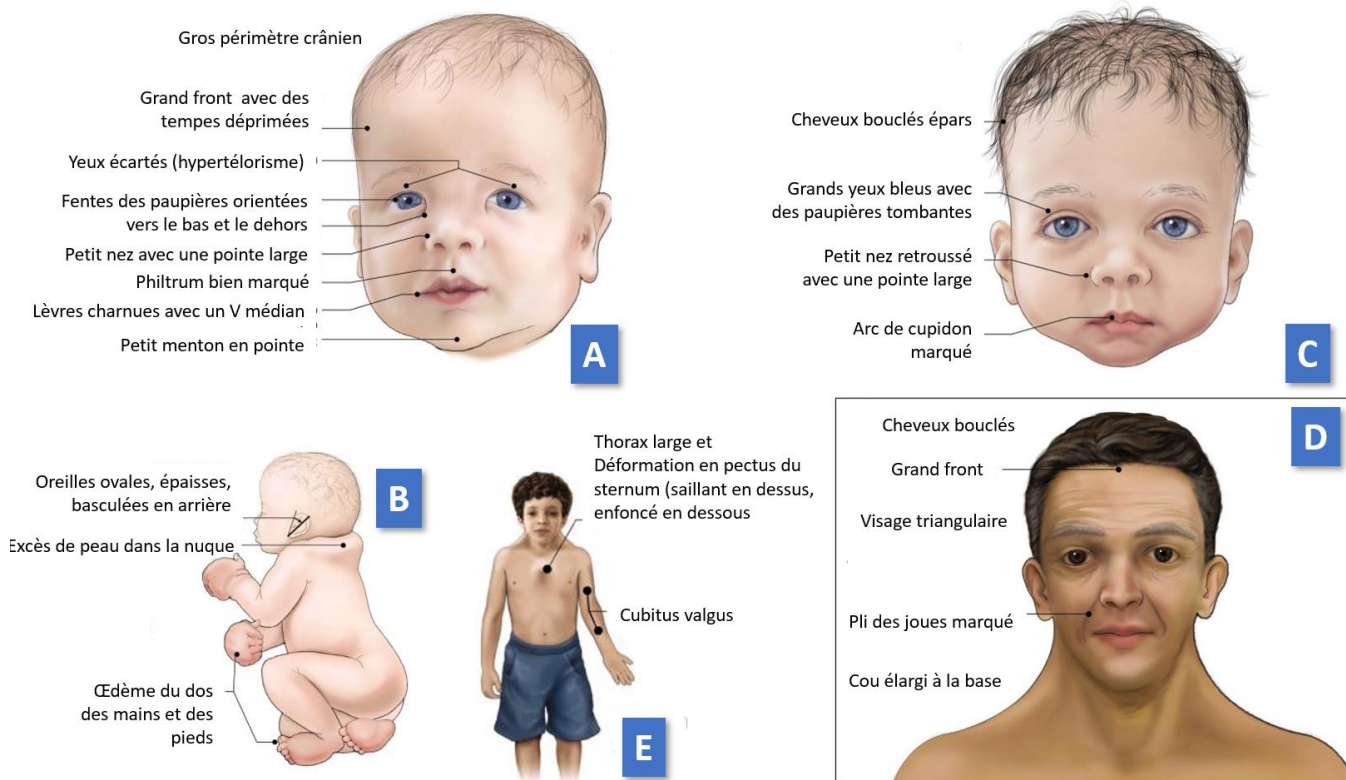


Figure 1. Aspects cliniques typiques pour le syndrome de Noonan chez le nouveau-né (A, B), l'enfant (C) et l'adulte (D). Les déformations caractéristiques du thorax chez un grand enfant figurent en E (Adapté de : V Bhambhani, M Muenke. "Noonan syndrome". *Am Fam Physician* 2014, 89:37-43, avec l'autorisation de l'éditeur.)

1.2.2 Etat nutritionnel et croissance

La croissance prénatale est le plus souvent normale dans le syndrome de Noonan ; cependant, environ un quart des nouveau-nés présentent une petite taille à la naissance. Chez le nouveau-né et le nourrisson, des difficultés d'alimentation (suction faible ou tétées prolongées, reflux gastro-œsophagien) associées à des anomalies de la croissance pondérale ("*failure to thrive*" des Anglo-saxons) sont très fréquentes (environ 75%) et peuvent nécessiter transitoirement la mise en place d'une alimentation par sonde nasogastrique. Ces difficultés s'améliorent généralement dans les premiers mois de vie. Cependant, il persiste habituellement chez l'enfant plus âgé et l'adulte une certaine maigreur avec un indice de masse corporelle dans la moitié inférieure de la zone normale de la population générale. Des études récentes suggèrent que le syndrome de Noonan pourrait être associé à des perturbations métaboliques (intolérance au glucose, résistance à l'insuline). Des études prospectives, notamment chez l'adulte, sont nécessaires pour compléter ces données.

Le retard de croissance statural qui affecte 50 à 70% des patients atteints du syndrome de Noonan devient souvent visible vers l'âge de 3-4 ans. Pendant l'enfance, la taille moyenne des enfants suit habituellement la limite inférieure de la zone normale de la population générale (-2 déviations standards [DS]). Ce retard statural peut s'accroître en période pubertaire du fait d'un retard pubertaire, fréquent dans les 2 sexes, et de l'absence ou de la faible accélération de la vitesse de croissance normalement observée à la puberté. Les tailles adultes, rapportées dans des études anciennes à partir de données recueillies chez un petit nombre de patients avec un diagnostic clinique, seraient d'environ 162 cm chez les hommes et de 152 cm chez les femmes (correspondant à -2 DS par rapport à la population générale). Cette estimation de la taille adulte doit être considérée avec prudence, car ces études anciennes excluaient sans doute des patients mutés peu symptomatiques. L'âge osseux est souvent retardé de 1 à 2 ans dans le syndrome de Noonan, ce qui permet une croissance prolongée jusqu'à l'âge de 18 ans. Bien que certaines études rapportent des anomalies de la sécrétion de l'hormone de croissance (*growth hormone*, GH), le déficit en

hormone de croissance est rarement à l'origine du retard statural dans le syndrome de Noonan (sauf en cas de mutation du gène *SHOC2*). Des études récentes suggèrent plutôt une insensibilité relative à l'hormone de croissance (sécrétion d'hormone de croissance normale associée à des taux d'IGF1 bas) et une anomalie des cartilages de croissance chez ces patients.

1.2.3 Puberté et fertilité

Chez les filles, l'âge moyen des premières règles est de 14 ans. Bien qu'il existe peu de données publiées, la fertilité des femmes présentant un syndrome de Noonan est habituellement considérée comme normale.

Chez les garçons, une cryptorchidie est commune (80%). Certaines publications suggèrent que la diminution de la fertilité de certains hommes atteints du syndrome de Noonan est liée à une insuffisance testiculaire affectant principalement la lignée sertolienne (anomalie de la spermatogenèse avec oligo-azoospermie et hypogonadisme hypergonadotrope). Ces deux complications concourent à une hypofertilité globale chez les hommes porteurs du syndrome.

1.2.4 Endocrinologie

Une hypothyroïdie peut être observée tardivement dans 5% des cas. Elle survient par un mécanisme auto-immun : 30% d'auto-anticorps antithyroïdiens.

1.2.5 Cardiologie

Les anomalies cardiaques sont très fréquentes (65-80%). Les plus caractéristiques sont une dysplasie de la valve pulmonaire et/ou une sténose pulmonaire supra-valvulaire. De nombreuses autres malformations cardiaques peuvent être présentes, en particulier une communication interventriculaire (CIV) ou interauriculaire (CIA).

Une cardiomyopathie hypertrophique est présente dans 20% des cas. Elle peut être associée à une malformation. Chez une minorité de nouveau-nés, elle peut évoluer en quelques semaines/mois vers une issue fatale, mais dans la majorité des cas, la cardiomyopathie reste stable. Rarement, elle peut s'atténuer ou disparaître avec le temps. Dans un petit nombre de cas, la cardiomyopathie hypertrophique peut au contraire se développer tardivement chez l'enfant ou chez l'adulte. Les troubles du rythme sont rares chez l'enfant, mais peuvent apparaître avec le vieillissement.

1.2.6 Pathologies artérielles

Des dilatations anévrysmales des coronaires sont décrites chez les adultes. L'incidence de ces complications cardiovasculaires de l'adulte est faible mais n'est pas établie. Des dilatations secondaires de l'aorte ascendante sont également décrites chez l'adulte.

Des anomalies des vaisseaux à destinée cérébrale ont été rapportées. Elles peuvent conduire à des accidents vasculaires et/ou à un syndrome de moya-moya, qui peut se révéler dès l'enfance. Leur incidence n'est pas établie.

1.2.7 Pathologie lymphatique

Un lymphœdème des membres est parfois présent à la naissance, ou peut apparaître avec le temps. Ce lymphœdème, touchant surtout les membres inférieurs, peut être extensif chez certains patients, et s'étendre aux organes génitaux et au tractus digestif, posant des problèmes difficiles de prise en charge.

Par ailleurs, certains fœtus peuvent présenter des épanchements lymphatiques pleuraux ou péricardiques et/ou une ascite, source de détresse respiratoire parfois sévère à la naissance, justifiant parfois des séjours prolongés en réanimation. Ces épanchements très précoces peuvent être à l'origine d'un décès périnatal, ou au contraire régresser. Ces derniers peuvent récidiver dans l'enfance.

1.2.8 Neurologie et développement

L'hypotonie est fréquente dans l'enfance, associée à un retard moteur (25%). 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. Le QI varie entre 50 et 120. Une déficience intellectuelle (QI < 70) est observée dans 20% des cas. Le plus souvent, les compétences intellectuelles sont préservées, et le QI de performance est supérieur au QI verbal. Des difficultés d'apprentissage sont notées dans 30 à 40% des cas. Différents troubles cognitifs ou psychopathologiques peuvent être observés : déficit d'attention et des fonctions exécutives, déficit de la mémoire auditivo-verbale et visuelle, troubles de l'humeur et de la régulation émotionnelle, ou encore altération des capacités d'interaction sociale avec difficultés de reconnaissance des émotions chez autrui (alexithymie). L'apprentissage de la lecture peut être difficile, surtout chez les enfants ayant eu un retard de langage oral. L'orientation vers un enseignement adapté (ULIS, IME, ITEP...) est indispensable pour certains enfants. Une épilepsie est parfois observée.

Une anomalie d'Arnold Chiari de type I (hernie des amygdales cérébelleuses par le foramen occipital) peut se développer chez le grand enfant ou l'adulte jeune (< 5%), entraînant des céphalées et des signes neurologiques liés à la compression médullaire et/ou à une syringomyélie.

1.2.9 Vision et audition

L'audition est souvent altérée par des otites chroniques (surdité de transmission) ou par une surdité de perception (10%). Elle est beaucoup plus fréquente dans le syndrome de Noonan avec lentiginose multiple, et doit être recherchée systématiquement.

Un problème ophtalmologique est présent chez 95% des patients. L'amblyopie, causée par le blépharoptosis ou le strabisme infantile est présente chez un tiers des patients. Un trouble de la réfraction est apparent chez 50%, en particulier myopie et astigmatisme.

Les anomalies oculaires externes sont représentées par les plis épicanthiques (80%), l'hypertélorisme (70%) et le ptosis (60%). Les fentes palpébrales sont orientées obliquement en bas et en dehors. Une rétraction de la paupière inférieure est apparente chez 60% des patients. Le strabisme est courant (40%). Il a des conséquences sur la vision (amblyopie et réduction de la stéréopsie) dans de nombreux cas, surtout en l'absence de diagnostic et prise en charge adéquate dans les 5 premières années de la vie. Une limitation des mouvements oculaires est également présente chez 40% des patients, généralement sans gêne fonctionnelle.

Au niveau du segment antérieur, des nerfs cornéens hypertrophiés sont parfois évidents, sans conséquences fonctionnelles. Un embryotoxon postérieur, visible sur le limbe cornéen, est présent chez 30% des patients.

Au niveau du segment postérieur, un rapport cup/disc (largeur de l'excavation sur largeur de la papille) supérieur à 0.5 peut être observé (20%) en l'absence de glaucome. L'hypoplasie bilatérale des nerfs optiques est exceptionnelle (alors qu'elle est fréquente chez les patients présentant un syndrome cardio-facio-cutané).

1.2.10 Orthopédie/rhumatologie

Le syndrome de Noonan s'accompagne fréquemment d'une déformation thoracique par accentuation de l'angle de Louis, qui induit un *pectus carinatum* supérieur, un *pectus excavatum* inférieur, et parfois d'une scoliose (25%), survenant surtout à l'adolescence. A la naissance, on peut observer des pieds bots (5%).

Une diminution de la masse osseuse est décrite chez les enfants présentant un syndrome de Noonan. Elle ne semble pas liée à une augmentation du risque de fracture chez l'enfant. Il n'y a pas de données chez l'adulte.

Les patients porteurs d'un syndrome de Noonan ont souvent des douleurs musculosquelettiques diffuses et peuvent se plaindre d'un enraidissement des grosses articulations.

Des douleurs articulaires peuvent également être causées - rarement - par une synovite villonodulaire pigmentée multiple, une prolifération tumorale bénigne (cf. section 1.4.10) mais érosive.

1.2.11 Anomalies buccodentaires

Les manifestations bucco-dentaires sont des malocclusions des arcades dentaires avec un hypodéveloppement mandibulaire, un palais profond étroit, une déficience de croissance transversale du maxillaire, un articulé croisé postérieur, une béance antérieure, une anomalie de position des incisives mandibulaires, une malocclusion de classe II. Il est possible d'observer des anomalies de nombre (agénésies dentaires, dents surnuméraires), de forme des dents (macrodontie, formation double, taurodontisme) ou d'éruption des dents (éruption retardée, dents incluses, dents temporaires ankylosées), des anomalies de formation de l'émail, une susceptibilité aux maladies carieuses et parodontales et des lésions des maxillaires (odontome, kystes kératogéniques). Des tumeurs à cellules géantes des maxillaires sont possibles (cf. section 1.2.16.1.)

1.2.12 Dermatologie

Un spectre large mais peu spécifique de signes dermatologiques est présent parfois dès la naissance, incluant des anomalies des phanères, de la pigmentation, de la kératinisation, du tissu conjonctif et un nombre élevé de nævi mélanocytaires. La peau est habituellement sèche, avec une kératose pileuse de la face et des membres (15%), une hyperkératose des paumes et parfois des taches pigmentées (taches café-au-lait), voire une lentiginose progressive (3%), qui caractérise spécifiquement le syndrome de Noonan avec lentiginos multiples (NS-ML). Les cheveux sont souvent bouclés, cassants, parfois épars. Les sourcils sont le plus souvent peu fournis. La kératose pileuse rouge atrophique et dépilante des sourcils (« ulérythème ophryogène ») n'est pas rare.

1.2.13 Hémostase

Une diathèse hémorragique est présente chez environ 50% des patients, elle n'est sévère que chez 3%. Les manifestations hémorragiques sont variables : il s'agit le plus souvent d'ecchymoses faciles, plus marquées chez le jeune enfant, et des épistaxis qui pourraient être plus communes avec les mutations de *PTPN11*. Cette diathèse peut aussi se révéler par des saignements post-opératoires lors de chirurgies potentiellement hémorragiques (cardiaques, orthopédiques...). Les anomalies de l'hémostase sont variées et peuvent se caractériser par un allongement du TCA.

L'anomalie de la coagulation la plus commune est un déficit en facteur XI, mais des anomalies des facteurs VII, IX, XII, VIII et facteur Von Willebrand (vWF) ont également été décrites. Un déficit isolé en facteur XII ne confère pas de risque hémorragique.

Des anomalies plaquettaires sont rapportées : thrombopénie et - surtout - anomalie fonctionnelle plaquettaire (thrombopathie) associée ou non à une thrombopénie. Cette thrombopathie se caractérise par un défaut des fonctions plaquettaires : allongement du temps d'occlusion plaquettaire, agrégation plaquettaire perturbée, défaut d'activation des plaquettes en cytométrie en flux.

1.2.14 Immunologie

Des manifestations auto-immunes sont fréquentes, en particulier la présence d'auto-anticorps antithyroïdiens. Des maladies auto-immunes ont été rapportées, en particulier un lupus érythémateux disséminé, mais leur incidence n'est pas connue. Elles seraient plus communes dans le syndrome *CBL*.

1.2.15 Syndrome myélodysplasique-myéloprolifératif

Une hyperleucocytose survient chez 2 à 3% des patients porteurs d'un syndrome de Noonan. Elle peut aller d'une myéloprolifération transitoire pauci-symptomatique à une authentique LMMJ. Les

manifestations initiales en sont une hyperleucocytose avec monocytose ($>1.10^9/L$), myélémie et blastose sanguine, souvent accompagnées d'une hépato- ou d'une splénomégalie.

1.2.16 Risque tumoral

Le syndrome de Noonan prédispose au développement de tumeurs bénignes et malignes.

1.2.16.1 Tumeurs bénignes

Au niveau osseux, on peut observer des tumeurs à cellules géantes (granulome central à cellules géantes - *central giant-cell granuloma CGCG*). Ils apparaissent habituellement avant 20 ans et peuvent éroder les dents et la corticale de l'os. Au niveau des mandibules, ils provoquent une tuméfaction des mandibules (pseudo-chérubisme). Au niveau des articulations, elle se présente comme une synovite villonodulaire pigmentée se développant à partir de la synoviale articulaire et péri-articulaire.

Des tumeurs des gaines nerveuses (schwannomes) peuvent être observées, en particulier au niveau des nerfs pelviens. Elles sont principalement observées en cas de mutation du gène *LZTR1*. Quelques cas de tumeurs cérébrales neuronogiales bénignes (*dysembryoplastic neuroepithelial tumour*, DNET) ont été rapportés chez des enfants avec un syndrome de Noonan avec ou sans traitement par GH. L'évolution maligne des DNET est exceptionnelle.

1.2.16.2 Cancers

Les patients porteurs d'un syndrome de Noonan sont prédisposés au développement de tumeurs solides (rhabdomyosarcome, neuroblastome, tumeurs cérébrales type glioblastome...) et d'hémopathies malignes.

Les patients peuvent développer dès les premières semaines de vie une prolifération myélomonocytaire dont le spectre clinique s'étend de formes indolentes spontanément résolutive à des formes néonatales de leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) très agressives. Un excès de leucémies aiguës lymphoblastiques de la lignée B a également été rapporté.

La plupart des cancers décrits chez l'enfant surviennent avant l'âge de 5 ans. Le risque cumulé de cancers à 20 ans est estimé à 4%. Le risque de cancer à l'âge adulte, en particulier de cancers précoces, n'est pas connu. Ce risque semble faible.

1.2.17 Autres manifestations cliniques

D'autres malformations ou anomalies peuvent être observées comme des malformations uro-rénales (10% des patients), une hépato-splénomégalie sans origine cardiaque...

1.3 Les syndromes variants du syndrome de Noonan

Ces trois syndromes sont cliniquement proches du syndrome de Noonan, mais ont été distingués pour leurs particularités cliniques ou (pour le syndrome CBL) hémato-immunologiques. La prise en charge et le suivi de ces patients ne diffèrent pas de ceux du syndrome de Noonan classique.

1.3.1 Le syndrome de Noonan avec lentiginos multiples

Le syndrome de Noonan avec lentiginos multiples a longtemps été appelé syndrome LEOPARD (Acronyme de *Lentiginos* - *ECG anomalies* - *Ocular hypertelorism* - *Pulmonar stenosis* - *Abnormal genitalia* - *Retardation of growth* et *Deafness*), une appellation dévalorisante, qu'il ne faut donc pas utiliser. Cette variante du syndrome de Noonan est liée à quelques mutations récurrentes très spécifiques, essentiellement dans le gène *PTPN11*. Il s'en distingue essentiellement par la présence d'une lentiginose profuse, d'apparition progressive, parfois associée à quelques taches café-au-lait et une fréquence plus élevée de surdité et de cardiomyopathie.

1.3.2 Le syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs

Il s'agit d'une entité clinique apparentée au syndrome de Noonan, également connue sous le nom de syndrome de Mazzanti. Le syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs est lié à une

mutation du gène *SHOC2* ou *PPP1CB*. Un déficit en hormone de croissance est plus commun que dans le syndrome de Noonan.

1.3.3 Le syndrome CBL

Ce syndrome rare apparenté au syndrome de Noonan est spécifiquement lié à des mutations du gène *CBL*. Certains patients ont les caractéristiques habituelles du syndrome de Noonan (dysmorphie, cardiopathie, anomalies lymphatiques...), mais la pénétrance de l'affection est nettement plus faible. En revanche, les manifestations immuno-hématologiques, ophtalmologiques (uvéites...) et vasculaires (artérite, syndrome de moya-moya...) sont plus communes. Le syndrome CBL est associé à un risque accru de développer une LMMJ dans les premières années de vie.

1.4 Le syndrome cardio-facio-cutané

Ce syndrome ressemble beaucoup au syndrome de Noonan, dont il partage la plupart des caractéristiques, mais en plus accentué. Avant la découverte des bases moléculaires de ces affections, leur diagnostic différentiel était difficile.

1.4.1 Caractéristiques dysmorphiques

La dysmorphie faciale est similaire mais plus marquée que celle du syndrome de Noonan, avec, en particulier, un aspect plus large du visage et des traits plus épais à un âge comparable.

1.4.2 Croissance et nutrition

Le poids et la taille sont normaux à la naissance, mais un déficit statural s'installe souvent dès la petite enfance, comme dans le syndrome de Noonan. Les difficultés alimentaires sont l'un des éléments qui distinguent le syndrome de Noonan du syndrome cardio-facio-cutané, dans lequel elles sont beaucoup plus communes (> 70%), plus sévères et beaucoup plus prolongées, nécessitant dans 20% des cas une alimentation entérale par sonde nasogastrique. La nutrition par sonde peut être requise durant plusieurs mois ou années, et justifier dans ces situations chroniques la pose d'une gastrostomie.

1.4.3 Cardiologie et pathologie vasculaire

Les anomalies cardiaques sont les mêmes que celles du syndrome de Noonan, mais la proportion de cardiomyopathie hypertrophique est plus élevée (70%). Les anomalies lymphatiques sont moins communes.

1.4.4 Neurologie et développement

C'est par ses complications neurologiques que le syndrome cardio-facio-cutané se distingue le plus clairement du syndrome de Noonan. Le développement précoce est marqué par une hypotonie, un retard de posture et de langage, révélant une déficience intellectuelle qui est quasiment constante (> 95%), de légère à sévère, éventuellement associée à des manifestations autistiques. La marche est retardée (en moyenne à 3 ans) et certains enfants n'acquièrent jamais de marche autonome. La qualité du langage est très variable. La compréhension est toujours meilleure que l'expression, mais le langage peut rester rudimentaire, voire absent.

Une macrocéphalie (relative ou absolue) est très fréquente. L'IRM est anormale dans 50% des cas : dilatation ventriculaire voire hydrocéphalie, atrophie corticale, anomalies de la substance blanche et du tronc cérébral... La malformation d'Arnold Chiari est plus commune que dans le syndrome de Noonan.

L'épilepsie est beaucoup plus fréquente : elle concerne 40 à 50% des enfants. Le type de crise est variable et non spécifique (absences, crises partielles ou généralisées), mais les spasmes infantiles sont particulièrement fréquents chez le nourrisson et constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. L'épilepsie peut être pharmaco-résistante, nécessitant plusieurs antiépileptiques. Les troubles du sommeil sont fréquents, avec réveils nocturnes ou apnées du sommeil.

Avec l'âge, des signes de neuropathie périphérique peuvent apparaître : faiblesse musculaire et atrophie musculaire distale pouvant entraîner des troubles de la marche.

1.4.5 Vision et audition

Les anomalies ophtalmologiques sont comparables à celles décrites dans la section sur le syndrome de Noonan. Une hypoplasie ou dysplasie des nerfs optiques cependant est présente dans au moins 1/3 des cas. De sévérité variable, elle peut s'accompagner de malvoyance et d'un nystagmus. Elle ne semble pas progressive.

1.4.6 Dermatologie

Les anomalies phanériennes, pigmentaires, de la kératinisation, du tissu conjonctif décrites dans le syndrome de Noonan se retrouvent dans le syndrome cardio-facio-cutané, mais certaines de ces caractéristiques sont plus marquées ou plus fréquentes : c'est le cas de la kératose pileuse diffuse, de l'ulérythème ophriogène et de la kératodermie palmoplantaire. La peau est souvent sèche, avec une kératose pileuse des membres. Les plis palmaires et plantaires ont un aspect capitonné (un signe anciennement jugé caractéristique du syndrome de Costello). Il existe souvent de nombreux nævi pigmentés. Il peut y avoir une hyperhidrose palmoplantaire. Les hémangiomes infantiles sont plus fréquents que dans la population générale.

Les cheveux sont bouclés, cassants, plus ou moins épars. Les sourcils sont le plus souvent épars ou absents (même sans érythème). Après la puberté, la pilosité axillaire et pubienne est souvent peu développée, voire absente.

1.4.7 Orthopédie

Les complications orthopédiques, en particulier la scoliose, sont surtout liées à l'hypotonie.

1.4.8 Anomalies buccodentaires

Les manifestations bucco-dentaires sont comparables à celles du syndrome de Noonan.

1.4.9 Hématologie, immunologie et coagulation

Il n'y a pas de diathèse hémorragique.

1.4.10 Risque tumoral

Le risque cumulé de cancer est moindre que pour le syndrome de Noonan : à 20 ans, il est inférieur à 2%. Il a néanmoins été rapporté des cas de leucémie aiguë lymphoblastique, lymphome, rhabdomyosarcome et hépatoblastome, mais pas de LMMJ.

1.5 Un diagnostic différentiel clinique difficile

1.5.1 Distinguer le syndrome CFC du syndrome de Noonan

Il existe un véritable continuum clinique entre syndrome de Noonan et syndrome cardio-facio-cutané. Les deux syndromes peuvent être difficiles à distinguer dans la petite enfance: la sévérité des troubles alimentaires, l'importance de la déficience intellectuelle, l'atrophie optique et l'absence de sourcils sont toutefois de bons indices. Il n'y a pas de consensus international sur les critères distinguant cliniquement le syndrome de Noonan du syndrome cardio-facio-cutané. Les corrélations génotype/phénotype ne sont pas parfaites, et certains patients porteurs de mutation dans un « gène de syndrome de Noonan » peuvent être cliniquement diagnostiqués comme syndrome cardio-facio-cutané, et réciproquement. La sévérité de l'atteinte neurologique est probablement l'argument principal pour distinguer les 2 affections.

1.5.2 Le syndrome de Costello

Le syndrome de Costello, qui fait l'objet d'un PNDS spécifique, est une autre RASopathie. Il peut être facilement confondu avec le syndrome cardio-facio-cutané dans la petite enfance. Il associe

une macrosomie néonatale, un retard de croissance postnatale avec macrocéphalie relative ou absolue, des traits épais, des lèvres charnues, une hyperlaxité articulaire et une papillomatose péri-orificielle (inconstante et tardive). Les cheveux sont frisés, parfois épars, mais les sourcils ne sont pas clairsemés et l'érythème ophriogène n'a pas été rapporté. Les mains sont tenues en déviation cubitale. La peau du dos des mains a un aspect redondant et une hyperlaxité très marquée que l'on ne retrouve pas dans le syndrome cardio-facio-cutané. Les anomalies cardiaques sont similaires à celles du syndrome de Noonan, mais le syndrome de Costello peut se compliquer de troubles sévères du rythme cardiaque. Contrairement aux syndromes de Noonan et au syndrome cardio-facio-cutané, dont le diagnostic est clinique, le diagnostic du syndrome de Costello est limité aux patients chez lesquels quelques variants très particuliers touchant spécifiquement deux codons du gène *HRAS* sont identifiés. Cette définition biologique du syndrome est justifiée par le risque tumoral spécifiquement associé à ces mutations constitutionnelles du gène *HRAS*. Lorsque l'on consulte la littérature médicale, il faut se rappeler que le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Costello ont été régulièrement confondus avant 2005.

1.5.3 La neurofibromatose de type 1

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen est une affection autosomique dominante causée par des variants perte de fonction du gène *NF1*, qui est un inhibiteur de la voie de signalisation RAS. La NF1 peut être confondue avec le syndrome de Noonan dans l'enfance. Entre 10 et 15% des patients ont une dysmorphie comparable à celle du syndrome de Noonan (ces patients ont quelquefois été rapportés comme atteints d'un « syndrome Noonan-NF1 ») et un petit nombre de patients ont une sténose pulmonaire (« syndrome de Watson »).

La ressemblance entre la NF1 et le syndrome de Noonan avec lentiginose multiple est source de confusion clinique : dans ce dernier, on observe également des taches café-au-lait, des lentigines multiples (plus petites et plus pigmentées que les lentigines de la NF1) et parfois des neurofibromes profonds. Les troubles des apprentissages sont fréquents. La NF1 se distingue par l'apparition progressive de multiples taches café-au-lait, des lentigines axillaires et par le développement progressif de neurofibromes cutanés et sous-cutanés, et plus rarement, de neurofibromes infiltrants (neurofibromes plexiformes). Ces lésions cutanées sont rares avant 6 ans : c'est donc chez le jeune enfant que la confusion avec le syndrome de Noonan est possible, d'autant que certains patients atteints de NF1 ont des traits rappelant le syndrome de Noonan (dans la littérature ancienne, on évoquait un « syndrome Noonan-NF1 » dont on sait maintenant qu'il est lié exclusivement au gène *NF1*).

Certaines complications tumorales de la NF1 sont similaires à celles du syndrome de Noonan, en particulier les LMMJ, mais la NF1 se caractérise par un risque particulier de développer des tumeurs bénignes du système nerveux périphérique, en particulier des gliomes du nerf optique et des tumeurs malignes du système nerveux central. La NF1 fait l'objet d'un PNDS spécifique.

1.5.4 Le syndrome de Turner

Pour les filles atteintes de syndrome de Noonan, un diagnostic différentiel classique est le syndrome de Turner ou monosomie X. Ce syndrome a de commun avec le syndrome de Noonan une possible augmentation de la clarté nucale ou un hygroma kystique au 1^{er} trimestre de grossesse, une cardiopathie, un retard de croissance post-natal, une surdité et des éléments morphologiques similaires (cou court, implantation basse des cheveux et des oreilles, thorax large, extrémités courtes avec lymphœdème transitoire). Le syndrome de Turner est dû à une anomalie chromosomique comportant la perte d'un gonosome aboutissant à une formule chromosomique 45,X homogène ou en mosaïque. La pathophysiologie du syndrome de Turner n'est pas liée à la voie RAS, et les complications néoplasiques des RASopathies ne s'y observent pas. Le syndrome de Turner fait l'objet d'un PNDS spécifique.

1.5.5 Le diagnostic différentiel entre les 3 principales RASopathies

Le Tableau 2 (Annexe 3) résume le diagnostic différentiel entre les syndromes de Noonan, de Costello et Cardio-facio-cutané.

1.6 Génétique et hérédité

Le syndrome de Noonan, ses trois variants et le syndrome cardio-facio-cutané se transmettent le plus souvent selon un mode autosomique dominant, avec une expression variable. La proportion de cas sporadiques (néomutations) dépasse 80% pour le syndrome de Noonan. Elle est proche de 100% pour le syndrome cardio-facio-cutané. Le syndrome de Noonan lié aux mutations du gène *LZTR1* a un mode de transmission variable, tantôt autosomique dominant, tantôt autosomique récessif. Dans les 2 cas, le phénotype observé est celui décrit dans le syndrome de Noonan classique.

Plusieurs gènes codant des activateurs directs ou indirects de la voie RAS/MAPK ont été identifiés dans le syndrome de Noonan : *PTPN11* (40-50% des cas), *SOS1* (15%), *KRAS*, *RAF1*, *RIT1*, *LZTR1* (3 à 5% chacun), et plus rarement *SHOC2*, *PPP1CB*, *MAP2K1*, *MRAS*, *NRAS*, *RRAS2*, *CBL*, *SOS2* et *RASA2*. Ces gènes permettent de confirmer le diagnostic clinique de syndrome de Noonan dans 80 à 90% des cas.

Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples est un variant allélique du syndrome de Noonan, lié dans plus de 90% des cas à quelques mutations spécifiques de *PTPN11* et, plus rarement, à des mutations de *RAF1* ou, exceptionnellement, de *BRAF* ou *MAP2K1*.

Le syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs est causé par une mutation récurrente unique du gène *SHOC2* et, rarement, par des mutations de *PPP1CB*.

Le syndrome cardio-facio-cutané est associé aux mutations des gènes codant des protéines agissant en aval de RAS, en particulier *BRAF*, mais aussi *KRAS*, *MAP2K1* et *MAP2K2*. L'incidence du syndrome cardio-facio-cutané est environ 1/10e de celle du syndrome de Noonan. Les mutations de *KRAS* s'observent dans les 2 syndromes. Les patients sans mutation identifiable sont rares.

De rares patients mutés dans *BRAF*, *MAP2K1* et *MAP2K2* ont été rapportés avec un phénotype de syndrome de Noonan, sans déficience intellectuelle. Certains patients mutés pour *SOS1* ont des signes dermatologiques sévères qui suggèrent plutôt le diagnostic de syndrome cardio-facio-cutané. Quelques mutations exceptionnelles de *HRAS*, différentes de celles causant le syndrome de Costello, ont été observées avec des phénotypes apparentés au syndrome CFC. A contrario, les mutations de *PTPN11*, le gène principal du syndrome de Noonan, ne conduisent jamais au phénotype sévère du syndrome cardio-facio-cutané.

1.7 Synoptique des 3 principales RASopathies

Tableau 1: cardiomyopathie hypertrophique : cardiomyopathie hypertrophique – SVP : sténose valvulaire pulmonaire – LAL : Leucémie lymphoblastique aigüe – LMMJ : leucémie myélomonocytaire juvénile – TSA : troubles du spectre autistique

Syndrome	Noonan	Cardio-facio-cutané	Costello
Croissance	Retard statural > 50%	Retard statural > 80%	Retard statural > 90%
Retard psychomoteur et/ou Déficience intellectuelle	15-35% léger	> 90%, sévère TSA	> 90%
Difficultés alimentaires dans la petite enfance	Inconstants modérés	Sévère	Sévère

Recours à une alimentation entérale (sonde naso-gastrique ou gastrostomie)	Rare et habituellement de courte durée	Fréquent (> 50%) et souvent prolongé (> 1 an)	Très fréquent (>80%) et souvent prolongé plusieurs années
Extrémités	Mains normales/courtes	Mains courtes + plis profonds	Mains courtes, plis profonds, mains en déviation cubitale, peau redondante sur le dos des mains
Cœur	Cardiopathie 75% 50% SVP 10% cardiomyopathie hypertrophique	Cardiopathie 75% 40% SVP 40% cardiomyopathie hypertrophique	Cardiopathie 60% 45% SVP 45% cardiomyopathie hypertrophique 30% arythmie ++
Face	Visage triangulaire	Visage large	Grande bouche, lèvres charnues
Bouche/dents	Anomalies dentaires variées de forme et de nombre Hypoplasie de l'émail Dents incluses Malocclusion Lésions à cellules géantes des maxillaires	Pas d'anomalies du développement dentaire spécifique Palais profond Malocclusion Béance antérieure Articulé croisé postérieur	Agénésies dentaires Email fin, hypominéralisé Retard d'éruption Macroglossie Palais profond Malocclusion CI III Articulé croisé postérieur Béance antérieure Hyperplasie gingivale Hypertrophie des processus alvéolaires
Peau	Peau normale ou sèche Kératose pilaire (lentigines: syndrome de Noonan avec lentigines multiples)	Kératose folliculaire Ichtyose, naevi	Peau lâche, hyperpigmentation diffuse
Pilosité	Cheveux bouclés Sourcils normaux/rare	Cheveux épars bouclés Sourcils rares/absents	Cheveux bouclés +++ Sourcils normaux
Tumeurs bénignes	Tumeurs à cellules géantes		Papillomes périorificiels
Cancers	4% (à 20 ans) : LMMJ, LAL, neuroblastome, autres	LAL, hépatoblastome	Rhabdomyosarcome Cancer vésical
Génotype	<i>PTPN11</i> (40-50%) <i>SOS1</i> <i>KRAS</i> <i>RAF1</i> <i>RIT1</i> <i>LZTR1</i> <i>SHOC2</i> <i>PPP1CB</i> <i>MAP2K1</i> <i>MRAS</i> <i>NRAS</i> <i>RRAS2</i> <i>CBL</i> <i>SOS2</i> <i>RASA2</i>	<i>BRAF</i> <i>KRAS</i> <i>MAP2K1 (MEK1)</i> <i>MAP2K2 (MEK2)</i> Inconnu : <5 %	<i>HRAS</i> : 100%

	(<i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i> : qqes cas) (duplication <i>PTPN11</i> : qqes cas) Inconnu: 10-20%		
--	--	--	--

2 Diagnostic et évaluation initiale

2.1 Objectifs

- Détecter la maladie
- Confirmer le diagnostic
- En apprécier la sévérité et identifier les comorbidités
- Délivrer une information génétique et donner un conseil génétique
- Préciser la prise en charge thérapeutique.

2.2 Professionnels impliqués

L'évaluation initiale est le plus souvent coordonnée par le généticien clinicien ou un pédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD), en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant. Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes détaillés dans le chapitre suivant.

2.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de syndrome de Noonan ou de syndrome cardio-facio-cutané est évoqué sur un faisceau d'arguments qui varient avec l'âge :

- In utero** : clarté nucale augmentée chez un fœtus dont le caryotype est normal, en particulier en présence d'un hydramnios, d'épanchements pleuraux voire d'une anasarque, d'une cardiopathie malformative et/ou d'une cardiomyopathie hypertrophique. Ces anomalies sont toutefois non spécifiques.
- A la naissance** : hypotonie, troubles de l'oralité, sténose pulmonaire supra-avalvulaire avec dysplasie de la valve pulmonaire, cardiomyopathie hypertrophique, anasarque et/ou œdèmes lymphatiques.
- Dans la petite enfance** : difficultés alimentaires, parfois sévères, avec un décrochage statural et pondéral. Les signes cutanés et phanériens sont très évocateurs, mais inconstants de même que la dysmorphie qui devient plus évidente.
- Dans l'enfance et à l'âge adulte** : dysmorphie caractéristique, petite taille (surtout si elle est associée à une cardiopathie), cryptorchidie, hypotrichose associée à une kératose pilaire... Le diagnostic de syndrome de Noonan peut être révélé chez certains adultes par la naissance d'un enfant présentant une forme plus sévère.
- Le retard psychomoteur et la déficience intellectuelle peuvent être une porte d'entrée.
- Rarement, chez le très jeune enfant, le syndrome de Noonan se révélera par une hépatosplénomégalie associée à un syndrome myéloprolifératif.

2.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Le diagnostic de syndrome de Noonan ou de syndrome cardio-facio-cutané est avant tout clinique. La distinction entre les deux entités peut être difficile, voire impossible dans la petite enfance (on se limitera au terme « RASopathie »). La recherche systématique de mutation dans l'un des gènes décrits est indispensable pour optimiser le suivi en fonction du génotype et de finaliser le diagnostic

différentiel et le conseil génétique (Tableau 3), mais la sensibilité actuelle du génotypage (de l'ordre de 80-90%) ne permet pas d'exclure une suspicion diagnostique en cas de test génétique négatif.

2.5 Evaluation de la sévérité / du pronostic / extension de la maladie / recherche de comorbidités

2.5.1 Bilan initial chez un nouveau-né

- On devra s'inquiéter des troubles alimentaires et informer les parents du caractère potentiellement prolongé mais réversible de ces problèmes
- Bilan hématologique : NFS, plaquettes
- ECG, échographie cardiaque et rénale

2.5.2 Bilan initial chez l'enfant plus âgé

- Evaluation auxologique et reconstitution de la courbe de croissance sur les courbes de la population générale (les courbes spécifiques pour le syndrome de Noonan ont peu d'intérêt en pratique clinique quotidienne), reconstitution de la courbe de croissance avec bilan endocrinien complémentaire en cas d'anomalie staturale (dosage d'IGF1, âge osseux) (cf. section 0)
- Evaluation cardiaque (ECG, échographie cardiaque)
- Echographie rénale
- Bilan hématologique : numération formule sanguine (NFS) et bilan de coagulation comprenant un bilan standard : plaquettes, TP, TCA et, éventuellement (ou systématiquement, en cas de perturbation du TC ou du TCA) fibrinogène, dosages des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, étude du facteur Willebrand et éventuellement. Devant des manifestations hémorragiques marquées (tendance ecchymotique, épistaxis, complications hémorragiques post-opératoires), une étude fonctionnelle des plaquettes est à envisager (agrégation plaquettaire et étude des plaquettes en cytométrie de flux)
- Evaluation du développement psychomoteur, à adapter à l'ampleur des problèmes observés et de l'âge de la première évaluation (évaluation psychométrique, bilan orthophonique...)
- Audiométrie (systématiquement chez l'enfant de moins de 2 ans, puis en cas de retard de langage)
- Bilan ophtalmologique (systématique avant l'entrée à l'école). Dans le syndrome cardio-facio-cutané, l'examen du fond d'œil est indispensable dès le diagnostic, en raison de la fréquence élevée d'hypoplasie du nerf optique
- IRM cérébrale et cervicale
 - Systématique, dans le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Noonan avec déficience intellectuelle, pour détecter une malformation d'Arnold-Chiari et ses complications (syringomyélie, hydrocéphalie), une hydrocéphalie isolée (plus commune avec *KRAS*), une leucopathie et/ou une atrophie corticale
 - Dans le syndrome de Noonan sans déficience intellectuelle : uniquement en cas de plaintes ou signe d'appel neurologique (épilepsie, cervicalgies, céphalées...)

2.5.3 Bilan initial chez l'adulte

- Bilan malformatif : échographie cardiaque et abdomino-rénale
- Bilan hématologique : NFS, plaquettes
- Bilan hématologique : numération formule sanguine (NFS) et bilan de coagulation comprenant un bilan standard : plaquettes, TP, TCA et, éventuellement (ou systématiquement, en cas de perturbation du TC ou du TCA) fibrinogène, dosages des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, étude du facteur Willebrand et éventuellement. Devant des manifestations hémorragiques marquées (tendance ecchymotique, épistaxis, complications hémorragiques post-opératoires),

une étude fonctionnelle des plaquettes est à envisager (agrégation plaquettaire et étude des plaquettes en cytométrie de flux)

- IRM cérébrale et de la moelle haute
 - Systématique, dans le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Noonan avec déficience intellectuelle, pour détecter une malformation d'Arnold-Chiari et ses complications (syringomyélie, hydrocéphalie), une hydrocéphalie isolée (plus commune avec *KRAS*), une leucopathie et/ou une atrophie corticale
 - En cas de signe d'appel neurologique ou de céphalées récurrentes dans le syndrome de Noonan.

2.5.4 Utilité du génotypage

A tous les âges, l'étude génétique doit être proposée :

- Chez un enfant jeune, elle permet de différencier, avec une bonne fiabilité, syndrome de Noonan et syndrome cardio-facio-cutané et elle apporte donc une information pronostique.
- Chez le patient plus âgé, la confirmation moléculaire permet de mettre fin aux investigations étiologiques inutiles, d'optimiser le suivi pour les formes associées à des complications particulières et d'établir la nécessité d'une surveillance clinique au long cours, notamment cardiaque. Le diagnostic moléculaire est indispensable pour le conseil génétique, en particulier pour distinguer les formes sporadiques dominantes des formes récessives.
- Lorsqu'un diagnostic clinique de syndrome cardio-facio-cutané est envisagé, une étude génétique est indispensable, car le syndrome de Costello doit être exclu en raison du suivi spécifique requis dans ce dernier, du fait du risque élevé de cancer (cf PNDS spécifique).

Lorsqu'une mutation de signification incertaine est identifiée (variant de classe III ou variant de signification inconnue, selon la classification de l'ACMG), la recherche de la mutation chez les parents est utile : une mutation survenant *de novo* est un argument fort pour sa pathogénicité. Une mutation non répertoriée dans les bases de données, transmise par un parent sain en apparence est d'interprétation plus délicate. Dans le syndrome cardio-facio-cutané, la probabilité de rencontrer un porteur asymptomatique est très faible. Par contre, cette éventualité doit être considérée dans le syndrome de Noonan. Le syndrome de Costello, qui constitue le principal diagnostic différentiel du syndrome cardio-facio-cutané, peut être confirmé ou exclu de façon fiable par l'étude du gène *HRAS*.

En pratique, il paraît recommandé d'effectuer la confirmation moléculaire des RASopathies chez tous les patients chez qui ce diagnostic a été évoqué. L'analyse des parents est souhaitable (même s'ils n'ont pas de signe clinique évident à l'examen externe), étant donné la possibilité de complications vasculaires et/ou neurologiques à l'âge adulte et les implications pour le conseil génétique. De nos jours, l'analyse en première intention d'un panel de gènes de RASopathie est recommandée, étant donné la grande hétérogénéité génétique de ce syndrome.

Dans une famille où une mutation pathogène est identifiée chez un enfant présentant un syndrome cardio-facio-cutané, il n'est pas nécessaire de rechercher la mutation chez les apparentés si le diagnostic clinique est certain.

L'étude génétique est indispensable dans le contexte du conseil génétique car le spectre clinique diffère selon le gène impliqué. Idéalement cette étude devra être envisagée avant de débiter une grossesse.

2.6 Recherche de contre-indications au traitement

(Sans objet)

2.7 Annonce du diagnostic et information du patient

L'annonce du diagnostic doit être faite dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen moléculaire, un expert des RASopathies si le prescripteur ne l'est pas lui-même et, en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmier, etc.).

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques
- L'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future (cf. section 2.8) et ses complications associées
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification
- L'explication concernant le ou les traitements envisagés, leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.

L'intervention d'un psychologue est utile, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi. Une consultation à distance avec le médecin ou un suivi psychologique peuvent être proposés. Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille.

2.8 Conseil génétique

Le syndrome cardio-facio-cutané et, dans la très grande majorité des cas, le syndrome de Noonan sont des maladies autosomiques dominantes. Cependant, le syndrome de Noonan a une expression très variable et certains porteurs peuvent en avoir des signes très atténués, au point de ne pas avoir été diagnostiqués. Par ailleurs, étant donné que dans le syndrome de Noonan un mode de transmission récessif est possible lorsque le gène impliqué est *LZTR1*, devant un patient sporadique, il n'est pas possible d'affirmer un mode de transmission dominante sans test génétique.

2.8.1 Dans le cas d'une forme dominante de syndrome de Noonan

Lorsqu'une mutation dominante est identifiée chez le patient index, ses parents pourront être génotypés. Si une personne testée porte la mutation causale, le risque de transmettre cette mutation sera de 50% à chaque grossesse, mais la sévérité de l'expression phénotypique ne pourra pas être prédite. Si les deux parents d'un enfant porteur d'une mutation dominante sont indemnes de la mutation, leur risque d'avoir un deuxième enfant atteint est inférieur à 1%, ce qui correspond au risque résiduel de mosaïque germinale chez l'un des parents.

2.8.2 Dans le cas d'une forme récessive de syndrome de Noonan

Cette situation ne concerne que certains patients mutés dans *LZTR1*. Lorsque deux mutations récessives sont identifiées chez le patient index, ses parents devront être génotypés afin que le laboratoire puisse vérifier la ségrégation des mutations (chaque parent doit porter une des deux mutations). Lorsque qu'une seule des 2 mutations est héritée et que la seconde est survenue *de novo*, il est parfois difficile de statuer sur le mode de transmission. Pour un sujet porteur d'une forme récessive, le risque d'avoir un enfant porteur d'un syndrome de Noonan est proche de zéro, sauf si son conjoint est également porteur (situation exceptionnelle, sauf en cas d'union consanguine). Si les deux parents ont eu un enfant atteint d'une forme récessive, leur risque d'avoir un deuxième enfant atteint est de 25%. La sévérité de l'expression phénotypique en cas de récurrence ne pourra pas être prédite.

2.8.3 Dans le cas d'un syndrome cardio-facio-cutané

Dans l'immense majorité des cas, les mutations responsables d'un syndrome cardio-facio-cutané ont une expression phénotypique marquée et un retentissement significatif sur la cognition. Elles surviennent donc très généralement *de novo* : la probabilité d'identifier un sujet asymptomatique porteur d'une mutation de *BRAF*, *KRAS*, *MAP2K1*, *MAP2K2*... est très faible. Un risque de récurrence doit cependant toujours être considéré en raison du risque de mosaïque germinale chez l'un des parents.

2.9 Diagnostic prénatal

Les manifestations échographiques anténatales les plus courantes sont un hygroma kystique cervical ou une augmentation de la clarté nucale au 1er trimestre, un excès de liquide ou 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 peu spécifique des signes anténataux, la complexité moléculaire des RASopathies et leur rareté expliquent pourquoi le diagnostic prénatal des syndromes de Noonan et cardio-facio-cutané est rarement envisagé en l'absence d'antécédents familiaux. Il est probable que certaines RASopathies ont une issue anténatale défavorable (fausse couche ou mort fœtale spontanées *in utero*).

Une demande de diagnostic prénatal en raison d'antécédents familiaux nécessite une consultation de génétique et une discussion en Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN). Il faut intégrer à la réflexion le vécu familial du parent atteint, l'existence d'un apparenté sévèrement affecté... Si une mutation a été identifiée chez le patient index, le diagnostic pourra être proposé sur biopsie trophoblastique ou ponction du liquide amniotique, avec une très grande fiabilité.

3 Prise en charge thérapeutique

Les différentes RASopathies sont traitées en même temps, par système. Le cas échéant, les éléments concernant plus particulièrement l'une des formes cliniques seront mentionnés en regard de chaque section.

Les recommandations sont résumées par tranche d'âge à la section 4.3.

Pour l'instant, il n'existe aucun traitement permettant de « corriger » la suractivation de la voie RAS/MAPK, même si des médicaments de ce type ont été utilisés en cancérologie. Leur toxicité potentielle, surtout en traitement chronique est un frein majeur. Divers protocoles d'essais thérapeutiques sont toutefois envisagés, pour les formes sévères.

3.1 Objectifs

En l'absence de traitement curatif spécifique des RASopathies, les objectifs thérapeutiques sont :

- Lutter contre la dénutrition chez le nourrisson
- Suivre la croissance et les anomalies cardiaques
- Dépister précocement et traiter les complications médicales
- Dépister les difficultés cognitives et organiser la prise en charge éducative

Les traitements des complications ne diffèrent habituellement pas de ceux des enfants de la population générale.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professions médicales et paramédicales	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et / ou pédiatre	Suivi général de proximité et coordination
Généticien clinicien	Suivi général et coordination Diagnostic et conseil génétique
Néonatalogue / réanimateur pédiatrique	Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation en situation de soins intensifs (malnutrition, complications cardiologiques...)
Cardiopédiatre / cardiologue	Suivi pré- et postchirurgical des cardiopathies congénitales Suivi des cardiomyopathies et/ou des troubles du rythme
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et de la nutrition par sonde
Endocrinologue pédiatre et adulte	Suivi des anomalies de la croissance, de la puberté et fertilité, de la masse osseuse et des possibles complications métaboliques à l'âge adulte
Hématologue pédiatre ou adulte	Prise en charge des troubles de l'hémostase
Chirurgien	Traitement de la cryptorchidie
Neuropédiatre / neurologue / neurochirurgien / neuroradiologue	Suivi développemental Suivi des complications neurologiques (épilepsie, syringomyélie, hydrocéphalie, malformation d'Arnold-Chiari...)
Dermatologue	Prise en charge des troubles des phanères, de l'hyperkératose et de l'hyperhidrose Prise en charge du lymphoedème. Suivi des naevus mélanocytaires
Hémato-oncologue	Prise en charge des leucémies et des tumeurs solides
Pédopsychiatre	Suivi des troubles comportementaux et des manifestations autistiques
Orthopédiste pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale des pieds bots et de la scoliose
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive
Ophtalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, du strabisme ou du ptosis Dépistage et suivi d'une hypoplasie du nerf optique
Néphrologue / urologue	Prise en charge des malformations réno-urinaires ou reflux vesico-urétéral
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Prise en charge bucco-dentaire, y compris les soins orthodontiques
Chirurgien maxillo-facial	Prise en charge des lésions à cellules géantes des maxillaires
Médecin de médecine physique et de rééducation	Prise en charge des problèmes orthopédiques et moteurs
Masseur-kinésithérapeute, audioprothésiste, orthoptiste, etc	Prise en charge paramédicale de diverses complications
Psychomotricien, orthophoniste, éducateur spécialisé, etc.	Prise en charge paramédicale des troubles du neurodéveloppement (déficience intellectuelle ou troubles des apprentissages)
Structures spécialisées de rééducation	Prise en charge paramédicale de la déficience intellectuelle
Assistante sociale	Aide aux familles dans leurs démarches administratives

3.3 Prise en charge thérapeutique et pharmacologique (par système)

Il n'y a pas de recours systématique aux drogues sans AMM.

3.3.1 Nutrition et gastroentérologie

3.3.1.1 Suivi de base

Les enfants présentant une RASopathie (en particulier dans le syndrome cardio-facio-cutané) ont souvent un reflux gastro-oesophagien, des troubles de l'oralité (faible appétit, refus alimentaire, troubles de la déglutition) et une constipation. Ceux-ci doivent être objectivés par les moyens habituels (pHmétrie œsophagienne, scintigraphie œsophagienne, fibroscopie...) en collaboration avec un gastro-entérologue pédiatrique. Le recours à une exploration endoscopique est nécessaire en cas de diarrhée chronique associée. En effet, des anomalies des lymphatiques existent dans le syndrome de Noonan et il ne faut pas méconnaître des lymphangiectasies intestinales responsables de diarrhée chronique avec malabsorption et perte de poids.

En cas de difficultés alimentaires persistantes retentissant sur la croissance pondérale, une nutrition entérale par sonde nasogastrique, ou gastrostomie dans les formes les plus sévères, est parfois requise dans le syndrome de Noonan. Elle est très souvent nécessaire dans l'enfance dans le syndrome cardio-facio-cutané.

Une rééducation orthophonique spécialisée doit être proposée en cas de troubles de la déglutition ou de dysfonctionnement plus complexe du tronc cérébral.

3.3.1.2 Traitement du reflux et des troubles de l'oralité

Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (anti-H2, inhibiteurs de pompe à protons) associé aux mesures hygiéno-diététiques, selon les pratiques standard.

3.3.1.3 Indications de la pose d'une sonde nasogastrique

Les indications à la pose d'un dispositif de nutrition entérale par sonde ne sont pas spécifiques au syndrome de Noonan ou au syndrome cardio-facio-cutané. Il peut s'agir de l'une des causes suivantes :

- Incapacité à maintenir un état trophique suffisant par une alimentation orale exclusive, en raison des troubles de l'oralité : décrochage de la courbe pondérale, voire stagnation
- Prise alimentaire anormalement longue (>3h/jour)

3.3.1.4 Indications de la gastrostomie

La mise en place d'une gastrostomie est parfois nécessaire dans le syndrome cardio-facio-cutané : la décision sera prise en fonction de la sévérité des troubles de l'oralité, de la tolérance à l'alimentation par sonde nasogastrique et du volume relatif de l'alimentation par sonde par rapport à la prise orale. De façon générale, la pose d'une gastrostomie est discutée dans les circonstances suivantes :

- Dépendance de la sonde nasogastrique pendant plus de 3 mois
- Trouble de succion/déglutition et/ou reflux gastro-œsophagien faisant craindre des fausses-routes lors de l'alimentation orale
- Relais à l'alimentation par sonde en fonction de l'apport alimentaire fourni par une sonde nasogastrique

La gastrostomie est mise en place sous anesthésie générale. Le dispositif transcutané (appelé bouton) peut être mis en place en un seul temps opératoire en Hôpital de Jour chirurgical. Ce bouton permet de délivrer une alimentation artificielle continue ou discontinue. La stomie est un dispositif discret, invisible sous les vêtements. La nutrition entérale apporte, sous forme liquide, tous les nutriments présents dans une alimentation diversifiée et équilibrée. Elle peut être la seule source d'apport hydrique et calorique ou compléter une alimentation diurne insuffisante par voie orale. La présence de la gastrostomie n'empêche en aucun cas une alimentation par la bouche ni la prise en charge orthophonique des troubles de l'oralité. L'alimentation est réalisée soit de façon continue, la nuit, au moyen d'une pompe à régulateur de débit, ou de façon discontinue, avec une seringue. Les mélanges nutritifs sont sensibles aux contaminations microbiennes, il est donc souhaitable d'utiliser au maximum les systèmes clos et de bien se laver les mains avant toute manipulation.

L'éducation des parents à l'utilisation de la nutrition artificielle à domicile est faite dans un service de gastro-entérologie pendant 5 à 10 jours après la pose. La famille est formée à la nutrition par gastrostomie par une infirmière, une diététicienne et une stomathérapeute. Un bouton de rechange est obligatoirement prescrit et la conduite à tenir en cas d'arrachage accidentel du bouton est détaillée. L'ensemble des procédures de soin doit être consigné dans un protocole écrit remis aux parents et aux soignants.

3.3.2 Croissance

3.3.2.1 Dépistage

La surveillance de la croissance staturopondérale est un élément clé du suivi des enfants présentant un syndrome de Noonan. Les mesures du poids et de la taille doivent être réalisées au minimum tous les trois mois jusqu'à 2 ans puis tous les six mois en les rapportant sur les courbes de la population générale (courbes de Sempé actualisées en 2018, <https://cress-umr1153.fr/index.php/courbes-carnet-de-sante>). Des courbes de croissance spécifiques au syndrome de Noonan ont été publiées mais sont peu utiles en pratique clinique quotidienne.

Toute anomalie de la croissance staturale (ralentissement de la vitesse de croissance, taille < -2 DS selon les courbes de la population générale, taille < - 1,5 DS de la taille cible familiale) doit conduire à une consultation spécialisée auprès d'un pédiatre endocrinologue. De même, tout retard pubertaire (absence de développement des seins chez la fille après 13 ans, absence d'accroissement du volume des testicules chez le garçon après 14 ans) doit être exploré.

Une augmentation de la fréquence des atteintes thyroïdiennes auto-immunes a été décrite. Tout signe de dysthyroïdie (incluant des anomalies de la croissance et de la puberté) doit conduire à la réalisation d'un bilan thyroïdien. Il est suggéré de vérifier le bilan thyroïdien et de rechercher des anticorps de façon annuelle.

3.3.2.2 Prise en charge du retard statural

Chez le nourrisson, un retard statural secondaire aux difficultés alimentaires et à la mauvaise prise de poids peut être observé. Dans ce cas, il est surtout important de mettre en place une prise en charge nutritionnelle et digestive (voir chapitre précédent). En dehors de cette situation, le retard de croissance statural, qui affecte 50 à 70% des enfants, est souvent visible à partir de l'âge de 3-4 ans. En cas de retard statural, les explorations, prescrites par le pédiatre endocrinologue, comprennent habituellement un bilan général et une évaluation hormonale des axes thyroïdienne (TSH, T4I), somatotrope (IGF1, IGFBP3 ± tests de stimulation de GH si signes évocateurs de déficit) et gonadotrope/gonadique (LH, FSH, estradiol / testostérone à partir de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon, inhibine-B et AMH quel que soit l'âge).

3.3.2.3 Traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Noonan

L'indication du traitement par GH d'un enfant porteur d'un syndrome de Noonan présentant un retard de taille n'est pas systématique et doit être discutée au cas par cas en fonction de l'intensité du retard statural et du retentissement psychologique. La prescription de GH est réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et le suivi de ces patients doit être coordonné par les centres de référence ou de compétences de cette maladie.

Suivant l'AMM européenne de 2021 et l'avis de la Haute Autorité de Santé¹, l'indication d'un traitement par hormone de croissance (somatotrope : NORDITROPINE®) a été validée chez les enfants porteurs d'un syndrome de Noonan avec un retard statural, défini par une taille < -2DS selon les courbes de la population générale, même en l'absence de déficit en GH. Chez ces patients, la Commission de la transparence de l'HAS recommande d'instaurer le traitement :

- Après résolution des troubles alimentaires associés ou non à une insuffisance pondérale, dans un contexte où ces troubles sont communs avant l'âge de 2 ans et que les données cliniques évaluant l'efficacité et la tolérance de la somatotrope portent sur des enfants prépubères âgés d'au moins 3 ans
- Après avoir établi un diagnostic génétique, permettant d'optimiser la prise en charge du syndrome de Noonan
- A la plus faible dose du résumé des caractéristiques du produit (RCP) soit à 33 µg/kg/jour. La posologie doit être adaptée à chaque patient et pourra être ajustée tous les 6 mois selon la

¹ https://www.has-sante.fr/jcms/p_3214282/fr/norditropine-somatropine

réponse clinique (vitesse de croissance et taille) et la tolérance au traitement, par une surveillance des taux d'IGF-1.

Par ailleurs, considérant la complexité de la prise en charge de cette maladie et les risques associés à l'administration de ce médicament, la Commission recommande que la prescription de somatropine soit réservée aux médecins spécialistes des retards de croissance (pédiatres endocrinologues) et que le suivi de ces patients soit coordonné par les centres de référence ou de compétences de cette maladie. Conformément à son RCP, le traitement par somatropine doit être interrompu au moment de la fermeture épiphysaire. La Commission rappelle que les effets à long terme de la somatropine ne sont pas connus (recul maximal de 4 ans de traitement dans une étude clinique, peu de données sur la taille adulte).

Dans le cadre de ce PNDS, il est important de préciser certains points :

- La plupart des études mettent en évidence une amélioration significative de la taille associée à une bonne tolérance à moyen terme (3-4 ans). Certaines questions subsistent sur l'efficacité de ce traitement sur la taille adulte ainsi que sur ses conséquences à long terme sur la fonction cardiaque et le risque de tumeur. A ce jour, peu d'études ont rapporté les tailles adultes des enfants atteints du syndrome de Noonan traités par GH. Les études publiées suggèrent un gain d'environ 1 à 1,5 DS sur la taille adulte, ce qui correspond au gain moyen dans les indications non déficitaires de GH (retard statural secondaire à une petite taille de naissance, syndrome de Turner, dyschondrostéose). Ce gain statural est d'autant plus important que le traitement est débuté tôt mais il existe une très grande variabilité de réponse au traitement, probablement sous-tendue par l'hétérogénéité génétique de ces patients.
- La plupart des études publiées ne retrouvent pas de risque de voir apparaître une cardiomyopathie hypertrophique chez les enfants traités. Cependant, il convient de souligner que les enfants présentant d'emblée une cardiomyopathie hypertrophique ont été exclus de ces études. Le risque lié au traitement par GH chez les enfants présentant une cardiopathie hypertrophique (même modérée) préexistante au traitement n'est donc pas connu.
- Enfin, quelques cas de tumeurs cérébrales bénignes (dysembryoplastic neuroepithelial tumour, DNET) ont été rapportés chez des enfants avec un syndrome de Noonan sous traitement par GH. La fréquence de ces tumeurs étant augmentée chez les enfants atteints de syndrome de Noonan, même en l'absence de traitement, un lien de causalité est difficile à établir mais il convient d'être vigilant. A ce jour, il n'y a pas assez de données pour recommander la réalisation d'une IRM cérébrale systématique avant l'initiation du traitement; les indications de l'IRM cérébrale sont donc les mêmes que les enfants Noonan non traités, c'est à dire présence d'une déficience intellectuelle et/ou de signes d'appel neurologiques (épilepsie, cervicalgies, céphalées ...).

Des études supplémentaires restent nécessaires pour établir le bénéfice final sur la taille adulte, le risque sur la fonction cardiaque et le risque de tumeur. Il est important qu'un diagnostic génétique précis soit établi chez ces patients afin de mettre en évidence d'éventuelles corrélations phénotype-génotype en termes d'efficacité et de tolérance du traitement par GH. Une information doit-être donnée à l'enfant et sa famille sur le bénéfice attendu et les potentiels effets secondaires du traitement.

Dans le cadre de ce PNDS, les recommandations suivantes de suivi des enfants traités par GH sont proposées :

Avant l'initiation du traitement :

- NFS, TP, TCA, glycémie, insulinémie, HbA1c, profil lipidique (triglycérides, cholestérol, HDL, LDL)
- IGF1, IGFBP3, TSH, T4I
- inhibine-B et AMH quel que soit l'âge ; LH, FSH, estradiol (fille) / testostérone (garçon) à partir de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon

- un ECG et une échographie cardiaque chez tous les patients. En cas de cardiomyopathie hypertrophique (CMH), l'indication du traitement par GH doit être discutée avec un cardiologue

Au cours du traitement :

- suivi clinique (poids, taille, stade de Tanner, Fréquence Cardiaque, Tension Artérielle et tolérance) au minimum tous les 6 mois
- surveillance de l'IGF1 (qui doit rester < 2 DS) et des paramètres biologiques de tolérance (comprenant NFS, glycémie à jeun ou HbA1c) tous les 6-12 mois
- surveillance des paramètres gonadiques / pubertaires de façon annuelle : inhibine-B et AMH quel que soit l'âge ; LH, FSH, estradiol (Fille) / testostérone (garçon) à partir de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon
- Echographie cardiaque
 - En l'absence d'CMH, ECG et échographie à 12 mois de traitement et si normale suivi habituel des enfants Noonan (non traités) tous les 3 à 5 ans
 - Si présence d'CMH et traitement débuté, suivi au minimum annuel

3.3.2.4 Traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome cardio-facio-cutané

Il n'existe pas de recommandations pour le syndrome cardio-facio-cutané. En cas de retard cognitif important, ce traitement ne paraît pas justifié.

3.3.3 Autres prises en charge endocriniennes

3.3.3.1 Prise en charge de la cryptorchidie

La cryptorchidie doit être traitée selon les protocoles habituels.

3.3.3.2 Prise en charge du retard pubertaire

Le retard pubertaire est fréquent dans le syndrome de Noonan et un bilan de l'axe hypophysogonadique est indiqué en cas de retard pubertaire (absence de développement des seins chez la fille à 13 ans, absence d'accroissement du volume des testicules à 14 ans). En fonction des résultats de ce bilan, un traitement substitutif par des stéroïdes sexuels doit être proposé du fait des conséquences somatiques et psychologiques du retard pubertaire non traité. Il n'y a pas de données concernant l'impact du traitement par stéroïdes sexuels à l'âge de la puberté dans le syndrome de Noonan ou le syndrome cardio-facio-cutané. De façon générale, il est bien établi que retarder la puberté n'augmente pas la taille adulte et que les traitements par stéroïdes sexuels utilisés de façon appropriée ne diminuent pas la taille adulte.

Les hommes atteints d'un syndrome de Noonan peuvent présenter une dysfonction endocrine des cellules de Leydig et de Sertoli, qui peut être objectivée par l'abaissement des taux plasmatiques de l'inhibine B et qui peut être responsable d'une infertilité.

3.3.3.3 Prise en charge de l'infertilité

La prise en charge de l'infertilité se fait dans un centre de procréation médicalement assistée, selon des protocoles standards. Le syndrome de Noonan n'est pas une contre-indication à la procréation médicalement assistée. La personne atteinte doit être informée du risque de transmission de son syndrome (50%) et de la grande variabilité d'expression de celui-ci, y compris au sein d'une même famille.

3.3.3.4 Prise en charge de l'hypothyroïdie

La thyroïdite lymphocytaire chronique (thyroïdite de Hashimoto) peut être associée à une hypothyroïdie. Le traitement ne diffère pas de celui des autres causes d'hypothyroïdie et est indiqué lorsque la TSH est supérieure à 10 mUI/l. Lorsque l'hypothyroïdie est subclinique (TSH entre 5 et 10 mUI/l), la fonction thyroïdienne doit être surveillée et le traitement est indiqué en cas d'aggravation de la fonction thyroïdienne et/ou devant l'apparition de signes cliniques d'hypothyroïdie. Le traitement consiste en une prise quotidienne de Levothyroxine (entre 2 et 5

µg/kg/jour). L'objectif est de normaliser la TSH (entre 0.5 et 3.5 mUI/l) et les hormones thyroïdiennes libres.

3.3.4 Cardiologie

3.3.4.1 Suivi de base

La surveillance cardiologique sera conditionnée par la nature de l'anomalie. La sténose pulmonaire et la cardiomyopathie hypertrophique peuvent apparaître ou progresser avec l'âge, surtout chez le jeune enfant. En l'absence d'anomalie connue, l'échographie cardiaque doit être répétée annuellement chez les enfants durant les 3 premières années de vie pour exclure l'apparition d'une cardiomyopathie. Par la suite, un contrôle échographique systématique est souhaitable tous les 2 à 3 ans, jusqu'à 20 ans, puis tous les 3 à 5 ans à l'âge adulte, en raison du risque de développer une cardiomyopathie tardive et des dilatations coronariennes.

Un ECG est indispensable en cas de cardiomyopathie hypertrophique et lors de la première évaluation. En cas d'anomalie du rythme cardiaque notée avant un an, un enregistrement par Holter doit être pratiqué.

3.3.4.2 Prise en charge de la cardiomyopathie

Dans la majorité des cas, aucune thérapeutique n'est nécessaire car la cardiomyopathie hypertrophique reste souvent modérée. Dans les formes symptomatiques, les bêtabloquants sont le plus souvent utilisés. Des recommandations de limitations des activités physiques sont parfois données en fonction de la tolérance à l'exercice évaluée par un test d'effort à partir de 7 à 8 ans. Les formes du nourrisson sont les plus sévères et leur pronostic est très réservé quand elles sont précocement obstructives.

Une intervention chirurgicale (par exemple : myomectomie ou intervention de Konno modifiée) peut être indiquée en cas de cardiomyopathie hypertrophique obstructive sévère : l'indication des traitements chirurgicaux est du ressort des centres cardiologiques spécialisés. La prise en charge de la cardiomyopathie hypertrophique peut être effectuée selon les recommandations du PNDS consacré à cette pathologie.

3.3.4.3 Prise en charge spécifique de la sténose pulmonaire

La surveillance est adaptée à la sévérité de l'obstacle. Moins de la moitié des cas nécessiteront un traitement invasif. Un contrôle échographique est proposé tous les six mois. Une intervention est indiquée si la pression ventriculaire droite dépasse 80 mm Hg. Le premier choix est la valvuloplastie percutanée qui est indiquée en cas de sténose valvulaire. En cas d'échec ou de sténose supra-valvulaire pulmonaire, un traitement chirurgical sous circulation extracorporelle sera requis. L'indication des traitements chirurgicaux est du ressort des centres cardiologiques spécialisés.

3.3.4.4 Prise en charge des autres malformations cardiaques

Le suivi des autres cardiopathies congénitales et leurs indications opératoires sont du domaine des services spécialisés. Certaines cardiopathies complexes ont fait l'objet de PNDS.

3.3.4.5 Prévention de l'endocardite bactérienne

Le traitement préventif de l'endocardite d'Osler est indiquée chez les patients ayant des anomalies à risque. La Société Française de Cardiologie a produit des recommandations².

3.3.4.6 Prise en charge des arythmies

L'anti-arythmique est choisi en fonction du trouble du rythme et de sa nature. Sa prescription est uniquement du ressort du cardiologue ou du cardiopédiatre.

- Le traitement par bêtabloquant peut être le traitement de choix en présence d'une cardiomyopathie hypertrophique
- L'amiodarone doit être utilisée en tenant compte d'éventuels problèmes thyroïdiens

² A télécharger sur <https://sfcario.fr/publication/prophylaxie-de-lendocardite-infectieuse>

3.3.4.7 Fréquence des examens paracliniques cardiologiques

Si cardiomyopathie hypertrophique ou sténose pulmonaire	Surveillance rapprochée au cours des 3 premières années, puis en fonction de la sévérité de la cardiomyopathie : au moins 1 fois par an, sans limite d'âge jusqu'à la fin de la croissance, puis tous les ans
En cas de troubles du rythme	Surveillance régulière à adapter à la clinique : ECG, holter ECG
En l'absence de troubles du rythme et de cardiomyopathie hypertrophique	Echographie annuelle durant les 3 premières années de vie puis tous les 2 ou 3 ans (enfant) puis tous les 5 ans (adulte)
En cas de chirurgie	ECG + échographie systématique, en préopératoire si ces examens n'ont pas été réalisés dans l'année écoulée

3.3.5 Neurologie

3.3.5.1 Suivi de base

Dans le syndrome de Noonan sans déficience intellectuelle, l'IRM cérébrale n'est pas indiquée systématiquement dans l'enfance. Elle est toutefois indiquée en cas d'épilepsie, d'examen neurologique anormal, de croissance excessive du périmètre crânien, d'une notion de régression dans les acquisitions, de céphalées répétées ou d'autres manifestations neurologiques atypiques : malaises répétés, troubles de l'équilibre, douleurs cervicales, apparition de troubles de déglutition ou d'un torticolis. En cas de déficience intellectuelle, qui pourrait rendre le dépistage clinique plus difficile, une stratégie comparable à celle du syndrome cardio-facio-cutané est recommandée (IRM tous les 5 ans jusqu'à l'âge adulte).

La « malformation » d'Arnold Chiari se constitue au cours du temps en raison d'une hypertrophie tardive du cervelet. Elle est rapportée dans toutes les RASopathies, avec une incidence moindre que dans le syndrome de Costello. Dans le syndrome cardio-facio-cutané, l'IRM doit faire partie du bilan initial. Cette IRM devrait être répétée tous les 2 ans lorsque l'imagerie initiale montre une malformation d'Arnold Chiari et tous les 5 ans jusqu'à l'âge adulte dans les autres cas, ou plus tôt en cas de symptomatologie neurologique nouvelle.

En cas de suspicion de neuropathie périphérique (rare mais qui peut être sous diagnostiquée), un électromyogramme avec une étude des vitesses de conduction doit être proposée.

3.3.5.2 Prise en charge de l'épilepsie

L'épilepsie concerne surtout les enfants atteints du syndrome cardio-facio-cutané, plus rarement les enfants atteints du syndrome de Noonan. Une prise en charge spécialisée par un neuropédiatre puis un neurologue doit être proposée en cas de suspicion clinique de crise épileptique, afin de réaliser un EEG et mettre en œuvre un traitement adapté à l'âge et au type de crise. Les approches thérapeutiques ne sont pas différentes des épilepsies habituelles.

Chez le nourrisson atteint d'un syndrome cardio-facio-cutané, le risque élevé de syndrome de West doit être connu du pédiatre référent, pour être en alerte et repérer, dès leur apparition, les salves de spasmes en flexion très caractéristiques qui justifient un EEG rapide. Le retard au diagnostic du syndrome de West est directement corrélé au risque de pharmacorésistance et aux séquelles neurocognitives. Chez certains patients, l'épilepsie peut se révéler particulièrement pharmacorésistante, même avec des polythérapies. La prise en charge de ces patients est du ressort de services spécialisés. En cas de cardiomyopathie, l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'un syndrome de West doit être discutée entre le neuropédiatre et le cardiologue.

3.3.5.3 Prise en charge de la malformation d'Arnold Chiari

En cas de malformation d'Arnold Chiari, un avis neurochirurgical sera demandé avec une IRM à séquence de flux, une IRM médullaire, une polysomnographie et des potentiels évoqués somesthésiques. En cas de symptômes neurologiques, une décompression de la fosse postérieure, éventuellement associée à une dérivation ventriculo-péritonéale, pourra être envisagée.

3.3.6 Troubles neurodéveloppementaux

3.3.6.1 Suivi de base

Les difficultés sont plus sévères et quasi constantes dans le syndrome cardio-facio-cutané. Dans le syndrome de Noonan, elles sont inconstantes et habituellement de moindre sévérité. Néanmoins, 1/3 des enfants atteints de syndrome de Noonan présentent des difficultés d'apprentissage pouvant nécessiter une rééducation spécifique et une assistance éducative.

La détection et la prise en charge des difficultés d'apprentissage seront donc très précoces dans ces deux syndromes. L'hypotonie des premiers mois justifie la mise en place de séances de psychomotricité ou kinésithérapie motrice. Un déficit auditif (central ou périphérique) doit être recherché en cas de retard de langage, en particulier si le langage n'est pas apparu à 18 mois. Une rééducation orthophonique sera souvent nécessaire.

Les familles doivent être orientées vers la Maison Départementale de la Personne Handicapée (MDPH) dès que la prescription d'une rééducation est envisagée afin de leur permettre d'obtenir une reconnaissance de handicap et l'ouverture des droits spécifiques liés à celui-ci.

Vu la grande variabilité des trajectoires développementales des enfants atteints de syndrome de Noonan ou de syndrome cardio-facio-cutané, une approche individualisée est nécessaire, avec un suivi régulier des étapes du développement psychomoteur et des compétences cognitives et adaptatives.

3.3.6.2 Evaluation précoce

En cas de retard des acquisitions, un enfant de moins de 6 ans peut être orienté vers un CAMSP. En l'absence de place au CAMSP, des séances de kinésithérapie motrice et de psychomotricité peuvent être proposées. Une allocation d'éducation pour enfant handicapé (AEEH) pourra être argumentée auprès de la MDPH pour financer la psychomotricité, non remboursée par la sécurité sociale. Un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé au CMP (Centre Médico-Psychologique) du secteur. Une évaluation régulière des progrès du développement psychomoteur est réalisée. Vers 5 ans, une évaluation psychométrique formelle est souhaitable, avant l'entrée en école élémentaire, pour évaluer les prérequis aux apprentissages scolaires, ajuster l'orientation et demander éventuellement une aide humaine (accompagnant d'élève en situation de handicap - AESH). De même, une évaluation régulière du langage et une prise en charge orthophonique précoce sont souvent nécessaires.

3.3.6.3 Prise en charge des troubles des apprentissages et du comportement

Elle n'est pas spécifique des RASopathies et sera adaptée au niveau développemental et non au diagnostic clinique. L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie...).

Le choix du type de scolarité le plus adapté à l'enfant doit prendre en compte ses déficiences mais aussi ses compétences cognitives et affectives, pour stimuler ses apprentissages sans qu'il perde confiance en lui et se démotive. Il faut savoir réévaluer une décision d'orientation si l'enfant est en difficulté.

- Si l'enfant a des difficultés d'apprentissage sans déficience intellectuelle, une scolarisation en classe ordinaire doit être envisagée. Dans l'enseignement primaire ou secondaire l'enfant peut bénéficier de l'accompagnement d'une AESH, pour tout ou partie du temps de scolarité, selon les besoins de l'enfant et l'organisation locale.

- Les enfants plus en difficulté (déficience intellectuelle légère – QI entre 70 et 55), peuvent être accueillis dans des dispositifs particuliers, les unités localisées pour l'inclusion scolaire (ULIS) mis en place dans de nombreux établissements de l'Education Nationale : ULIS-Ecole, ULIS-Collège et ULIS-Lycée. Les ULIS permettent d'accueillir des petits groupes d'enfants ayant des besoins spécifiques et favoriser la mise en œuvre du projet personnel de scolarisation (PPS) de l'enfant.
- Si la déficience intellectuelle est modérée à sévère (QI inférieur à 50), la scolarisation en établissement ordinaire est souvent impossible du fait des difficultés trop importantes au niveau de la compréhension, de la communication et/ou de troubles du comportement. Une demande de scolarisation dans un établissement spécialisé peut alors être déposée auprès de la MDPH : par exemple un IME (Institut médico-éducatif) qui reçoit des enfants avec une déficience intellectuelle, ou un ITEP (Institut Thérapeutique Educatif et Pédagogique) qui reçoit des enfants ayant des troubles du comportement. L'accompagnement doit être poursuivi jusqu'à l'insertion professionnelle et tout au long de la vie, quel que soit le type de scolarité.

Une évaluation neurodéveloppementale systématique par un neuropsychologue est très utile pour objectiver le niveau des enfants, particulièrement l'année qui précède un changement de cycle scolaire : à 5 ans pour l'entrée en primaire, vers 10 ou 11 ans avant le passage en collège (ou équivalent) et au lycée (ou équivalent).

Une évaluation dans un Centre de Ressource Autisme (CRA) peut être indiquée si les troubles de la communication sont présents. Le diagnostic d'autisme repose sur quelques batteries de tests spécifiques, en particulier l'ADI, l'ADOS et la CARS. Si un trouble du spectre autistique est objectivé, la prise en charge se fera de préférence dans des structures adaptées.

Le recours aux méthodes de communication facilitée (PECS, Makaton...) doit être mis en œuvre avec l'orthophoniste sans attendre en cas de déficit persistant du langage oral après 3 ans.

3.3.7 Dermatologie

3.3.7.1 Suivi de base

Une consultation auprès d'un dermatologue peut être organisée au décours du diagnostic :

- s'il existe un retentissement fonctionnel ou esthétique (sécheresse cutanée, kératodermie palmoplantaire, kératose pilaire, hyperhidrose...).
- s'il existe de nombreux naevi mélanocytaires (« grains de beauté ») pouvant nécessiter un suivi spécialisé.

Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter les bains prolongés dans une eau trop chaude, les savons ou gels douche parfumés et une atmosphère sèche pour ne pas majorer la sécheresse cutanée.

Les naevi mélanocytaires sont souvent plus nombreux chez les patients atteints de RASopathie, mais leur caractère photo-induit n'est pas documenté. Les règles de photoprotection et de surveillance des naevi sont les mêmes que dans la population générale (phototype clair, naevi multiples ou atypiques). Un sur-risque de mélanome n'est pas démontré dans les RASopathies.

3.3.7.2 Prise en charge de l'hyperkératose cutanée

L'épaississement cutané a un retentissement fonctionnel variable en fonction de son intensité et de sa topographie : diffuse pour la xérose et l'ichtyose, palmaire et plantaire dans la kératodermie palmoplantaire, périfolliculaire pour la kératose pilaire. Le retentissement esthétique peut être au premier plan.

La sécheresse cutanée et l'ichtyose doivent être traitées en cas de sensation d'inconfort ou de prurit. Les émoullients dermo-cosmétiques disponibles en pharmacie ou parapharmacie pour peaux sèches et/ou atopiques sont souvent suffisants en cas de sécheresse simple, en utilisant des préparations génériques à base de glycérol/vaseline/paraffine. Il n'y a pas d'indication à l'utilisation d'anti-

inflammatoires topiques (dermocorticoïdes ou tacrolimus) qui ne sont par ailleurs pas efficaces sur le prurit. L'utilisation d'émollients à forte concentration d'urée (3 à 10%) est souvent plus efficace.

La kératose pilaire rouge et atrophiante (et son équivalent au niveau des sourcils, l'ulérythème ophriogène) ont peu de retentissement fonctionnel, mais leur impact esthétique (en particulier l'érythème des sourcils) peut être un souci pour les malades ou leurs parents. Les émollients dermo-cosmétiques et les crèmes à l'urée peuvent être essayés mais sont souvent peu efficaces. Des préparations magistrales remboursées (PMR) à base d'urée et d'acide lactique en concentration variable peuvent être prescrites par un dermatologue. Ces traitements sont relativement efficaces mais la récurrence est systématique à l'arrêt du traitement. Il n'y a pas d'indication à l'utilisation d'anti-inflammatoires topiques (dermocorticoïdes).

La kératodermie palmoplantaire est parfois gênante pour les activités manuelles (fissures, rétractions digitales) et douloureuse au niveau des points de pression (pieds) ou en cas de surinfections. Ces situations doivent être prises en charge par un dermatologue pour prescription de PMR kératolytiques, de rétinoïdes locaux ou systémiques (acitrétine : soriatane®). Une prise en charge podologique des hyperkératoses plantaires douloureuses peut se révéler efficace. Dans tous les cas, l'apparition de lésions cutanées franchement inflammatoires (érythème, vésicules, suintement, prurit sévère) doit faire évoquer une surinfection ou une dermatose inflammatoire surajoutée (eczéma).

3.3.7.3 Traitement de l'hyperhidrose

La sudation excessive des paumes des mains peut être traitée par des antiperspirants topiques à base de sels d'aluminium (non remboursés), par des séances d'ionophorèse (QZLP 001) réalisées chez un dermatologue (location ou achat du matériel possible). Des anticholinergiques per os (oxybutinine : Ditropan®) peuvent être proposés en cas d'échec des méthodes précédentes, en l'absence de contre-indications. Il s'agit d'une prescription hors AMM mais validée dans la littérature dans cette indication.

3.3.7.4 Prise en charge de l'hypotrichose

Le minoxidil topique (2 ou 5 %) peut avoir un effet bénéfique sur la densification des cheveux. Il n'a pas d'AMM dans cette indication et chez l'enfant. Le traitement devra être initié par un dermatologue.

3.3.7.5 Prise en charge du lymphoedème

Les lymphœdèmes des membres inférieurs sont rares, mais ils peuvent avoir un caractère progressif. Le principal risque est la surinfection : une hygiène soignée des pieds et un traitement rapide de toute infection cutanée bactérienne ou fongique survenant sur un territoire œdématisé est indispensable. Le port de bas de contention est recommandé. L'hygiène des membres atteints doit être rigoureuse en insistant dans les plis (espaces entre les orteils surtout) : ils doivent être séchés soigneusement après la toilette. En cas d'infections récurrentes, un traitement prophylactique antibiotique (phénoxyméthylpénicilline : Oracilline® au long cours) peut être indiqué. La prise en charge des formes sévères ou compliquées (lymphoedème génital ou digestif) est du ressort du spécialiste.

La prise en charge des épanchements lymphatiques pleuraux est du domaine du spécialiste : drainage pleural itératif, régime hypolipidique, pleurodèse chimique ou chirurgie sont des options thérapeutiques envisageables.

3.3.8 Orthopédie & chirurgie maxillo-faciale

3.3.8.1 Suivi de base

La statique rachidienne doit être systématiquement surveillée cliniquement, en particulier au début de la puberté et en cas de traitement par GH. Le risque de scoliose est particulièrement élevé chez les patients présentant un syndrome cardio-facio-cutané, souffrant d'une déficience intellectuelle sévère et non-ambulatoires. Le recours aux corsets (nocturnes le plus souvent), voire à des sièges

moulés chez les non-marchants est parfois nécessaire dans ce syndrome, lorsque la déficience intellectuelle et l'hypotonie sont importantes. Chez les patients non-ambulateurs, le centrage des têtes fémorales doit également être contrôlé tous les deux ans par une radiographie du bassin.

Les pieds varus équinés peuvent être traités par méthode fonctionnelle (kinésithérapie) ou par la méthode de Ponseti (plâtres successifs), avec des résultats incertains. Le recours à la chirurgie peut s'avérer nécessaire.

Un bilan de coagulation est indispensable avant toute intervention chirurgicale, dont le risque hémorragique est important.

3.3.8.2 Prise en charge du pectus excavatum

Les déformations du thorax (pectus excavatum ou thorax en entonnoir) sont fréquentes et peuvent apparaître précocement. Une correction chirurgicale peut être envisagée à partir de l'âge de 10 ans, en fonction de la demande esthétique des familles. Des explorations fonctionnelles respiratoires et un scanner thoracique sont indispensables avant toute intervention chirurgicale.

3.3.8.3 Prise en charge de la scoliose

En cas de courbure évolutive supérieure à 20°, un avis sera demandé à l'orthopédiste pédiatre. Chez l'enfant immature, le traitement sera orthopédique, à l'aide de corsets essentiellement nocturnes. En cas d'évolution malgré le traitement orthopédique, des corsets diurnes pourront être ajoutés, éventuellement relayés par des séries de plâtres (généralement 2x45 jours). La prise en charge n'est pas spécifique de la pathologie. Les indications de traitement chirurgical seront portées par l'orthopédiste pédiatre, le plus souvent en fin de croissance, en fonction de l'angle de la déformation (> 45°), du déséquilibre clinique et de la demande cosmétique. En cas de traitement chirurgical envisagé pour scoliose, une malformation de Chiari devra systématiquement être recherchée car elle augmente le risque de complication neurologique postopératoire.

3.3.8.4 Prise en charge de la synovite villonodulaire pigmentée

La synovite villonodulaire correspond à des atteintes articulaires révélées le plus souvent par des épanchements articulaires hématiques à répétition. En cas d'augmentation de volume et de retentissement fonctionnel, une IRM sera demandée avant le bilan orthopédique. Une biopsie sera recommandée afin de confirmer le diagnostic. Le traitement radical repose sur la synovectomie complète, geste relativement agressif et entraînant fréquemment des raideurs postopératoires.

3.3.9 Stomatologie – Dentisterie

3.3.9.1 Suivi de base

En raison du risque carieux important lié à des facteurs aggravants comme le reflux gastro-œsophagien, les prises alimentaires longues et les difficultés à assurer l'hygiène bucco-dentaire en cas de déficience intellectuelle, il est important de mettre en place dès l'apparition des premières dents temporaires, vers 6 mois, un programme de santé et d'hygiène bucco-dentaire et de suivi. L'utilisation de dentifrice fluoré est à proposer. Des visites régulières (2 à 4 fois par an) sont nécessaires. Elles pourront être espacées en fonction de l'évolution du risque carieux.

Un bilan orthodontique précoce, en denture temporaire voire en début de denture mixte, permet de prendre en charge les troubles de l'occlusion liés notamment à l'hypodéveloppement mandibulaire. Des thérapeutiques fonctionnelles pour stimuler la croissance mandibulaire peuvent être utilisées. Les traitements orthodontiques et la chirurgie orthognathique sont des éléments importants de la prise en charge des patients atteints du syndrome de Noonan.

En cas de soins dentaires, il faut prévoir la prévention d'une endocardite infectieuse en cas de cardiopathie (cf section cardiologie) et un bilan de coagulation avant tout acte invasif, chirurgie ou chirurgie orthognathique afin de prévenir les saignements excessifs.

3.3.9.2 Prise en charge des tumeurs à cellules géantes des mâchoires

En cas de gonflement des angles mandibulaires, de douleurs mandibulaires inexplicables ou de dents instables, un examen bucco-dentaire clinique et radiographique est indispensable. Les lésions

à cellules géantes des maxillaires sont relativement fréquentes chez les patients avec syndrome de Noonan. Elles sont en général détectées entre 2 et 19 ans, généralement à la mandibule mais elles peuvent aussi concerner le maxillaire. Elles nécessitent la mise en œuvre de radiographies de type panoramique (OTP) et scanner cone-beam (CBCT) des maxillaires voire de l'IRM. Elles peuvent provoquer un élargissement de la mandibule et sont parfois symétriques. Elles seront explorées en première intention par biopsie.

Les lésions non agressives peuvent être réséquées chirurgicalement par curetage, en association éventuelle avec des avulsions dentaires. Elles récidivent dans 11 à 49% des cas. Le traitement chirurgical peut ainsi aller de l'attentisme (en particulier chez l'enfant et l'adolescent) jusqu'à une procédure d'éviction large en cas de lésions agressives. La surveillance des lésions est multidisciplinaire : clinique et radiographique. En cas de lésions agressives, des thérapies alternatives et complémentaires à la chirurgie ont été proposées (corticostéroïdes, calcitonine, imatinib, osteoprotégerin, interféron 2alpha, denosumab).

3.3.10 Ophtalmologie

3.3.10.1 Suivi de base

Les troubles ophtalmologiques classiques (myopie, strabisme...) sont très fréquents. Ils doivent être dépistés précocement et systématiquement. Les examens systématiques recommandés pour la population générale sont réalisés :

- La première semaine de vie (en général par le pédiatre de la maternité qui alertera l'ophtalmologiste en cas d'anomalie évidente)
- A 9 mois (car les capacités visuelles sont évaluables)
- A 2 ans et demi (avec l'importance de dépister une amblyopie)
- A 6 ans (à l'entrée au CP)

Tout signe d'appel (strabisme, nystagmus...) implique un examen rapide, sans suivre le calendrier classique. Les anomalies oculaires externes nécessitent une prise en charge en cas de complications fonctionnelles.

Dans le syndrome cardio-facio-cutané, la présence d'une atrophie du nerf optique n'est pas rare, et peut conduire à une malvoyance sévère. Elle est souvent révélée par un nystagmus, qui implique un examen ophtalmologique complet. Elle doit conduire à une prise en charge spécifique de la malvoyance, et à l'adaptation du milieu de vie.

3.3.10.2 Prise en charge du ptosis

Le ptosis se caractérise par une position trop basse de la paupière supérieure de manière uni- ou bilatérale. Dans tous les cas, le monitoring de la réfraction et de l'acuité visuelle sont indispensables. Si le ptosis entrave l'axe visuel, une amblyopie peut se développer : dans ce cas il y a une indication chirurgicale pour dégager le ou les axes visuels.

La fermeture incomplète des paupières nécessite un suivi régulier avec traitement par lubrifiants oculaires et est présente chez 28 % des patients. Elle peut être aggravée par une prise en charge chirurgicale du blépharoptosis, soulignant l'importance du conseil pré-opératoire des patients/familles lorsqu'une intervention chirurgicale est envisagée.

3.3.11 Audition

3.3.11.1 Suivi de base

Il est indispensable de dépister les problèmes auditifs précocement en raison de leur impact sur l'acquisition du langage et le comportement de l'enfant. Les problèmes auditifs sont très fréquents, en particulier la surdité de perception, qui se rencontre dans tous les types de RASopathies, chez 25 % des patients Noonan et encore plus fréquemment dans le syndrome de Noonan avec lentigines multiples. Une surdité de transmission est fréquemment notée, du fait de conduits auditifs

étroits, de bouchons de cérumen obstructifs ou d'otites séromuqueuses pouvant nécessiter la pose d'aérateurs transtympaniques.

3.3.11.2 Prise en charge

La prise en charge d'une déficience auditive est assurée par les services d'ORL spécialisés et ne présente pas de spécificité en fonction du syndrome sous-jacent. Les infections ORL sont fréquentes et doivent être traitées très efficacement.

3.3.12 Néphrologie

3.3.12.1 Suivi de base

Au moment du diagnostic, il faut rechercher des malformations de l'arbre urinaire. En cas d'anomalie, le suivi est adapté à la gravité de l'anomalie, selon les protocoles standards.

3.3.12.2 Prise en charge

Celle-ci n'est pas spécifique des RASopathies

3.3.13 Hématologie et immunologie

3.3.13.1 Suivi de base

Le bilan de coagulation est fait lors du diagnostic. Il ne doit pas être répété systématiquement.

Le dépistage systématique d'un syndrome myélodysplasique-myéloprolifératif, une NFS est recommandée tous les six mois jusqu'à l'âge de 5 ans. En cas d'hyperleucocytose (monocytose $>1.10^9/L$), chez un nourrisson bien portant ou d'hépatosplénomégalie, il doit être référé vers une consultation spécialisée en hémato-oncologie pédiatrique. Au-delà de 5 ans, aucun examen systématique n'est recommandé.

3.3.13.2 En cas de manifestations hémorragiques

En cas de diathèse hémorragique évidente (ecchymoses multiples, saignements muqueux ou post-opératoires), une étude des fonctions plaquettaires doit compléter le bilan initial (agrégation plaquettaire et étude des plaquettes par cytométrie de flux).

3.3.14 Anesthésie – réanimation – pré-chirurgie

En cas d'anesthésie pour geste chirurgical, le bilan de coagulation proposé lors du diagnostic doit être répété systématiquement dans le syndrome de Noonan. Chez les patients sans mutation identifiée, il a été recommandé de doser les CPK. En effet, certains patients atteints d'une forme d'hyperthermie maligne présentent une dysmorphie évoquant un syndrome de Noonan. Cette association (syndrome de King-Denborough) n'a jamais été rapportée chez des patients dont le diagnostic est confirmé par la présence d'une mutation d'un gène de syndrome de Noonan.

3.4 Rythme, contenu des consultations et examens complémentaires

La prise en charge des patients présentant un syndrome de Noonan ou un syndrome cardio-facio-cutané est pluridisciplinaire. Elle devrait être coordonnée par le pédiatre, le médecin traitant et/ou le généticien. Elle doit être adaptée aux problèmes associés : voir Tableau section 5.3.

3.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas)

L'éducation thérapeutique constitue une dimension de l'activité de soin. Elle doit veiller à la bonne compréhension et à l'implication du patient ayant une RASopathie et de ses proches. L'éducation thérapeutique vise à « aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique ».

L'éducation thérapeutique porte en particulier sur les points suivants :

- En cas de nutrition entérale par sonde nasogastrique à domicile ou de gastrostomie : éducation à la mise en place de la sonde, à la manipulation des appareils de perfusion, aux précautions contre les risques infectieux et aux gestes en cas d'arrachement du bouton de gastrostomie.
- En cas de cardiomyopathie hypertrophique ou troubles du rythme :
 - Connaissance des signes d'alerte : perte de connaissance, palpitations prolongées
 - Surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sous traitement médicamenteux
 - Pratique d'une activité sportive adaptée
- En cas de traitement par l'hormone de croissance : éducation à l'utilisation du stylo injecteur pour les injections sous-cutanées quotidiennes
- En cas d'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter
- En cas de lymphœdème : éducation aux soins cutanés et régime hypolipidique
- De façon générale : éducation aux soins corporels habituels et à l'hygiène et la santé bucco-dentaires.

3.6 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix revenant au patient et sa famille. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des médecins et/ou des accompagnants professionnels, psychologues entre autres.

En France, une association est dédiée au syndrome de Noonan. Il en existe par ailleurs, une dédiée au syndrome cardio-facio-cutané et au syndrome de Costello (Cf : Page 52). Les patients ayant un syndrome de Noonan présentant des difficultés cognitives importantes pourraient se rapprocher de l'association précédente.

Des associations existent également pour les trois syndromes dans de nombreux pays, notamment anglo-saxons. Ceux-ci ont souvent développé des sites internet et des blogs dédiés. L'association Noonan France entretient et développe des liens avec plusieurs d'entre elles.

3.7 Grossesse

3.7.1 Précautions préliminaires

Le couple dont un membre est atteint d'un syndrome de Noonan de transmission autosomique dominante doit avoir été informé du risque de transmission de la pathologie de 50 % à chaque grossesse et de la possibilité de découvrir des signes d'appel échographiques au cours de celle-ci (augmentation de la clarté nucale, cardiopathie, excès de liquide voire hydramnios). Le suivi des grossesses peut être adapté et une échographie cardiaque de référence peut être proposée pour permettre une meilleure prise en charge néonatale d'un enfant porteur d'une cardiopathie.

Pour les femmes ayant un syndrome de Noonan avec une cardiopathie malformative et/ou une cardiomyopathie hypertrophique, il est recommandé d'organiser une consultation de cardiologie en pré-conceptionnel pour s'assurer de l'absence de contre-indication à la grossesse, ou en début de grossesse afin d'évaluer la tolérance de la grossesse en fonction de la cardiopathie ou de la cardiomyopathie.

Pour les femmes ayant un traitement (antiépileptique, traitement à visée cardiaque, thyroïdienne, dermatologique...), il est recommandé de s'assurer de l'absence de contre-indication du traitement en cas de grossesse. En particulier, on évitera toute grossesse en cas de traitement par l'acide valproïque. La modification du traitement antiépileptique vers des médicaments à moindre risque tératogène avant l'arrêt de la contraception est du ressort du neurologue.

Pour les patientes présentant une hypothyroïdie, il est recommandé de prescrire une substitution adéquate en hormone thyroïdienne, idéalement avant la conception, ainsi qu'une augmentation de la posologie de lévothyroxine dès le début de la grossesse en raison de l'augmentation des besoins en hormones thyroïdiennes pendant la grossesse.

Dans le syndrome cardio-facio-cutané, aucune grossesse n'a été rapportée chez une patiente porteuse de ce syndrome dans la littérature. En cas de grossesse, les recommandations de suivi seraient les mêmes que pour le syndrome de Noonan.

3.7.2 Diagnostic prénatal ou préimplantatoire

Lorsque l'un des membres du couple est porteur d'une mutation dominante, le risque de transmission est de 50% mais le degré de sévérité de la maladie ne peut pas être prédit. Si la mutation est connue, que le couple souhaite un diagnostic prénatal ou préimplantatoire et que leur demande est acceptée par le Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), une recherche de la mutation parentale pourra être effectuée sur villosités choriales ou sur liquide amniotique.

En cas de demande de diagnostic préimplantatoire, le couple doit être orienté vers l'un des 5 centres agréés en France.

Après la naissance d'un enfant porteur d'un syndrome de Noonan ou d'un syndrome cardio-facio-cutané, si aucun des parents n'est porteur de la mutation identifiée chez l'enfant, le risque de récurrence est estimé à 1% (en raison du risque de mosaïque germinale). Le diagnostic prénatal peut être discuté avec le couple et le risque de récurrence, bien que faible, peut être écarté en réalisant une recherche de la mutation du cas index sur villosités choriales ou liquide amniotique au cours des grossesses ultérieures.

En raison de ce faible risque de récurrence, un diagnostic préimplantatoire n'est pas justifié dans cette situation.

4 Suivi

4.1 Objectifs

Le suivi a pour objectif de :

- Surveiller l'état nutritionnel chez le nourrisson
- Dépister les complications cardiaques, tumorales, neurologiques, endocrinologiques, dermatologiques, sensorielles, bucco-dentaires et orthopédiques
- Mettre en place et adapter la prise en charge médicale en fonction des besoins du patient
- Aider à la prise en charge éducative et rééducative

4.2 Professionnels impliqués

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou le pédiatre du Centre de référence anomalies du développement de la filière AnDDI-Rares. L'enfant sera également suivi de façon régulière par son médecin traitant (pédiatre ou généraliste), informé des possibles complications intercurrentes. Le généticien clinicien joue un rôle central dans la coordination du suivi. Il doit travailler en étroite relation avec le pédiatre traitant (ou médecin traitant chez l'adulte). Selon l'évolution et les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : ils sont détaillés à la section 3.2.

Pour les patients présentant par ailleurs un retard global des acquisitions et/ou des complications neurologiques, l'enfant sera en général aussi pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (CAMSP, SESSAD, CMP, IME etc.). Dans ce cas, la coordination de la prise en charge médicale sera le plus souvent assurée par un neuropédiatre, un pédopsychiatre ou un généticien en lien avec l'un des centres de référence ou de compétence « Déficiences intellectuelles

de causes rares » de la filière DéfiScience, dont l'expertise dans le champ du neurodéveloppement, des troubles cognitifs et des épilepsies sévères est complémentaire de celle de la Filière de AnDDI-Rare.

Le généticien clinicien à l'interface des nombreux spécialistes d'organes, restera disponible comme coordonnateur du projet de soins et interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

4.3 Rythme et contenu des consultations

Période	0-2 ans	Enfance	Adolescence/puberté	Adulte
Examen systématique de proximité	Suivi tous les mois jusqu'à 6 mois puis tous les 3 mois chez le pédiatre traitant : <ul style="list-style-type: none"> • courbe de croissance statur pondérale • état nutritionnel • auscultation cardiaque • recherche de signes d'hypoglycémie ou de convulsions • Croissance du PC • développement psychomoteur • calendrier vaccinal 	Suivi habituel par le pédiatre traitant : <ul style="list-style-type: none"> • calendrier vaccinal • Croissance statur pondérale • développement psychomoteur 	Suivi habituel par le pédiatre traitant : <ul style="list-style-type: none"> • calendrier vaccinal • croissance statur pondérale • signes pubertaires • surveillance du rachis 	Suivi par le médecin traitant.
Examen ophtalmologique	<ul style="list-style-type: none"> • dans la 1^e semaine de vie (à la maternité) • à 9 mois 	<ul style="list-style-type: none"> • à 2 ans et demi • à 6 ans 	<ul style="list-style-type: none"> • en fonction des besoins 	<ul style="list-style-type: none"> • en fonction des besoins
Examen cardiologique	Consultation initiale et suivi spécifique si nécessaire	Consultation tous les 2 à 3 ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique	Consultation tous les 3 à 5 ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique	Consultation tous les 5 ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique
Examen systématique en Centre de référence	Consultation tous les 6 mois dans un centre de référence (consultations de préférence groupées géographiquement) : <ul style="list-style-type: none"> • généticien/pédiatre • neuropédiatre • psychologue • chirurgien-dentiste (dès l'apparition des dents) 	Consultation annuelle dans un centre de référence : <ul style="list-style-type: none"> • généticien/pédiatre • neuropédiatre • endocrinologue (si si anomalie de la croissance, de la fonction thyroïdienne, évaluation cryptorchie) • chirurgien-dentiste 	Consultation annuelle dans un centre de référence : <ul style="list-style-type: none"> • généticien/pédiatre • neuropédiatre • endocrinologue • chirurgien-dentiste • psychologue 	Consultation tous les 2 à 5 ans dans un centre de référence : <ul style="list-style-type: none"> • généticien : examen général, conseil génétique • neurologue : recherche de signes d'apnées du sommeil ou de malformation de Chiari • gynécologue : surveillance d'un

		<ul style="list-style-type: none"> ● psychologue (évaluation neuropsychologique vers 5 ans) ● ORL entre 3 et 5 ans ● 		<ul style="list-style-type: none"> ● éventuel traitement substitutif, contraception... ● psychologue
Selon besoin	<ul style="list-style-type: none"> ● gastro-entérologue ● orthopédiste ● diététicien ● ORL 	<ul style="list-style-type: none"> ● gastro-entérologue ● orthopédiste ● dermatologue 	<ul style="list-style-type: none"> ● ORL ● gastro-entérologue ● orthopédiste ● dermatologue ● ophtalmologue 	<ul style="list-style-type: none"> ● endocrinologue ● dermatologue ● orthopédiste, rhumatologue ● ophtalmologue ● chirurgien-dentiste ● neurochirurgien ● en cas de geste chirurgical : consultation d'anesthésie

4.4 Examens complémentaires (tableau 1)

Tableau 1 – Examens complémentaires nécessaires au suivi

	Systématique	Si nécessaire (liste non exhaustive)
Bilan gastroentérologique		pHmétrie œsophagienne Fibroskopie œso-gastro-duodénale
Bilan hématologique	NFS, plaquettes (tous les 6 mois, jusque 5 ans)	
Bilan de coagulation	TP, TCA (au diagnostic et avant tout geste chirurgical)	En cas d'anomalie du 1 ^{er} bilan : fibrinogène, dosage des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, étude du facteur Willebrand Agrégations plaquettaires et étude des plaquettes par cytométrie de flux
Bilan cardiologique	Échographie ECG si trouble du rythme ou cardiomyopathie hypertrophique	Holter, Épreuve d'effort
Bilan morphologique complémentaire	Échographie abdomino-rénale	
Bilan neurologique	IRM cérébrale et de la moelle haute (si déficience ou signes neurologiques)	IRM cérébrale avec séquence de flux IRM médullaire en totalité Électroencéphalogramme Électromyogramme avec mesure des vitesses de conduction Polysomnographie Potentiels évoqués somesthésiques
Bilan endocrinien	TSH, T4I ± anticorps anti-TPO	IGF-1, IGFBP3 ± test de stimulation de l'hormone de croissance Age osseux Inhibine-B et AMH quel que soit l'âge ; LH, FSH, estradiol (Fille) / testostérone (Garçon) à partir de 8 ans chez la fille et 9 ans chez le garçon
Bilan ophtalmologique	Fond d'œil	

Bilan auditif	Audiométrie	Potentiels évoqués auditifs
Bilan des anomalies bucco-dentaires et recherche de lésions à cellules géantes des maxillaires		Radiographies panoramiques des maxillaires, téléradiographies (face et profil) Cone Beam computed Tomography (CBCT) Tomographie volumique à faisceau conique
Bilan orthopédique		Radiographie de rachis entier (face et profil)

5 Annexe 1.

5.1 (Tableau) Relations génotype-phénotype

Gène	Phénotype observé	Corrélations génotype/phénotype
<i>BRAF</i>	Syndrome cardio-facio-cutané (syndrome de Noonan)	Syndrome cardio-facio-cutané typique Rares patients sans DI
<i>CBL</i>	Syndrome CBL	Phénotype variable, souvent atténué Microcéphalie plus commune Risque de leucémie myélomonocytaire juvénile (avec duplication de l'allèle muté et perte de l'allèle normal dans les cellules hématopoïétiques) Complications immunologiques, vascularites
<i>HRAS</i>	Syndrome de Costello	Syndrome de Costello (par définition)
<i>KRAS</i>	Syndrome de Noonan Syndrome cardio-facio-cutané	Phénotype variable, de syndrome cardio-facio-cutané au syndrome de Noonan Xérose/ichtyose plus commune (comme syndrome cardio-facio-cutané) Anomalies cérébrales et DI plus fréquentes
<i>MAP2K1</i>	Syndrome cardio-facio-cutané (syndrome de Noonan)	Syndrome cardio-facio-cutané et rares cas de syndrome de Noonan
<i>MAP2K2</i>	Syndrome cardio-facio-cutané (syndrome de Noonan)	Syndrome cardio-facio-cutané et rares cas de syndrome de Noonan
<i>NRAS</i>	Syndrome de Noonan	Syndrome de Noonan typique
<i>PTPN11</i>	Syndrome de Noonan Syndrome de Noonan-lentiginés multiples (NS-ML)	40% des syndromes de Noonan Correspond au syndrome de Noonan « classique » Deux mutations prédominantes (25%) : p.N308D, p.N308S Quelques mutations spécifiques associées au syndrome de NS-ML
<i>RAF1</i>	Syndrome de Noonan Syndrome de NS-ML	Syndrome de Noonan typique ou syndrome de NS-ML Fréquence élevée de cardiomyopathies
<i>RIT1</i>	Syndrome de Noonan	Syndrome de Noonan avec taille normale et peu de problèmes cutanés. Cardiomyopathie dans > 1/3 des cas
<i>RRAS</i>	Syndrome de Noonan	Syndrome de Noonan typique
<i>SHOC2</i>	Syndrome de Noonan Syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs	Syndrome de Noonan avec anomalie particulière mais inconstante des cheveux Déficit en hormone de croissance Hyperpigmentation diffuse Nasonnement
<i>SOS1</i>	Syndrome de Noonan Syndrome de NS-ML	10% des syndromes de Noonan Moins souvent associé à un déficit statural ou à une DI Xérose/ichtyose plus commune (comme syndrome cardio-facio-cutané) Association avec le syndrome de NS-ML Fréquence des lésions à cellules géantes des maxillaires (MGCLS ; multiple giant cell lesion)
<i>SOS2</i>	Syndrome de Noonan	Syndrome de Noonan typique Lymphoedème fréquent

5.2 Carte d'Urgence Syndrome de Noonan

La carte d'urgence doit être remplie avec le médecin qui assure la prise en charge et le suivi du patient.

Personnes à prévenir en priorité

Mme/M. : Tél. :

Mme/M. : Tél. :

Médecin traitant : Tél. :

Centre de suivi : Tél. :

Spécialiste référent : Tél. :

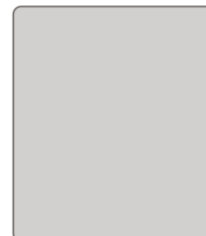
Curatelle/Tutelle : Tél. :

NOONAN ASSOCIATION

orphane**t**



maladies rares
CARTE D'URGENCE
EMERGENCY CARD



En raison d'un
syndrome de Noonan

Nom : Date de naissance :

Prénom : /..... /.....

INFORMATIONS SPÉCIFIQUES AU PATIENT

Cardiopathie : NON OUI

Cardiomyopathie : NON OUI

Trouble de la coagulation : NON OUI

Scoliose : NON OUI

Malformation de Chiari : NON OUI

Atteintes : Visuelles Auditives

Troubles : Chirurgie cardiaque
 Autre(s) :
.....

MOYEN DE COMMUNICATION

Compréhension : Bonne Moyenne Faible

Expression : Bonne Moyenne Faible Absente

Français Langue des signes Autres

INFORMATIONS DIVERSES

Allergies : NON OUI

Lesquelles :

Pour en savoir plus : **Numéro Orpha 648**

PND5 : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679254/fr/rasopathies-syndromes-de-noonan-cardio-facio-cutane-et-apparentes

Mise à jour le /..... /.....

6 Annexe 2. Liste des participants

6.1 Coordination

Ce travail a été coordonné par le Pr Alain VERLOES, Coordonnateur du Centre de référence anomalie du développement, Région Île-de-France (Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37, boulevard Sérurier, 75019 Paris). Filière AnDDI-Rares. Coordonnateur européen de l'ERN ITHACA.

Ce travail a été soutenu par Anne HUGON, Cheffe de projets ERN ITHACA & CRMR « anomalies du développement CR-AD Idf, Département de Génétique Hôpital Robert Debré, Paris.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

6.2 Rédacteurs

- Pr Alain VERLOES, généticien, Département de Génétique Hôpital Robert Debré & CRMR « anomalies du développement ; ERN ITHACA – Ile de France », Paris.
- Dr Yline CAPRI, pédiatre généticienne, Hôpital Robert Debré & CRMR « anomalies du développement – Ile de France », Paris.

6.2.1 Bibliographie

- Dr Diana BOLCA, Département de Génétique Hôpital Robert Debré, Paris.

6.2.2 Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr Didier BESSIS, dermatologue, CCMR de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC), Département de Dermatologie, Hôpital Saint-Éloi, CHU de Montpellier.
- Pr Agnès BLOCH-ZUPAN, chirurgien-dentiste, CRMR Maladies rares orales et dentaires O-Rares, Pole de médecine et chirurgie bucco-dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.
- Pr Damien BONNET, cardiopédiatre, Hôpital Necker-Enfant Malades & CRMR « malformations cardiaques congénitales complexes » et CRMR « maladies cardiaques héréditaires », Paris.
- Dr Emmanuelle BOURRAT, dermatologue pédiatre, Hôpital Saint Louis & CRMR « maladies génétiques à expression cutanée », Paris.
- Pr Jean-Claude CAREL, endocrinologue pédiatre, Hôpital Robert Debré & CRMR « maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement », Paris.
- Pr Hélène CAVE, généticienne moléculaire, Hôpital Robert Debré & CRMR « anomalies du développement – Ile de France », Paris.
- Pr Thomas EDOUARD, endocrinologue pédiatre, unité d'Endocrinologie, maladies osseuses et Génétique, hôpital des Enfants, CHU de Toulouse.
- Dr Marie-Françoise HURTAUD-ROUX, biologiste hématologue, CRMR MHEMO « Maladies Hémorragiques Constitutionnelles », Hôpital Robert Debré, Paris.
- Pr Brice ILHARREBORDE, orthopédiste pédiatrique, Hôpital Robert Debré, Paris.
- Pr Juliane LEGER, endocrinologue pédiatre, Hôpital Robert Debré & CRMR « maladies endocriniennes rares de la croissance et du développement », Paris.
- Dr Laurence PERRIN, pédiatre généticienne, Hôpital Robert Debré & CRMR CR-AD « anomalies du développement – Ile de France », Paris
- Dr Louise PORTER, ophtalmologue, Hospices Civils & CRMR CARGO « affections ophtalmologiques d'origine génétique », Strasbourg.
- Dr Nathaly QUINTERO, médecin de réadaptation fonctionnelle, CRMR « malformation des membres » (CEREFAM), Hôpitaux de Saint-Maurice.

- Dr Marion STRULLU, hématologue pédiatre & CRMR « aplasies médullaires rares », Hôpital Robert DEBRE, Paris.

6.2.3 Groupe de relecture

- Pr Jeanne AMIEL, Généticien, CRMR anomalies du développement – Ile de France, Paris.
- Pr Dominique BONNEAU, Généticien, CRMR anomalies du développement de l'ouest, Angers.
- Dr Rodolphe DARD, Généticien, CRMR anomalies du développement – Ile de France, Poissy-St Germain
- Dr Martine DOCO-FENZY, Généticienne, CRMR anomalies du développement–Est, Dijon.
- Pr Bérénice DORAY, Généticienne, CRMR anomalies du développement - Sud-Ouest Occitanie Réunion, Saint Denis
- Pr. Patrick EDERY, Généticien, CRMR anomalies du développement du Sud-Est, Bron (Lyon).
- Pr Franck FITOUSSI, Orthopédiste, CRMR anomalies du développement – Ile de France, Paris.
- Dr Christine FRANCANET, Généticienne, CRMR anomalies du développement du Sud-Est, Clermont-Ferrand.
- Pr David GENEVIEVE, Généticien, CRMR anomalies du développement - Sud-Ouest Occitanie Réunion, Montpellier.
- Dr Alice GOLDENBERG, Généticienne, CRMR anomalies du développement –Nord-Ouest, Rouen
- Dr Delphine HÉRON, pédiatre généticien, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière & CRMR « déficiences intellectuelles de causes rares », Paris.
- Dr Bertrand ISIDOR, Pédiatre Généticien, CRMR anomalies du développement - Ouest, Rennes.
- Pr Didier LACOMBE, Généticien, CRMR anomalies du développement - Sud-Ouest Occitanie Réunion, Bordeaux
- Dr Laetitia LAMBERT, Pédiatre Généticien, CRMR anomalies du développement–Est, Nancy.
- Dr Gilles MORIN, Pédiatre, CRMR anomalies du développement, inter région Nord-Ouest, Amiens
- Pr Sylvie ODENT, Généticienne, CRMR anomalies du développement - Ouest, Rennes.
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Généticienne, CRMR anomalies du développement–Est, Dijon.
- Pr Florence PETIT, Généticienne, CRMR anomalies du développement, inter région Nord-Ouest, Lille.
- Pr Vincent des PORTES, neuropédiatre, Hôpital Femme-Mère-Enfant & CRMR « déficience intellectuelle de causes rares », Bron (Lyon).
- Dr Elise SCHAEFER, Généticienne, CRMR anomalies du développement–Est, Strasbourg
- Dr Sabine SIGAUDY, Généticienne, CRMR anomalies du développement du Sud-Est, Marseille.
- Dr Julien THEVENON, Généticien, CRMR anomalies du développement–Est, Grenoble
- Pr Annick TOUTAIN, Généticienne, CRMR anomalies du développement - Ouest, Tours.
- Dr Sandra WHALEN, Généticienne, CRMR anomalies du développement – Ile de France, Paris.

6.2.4 Groupe de relecture associatif

- Mr Serge ARNOULET, Président de l'Association du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané, Gradignan.
- Mr Ioël DETTON, Président de l'Association Noonan France, Montrouge.
- Mr François DUPUY, membre Comité scientifique de l'Association du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané, Gradignan.

6.3 Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du (des) centre(s) de référence.

6.4 Stratégie de recherche documentaire

Se référer à la Partie 2 Argumentaire du PNDS. Recherche documentaire via PubMed en utilisant les termes suivants : "Noonan, CFC, cardio-facio-cutané, RASopathie, et les termes ciblant les anomalies par système ». Période de recherche : V 2016 : depuis la description du syndrome : 1968 – septembre 2015. Revision : 2015-juin 2021

7 Annexe 3. Coordonnées

Filière de Santé

7.1 Filière AnDDI-Rares

des Anomalies du Développement cérébral avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares
<http://anddi-rares.org/>

Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR) Maladies Rares

7.2 CRMR Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France (Coordonnateur Pr Alain VERLOES)

7.2.1 CRMR coordonnateur

1. APHP Robert Debré, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

7.2.2 CRMR constitutifs – secteur génétique médicale

2. APHP Necker, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
3. Poissy, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain- 10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
4. APHP P. Salpêtrière – A. Trousseau, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

7.2.3 CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)

5. Hôpitaux de Saint-Maurice, Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT, Service Rééducation Orthopédique de l'Enfant, Pôle Soins de Suite et Réadaptation Enfants Hôpitaux de Saint-Maurice, 14 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT-MAURICE, Tel 01 43 96 63 50
6. APHP Trousseau, Pr Franck FITOUSSI, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

7.2.4 CCMR– secteur génétique médicale

1. APHP R Poincaré: Pr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
2. APHP J Verdier: Pr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
3. Pointe à Pitre: Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
4. Créteil: Pr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

7.2.5 CCMR secteur anomalies des membres (CEREFAM)

5. APHP Necker : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
6. APHP Robert Debré : Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16
7. Institut Robert Merle d'Aubigne : Dr Florence GUILLOU, Service d'Hôpital de Jour, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80
8. CHU d'Amiens : Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80
9. CHU de Brest : Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77
10. CHU de Marseille : Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
11. CHU de Lyon : Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
12. CHU de Nancy : Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
13. CHU de Saint-Etienne : Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PIEZ-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
14. CHU de Tours : Dr Benoit DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
15. CHU de Toulouse : Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26
16. CHU de Lille : Dr Alice TAQUET, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62

7.3 Autres CRMR de la filière AnDDI-Rares

7.3.1 Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE):

7.3.1.1 CRMR coordonnateur:

- CHU de Bordeaux, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

7.3.1.2 CRMR constitutifs

- CHU Montpellier, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- CHU de la Réunion, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

7.3.1.3 CCMR

- CHU Poitiers: Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22

- CHU Toulouse: Dr Nicolas CHASSAING, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CHU Nîmes: Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

7.3.2 Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr Florence PETIT):

7.3.2.1 CRMR coordonnateur

- CHRU de Lille, Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11

7.3.2.2 CRMR constitutif

- CHU Amiens, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
- CHU Caen, (Pr Nicolas GRUCHY), Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- CHU Rouen, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

7.3.2.3 CCMR

- CH Le Havre: Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

7.3.3 Région Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT):

7.3.3.1 CRMR coordonnateur

- CHU de Rennes, Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2 – Tel 02 99 26 67 44

7.3.3.2 CRMR constitutifs

- CHU Nantes, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- CHRU Tours, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelles 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- CHU Angers, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

7.3.3.3 CCMR

- CHU Brest: Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- CH Le Mans: Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84

- CH Vannes: Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

7.3.4 Région Est (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE):

7.3.4.1 CRMR coordonnateur

- CHU de Dijon, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique, Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX, Tel 03 80 29 53 13

7.3.4.2 CRMR constitutifs

- CHU Nancy, Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
- CHU Strasbourg, Dr Elise SCHAEFFER, Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20
- CHU Reims, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

7.3.4.3 CCMR

- CHU Besançon: (Dr Juliette PIARD), Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

7.3.5 Région Sud-Est (Coordonnateur Pr Patrick EDERY):

7.3.5.1 CRMR coordonnateur

- CHU de LYON, Pr Patrick EDERY, Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73

7.3.5.2 CRMR constitutifs

- CHU Grenoble, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- CHU Clermont-Ferrand, Dr Christine FRANCANNET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- CHU Marseille, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

7.3.5.3 CCMR

- CHU Saint-Etienne: Dr Renaud TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- CH Toulon: Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

7.4 Centres de Références Experts associés issus d'autres Filières de Santé

- **CARDIOGENE** : Centre de Référence ou de compétences des malformations cardiaques congénitales complexes M3C. URL :<https://www.carpedemm3c.com/liens-utiles/fili%C3%A8re-maladies-rares-cardiogen>

- DéfiScience : Centres de référence ou de compétences des déficiences intellectuelles de causes rares. URL : <https://www.defiscience.fr/>
- FIMARAD : Centre de Compétences des Maladies Rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC). URL : <https://fimarad.org/le-centre-de-referance-des-maladies-rares-de-la-peau-et-des-muqueuses-dorigine-genetique-nord-magec>
- SENSGENE : Centre de Référence CARGO « affections ophtalmologiques d'origine génétique ». URL : <https://www.sensgene.com/>
- TêteCou : Centre de Référence ou de compétences des Maladies Rares Orales et Dentaires O-RARES. URL: <https://www.o-rares.com>
- FIMARAD : Centre de Compétences des Maladies Rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC). URL : <https://fimarad.org/le-centre-de-referance-des-maladies-rares-de-la-peau-et-des-muqueuses-dorigine-genetique-nord-magec/>
- FIRENDO : Centre de Référence Maladies Endocriniennes de la Croissance et du Développement. URL : <http://www.firendo.fr/accueil-filiere-firendo/>
- MaRIH : Centre De Référence des Aplasies Médullaires Acquisées Et Constitutionnelles. URL : <https://marih.fr/la-filiere>
- MHEMO : Centre de Référence des Maladies Hémorragiques Constitutionnelles. URL <https://mhemmo.fr/>

7.5 Associations

- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané

48, rue Chouiney – 33170 Gradignan, France

Tél : 05 56 89 17 49,

Site : <http://afs-costello-cfc.asso.fr>

Contact : contact@afs-costello-cfc.asso.fr

- Association Noonan France

31 rue de la Vanne - 92120 Montrouge, France

Tél : 0616833159,

Contact : assonoonan@gmail.com

Site : <http://www.assonoonan.fr>

- UNAPEI

Fédération d'associations française de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles

Site : <http://www.unapei.org/>

7.6 Autres ressources

- Fondation CFC International : <https://www.cfcsyndrome.org/>
<https://www.cfcsyndrome.org/resources-for-families>
- Orphanet abstract : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Ing=fr&Expert=648
- Alliance Maladies Rares Alliance maladies rares : <https://www.alliance-maladies-rares.org>
- Maladies Rares Info Service : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
- Association Grandir : <https://www.grandir.asso.fr/>
- Tous à l'Ecole : <http://www.tousalecole.fr/content/noonan-syndrome-de>

8 Bibliographie

8.1 Biblio 2016-2021 (voir analyse dans l'argumentaire)

- Addissie YA, Kotecha U, Hart RA, Martinez AF, Kruszka P, Muenke M, 2015. Craniosynostosis and Noonan syndrome with KRAS mutations: Expanding the phenotype with a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*, (167A), 2657–2663 167A, 2657–2663. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37259>
- Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, Lee KJ, Sleeper LA, Schuster T, Turner C, Davis AM, Semsarian C, Colan SD, Robertson T, Ramsay J, Justo R, Sholler GF, King I, Weintraub RG, 2018. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. *Circulation*, (138), 29–36 138, 29–36. PMID: 29490994
- Alfieri P, Cumbo F, Serra G, Trasolini M, Frattini C, Scibelli F, Licchelli S, Cirillo F, Caciolo C, Casini MP, D'Amico A, Tartaglia M, Digilio MC, Capolino R, Vicari S, 2021. Manic and Depressive Symptoms in Children Diagnosed with Noonan Syndrome. *Brain Sci.*, (11), 1–12 11, 1–12. PMID: 33668418
- Alhumaid MS, Dasouki MJ, Ahmed SO, AbalKhail H, Hagos S, Wakil S, Hashmi SK, 2020. Comprehensive Genomic Analysis of Noonan Syndrome and Acute Myeloid Leukemia in Adults: A Review and Future Directions. *Acta Haematol.*, (143), 583–593 143, 583–593. PMID: 32541138
- Aljeaid D, Sanchez AI, Wakefield E, Chadwell SE, Moore N, Prada CE, Zhang W, 2019. Prevalence of pathogenic and likely pathogenic variants in the RASopathy genes in patients who have had panel testing for cardiomyopathy. *Am. J. Med. Genet. A*, (179), 608–614 179, 608–614. PMID: 30762279
- Allanson JE, Roberts AE, 2019. Noonan Syndrome. PMID: 20301303
- Altmüller F, Lissewski C, Bertola D, Flex E, Stark Z, Spranger S, Baynam G, Buscarilli M, Dyack S, Gillis J, Yntema HG, Pantaleoni F, van Loon RLE, MacKay S, Mina K, Schanze I, Tan TY, Walsh M, White SM, Niewisch MR, García-Miñaur S, Plaza D, Ahmadian MR, Cavé H, Tartaglia M, Zenker M, 2017. Genotype and phenotype spectrum of NRAS germline variants. *Eur. J. Hum. Genet. EJHG*, (25), 823–831 25, 823–831. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2017.65>
- Anderson K, Cnota J, James J, Miller EM, Parrott A, Pilipenko V, Weaver KN, Shikany A, 2019. Prevalence of Noonan spectrum disorders in a pediatric population with valvar pulmonary stenosis. *Congenit. Heart Dis.*, (14), 264–273 14, 264–273. PMID: 30556322
- Bagattoni S, Costi T, D'Alessandro G, Toni S, Gatto MR, Piana G, 2021. Craniofacial and occlusal features of children with Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, (185), 820–826 185, 820–826. PMID: 33438808
- Bangalore Krishna K, Pagan P, Escobar O, Popovic J, 2017. Occurrence of Cranial Neoplasms in Pediatric Patients with Noonan Syndrome Receiving Growth Hormone: Is Screening with Brain MRI prior to Initiation of Growth Hormone Indicated? *Horm. Res. Paediatr.* <https://doi.org/10.1159/000479107>
- Bellio M, Garcia C, Edouard T, Voisin S, Neel BG, Cabou C, Valet P, Mori J, Mazharian A, Senis YA, Yart A, Payrastra B, Severin S, 2019. Catalytic dysregulation of SHP2 leading to Noonan syndromes affects platelet signaling and functions. *Blood*, (134), 2304–2317 134, 2304–2317. PMID: 31562133
- Bertola DR, Castro MAA, Yamamoto GL, Honjo RS, Ceroni JR, Buscarilli MM, Freitas AB, Malaquias AC, Pereira AC, Jorge AAL, Passos-Bueno MR, Kim CA, 2020. Phenotype-genotype analysis of 242 individuals with RASopathies: 18-year experience of a tertiary center in Brazil. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, (184), 896–911 184, 896–911. PMID: 33128510
- Bessis D, Miquel J, Bourrat E, Chiaverini C, Morice-Picard F, Abadie C, Manna F, Baumann C, Best M, Blanchet P, Bursztejn A-C, Capri Y, Coubes C, Giuliano F, Guillaumont S, Hadj-Rabia S, Jacquemont M-L, Jeandel C, Lacombe D, Mallet S, Mazereeuw-Hautier J, Molinari N, Pallure V, Pernet C, Philip N, Pinson L, Sarda P, Sigaudy S, Vial Y, Willems M, Geneviève D, Verloes A, Cavé H, 2019. Dermatological manifestations in Noonan syndrome: a prospective multicentric study of 129 patients positive for mutation. *Br. J. Dermatol.*, (180), 180. <https://doi.org/10.1111/bjd.17404>
- Bhoj EJ, Yu Z, Guan Q, Ahrens-Nicklas R, Cao K, Luo M, Tischler T, Deardorff MA, Zackai E, Santani AB, 2017. Phenotypic predictors and final diagnoses in patients referred for RASopathy testing by targeted next-generation sequencing. *Genet. Med.*, (19), 715–718 19, 715–718. PMID: 27763634
- Biko DM, Reisen B, Otero HJ, Ravishankar C, Victoria T, Glatz AC, Rome JJ, Dori Y, 2019. Imaging of central lymphatic abnormalities in Noonan syndrome. *Pediatr. Radiol.*, (49), 586–592 49, 586–592. PMID: 30613845
- Bizaoui V, Gage J, Brar R, Rauen KA, Weiss LA, 2018. RASopathies are associated with a distinct personality profile. *Am. J. Med. Genet. Part B, Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet.*, (177), 434–446 177, 434–446. PMID: 29659143
- Bobot M, Coen M, Simon C, Daniel L, Habib G, Serratrice J, 2018. DRESS syndrome with thrombotic microangiopathy revealing a Noonan syndrome: Case report. *Medicine (Baltimore)*, (97), e0297 97, e0297. PMID: 29642153
- Boonyawat B, Charoenpitakchai M, Suwanpakdee P, 2019. A First Case Report of Subependymoma in PTPN11 Mutation-Associated Noonan Syndrome. *Case Rep. Neurol. Med.*, (2019), 6091059. PMID: 31637070
- Briggs B, Savla D, Ramchandrar N, Dimmock D, Le D, Thornburg CD, 2020. The Evaluation of Hematologic Screening and Perioperative Management in Patients with Noonan Syndrome: A Retrospective Chart Review. *J. Pediatr.*, (220), 154-158.e6 220, 154-158.e6. PMID: 32111381
- Brinkmann J, Lissewski C, Pinna V, Vial Y, Pantaleoni F, Lepri F, Daniele P, Burnyte B, Cuturilo G, Fauth C, Gezdirici A, Kotzot D, Güleç EY, Iotova V, Schanze D, Ramond F, Havlovicová M, Utine GE, Simsek-Kiper PO, Stoyanova M, Verloes A, De Luca A, Tartaglia M, Cavé H, Zenker M, 2021. The clinical significance of A2ML1 variants in Noonan syndrome has to be reconsidered. *Eur. J. Hum. Genet.*, (29), 524–527 29, 524–527. PMID: 33082526
- Calcagni G, Digilio MC, Marino B, Tartaglia M, 2019. Pediatric patients with RASopathy-associated hypertrophic cardiomyopathy: the multifaceted consequences of PTPN11 mutations. *Orphanet J. Rare Dis.*, (14), 163. PMID: 31277675
- Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E,

- Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo G, Marasini M, Cairello F, Madrigali A, Pacileo G, Russo MG, Milanese O, Formigari R, Brighenti M, Ragni L, Donti A, Drago F, Dallapiccola B, Tartaglia M, Marino B, Versacci P, 2020. Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: Updated data on CARNET study. *Birth defects Res.*, (112), 725–731 112, 725–731. PMID: 32558384
- Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Versacci P, De Luca E, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo G, Russo MG, Pacileo G, Milanese O, Messina D, Marasini M, Cairello F, Formigari R, Brighenti M, Dallapiccola B, Tartaglia M, Marino B, 2017. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. *CARNET study results. Int. J. Cardiol.*, (245), 92–98 245, 92–98. PMID: 28768581
- Cavé H, Caye A, Strullu M, Aladjidi N, Vignal C, Ferster A, Méchinaud F, Domenech C, Pierri F, Contet A, Cacheux V, Irving J, Kratz C, Clavel J, Verloes A, 2016. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur. J. Med. Genet.*, (59), 173–178 59, 173–178. PMID: 26855057
- Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, Cammas B, Lacombe D, Coutant R, David A, Baron S, Weill J, Leheup B, Nicolino M, Salles JP, Verloes A, Tauber M, Cavé H, Edouard T, 2016. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: Correlation with age and genotype. *Eur. J. Endocrinol.*, (174), 641–650 174, 641–650. PMID: 26903553
- Christou EE, Zafeiropoulos P, Rallis D, Baltogianni M, Asproudis C, Stefaniotou M, Giapros V, Asproudis I, 2021. A Narrative Review of the Ocular Manifestations in Noonan Syndrome. *Semin. Ophthalmol.*, 1–7 1–7. PMID: 34280068
- Cizmarova M, Hlinkova K, Bertok S, Kotnik P, Duba HC, Bertalan R, Polockova K, Kostalova L, Pribilincova Z, Hlavata A, Kovacs L, Ilencikova D, 2016. New Mutations Associated with Rasopathies in a Central European Population and Genotype-Phenotype Correlations. *Ann Hum Genet.*, (80), 50–62 80, 50–62. <https://doi.org/10.1111/ahg.12140>
- Costanzo F, Alfieri P, Caciolo C, Bergonzini P, Perrino F, Zampino G, Leoni C, Menghini D, Digilio MC, Tartaglia M, Vicari S, Carlesimo GA, 2021. Recognition Memory in Noonan Syndrome. *Brain Sci.*, (11) 11. PMID: 33572736
- Croonen EA, Essink M, van der Burgt I, Draaisma JM, Noordam C, Nijhuis-van der Sanden MWG, 2017. Motor performance in children with Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.*, (173), 2335–2345 173, 2335–2345. PMID: 28627718
- Croonen EA, Harmsen M, Van der Burgt I, Draaisma JM, Noordam K, Essink M, Nijhuis-van der Sanden MW, 2016. Perceived motor problems in daily life: Focus group interviews with people with Noonan syndrome and their relatives. *Am J Med Genet A.* <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37814>
- Davico C, Borgogno M, Campagna F, D'Alessandro R, Ricci F, Amianto F, Mussa A, Carli D, Ferrero GB, Vitiello B, 2021. Psychopathology and Adaptive Functioning in Children, Adolescents, and Young Adults with Noonan Syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatr.* PMID: 34269737
- Delehay C, Della Corte M, Ranucci G, Prestipino E, De Brasi D, Varone A, 2021. Acute disseminated encephalomyelitis in a patient with Noonan syndrome: A rare autoinflammatory complication or coincidence? *Eur. J. Med. Genet.*, (64), 104284 64, 104284. PMID: 34242782
- Dendrinou G-E, Zagarelou P, Sofronas A, Katsenos S, 2020. Primary pulmonary lymphangiectasia in Noonan syndrome: apropos of an extremely rare manifestation and a brief literature review. *Monaldi Arch. chest Dis. = Arch. Monaldi per le Mal. del torace*, (90) 90. PMID: 33305557
- Fowlkes JL, Thrailkill KM, Bunn RC, 2021. RASopathies: The musculoskeletal consequences and their etiology and pathogenesis. *Bone*, (152), 116060 152, 116060. PMID: 34144233
- Garg S, Brooks A, Burns A, Burkitt-Wright E, Kerr B, Huson S, Emsley R, Green J, 2017. Autism spectrum disorder and other neurobehavioural comorbidities in rare disorders of the Ras/MAPK pathway. *Dev. Med. Child Neurol.*, (59), 544–549 59, 544–549. PMID: 28160302
- Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S, 2015. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr.*, (83), 167–176 83, 167–176. <https://doi.org/10.1159/000371635>
- Guerin A, So J, Mireskandari K, Jougeh-Doust S, Chisholm C, Klatt R, Richer J, 2015. Expanding the clinical spectrum of ocular anomalies in Noonan syndrome: Axenfeld-anomaly in a child with PTPN11 mutation. *Am J Med Genet A.*, (167A), 403–406 167A, 403–406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36841>
- Gupta M, Choudhri OA, Feroze AH, Do HM, Grant GA, Steinberg GK, 2016. Management of moyamoya syndrome in patients with Noonan syndrome. *J Clin Neurosci.* <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.11.017>
- Han Y, Chen M, Wang H, 2021. Chiari I malformation in patients with RASopathies. *Child's Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.*, (37), 1831–1836 37, 1831–1836. PMID: 33409618
- Happle R, 2019. Skin Lesions Suggesting Type 2 Segmental Mosaicism in Noonan Syndrome. *Acta Derm. Venereol.*, (99), 240–241 99, 240–241. PMID: 30320868
- Hemmati P, Dearani JA, Daly RC, King KS, Ammash NM, Cetta F, Schaff H V, 2019. Early Outcomes of Cardiac Surgery in Patients with Noonan Syndrome. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, (31), 507–513 31, 507–513. PMID: 30576779
- Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K, 2020. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr. J.*, (67), 803–818 67, 803–818. PMID: 32269181
- J Castagna, J Clerc, AS D, C L, 2017. [Multiple granular cell tumours in a patient with Noonan's syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia]. *Ann. Dermatol. Venereol.*, (144), 705–711 144, 705–711. PMID: 28728859
- Jafry M, Sidbury R, 2020. RASopathies. *Clin. Dermatol.*, (38), 455–461 38, 455–461. PMID: 32972603
- Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, Yoo HW, 2016. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.*, (21), 26–30 21, 26–30. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.26>
- Jo KJ, Kim YM, Yoon JY, Lee YJ, Han YM, Yoo HW, Kim HS, Cheon CK, 2019. Comparison of effectiveness of growth hormone therapy according to disease-causing genes in children with Noonan syndrome. *Korean J. Pediatr.*, (62), 274–280 62, 274–280. <https://doi.org/10.3345/KJP.2018.06842>
- Johnson EM, Ishak AD, Naylor PE, Stevenson DA, Reiss AL, Green T, 2019. PTPN11 Gain-of-Function Mutations Affect the Developing Human Brain, Memory, and

- Attention. *Cereb. Cortex*, (29), 2915–2923 29, 2915–2923. PMID: 30059958
- Kakizaki S, Uehara D, Tojima H, Suga T, Yamazaki Y, Sato K, Kubo N, Shirabe K, Yokota T, Shibuya K, Maehara T, Yokoo H, Naganuma A, Uraoka T, 2021. The first reported case of Noonan syndrome complicated with hepatocellular carcinoma. *Clin. case reports*, (9), e04317. PMID: 34267897
- Kaltenecker E, Schleihauf J, Meierhofer C, Shehu N, Mkrtchyan N, Hager A, Kühn A, Cleuziou J, Klingel K, Seidel H, Zenker M, Ewert P, Hessling G, Wolf CM, 2019. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, (9), S299–S309 9, S299–S309. PMID: 31737538
- Kane J, Berrebi K, McLean R, Petkiewicz S, Hay B, Martin M, Wiss K, 2017. Noonan syndrome with loose anagen hair associated with trichorrhhexis nodosa and trichoptilosis. *Clin. case reports*, (5), 1152–1154. PMID: 28680615
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhase J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schluter G, Gencik M, Uberlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M, 2015. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*, (112), 1392–1397 112, 1392–1397. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.75>
- Kriz C, Flores S, Villarreal EG, Bronicki RA, Loomba RS, 2019. Impact of noonan syndrome on admissions for pediatric cardiac surgery. *Minerva Pediatr.* PMID: 31264394
- Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok GTK, Leung GKC, Tekendo-Ngongang C, Uwineza A, Thong M-K, Muthukumarasamy P, Honey E, Ekure EN, Sokunbi OJ, Kalu N, Jones KL, Kaplan JD, Abdul-Rahman OA, Vincent LM, Love A, Belhassan K, Ouldin K, El Bouchikhi I, Shukla A, Girisha KM, Patil SJ, Sirisena ND, Dissanayake VHW, Paththinige CS, Mishra R, Klein-Zigelboim E, Gallardo Jugo BE, Chávez Pastor M, Abarca-Barriga HH, Skinner SA, Prijoles EJ, Badoe E, Gill AD, Shotelersuk V, Smpokou P, Kisling MS, Ferreira CR, Mutesa L, Megarbane A, Kline AD, Kimball A, Okello E, Lwabi P, Aliku T, Tenywa E, Boonchooduang N, Tanpaiboon P, Richieri-Costa A, Wonkam A, Chung BHY, Stevenson RE, Summar M, Mandal K, Phadke SR, Obregon MG, Linguraru MG, Muenke M, 2017. Noonan syndrome in diverse populations. *Am. J. Med. Genet. A*, (173), 2323–2334 173, 2323–2334. PMID: 28748642
- Lazzaro G, Caciolo C, Menghini D, Cumbo F, Digilio MC, Capolino R, Zampino G, Tartaglia M, Vicari S, Alfieri P, 2020. Defining language disorders in children and adolescents with Noonan Syndrome. *Mol. Genet. genomic Med.*, (8), e1069 8, e1069. PMID: 32059087
- Lee Y, Choi Y, Seo GH, Kim G-H, Choi IH, Keum C, Ko JM, Cheon CK, Jeon J, Choi J-H, Yoo H-W, Lee BH, 2020. Clinical and molecular spectra of BRAF-associated RASopathy. *J. Hum. Genet.* 2020 664, (66), 389–399 66, 389–399. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-00852-3>
- Leung GKC, Luk HM, Tang VHM, Gao WW, Mak CCY, Yu MHC, Wong WL, Chu YWY, Yang WL, Wong WHS, Ma ACH, Leung AYH, Jin DY, Chan KYK, Allanson J, Lo IFM, Chung BHY, 2018. Integrating Functional Analysis in the Next-Generation Sequencing Diagnostic Pipeline of RASopathies. *Sci. Rep.*, (8), 2421 8, 2421. PMID: 29402968
- Linglart L, Gelb BD, 2020. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, (184), 73–80 184, 73–80. PMID: 32022400
- Lissewski C, Kant SG, Stark Z, Schanze I, Zenker M, 2015. Copy number variants including RAS pathway genes—How much RASopathy is in the phenotype? *Am J Med Genet A*. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37155>
- Lutz J-C, Nicot R, Schlund M, Schaefer E, Bornert F, Fioretti F, Ferri J, 2020. Dental and maxillofacial features of Noonan Syndrome: Case series of ten patients. *J. cranio-maxillo-facial Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Facial Surg.*, (48), 242–250 48, 242–250. PMID: 32113883
- Malaquias AC, Jorge AAL, 2021. Activation of the MAPK pathway (RASopathies) and partial growth hormone insensitivity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, (519), 111040 519, 111040. PMID: 33011209
- Malaquias AC, Noronha RM, Souza TTO, Homma TK, Funari MFA, Yamamoto GL, Silva FV, Moraes MB, Honjo RS, Kim CA, Nesi-França S, Carvalho JAR, Quedas EPS, Bertola DR, Jorge AAL, 2019. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Patients with PTPN11 Mutations Related to Noonan Syndrome. *Horm. Res. Paediatr.*, (91), 252–261 91, 252–261. PMID: 31132774
- Martinelli S, Stellacci E, Pannone L, D'Agostino D, Consoli F, Lissewski C, Silvano M, Cencelli G, Lepri F, Maitz S, Pauli S, Rauch A, Zampino G, Selicorni A, Melancon S, Digilio MC, Gelb BD, De Luca A, Dallapiccola B, Zenker M, Tartaglia M, 2015. Molecular Diversity and Associated Phenotypic Spectrum of Germline CBL Mutations. *Hum Mutat*, (36), 787–796 36, 787–796. <https://doi.org/10.1002/humu.22809>
- Matalon DR, Stevenson DA, Bhoj EJ, Santani AB, Keena B, Cohen MS, Lin AE, Sheppard SE, Zackai EH, 2021. Congenital polyvalvular disease expands the cardiac phenotype of the RASopathies. *Am. J. Med. Genet. A*, (185), 1486–1493 185, 1486–1493. PMID: 33683002
- McCallen LM, Ameduri RK, Denfield SW, Dodd DA, Everitt MD, Johnson JN, Lee TM, Lin AE, Lohr JL, May LJ, Pierpont ME, Stevenson DA, Chatfield KC, 2019. Cardiac transplantation in children with Noonan syndrome. *Pediatr. Transplant.*, (23), e13535 23, e13535. PMID: 31259454
- McDonald BS, Pigors M, Kelsell DP, O'Toole EA, Burkitt-Wright E, Kerr B, Batta K, 2018. Noonan syndrome with multiple lentigines and associated craniosynostosis. *Clin. Exp. Dermatol.*, (43), 357–359 43, 357–359. PMID: 29356064
- McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C, 2016. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A*, (170), 195–201 170, 195–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37379>
- Niemczyk J, Equit M, Borggreffe-Moussavian S, Curfs L, von Gontard A, 2015. Incontinence in persons with Noonan Syndrome. *J Pediatr Urol*, (11), 201 e1–5 11, 201 e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.06.002>
- Nugent DJ, Romano AA, Sabharwal S, Cooper DL, 2018. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. *J. Blood Med.*, (9), 185–192 9, 185–192. PMID: 30464668
- Ogihara Y, Fujimoto N, Ohashi H, Yamamoto N, Ito H, Mitani Y, Aoki Y, Imanaka-Yosida K, Ito M, Dohi K, 2019. Case of Noonan Syndrome With an Expanding Coronary Arterial Aneurysm. *Circ. Cardiovasc. Imaging*, (12), e009429 12, e009429. PMID: 31451008
- Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S, 2018. Efficacy and safety of two

- doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr. J.*, (65), 159–174 65, 159–174. PMID: 29109363
- Perez Botero J, Ho TP, Rodriguez V, Khan SP, Pruthi RK, Patnaik MM, 2017. Coagulation abnormalities and haemostatic surgical outcomes in 142 patients with Noonan syndrome. *Haemophilia*, (23), e237–e240. PMID: 28520208
- Perrino F, Licchelli S, Serra G, Piccini G, Caciolo C, Pasqualetti P, Cirillo F, Leoni C, Digilio MC, Zampino G, Tartaglia M, Alfieri P, Vicari S, 2018. Psychopathological features in Noonan syndrome. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.*, (22), 170–177 22, 170–177. PMID: 29037749
- Pierpont ME, Digilio MC, 2018. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.*, (30), 601–608 30, 601–608. PMID: 30024444
- Ranke MB, Lindberg A, Carlsson M, Camacho-Hübner C, Roodman R, 2019. Treatment with Growth Hormone in Noonan Syndrome Observed during 25 Years of KIGS: Near Adult Height and Outcome Prediction. *Horm. Res. Paediatr.*, (91), 46–55 91, 46–55. PMID: 30939478
- Riller Q, Rieux-Laucat F, 2021. RASopathies: from germline mutations to somatic and multigenic diseases. *Biomed. J.* PMID: 34175492
- Roelofs RL, Janssen N, Wingbermhühle E, Kessels RP, Egger JI, 2016. Intellectual development in Noonan syndrome: a longitudinal study. e00479 e00479. <https://doi.org/10.1002/brb3.479>
- Roelofs RL, Wingbermhühle E, Kessels RPC, Egger JIM, 2019. Social cognitive training for adults with Noonan syndrome: a feasibility study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, (15), 611–626 15, 611–626. PMID: 30880986
- Roelofs RL, Wingbermhühle E, van der Heijden PT, Jonkers R, de Haan M, Kessels RPC, Egger JIM, 2020. Personality and Psychopathology in Adults with Noonan Syndrome. *J. Clin. Psychol. Med. Settings*, (27), 256–267 27, 256–267. PMID: 31560100
- Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, Birkegård AC, Blair J, Dahlgren J, Júlíusson PB, Ostrow V, Pietropoli A, Polak M, Romano A, Ross J, Sävendahl L, Miller BS, 2020. Long-Term Effectiveness and Safety of Childhood Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *Horm. Res. Paediatr.*, (93), 380–395 93, 380–395. PMID: 33440388
- Ruiz-Llobet A, Isola I, Gassiot S, Català A, Díaz-Ricart M, Martínez-Monseny AF, Serrano M, Berruero R, 2020. Platelet Dysfunction in Noonan and 22q11.2 Deletion Syndromes in Childhood. *Thromb. Haemost.*, (120), 457–465 120, 457–465. PMID: 32135567
- Ryu HH, Lee YS, 2016. Cell type-specific roles of RAS-MAPK signaling in learning and memory: Implications in neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Learn Mem.* <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.06.006>
- Schuhmacher AJ, Hernández-Porras I, García-Medina R, Guerra C, 2017. Noonan syndrome: lessons learned from genetically modified mouse models. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, (12), 367–378 12, 367–378. PMID: 30058892
- Seo GH, Yoo H-W, 2018. Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, (23), 176–181 23, 176–181. PMID: 30599478
- Siklar Z, Genens M, Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F, Bundak R, Aycan Z, Savas Erdeve S, Cetinkaya S, Guven A, Abali S, Atay Z, Turan S, Kara C, Can Yilmaz G, Akyurek N, Abaci A, Celmeli G, Sari E, Yesilkaya E, Bolu S, Korkmaz HA, Simsek E, Catli G, Buyukinan M, Cayir A, Evliyaoglu O, Isguven P, Ozgen IT, Hatipoglu N, Elhan AH, Berberoglu M, 2016. The growth characteristics of patients with Noonan syndrome, and first 3 years results of GH treatment: A Nationwide multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3013>
- Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML, 2015. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet*, (88), 516–522 88, 516–522. <https://doi.org/10.1111/cge.12568>
- Spatola M, Wider C, Kuntzer T, Croquelouis A, 2015. PTPN11 mutation manifesting as LEOPARD syndrome associated with hypertrophic plexi and neuropathic pain. *BMC Neurol*, (15), 55 15, 55. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0310-8>
- Stuurman KE, Joosten M, van der Burgt I, Elting M, Yntema HG, Meijers-Heijboer H, Rinne T, 2019. Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: update on genetic testing in the NGS era. *J. Med. Genet.*, (56), 654–661 56, 654–661. PMID: 31040167
- Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A, 2018. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr. Rev.*, (39), 676–700 39, 676–700. PMID: 29924299
- Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, Fantini MP, Pession A, Tartaglia M, Mazzanti L, 2015. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A*, (167A), 2786–2794 167A, 2786–2794. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37260>
- Tokgoz-Yilmaz S, Turkyilmaz MD, Cengiz FB, Sjöstrand AP, Kose SK, Tekin M, 2016. Audiological findings in Noonan syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, (89), 50–54 89, 50–54. PMID: 27619028
- Ueda K, Yaoita M, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, 2017. Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype. *Am. J. Med. Genet. A*, (173), 2346–2352 173, 2346–2352. PMID: 28650561
- van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JRM, Noordam C, Draaisma JM, 2018. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. *Eur. J. Pediatr.*, (177), 1293–1298 177, 1293–1298. PMID: 29948256
- van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA, Admiraal RJ, 2015. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, (79), 874–878 79, 874–878. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.03.021>
- van Trier DC, Vos AMC, Draaijer RW, van der Burgt I, Draaisma JMT, Cruysberg JRM, 2016. Ocular Manifestations of Noonan Syndrome: A Prospective Clinical and Genetic Study of 25 Patients. *Ophthalmology*, (123), 2137–2146 123, 2137–2146. PMID: 27521173
- Wang N, Shi W, Jiao Y, 2020. A PTPN11 mutation in a woman with Noonan syndrome and protein-losing enteropathy. *BMC Gastroenterol.*, (20), 34 20, 34. PMID: 32054441
- Yamazawa K, Yamada Y, Kuroda T, Mutai H, Matsunaga T, Komiyama O, Takahashi T, 2018. Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, (176), 496–498. PMID: 29226542
- Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, Garcia-Minaur

S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y, 2016. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. *Hum Genet*, (135), 209–222. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1627-5>

Yart A, Edouard T, 2018. Noonan syndrome: An update on

growth and development. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, (25), 67–73. PMID: 29120925

Zavras N, Meazza C, Pilotta A, Gertosio C, Pagani S, Tinelli C, Bozzola M, 2015. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr*, (41), 71–71. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0183-x>

8.2 Biblio PNDs version 2016 (période couverte : 2000-2016)

RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE

Allanson J. Noonan syndrome. In: Cassidy SB, Allanson J, editors. *Management of genetic syndromes*, 3rd Ed. Hoboken: Wiley; 2010. p. 569-86.

Dyscerne NSGDG-. *Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline* 2010.

Kavamura MI. Cardio-facio-cutaneous syndrome. In: Cassidy SB, Allanson J, editors. *Management of genetic syndromes*, 3rd Ed. Hoboken: Wiley; 2010. p. 149-56.

Pierpont ME, Magoulas PL, Adi S, Kavamura MI, Neri G, Noonan J, et al. Cardio-Facio-Cutaneous Syndrome: Clinical Features, Diagnosis, and Management Guidelines. *Pediatrics*. 2014;134(4):e1149-e62.

Romano AA, Allanson JE, Dahlgren J, Gelb BD, Hall B, Pierpont ME, et al. Noonan syndrome: clinical features, diagnosis, and management guidelines. *Pediatrics*. 2010;126(4):746-59.

ORIENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE

Allanson JE. Noonan syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2007;145C(3):274-9.

Allanson JE. Noonan Syndrome. 2008. In: GeneReviews [database online] available at <http://www.genetests.org> [Internet]. Seattle: University of Washington. 2010/03/20.

Allanson JE. Objective studies of the face of Noonan, Cardio-facio-cutaneous, and Costello syndromes: A comparison of three disorders of the Ras/MAPK signaling pathway. *Am J Med Genet A*. 2016.

Bhambhani V, Muenke M. Noonan syndrome. *Am Fam Physician*. 2014;89(1):37-43.

Duncan WJ, Fowler RS, Farkas LG, Ross RB, Wright AW, Bloom KR, et al. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1981;10(1):37-50.

Ferrero GB, Baldassarre G, Delmonaco AG, Biamino E, Banaudi E, Carta C, et al. Clinical and molecular characterization of 40 patients with Noonan syndrome. *Eur J Med Genet*. 2008;51(6):566-72.

Jongmans M, Otten B, Noordam K, van der Burgt I. Genetics and variation in phenotype in Noonan syndrome. *Horm Res*. 2004;62 Suppl 3:56-9.

Jorge AA, Malaquias AC, Arnhold IJ, Mendonca BB. Noonan syndrome and related disorders: a review of clinical features and mutations in genes of the RAS/MAPK pathway. *Horm Res*. 2009;71(4):185-93.

Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, Curry C, Esplin ED, Fisher J, et al. Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, Cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014.

Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Sakurai M, Cave H, Verloes A, et al. Clinical manifestations in patients with SOS1 mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome. *J Hum Genet*. 2008;53(9):834-41.

Neri G, Allanson J, Kavamura MI. No reason yet to change diagnostic criteria for Noonan, Costello and cardio-facio-cutaneous syndromes. *J Med Genet*. 2008;45(12):832.

Niemeyer CM. RAS diseases in children. *Haematologica*. 2014;99(11):1653-62.

Rauen KA. Cardiofaciocutaneous Syndrome. 2007. In: GeneReviews [database online] available at <http://www.genetests.org> [Internet]. Seattle: University of Washington. 2010/03/20.

Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2013;14:355-69.

Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet*. 2007;39(1):70-4.

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381(9863):333-42.

Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child*. 1992;67(2):178-83.

Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):128-32.

Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, Roberts AE. Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(12):3106-11.

Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011;25(1):161-79.

Tramboo NA, Iqbal K, Dar MA, Malik RA, Naikoo BA, Andrabi MA. Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's syndrome: a brief review. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(5):521-5.

Turner AM. Noonan syndrome. *J Paediatr Child Health*. 2014;50(10):E14-20.

van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:4.

Zenker M. Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res*. 2009;72 Suppl 2:57-63.

Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr*. 2011;23(4):443-51.

ORIENTATION BIOLOGIQUE

Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet*. 2016;61(1):33-9.

Frye RE. RASopathies: a window into the molecular mechanisms underlying neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2015;57(4):315-6.

Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet*. 2006;15 Spec No 2:R220-6.

Jindal GA, Goyal Y, Burdine RD, Rauen KA, Shvartsman SY. RASopathies: unraveling mechanisms with animal models. *Dis Model Mech*. 2015;8(9):1167.

Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013;381(9863):333-42.

Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet*. 2004;75(3):492-7.

- Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:45-68.
- Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V, et al. Diversity and Functional Consequences of Germline and Somatic PTPN11 Mutations in Human Disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78:279-90.
- Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol.* 2010;1(1):2-26.
- Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):161-79.
- Tidyman WE, Rauen KA. Pathogenetics of the RASopathies. *Hum Mol Genet.* 2016.

PRÉNATAL / PÉRINATAL

- Bakker M, Pajkrt E, Mathijssen IB, Bilardo CM. Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2011;31(9):833-40.
- Bekker MN, Go AT, van Vugt JM. Persistence of nuchal edema and distended jugular lymphatic sacs in Noonan syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):245-8.
- Gandhi SV, Howarth ES, Krarup KC, Konje JC. Noonan syndrome presenting with transient cystic hygroma. *J Obstet Gynaecol.* 2004;24(2):183-4.
- Hakami F, Dillon MW, Lebo M, Mason-Suares H. Retrospective study of prenatal ultrasound findings in newborns with a Noonan spectrum disorder. *Prenat Diagn.* 2016.
- Houweling AC, de Mooij YM, van der Burgt I, Yntema HG, Lachmeijer AM, Go AT. Prenatal detection of Noonan syndrome by mutation analysis of the PTPN11 and the KRAS genes. *Prenat Diagn.* 2010;30(3):284-6.
- Joo JG, Beke A, Toth-Pal E, Csaba A, Papp C. Successful pregnancy in a Noonan syndrome patient after 3 unsuccessful pregnancies from severe fetal hydrops: a case report. *J Reprod Med.* 2005;50(5):373-6.
- Kiyota A, Tsukimori K, Yumoto Y, Hojo S, Morokuma S, Fukushima K, et al. Spontaneous resolution of cystic hygroma and hydrops in a fetus with Noonan's syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2008;24(4):499-502.
- McBain J, Lemire EG, Campbell DC. Epidural labour analgesia in a parturient with Noonan syndrome: a case report. *Can J Anaesth.* 2006;53(3):274-8.
- Myers A, Bernstein JA, Brennan ML, Curry C, Esplin ED, Fisher J, et al. Perinatal features of the RASopathies: Noonan syndrome, Cardiofaciocutaneous syndrome and Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014.
- Schluter G, Steckel M, Schiffmann H, Harms K, Viereck V, Emons G, et al. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. *Prenat Diagn.* 2005;25(7):574-6.
- Templin L, Baumann C, Busa T, Heckenroth H, Pouvreau N, Toutain A, et al. Prenatal findings in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(2):441-5.
- Wong Ramsey KN, Loichinger MH, Slavin TP, Kuo S, Seaver LH. The perinatal presentation of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(8):2036-42.

NUTRITION ET GASTROENTÉROLOGIE

- Bitton A, Keagle JN, Varma MG. Small bowel bezoar in a patient with Noonan syndrome: report of a case. *MedGenMed.* 2007;9(1):34.
- da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, da Costa Pereira A, Yamamoto GL, Kim CA, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J*

Med Genet A. 2016;170(6):1525-31.

- Keberle M, Mork H, Jenett M, Hahn D, Scheurlen M. Computed tomography after lymphangiography in the diagnosis of intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy in Noonan's syndrome. *Eur Radiol.* 2000;10(10):1591-3.
- Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns.* 2000;11(4):383-90.
- Shah N, Rodriguez M, Louis DS, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child.* 1999;81(1):28-31.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32.

CROISSANCE ET ENDOCRINOLOGIE

- Binder G. Response to growth hormone in short children with Noonan syndrome: correlation to genotype. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:52-6.
- Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol.* 2016.
- Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2012;19(1):40-6.
- Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in Noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):167-76.
- Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res.* 2011;21(6):305-13.
- Kelnar CJ. Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:77-81.
- Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child.* 2001;84(5):440-3.
- Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet(R) International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):17.
- Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):300-6.
- Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):1-7.
- MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1953-6.
- Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(11):1079-84.
- Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):68-71.
- Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):157-66.
- Noordam C, Draaisma JM, van den Nieuwenhof J, van der Burgt I, Otten BJ, Daniels O. Effects of growth hormone

treatment on left ventricular dimensions in children with Noonan's syndrome. *Horm Res.* 2001;56(3-4):110-3.

Noordam C, van dBI, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *ClinEndocrinol(Oxf).* 2001;54:53-9.

Noordam C, Van der Burgt I, Sengers RC, Delemarre-van de Waal HA, Otten BJ. Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four year results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr.* 2001;90(8):889-94.

Noordam C, Span J, van Rijn RR, Gomes-Jardin E, van Kuijk C, Otten BJ. Bone mineral density and body composition in Noonan's syndrome: effects of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(1):81-7.

Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):203-8.

Noordam K, van der Burgt I, Brunner HG, Otten BJ. The relationship between clinical severity of Noonan's syndrome and growth, growth hormone (GH) secretion and response to GH treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(2):175-80.

Ogata T, Sato S, Hasegawa Y, Kosaki K. Lymphostasis in a boy with Noonan syndrome: implication for the development of skeletal features. *Endocr J.* 2003;50(3):319-24.

Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr.* 2005;94(9):1232-7.

Padidela R, Camacho-Hubner C, Attie KM, Savage MO. Abnormal growth in Noonan syndrome: genetic and endocrine features and optimal treatment. *Horm Res.* 2008;70(3):129-36.

Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(5 Suppl):S1-14 e6.

Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with Noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2338-44.

Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32.

Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(11):2786-94.

Walton-Betancourth S, Martinelli CE, Thalange NK, Dyke MP, Acerini CL, White S, et al. Excellent growth response to growth hormone therapy in a child with PTPN11-negative Noonan syndrome and features of growth hormone resistance. *J Endocrinol Invest.* 2007;30(5):439-41.

Zavras N, Meazza C, Pilotta A, Gertosio C, Pagani S, Tinelli C, et al. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr.* 2015;41(1):71.

COURBES DE CROISSANCE

Dyscerne NSGDG-. Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline 2010.

Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet.* 1986;30(3):150-3.

CARDIOLOGIE & PNEUMOLOGIE

Abadir S, Edouard T, Julia S. Severe aortic valvar stenosis in familial Noonan syndrome with mutation of the PTPN11 gene. *Cardiol Young.* 2007;17(1):95-7.

Brown JR, Plotnick G. Pulmonary Artery Aneurysm as a Cause for Chest Pain in a Patient with Noonan's Syndrome: A Case Report. *Cardiology.* 2008;110(4):249-51.

Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis.* 2014;9(2):144-50.

Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol.* 2014;113(2):368-71.

Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol.* 2015;39(1):13-9.

Gomez-Ospina N, Kuo C, Ananth AL, Myers A, Brennan ML, Stevenson DA, et al. Respiratory system involvement in Costello syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170(7):1849-57.

Hahn A, Lauriol J, Thul J, Behnke-Hall K, Logeswaran T, Schanzer A, et al. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentiginos: palliative treatment with a rapamycin analog. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(4):744-51.

Hopper RK, Feinstein JA, Manning MA, Benitz W, Hudgins L. Neonatal pulmonary arterial hypertension and Noonan syndrome: two fatal cases with a specific RAF1 mutation. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(4):882-5.

Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Watkins H, Neubauer S. Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan Syndrome closely mimics familial hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric mutations. *IntJCardiovasclmaging.* 2006;22:493-5.

Kelnar CJ. Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:77-81.

Kelnar CJ. The role of somatotropin therapy in children with Noonan syndrome. *Treat Endocrinol.* 2003;2(3):165-72.

Kurose A, Oyama K, Murakami Y, Ohyama K, Segawa I, Sawai T. Dilated cardiomyopathy in Noonan's syndrome: a first autopsy case. *Hum Pathol.* 2000;31(6):764-7.

Leye M, Calcagni G, Brunelle F, Bonnet D, Sidi D, Ou P. Coronary myocardial bridging in Noonan syndrome: definitive diagnosis with high-resolution CT. *Br J Radiol.* 2009;82(973):e8-10.

Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr.* 1999;135(6):703-6.

Ostman-Smith I. Beta-blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies. *Rev Recent Clin Trials.* 2014.

Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet.* 2007;39(8):1007-12.

Poterucha JT, Johnson JN, O'Leary PW, Connolly HM, Niaz T, Maleszewski JJ, et al. Surgical Ventricular Septal Myectomy for Patients With Noonan Syndrome and Symptomatic Left Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Am J Cardiol.* 2015;116(7):1116-21.

Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):629-34.

Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, Croonen EA, van der Burgt CJ, Draaisma JM. Are ECG abnormalities in

Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1363-7.

- Ringle A, Rousse N, Toledano M, Lemahieu JM, Domanski O, Godart F, et al. Surgical management of giant coronary aneurysms in Noonan syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;221:107-9.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32.
- Silverman BL, Friedlander JR. Is growth hormone good for the heart? *J Pediatr.* 1997;131(1 Pt 2):S70-4.
- Sznajder Y, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. *Pediatrics.* 2007;119(6):e1325-31.

NEUROLOGIE

- Adachi M, Abe Y, Aoki Y, Matsubara Y. Epilepsy in RAS/MAPK syndrome: two cases of cardio-facio-cutaneous syndrome with epileptic encephalopathy and a literature review. *Seizure.* 2012;21(1):55-60.
- Conboy E, Dhamija R, Wang M, Xie J, Dyck PJ, Bridges AG, et al. Paraspinal neurofibromas and hypertrophic neuropathy in Noonan syndrome with multiple lentiginos. *J Med Genet.* 2016;53(2):123-6.
- Dineen RA, Lenthall RK. Aneurysmal sub-arachnoid haemorrhage in patients with Noonan syndrome: a report of two cases and review of neurovascular presentations in this syndrome. *Neuroradiology.* 2004;46:301-5.
- Holder-Espinasse M, Winter RM. Type 1 Arnold-Chiari malformation and Noonan syndrome. A new diagnostic feature? *Clin Dysmorphol.* 2003;12(4):275.
- Kratz CP, Zampino G, Kriek M, Kant SG, Leoni C, Pantaleoni F, et al. Craniosynostosis in patients with Noonan syndrome caused by germline KRAS mutations. *Am J Med Genet A.* 2009;149A(5):1036-40.
- Papadopoulou E, Sifakis S, Sol-Church K, Klein-Zigelboim E, Stably DL, Raissaki M, et al. CNS imaging is a key diagnostic tool in the evaluation of patients with CFC syndrome: two cases and literature review. *Am J Med Genet A.* 2011;155A(3):605-11.
- Samanta D. Severe developmental delay and complete agenesis of corpus callosum in a Noonan syndrome patient with SOS1 mutation. *Acta Neurol Belg.* 2015.
- Stevenson DA, Yang FC. The musculoskeletal phenotype of the RASopathies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2011;157C(2):90-103.
- Vegunta S, Cotugno R, Williamson A, Grebe TA. Chronic pain in Noonan Syndrome: A previously unreported but common symptom. *Am J Med Genet A.* 2015;167(12):2998-3005.
- Wilms H, Neubauer B, Deuschl G, Zunker P. Cerebral occlusive artery disease in Noonan syndrome. *Cerebrovasc Dis.* 2002;14(2):133-5.
- Yamashita Y, Kusaga A, Koga Y, Nagamitsu S, Matsuishi T. Noonan syndrome, moyamoya-like vascular changes, and antiphospholipid syndrome. *Pediatr Neurol.* 2004;31(5):364-6.

TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX

- Adviento B, Corbin IL, Widjaja F, Desachy G, Enrique N, Rosser T, et al. Autism traits in the RASopathies. *J Med Genet.* 2014;51(1):10-20.
- Alfieri P, Piccini G, Caciolo C, Perrino F, Gambardella ML, Mallardi M, et al. Behavioral profile in RASopathies. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(4):934-42.
- Graf H, Brummer D, Abler B. Noonan-syndrome: a considerably prevalent but neglected psychiatric differential diagnosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(3):E30.

Horiguchi T, Takeshita K. Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: longitudinal assessment. *Brain Dev.* 2003;25(4):291-3.

- Johnson B, Goldberg-Strassler D, Gripp K, Thacker M, Leoni C, Stevenson D. Function and disability in children with Costello syndrome and Cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(1):40-4.
- Lee DA, Portnoy S, Hill P, Gillberg C, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(1):35-8.
- Lo FS, Wang CJ, Wong MC, Lee NC. Moyamoya disease in two patients with Noonan-like syndrome with loose anagen hair. *Am J Med Genet A.* 2015;167(6):1285-8.
- Pierpont EI, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Seidenberg MS. Genotype differences in cognitive functioning in Noonan syndrome. *Genes Brain Behav.* 2009;8(3):275-82.
- Pierpont EI, Tworog-Dube E, Roberts AE. Attention skills and executive functioning in children with Noonan syndrome and their unaffected siblings. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(4):385-92.
- Pierpont EI, Wolford M. Behavioral functioning in cardiofaciocutaneous syndrome: Risk factors and impact on parenting experience. *Am J Med Genet A.* 2016;170(8):1974-88.
- Roelofs RL, Wingbermuhle E, Freriks K, Verhaak CM, Kessels RP, Egger JI. Alexithymia, emotion perception, and social assertiveness in adult women with Noonan and Turner syndromes. *Am J Med Genet A.* 2015;167A(4):768-76.
- San Martin A, Pagani MR. Understanding intellectual disability through RASopathies. *J Physiol Paris.* 2014;108(4-6):232-9.
- Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns.* 2000;11(4):383-90.
- van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
- Verhoeven W, Wingbermuhle E, Egger J, Van der Burgt I, Tuinier S. Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(2):191-6.
- Verhoeven WM, Hendriks JL, MC MD, Egger JI, Van der Burgt I, Tuinier S. Alexithymia in Noonan syndrome. *Genet Couns.* 2004;15(1):47-52.
- Wingbermuhle E, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:15-23.
- Wingbermuhle E, Roelofs RL, van der Burgt I, Souren PM, Verhoeven WM, Kessels RP, et al. Cognitive functioning of adults with Noonan syndrome: a case-control study. *Genes Brain Behav.* 2012.

DERMATOLOGIE

- Fox LP, Geyer AS, Anyane-Yeboah K, Garzon MC. Cutis verticis gyrata in a patient with Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2005;22(2):142-6.
- Morton CM, Bhate C, Janniger CK, Schwartz RA. Ulerythema ophryogenes: updates and insights. *Cutis.* 2014;93(2):83-7.
- Quaio CR, de Almeida TF, Brasil AS, Pereira AC, Jorge AA, Malaquias AC, et al. Tegumentary manifestations of Noonan and Noonan-related syndromes. *Clinics (Sao Paulo).* 2013;68(8):1079-83.

LYMPHATIQUE

- Baumann BC, MacArthur KM, Rosenbach M, Miller JC, Ben-Josef E. Effective palliation of intractable bleeding from Noonan syndrome-associated lymphatic malformations by radiotherapy. *Acta Derm Venereol.* 2015;95(8):1009-10.
- Cheng MF, Wu YW, Tzen KY, Yen RF. Usefulness of

lymphoscintigraphy in demonstrating lymphedema in patients with Noonan syndrome. *Clin Nucl Med*. 2008;33(3):226-7.

Joyce S, Gordon K, Brice G, Ostergaard P, Nagaraja R, Short J, et al. The lymphatic phenotype in Noonan and Cardiofaciocutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(5):690-6.

Mizuochi T, Suda K, Seki Y, Yanagi T, Yoshimoto H, Kudo Y, et al. Successful diuretics treatment of protein-losing enteropathy in Noonan syndrome. *Pediatr Int*. 2015;57(2):e39-41.

Ogata T, Sato S, Hasegawa Y, Kosaki K. Lymphstasis in a boy with Noonan syndrome: implication for the development of skeletal features. *Endocr J*. 2003;50(3):319-24.

Pootrakul L, Nazareth MR, Cheney RT, Grassi MA. Lymphangioma circumscriptum of the vulva in a patient with Noonan syndrome. *Cutis*. 2014;93(6):297-300.

ORTHOPÉDIE & CHIRURGIE MAXILLOFACIALE ET PLASTIQUE

Addissie YA, Kotecha U, Hart RA, Martinez AF, Kruszka P, Muenke M. Craniosynostosis and Noonan syndrome with KRAS mutations: Expanding the phenotype with a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(11):2657-63.

Butler MG, Kumar R, Davis MF, Gale DD, Dahir GA, Meaney FJ. Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;92(2):128-31.

Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(10):1495-502.

Mascheroni E, Digilio MC, Cortis E, Devito R, Sarkozy A, Capolino R, et al. Pigmented villonodular synovitis in a patient with Noonan syndrome and SOS1 gene mutation. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(22):2966-7.

Qian JG, Wang XJ. Noonan syndrome and correction of the webbed neck. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60(3):316-9.

Sinis N, Lanaras TI, Kraus A, Werdin F, Schaller HE, Peek A. Free latissimus dorsi flap with long venous grafts for closure of a soft tissue defect of the spine in a patient with Noonan's syndrome: a case report. *Microsurgery*. 2009;29(6):486-9.

Takagi M, Miyashita Y, Koga M, Ebara S, Arita N, Kasayama S. Estrogen deficiency is a potential cause for osteopenia in adult male patients with Noonan's syndrome. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(3):200-3.

STOMATOLOGIE – DENTISTERIE

Emral ME, Akcam MO. Noonan syndrome: a case report. *J Oral Sci*. 2009;51(2):301-6.

Mallineni SK, Yung Yiu CK, King NM. Oral manifestations of Noonan syndrome: review of the literature and a report of four cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(4):1503-9.

Okada M, Sasaki N, Kaihara Y, Okada R, Amano H, Miura K, et al. Oral findings in Noonan syndrome: report of a case. *J Oral Sci*. 2003;45(2):117-21.

Uloopi KS, Madhuri V, Gopal AS, Vinay C, Chandrasekhar R. Multiple Unerupted Permanent Teeth Associated with Noonan Syndrome. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(4):317-20.

OPHTALMOLOGIE

Carvalho DR, Alves VV, Minare-Junior A, Peres LC, Pina-Neto JM, Ramos ES. Noonan syndrome associated with unilateral iris coloboma and congenital chylothorax in an infant. *Clin Dysmorphol*. 2003;12(2):143-4.

Dollfus H, Cantenot L, Rouault F, Philipp N, Flament J. Bilateral iridoretinal colobomas in a child with a Noonan

phenotype. *Clin Dysmorphol*. 2001;10(4):299-300.

Elgohary MA, Bradshaw P, Ahmad N. Anterior uveitis and congenital fibrosis of the extraocular muscles in a patient with Noonan syndrome. *J Postgrad Med*. 2005;51(4):319-21.

Gravholt CH, Warburg M, Friedrich U. Mild Noonan phenotype associated with coloboma of the iris and choroid. *Clin Dysmorphol*. 2002;11(1):75-7.

Hill V, Griffiths W, Kerr-Muir M, Hardman-Lea S. Non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma, with ocular albinism and Noonan syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(8):611-4.

Kerr NM, Vincent AL. The novel concurrence of Noonan syndrome and bilateral Duane-like synkinesis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;48 Online:e1-4.

Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, Kodsí SR. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *J AAPOS*. 2004;8(3):282-3.

Trambo NA, Iqbal K, Dar MA, Malik RA, Naikoo BA, Andrabi MA. Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's syndrome: a brief review. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(5):521-5.

AUDITION

Geelan-Hansen K, Anne S. Otolaryngologic manifestations of Noonan syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2015;94(9):E4-6.

Miura M, Sando I, Orita Y, Hirsch BE. Temporal bone histopathological study of Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;60(1):73-82.

Scheiber C, Hirschfelder A, Grabel S, Peters H, Olze H. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(6):889-94.

van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA, et al. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79(6):874-8.

NÉPHROLOGIE

Barker M, Engelhardt W. Bilateral kidney duplication in familial Noonan's syndrome. *Clin Pediatr (Phila)*. 2001;40(4):241-2.

Gupta A, Khaira A, Lal C, Mahajan S, Tiwari SC. Noonan syndrome: crossed fused ectopic kidneys and focal segmental glomerulosclerosis-a rare association. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13(5):531-2.

Niemczyk J, Equit M, Borggreffe-Moussavian S, Curfs L, von Gontard A. Incontinence in persons with Noonan Syndrome. *J Pediatr Urol*. 2015;11(4):201 e1-5.

Semizel E, Bostan OM, Saglam H. Bilateral multiple pulmonary arteriovenous fistulas and duplicated renal collecting system in a child with Noonan's syndrome. *Cardiol Young*. 2007;17(2):229-31.

IMMUNO-HÉMATOLOGIE

Alanay Y, Balci S, Ozen S. Noonan syndrome and systemic lupus erythematosus: presentation in childhood. *Clin Dysmorphol*. 2004;13(3):161-3.

Amoroso A, Garzia P, Vadacca M, Galluzzo S, Del Porto F, Mitterhofer AP, et al. The unusual association of three autoimmune diseases in a patient with Noonan syndrome. *J Adolesc Health*. 2003;32(1):94-7.

Aoki Y. [RASopathies and hematologic abnormalities]. *Rinsho Ketsueki*. 2015;56(10):2240-7.

Artoni A, Selicorni A, Passamonti SM, Lecchi A, Bucciarelli P, Cerutti M, et al. Hemostatic Abnormalities in Noonan Syndrome. *Pediatrics*. 2014.

Bertola DR, Carneiro JD, D'Amico EA, Kim CA, Albano LM, Sugayama SM, et al. Hematological findings in Noonan syndrome. *Rev Hosp Clin Fac Med Sao Paulo*. 2003;58(1):5-8.

- Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;58(2):167-72.
- Dineen RA, Lenthall RK. Aneurysmal sub-arachnoid haemorrhage in patients with Noonan syndrome: a report of two cases and review of neurovascular presentations in this syndrome. *Neuroradiology*. 2004;46:301-5.
- Lisbona MP, Moreno M, Orellana C, Gratacos J, Larrosa M. Noonan syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2009;18(3):267-9.
- Lopez-Rangel E, Malleson PN, Lirenman DS, Roa B, Wiszniewska J, Lewis ME. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune disorders in children with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005;139(3):239-42.
- Martin DM, Gencyuz CF, Petty EM. Systemic lupus erythematosus in a man with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 2001;102(1):59-62.
- Oliveira JB, Bidere N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(21):8953-8.
- Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(5):1077-82.
- Sgouros SN, Karamanolis G, Papadopoulou E, Papageorgiou G, Stefanides G, Nastos H, et al. Postbiopsy intramural hematoma of the duodenum in an adult with Noonan's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004;19(10):1217-9.
- Sharma PR, MacFadyen UM, Fung DE. Dental management of a child patient with Noonan's syndrome. *Dent Update*. 2007;34(2):117-8, 20.
- Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet*. 2014.
- Tofil NM, Winkler MK, Watts RG, Noonan J. The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:352-4.
- Tumeur et cancer (doc principal, section 1.2.16)
- Aggarwal A, Krishnan J, Kwart A, Perry D. Noonan's syndrome and seminoma of undescended testicle. *South Med J*. 2001;94(4):432-4.
- Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol*. 2013;97(1):30-6.
- Cave H, Caye A, Strullu M, Aladjidi N, Vignal C, Ferster A, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur J Med Genet*. 2016;59(3):173-8.
- Chantrain CF, Jijon P, De Raedt T, Vermeylen C, Poirel HA, Legius E, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia in a child with Noonan syndrome and clonal duplication of the germline PTPN11 mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(1):101-4.
- Cheong JL, Moorkamp MH. Respiratory failure, juvenile myelomonocytic leukemia, and neonatal Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(4):262-4.
- Conboy E, Dhamija R, Wang M, Xie J, Dyck PJ, Bridges AG, et al. Paraspinal neurofibromas and hypertrophic neuropathy in Noonan syndrome with multiple lentiginos. *J Med Genet*. 2016;53(2):123-6.
- de Lange J, van der Akker HP. Noonan syndrome with giant cell lesions. *Int J Paediatr Dent*. 2006;16(1):69.
- Edwards PC, Fox J, Fantasia JE, Goldberg J, Kelsch RD. Bilateral central giant cell granulomas of the mandible in an 8-year-old girl with Noonan syndrome (Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):334-40.
- Fryssira H, Leventopoulos G, Psoni S, Kitsiou-Tzeli S, Stavrianeas N, Kanavakis E. Tumor development in three patients with Noonan syndrome. *Eur J Pediatr*. 2008;167(9):1025-31.
- Jung A, Bechthold S, Pfluger T, Renner C, Ehrh O. Orbital rhabdomyosarcoma in Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(4):330-2.
- Karbach J, Coerdts W, Wagner W, Bartsch O. Case report: Noonan syndrome with multiple giant cell lesions and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(9):2283-9.
- Kondoh T, Ishii E, Aoki Y, Shimizu T, Zaitsumi M, Matsubara Y, et al. Noonan syndrome with leukaemoid reaction and overproduction of catecholamines: a case report. *Eur J Pediatr*. 2003;162(7-8):548-9.
- Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*. 2005;106(6):2183-5.
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1392-7.
- Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(10):1495-502.
- Lee SM, Cooper JC. Noonan syndrome with giant cell lesions. *Int J Paediatr Dent*. 2005;15(2):140-5.
- Matsubara K, Yabe H, Ogata T, Yoshida R, Fukaya T. Acute myeloid leukemia in an adult Noonan syndrome patient with PTPN11 mutation. *Am J Hematol*. 2005;79(2):171-2.
- McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A*. 2016;170(1):195-201.
- Moschovi M, Toulaitou V, Papadopoulou A, Mayakou MA, Nikolaidou-Karpathiou P, Kitsiou-Tzeli S. Rhabdomyosarcoma in a patient with Noonan syndrome phenotype and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(5):341-4.
- Mutesa L, Pierquin G, Janin N, Segers K, Thomee C, Provenzi M, et al. Germline PTPN11 missense mutation in a case of Noonan syndrome associated with mediastinal and retroperitoneal neuroblastic tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;182(1):40-2.
- Roti G, La Starza R, Ballanti S, Crescenzi B, Romoli S, Foa R, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in Noonan syndrome. *Br J Haematol*. 2006;133(4):448-50.
- Schuettpelz LG, McDonald S, Whitesell K, Desruisseau DM, Grange DK, Gurnett CA, et al. Pilocytic astrocytoma in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1147-9.
- Seeliger T, Voigt JU, Singer H, Daniel WG, Rupprecht H. Pulsating thoracic tumor caused by extragenital endometriosis in a patient with Noonan syndrome. *Ann Thorac Surg*. 2004;77(6):2204-6.
- Sherman CB, Ali-Nazir A, Gonzales-Gomez I, Finlay JL, Dhall G. Primary mixed glioneuronal tumor of the central nervous system in a patient with Noonan syndrome: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(1):61-4.
- Sidwell RU, Rouse P, Owen RA, Green JS. Granular cell tumor of the scrotum in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(3):341-3.
- Silvio F, Carlo L, Elena B, Nicoletta B, Daniela F, Roberto M. Transient abnormal myelopoiesis in Noonan syndrome.

- J Pediatr Hematol Oncol. 2002;24(9):763-4.
- Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. Clin Genet. 2015;88(6):516-22.
- Swanson KD, Winter JM, Reis M, Bentires-Alj M, Greulich H, Grewal R, et al. SOS1 mutations are rare in human malignancies: implications for Noonan Syndrome patients. Genes Chromosomes Cancer. 2008;47(3):253-9.
- Anesthésie (doc principal, section 3.3.14)
- Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. J Bone Joint Surg Am. 2001;83-A(10):1495-502.
- Macksey LF, White B. Anesthetic management in a pediatric patient with Noonan syndrome, mastocytosis, and von Willebrand disease: a case report. AANA J. 2007;75(4):261-4.
- McBain J, Lemire EG, Campbell DC. Epidural labour analgesia in a parturient with Noonan syndrome: a case report. Can J Anaesth. 2006;53(3):274-8.
- Ng CH, Singh B, Kang DS, Yeo JF, Fei YJ. Dental anaesthesia in a patient with Noonan syndrome. Br J Oral Maxillofac Surg. 2005;43(3):267-8.
- Sharma PR, MacFadyen UM, Fung DE. Dental management of a child patient with Noonan's syndrome. Dent Update. 2007;34(2):117-8, 20.