

UNIVERSITE MOHAMMED V - RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT-

ANNEE: 2018

THESE N°: 325

SYNDROME DE NOONAN
À PROPOS DE TROIS CAS ET REVUE DE LA LITTÉRATURE.

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le:.....

PAR

Mlle. Sara ZBIEKH

Née le 19 Avril 1992 à ouazzane

Pour l'Obtention du Doctorat en Médecine

MOTS CLES : Syndrome de Noonan - PTPN11 - Cardiopathie congénitale -
petite taille - dysmorphie facial.

JURY

Mr. A. AGADR

Professeur de Pédiatrie- HMIMV Rabat

PRESIDENT

Mr. R. ABILKASSEM

Professeur de Pédiatrie- HMIMV Rabat

RAPPORTEUR

Mme. A. HASSANI

Professeur de Pédiatrie- HMIMV Rabat

Mme. M. EL KABABRI

Professeur de Pédiatrie- CHU Rabat

JUGES

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969 : Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 – 2013 : Professeur Najia HAJJAJ - HASSOUNI



ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Mohamed ADNAOUI
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed AHALLAT
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Taoufiq DAKKA
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Jamal TAOUFIK
Secrétaire Général : Mr. Mohamed KARRA

1- ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS

**ET
PHARMACIENS**

PROFESSEURS :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – **Clinique Royale**
Anesthésie -Réanimation
pathologie Chirurgicale

Novembre et Décembre 1985

Pr. BENSAID Younes

Pathologie Chirurgicale

Janvier, Février et Décembre 1987

Pr. CHAHED OUZZANI Houria
Pr. LACHKAR Hassan
Pr. YAHYAOUY Mohamed

Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

Pr. BENHAMAMOUCH Mohamed Najib
Pr. DAFIRI Rachida

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Pr. CHAD Bouziane
Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda

Janvier et Novembre 1990

Pr. CHKOFF Rachid
Pr. HACHIM Mohammed*
Pr. KHARBACH Aïcha
Pr. MANSOURI Fatima
Pr. TAZI Saoud Anas

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AL HAMANY Zaïtounia
Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif
Pr. BENSOUA Yahia
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZZAD Rachid
Pr. CHABRAOUI Layachi
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. CHOKAIRI Omar
Pr. KHATTAB Mohamed
Pr. SOULAYMANI Rachida
Pr. TAOUFIK Jamal

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUA Adil
Pr. BOUIDA Mohamed Najib
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
Pr. CHRAIBI Chafiq
Pr. DEHAYNI Mohamed*
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. GHAFIR Driss*
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. TAGHY Ahmed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Nouredine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. EL BARDOUNI Ahmed

Médecine Interne – **Doyen de la FMPR**
Pathologie Chirurgicale
Neurologie

Pathologie Chirurgicale
Médecine-Interne
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation – **Doyen de la FMPO**
Néphrologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Pédiatrie
Pharmacologie – **Dir. du Centre National PV**
Chimie thérapeutique **V.D à la pharmacie+Dir du CEDOC**

Chirurgie Générale V.D Aff. Acad. et Estud
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Chirurgie Générale
Microbiologie



Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques **Doyen de la FMPA**
Gynécologie Obstétrique
Traumato-Orthopédie

Pr. EL HASSANI My Rachid
 Pr. ERROUGANI Abdelkader
 Pr. ESSAKALI Malika
 Pr. ETTAYEBI Fouad
 Pr. HADRI Larbi*
 Pr. HASSAM Badredine
 Pr. IFRINE Lahssan
 Pr. JELTHI Ahmed
 Pr. MAHFOUD Mustapha
 Pr. RHRAB Brahim
 Pr. SENOUCI Karima

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
 Pr. ABDELHAK M'barek
 Pr. BELAIDI Halima
 Pr. BENTAHILA Abdelali
 Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
 Pr. BERRADA Mohamed Saleh
 Pr. CHAMI Ilham
 Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
 Pr. JALIL Abdelouahed
 Pr. LAKHDAR Amina
 Pr. MOUANE Nezha

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
 Pr. AMRAOUI Mohamed
 Pr. BAIDADA Abdelaziz
 Pr. BARGACH Samir
 Pr. CHAARI Jilali*
 Pr. DIMOU M'barek*
 Pr. DRISSI KAMILI Med Nordine*
 Pr. EL MESNAOUI Abbas
 Pr. ESSAKALI HOUSSEINI Leila
 Pr. HDA Abdelhamid*
 Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
 Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
 Pr. SEFIANI Abdelaziz
 Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Décembre 1996

Pr. AMIL Touriya*
 Pr. BELKACEM Rachid
 Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
 Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
 Pr. GAOUZI Ahmed
 Pr. MAHFOUDI M'barek*
 Pr. OUADGHIRI Mohamed
 Pr. OUZEDDOUN Naima
 Pr. ZBIR EL Mehdi*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan

Radiologie
 Chirurgie Générale- **Directeur CHIS**
 Immunologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Médecine Interne
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique
 Traumatologie – Orthopédie
 Gynécologie –Obstétrique
 Dermatologie

Urologie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Neurologie
 Pédiatrie
 Gynécologie – Obstétrique
 Traumatologie – Orthopédie
 Radiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie

Réanimation Médicale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Gynécologie Obstétrique
 Médecine Interne
 Anesthésie Réanimation
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Cardiologie - **Directeur HMI Med V**
 Urologie
 Ophtalmologie
 Génétique
 Réanimation Médicale

Radiologie
 Chirurgie Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Radiologie
 Traumatologie-Orthopédie
 Néphrologie
 Cardiologie



Gynécologie-Obstétrique

Pr. BEN SLIMANE Lounis
 Pr. BIROUK Nazha
 Pr. ERREIMI Naima
 Pr. FELLAT Nadia
 Pr. HAIMEUR Charki*
 Pr. KADDOURI Nouredine
 Pr. KOUTANI Abdellatif
 Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
 Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
 Pr. TAOUFIQ Jallal
 Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Novembre 1998

Pr. AFIFI RAJAA
 Pr. BENOMAR ALI
 Pr. BOUGTAB Abdesslam
 Pr. ER RIHANI Hassan
 Pr. BENKIRANE Majid*
 Pr. KHATOURI ALI*

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
 Pr. AIT OUMAR Hassan
 Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
 Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 Pr. EL FTOUH Mustapha
 Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 Pr. ISMAILI Hassane*
 Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 Pr. TACHINANTE Rajae
 Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
 Pr. AJANA Fatima Zohra
 Pr. BENAMR Said
 Pr. CHERTI Mohammed
 Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 Pr. EL HASSANI Amine
 Pr. EL KHADER Khalid
 Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 Pr. MAHASSINI Najat
 Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
 Pr. ROUIMI Abdelhadi*

Décembre 2000

Pr. ZOHAIR ABDELAH*

Urologie
 Neurologie
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Psychiatrie
 Gynécologie Obstétrique

Gastro-Entérologie
 Neurologie – **Doyen de la FMP Abulcassis**
 Chirurgie Générale
 Oncologie Médicale
 Hématologie
 Cardiologie

Pneumophtisiologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Traumatologie Orthopédie- **Dir. Hop. Av. Marr.**
 Anesthésie-Réanimation **Inspecteur du SSM**
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne



Neurologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie **Directeur Hop. Chekikh Zaied**
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anatomie Pathologique
 Pédiatrie
 Neurologie

ORL

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJILIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. DRISSI Sidi Mourad*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABBAJ Saad
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MAHASSIN Fattouma*
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. BICHRA Mohamed Zakariya*
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *
Pr. FILALI ADIB Abdelhai

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie **Directeur. Hop.d'Enfants**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Médecine Interne
Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie



Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie
Gynécologie Obstétrique

Pr. HAJJI Zakia
 Pr. IKEN Ali
 Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 Pr. KRIOUILE Yamina
 Pr. LAGHMARI Mina
 Pr. MABROUK Hfid*
 Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 Pr. OUJILAL Abdelilah
 Pr. RACHID Khalid *
 Pr. RAISS Mohamed
 Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 Pr. RHOU Hakima
 Pr. SIAH Samir *
 Pr. THIMOU Amal
 Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
 Pr. AMRANI Mariam
 Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 Pr. BENKIRANE Ahmed*
 Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 Pr. BOULAADAS Malik
 Pr. BOURAZZA Ahmed*
 Pr. CHAGAR Belkacem*
 Pr. CHERRADI Nadia
 Pr. EL FENNI Jamal*
 Pr. EL HANCHI ZAKI
 Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 Pr. HACHI Hafid
 Pr. JABOUIRIK Fatima
 Pr. KHARMAZ Mohamed
 Pr. MOUGHIL Said
 Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
 Pr. TARIB Abdelilah*
 Pr. TIJAMI Fouad
 Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
 Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
 Pr. ALLALI Fadoua
 Pr. AMAZOUZI Abdellah
 Pr. AZIZ Noureddine*
 Pr. BAHIRI Rachid
 Pr. BARKAT Amina
 Pr. BENYASS Aatif
 Pr. BERNOUSSI Abdelghani
 Pr. DOUDOUH Abderrahim*
 Pr. EL HAMZAOUY Sakina*
 Pr. HAJJI Leila

Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumophtisiologie
 Néphrologie
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Traumatologie Orthopédie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie



(mise en disponibilité)

Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. NIAMANE Radouane*
Pr. RAGALA Abdelhak
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Décembre 2005

Pr. CHANI Mohamed

Avril 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. AKJOUJ Said*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*
Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. HANAFI Sidi Mohamed*
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SEKKAT Fatima Zahra
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi*
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*

Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

Anesthésie Réanimation

Rhumatologie
Radiologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Psychiatrie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie



Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation **Directeur ERSM**
Biochimie-chimie

Pr. BENZIANE Hamid*
 Pr. BOUTIMZINE Nourdine
 Pr. CHARKAOUI Naoual*
 Pr. EHIRCHIOU Abdelkader*
 Pr. ELABSI Mohamed
 Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
 Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LALAOUI SALIM Jaafar*
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MAHI Mohamed*
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. MRABET Mustapha*
 Pr. MRANI Saad*
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. RABHI Monsef*
 Pr. RADOUANE Bouchaib*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TABERKANET Mustafa*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Décembre 2007

Pr. DOUHAL ABDERRAHMAN

Décembre 2008

Pr ZOUBIR Mohamed*
 Pr TAHIRI My El Hassan*

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGDR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik

Pharmacie clinique
 Ophtalmologie
 Pharmacie galénique
 Chirurgie générale
 Chirurgie générale
 Anesthésie réanimation
 Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Anesthésie réanimation
 Microbiologie
 Réanimation médicale
 Radiologie
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Médecine préventive santé publique et hygiène
 Virologie
 Biochimie-chimie
 Médecine interne
 Radiologie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Ophtalmologie
 Chirurgie générale
 Traumatologie orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie



Ophtalmologie

Anesthésie Réanimation
 Chirurgie Générale

Médecine interne
 Pédiatre
 Chirurgie Générale
 Neurologie
 Neuro-chirurgie
 Radiologie

Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHAKOUR Mohammed *
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna *
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. L'KASSIMI Hachemi*
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MESSAOUDI Nezha *
 Pr. MSSROURI Rahal
 Pr. NASSAR Ittimade
 Pr. OUKERRAJ Latifa
 Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

PROFESSEURS AGREGES :
Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
 Pr. AMEZIANE Taoufiq*
 Pr. BELAGUID Abdelaziz
 Pr. BOUAITY Brahim*
 Pr. CHADLI Mariama*
 Pr. CHEMSI Mohamed*
 Pr. DAMI Abdellah*
 Pr. DARBI Abdellatif*
 Pr. DENDANE Mohammed Anouar
 Pr. EL HAFIDI Naima
 Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
 Pr. EL MAZOUZ Samir
 Pr. EL SAYEGH Hachem
 Pr. ERRABIH Ikram
 Pr. LAMALMI Najat
 Pr. MOSADIK Ahlam
 Pr. MOUJAHID Mountassir*
 Pr. NAZIH Mouna*
 Pr. ZOUAIDIA Fouad

Rhumatologie
 Neuro-chirurgie
 Anesthésie Réanimation
 Anatomie
 Biochimie-chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie orthopédique
 Hématologie biologique
 Chirurgie vasculaire périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Microbiologie **Directeur Hôpital My Ismail**
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Hématologie biologique
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Cardiologie
 Pneumo-phthisiologie



Anesthésie réanimation
 Médecine interne
 Physiologie
 ORL
 Microbiologie
 Médecine aéronautique
 Biochimie chimie
 Radiologie
 Chirurgie pédiatrique
 Pédiatrie
 Radiologie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Urologie
 Gastro entérologie
 Anatomie pathologique
 Anesthésie Réanimation
 Chirurgie générale
 Hématologie biologique
 Anatomie pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BELAIZI Mohamed*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUÏ MHAMDI Mouna
Pr. EL KHATTABI Abdessadek*
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJÏ Mounir
Pr. JAHID Ahmed
Pr. MEHSSANI Jamal*
Pr. RAÏSSOUNI Maha*

Février 2013

Pr. AHID Samir
Pr. AIT EL CADÏ Mina
Pr. AMRANI HANCHÏ Laila
Pr. AMOUR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHÏ Jihane
Pr. BELKHADÏR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKÏRANE Souad
Pr. BENNANA Ahmed*
0.
Pr. BENSGHIR Mustapha*
Pr. BENYAHÏA Mohammed*
Pr. BOUATÏA Mustapha
Pr. BOUABÏD Ahmed Salim*
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba
Pr. CHAÏB Ali*
Pr. DENDANE Tarek
Pr. DINÏ Nouzha*
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Mohamed Ali
Pr. ECH-CHERÏF EL KETTANÏ Najwa
Pr. ELFATEMÏ Nizare
Pr. EL GUERROUJ Hasnae
Pr. EL HARTÏ Jaouad
Pr. EL JOUDÏ Rachid*
Pr. EL KABABRÏ Maria
Pr. EL KHANNOUSSÏ Basma
Pr. EL KHLOUFI Samir
Pr. EL KORACHÏ Alae
Pr. EN-NOUALÏ Hassane*
Pr. ERRGUÏG Laila
Pr. FIKRÏ Meryim
Pr. GHFÏR Imade

Chirurgie Pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Traumatologie Orthopédique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumophtisiologie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie pathologique
Psychiatrie
Cardiologie



Pharmacologie – Chimie
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie biologique
Informatique Pharmaceutique

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chimie Analytique
Traumatologie Orthopédie
Anatomie
Cardiologie
Réanimation Médicale
Pédiatrie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Neuro-Chirurgie
Médecine Nucléaire
Chimie Thérapeutique
Toxicologie
Pédiatrie
Anatomie Pathologie
Anatomie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Physiologie
Radiologie
Médecine Nucléaire

Pr. IMANE Zineb
 Pr. IRAQI Hind
 Pr. KABBAJ Hakima
 Pr. KADIRI Mohamed*
 Pr. LATIB Rachida
 Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
 Pr. MEDDAH Bouchra
 Pr. MELHAOUI Adyl
 Pr. MRABTI Hind
 Pr. NEJJARI Rachid
 Pr. OUBEJJA Houda
 Pr. OUKABLI Mohamed*
 Pr. RAHALI Younes
 Pr. RATBI Ilham
 Pr. RAHMANI Mounia
 Pr. REDA Karim*
 Pr. REGRAGUI Wafa
 Pr. RKAIN Hanan
 Pr. ROSTOM Samira
 Pr. ROUAS Lamiaa
 Pr. ROUIBAA Fedoua*
 Pr. SALIHOUN Mouna
 Pr. SAYAH Rochde
 Pr. SEDDIK Hassan*
 Pr. ZERHOUNI Hicham
 Pr. ZINE Ali*

Avril 2013

Pr. EL KHATIB Mohamed Karim*
 Pr. GHOUNDALE Omar*
 Pr. ZYANI Mohammad*

Pédiatrie
 Endocrinologie et maladies métaboliques
 Microbiologie
 Psychiatrie
 Radiologie
 Médecine Interne
 Pharmacologie
 Neuro-chirurgie
 Oncologie Médicale
 Pharmacognosie
 Chirurgie Pédiatrique
 Anatomie Pathologique
 Pharmacie Galénique
 Génétique
 Neurologie
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Physiologie
 Rhumatologie
 Anatomie Pathologique
 Gastro-Entérologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Pédiatrique
 Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Urologie
 Médecine Interne

***Enseignants Militaires**



MARS 2014

ACHIR ABDELLAH
BENCHAKROUN MOHAMMED
BOUCHIKH MOHAMMED
EL KABBAJ DRISS
EL MACHTANI IDRISSE SAMIRA
HARDIZI HOUYAM
HASSANI AMALE
HERRAK LAILA
JANANE ABDELLA TIF
JEAIDI ANASS
KOUACH JAOUAD
LEMNOUER ABDELHAY
MAKRAM SANAA
OULAHYANE RACHID
RHISSASSI MOHAMED JMFAR
SABRY MOHAMED
SEKKACH YOUSSEF
TAZL MOUKBA. :LA.KLA.

***Enseignants Militaires**

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique
Génécologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Cardiologie
Médecine Interne
Génécologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

ABILKACEM RACHID'
AIT BOUGHIMA FADILA
BEKKALI HICHAM
BENAZZOU SALMA
BOUABDELLAH MOUNYA
BOUCHRIK MOURAD
DERRAJI SOUFIANE
DOBLALI TAOUFIK
EL AYOUBI EL IDRISSE ALI
EL GHADBANE ABDEDAIM HATIM
EL MARJANY MOHAMMED
FEJJAL NAWFAL
JAHIDI MOHAMED
LAKHAL ZOUHAIR
OUDGHIRI NEZHA
Rami Mohamed
SABIR MARIA
SBAI IDRISSE KARIM

***Enseignants Militaires**

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.



AOUT 2015

Meziane meryem
Tahri latifa

Dermatologie
Rhumatologie

JANVIER 2016

BENKABBOU AMINE
EL ASRI FOUAD
ERRAMI NOUREDDINE
NITASSI SOPHIA

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

2- ENSEIGNANTS – CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

PROFESSEURS / PRs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia
Pr. ALAMI OUHABI Naima
Pr. ALAOUI KATIM
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
Pr. ANSAR M'hammed
Pr. BOUHOUCHE Ahmed
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
Pr. BOURJOUANE Mohamed
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia
Pr. DAKKA Taoufiq
Pr. DRAOUI Mustapha
Pr. EL GUESSABI Lahcen
Pr. ETTAIB Abdelkader
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
Pr. HAMZAOUI Laila
Pr. HMAMOUCHE Mohamed
Pr. IBRAHIMI Azeddine
Pr. KHANFRI Jamal Eddine
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
Pr. REDHA Ahlam
Pr. TOUATI Driss
Pr. ZAHIDI Ahmed
Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie – chimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Génétique Humaine
Applications Pharmaceutiques
Microbiologie
Biochimie – chimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Biophysique
Chimie Organique
Biologie moléculaire
Biologie
Chimie Organique
Chimie
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

Mise à jour le 14/12/2016 par le
Service des Ressources Humaines





DEDICACES

A Allah

L'Unique, le Tout-Puissant,

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je vous dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour votre clémence et miséricorde.



Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la
reconnaissance...*

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse ...



Au prophète Mohammad (salla l-Lahou 'alayhi wa sallam)

O Mohammad. O mon berger.

*C'est grâce à ALLAH puis à vous que je suis devenue ce que je suis
aujourd'hui.*

*Je demande à notre Seigneur qu'il nous augmente l'amour de notre
Prophète bien-aimé Mohammad Paix et Bénédiction de Dieu sur lui,
qu'il intercède en notre faveur le jour de la résurrection, et que nous
soyons en sa compagnie dans le Paradis. Allahoumma Amine.*

Que la prière et le salut soit sur le prophète.



*A ma très chère mère
Halima Mekrouchi*

C'est pour moi un jour d'une grande importance, car je sais que tu es à la fois fière et heureuse de voir le fruit de ton éducation et de tes efforts inlassables se concrétiser.

Aucun mot, aussi expressif qu'il soit, ne saurait remercier à sa juste valeur, l'être qui a consacré sa vie à parfaire mon éducation avec un dévouement inégal. Vous êtes une mère formidable.

Accepte ce travail comme le témoignage de ma reconnaissance, ma gratitude et mon profond amour.

Puisse ALLAH m'aider pour rendre un peu soit-il de ce que tu m'as donné.

Puisse ALLAH t'accorder santé, bonheur et longue vie.

Je t'aime maman



*A mon très cher père
Mohamed ZBIEKH*

*Ce modeste travail est le fruit de tous sacrifices déployés pour notre
éducation.*

Vous avez toujours souhaité le meilleur pour nous.

*Aucun mot ne saurait exprimer la profonde gratitude et l'immense
amour que j'ai pour toi.*

*Ton soutien, ta prière ont été pour moi un stimulant tout au long de mes
études.*

*J'espère, cher père, que j'ai gagné ta confiance, ta satisfaction et ta
fierté.*

*Père : je t'aime et j'implore le tout puissant pour qu'il t'accorde une
bonne santé et une vie heureuse.*



A mes chères sœurs Asmae, Salma (et son mari Yasser Tahiri), Nora, Nouhaila, Nada et à mon adorable petit frère Aissa.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon attachement. Je ne pourrais d'aucune manière exprimer ma profonde affection et mon immense gratitude pour tous les sacrifices consentis, vous êtes le plus beau cadeau que dieu m'avait offert, votre aide et votre générosité extrêmes ont été pour moi une source de courage et de patience.

Je vous souhaite de tout mon cœur une vie pleine de succès, de bonheur, de santé et que dieu vous protège et consolide les liens sacrés qui nous unissent.

Je vous aime



*À la mémoire de mon grand-père paternel Ali ZBIEKH,
La mémoire de mon grand-père maternel Mohamed Mekkeouchi*

Que Dieu, le miséricordieux, vous accueille dans son éternel paradis.

*À ma grand-mère maternelle Tama Srfi,
À ma grand-mère paternelle Fatima Mekqoui.*

*Ton amour, ta tendresse, tes sacrifices consentis et tes prières ont été
pour moi une source de courage, de confiance et de patience et d'un
grand soutien tout au long de ma vie.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon amour et mon
attachement.*

*Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du mal, vous combler de
santé et de bonheur.*



À ma chère tante Amina Mekrouchi
Que ce travail soit un témoignage de mes sentiments les plus sincères et
les plus affectueux. Puisse DIEU, le tout puissant, vous préserver du
mal, vous combler de santé et de bonheur.

À tous mes oncles et tantes À mes adorables cousins et cousines
Je vous dédie cette thèse tout en vous souhaitant une longue vie pleine
de réussite, de santé, et de bonheur ...

Une dédicace spéciale à ma cousine Siham El Mekkaoui.
Tu as toujours été pour moi la grande sœur. Je te souhaite tout le
bonheur du monde, plein de réussite et de santé.

À tous les membres de ma famille, petits et grands
Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection
la plus sincère.



A mes chers amis : Sara Lihi, Chaymae Metrich, Wafae Khatibi, Sara Zouini, les jumelles Nahla et Nihal Zian, Yousra Zekri, Sakina EL Galimi Et Hanan El alam.

Grâce à vous, j'ai reconnu le vrai sens de l'amitié. Vous étiez toujours-là à m'épauler, à m'encourager et à rendre ma vie épicée de bonheur, de joie et de folie. Je vous en serai toujours reconnaissant

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé de bonheur et de réussite.

A mon groupe de stage «Les Z»

En souvenir des moments merveilleux que nous avons passé ensemble et aux liens solides qui nous unissent. Un grand merci pour votre soutien, vos encouragements, votre aide.



A ma petite ville Ouazzane, que j'aime du plus profond de mon cœur,

A tous mes maîtres,

*A tout le personnel médical et paramédical auprès de qui j'ai passé mes
stages,*

A tous les malades... que Dieu nous aide à apaiser vos souffrances...

A tous ceux qui me sont trop chers et que J'ai omis de citer.

*A tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

*Que ce travail soit le témoignage de ma profonde gratitude et
reconnaissance.*





REMERCIEMENTS

A notre maître et Président de thèse
Monsieur le professeur A. AGADR
Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

Nous vous sommes infiniment reconnaissants du grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider le jury de cette thèse.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.



A notre maître et Rapporteur de thèse
Monsieur le professeur R. ABILKASSEM
Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

Vous nous avez confié ce travail sans aucune réserve.

Nous souhaitons être digne de cet honneur.

*Vous nous avez guidés tout au long de notre travail en nous apportant
vos précieux et pertinents conseils.*

*Nous vous remercions pour votre patience et votre soutien lors de la
réalisation de cette thèse.*

*Veillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et
notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et
humaines.*



A notre maître et juge de thèse

Madame le professeur A. HASSANI

Professeur de pédiatrie à l'HMIM V de Rabat

Nous vous remercions vivement de l'honneur que vous nous faites en acceptant de siéger parmi notre jury de thèse.

Puisse ce travail témoigner de ma reconnaissance et de l'estime que je porte à votre personne.

Veuillez croire à nos sincères remerciements.



A notre maître et juge de thèse
Madame le professeur M. EL KABABRI
Professeur de pédiatrie à l'hôpital d'enfant de Rabat

C'est pour nous un immense privilège de vous voir accepter de juger ce travail.

*Veillez croire cher maître à notre très haute considération
et notre profond respect.*



*LISTE DES
ABREVIATIONS*

A2ML1: A-2-macroglobulin (A2M)-like-1

BRAF: V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1

CFC: Cardio-Facio-Cutané

CMH: Cardiomyopathie hypertrophique

CR: Conserved Region

CRD: Cysteine-Rich Domain

DH: Dbl Homology

DS: Derivation standard

EGF: Epidermal Growth Factor

EGFR: Récepteur de l'EGF Epidermal Growth Factor

ERK2: Extracellular signal-regulated kinase

FGF: Fibroblast growth facto

GAP: GTPase activating protein

GEF: Guanine exchange factor

GDP: Guanosine-DiPhosphate

GH: Growth Hormone

GTP: Guanosine-TriPhosphate

GNEF: Guanine Nucleotide Exchange Factor

GRB-2: Growth factor Receptor Binding protein-2

HF: Histone-like Fold

HL: Helical Linker

IGF-1: Insulin-like growth factor-1

IT: Insuffisance tricuspidale

JAK: Janus kinases

KRAS: Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog

LAM: Leucémie aigue myéloblastique

LMMJ: Leucémie myélomonocytaire juvénile

LZTR1: Leucine-zipper-like transcription regulator 1

MAPK: Mitogen Activated Protein kinases

MAP2K2: Mitogen-activated protein kinase kinase 2

Mek: MAPK Erk Kinase

MAP2K1: Mitogen-activated protein kinase kinase 1

NF1: Neurofibromatose de type 1

NFAT: Facteur nucléaire des lymphocytes T actives

NS-ML : Syndrome de Noonan avec lentigines multiples

N-SH2: N- amino-terminal src-homology 2

NRAS: Neuroblastoma RAS

PDGF: Platelet-derived growth factor

PH: Pleckstrin Homology

Pr: Proline-riche motif

PSPA : Parasternal petit axe

PTPN11: Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11

PVDs : Pression ventriculaire droite systolique

PTPN11: Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11

QI : Quotient intellectuel

QIP: Quotient intellectuel performance

QIV : Quotient intellectuel verbal

RAF1: V-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1

RAS-GAPs: Sarcome du rat /protéine activatrice RAS-GTPase

RAS/MAPK: Sarcome du rat / mitogen-activated protein kinase

RBD: RAS binding domain

REM: RAS Exchange Motif

RhGH: GH humaine recombinante

RIT1: Ric-like protein without Caax motif 1

SGA: Small for gestationnal age

SH2: Scr homology region 2

SHP2: Scr homology region 2-domain phosphatase 2

SOS1: Son of Sevenless

SN: Syndrome de noonan

STAT: Signal transducers and activators of transcription

TP : Temps de prothrombine

TS : Temps de saignement

VEGF: Vascular endothelial growth factor

Liste des figures

Figure 1: Aspect frontal(a) et latéral(b) du cas n° 1 à l'âge de 7ans (A) et à l'âge de 11ans (B) montrant les caractéristiques faciales du SN.	10
Figure 2: Echographie trans thoracique du cas n° 1 à l'âge de 10ans.	17
Figure 3: Aspect frontal et latéral du cas n° 2 à l'âge de 12 ans montrant les caractéristiques faciales du SN.....	23
Figure 4: Aspect frontal et latéral du cas n° 3 à l'âge de 14 ans montrant les caractéristiques faciales du SN.....	34
Figure 5: La voie RAS, Les protéines impliquées dans les SN et apparentées figurent dans ce schéma simplifié	47
Figure 6: Organisation structurale des gènes et leurs domaines impliqués dans le syndrome de Noonan.....	51
Figure 7: Représentation de l'enchaînement des exons et des introns de PTPN11, avec leurs domaines protéiques correspondant au niveau de SHP2 ...	53
Figure 8: (a) structure de SHP2 indiquant les domaines SH2, le domaine de la protéine-tyrosine phosphatase catalytique et la queue C-terminale. (b) régulation de SHP2 à l'état basal et la forme active.....	55
Figure 9: Une représentation de la structure cristalline SHP2.....	57
Figure 10: Structure et activation de SOS1.....	59
Figure 11: Structure du domaine SOS1 et l'emplacement des résidus modifiés dans le syndrome de Noonan.	61
Figure 12: Cinq générations d'une famille atteinte du syndrome de Noonan causée par une mutation SOS1.....	62

Figure 13: Structure du domaine et sites de phosphorylation clés pour B-Raf et c-Raf-1	63
Figure 14: Comparaison de Raf kinase active et inactive.....	64
Figure 15: Séquence de RIT1 et localisation des mutations associées à la maladie.	66
Figure 16: Structure de MEK 1 et 2	68
Figure 17: Facies caractéristique d'un nouveau-né avec syndrome de Noonan .	73
Figure 18: Nouveau-né avec syndrome de Noonan.....	74
Figure 19: Nourrisson avec syndrome de Noonan.....	76
Figure 20: Aspect frontal (A) et latéral (B) d'un nourrisson atteint du syndrome de Noonan avec une dysmorphie évocatrice.....	77
Figure 21: Enfant /Adolescent avec syndrome de Noonan.....	78
Figure 22: Aspect histologique montrant la structure valvulaire.....	83
Figure 23: Courbe de taille de référence pour les garçons (a) et les filles(b) porteur de SN.....	88
Figure 24: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan chez les garçons de la naissance à 36 mois.	89
Figure 25: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan chez les filles de la naissance à 36 mois	90
Figure 26: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan chez les garçons de 2 à 20 ans.....	91
Figure 27: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan chez les filles de 2 à 20 ans	92
Figure 28: Taux d'IGF-I et IGFBP-3 chez des patients avant et après traitement par GH	94

Figure 29: Répartition du QI global dans une population de SN et dans la population générale	98
Figure 30: Papules hyperkératosiques hyperpigmentées sur la surface de l'extenseur des deux bras.	102
Figure 31: Kératose pilaire rouge atrophiante des sourcils et cheveux frisés..	102
Figure 32: Naevi pigmentés multiples sur la surface du thorax et la surface de l'extenseur du bras chez le cas n°1.	103
Figure 33: Coupe cervicodorsale transversale de l'hygroma cervical à 12 semaines d'aménorrhée	105
Figure 34: Aspect échographique de la clarté nucale à 12 SA.	106
Figure 35: Exemple de fœtus avec clarté nucale élevée à 12 SA.	106
Figure 36: Déformations thoraciques et sternales caractéristiques du SN.	109
Figure 37: Taille avant et pendant les cinq premières années de traitement de GHR chez les patients NSGHD et IGHD	136
Figure 38 : Vitesse de croissance avant et pendant les cinq premières années de traitement de GHR chez les patients NSGHD et IGHD.	137

Liste des tableaux

Tableau I: Principales caractéristiques cliniques des trois observations	41
Tableau II: Principales caractéristiques paraclinique des trois observations. ...	42
Tableau III: Moyenne d'âge au moment du diagnostic selon les études dans le syndrome de Noonan.....	71
Tableau IV: Répartition des patients SN en fonction du sexe.....	72
Tableau V: Dysmorphies faciales dans notre sérié.....	79
Tableau VI: Fréquence des signes cliniques dans le SN selon les études.....	80
Tableau VII: Tableau comparatif de l'atteinte cardiaque entre les études.....	84
Tableau VIII: Répartition de nos patients en fonction du degré de retard-statur pondérale.	87
Tableau IX: Développement psychomoteur chez 26 enfants porteurs d'un SN	97
Tableau X: Score de van Der Burgt 1994.....	117
Tableau XI: La mutation du gène PTPN11 dans notre sérié.....	119
Tableau XII: Principaux signes cliniques du SN et syndromes apparentés: ...	130
Tableau XIII : Fréquence des examens paracliniques cardiologiques.....	133
Tableau XIV: Données publiées issues d'études sur le traitement de la GH chez les patients ayant le syndrome de Noonan.	135



SOMMAIRE



INTRODUCTION.....	1
MATERIEL ET METHODES.....	4
I. Type et cadre d'étude.....	5
II. Critères d'inclusion.....	5
III. Sources des données	5
IV. Recueil des données.....	5
V. Observations cliniques.....	5
VI. Tableau récapitulatif des observations cliniques.....	41
DISCUSSION.....	43
I. HISTORIQUE.....	44
II. GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE NOONAN.....	45
A. La voie de signalisation des RAS/MAPK	46
B. Approche historique des gènes impliqués	50
1. Gène PTPN11	52
2. Gène SOS1	58
3. Gène RAF1	63
4. Gène KRAS	65
5. Gène NRAS	66
6. Gène RIT1	66
7. Gène BRAF	67

8. Gènes MEK 1 et MEK 2	67
9. Gène SOS2	69
10. Gène LZTR1.....	69
11. Gène A2ML1.....	69
III. EPIDEMIOLOGIE	70
A. La fréquence	70
B. Mode de transmission.....	71
C. L'âge au diagnostic.....	71
D. Le sexe	72
E. La géographie	72
F. Au Maroc	72
IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES	73
A. Présentation chez le nouveau-né.....	73
B. Présentation chez L'Enfant.....	74
1. Dysmorphie faciale caractéristiques.....	74
2. Les anomalies cardio-vasculaires	81
a. La sténose de la valve pulmonaire	82
b. La cardiomyopathie hypertrophique (CMH)	83
3. Anomalies de la croissance	85
a. Données cliniques.....	85
b. Hypothèses physiopathologiques du retard statural.....	93

4. Puberté et les Anomalies génito-urinaires.....	95
5. Développement intellectuel.....	96
a. Développement psychomoteur.....	96
b. Quotient intellectuel (QI) chez SN.....	97
c. Phénotype psycho-comportemental	99
6. Les Anomalies dermatologiques	101
7. Anomalies lymphatiques	103
a. L'hygroma kystique cervical.....	104
b. Augmentation de la clarté nucale	105
c. L'anasarque fœto-placentaire ou hydrops fetalis	106
8. Anomalies squelettiques.....	108
9. Anomalies Immuno-hématologiques	109
10. Anomalies ophtalmologiques.....	111
11. Troubles auditifs.....	112
12. Troubles digestifs	112
13. Risque tumoral	113
a. Risque de tumeurs bénignes.....	113
b. Risque de tumeurs malignes.....	113
c. La leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ)	114
V. DIAGNOSTICS.....	115
A. OBJECTIFS.....	115

B. DIAGNOSTIC ANTENATAL.....	115
C. DIAGNOSTIC POSTNATAL	116
1. Cliniques	116
2. Génétiques	118
3. Imagerie	120
4. Biologie	123
5. Autres explorations.....	123
VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL	124
1. Le syndrome du Turner	124
2. Syndrome cardio-facio-cutané (CFC)	124
3. Le syndrome de Costello	126
4. Syndrome de Noonan avec plusieurs lentigines (ancien syndrome de Leopard).....	127
5. Le syndrome d'Aarskog.....	128
6. Neurofibromatose 1	129
VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE.....	131
A. Buts	131
B. Options de traitement et de suivi	131
1. Maladies cardiaques	131
a. Prise en charge spécifique de la sténose pulmonaire	131
b. Prise en charge de la cardiomyopathie	132

c. Prise en charge des autres malformations cardiaques	132
2. Prise en charge des maladies endocriniennes:.....	133
a. Retard staturo- pondérale	133
b. Retard pubertaire	138
c. Prise en charge de l'hypothyroïdie.....	138
3. Prise en charge de déficience développementale	138
4. Prise en charge gastro-entérologique et nutritionnel.....	140
5. Prise en charge des déformations du thorax.....	140
6. Prise en charge rénal et génito-urinaire	140
7. Prise en charge ophtalmologie.....	141
8. Prise en charge du ptosis	141
9. Prise en charge auditifs.....	141
10. Prise en charge dermatologique	142
11. Prise en charge du lymphoedème.....	142
12. Prise en charge hématologique et oncologique.....	143
13. Prise en charge dentaire (Stomatologie – Dentisterie).....	144
14. Surveillance pendant la thérapie GHR.....	144
15. Surveillance préopératoire.....	145
16. Conseil génétique	146
CONCLUSION	147
RESUMES	

REFERENCE BIBLIOGRAPHIQUE

ANNEXE N°1.....



INTRODUCTION

Le syndrome de Noonan (SN) dont la première description remonte à plus de 40 ans, a été rapporté en premier comme un syndrome polymalformatif par l'observation fréquente d'un ensemble déterminé de signes bien définis. Il s'agit en effet d'un syndrome génétique multisystémique à transmission autosomique dominante pouvant aussi se révéler de façon sporadique, affectant 1/1000 à 1/2500 individus. Sans prédominance sexuelle. Il se caractérise par des traits faciaux caractéristiques qui évoluent avec l'âge, un large cou palmé, une forte incidence de cardiopathie congénitale, une petite taille, une tendance hémorragique accrue, une difficulté d'alimentation, une difformité sternale associant pectus carinatum supérieur et pectus excavatum inférieur, une malformation rénale, un retard pubertaire, une cryptorchidie, des problèmes de développement ou de comportement, des problèmes de vision, une perte auditive et un lymphœdème.

Le syndrome de Noonan fait partie d'un groupe de maladies récemment nommé « RASopathies », est causé par des mutations dans différents gènes en cause dans la voie de signalisation de RAS/MAPK.

Les anomalies cardiovasculaires les plus souvent associées sont une sténose de la valve pulmonaire (dans 50 % à 60 % des cas) et une cardiomyopathie hypertrophique (chez 20 % des cas) qui peut être présente à la naissance ou qui peut apparaître au cours de l'enfance.

Le diagnostic de syndrome de Noonan est uniquement clinique, basé sur des scores de probabilité clinique. Les tests génétiques moléculaires peuvent confirmer le diagnostic dans 70% dont la la mutation du gène PTPN11 est retrouvé dans environ 50% des cas et ont des implications importantes pour le conseil et la prise en charge génétique.

Le traitement nécessite une collaboration multidisciplinaire (pédiatre, cardiologue, ophtalmologiste, chirurgien pédiatre).

Le pronostic est conditionné par l'atteinte des organes vitaux, essentiellement le cœur.

L'objectif de notre étude est de mettre en évidence les différents profils épidémiologiques, génétiques, cliniques, paracliniques, thérapeutiques et évolutifs du syndrome de Noonan à travers 03 observations pédiatriques colligées au service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat avec revue de la littérature.

*MATERIEL ET
METHODES*

I. Type et cadre d'étude

Il s'agit d'une étude menée au service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat. C'est une étude rétrospective descriptive de 03 cas de syndrome de Noonan, colligés entre janvier 2014 et décembre 2017.

II. Critères d'inclusion

Ont été inclus dans cette étude tous les patients hospitalisés et suivis au service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat, pour lesquels le diagnostic de syndrome de Noonan a été confirmé génétiquement.

III. Sources des données

L'étude des dossiers a été basée sur les observations des patients, pour lesquels le diagnostic de sortie était un syndrome de Noonan suspecté cliniquement et confirmé génétiquement.

IV. Recueil des données

Pour le recueil des données, nous avons établi une fiche d'exploitation (Annexe1) afin de recueillir les modes de révélation, les principaux antécédents personnels et familiaux, les signes cliniques, les différentes investigations réalisées, l'approche thérapeutique et l'aspect évolutif.

V. Observations cliniques

Observation n°1

Identité

Enfant E.I, de sexe masculin, né le 07/08/2006, âgé de 7ans et demi le jour de son admission (14/03/2014), dernier d'une fratrie de 4, originaire de Laàyoune et habitant Ain Aouda, mutualiste des force armé royale (FAR).

Motif d'hospitalisation : syndrome dysmorphique associé à un retard staturo-pondéral.

Antécédents personnels

✓ Médicaux

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra-utérine.
- Poids de naissance: 3300 g.
- Allaitement artificiel depuis la naissance.
- Notion de fatigabilité lors des tétées.
- Diversification à l'âge de 6 mois sans incidents.
- Vaccination à jour selon le programme national d'immunisation.
- Notion de difficulté d'alimentation lors des premiers mois de vie.
- Développement psychomoteur :
 - Tenue de la tête : 6 mois.
 - Position assise: 9 mois.

- Marche: 17 mois.
- Langage: 2 ans.
- Développement cognitifs: agitation, performance verbale réduite.
- Suivie en cardiologie pédiatrique depuis l'âge de 9 mois pour communication inter-ventriculaire musculaire de 3,5 mm de diamètre de faible débit.
- Suivie pour bêta thalassémie hétérozygote depuis l'âge de 06 ans.
- Il n'y a pas de notion d'otite à répétition ni de notion d'allergie.
- Il n'y a pas d'antécédent de syndrome hémorragique.

✓ **Chirurgicaux**

- Cryptorchidie bilatérale, opéré à l'âge de 6 ans.

Antécédent familiaux

- Parents non consanguine.
- l'âge du père et de la mère à la naissance a été de 43 ans et 39 ans respectivement, bien portants.
- Un frère âgé de 25ans et deux sœurs âgées respectivement de 22 ans et 17 ans, bien portantes.
- Il n'y a pas de notion de maladies héréditaires ni de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie

L'histoire de la maladie remonte à l'âge de 9 mois par l'apparition d'une fatigabilité lors des tétés, de cyanose et une dyspnée, ayant motivé une consultation chez un pédiatre où le diagnostic de cardiopathie congénitale type communication inter ventriculaire (CIV) minime a été retenu nécessitant une simple surveillance. Le patient a été perdu de vue. A l'âge de 7,5 ans lors d'une consultation d'un syndrome fébrile en rapport avec une pharyngite. Le médecin à constater un syndrome dysmorphique associé à un retard staturo-pondéral, motivant son hospitalisation dans notre service.

Examen général

- Patient conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace.

- Conjonctives normo-colorées.

- Fréquence respiratoire: 20 cycles/min ;

Fréquence cardiaque: 75batment/min ;

Tension artériel : 120mmHg/70mmhg ; Poids : 19Kg (-1DS) ;

Taille : 1,15 cm (-1,5DS); Périmètre Crânien : 53cm (M).

- Dysmorphie facial combine :
 - Un hypertélorisme.
 - Un ptosis bilatéral.
 - Un front haut.
 - Une obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales.
 - Plis epicanthique.

- Une racine du nez saillante.
- Un philtrum aux piliers écartés et très marqué.
- Un nez à pointe épaisse.
- Une micrognathie.
- Des oreilles basses implantées en rotation postérieure.
- Un hélix épais.
- Un cou court.
- Un ptérygium Colli.

Examen Pulmonaire

- Fréquence Respiratoire (FR) : 20cycles/min.
- Protrusion thoracique avec écartement inter-mamillaire.
- Pas de voussure ni de masse thoracique.
- Auscultation pulmonaire: libre.

Examen cardiovasculaire

- Fréquence cardiaque : 75bat/min ;
- Tension Artériel : 120mmHg/70mmhg.
- Choc de pointe en place.
 - L'auscultation cardiaque: Les bruits du cœur sont bien perçus. Souffle systolique latéro-sternal gauche 3/6 maximum au foyer Pulmonaire.
 - Il n'y a pas de frottement péricardique.
 - Pouls périphériques sont présents et symétriques.



Figure 1: Aspect frontal(a) et latéral(b) du cas n° 1 à l'âge de 7ans (A) et à l'âge de 11ans (B) montrant les caractéristiques faciales du SN.

Examen Abdominal

- Abdomen souple, respire normalement.
- Il n'y a pas d'hépatomégalie ni de splénomégalie ni de masse palpable.

Examen cutanée /phanère

- Examen cutanée :
 - Présence de nævi pigmenté multiple.
 - Il n'y a pas de lentigines.
 - Il n'y a pas de kératose ni ichtyose.
 - Il n'y a pas des taches café au lait.
 - Il n'y a pas d'hyperpigmentation diffuse.
- Examen des phanères :
 - Hypertrichose du dos.
 - Il n'y a pas de kératose folliculaire.
 - Il n'y a pas d'anomalie des sourcils.
 - Cheveux de type noir foncé sans cassure anormale.

Examen musculo-articulaire

- Il n'ya pas de scoliose ni de cubitus valgus.
- Absence d'hyperlaxité articulaire.
- Doigt large a bouts carré.
- Articulations libres.

- Signe du tabouret négatif.
- Il n'y a pas d'épanchement articulaire ni de douleur à la palpation des métaphyses.

Examen des organes génitaux externes

- OGE de type masculin, testicule en place, cicatrice d'intervention (orchidopexie).
- Stade de tanner: P1G1.

Examen neurologique

- Marche normale.
- Force musculaire conservée.
- Il n'y a pas de déficit sensitif ni moteur.
- Reflexe ostéo-tendineux: normaux.

Examen des aires ganglionnaires: les aires ganglionnaires sont libres.

Examen de la cavité buccale

- Il n'y a pas de caries ni de malformation dentaire.

Conclusion clinique

Enfant de sexe masculin âgé de 7 ans et demi, issu de parent non consanguin, né à terme, ayant comme antécédents une difficulté d'alimentation les premiers mois de vie, un discret décalage dans les acquisitions motrices, une cardiopathie congénitale type communication inter-ventriculaire minime, une bêta thalassémie hétérozygote et une orchidopexie bilatérale à l'âge de 6 ans chez qui l'examen clinique trouve un syndrome dysmorphique fait de dysmorphie faciale (hypertélorisme, ptosis palpébrale, front haut, plis épicanthique, obliquité des fentes palpébrales, micrognathie et oreilles basse implantées), cou court, ptérygium colli et un écart inter-mamelonnaire ; un retard staturo-pondérale et un souffle systolique latéro-sternal gauche 3/6 maximum au foyer Pulmonaire.

Discussion diagnostics

❖ **Devant le retard staturo-pondéral, la cardiopathie congénitale et le syndrome dysmorphique on a évoqué:**

- Syndrome de Noonan.
- Syndrome de LEOPARD :
 - Les éléments contre : Absence de lentigines et de surdité.
- Syndrome Cardio-facio-cutané (CFC) :
 - Les éléments contre : il n'y a pas des anomalies cutanées (kératose folliculaire, ichtyose) ni des cils et sourcils rare ou absents.

- Syndrome de Costello :
 - Les éléments contre : Absence, de macrosomie néonatal, d'hyperlaxité-articulaire, des mains en déflexion cubitale, des traits profonds ou de papilomatose périorificielle.

Conduit à tenir

➤ Bilan biologique

- Numération formule sanguine (NFS): Anémie hypochrome microcytaire avec un taux d'hémoglobine à 9,8g/dl ; VGM : 57fl ; CCMH : 30g/dl ; Globules blanc : 10800/mm³ dont 42% de PNN 40% de lymphocyte.
- Fer sérique: 16ug/dl ; ferritine:143,2ng/ml.
- Il n'y a pas de perturbation hydroélectrolytiques ni enzymatiques hépatique et la fonction rénale est normale.
- Bilan d'hémostase: normal.
- Bilan thyroïdien: normal.

➤ Bilan radiologique

- **Radiographie du thorax** : normale.
- **Électrocardiogramme** : hypertrophie ventriculaire droite, bloc de branche droit incomplet axe de QRS à +60° positif en AVR, et PR à 12/100sec.

- **Echographie trans Thoracique (ETT)** : dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante et peu fuyant sans répercussion hémodynamique.
 - **Echo abdomino-pelvienne** : discrets Splénomégalie.
 - **Examen ophtalmologique**
 - Acuité Visuelle : œil droit : 10/10 ; œil gauche : 4/10 sous correction.
 - Fond d'Œil: choroïdose myopique.
 - Pentacam: Kératocône bilatéral, Astigmatisme.
 - **Examen ORL**
 - Audiogramme: hypoacousie bilatérale minime.
- **Etude génétique** : présence de la mutation p. Asn 308Asp (c.922 A>G) au niveau de l'exon 8 du gène PTPN11 (utilisant le séquençage de l'ADN selon sanger sur QBI 3130).

Conclusion générale

E.I âgé de 7 ans et demi, issu de parent non consanguin, né à terme, ayant comme antécédents une difficulté d'alimentation les premiers mois de vie, un discret décalage dans les acquisitions motrices, une cardiopathie congénitale type communication inter-ventriculaire minime, une bêta thalassémie hétérozygote et une orchidopexie bilatérale à l'âge de 8 ans, le diagnostic de syndrome de Noonan a été suspecté devant le syndrome dysmorphique fait de dysmorphie faciale (hypertélorisme, ptosis palpébrale, front haut, plis épicanthique, obliquité des fentes palpébrales, micrognathie et oreilles basse implantées), cou court, ptérygium colli et un écart inter-mamelonnaire ; le retard staturo-pondérale et un souffle systolique au foyer Pulmonaire, Les examens complémentaires ont objectivé un bloc de branche droit incomplet et un axe de QRS à +60° positif en AVR sur l'électrocardiogramme, une dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante à l'échographie trans thoracique, des troubles visuelles, une hypoacousie et une mutation faux-sens du gène PTPN11. L'ensemble de ces données cliniques et paracliniques nous permettent de retenir le diagnostic de syndrome de Noonan.

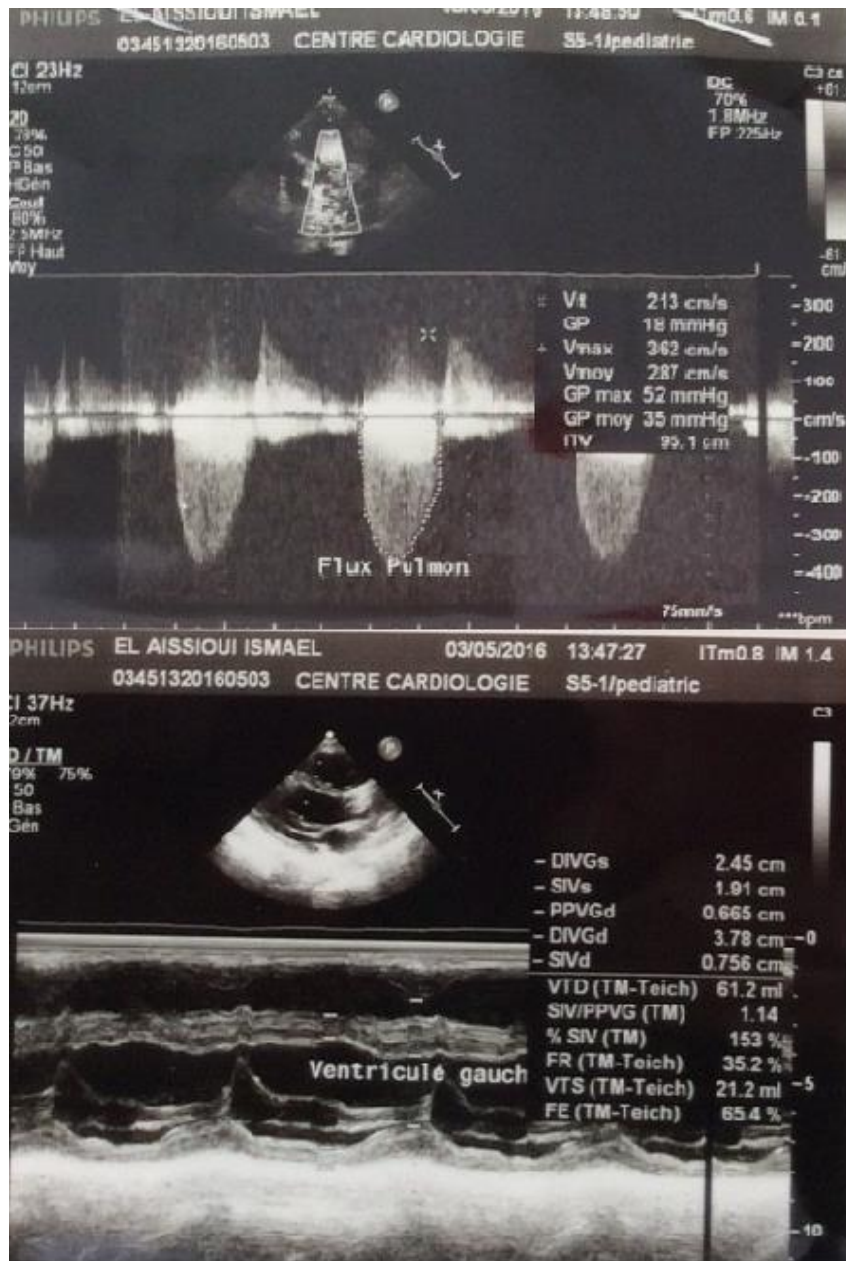


Figure 2: Echographie trans thoracique du cas n° 1 à l'âge de 10ans.

Flux pulmonaire enregistré à forte densité : l'accélération du flux pulmonaire à 3,60m/s indique un gradient maximal à 52mmHg entre le ventricule droit et l'artère pulmonaire et un gradient moyen à 35mmHg.

Evolution (thérapeutique et de suivi)

➤ Sur le plan du retard staturo-pondéral

- Le patient est sous surveillance clinique des paramètres anthropométrique en consultation pédiatrique tous les trois mois.
- Aucune cure thérapeutique de l'hormone de croissance recombinante n'a été établie (pas d'AMM au Maroc).

➤ Sur le plan cardio-vasculaire

- Il n'y a pas d'indication d'intervention chirurgicale ni d'un traitement médicamenteux.
- Le patient est sous simple surveillance clinique, électrocardiogramme et échographique une fois par an.

➤ Pour la cryptorchidie

- Le patient a bénéficié d'une orchidopexie bilatérale à l'âge de 6 ans, sans complications hémorragiques.

➤ Sur le plan ophtalmologie

- Suivi en consultation pour prise en charge des troubles visuelles tous les 6 mois.

➤ Sur le plan cognitif

- L'enfant a été adressé en consultation de pédopsychiatrie pour le suivi et prise en charge des troubles comportementaux.

Dernière consultation (à l'âge de 12 ans)

- **Sur le plan général** : Patient conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace, conjonctive normo-coloré, eupneique, état hémodynamique stable.
- **Sur le plan staturo-pondérale** : Taille : 137cm (à -1,5DS);
Poids : 28kg (à -1,5DS) ; PC : 53cm (M).
- **Sur le plan cardiaque**
 - Fréquence cardiaque à 62 bat /min.
 - A l'auscultation : Les bruits du cœur sont bien perçus, souffle systolique latéro-sternal gauche 3/6 maximum au foyer Pulmonaire.
 - Absence des signes d'insuffisance cardiaque notamment l'hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire, turgescence des veines jugulaire, œdème des membres inférieure.
 - Echographie trans thoracique (ETT): Même aspect de dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante et peu fuyant sans répercussion hémodynamique.
- **Le plan pubertaire** : enfant impubère, stade P1G1 de Tanner.
- **Sur le plan cognitif** : enfant scolarisé en CE6 primaire avec des résultats assez bien.
- **Sur le plan dysmorphique**: le même aspect dysmorphique.

Observation n°2

Identité

Enfant L.M, de sexe masculin, né le 25/01/2006, âgé de 11 ans le jour de son admission (06/03/2017), 2^{ème} d'une fratrie de 3, originaire et habitant Tanger, mutualiste (FAR).

Motif d'hospitalisation : Cardiopathie associé à un syndrome dysmorphique.

Antécédents personnels

✓ Médicaux

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine.
- Poids de naissance: 2000 g (retard de croissance intra utérine).
- Allaitement artificiel depuis la naissance.
- Diversification alimentaire à l'âge de 6 mois sans incidents.
- Notion de cyanose lors de cris avec fatigabilité lors des tétés depuis l'âge de 8 mois.
- Vaccinée selon le programme national d'immunisation.
- Difficulté d'alimentation lors des premiers mois de vie.

- Développement psychomoteur:
 - Position assise: 1 an.
 - Marche: 3 ans.
 - Langage : premier mot à 2 ans.
- Notion d'énurésie nocturne et encoprésie.
- Il n'y a pas de notion d'otite à répétition ni de notion d'allergie.
- Il n'y a pas d'antécédent de syndrome hémorragique.

✓ **Chirurgicaux**

- Il a bénéficié d'une angioplastie pour une sténose de la valve pulmonaire à l'âge de 6 ans.
- Opéré pour une cryptorchidie à l'âge de 8 ans.

Antécédent familiaux

- Il n'y a pas de notion de consanguinité.
- l'âge du père et de la mère à la naissance a été de 48 ans et 28 ans respectivement, bien portants.
- Deux sœurs âgées respectivement de 13 ans et 10 ans, bien portantes.
- Il n'y a pas de notion de maladies héréditaire ou de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 6 ans, par la découverte fortuite lors d'une consultation chez un medecin généraliste d'un syndrome dysmorphique associé à un souffle cardiaque, ce qui a motivé une consultation chez un cardiologue qui à objectivé une cardiopathie congénitale de type sténose de la valve pulmonaire ayant bénéficié d'une angioplastie de la valve pulmonaire. L'enfant fut adressé pour avis et prise en charge. Le patient a été perdu de vue jusqu'à l'âge de 11 ans.

Examen général (A l'âge de 11 ans)

- Patient conscient, bien orientée dans le temps et l'espace, Conjonctives normalement colorées.
- Fréquence respiratoire à 20cycle/min ; fréquence cardiaque 70bat/min
Tension artériel : 120/70mmHg ; Taille : 1,30cm (-2DS) ;
Poids : 23kg (-2DS).
- Dysmorphie facial combine:
 - Un hypertélorisme.
 - Un ptosis bilatéral.
 - Front haut.
 - Une obliquité en bas et en dehors des fentes palpébrales.
 - Plis epicanthique.
 - Une racine du nez saillante.

- Un philtrum aux piliers écartés et très marqué.
- Un nez à pointe épaisse.
- Une micrognathie.
- Des oreilles basses implantées en rotation postérieure.
- Hélix épais et un lobule saillant de face.
- Cou court avec un excès de peau.
- Un ptérygium colli.



Figure 3: Aspect frontal et latéral du cas n° 2 à l'âge de 12 ans montrant les caractéristiques faciales du SN.

Examen Pulmonaire

- Déformation thoracique avec un large pectus-carinatum supérieur et pectus-excavatum inférieur avec écart inter-mamillaire.
- Auscultation pulmonaire: normale.

Examen cardiovasculaire

- Fréquence cardiaque: 70 bat/min ; Tension artérielle: 120/70 mmHg.
- Choc de pointe en place.
- Frémissement systolique au niveau du foyer pulmonaire.
- Auscultation cardiaque : les bruits du cœur sont bien perçus, souffle systolique latéro-sternal gauche 4/6 maximum au foyer pulmonaire.
- Pouls périphériques présents et symétriques.

Examen Abdominal

- Abdomen souple, respire normalement, il n'a pas de masse palpable ni d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Examen cutané /pharynx

- Examen cutané:
 - Il n'y a pas de kératose ni ichtyose.
 - Il n'y a pas de tache café au lait.
 - Il n'y a pas de hyperpigmentation diffuse.
 - Il n'y a pas de lymphœdème.

- Examen des phanères :
 - Il n'y a pas de hypertrichose.
 - Il n'y a pas de kératose folliculaire.
 - Il n'y a pas d'Anomalie des sourcils.
 - Cheveux de type noir fonce sans cassure anormale.

Examen musculo-articulaire

- Il n'y a pas de scoliose ni de cubitus valgus.
- Absence d'hyperlaxité articulaire.
- Doigt large a bouts carré.
- Articulations libres.
- Signe du tabouret négatif.
- Il n'y a pas d'épanchement articulaire ni de douleur à la palpation des métaphyses.

Examen des organes génitaux externe

- OGE de type masculin, testicule en place, verge de petite taille, cicatrice d'intervention (orchidopexie).

Examen neurologique

- Marche normale.
- Force musculaire conservée.
- Pas de déficit sensitif ni moteur.
- Reflexe ostéo-tendineux: normaux.

Examen des aires ganglionnaires: les aires ganglionnaires sont libres.

Examen de la cavité buccal

- Etat buccodentaire : présence de carie dentaire.
- Absence de trouble de dentition.

Conclusion clinique

Enfant âgé de 11 ans, issu de parent non consanguins, né à terme avec un faible poids de naissance ayant comme antécédents une difficulté d'alimentation les premiers jours de vie, un retard de l'âge de la marche, une cardiopathie congénitale type sténose pulmonaire traité par angioplastie à l'âge de 6 ans et opéré pour une cryptorchidie droite à l'âge de 8 ans chez qui l'examen clinique trouve un syndrome dysmorphique fait de dysmorphie faciale (hypertélorisme, ptosis bilatéral, front haut, obliquité des fentes palpébrales, plis epicanthique, micrognathie, oreilles basses implantées), de ptérygium colli, d'écart inter-mamelonnaire et de déformation thoracique type de pectus-carinatum et pectus-excavatum inférieur, un retard staturo-pondéral estimé à (-2DS) et un souffle systolique au foyer pulmonaire.

Conduite à tenir

➤ **Bilan biologique**

- Hémogramme et taux de Plaquette : normaux.
- Il n'y a pas de perturbation hydro électrolytiques ni enzymatiques hépatique et la fonction rénale est normale.
- Bilan d'hémostase: normal.
- Bilan thyroïdien: normal.

- IGF-1 : 59.4ng /ml (Valeur usuelle : 37- 459).

➤ **Bilan radiologique**

- **Radiographie du thorax (face) :** normale
- **Electrocardiogramme:** hypertrophie du ventricule gauche minime.
- **Echographie trans thoracique:** sténose de l'artère pulmonaire, modéré à moyenne résiduelle avec composante supravulvaire.
- **Echo abdominopelvienne:** normale.
- **L'imagerie par résonance magnétique cérébral et médullaire :** normale.
- **Panoramique dentaire:** normale.
- **Age osseux:** 10 ans.

➤ **Examen ophtalmologique:** myopie a -2,5 bilatérale.

➤ **Examen ORL:** audiogramme à la limite de la normal.

➤ **Etude génétique:** Une anomalie moléculaire a pu être identifiée; il s'agit d'une transversion T>G en position 184 (exon 3) du gène PTPN11 conduisant à une mutation faux-sens p.Tyr62Asp.

Conclusion générale

Enfant âgé de 11 ans, issu de parent non consanguin, né à terme avec un faible poids de naissance ayant comme antécédent une difficulté d'alimentation les premiers jours de vie, un retard de l'âge de la marche, une cardiopathie congénitale type sténose pulmonaire traité par angioplastie à l'âge de 6 ans et opéré pour une cryptorchidie droite à l'âge de 8 ans chez qui l'examen clinique trouve un syndrome dysmorphique fait de dysmorphie faciale (hypertélorisme, ptosis bilatéral, front haut, obliquité des fentes palpébrales, plis epicanthique, micrognathie, oreilles basses implantées), de ptérygium colli, d'écart inter-mamelonnaire et de déformation thoracique type de pectus-carinatum et pectus-excavatum inférieur, un retard staturo-pondéral estimé à (-2DS) et un souffle systolique au foyer pulmonaire. Les examens complémentaires ont objectivé une hypertrophie du ventricule gauche à l'ECG, une sténose de l'artère pulmonaire à l'ETT, une myopie bilatéral et une mutation de type faux-sens du gène PTPN11. L'ensemble de ces données cliniques et paraclinique nous permettent de retenir le diagnostic de syndrome de Noonan.

Evolution (thérapeutique et de suivi)

➤ Sur le plan du retard staturo-pondéral

- Le patient est sous surveillance clinique des paramètres anthropométrique en consultation pédiatrique tous les trois mois.
- Aucune cure thérapeutique de l'hormone de croissance recombinante n'a été établie (pas d'AMM au Maroc).

➤ Sur le plan cardio-vasculaire

- L'enfant a bénéficié d'une angioplastie de la valve pulmonaire à l'âge de 6 ans, sans complications hémorragiques.
- Le patient est sous simple surveillance clinique, électrocardiogramme et échographique.

➤ Pour la cryptorchidie

- Le patient a bénéficié d'une orchidopexie du testicule droit à l'âge de 8 ans.

➤ Sur le plan ophtalmologie

- Suivi en consultation ophtalmologie tous les 6 mois.

➤ Sur le plan cognitif

- L'enfant a été adressé en consultation de pédopsychiatrie pour prise en charge.

Dernière consultation (à l'âge de 12 ans et demi)

- **Sur le plan général :** Patient conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace, conjonctive normo-coloré, fréquence respiratoire: 30 cycles/min.
- **Sur le plan staturo-pondérale:** Taille: 133cm (à -2 DS);
Poids: 30kg (à -1,5 DS).
- **Sur le plan cardiaque**
 - Fréquence cardiaque à 70 bat /min.
 - A l'auscultation: Les bruits du cœur bien perçus, souffle systolique latéro-sternal gauche 4/6 maximum au foyer Pulmonaire.
 - Absence des signes d'insuffisance cardiaque droit notamment d'hépatomégalie, de reflux hépato-jugulaire, de turgescence des veines jugulaire ni d'œdème des membres inférieure.
- **Le plan pubertaire:** enfant impubère, absence de développement des caractères sexuel au stade P1G1 de Tanner.
- **Sur le plan cognitif:** enfant scolarisé en CE5 avec des résultats médiocre.

Observation N°3

Identité

W.C, de sexe féminin, née le 18/06/2004, âgée de 12 ans le jour de son admission (02/03/2017), 3^{ème} d'une fratrie de 4, originaire et habitante Rabat, mutualiste (FAR).

Motif de consultation: Cardiopathie associé à un syndrome dysmorphique.

Antécédents personnels

✓ Médicaux

- Grossesse bien suivie, menée à terme.
- Accouchement par voie basse avec une bonne adaptation à la vie extra utérine.
- Poids de naissance: 4000 g.
- Notion de fatigabilité et de dyspnée lors des tétées.
- Diversification alimentaire à l'âge 6 mois sans incidents.
- Vaccination à jour selon le programme national d'immunisation.
- Il n'y a pas de notion de retard de l'acquisition psychomotrice.
- Suivie pour cardiopathie congénitale type dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante associée à une communication inter-auriculaire depuis l'âge de 8 mois.
- Notion d'hémorroïdes depuis 2 ans prévus pour acte chirurgicale.
- Notion de rhinite allergique.

- Il n'y a pas de notion d'otite à répétitions.
- Absence d'antécédent de syndrome hémorragique.

✓ **Chirurgicaux:** jamais opéré.

Antécédent familiaux

- Notion de consanguinité de premier degré.
- Deux frères âgés respectivement de 17 ans et 13 ans biens portants.
Une sœur âgée de 24 ans bien portante.
- Il n'y a pas d'antécédents familiaux de maladies héréditaires ni de cas similaire dans la famille.

Histoire de la maladie

Le début de la symptomatologie remonte à l'âge de 2 mois par la constatation par la mère d'une fatigabilité lors de tété, d'une cyanose et une dyspnée ce qui à motivé une consultation aux urgences pédiatriques où le diagnostic de cardiopathie congénitale type de communication inter-auriculaire associe à une dysplasie de la valve pulmonaire a été retenu n'ayant nécessité qu'une simple surveillance annuelle. À l'âge de 10 ans lors d'une consultation pédiatrique pour un syndrome fébrile le médecin a constaté un syndrome dysmorphique et un retard statural. L'enfant fut adressé à notre consultation pour avis et prise en charge.

Discussion diagnostics

- ❖ Devant le syndrome dysmorphique associé à une cardiopathie congénitale on a évoqué:
 - Maladies chromosomiques : Syndrome de Turner.

- Syndrome de Noonan.
- Syndrome de Leopard.
 - Les éléments contre : Absence de lentigines et de surdité.
- Syndrome Cardio-facio-cutané.
 - Les éléments contre : il n'a pas des anomalies cutanées (kératose folliculaire, ichtyose) ni des cils et sourcils rare ou absents.
- Syndrome de Costello.
 - Les éléments contre : Absence de macrosomie néonatal, d'hyperlaxité-articulaire, des mains en déflexion cubitale, des traits profonds ou de papilomatose péri-orificielle.

Examen général

- Patiente consciente, bien orientée dans le temps et l'espace, conjonctives normalement colorées.
- Fréquence respiratoire : 20 cycles/min ;
Fréquence cardiaque: 66 bat/min, Poids : 40kg (M) ;
Taille : 1,40 m (-2DS).
- Dysmorphie faciale combine :
 - Un hypertélorisme.
 - Un ptosis palpebral du côté droit.
 - Fentes palpébrales anti mongoloïdes.
 - Une racine du nez saillante.

- Un philtrum aux piliers écartés et très marqué.
- Un nez à pointe épaisse.
- Une micrognathie.
- Des oreilles basses implantées en rotation postérieure.
- Cou court.
- Ptérygium colli.



Figure 4: Aspect frontal et latéral du cas n° 3 à l'âge de 14 ans montrant les caractéristiques faciales du SN

Examen Pulmonaire

- Ecartement inter-mamillaire.
- Auscultation pleuro-pulmonaire: les murmures vésiculaires sont bien perçus, absence de syndrome d'épanchement pleural.

Examen cardiovasculaire

- Tension artérielle: 120/70mmHg, fréquence cardiaque: 66bat/min.
- Choc de pointe en place.
- Frémissement à la palpation au creux sus-sternal.
- Auscultation cardiaque: les bruits du cœur B1 et B2 bien perçus, souffle systolique éjectionnel 4/6 maximum au foyer pulmonaire.
- Pouls périphériques sont présents et symétrique.

Examen Abdominal

- Abdomen souple, respire normalement, absence d'hépatomégalie ni de splénomégalie.

Examen cutané /phanère: normale

Examen musculo-articulaire

- Il n'y a pas de scoliose ni de cubitus valgus.
- Absence d'hyperlaxité articulaire.
- Doigt large a bouts carré.
- Articulations libres.
- Signe du tabouret négatif.

- Il n'y a pas d'épanchement articulaire ni de douleur à la palpation des métaphyses.

Examen neurologique

- Marche normale.
- Force musculaire conservée.
- Il n'y a pas de déficit sensitif ni moteur.

Examen des aires ganglionnaires: les aires ganglionnaires sont libres.

Examen de la cavité buccal: Bonne état buccodentaire.

Examen uro-génitale : stade P1S2 de Tanner.

Conclusion clinique

Enfant âgé de 12 ans et demi, issue de parent consanguins, né à terme, ayant comme antécédents une cardiopathie congénitale de type sténose de valve pulmonaire associée à une communication inter ventriculaire, chez qui l'examen clinique trouve un syndrome dysmorphie fait de dysmorphie faciale (hypertélorisme, ptosis palpébral droit, obliquité des fentes palpébrale, micrognathie), cou court, implantation basse des oreilles et des cheveux, écart inter-mamelonnaire et un souffle systolique éjectionnel 4/6 maximum au foyer pulmonaire.

Conduite à tenir

➤ Bilan Biologique

- Hémogramme: normal.
- Bilan d'hémostase: normal.

- Il n'y a pas de perturbation hydro électrolytiques ni enzymatiques hépatique
- La fonction rénale : normale.
- **ECG:** axe de QRS à +60°, un PR à 12/100sec, hypertrophie de ventricule droite exclusive avec onde S persistantes en V5 V6 et bloc de branche droit incomplet.
- **Bilan radiologique**
 - **Radiographie du thorax: normale.**
 - **ETT:** dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante, avec une dilatation ovoïde post-sténotique du tronc de l'artère pulmonaire gauche et un shunt gauche-droit par une CIA ostium secundum haute de 14mm, sans dilatation franche des cavités droites.
 - **Echo abdominopelvienne: normale.**
 - **Age osseux: 11 ans.**
- **Examen ophtalmologique:** hypermétropie, astigmatisme myopiques sous correction.
- **Examen ORL:** normal.
- **Etude génétique**
 - Caryotype 46XX, 16qh+ variant commun sans incidence phénotypique.
 - Une anomalie moléculaire a pu être identifiée; il s'agit d'une transition A>G en position 188 (exon 3) du gène PTPN11 conduisant à une mutation faux-sens p.Tyr63Cys.

Conclusion générale

Patiente âgée de 12 ans et demi, issue de parent consanguin, née à terme, ayant comme antécédents une cardiopathie congénitale de type sténose de la valve pulmonaire associé à une communication inter ventriculaire, chez qui l'examen clinique trouve un syndrome dysmorphique fait de dysmorphie faciale (hypertélorisme, ptosis palpébral droit, obliquité des fentes palpébrale, micrognathie), cou court, implantation basse des oreilles et des cheveux, écart inter-mamelonnaire et un souffle systolique éjectionnel 4/6 maximum au foyer pulmonaire. Les examens complémentaires ont objectivé une dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante associé à une communication inter auriculaire, des troubles visuelles, un caryotype normal et une mutation du gène PTPN11. L'ensemble de ces données cliniques et paracliniques nous permettent de retenir le diagnostic de syndrome de Noonan.

Evolution (thérapeutique et de suivi)

➤ Sur le plan du retard staturo-pondéral

- La patiente est sous surveillance des paramètres anthropométrique tous les trois mois en consultation pédiatrique.
- Aucune cure thérapeutique de l'hormone de croissance recombinante n'a été établie (pas d'AMM au Maroc).

➤ Sur le plan cardio-vasculaire

- Le patient est sous simple surveillance clinique, électrocardiogramme et échographique une fois par an.

➤ Sur le plan ophtalmologie

- Suivie en consultation pour les troubles visuelles tous les 6 mois.

➤ Sur le plan de proctologie

- Notion d'hémorroïdessous traitement médicale.

Dernière consultation (à l'âge de 14 ans)

- **Sur le plan général:** Patiente consciente, bien orientée dans le temps et dans l'espace, conjonctives normo-colorées, eupneique, état hémodynamique stable.
- **Sur le plan staturo-pondérale:** Taille: 155cm (à -1,5DS), Poids: 50kg (M).
- **Sur le plan cardiaque**
 - Fréquence cardiaque à 75 bat /min.
 - A l'auscultation: Les bruits du cœur bien perçus, souffle systolique latéro-sternal gauche 3/6 maximum au foyer Pulmonaire.
 - Absence des signes d'insuffisance cardiaque droit notamment l'hépatomégalie, reflux hépato-jugulaire, turgescence des veines jugulaire, œdème des membres inférieure.
 - ECG: axe de QRS à +60°, un PR à 16/100sec, hypertrophie de ventricule droite exclusive avec onde S persistantes en V5 V6 et bloc de branche droit incomplet.
 - ETT: dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante, avec une dilatation ovoïde post-sténotique du tronc de l'artère pulmonaire gauche et un shunt gauche-droit par une CIA ostium secundum haute de 12mm, sans dilatation franche des cavités droites (il était de 1cm et dilatant modérément le ventricule droite en 2010).
- **Le plan pubertaire:** ménarche à l'âge de 13 ans.
- **Sur le plan cognitif:** scolarisé en 2ème année collège, avec des résultats assez bien.

VI. Tableau récapitulatif des observations cliniques.

Tableau I: Principales caractéristiques cliniques des trois observations

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Sexe	M	M	F
Age de diagnostique	7ans et demi	11ans	12ans et demi
Motifs d'hospitalisation	dysmorphie/ cardiopathie	Cardiopathie/ Dysmorphie	Cardiopathie
Consanguinité	-	-	+
ATCD familiaux	-	-	-
Facies caractéristique	+	+	+
Cou court	+	+	+
Ptérygium-colli	+	+	-
Cardiopathie (sténose pulmonaire)	+	+	+
Petite taille	+	+	+
Déformation thoracique	-	+	-
Ecart inter mamelonnaire	+	+	+
Cryptorchidie	+	+	
Lymphoedème	-	-	-
Taches café au lait	-	-	-
Lentigines	-	-	-
Naevi multiples	+	-	-
Difficulté d'apprentissage	+	+/-	-
Syndrome hémorragique	-	-	-

Tableau II: Principales caractéristiques paraclinique des trois observations.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Examen ophtalmologique	Astigmatisme, Choroïdose myopique, Kératocône bilatéral	Myopie a -2,5	Hypermétropie, Astigmatisme myopique
Examen ORL (audiogramme)	Hypoacousie bilatéral minime	À la limite de la normal	Normal
ECG	Hypertrophie du ventricule droit, Bloc de branche droit incomplet, QRS à +60°	Hypertrophie du ventricule gauche minime	Hypertrophie du ventricule droit, Bloc de branche droit incomplet, QRS à +60°
Echographie trans thoracique	Dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante	Sténose de l'artère pulmonaire	Dysplasie valvulaire pulmonaire modérément sténosante
Echographie abdominal	Discret splénomégalie	Normal	Normal
Caryotype	Normal	Normal	Normale
Test génétique	Mutation du gène PTPN11	Mutation du gène PTPN11	Mutation du gène PTPN11



DISCUSSION

I. HISTORIQUE

Le premier cas publié suspect de SN a été décrit par Koblinsky en 1883 [1].

Ullrich en 1930 décrivit une série de plusieurs patients garçons et filles, qui présentaient un retard de croissance et un ptérygium colli [2]. Indépendamment, Turner en 1838 décrivit une fille présentant les mêmes symptômes ainsi qu'une absence de développement des caractères sexuels secondaires [3] ce syndrome fut appelé Sd de Bonnevie-Ullrich.

En 1959, les progrès de la cytogénétique permirent de démontrer que parmi des patients atteints de ce syndrome, certaines étaient porteuses d'une aneuploïdie: 45, X. La maladie fut renommée syndrome de Turner.

Il apparaissait néanmoins que certaines filles avaient un caryotype normal et qu'Ullrich avait initialement décrit des garçons atteints de ce syndrome [2].

En 1962 à la Midwest Society of Pediatric Research, Noonan et Ehmke décrivirent une série de 09 patients, garçons et filles, présentant une sténose valvulaire pulmonaire et des traits caractéristique du Sd de Turner.

Le terme « Syndrome de Noonan » fut utilisé pour la première fois par Optiz en 1965 pour un patient présentant ce phénotype.

En 1968, **Jacqueline Noonan** (cardiologue pédiatre) publia une série de 19 patients présentant des particularités morphologiques communes et une malformation cardiaque [4]. Parmi eux 17 étaient porteurs d'une sténose valvulaire pulmonaire et deux d'un canal artériel persistant. Les traits morphologique étaient proches de ceux rencontrés dans le syndrome de Turner, lié à l'aneuploïdie 45, X: lymphoedème des mains et des pieds en période néonatale, petite taille, anomalie du sternum, cou court, implantation basse des

cheveux, testicules hauts chez les garçons et dysmorphie évocatrice (hypertélorisme, fentes palpébrales, anti mongoloïdes, oreilles basse implantées en rotation postérieure). Le caryotype était normal et les deux sexes étaient atteints.

Le syndrome de Noonan fut inclus en 1972 dans la référence Mendelian Inheritance In Man (MIM) le victor Mc kusick.

II. GENETIQUE ET PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME DE NOONAN

Le phénotype clinique de SN résulte de mutations de la lignée germinale dans des gènes codant pour des protéines qui interagissent au sein de la voie RAS/MAPK (sarcome du rat / mitogen-activated protein kinase). La signalisation de la voie RAS/MAPK (figure 5) est cruciale pour de nombreuses fonctions cellulaires, y compris la régulation du cycle cellulaire, la prolifération, la différenciation, la survie et la mort cellulaires [15,16]. Elle permet de transmettre des signaux de la membrane jusqu'au noyau afin d'induire des réponses cellulaires.

Jusqu'à présent, il a été prouvé que plusieurs gènes sont impliqués dans la perturbation du signal de transduction à travers la voie RAS-MAP Kinase et la manifestation du syndrome de Noonan. Le premier gène décrit était PTPN11 (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11), suivi par SOS1 (Son of Sevenless 1), RAF1 (v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog 1), KRAS (kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog), BRAF (V-Raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1), NRAS (neuroblastoma RAS viral oncogene homolog), MAP2K1 (mitogen-activated protein kinase kinase 2) et

RIT1 (Ric-like protein without Caax motif 1), et récemment SOS2, LZTR1 (leucine-zipper-like transcription regulator 1) et A2ML1 (a-2-macroglobulin like-1), entre autres. Le gène PTPN11 code la protéine SHP2 (Scr homology region 2-domain phosphatase 2) qui est responsable du contrôle de plusieurs processus de développement [17].

Pratiquement, toutes les mutations identifiées dans le SN sont des substitutions nucléotidiques de type faux-sens, dominantes qui modifient l'activité de protéine SHP2 et conduisant à l'activation excessive et/ou mal régulée de la voie RAS /MAPK, dans le sens d'un gain-de-fonction.

Dans ce chapitre, nous décrirons dans un premier temps les différentes protéines impliquées dans la voie de signalisation RAS/MAPK. Puis, nous préciserons les anomalies génétiques retrouvées dans le syndrome de Noonan.

A. La voie de signalisation des RAS/MAPK

Les protéines RAS sont les membres fondateurs de la superfamille RAS des petites protéines G monomériques à activité guanosine triphosphate hydrolase (GTPase). Cette superfamille est constituée de 150 membres chez l'homme répartis dans 5 branches principales en fonction de leur similarité de séquence et de fonction : RAS, Rho, Rab, Ran et Arf [18].

Les protéines RAS sont des modulateurs sophistiqués de processus cellulaires divers et complexes. Ils constituent des médiateurs essentiels pour de nombreuses voies de signalisation relayant à l'intérieur de la cellule, à partir de récepteurs de surface cellulaires.

Il existe 3 principales isoformes de RAS qui partagent 85% de leur séquence d'acides aminés: Harvey-RAS (HRAS), Kirsten-RAS (KRAS) et

Neuroblastoma-RAS (NRAS). Ces 3 isoformes sont exprimées de manière ubiquitaire, KRAS étant exprimé pratiquement dans tous les tissus. Des modèles murins ont montré que HRAS et NRAS n'interviennent pas dans le développement alors que KRAS est essentiel [19].

Des mutations de RAS (Rat sarcoma) sont retrouvées dans de nombreuses tumeurs chez l'homme [15]. Un autre aspect important de ces protéines est leur implication dans les processus neuronaux comme les apprentissages, la mémoire et la plasticité synaptique [20, 21].

Il est maintenant établi que le syndrome de Noonan, appartient à la famille des maladies de la voie RAS.

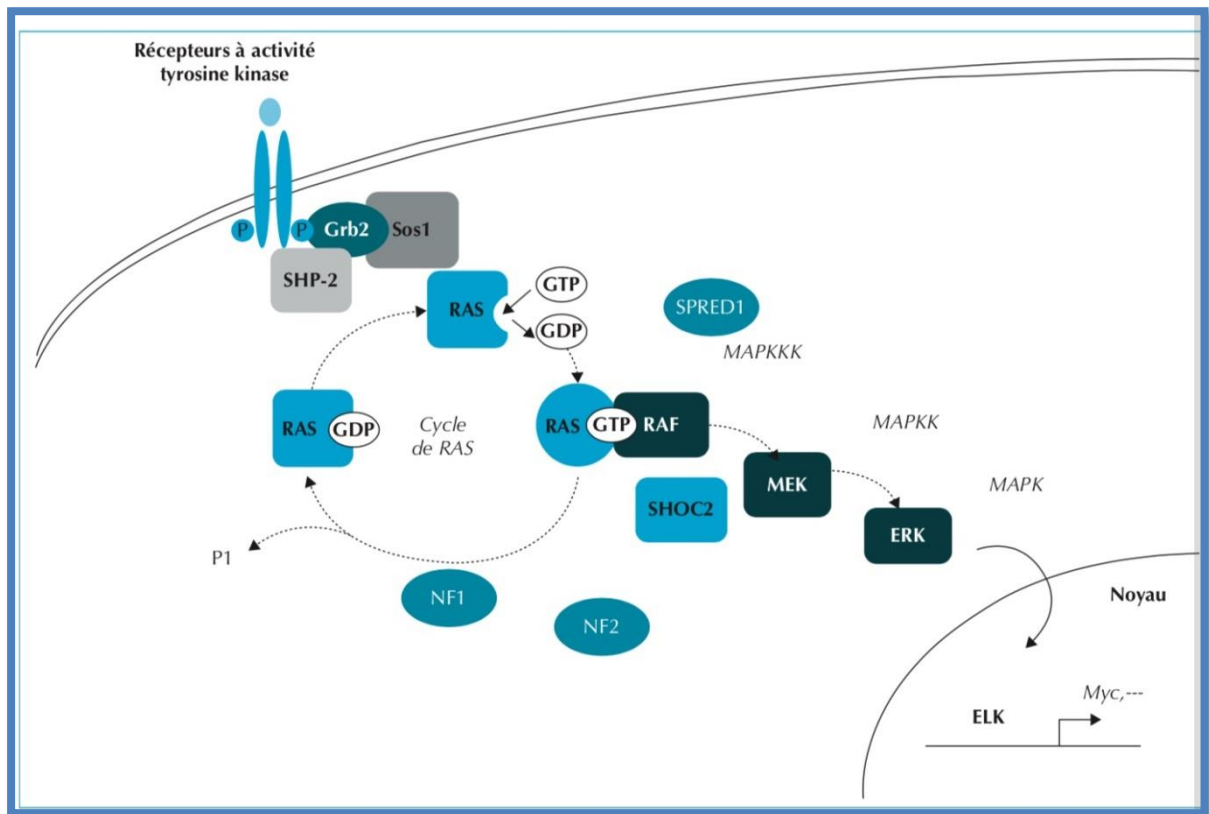


Figure 5: La voie RAS, Les protéines impliquées dans les SN et apparentées figurent dans ce schéma simplifié [22].

La première étape de signalisation est l'activation de récepteurs tyrosine kinase membranaires par des facteurs de croissance EGF (Epidermal Growth Factor), VEGF (vascular endothelial growth factor) et IGF-1 (insulin-like growth factor). La liaison des facteurs de croissance aux récepteurs à activité tyrosine kinase entraîne la dimérisation des récepteurs, modifiant ainsi leur conformation, ce qui aboutit à l'activation des domaines kinases de leur partie intracellulaire et à l'autophosphorylation de leurs résidus tyrosine. Les tyrosines phosphorylées des récepteurs activés servent de sites de reconnaissance pour les domaines SH2 de nombreuses protéines, à l'origine de l'activation de plusieurs voies de signalisation, parmi lesquelles la voie menant à l'activation de RAS.

Après l'activation du récepteur, des médiateurs intracellulaires vont être recrutés, dont GRB-2 (Growth factor Receptor Binding protein-2), SOS1 et SHP2. La première étape est le recrutement du complexe GRB2/SOS1 et l'activation d'une protéine de la famille RAS.

Les protéines RAS (HRAS, NRAS, KRAS) sont des protéines sous membranaires à activité GTPase. La forme active des protéines RAS est liée au GTP (guanosine-Tri-Phosphate). Elle est inactivée par l'hydrolyse du GTP en GDP (guanosine-Di-Phosphate) et réactivée par l'échange du GDP contre un GTP. Les protéines Ras sont activées par un facteur d'échange GNEF (Guanine Nucleotide Exchange Factor) qui dissocie le GDP ce qui favorise le remplacement par du GTP, beaucoup plus abondant dans le cytoplasme. Cette activité GTPasique est toutefois accélérée par des protéines appelées GAP (protéines activatrices de GTPase).

SOS1 est le facteur d'échange majeur capable de remplacer le GDP par du GTP et donc d'activer RAS. Associé à la protéine adaptatrice GRB-2 qui porte un domaine SH2 (SH2 domain containing protein), SOS1 est recruté à la membrane et ainsi activé par les phosphotyrosines présentes sur l'extrémité intracellulaire des récepteurs tyrosine kinase activés.

La neurofibromine, une protéine codée par le gène NF1 (Neurofibromatose de type 1), est une protéine à activité GTPasique qui accélère l'inactivation de RAS en favorisant l'hydrolyse du GTP. La protéine SHP2, codée par le gène PTPN11 est également recrutée par GRB2. Elle ralentit l'inactivation de RAS-GTP en interférant avec l'action de la neurofibromine.

Une fois activé, RAS active plusieurs voies de signalisation dont celles des MAPK. RAS recrute à la membrane des protéines de la famille RAF (ARAF, BRAF, RAF1). L'association de RAS avec ces protéines déclenche leur activation. Les protéines de la famille RAF sont des MAP kinases kinases kinases (MAPKKK) qui activent les MAP kinases kinases (MAPKK) MEK1 et MEK2 (MAPK Erk Kinase). Les protéines MEK activent à leur tour les MAP kinases ERK1 et ERK2 (Extracellular signal-regulated kinase). Une fois phosphorylé, ERK migre dans le noyau et permet l'activation de certains facteurs de transcription et l'expression de plusieurs gènes.

La voie des MAPK joue un rôle essentiel dans la prolifération cellulaire, la différenciation, la mobilité et l'apoptose. De nombreuses boucles de rétrocontrôle assurent la stabilité de la cascade [23,24].

B. Approche historique des gènes impliqués

Environ 20% des patients testés n'ont pas de mutation identifiable dans l'un des gènes connus, suggérant que des gènes supplémentaires sont impliqués [25]. Un certain nombre de gènes candidats pour les SN ont été identifiés en utilisant des technologies à haut débit telles que le séquençage de l'exome et attendent une évaluation plus poussée avant que leur rôle dans les SN puisse être confirmé [25].

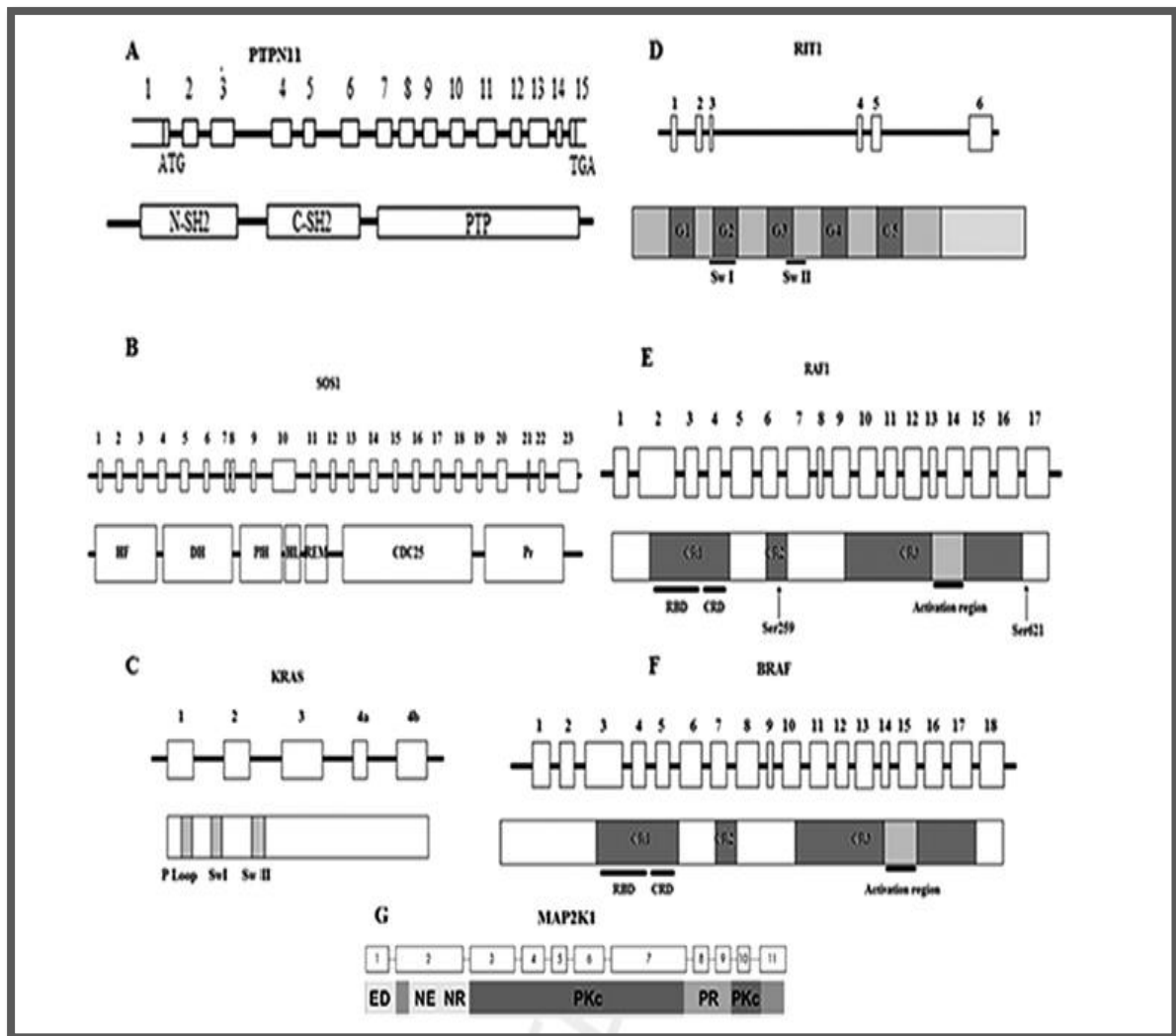


Figure 6: Organisation structurale des gènes et leurs domaines impliqués dans le syndrome de Noonan [26].

A. Exons de PTPN11 et domaines SHP-2 ; **B.** Exons et domaines codant pour SOS1 ; **C.** Exons et domaines de codage de KRAS ; **D.** Exons et domaines de codage RIT1 ; **E.** Les exons et les domaines codant pour RAF1 avec la localisation des résidus Ser259 et Ser621 sont essentiels pour l'auto-inhibition de RAF1 ; **F.** Exons et domaines de codage BRAF ; **G.** Exons et domaines de codage MAP2K1.

1. Gène PTPN11

En 1994, Jamieson et al. Réalisent une analyse de liaison pangénomique dans une famille hollandaise comprenant 8 sujets atteints de SN sur 3 générations. Ils localisent un gène du SN, dans un segment de 14 cM, sur le chromosome 12, en 12q22-qter. Ce résultat est confirmé par l'étude de 20 familles plus petites, originaires de Grande Bretagne ou de Hollande, touchées sur 2 générations. Seule une petite famille ne permet pas de confirmer la région d'intérêt tendant à prouver une hétérogénéité génétique dans le SN [27].

En 1998, Legius et al. Réalisent à leur tour une étude de liaison dans une grande famille belge atteinte sur 4 générations avec des phénotypes SN et des tableaux de syndrome Cardio-Facio-Cutané (CFC). Ils retrouvent une région d'intérêt localisée en 12q24 et limitent l'intervalle à 5 cM. Ils concluent au fait que les 2 syndromes résultent d'une expression variable de la même anomalie génétique [28].

En 2001, une approche par gène candidat a permis de mettre en évidence des mutations au niveau du gène PTPN11, situé dans le locus d'intérêt, est identifié comme le gène majeur du SN par l'équipe de Tartaglia et al. Les premiers résultats sont confirmés par la même équipe un an plus tard dans une plus grande cohorte où des mutations faux-sens de PTPN11 sont retrouvées dans 40 à 50% des cas de SN [29, 30].

Les études ultérieures ont retrouvé une fréquence des mutations de PTPN11 chez 33 à 40% des patients SN. [31-34] Une étude retrouve un pourcentage de détection de 60% soulignant que les critères d'inclusion et le recrutement peuvent faire varier la fréquence [35].

Au niveau génomique, PTPN11 s'étend sur 91 kb, et est formé de 16 exons.

L'exon 16 est le plus étendu et n'est pas traduit (figure 7). Le transcrit est composé de 6282bp et code pour la tyrosine phosphatase SHP2 qui joue un rôle majeur dans la voie de signalisation de RAS. Les mutations de PTPN11 entraînent une augmentation de l'activité de Shp2 et une activation de la voie Ras/MAPK.

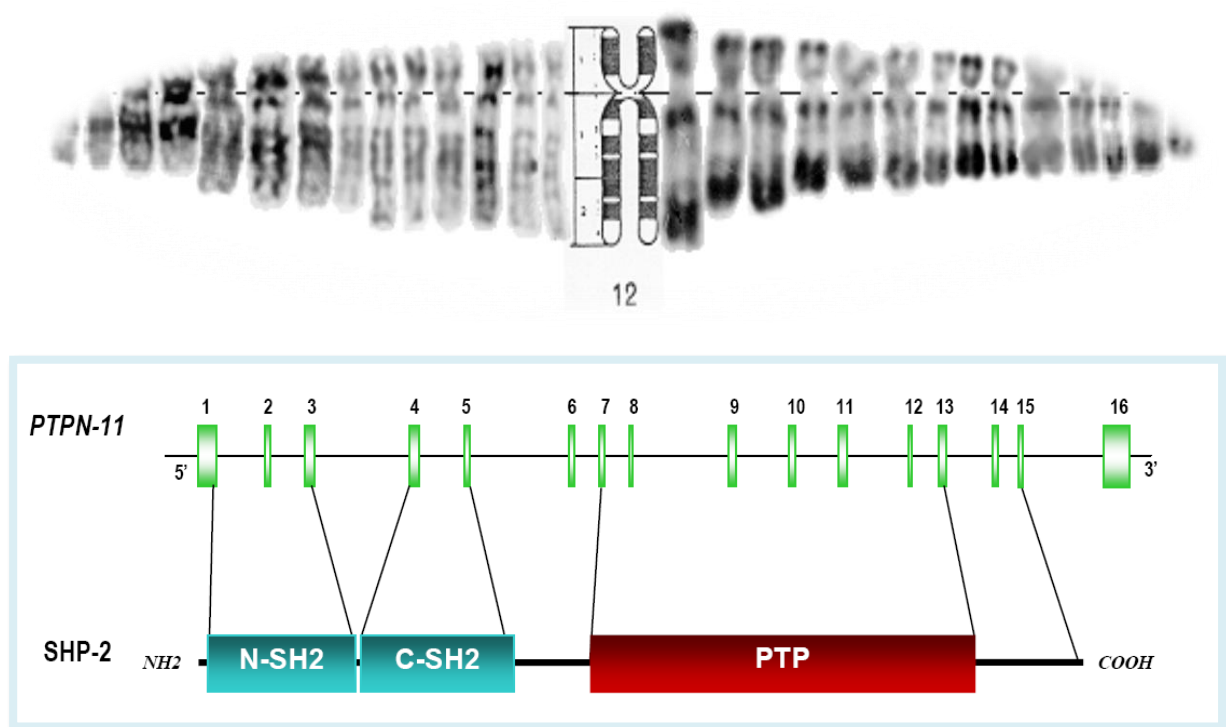


Figure 7: Représentation de l'enchaînement des exons et des introns de PTPN11, avec leurs domaines protéiques correspondant au niveau de SHP2 [36].

❖ La protéine SHP2

Le gène PTPN11 code pour SHP2, protéine de 593 résidus de la petite famille des tyrosines phosphatases contenant des domaines SH2, qui ont pour fonction la transduction de messages intracellulaire. SHP2 est exprimé de façon ubiquitaire et joue un rôle important lors du développement embryonnaire, lors de la phase initiale de la gastrulation, [18] de la formation des membres, [19] de l'hématopoïèse [20] et de la formation des valves cardiaques semi lunaires [21].

La structure de la protéine est composée de deux domaines SH2 en position amino-terminal (N-SH2 et C-SH2), d'un domaine catalytique (PTP), et d'une queue carboxy-terminal riche en proline contenant deux sites de phosphorylation de tyrosine (figures 7 et 8a). Les études cristallographiques montrent une interaction physique entre les domaines N-SH2 et PTP ce qui permet la liaison aux cible contenant les phosphotyrosines. Une fois cette liaison effectuée, le domaine N-SH2 effectuerait un changement conformationnel mettant fin à l'interaction avec le domaine PTP et permettant la libération du site catalytique. [23] Les domaines SH2 sont connus pour se lier aux récepteurs membranaires de type tyrosine kinase, spécifiques de certains facteurs de croissance.

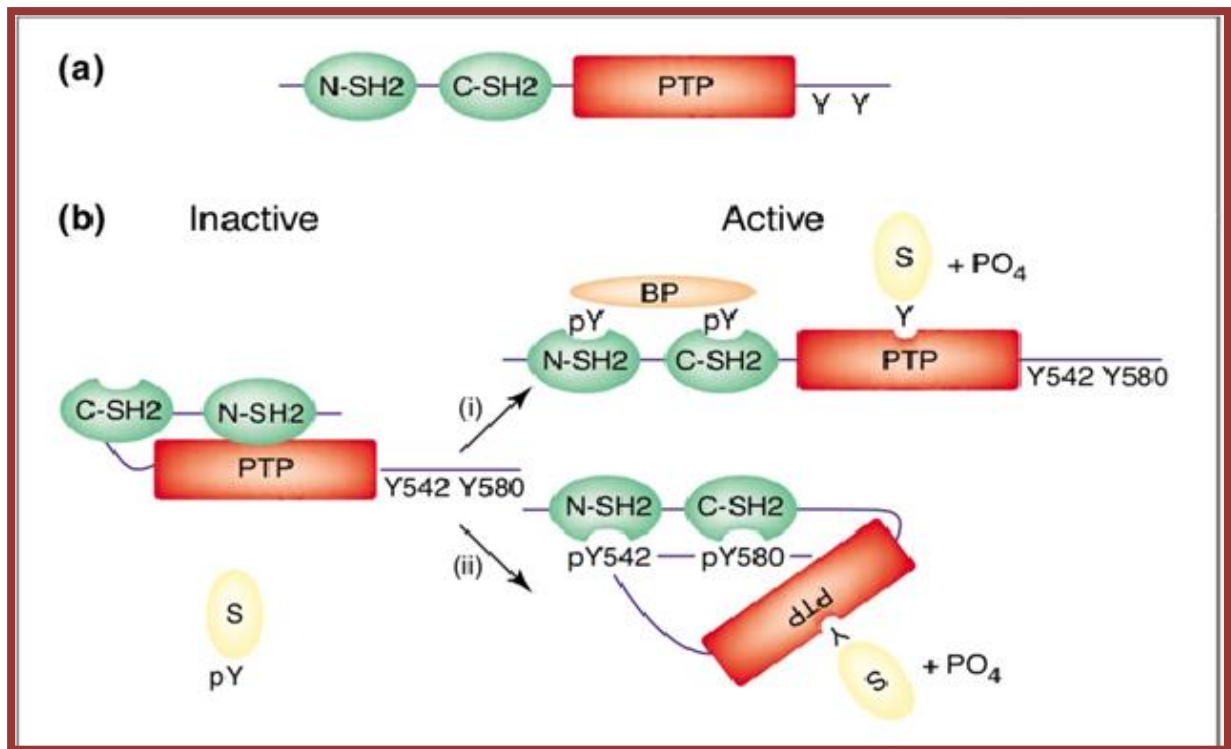


Figure 8: (a) structure de SHP2 indiquant les domaines SH2, le domaine de la protéine-tyrosine phosphatase catalytique et la queue C-terminale. (b) régulation de SHP2 à l'état basal et la forme active.

A l'état basal le domaine N-SH2 masque le site catalytique et SHP2 est inactif. IL existe deux mécanismes d'activation [22]:

- i. Une protéine activatrice se lie aux domaines SH2 par l'intermédiaire de ses résidus phosphotyrosyl. Le site catalytique est libéré et SHP2 peut déphosphoryler son substrat.
- ii. Les deux tyrosines du domaine C-terminal sont phosphorylées et se lient aux domaines SH2, le site catalytique est libéré et SHP2 peut déphosphoryler son substrat.

Le rôle précis de SHP2 est encore mal compris. Il joue un rôle de régulation dans les voies de transduction du signal intracellulaire : activation de la voie RAS/MAPK induite par les intégrines et les facteurs de croissance EGF (dont l'activation du récepteur EGFR est nécessaire au développement des valves semi lunaires), IGF1, PDGF (Platelet-derived growth factor), FGF (Fibroblast growth facto) [40, 42, 43], activation des kinases de la famille Src jouant un rôle dans la motilité et l'adhésion cellulaire, inhibition de la voie JAK/STAT (Janus kinases /signal transducers and activators of transcription) induite par les cytokines [44] et régulation de la concentration du calcium intracellulaire permettant l'activation de la voie calcineurine/NFAT(facteur nucléaire des lymphocytes T actives) nécessaire au développement cardiaque après stimulation par FGF et PDGF [45]. Par conséquent, sa perturbation peut provoquer des altérations de ces tissus qui conduisent au phénotype aberrant montré chez les patients atteints du syndrome de Noonan [46].

❖ **Mutation de PTPN11**

Les mutations activatrices de PTPN11 affectent les 3 domaines fonctionnels de la protéine. 76 mutations différentes ont été décrites [7]. Elles surviennent dans plus de 95% des cas dans les exons 3, 7, 8, 13.

La mutation c.A922G responsable de la substitution amino-acidique p.308D est la plus fréquente des mutations (20%).

Ces mutations ne sont pas réparties de façon homogène le long du gène mais sont le plus souvent située au niveau des domaines N-SH2 ou PTP, en particulier au niveau des résidus directement impliqués dans l'interaction de ces domaines.

Figure 1 displays two structural models of the SHC protein. The left panel shows the PTP domain (Protein Tyrosine Phosphatase) with residues 248-507. The right panel shows the N-SH2 domain (N-terminal Src Homology 2) with residues 2-80. Both domains are shown as surface models, with specific residues highlighted in yellow, orange, and red. A 90° rotation is indicated for the N-SH2 domain.

Dans cette représentation, on regarde directement les surfaces de la boucle arrière N-SH2 et le domaine PTP impliqué dans l'inhibition basale. Les positions de plusieurs mutations connues du syndrome de Noonan (c'est-à-dire D61G et E76D, surlignées en vert) sont indiquées.

57

Une mutation ne correspondant pas à une substitution nucléotidique mais à une délétion de 3 nucléotides, sans changement de phase : 179-181del GTG a été décrite chez un enfant présentant un phénotype sévère [48].

Ces mutations ont un effet activateur sur SHP2. Au niveau basal, les domaines PTP et N-SH2 interagissent l'un avec l'autre et la fonction catalytique est inhibé. Les mutations impliquées dans le SN provoquent la perte de cette interaction et donc un maintien de la forme activée et par conséquent une augmentation de l'activité phosphatase [29].

Des mutations activatrices de PTPN11 sont également retrouvées dans certaines pathologies acquises comme les leucémies: chez 34% des enfants présentant une JMML isolée [49], 10% des enfants présentant un syndrome myéloprolifératif et 4% des enfants présentant une leucémie aigue myéloblastique (LAM) [50-53]. Ces mutations somatiques acquises, pratiquement exclusivement (95%) localisées au niveau de l'exon 3 codant pour le domaine N-SH2 de SHP2, sont différentes de celles retrouvées dans le SN.

Les mutations de PTPN11 étaient significativement corrélées à la manifestation d'une sténose pulmonaire, observée dans 45% des cas [30, 54].

2. Gène SOS1

Actuellement, le gène SOS1 est considéré comme le deuxième cause moléculaire du syndrome de Noonan. Roberts et al rapporté que SOS1 est responsable d'environ 20% des Patients atteints de syndrome de Noonan en l'absence de mutations PTPN11 [55].

SOS1 est un facteur d'échange guanine (GEF) avec un rôle majeur dans la voie RAS-MAP kinase. Il est cartographié sur la région 2p22-p21 et se compose

de 23 exons (figure 6B) [56, 57] codant pour des domaines multiples contenant: domaine de repli de type histone (HF), domaines d'homologie de Dbl (DH) et domaines d'homologie de Pleckstrin (PH) avec la fonction de régulation suivante: RAS échangeant le motif (REM) et les domaines Cdc25 avec la fonction catalytique; linker hélicoïdal (HL) reliant PH et REM, et la région PolyProline (figure 10) [55, 58].

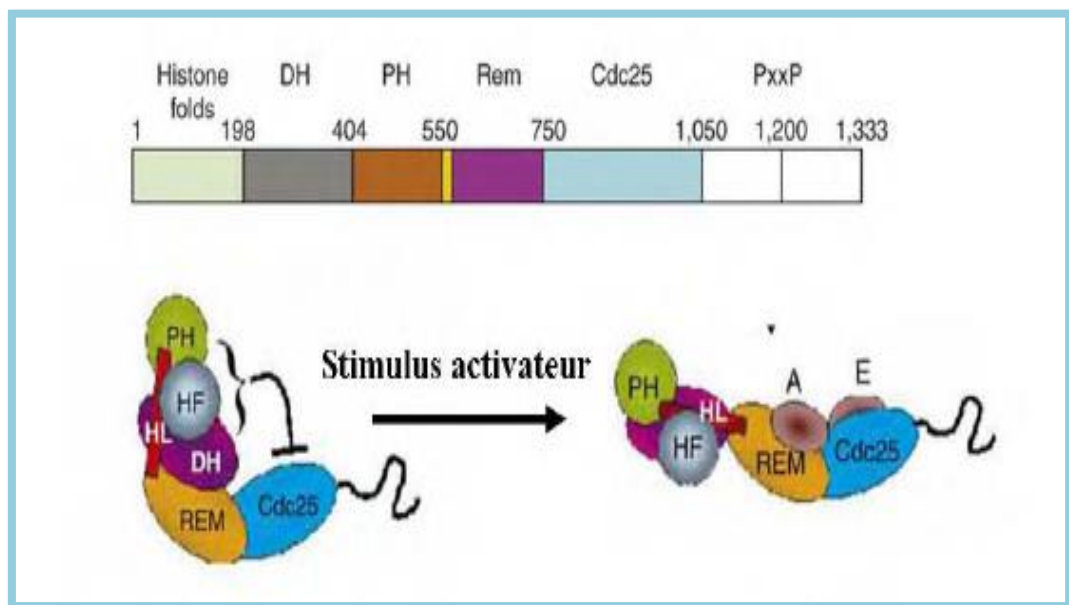


Figure 10: Structure et activation de SOS1 [60].

Dans la cascade moléculaire de la kinase RAS-MAP, la protéine RAS est inactivée par hydrolyse du GTP en GDP via la protéine activatrice de la GTPase (GAP). Pour être réactivée, la protéine RAS doit échanger le GDP lié pour le GTP via SOS1.

Il a été suggéré que le domaine d'homologie de Dbl inhibe l'activité de RAS-GEF en rivalisant avec RAS pour se lier au complexe REM-Cdc25 désigné comme un site allostérique, ce qui stabilise la conformation inactive [59].

La plupart des mutations se regroupent dans ces domaines et conduisent à un gain de fonction dans la voie RAS-MAP kinase en perturbant l'auto-inhibition de l'activité SOS1 RAS-GEF [55, 58, 60] (figure 11).

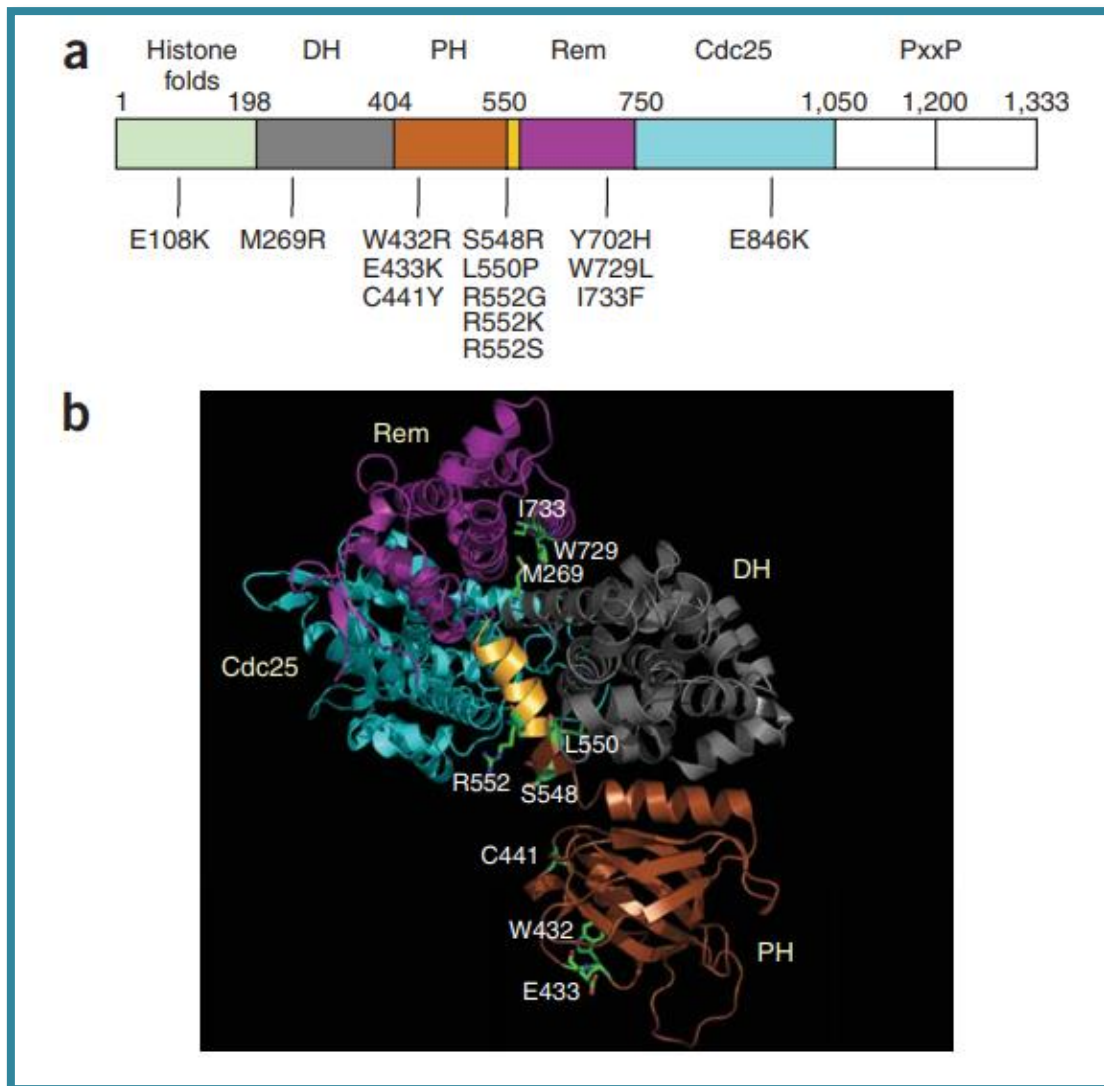


Figure 11: Structure du domaine SOS1 et l'emplacement des résidus modifiés dans le syndrome de Noonan.

- Bande dessinée de SOS1, avec les substitutions d'acides aminés prédites de 14 mutations faux-sens SOS1 indiquées ci-dessous et ses domaines fonctionnels ci-dessus.**
- Localisation des résidus mutés sur la structure tridimensionnelle de SOS1. Les domaines fonctionnels sont codés en couleur comme suit: DH, gris; PH, brun; Lieur hélicoïdal PH-Rem, jaune; Rem, magenta; Cdc25, cyan. Les résidus affectés par des mutations sont indiqués avec leurs chaînes latérales et numérotés [61].**

La sténose pulmonaire était plus fréquente chez les patients porteurs de mutations SOS1 (83,3%) que chez ceux présentant des mutations du gène PTPN11 [54].

Le phénotype semble légèrement différent en moyenne de celui induit par PTPN11, avec plus d'anomalies ectodermiques [55, 58, 62], mais une croissance normale et une intelligence préservée.

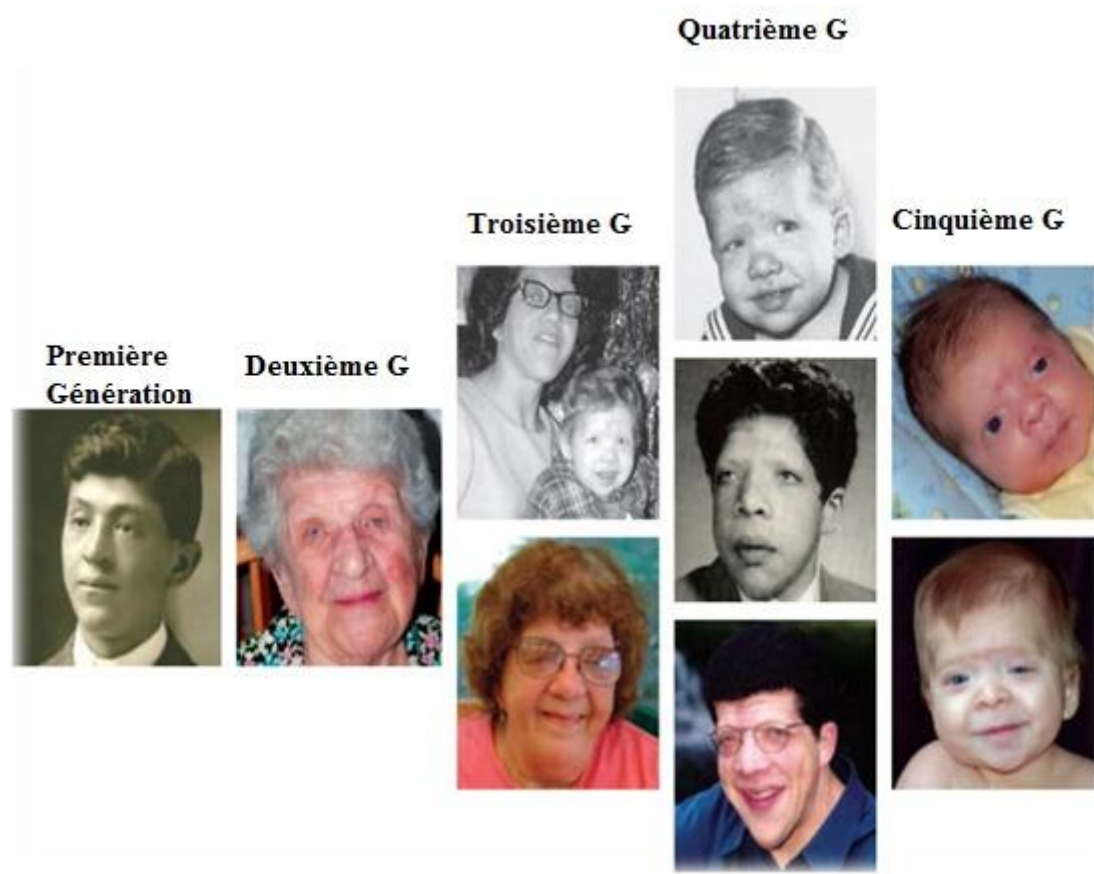


Figure 12: Cinq générations d'une famille atteinte du syndrome de Noonan causée par une mutation SOS1 [63, 10].

3. Gène RAF1

Les mutations RAF1 provoquent 3,17% des cas de syndrome de Noonan. RAF1 se compose de 17 exons codant pour la protéine multidomaine qui agit comme une sérine thréonine kinase (figure 6E) [64-66]. Cette protéine ubiquitaire comprend trois régions conservées (CR): CR1 qui contient le domaine de liaison RAS (RBD) et le domaine riche en cystéine (CRD), qui sont tous deux impliqués dans la régulation négative de RAF1 par interaction physique directe (figure 13) [67], CR2, qui est une région importante dans laquelle pose de nombreuses mutations et clusters d'activation RAF1.

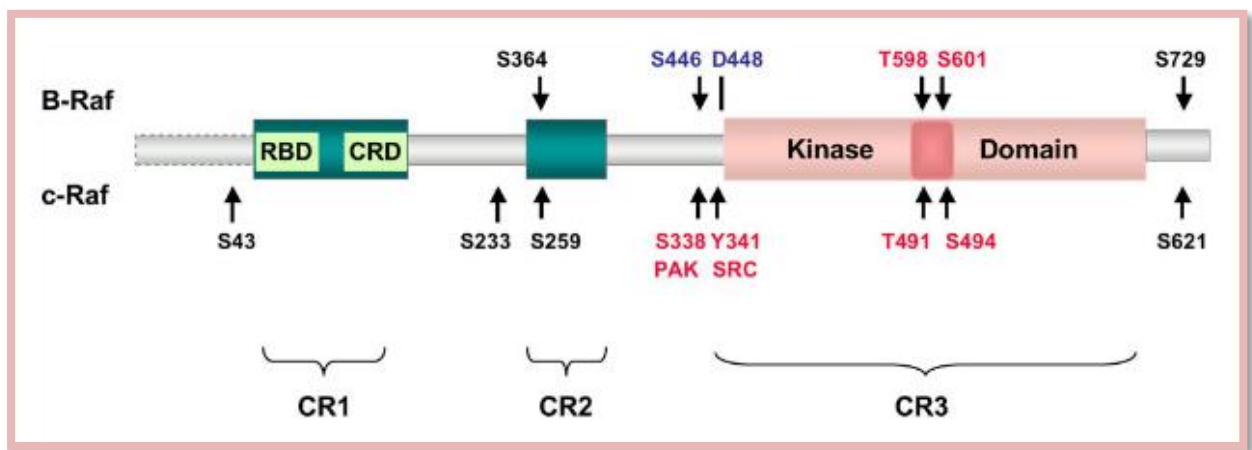


Figure 13: Structure du domaine et sites de phosphorylation clés pour B-Raf et c-Raf-1 [68-70].

Il contient le résidu Ser259, qui est essentiel à l'auto-inhibition du RAF1 [64], Il a été montré que CR1 et CR2 constituent un domaine régulateur négatif ainsi, la suppression de ces 2 domaines conduit à l'activité oncogénique de Raf-1[71], et la troisième région conservée (CR3) dans la région C-terminale de RAF1 qui est responsable de l'activité catalytique [64, 65].

La conformation inactive de RAF1 est maintenue par des dimères protéiniques 14-3-3 qui se lient aux Ser259 et Ser621 phosphorylés de telle sorte que le site catalytique reste caché [72]. Mutations dans ces résidus conservés ou dans ses résidus adjacents (comme Arg256 et Pro261, entre autres) empêchent la liaison 14-3-3 entraînant un échec d'auto-inhibition et l'activation de la cascade RAS-MAP kinase (figure 14).

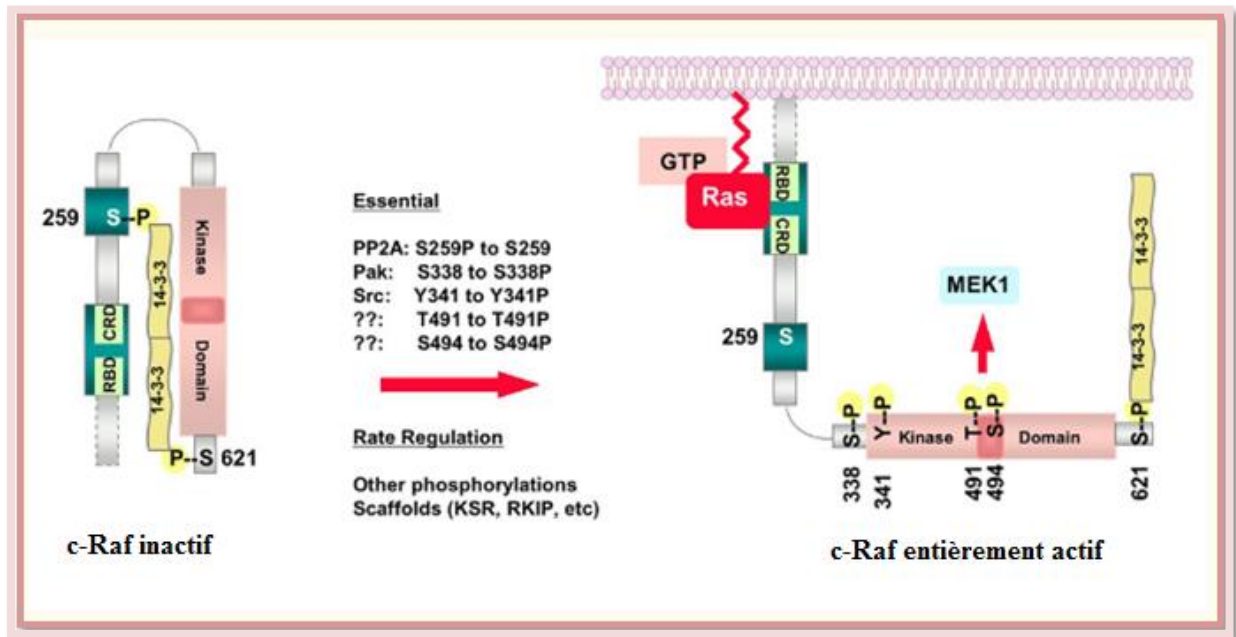


Figure 14: Comparaison de Raf kinase active et inactive.

Le Raf inactif est bloqué dans une conformation fermée ancrée par la liaison de 14-3-3 aux résidus phosphorylés N et C terminaux sur Raf. Des déphosphorylations séquentielles par PP2A, suivies par des phosphorylations activatrices, conduisent à l'ouverture de la conformation Raf, à l'interaction avec Ras et au recrutement sur la membrane, et à l'aptitude à se lier et à phosphoryler des substrats tels que MEK1.

Les mutations de RAF1 provoquées par le syndrome de Noonan étaient fortement corrélées à la cardiomyopathie hypertrophique. Ce dernier a été observé chez 95% des patients atteints du syndrome de Noonan et semble avoir une spécificité allélique associée aux mutations Ser259 et Ser621 [65].

4. Gène KRAS

Le gène KRAS est mappé à la région 12p12 et consiste en 6 exons codant pour la boucle P, et les domaines I et II (figure 6C) [74]. En réponse à un signal de transduction généré par la liaison au récepteur membranaire, KRAS retrouve sa conformation GTP liée active via le facteur d'échange de nucléotide guanine et entraîne une cascade d'activation à travers les effecteurs en aval de RAS-MAP kinase (comme RAF1). KRAS a une activité GTPase intrinsèque, qui, soutenue par RAS-GAPs (protéine activatrice RAS-GTPase), hydrolyse le GTP lié au GDP pour l'inactiver [75, 76]. Les mutations de KRAS sont **activatrices**.

Lee et al. Et Schubbert et al ont rapporté que les mutations KRAS causent environ 5% des cas de syndrome de Noonan en l'absence de mutations de PTPN11 [54, 77]. Ces mutations conduisent à un gain dans l'effet de la fonction à travers la voie RAS-MAP kinase en modifiant l'activité GTPase intrinsèque de KRAS et en créant une insensibilité aux RAS-GAPs [74, 77].

Les patients atteints du syndrome de Noonan présentant des mutations KRAS présentaient des phénotypes sévères avec un retard mental sévère [74, 78].

5. Gène NRAS

Le gène NRAS cartographié sur 1p13.2 comprend 6 exons codants [79]. Cirstea et al ont rapporté que les mutations NRAS sont impliquées dans moins de 1% des cas de syndrome de Noonan [80].

6. Gène RIT1

En 2013, Aoki et al ont rapporté que des mutations dans RIT1 provoquent le syndrome de Noonan [81]. RIT1 est un membre de la sous-famille RAS de petites GTPases (figure 6D et 15) [82], et se compose de 6 exons et est situé dans la région 1q22.

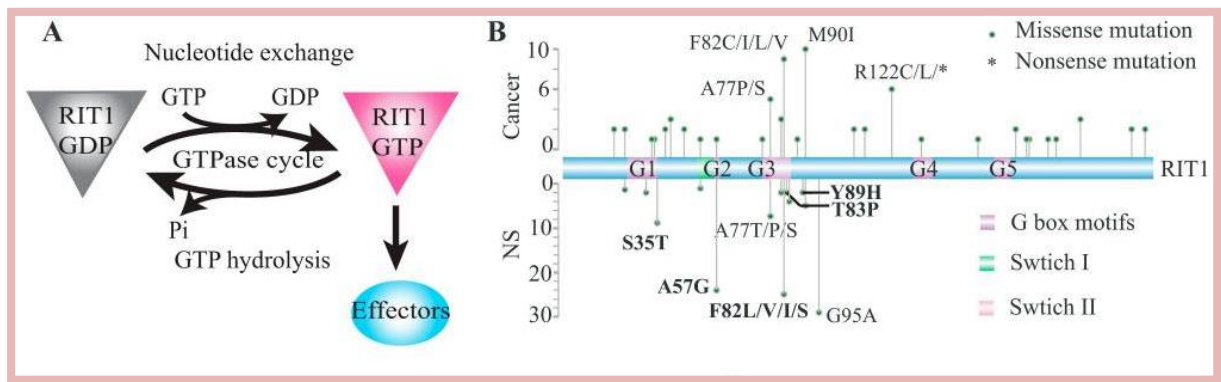


Figure 15: Séquence de RIT1 et localisation des mutations associées à la maladie.

A : représentation schématique du cycle RIT1 GTPase. La forme liée à GTP de RIT1 interagit avec et active les protéines effectrices en aval, tandis que RIT1 lié au GDP est inactif.

B : l'emplacement et la fréquence des mutations associées au cancer (ci-dessus) et les mutations associées SN (ci-dessous) identifiées à ce jour dans RIT1. Cinq mutations associées à une maladie étudiées dans cette étude apparaissent en gras [83].

Aoki et al ont identifié neuf mutations faux-sens chez dix-sept individus de 180 patients (9%) atteints du syndrome de Noonan ou de troubles apparentés et sans mutations dans les gènes connus du syndrome de Noonan, et observé que la fréquence des mutations RIT était similaire à la fréquence des mutations RAF1. Ce résultat a ensuite été confirmé par Bertola et al, en 2014, qui ont retrouvé la même prévalence (9%), et Gos et al, en 2014, qui ont trouvé un taux de mutation plus faible (3,8%). Ces clusters de mutation dans le G1, Switch I, et plus fréquemment dans les domaines Switch II, ont été prouvés pour entraîner une activation significative de la voie RAS/ MAPK par hyper-activation du facteur de transcription ELK1 [81, 84, 85].

7. Gène BRAF

BRAF, un membre de la famille RAF, s'est révélé impliqué dans la pathogenèse du syndrome de Noonan en améliorant l'activation de l'ERK. [64, 86] Cependant, la fréquence de ces mutations signalées dans un grand groupe de dépistage des patients atteints du syndrome de Noonan étaient plus faibles que celles observées dans RAF1, environ 1.7et 1.9%. Ces mutations se regroupent principalement dans les régions conservées de CR1 et CR3 (figure 6F), mais augmentent modestement l'activité kinase par rapport à RAF-1 [54, 87].

8. Gènes MEK 1 et MEK 2

MEK-1, est mappé à la région 15q22 et comprend 11 exons codant pour la protéine MEK 1, qui est une kinase à double spécificité avec un domaine majeur de protéine kinase qui active la protéine activée par le mitogène (Erk) régulée par le signal extracellulaire (MAP) kinases (figure 6G) [88]. Alors MEK-2, est localisé en 7q32. Il est aussi composé de 11 exons et 80% de sa séquence est identique à celle de MEK1 (figure 16).

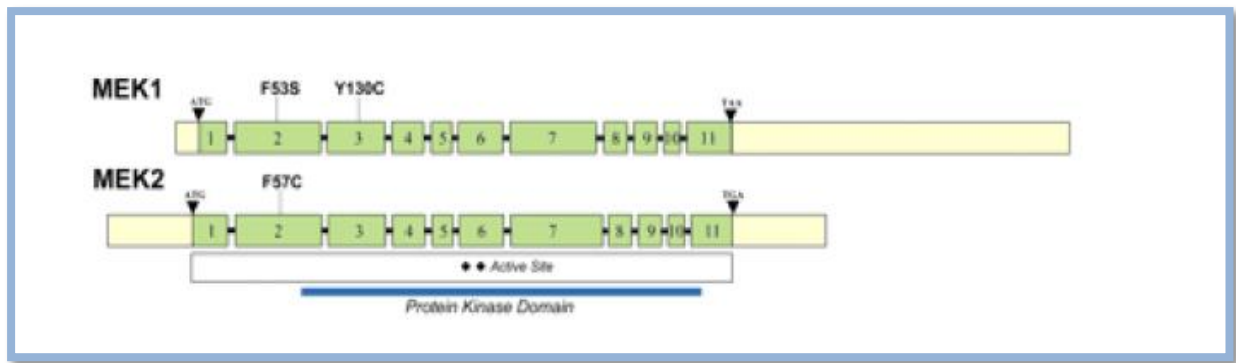


Figure 16: Structure de MEK 1 et 2 [89].

Des études antérieures ont confirmé que MEK-1 joue un rôle crucial dans le processus de développement embryonnaire, en particulier dans la migration cellulaire et le développement placentaire [88] alors que Mek-2 ne l'est pas [90].

Les mutations dans MEK 1 sont plus fréquentes que dans MEK2. En 2007, Nava et al ont identifié des mutations MAP2K1 chez 4,2% des patients atteints du syndrome de Noonan qui sont négatifs pour les mutations PTPN11 et SOS1 [91]. Cette découverte a prouvé que des mutations dans le domaine de la protéine kinase MEK augmentent l'activité kinase basale de MEK. Cette hyperactivité entraîne une augmentation de la phosphorylation des cibles en aval telles qu'ERK1 et ERK2 [92].

9. Gène SOS2

En 2015, Yamamoto et al ont rapporté que SOS2, l'homologue de SOS1, est responsable de 4% des cas de syndrome de Noonan sans mutation dans les gènes précédemment associés au syndrome de Noonan. SOS1 et SOS2 sont homologues à 70%. Les mutations rapportées se regroupent dans le domaine DH, qui joue un rôle central dans la stabilisation de la conformation inactive. Similaire à SOS1, ces mutations étaient associées à des anomalies ectodermiques [93].

10. Gène LZTR1

Dans la même étude, Yamamoto et al ont identifié des mutations pathogènes dans un gène candidat non associé à la voie RAS / MAPK, le gène LZTR1. La prévalence de ces mutations dans la même cohorte étudiée était de 8%.

Le gène LZTR1 est situé dans 22q11.21 et se compose de 21 exons et code un membre de la protéine de la superfamille BTB-kelch. Il a été suggéré que ce gène pourrait jouer un rôle crucial dans le contrôle des processus cellulaires fondamentaux (tels que le cycle cellulaire et la régulation de la conformation de la chromatine) [94, 95].

11. Gène A2ML1

Vissers et al ont effectué le séquençage de l'exome dans un trio cas-parent du syndrome de Noonan et trouvé une mutation de novo affectant un résidu hautement conservé d'A2ML1, les encourageant à dépister une cohorte supplémentaire de 155 patients atteints du syndrome de Noonan. Cette étude a montré l'implication de mutations A2ML1 chez environ 1% des sujets du

syndrome de Noonan négatifs pour les autres principaux gènes SN [96]. A2ML1 est un membre de la superfamille a-macroglobuline, localisée dans la région 12p13 avec 35 exons codants. Il agit comme un inhibiteur de la protéase en amont de la voie MAPK [97]. On dit que les mutations dans A2ML1 causent des défauts de développement, mais les manières dans lesquelles la mutation affecte la voie de MAP kinase doivent être élucidées plus loin [96].

D'autres gènes portant des variants rares dans une population de syndrome de Noonan ont également été mis en évidence récemment, en particulier RASA2, MAP3K8 et SPRY [98].

Autres causes :

Certaines études ont suggéré d'autres causes de certaines manifestations du syndrome de Noonan qui ne sont pas liées à un gène particulier. Par exemple, les mamelons à larges interlignes, la cryptorchidie et certains traits de dysmorphie faciale comme l'hypertélorisme, les fissures palpébrales inclinées vers le bas, le ptosis et les oreilles à rotation postérieure basse sont le résultat d'une perturbation de la migration tissulaire causée par un lymphœdème. Stade intra-utérin. La sangle du cou et la proéminence du trapèze peuvent résulter de l'hygroma kystique au début des stades intra-utérins [88].

III. EPIDEMIOLOGIE

A. La fréquence

Le syndrome de noonan est une affection d'origine génétique caractérisé par un faciès caractéristique, une petite taille, une anomalie cardiaque congénitale et un retard de développement de degré variable. L'incidence est

estimée entre 1/1000 et 1/2500 naissance vivantes [5-8]. Cependant, ces données ne reposent pas sur des études de population précises.

B. Mode de transmission

Le SN survient de façon sporadique dans 60% des cas ou selon une transmission autosomique dominante avec une prédominance de transmission maternelle [6, 8,9]. Cependant L'étude de l'origine parentale des mutations de novo montre une origine paternelle dans la grande majorité des cas avec une augmentation de l'âge paternel à la conception [7, 9].

C. L'âge au diagnostic

Les caractéristiques de SN changent avec l'âge, et il n'est pas rare qu'un parent soit diagnostiqué seulement après la naissance d'un enfant plus gravement atteint [10].

L'âge des patients de notre série varié entre 7,5 ans et 12,5 ans avec une mediane d'âge de 10 ans.

Tableau III: Moyenne d'âge au moment du diagnostic selon les études dans le syndrome de Noonan.

	Niki Zavras et al. 2015 [119]	Zeynep Şıklar et al.2016 [206]	Notre série
L'âge moyen de diagnostic	8,5 ans	8 ans	10 ans

D. Le sexe

Le SN affecte les deux sexes de manière égale mais peut être plus reconnaissable chez les garçons car ils peuvent présenter une cryptorchidie [11].

Dans notre série, nous avons noté une prédominance de sexe masculin avec un sexe ratio de 2.

Tableau IV: Répartition des patients SN en fonction du sexe.

	Ahmed et al.1991[131]	Osio et al. 2005[198]	Choi et al. 2012[205]	Notre série
Sexe ratio	1 (3H/3F)	≈1 (12H/13F)	3,5 (14H/4F)	2 (2H/1F)

E. La géographie

Le SN se rencontre dans tous les groupes ethniques [12]. Sans aucune répartition géographique prédominante.

F. Au Maroc

A notre connaissance, jusqu'à ce jour, aucune étude épidémiologique déterminant la fréquence du syndrome de Noonan n'a été réalisée. Il n'existe pas encore de registre exhaustif regroupant les patients atteints de SN.

Cependant en 2015, EL Bouchikhi et al [13] ont identifiés 19 patients atteints du syndrome de Noonan selon les critères de van Der Burgt. Parmi ceux-ci, 16 sujets ont été dépistés porteur de la mutation PTPN11.

En 2010, El alaoui et al [14] ont publiés deux cas d'une même famille (deux frères) ayant un syndrome de Noonan.

IV. MANIFESTATIONS CLINIQUES

A. Présentation chez le nouveau-né

Le diagnostic clinique est difficile chez le nouveau-né. Il repose sur la combinaison d'une dysmorphie faciale (front haut, hypertélorisme, oreilles basses implantées) d'un cou court associé à un excès de peau dans la nuque et d'une cardiopathie évocatrice (sténose pulmonaire) et/ou d'une cardiomyopathie hypertrophique. Un aspect de lymphoedème prédominant sur les extrémités est évocateur, mais peu fréquent. En pratique, ces manifestations peuvent être discrètes, comme en témoigne un âge moyen au diagnostic de neuf ans [99].

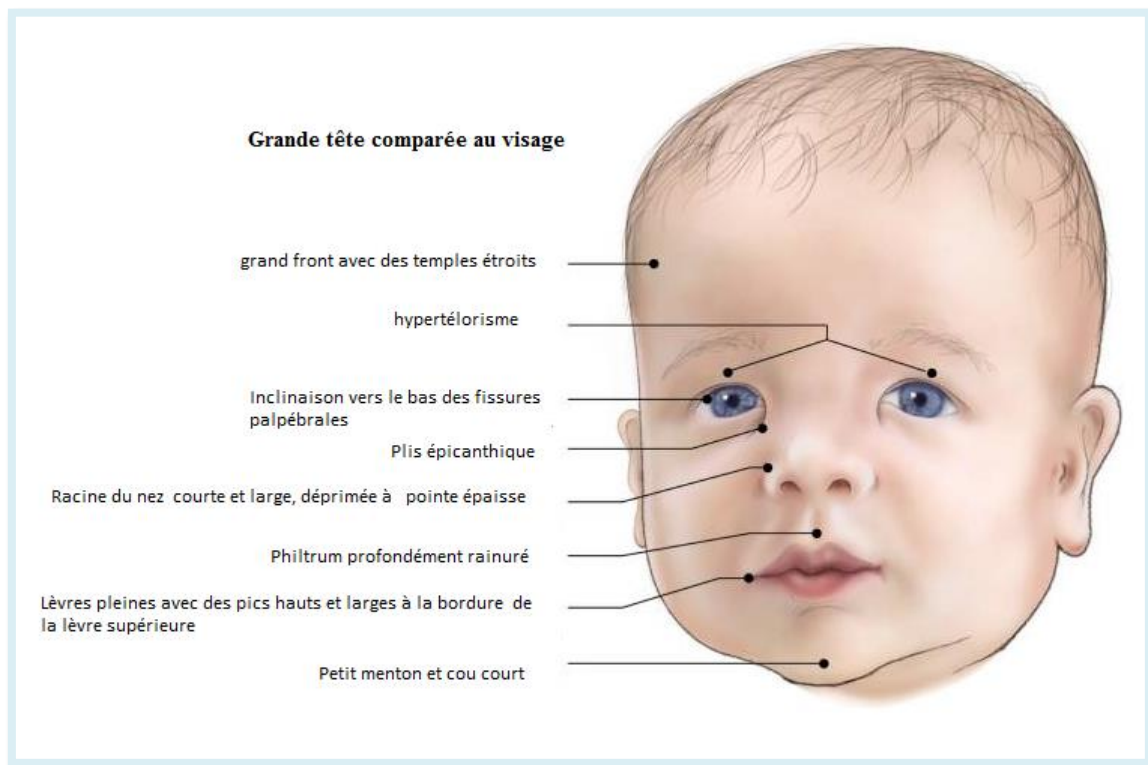


Figure 17: Facies caractéristique d'un nouveau-né avec syndrome de Noonan [100].



Figure 18: Nouveau-né avec syndrome de Noonan [100].

B. Présentation chez L'Enfant

1. Dysmorphie faciale caractéristiques

Le tableau dysmorphique combine [76 ,77] :

➤ Un hypertélorisme (75 %)

- L'Hypertélorisme oculaire est une malformation congénitale craniofaciale caractérisée par une distance excessive entre les yeux dû à un élargissement de la petite aile du sphénoïde. C'est l'une des déformations les plus expressives du visage humain.

➤ **Un ptosis bilatéral**

- Inconstant, il peut être uni ou bilatéral, souvent asymétrique ; il contribue à donner au patient un air fruste ou plus simplement un aspect « endormi » un aspect de faciès atone. Dans la série de Noonan, ce signe est présent dans 63% des cas.

➤ **Une obliquité des fentes palpébrales (40-95 %)**

- La fente normalement horizontale, dans le syndrome de Noonan elle a une orientation dite « antimongoloïde » le grand axe de l'espace inter palpébral se trouve orienté en bas et en dehors.

➤ **Plis épicanthique**

- Il s'agit d'un repli cutané falciforme recouvrant l'angle interne de l'œil.

➤ **Un philtrum aux piliers écartés et très marqués (95 %)**

- Rainure verticale entre le nez et la lèvre supérieure.

➤ **Les anomalies nasales**

- Racine du nez courte et large, déprimée et une extrémité renversée.
- Un nez à pointe épaisse.

➤ **Anomalies bucco-dentaire [5, 102] :**

- Difficulté d'articulation.
- Palais ogival.
- Malocclusion dentaire.

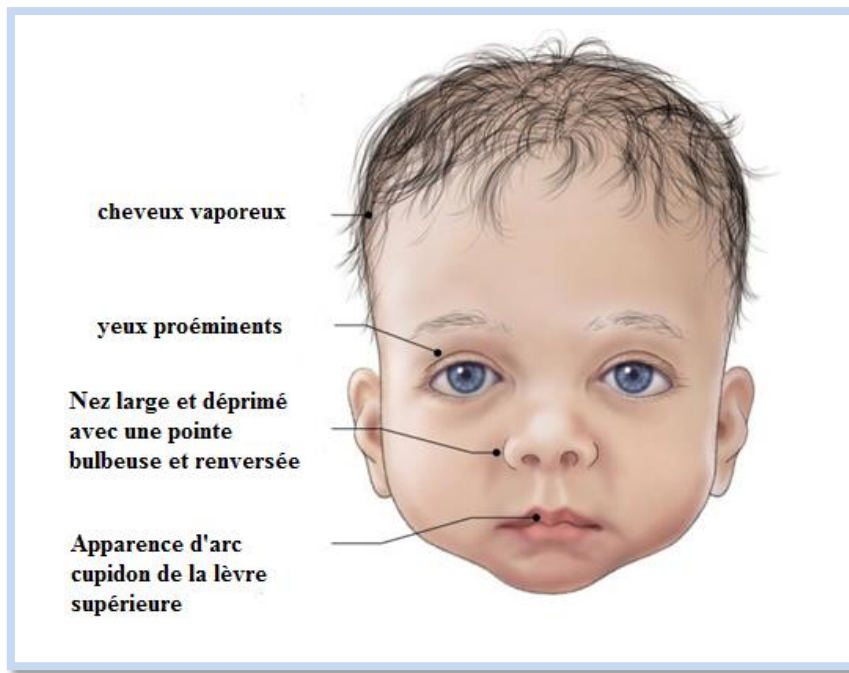


Figure 19: Nourrisson avec syndrome de Noonan [100].

➤ **Micrognathie**

- L'hypoplasie de la mâchoire inférieure ou mandibule, va parfois jusqu'à conférer au patient un aspect triangulaire du visage. Ce signe a été observé dans 100% des cas analysé par Noonan.

➤ **les anomalies auriculaires**

- Implantation basse des oreilles, en rotation postérieure.
- Un hélix épais.
- Un lobule saillant de face.

➤ **Un cou court**

➤ **Un pterygium Colli**

- Il s'agit d'une déformation congénitale qui se manifeste par un pli cutané cervical bilatéral s'étendant de la mastoïde à l'acromion. Bien

que la visibilité de ce pli cutané varie selon les patients, elle a souvent des effets sociaux négatifs. La prise en charge chirurgicale de cette malformation reste difficile car elle nécessite la réalisation d'un profil de col harmonieux et une implantation naturelle des cheveux. Cette anomalie peut régresser dans la première semaine de vie ou laisser place à un cou « palmé ».



Figure 20: Aspect frontal (A) et latéral (B) d'un nourrisson atteint du syndrome de Noonan avec une dysmorphie évocatrice.

Un hypertélorisme, racine du nez large et déprimée, une ptose palpébrale, des lèvres épaisses et des oreilles en rotation basse avec une hélice épaisse [101].

- La dysmorphie évolue avec l'âge [63] : le visage s'allonge et devient triangulaire, le cou s'allonge rendant le pterygium plus évident, les traits s'épaississent entraînant une accentuation des plis (philtrum, plis nasogénies).

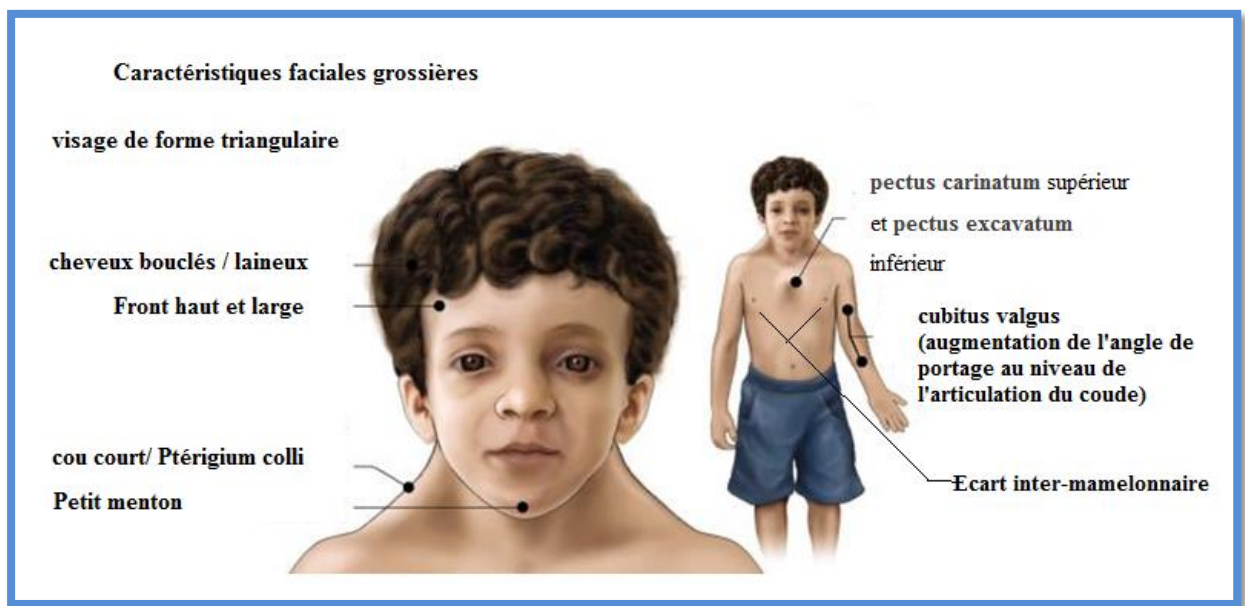


Figure 21: Enfant /Adolescent avec syndrome de Noonan [100].

Tableau V: Dysmorphies faciales dans notre série.

Les signes de dysmorphies faciales	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Hypertélorisme	+	+	+
Ptosis palpébral	+	+	+
Obliquité des fentes	+	+	+
Plis épicanthique	+	+	-
Philtrum aux piliers écartés	+	+	+
Racine du nez large	+	+	+
Nez à pointe épaisse	+	+	+
Implantation basse des oreilles et des cheveux	+	+	+
Palais ogival	-	-	-
Micrognathie	+	+	-

Tableau VI: Fréquence des signes cliniques dans le SN selon les études.

principaux signes cliniques du SN	MC Digilio and B Marino[101]	Notre série
Age moyen de diagnostic	-	10 ans
Consanguinité	-	1/3
Sexe ratio	2	2
Facies caractéristique	100%	3/3
Oreilles basse implantés	92.6%	3/3
Cou court	29.6%	3/3
Ptérygium colli	29.6%	2/3
Petite taille	32.6%	3/3
Cardiopathie	84.2%	3/3
Déformation thoracique	53.6%	1/3
Ecart inter-mamelonnaire	42.6%	3/3
Cryptorchidie	65.7%	2/2
Retard mental	12.6%	1/3

2. Les anomalies cardio-vasculaires

Le syndrome de Noonan vient au troisième rang des syndromes polymalformatifs observés en cardiopédiatrie, après la Trisomie 21 et le syndrome de Marfan [103, 104].

Dès 1971, puis en 1989, la fréquence et la nature de l'atteinte cardiaque ont été précisées par Pernot et al [105]. Les cardiopathies congénitales sont fréquentes, observées chez près de 60 à 85% des patients SN [6, 9, 106, 107]. Elles constituent souvent la porte d'entrée diagnostique avant la dysmorphie ou le retard de croissance.

Plusieurs phénotypes cardiovasculaires apparaissent dans le syndrome de Noonan. Les plus fréquents sont une sténose pulmonaire (50-60%) souvent avec des valvules dysplasiques, une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) (20%) et une communication inter-auriculaire (CIA) secundum (6-10%), mais une communication inter-ventriculaire (CIV), une sténose pulmonaire périphérique, un canal atrio-ventriculaire, une sténose aortique, des anomalies valvulaires mitrales, une coarctation aortique et des anomalies des artères coronaires ont également été notées [108, 109].

Près de 25% des patients meurent à cause d'une insuffisance cardiaque la première année, bien que le taux de mort subite soit inférieur à celui de la cardiomyopathie hypertrophique familiale [8, 108].

Electrocardiogrammes présentent souvent de larges complexes QRS et de déviation de l'axe gauche ondes Q géantes [110].

Enfin, des anomalies congénitales des vaisseaux lymphatiques peuvent être responsables d'un lymphoedème des extrémités présent à la naissance et qui disparaît en général durant l'enfance, et plus rarement de lymphangiectasies pulmonaires ou intestinales.

a. La sténose de la valve pulmonaire

La sténose de la valve pulmonaire est la malformation cardiaque congénitale la plus fréquente (60%) qui peut être isolée ou associée à d'autres anomalies cardiaques [111].

Les caractéristiques de cette atteinte sont la présence de valves dysplasiques, épaisses, myxoïdes, bourgeonnantes et rigides sans dilatation poststénotique.

Cliniquement il se manifeste par un essoufflement, une dyspnée d'effort ou une intolérance à l'effort et un souffle systolique à la frontière sternale gauche [112].

Des lésions associées de la voie pulmonaire sont parfois notées (dysplasie étendue de l'artère et de ses branches, sténose supra-valvulaire, réaction infundibulaire hypertrophique sévère) [5, 103, 105].

Dans une étude de Marino et al [113], sur 136 patients atteints du syndrome de Noonan, une sténose pulmonaire a été rapportée chez 39% des patients.

Sur le plan histologique: Il y'a des modifications importantes de la structure valvulaire. Il a été noté un envahissement important par des cellules mésenchymateuses étoilées et une substance fondamentale basophile dans la spongiosa, composante mésenchymateuse embryonnaire à l'origine des valves sigmoïdes. La spongiosa est recouverte par la fibrosa sur sa face endovasculaire

et par la ventriculaire (endocarde) sur sa face endoventriculaire, ces deux formations fibreuse peuvent aussi être envahies par des cellules étoilées qui désorganisent leur structures. Il existe ainsi une colonisation par une sorte de tissu conjonctif embryonnaire où se développent des néo-vaisseaux.

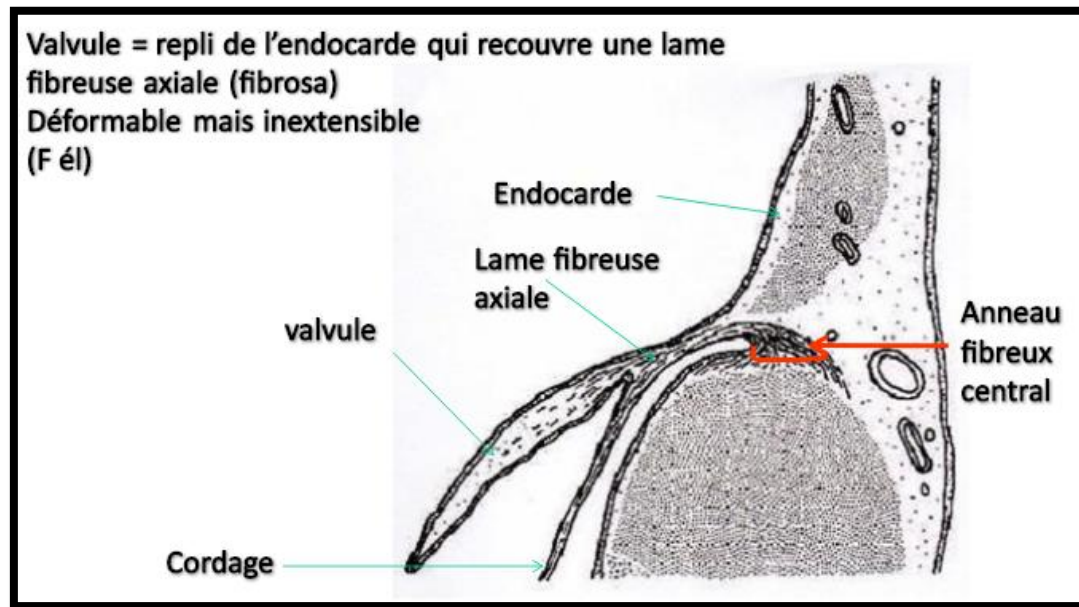


Figure 22: Aspect histologique montrant la structure valvulaire.

b. La cardiomyopathie hypertrophique (CMH)

Une cardiomyopathie hypertrophique est retrouvée chez 10-20 % des patients SN [6, 103, 105]. Plus ou moins obstructive avec hypertrophie septale asymétrique, elle affecte plus de 90 % des patients mutés dans RAF1. Bien que la CMH dans le syndrome de Noonan soit moins fréquente, son taux de morbidité est élevé.

L'évolution clinique de la cardiomyopathie hypertrophique est variable puisqu'elle peut se développer plus tard dans l'enfance et augmenter progressivement en sévérité [114, 115].

Sur le plan histologique : Ils montrent un désordre de fibres de myocyte ressemblant à une cardiomyopathie hypertrophique familiale non syndromique [113].

Dans notre série, l'atteinte cardiaque a été retrouvée chez tous les patients. La manifestation congénitale dominante est la sténose de la valve pulmonaire dans les trois cas.

Une communication inter ventriculaire et une communication inter auriculaire ont été retrouvées respectivement chez le cas 1 et 3.

On n'a aucun cas de cardiomyopathie hypertrophique.

Tableau VII: Tableau comparatif de l'atteinte cardiaque entre les études.

	Etude de Pearl [105]	Marino et col [113]	Notre série
Sténose pulmonaire	62.1% (128)	38.9% (53)	3/3
CMH	17% (35)	9.5% (13)	0
CIA	25.2% (52)	8% (11)	1/3
CIV	9.2% (19)	4,4% (6)	1/3
Tétralogie de Fallot	2.4% (5)	4.4%(6)	0

3. Anomalies de la croissance

a. Données cliniques

La croissance est un sujet d'intérêt depuis sa première description en 1963 [116]. Une petite taille est rapportée chez 50 à 70% des patients avec SN et la majorité des patients atteints ont une taille inférieure au troisième percentile [5, 63, 102, 117].

Chez les enfants SN, les mensurations à la naissance sont normales avec un poids et une taille moyenne respectivement de **3219 g** et **51.1 cm** chez les filles et **3182 g** et **51 cm** chez les garçons soulignant une croissance prénatale normale [118]. Cependant, 10% des enfants naissent avec une petite taille de naissance (retard de croissance intra-utérine, RCIU) [118]. Les œdèmes sous cutané, parfois présents à la naissance, pourraient masquer des anomalies du poids de naissance [6, 10].

L'évolution postnatale de la croissance staturale est identique dans les deux sexes avec une taille moyenne qui suit le troisième percentile jusqu'à **10** ans chez les filles et 12 ans chez les garçons. L'âge osseux est souvent retardé par rapport à l'âge chronologique d'environ deux ans et s'accompagne d'un retard pubertaire responsable d'un ralentissement de la vitesse de croissance dans les 2 sexes. Ainsi le pic de croissance pubertaire apparaît avec un retard de deux ans. La taille finale est atteinte à la fin de la deuxième décade et ils se situent à -2 DS par rapport à la population générale, entre 145 et 162,5 cm chez les hommes et de 135 et 151 cm chez les femmes [102, 119].

Dans l'étude de Ranke et al, très souvent citée, la taille moyenne observée à l'âge adulte est de 162,5 cm chez l'homme et 152,7 cm chez la femme. Ces valeurs sont inférieures au 3ème percentile [118].

Sharland et al, ont estimé que 70 % des SN ont une taille < (-2 DS), 20 % ont une taille comprise entre -2 et 0 DS et ont 10 % une taille supérieure à la moyenne [120].

Cependant, de façon intéressante, l'équipe de Shaw et al, rapporte en 2007 dans leur série une taille finale, sans traitement par hormone de croissance à 169,8 cm pour les hommes (18 sujets inclus), soit environ 7 cm de plus que celle initialement décrite. La taille finale pour les femmes (25 sujets inclus) est en accord, dans cette étude, avec les données de référence à 153,3 cm [8].

Jacqueline Noonan note une taille dans la zone normale (entre le 10e et le 90e percentile) dans 30 % des cas, plus de la moitié des femmes et 40 % des hommes ont une taille adulte inférieure au 3e percentile (environ -2 DS) [121].

Dans la cohorte de Limal et al où seuls les patients de taille - 2 DS ont été inclus [122], il existe un retard de croissance intra-utérin (RCIU) chez 24 % des patients. Le RCIU serait plus fréquent chez les patients mutés PTPN11 que chez les patients non mutés PTPN11 (32 % vs 13 %). Pour un âge gestationnel de $38,8 \pm 2,3$ semaines, la moyenne des tailles de naissance est de $47,7 \pm 2,6$ cm (- 1,6 DS), alors que les poids de naissance (3202 ± 560 g) et les périmètres crâniens sont normaux. Dans cette population, les tailles parentales sont inférieures aux valeurs normales de la population française (170 cm pour les pères et 158 cm pour les mères) et les tailles cibles sont significativement plus élevées chez les patients mutés PTPN11 que chez les patients non mutés PTPN11. Durant l'enfance, à l'âge de six ans et au début du traitement par

hormone de croissance, les patients mutés PTPN11 sont plus petits que les patients non mutés PTPN11 (- 3,1 DS vs - 2,4 DS si la taille cible est prise en compte).

Pour Zenker et al [123], 88 % des patients mutés PTPN11 ont une taille inférieure à -2 SDS et sont également significativement plus petits que les patients non mutés PTPN11.

Ces deux études suggèrent l'effet délétère des mutations PTPN11 sur la croissance dans le SN.

Par contre, les patients mutés pour SOS1 ont habituellement une taille normale, alors que les autres manifestations du SN sont comparables.

Dans notre sérié, le retard statural est présent chez tous les patients alors que le retard pondéral n'a été retrouvé que chez un patient (cas).

Aucun de nos patients n'a été traité par l'hormone de croissance recombinante.

Tableau VIII: Répartition de nos patients en fonction du degré de retard-statur pondérale.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Taille	-1,5DS	-2DS	-2DS
Poids	-1DS	-2DS	Moyen

Des courbes de croissance de référence spécifiques pour les patients atteints de SN ont été proposées en 1998 par Ranke et al (Figure 23) [118.124]

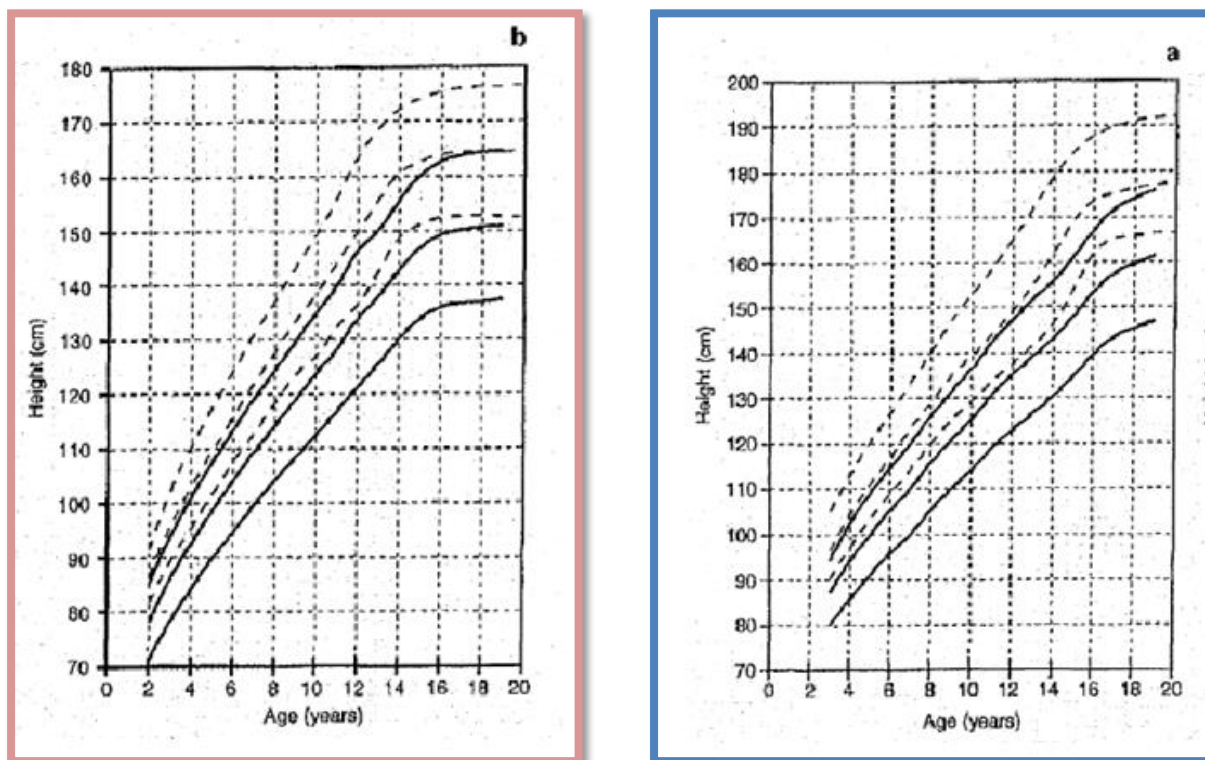


Figure 23: Courbe de taille de référence pour les garçons (a) et les filles(b) porteur de SN (Ranke et al, 1998) [118, 124].

Taille par rapport à l'âge et poids par rapport à la taille

Prénom

DDN



POIDS

AGE (MOIS)

TAILLE

Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541A June 2007 Printed in the U.S.A.

*Chart and curve selection by Susan Rose, MD, Cincinnati Children's Hospital, University of Cincinnati. There is no known reference for weight-length ratios in children with Noonan syndrome. Gestational birth weight data for patients with Noonan syndrome do not differ from those of the normal population.

Charts created with data from Raine, et al. *Eur J Pediatr* 1988;148(3):270-277; Uehara, et al. *J Pediatr* 1989;74(6):901-910; Witt, et al. *Clin Genet* 1986;30:150-153.

PICT points taken from data available at:
<http://www.cdc.gov/hct/data/hct/heslog/owthchar/tzscore/tenageinf.xls> and
<http://www.cdc.gov/hct/data/hct/heslog/owthchar/tzscore/women1.xls>.

% = population percentile
SD = standard deviation



novonordisk

89

Syndrome de NOONAN - Fille

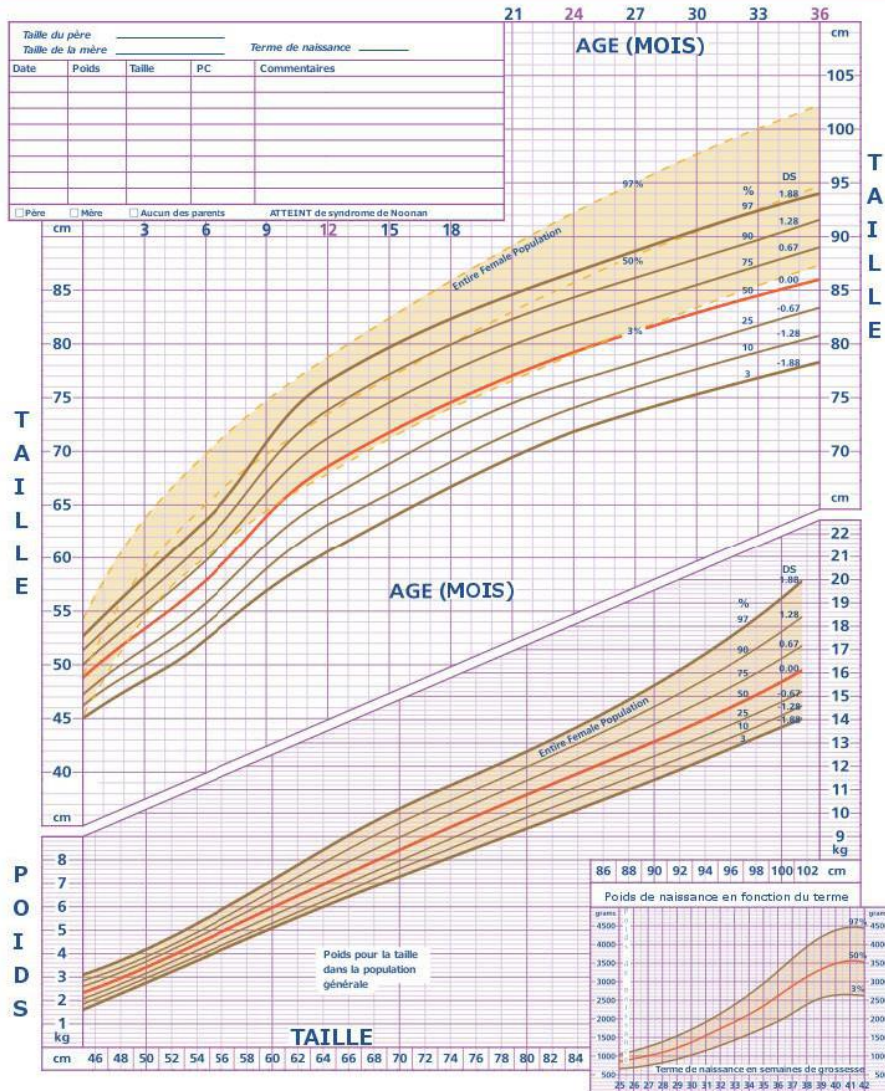
De la naissance à 36 mois

Taille par rapport à l'âge et poids par rapport à la taille

NOM _____

Prénom _____

DDN _____



Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541C June 2007 Printed in the U.S.A.

% = population percentile
SD = standard deviation



Figure 25: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan chez les filles de la naissance à 36 mois [153].

Syndrome de NOONAN - Garçon

De 2 à 20 ans

Taille et vitesse de croissance par rapport à l'âge

NOM _____

Prénom _____

DDN _____

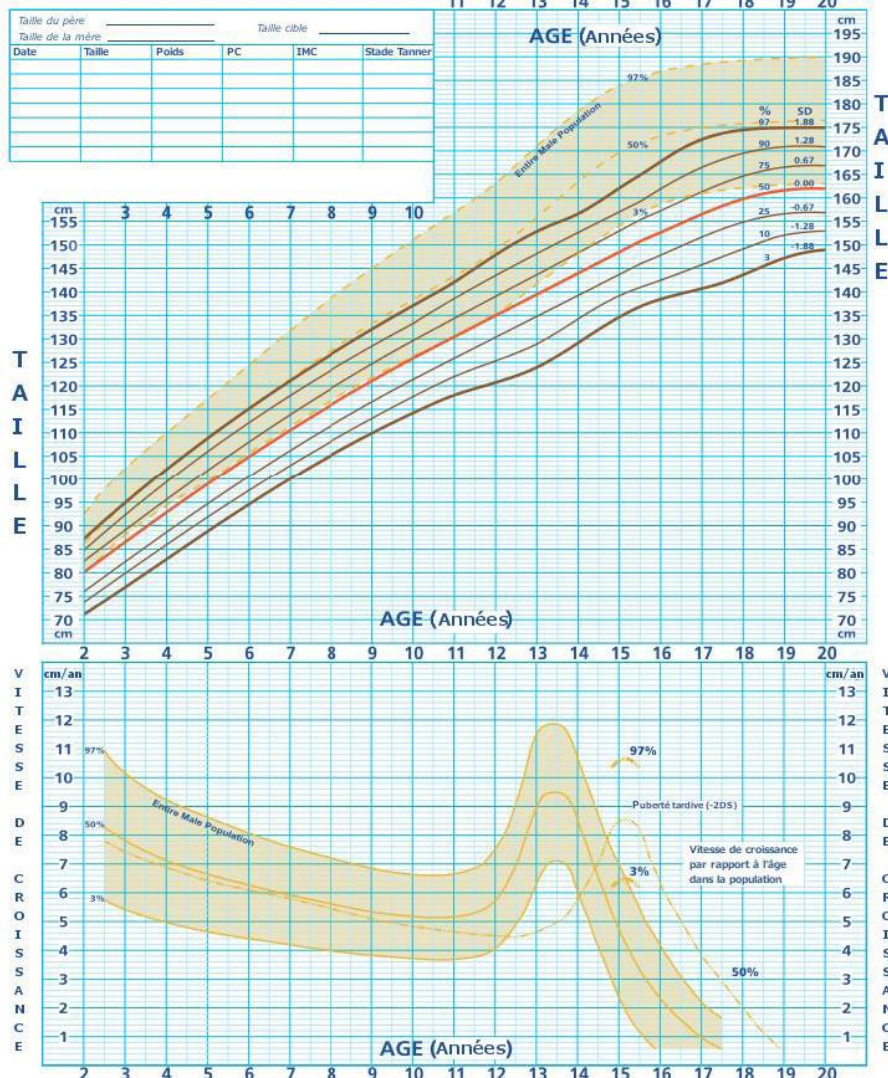


Figure 26: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan chez les garçons de 2 à 20 ans [153].

Syndrome de NOONAN - Fille

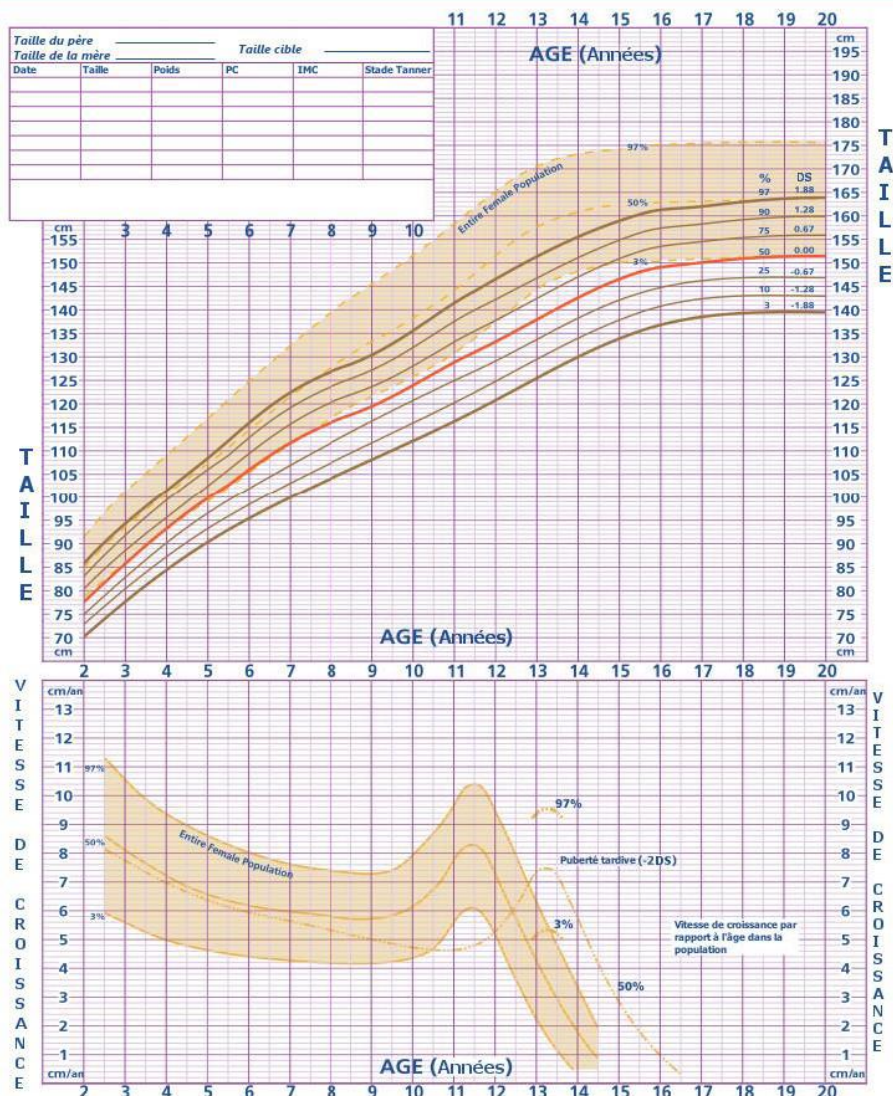
De 2 à 20 ans

Taille et vitesse de croissance par rapport à l'âge

NOM _____

Prénom _____

DDN _____



Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541D June 2007 Printed in the U.S.A.

% = population percentile
SD = standard deviation



NRD17J0328_Noonan_GrowthCharts.i4 4

7/8/07 12:56:41 PM

Figure 27: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan chez les filles de 2 à 20 ans [153].

b. Hypothèses physiopathologiques du retard statural

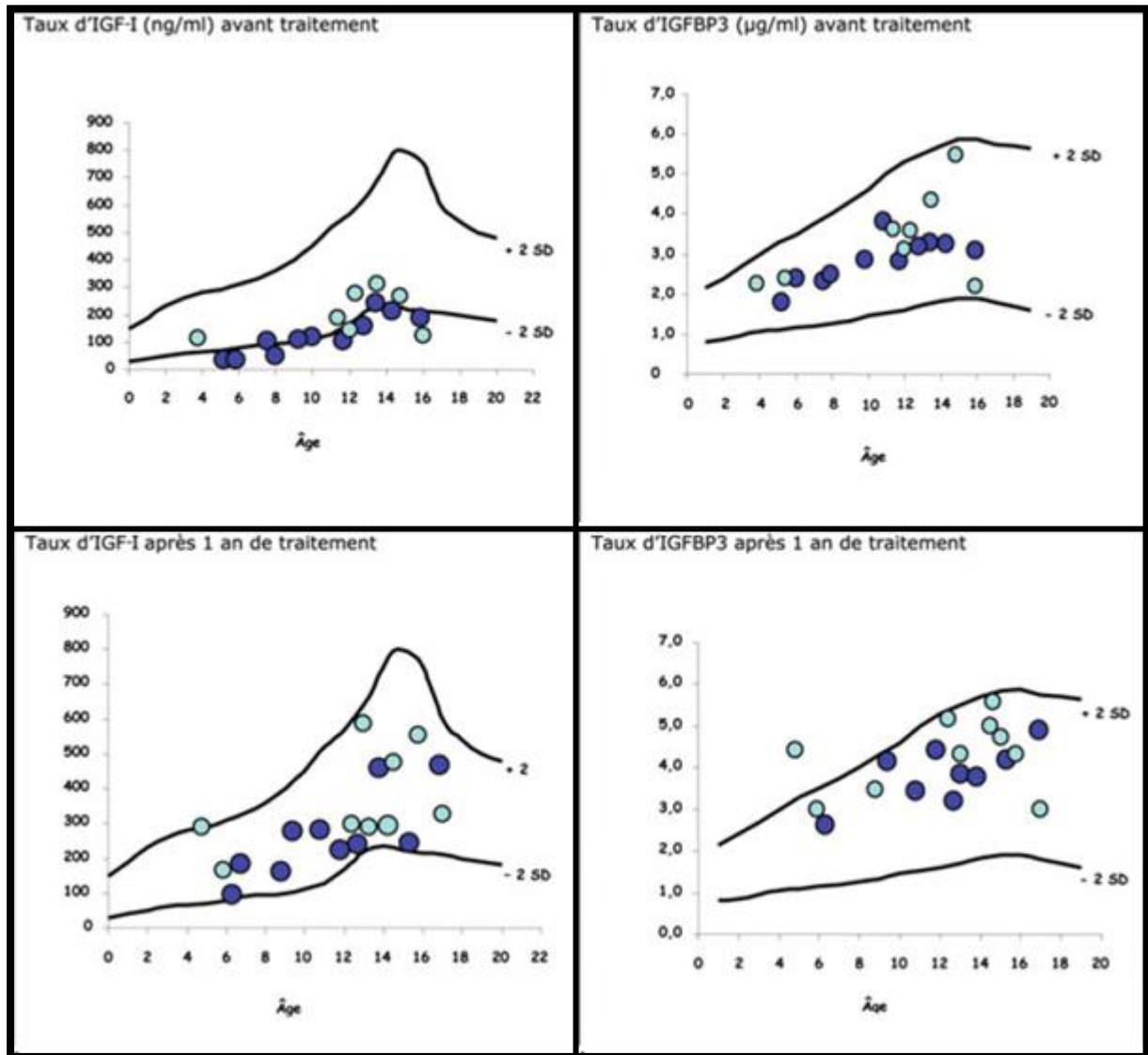
L'hormone de croissance (Growth Hormone, GH), sécrétée par l'antéhypophyse dans la circulation générale, se lie à des récepteurs membranaires au niveau des tissus cibles pour stimuler la croissance somatique; la plupart de ses effets sont médiés par l'Insulin-Like Growth Factor (IGF –I). L'IGF-I est transportée et stockée au niveau sanguin par des protéines porteuses dont l'IGF binding protein 3 (IGFBP-3) et l'acid labil subunit (ALS).

Les mécanismes physiopathologiques du retard statural dans le SN n'est pas clairement établi. Une carence en GH (Growth hormone deficiency, GHD), un dysfonctionnement neurosécrétoire, une insensibilité à la GH étaient des facteurs suggérés [110, 125, 126].

Après stimulation pharmacologique, la sécrétion de GH est le plus souvent normale [127-132], certaines études retrouvent cependant des tests déficitaires chez environ un tiers des enfants [127, 133, 134]. L'étude du profil sécrétoire nocturne de la GH est également le plus souvent normale, cependant, certains enfants présentent des anomalies de la pulsatilité avec des pics irréguliers de GH et des dépressions moins profondes entre les pics [131, 135, 136].

Les taux d'IGF-I sont le plus souvent bas ou dans la normale basse [131, 135, 136] l'IGFBP-3 est normale [128, 134, 137, 138] (Figure 28) et l'ALS est basse [137] Suggèrent une altération de la libération d'hormone de croissance ou une perturbation de l'axe somatotrope GH/IGF-I chez de nombreuses personnes affectées . Une légère résistance à l'hormone de croissance liée à un défaut de signalisation post-récepteur, qui peut être partiellement compensée par une sécrétion élevée de l'hormone de croissance, est rapportée chez des individus atteints de SN et d'un variant pathogène PTPN11 [138].

Certains auteurs ont suggéré que les patients présentant des mutations du gène PTPN11 ont souvent une petite taille, un faible taux d'IGF1 et des taux sériques normaux ou élevés de GH [125, 139].



- Patients non mutés PTPN11
- Patients mutés PTPN11

Figure 28: Taux d'IGF-I et IGFBP-3 chez des patients avant et après traitement par GH [122, 140].

4. Puberté et les Anomalies génito-urinaires

Concernant la fonction génitale, La puberté est retardée de 2 ans en moyenne mais reste spontanée le plus souvent. Dans l'étude de Shaw et al, seulement 6% des patients nécessitent la mise en place d'un traitement inducteur de puberté [8].

L'âge moyen de la ménarche est de 14,6 ans, cependant la fertilité ne semble pas atteinte chez les femmes présentant un SN [6, 9, 10]. Du fait de la préservation habituelle de leur fonction ovarienne, vérifié par l'exploration hormonale et par l'échographie utéro-ovarienne. Cependant les anomalies décrites dans ce cadre portent surtout sur les organes génitaux externes à type d'hypoplasie vulvaire.

Chez les hommes, le développement pubertaire varie d'une virilisation et une fertilité normales à un développement insuffisant des caractères sexuels secondaires avec troubles de la spermatogénèse secondaire à une cryptorchidie, un dysfonctionnement gonadique dû à une altération de la fonction des cellules de Sertoli et de Leydig [5, 91, 141], en passant par une puberté normale mais retardée.

Une cryptorchidie à la naissance est présente chez 77% des garçons [6, 8, 9].

60% des individus males examinée par Char présentaient une cryptorchidie uni ou bilatérale. Corrélativement 50% des sujets vus par Noonan dont 25% souffraient d'une cryptorchidie unilatérale et 25% d'une cryptorchidie bilatérale.

On comprend alors que la transmission maternelle du syndrome de Noonan soit beaucoup plus fréquente que la transmission paternelle.

Des anomalies du tractus urinaire sont présentes dans 10% des cas, le plus souvent à type de sténose pyélo-urétérale et/ou d'hydronéphrose [9]. Des malformations rénales (ectopie, fusion rein en fer à cheval), mais habituellement sans conséquence clinique.

Dans notre étude on a retrouvé une cryptorchidie chez les deux garçons, bilatéral chez le cas 1 et unilatérale chez le cas 2.

5. Développement intellectuel

a. Développement psychomoteur

Les enfants porteurs de SN présentent habituellement un discret décalage dans les acquisitions motrices (26%), pouvant être attribué en partie à une hypotonie musculaire souvent présente dans la petite enfance. L'âge moyen d'acquisition de la station assise est de 10 mois et 21 mois pour la marche seule.

Un retard de langage est observé dans 20% des cas et des difficultés d'articulation sont fréquentes (72%). L'âge moyen au premier mot est d'environ 15 mois et des phrases simples de deux mots apparaissent en moyenne entre 31 et 32 mois [142].

Sarimski et al, étudient avec précision l'âge d'acquisition des étapes du développement psychomoteur dans une cohorte de 26 enfants.

Tableau IX: Développement psychomoteur chez 26 enfants porteurs d'un SN [143].

	Moyennes (mois)	Répartition (mois)	Normes (mois)
Tenus assise	12,2	8-36	8
Marche autonome	21,6	13-48	13
Alimentation à la cuillère	24,8	10-60	15
Habillage	49,1	36-72	27
Propreté diurne	41,4	30-66	30
Propreté nocturne	38,4	24-57	33
Premiers mots	20,4	12-42	16
Combinaison de mots	32,7	12-66	24
Phrases complète	44,6	12-84	-

b. Quotient intellectuel (QI) chez SN

Un retard mental habituellement léger est observé dans 15 à 35% des cas.

Il est caractérisé par des problèmes visuo-constructionnels et un déficit prédominant dans les capacités verbales [6, 9, 144].

La plupart des enfants d'âge scolaire réussissent bien dans un milieu scolaire normal, mais 25% ont des troubles d'apprentissage [145] et 10% à 15% ont besoin d'une éducation spéciale [48].

En 2005, Lee et al étudient la répartition du quotient intellectuel QI dans une cohorte de 48 enfants porteurs d'un SN. Une distribution bimodale est observée. Le QI global moyen dans cette étude est de 84, le QI performance (QIP) moyen est de 87,1 et le QI verbal (QIV) moyen de 82,3 [145].

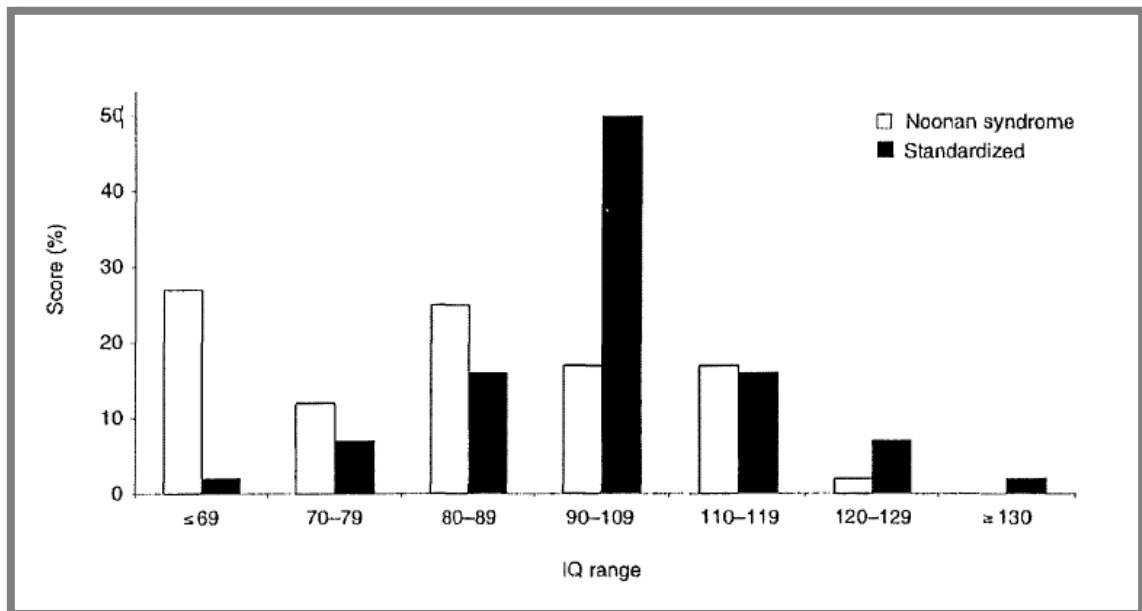


Figure 29: Répartition du QI global dans une population de SN et dans la population générale [145].

Dans la majorité des cas, le niveau d'intelligence se situe dans les limites normales (normes basses). Le quotient intellectuel (QI) global moyen est de 70 observé dans 6 à 23% des études avec une grande variabilité interindividuelle.

Les études sont contradictoires en ce qui concerne la force de la performance verbale par rapport à la performance non verbale et aucun modèle clair n'a émergé [145, 146]. Il peut y avoir un handicap cognitif spécifique, soit dans le raisonnement verbal ou praxique, nécessitant une stratégie académique spéciale et le placement scolaire.

La déficience articulaire est fréquente (72%) mais répond généralement bien à l'orthophonie. Le retard de langage peut être lié à une perte d'audition, à des troubles moteurs perceptuels ou à des déficiences de l'articulation.

Une étude du phénotype linguistique des enfants et des adultes SN a montré que les troubles du langage en général sont plus fréquents en cas de SN que dans la population générale et qu'ils sont associés à un risque plus élevé de difficultés de lecture et d'orthographe [147]. La langue est significativement corrélée avec la cognition non verbale, la capacité auditive, l'articulation, la dextérité motrice et la mémoire phonologique. Aucun aspect spécifique de la langue n'a été sélectivement affecté chez ceux avec SN.

Il y a de plus en plus de preuves que l'attention et le fonctionnement exécutif sont l'un des défis neuropsychologiques les plus courants chez les enfants SN [148]. Les études qui reposent sur des mesures de dépistage plutôt que sur des évaluations diagnostiques complètes suggèrent que les enfants atteints de SN présentent un risque accru de troubles du spectre autistique; Cependant, d'autres recherches sont nécessaires [149].

c. Phénotype psycho-comportemental

Des troubles comportementaux sont observés chez 46% des enfants atteints de SN [143, 144].

En 2005, Noonan a documenté des problèmes dans une cohorte de 51 adultes: une dépression a été observée dans 23% des cas, et des cas occasionnels de toxicomanie et de maladie bipolaire ont été signalés. Des résultats similaires n'ont pas été rapportés dans une grande cohorte britannique suivie de nombreuses années [8].

Des difficultés sociales et de communication, des troubles de l'attention, des troubles de l'humeur et des perturbations émotionnelles ont été rapportés [6, 9, 144, 145].

L'évaluation psychologique détaillée d'un groupe de 11 personnes identifiées a identifié l'anxiété, les attaques de panique, l'introversion sociale, la conscience de soi appauvrie et les difficultés marquées dans l'identification et l'expression des sentiments et des émotions (alexithymie) [150]. Cette même équipe de recherche suggère qu'à l'âge adulte, de légers problèmes d'attention, d'organisation, d'immaturité psychosociale et d'alexithymie peuvent être décelés, et que l'évaluation de la cognition sociale et de la personnalité peut être appropriée [151].

L'alexithymie est un concept psychanalytique faisant référence à une altération de la capacité des individus à identifier et à exprimer les émotions. Les autres caractéristiques principales de l'alexithymie sont une pensée de type opératoire, centrée sur les faits et événements concrets et une tendance à agir ses émotions plutôt qu'à les verbaliser.

Dans une étude portant sur des adultes atteints de SN, 49% ont déclaré avoir été diagnostiqués et traités pour la dépression et / ou l'anxiété [152].

Dans notre sérié, Un enfant présente un retard dans le développement des acquisitions psychomotrices et des difficultés d'apprentissage allant jusqu'à l'échec scolaire (cas 2).

6. Les Anomalies dermatologiques

Des anomalies de pigmentation sont fréquemment retrouvées chez les patients porteurs d'un SN et incluent des naevi pigmentés (25%), des taches café-au-lait (10%) et des lentigines (3%). La présence de cette dernière permet de définir un variant clinique, le syndrome de Noonan avec lentigines multiples (NS-ML). La peau est habituellement sèche, avec une kératose pileaire de la face et des membres (15 %) et une hyperkératose des paumes. Les cheveux sont souvent bouclés, cassants, parfois épars. Les sourcils sont le plus souvent peu fournis, parfois érythémateux [158].

Un ulérythème ophryogène est présent dans 14% des cas et peut aboutir à une absence de sourcils. Cette atteinte dermatologique fait partie des kératoses pileaires atrophiantes. Il se caractérise par la présence de papules kératosiques inflammatoires sur le visage, qui peuvent évoluer en cicatrices, atrophie et alopécie. Un érythème avec une légère hyperkératose des follicules pileux, donnant des papules à l'aspect rugueux est observé sur les joues et la queue des sourcils. Il peut occasionnellement s'étendre au scalp adjacent, aux oreilles, au front, et rarement à la surface des extenseurs des membres. Les symptômes diminuent avec l'âge, bien que la perte de la queue des sourcils puisse se produire.

Des coussinets palmaires et plantaires sont fréquemment retrouvés (67%).

Une hyperélasticité de la peau et une dystrophie unguéale sont également décrites [5, 6, 9].



Figure 30: Papules hyperkératosiques hyperpigmentées sur la surface de l'extenseur des deux bras.



Figure 31: Kératose pilaire rouge atrophiante des sourcils et cheveux frisés [154].

Dans notre série les atteintes cutanées et des phanères sont peu retrouvées consistaient en des naevi pigmentés multiples et une hypertrichose qui ont été retrouvé chez un patient (cas 1).



Figure 32: Naevi pigmentés multiples sur la surface du thorax et la surface de l'extenseur du bras chez le cas n°1.

7. Anomalies lymphatiques

Des anomalies lymphatiques à type de dysplasie, d'hypoplasie ou d'aplasie des vaisseaux lymphatiques sont fréquentes dans le SN (20% des cas). Le plus souvent lymphœdème périphérique, et peuvent causer une morbidité importante.

Le lymphœdème périphérique peut se produire chez les nourrissons et se résout dans les premières années de la vie comme il peut se développer à l'adolescence ou à l'âge adulte [155]. La manifestation la plus fréquente est un lymphœdème de la région dorsale des membres inférieurs qui disparaît habituellement dans l'enfance.

Les anomalies lymphatiques les plus fréquemment signalés sont : l'hydrops fetalis, lymphangiectasie pulmonaire, testiculaire ou intestinale (à l'origine d'une malabsorption chronique), épanchements chyleux de l'espace pleural et du péritoine, vaisseaux lymphatiques hypoplasiques des jambes, vaisseaux lymphatiques anormaux de la cage thoracique, aplasie ou absence du canal thoracique, vaisseaux hypoplasiques inguinaux et lymphatiques iliaques, et lymphoedème du scrotum ou de la vulve [5, 6, 9,156-159]. Pour certains auteurs [160]. Il s'agit d'une maturation tardive des vaisseaux lymphatiques, ce qui explique le caractère généralement transitoire des lymphoedèmes et la maturation se ferait alors de manière anarchique, d'où les images de dilatations anormale se manifestant à différents stades du développement :

a. L'hygroma kystique cervical

Un hygroma kystique, visible à l'échographie obstétricale du premier ou du deuxième trimestre et constitue également un signe d'appel évocateur du SN.

Etant une tumeur exclusivement fœtale et qui correspond à l'absence précoce de connexion entre les sacs jugulaires lymphatiques et les veines jugulaires internes. Il en résulte un défaut d'écoulement de la lymphe et une dilatation des sacs jugulaires. Cet hygroma kystique peut évoluer vers un Lymphoedème généralisé ou régresser en laissant persister une nuque épaisse, donnant après la naissance un excès de peau nucale et un ptérygium colli.



Figure 33: Coupe cervicodorsale transversale de l'hygroma cervical à 12 semaines d'aménorrhée [161].

b. Augmentation de la clarté nucale

La clarté nucale, définie comme l'espace normal sous-cutané entre la peau et les tissus mous recouvrant la nuque du fœtus (figure 34), peut être augmentée dans certaines situations entraînant une accumulation de liquide lymphatique (figure 35). Elle est alors dénommée hyperclarté nucale et est souvent transitoire [162, 163]. L'épaisseur de la clarté nucale dépend de l'âge gestationnel ; il est donc nécessaire d'en tenir compte pour affirmer ou non l'hyperclarté nucale [162, 163]. visible à l'échographie du premier trimestre peut être évocatrice de syndrome de Noonan.



Figure 34: Aspect échographique de la clarté nucale à 12 SA. [161]



Figure 35: Exemple de fœtus avec clarté nucale élevée à 12 SA. [161]

c. L'anasarque fœto-placentaire ou hydrops fetalis

La stase lymphatique entraîne une fuite liquidienne du secteur lymphatique vers les compartiments extravasculaires favorisant ainsi les œdèmes sous-cutanés (mou, pâle et élastique) et les épanchements multiples (péritonéal, pleural, cardiaque). Il peut représenter l'extrémité du spectre des anomalies lymphatiques ou résulter d'une pathologie cardiaque. Cet anasarque est souvent associé à:

- L'hypertrophie placentaire par l'intermédiaire de la circulation ombilicale
- L'hydramnios par trouble de la déglutition du liquide amniotique [159].

Ces signes d'appel échographiques ne sont pas spécifiques du SN et leur découverte doit conduire à la réalisation d'un caryotype fœtal afin d'éliminer une anomalie chromosomique. La mise en évidence d'un caryotype normal en présence de ces anomalies doit alors faire suspecter le diagnostic de SN [164].

Parmi les fœtus présentant une augmentation de la clarté nucale au premier trimestre et un caryotype normal, le SN est retrouvé dans 2% des cas [165].

Il est admis que l'œdème lié à cette dysplasie lymphatique interfère d'une manière générale dans la migration des tissus ou le positionnement des organes pendant le développement embryonnaire. Ce phénomène rendrait compte d'un certain nombre d'anomalies présentes dans le SN telles que : Le ptérygium colli qui est l'expression ultérieure de l'hygroma kystique cervicale, la cryptorchidie, l'écartement inter-mamelonnaire, les oreilles bas implantées en rotation postérieure, l'hypertélorisme et l'orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales.

Il est donc possible que la variation phénotypique du SN puisse en partie être expliquée par l'apparition et la disparition variable dans le temps d'œdèmes à différents stades du développement.

Dans notre série, on n'a pas objectivé la présence d'atteinte lymphatique.

8. Anomalies squelettiques

Le SN s'accompagne de déformations squelettiques progressives :

Accentuation de l'angle de Louis (70 %) donnant une déformation typique du sternum en bréchet, associant pectus carinatum supérieur et pectus excavatum inférieur.

Cette déformation conduit à un écart inter-mamelonnaire excessif, et souvent à une scoliose (25 %) qui peut être évolutive, surtout à l'adolescence. On peut noter un cubitus valgus (50 %). Il existe souvent une hyperlaxité des petites articulations. Les doigts peuvent présenter une morphologie caractéristique, étant plutôt larges et à bout carré (30 %) [99, 101].

On peut observer des pieds bots (5%) ou une contracture des doigts.

Dans notre sérié, un enfant (cas2) présente une déformation typique pectus-carinatum supérieur et pectus excavatum inférieur, alors que l'écart inter mamelonnaire a été retrouvé chez l'ensemble de nos malades.



Figure 36: Déformations thoraciques et sternales caractéristiques du SN.

9. Anomalies Immuno-hématologiques

La fréquence des anomalies de l'hémostase dans le SN varie selon les études de 20 à 74% [67].

Une augmentation des contusions et des saignements est fréquente chez les individus atteints de SN, particulièrement dans l'enfance.

Environ 55% des patients rapportent une tendance aux saignements légère à modérée, caractérisée par des hématomes faciles, des épistaxis, une augmentation du temps de saignement (TS) lors de simples coupures ou d'extractions dentaires [166]. Des hémorragies sévères surviennent dans 3% des cas notamment en post chirurgical.

Les études de coagulation révèlent une augmentation du temps de saignement, un déficit en facteur VIII, XI et XII, une thrombopénie ou des troubles de la fonction plaquettaire. Ces anomalies s'observent de façon isolée ou combinée. L'anomalie la plus fréquente est un déficit en facteur XI. Cependant, chez les patients atteints de SN, il n'existe pas de corrélation entre les résultats des tests de coagulation et la tendance aux saignements. L'étude de la coagulation ne peut donc pas être prédictive du risque de saignement [6, 166].

Dans une étude portant sur 72 personnes atteintes du syndrome de Noonan, 65% présentaient des ecchymoses ou des saignements anormaux, 40% avaient un temps de céphaline activé (TCA) prolongé et 50% présentaient des anomalies de la voie intrinsèque [10]. Les carences en facteurs et les anomalies plaquettaires affectent environ un tiers des patients [167, 168]. Les patients devraient consulter un hématologue avant d'avoir des procédures invasives pour s'assurer que les complications de saignement sont minimisées [168].

Le défaut de coagulation dans le syndrome de Noonan s'explique par le fait que les gènes responsables du syndrome de Noonan interagissent avec le processus de régulation des gènes impliqués dans la voie de coagulation [169].

Des manifestations auto-immunes seraient fréquentes (30 % d'auto-anticorps antithyroïdiens dans une série), avec ou sans hypothyroïdie biologique. La fréquence de l'hypothyroïdie vraie est évaluée à 5 % [96]. Des maladies auto-immunes ont été rapportées, en particulier un lupus érythémateux disséminé, mais leur incidence n'est pas connue [153].

Dans notre série, on n'a pas noté de manifestation hémorragique.

10. Anomalies ophtalmologiques

Les anomalies ophtalmologiques sont rapportées dans 95% des cas dans la série de Lee et al. De 1992. Il décrit des anomalies « externes » de l'œil et des anomalies de l'examen ophtalmologique à proprement parler [170].

Les manifestations externes incluent un hypertélorisme, un ptosis, un épicanthus et une orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales. Une obstruction des canaux lacrymaux et un kyste épidermoïde ont également été rapportés.

Les anomalies ophtalmologiques fréquemment associées au SN et retrouvées à l'examen sont le strabisme (48% à 63%), les anomalies de réfraction (61 %) notamment la myopie, et l'amblyopie (33%).

Des anomalies du segment antérieur de l'œil sont retrouvées dans 63% des cas à type de cataracte, dystrophie du stroma antérieur, panuvéïte ou nerfs cornéens anormalement visibles [5, 170].

Des anomalies du fond d'œil (20%) peuvent être présentes, notamment des anomalies du nerf optique, une papille optique hypoplasique ou un colobome.

Un nystagmus est retrouvé chez 10% des patients.

Une évaluation ophtalmologique précoce chez les enfants porteurs de SN est recommandée [9, 170, 171].

Dans notre série, l'examen ophtalmologique a révélé :

- ***Une baisse de l'acuité visuelle et un astigmatisme myopique chez deux patients (cas 1 et 3).***
- ***Une choroïdose myopique et un kératocône bilatéral chez le cas1.***

11.Troubles auditifs

Une perte auditive liée à des otites séro-muqueuses est une complication fréquente du SN (15 à 40%).

Une surdité de transmission ou, plus rarement, de perception est présente chez plus de 30 % des enfants. Des malformations de l'oreille interne ont occasionnellement été rapportées [172].

Compte tenu de l'implication du déficit auditif sur le développement global de l'enfant et l'apparition du langage, une évaluation otorhinolaryngologique et audiophonologique précoce est recommandée [9].

Dans notre série, un cas d'hypoacousie a été retrouvé (cas 1 et 2).

12.Troubles digestifs

Les difficultés d'alimentation sont très fréquentes en période néonatale (76 %). Elles sont secondaires à des troubles de la motricité intestinale avec un reflux gastro-oesophagien responsable d'œsophagite et à des pneumopathies. Leur sévérité peut nécessiter la mise en place d'une nutrition entérale de quelques semaines.

L'hépatomégalie peut être révélatrice du syndrome de Noonan exempt de malformation cardiaque, l'examen histologique peut révéler :

- Une fibrose portale modérée.
- Un dépôt periportal modéré d'hemosiderrine.
- Ou des lésions non spécifiques.

13.Risque tumoral

a. Risque de tumeurs bénignes

Le SN peut se compliquer du développement de lésions expansives et érosives siégeant plus spécifiquement au niveau des métaphyses (synovite villonodulaire pigmentée polyarticulaire) et des mâchoires (chérubisme) [173]. Les lésions ont été retrouvées avec des mutations de SOS1 et, plus rarement, de PTPN11. D'autres tumeurs bénignes ont été rapportées, en particulier des tumeurs fibreuses à cellules granuleuse (tumeurs d'Abrikossoff) multiples [174].

b. Risque de tumeurs malignes

Les patients porteurs d'un SN sont prédisposés au développement de myélodysplasies. Une monocytose transitoire, polyclonale est fréquente chez le nourrisson. Elle pourrait, chez certains enfants, être précurseur de véritables hémopathies monoclonales malignes. La manifestation la plus commune est la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ) [175, 176]. Le risque de leucémie aiguë lymphoblastique est également accru. Le risque global de développer une hémopathie maligne est de 1 à 3%. D'autres tumeurs ont été rapportées chez l'enfant sans que le lien avec le syndrome de Noonan ne soit établi au plan épidémiologique (rhabdomyosarcome, neuroblastome, lymphangiome, carcinome testiculaire) [177].

En dehors des tumeurs gonadiques (peut-être liées à la cryptorchidie), le caractère non fortuit de ces cancers reste à prouver.

c. La leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ)

La LMMJ est une hémopathie maligne rare mais agressive de la petite enfance, avec une médiane d'âge au moment du diagnostic de 2 ans.

Elle représente environ 2 % des hémopathies malignes de l'enfant et appartient à une nouvelle classe d'hémopathies définies depuis 2001 par l'organisation mondiale de la santé : les syndromes myéloprolifératifs /myélodysplasiques. la LMMJ est caractérisée par une prolifération excessive de monocytes ($>1\ 000/\mu\text{l}$) et de macrophages, et associe fréquemment des caractéristiques cytologiques évocatrices de myélodysplasies. Bien que répondant depuis 1998 à des critères précis, la LMMJ pose encore des problèmes diagnostiques du fait de l'hétérogénéité des symptômes qui lui sont associés. Les enfants atteints ont typiquement une hépato-splénomégalie majeure associée à l'infiltration de différents tissus tels que le poumon et la peau. L'évolution de la maladie est souvent sévère avec une survie sans traitement évaluée à 6 % à 10 ans [178]. L'infiltration pulmonaire, entraînant une insuffisance respiratoire, est responsable d'une part des décès. Le seul traitement curatif est la greffe de moelle osseuse mais les échecs sont nombreux avec un taux de rechute estimé à 50 %.

V. DIAGNOSTICS

A. OBJECTIFS

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

B. DIAGNOSTIC ANTENATAL.

- Peut être soupçonné en fonction d'une constellation de constatations notées sur le dépistage des études prénatales, telles que [179] :
 - Anomalies ultrasonographiques non spécifiques (p.Ex., Augmentation de la clarté nucale, hygroma kystique, polyhydramnios, épanchements multiples, anomalie cardiaque) et caryotype normal du fœtus.
- Les résultats des tests génétiques prénataux ciblés peuvent confirmer le diagnostic avec des échantillons obtenus par échantillonnage de villosités choriales ou amniocentèse.
- Une échographie fœtale détaillée et une échocardiographie fœtale sont indiquées pour évaluer d'autres anomalies (p. Ex, Cardiaque, rénale, hydrops fœtale) lorsque le diagnostic est suspecté ou confirmé [179].

C. DIAGNOSTIC POSTNATAL

1. Cliniques

Largement basé sur les caractéristiques cliniques suivantes [24, 179-181] :

- ✓ Dysmorphie faciales caractéristiques.
- ✓ Défaut cardiaque congénital (par exemple, sténose pulmonaire, CIA et / ou CMH).
- ✓ Déformation thoracique caractéristique (Pectus carinatum supérieur, Pectus excavatum inférieur).
- ✓ Cryptorchidie.
- ✓ Petite taille.
- ✓ Retard pubertaire et / ou infertilité masculine.
- ✓ Retard de développement et / ou trouble d'apprentissage.
- ✓ Parent de premier degré qui a le syndrome de Noonan ou l'une des caractéristiques ci-dessus.

Avant la découverte de la biologie moléculaire et en l'absence de marqueur biologique, le diagnostic du SN était purement clinique.

Cependant, l'établissement du diagnostic peut être difficile en raison notamment de la grande variabilité interindividuelle et de l'évolution de la dysmorphie avec l'âge. Les cliniciens ont donc jugé nécessaire d'établir des scores cliniques pour aider au diagnostic. Pour faciliter le diagnostic clinique, Duncan a proposé un score à partir de 26 signes cliniques, radiologiques, échographiques et électriques (ECG) [182]. Ce score est intéressant mais peu applicable en routine.

Van der Burgt et al ont proposé un score simple résumé au tableau [183], dont le défaut est qu'il présuppose une bonne connaissance du phénotype facial du syndrome de Noonan.

Tableau X: Score de van Der Burgt 1994 [182].

	Signes majeurs	Signes mineurs
Dysmorphie	Typique	Suggestive
Cardiopathie	sténose pulmonaire	autre malformation
Taille	-2DS	-1.5DS
Thorax	carinatus ou excavatus	thorax large
Antécédents familiaux	1 parent atteint	cas sporadique
Autres	Retard mental Et cryptorchidie Et dysplasie lymphatique	Retard mental Ou cryptorchidie Ou dysplasie lymphatique

 Diagnostic de SN retenu:

- Si la dysmorphie typique est associée à un autre signe majeur ou à deux signes mineurs
- Si le faciès suggestif est associé à 2 signes majeurs ou 3 signes mineurs.

2. Génétiques

a) Buts

- Les résultats des tests génétiques peuvent aider au diagnostic, particulièrement utile dans les scénarios suivants [110, 179]:
 - ✓ Établir un diagnostic chez les patients légèrement affectés.
 - ✓ Différencier le SN des autres syndromes avec une présentation similaire.
 - ✓ Permettre des tests génétiques préimplantatoires, prénataux et postnataux avec un variant pathogène familial défini.
- Les résultats peuvent confirmer le diagnostic dans 70% des cas ou plus, les résultats d'analyse négatifs n'excluent pas le diagnostic [102, 179].
- Chez le patient plus âgé, le diagnostic moléculaire n'est pas indispensable lorsque l'examen clinique est typique d'un syndrome de Noonan. Néanmoins, la confirmation du diagnostic de syndrome de Noonan par une étude génétique permet de mettre fin aux investigations étiologiques inutiles, d'aider au conseil génétique et renforce la nécessité d'une surveillance clinique au long cours, notamment cardiaque.
- La confirmation génétique peut influencer le conseil génétique, la prise en charge et le pronostic [179].
- La Consultation avec un généticien clinique aidera à la sélection des tests appropriés ou protocole de test génétique [110, 179].

b) Technologie

- Séquençage de panel de gènes selon une approche de haut débit, il permet d'obtenir rapidement et à moindre coût la séquence de plusieurs gènes simultanément, d'exomes ou de génomes entiers.
- Le séquençage est effectué en trois étapes : la préparation de l'échantillon/production de la banque de gènes (bibliothèque), le séquençage et l'analyse des résultats. Finalement, les séquences obtenues sont assemblées et alignées sur une séquence de référence. Les variations sont décelées et annotées de façon automatisée et manuelle. Les variants sont ensuite confirmés par séquençage selon la méthode de Sanger.

Dans notre série, la mutation PTPN11 est présente chez tous les patients, et ils sont tous des mutations de type faux sens, dont deux cas siégeant au niveau de l'exon 3 et un cas au niveau de l'exon 8.

Tableau XI: La mutation du gène PTPN11 dans notre série.

	Cas 1	Cas 2	Cas 3
Substitution de nucleotides	c.922 A>G	c .184 T>G	c.188 A>G
Substitution d'acides aminés	P.Asn308 Asp	P.Tyr 62Asp	P.Tyr 63 Cys
Exon	Exon 8	Exon 3	Exon 3

3. Imagerie

➤ Échographie prénatale

A la recherche des signes d'appel échographique, qui ne sont pas spécifique du SN [179, 184], mais la mise en évidence de ces anomalies doit faire suspecter le diagnostic de SN.

- Hygroma kystique ou augmentation de la clarté nucale.
- Anomalies cardiaques.
- Épanchements multiples (p. Ex. Hydrothorax, ascite, l'hydrops).
- Polyhydramnios.

➤ Électrocardiogramme (ECG)

- Les résultats de l'ECG sont anormaux chez 90% des SN et ils peuvent inclure les éléments suivants [26,102, 110,180, 184-186] :
 - Déviation de l'axe gauche.
 - Rapport R / S anormal sur le précordium gauche (c-à-d R / S inférieur aux limites inférieures et R dans V₅ à V₆ inférieur à 50% de la moyenne).
 - Ondes Q géantes (tension Q supérieure aux limites supérieures de la normale) et plus larges que les complexes QRS normaux.
 - Hémibloc antérieur gauche.
 - RSR 'en V₁.

Dans notre série les résultats électrocardiographiques ont révélé une hypertrophie du ventricule droit chez les trois cas et un bloc de branche droit incomplet chez deux patients (cas 1 et 2).

➤ **Échocardiographie :**

Évaluation des manifestations cardiovasculaires dans le cas de sténose pulmonaire [187] :

Il faut localiser le siège de la sténose et la morphologie de la valve en parasternal petit axe (PSPA), rechercher une dilatation post-sténotique, quantifier l'obstacle au Doppler continu. Il faut mesurer la taille de l'anneau valvulaire et le retentissement sur le ventricule droit (VD).

▪ Analyse hémodynamique :

- Les incidences en PSPA et sous-costale sagittale permettent la visualisation de la valve en dôme. Il faut évaluer la qualité de la valve (mise en évidence de feuillets épaissis, de commissures fusionnées).
- L'anneau pulmonaire doit être mesuré.
- Le tronc de l'AP doit être mesuré et il faut rechercher une dilatation post-sténotique.
- L'hypertrophie du VD et de l'infundibulum doivent être quantifiées.

▪ En mode Doppler, il convient de :

- Localiser le siège de la sténose sur la valve ou l'infundibulum.
- D'apprécier le degré de la sténose (par l'équation de Bernoulli simplifiée).

- Rechercher une insuffisance pulmonaire (IP) et une insuffisance tricuspide (IT) associées.
- Regarder la courbure septale pour suspecter une éventuelle pression ventriculaire droite élevée.
- Calculer la pression ventriculaire droite systolique (PVDs) à partir de l'IT pour quantifier la sténose : elle est peu serrée si la PVDs est inférieure ou égale à 60 mmHg, moyennement serrée si la PVDs est supérieure à 60 mmHg mais reste infrasytémique, serrée si la PVDs est suprasystémique.

Dans notre sérié, l'échocardiographie a révélée la présence de sténose de la valve pulmonaire chez tous les patients, elle a été associé à une communication inter-ventriculaire chez le cas 1 et à une communication inter-auriculaire chez le cas 3.

➤ **Échographie rénale:**

A la recherché d'une malformation rénale les plus classiques sont l'ectopie et fusion rein en fer à cheval.

➤ **IRM du cerveau et du rachis cervical:**

Systématique en cas de déficcience intellectuelle, de signe d'appel neurologique (épilepsie, cervicalgies, céphalées...) ou de céphalées récurrentes.

4. Biologie

- Dépistage initial des manifestations hématologiques en particuliers les défauts de coagulation :
 - Temps de prothrombine (TP).
 - Le temps de thromboplastine partielle activée.
 - La numération plaquettaire.
 - Temps de saignement (TS).
 - Divers facteurs de coagulation (facteurs V, VIII, XI, XII, protéine C).
 - La fonction plaquettaire.

5. Autres explorations

- Évaluation ophtalmologique (systématique avant l'entrée à l'école) il comprend:
 - Acuité visuel.
 - Examen au fond d'œil.
- Évaluation auditive :
 - Otorhinolaryngologique.
 - Audiogramme et potentiels évoqués auditifs.
- Examen physique et neurologique complet.
- Surveillance des paramètres anthropométrique.
- Consultation avec un généticien clinique.

VI. DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

1. Le syndrome du Turner

- Le syndrome de Turner est causé par la perte de tout ou partie du chromosome X, se produit uniquement chez les femelles.
- Certaines manifestations phénotypiques peuvent ressembler étroitement au SN, y compris les traits faciaux dysmorphiques, le lymphœdème, le cou court, l'écart inter mamelonnaire et la petite taille.
- Certaines différences dans les manifestations cliniques peuvent inclure:
 - Les anomalies cardiaques du côté gauche sont plus fréquentes, par opposition à la sténose pulmonaire droite, qui est plus fréquente dans le SN [110].
 - Le développement pubertaire est arrêté dans le syndrome de Turner, alors que le début retardé de la puberté est le plus typique pour le SN [110].
 - Les anomalies rénales sont plus fréquentes dans le syndrome de Turner [180].
- le caryotype est l'examen clé du diagnostic du syndrome du Turner.

2. Syndrome cardio-facio-cutané (CFC)

- le syndrome CFC est causé par un gain de mutation hétérozygote spontané impliquant le gène BRAF, il peut également être causé par le gain de mutations fonctionnelles dans les gènes KRAS, MEK1 ou MEK2 [188].

- Certaines manifestations phénotypiques peuvent ressembler étroitement au phénotype de Noonan y compris des traits faciaux dysmorphiques, des anomalies cardiaques (par exemple, sténose pulmonaire, communication inter auriculaire, cardiomyopathie hypertrophique), des anomalies lymphatiques, une déficience intellectuelle, un retard de croissance et une petite taille.
- Certaines différences phénotypiques subtiles peuvent inclure:
 - une pointe du nez plus bulbeuse, des lèvres plus pleines et des traits faciaux plus grossiers sont plus évocateurs d'un syndrome cardio-facio-cutané; les yeux bleus sont moins fréquents chez les patients présentant un syndrome cardio-facio-cutané [110, 180].
 - Des signes cutanés sévères (par exemple, hyperkératose folliculaire, sourcils et cils clairsemés, cheveux clairsemés et friables, ichtyose généralisée) sont plus évocateurs d'un syndrome cardio-facio-cutané.
 - La plupart des nourrissons atteints du syndrome cardio-facio-cutané ont des difficultés d'alimentation graves et souvent durables [110].
 - Les anomalies structurelles du système nerveux central et les crises convulsives sont beaucoup plus fréquentes chez les patients atteints de syndrome cardio-facio-cutané que chez ceux atteints du syndrome de Noonan [180].
 - La diathèse hémorragique est rare chez les patients présentant un syndrome cardio-facio-cutané [180].
 - La plupart des patients présentant un syndrome cardio-facio-cutané développent une déficience intellectuelle modérée par rapport à une

déficiência intellectuelle légère ou minimale notée dans le syndrome de Noonan [110].

- Différencier par la présentation clinique, les critères diagnostiques cliniques et l'absence de variant génétique pathogène associé au syndrome de Noonan.
- Le diagnostic repose en grande partie sur des critères cliniques [179]. L'analyse de mutations identifiant des variants pathogènes distincts associés au syndrome cardio-facio-cutané peut aider au diagnostic définitif.

3. Le syndrome de Costello

- Causée par une mutation hétérozygote de novo dans le gène HRAS, transmission autosomique dominante peut survenir [110].
- Certaines manifestations phénotypiques comprennent une dysmorphie faciale grossière semblable à celle observée dans le syndrome de Noonan, une petite taille, un retard de développement, des anomalies cardiaques (p. Ex. Sténose pulmonaire, cardiomyopathie hypertrophique) et une déficiencia intellectuelle.
- Bien qu'un chevauchement phénotypique significatif se produise avec le syndrome de Noonan, plusieurs caractéristiques plus suggestives du syndrome de Costello incluent: [110]
 - Les papillomes faciaux ou périnéaux sont fréquents.
 - Les arythmies supra-ventriculaires sont fréquentes.

- Vieillesse prématurée et la perte de cheveux, et une augmentation de la pigmentation de la peau au fil du temps.
- Plis palmaires et plantaires profonds et flexion ou déviation ulnaire du poignet et des doigts.
- Déficiences modérées dans la capacité intellectuelle (par opposition à doux chez la plupart des patients Noonan).
- Différencier par la présentation clinique et l'absence de variante génétique pathogène associée au syndrome de Noonan.
- Le diagnostic repose en grande partie sur des critères cliniques [179], l'analyse de mutation identifiant des variants pathogènes distincts dans le HRAS associé au syndrome de Costello peut aider au diagnostic définitif [189].

4. Syndrome de Noonan avec plusieurs lentigines (ancien syndrome de Leopard)

- Le syndrome est habituellement causé par des mutations spécifiques de PTPN11, et moins souvent par des mutations de BRAF et RAF1 [190].
- Les caractéristiques du syndrome comprennent les lentigines, l'hypertélorisme oculaire, les anomalies de la conduction cardiaque, la sténose pulmonaire, les organes génitaux anormaux, le retard de croissance et la surdité neurosensorielle [110], En outre, de nombreux patients atteints développent une cardiomyopathie hypertrophique.
- Les manifestations phénotypiques peuvent ressembler étroitement au syndrome de Noonan; cependant, l'augmentation de lentigines avec l'âge est caractéristique chez les patients atteints du syndrome de Noonan avec

plusieurs lentigines [110, 181], Les patients atteints du syndrome de Noonan avec des lentigines multiples peuvent initialement être diagnostiqués avec le syndrome de Noonan tôt dans la vie jusqu'à ce que les manifestations cutanées caractéristiques évoluent.

- Différencier par la présentation clinique et l'absence de variante pathogène associée au syndrome de Noonan.
- Le diagnostic repose en grande partie sur des critères cliniques [179]. L'analyse des mutations identifiant des variants pathogènes distincts associés au syndrome de Noonan avec des lentigines multiples peut aider au diagnostic définitif [190].

5. Le syndrome d'Aarskog

- Le syndrome d'Aarskog est causé par une mutation du gène FGD1, l'hérédité est liée à l'X récessive et large variabilité phénotypique est fréquente chez les personnes atteintes du syndrome.
- Certaines manifestations se chevauchent avec le syndrome de Noonan, y compris des traits faciaux dysmorphiques similaires, une petite taille, une difformité thoracique, une cryptorchidie, une puberté retardée et une possible déficience cognitive légère [110].
- D'autres caractéristiques distinctes du syndrome d'Aarskog incluent le pic de la veuve, le nez court, la fente labiale et palatine, la hernie inguinale, les mains et les doigts dysmorphiques, l'hyperextensibilité articulaire et les caractéristiques neuro-comportementales possibles.

- Le syndrome d'Aarskog n'est pas associé à une cardiopathie congénitale et les garçons atteints ont un scrotum caractéristique du châne (sac de selle) [110].
- Le diagnostic repose en grande partie sur des critères cliniques. l'analyse de mutation identifiant des variants pathogènes distincts dans FGD1 associé au syndrome d'Aarskog peut aider au diagnostic définitif.

6. Neurofibromatose 1

- Trouble autosomique dominant causé par une mutation de la fonction hétérozygote ou une délétion dans le gène NF1 15, environ 50% des cas sont sporadiques en raison de mutations de novo [191].
- La maladie se caractérise par des taches café au lait, des taches axillaires et / ou inguinales, des nodules de Lisch dans l'iris, des tumeurs fibromateuses de la peau, une petite taille et une prédisposition accrue au développement de tumeurs bénignes et malignes [181].
- Les caractéristiques communes du syndrome de Noonan comprennent une petite taille, des difficultés d'apprentissage et des taches de café au lait [180]
- Le diagnostic est basé sur des critères cliniques [181], présence d'un variant pathogène dans NF1 associé à la neurofibromatose peut aider au diagnostic définitif.

Tableau XII: Principaux signes cliniques du SN et syndromes apparentés

	Noonan	Léopard	CFC	Coestello
Dysmorphie faciale	Variable avec l'âge	Modérée	Macrocéphalie Rétrécissement bitemporal Cheveux, cils et sourcils rares	Macrocéphalie Traits grossiers Cheveux bouclés et rares
Anomalie cardiaque	Sténose pulmonaire Cardiohypertrophie 80 %	Identiques 70 %	Identiques 75 %	Identiques + arythmie 60 %
Petite taille	70 %	Modérée	70 %	Sévère
Retard mental	Modéré, difficultés scolaires	Modéré, difficultés scolaires	Moyen (80 %)	Important (QI 50-70)
Surdité	Occasionnel	fréquent	Occasionnel	
Signes cutanés		Lentigines	Spécifiques (95 %)	Cutis laxa
Cryptorchidie	77 %	Oui		
Puberté différée	Oui	Oui		
Tumeurs	Quelques Leucémies	Non	Non	Haut risqué
Transmission	Autosomique dominant ou sporadique	Autosomique Dominant	Sporadique	Sporadique
Anomalie génétique	PTPN11 (50 %), SOS1, BRAF, KRAS Inconnu (25 %)	PTPN11 (90 %) Inconnu (10 %)	BRAF (37 %), KRAS, MEK1, MEK2 Inconnu (40 %)	HRAS (84 %) KRAS, BRAF Inconnu (5 %)

VII. PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE

A. Buts

- Promouvoir la croissance dans le but d'atteindre la taille normale pour l'âge, la puberté à un âge normal, et la taille adulte normale :
 - Traitement par growth hormone recombinante (GHR) pour favoriser la croissance linéaire.
 - Traitement aux œstrogènes ou à la testostérone pour induire la puberté en cas de retard.
- Gérer les anomalies congénitales associées à la maladie.
- Surveiller les manifestations de la maladie qui sont généralement associées au syndrome de Noonan.

B. Options de traitement et de suivi

1. Maladies cardiaques

Gérer la sténose pulmonaire, la CMH et d'autres anomalies cardiovasculaires de façon standard selon les directives établies pour la population générale.

a. 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 6 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 [102, 153, 180].

b. Prise en charge de la cardiomyopathie

- La CMH peut nécessiter une thérapie à base de β -bloquants à long terme ou une intervention chirurgicale (par exemple : myomectomie ou intervention de Konno modifiée) en cas de CMH obstructive sévère [102].
- Des recommandations de limitations des activités physiques sont parfois données en fonction de la tolérance à l'exercice évalué par un test d'effort à partir de 7 à 8 ans [153].
- Cependant, contrairement à la CMH familiale classique, le ventricule droit est souvent atteint et la CMH peut s'accompagner d'autres anomalies cardiaques, en particulier de la sténose pulmonaire [192].

c. Prise en charge des autres malformations cardiaques

- Le suivi des autres cardiopathies congénitales et leurs indications opératoires sont du domaine des services spécialisés. Environ un tiers des patients adultes ont besoin d'une prise en charge à long terme avec des médicaments ou un défibrillateur en cas d'insuffisance cardiaque ou d'arythmie [110].

Tableau XIII : Fréquence des examens paracliniques cardiologiques [153].

Type de cardiopathie	Modalités de surveillance
En cas de CMH 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 CMH	ECG + échographie 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 en l'absence de suivi régulier par un cardiologue

2. Prise en charge des maladies endocriniennes:

a. Retard staturo- pondérale

- La GHR est approuvée pour traiter la croissance linéaire ralentie, lorsqu'elle est présente, mais son utilisation est controversée [110, 180, 193, 194] :
 - ✓ Améliore la vitesse de croissance à court terme, cependant, l'effet sur la taille adulte n'est pas clairement défini.
 - ✓ Certaines autorités ont exprimé des inquiétudes à son utilisation au cours de la cardiomyopathie hypertrophique, mais les preuves d'effets indésirables sont rares.
 - ✓ Aucune dose standard n'est établie.
 - ✓ Posologie GHR: 0,066 mg / kg / jour en sous cutané.

- Réponse au traitement par GH recombinante :
 - Des études sur le traitement par hormone de croissance recombinante (GHR) ont été publiées au Royaume-Uni, au Japon [195], aux Pays-Bas [196, 197], Suède [198] et aux États-Unis [199].
 - La justification du traitement de la GHR chez les personnes atteintes du syndrome de Noonan comprend:
 - Petite taille significative comparée aux pairs normaux.
 - Altération possible de l'axe GH-IGF-I.
 - Réponse documentée au traitement à la GH dans les études.
 - En Europe, le traitement par GHR est systématique en cas d'anomalies de l'axe GH-IGF-I et en cas de SN.
 - Aucune dose standard n'a été établie. aucune corrélation entre la dose utilisée et la taille finale n'est apparente.
 - La petite taille due au syndrome de Noonan est une indication approuvée par la FDA pour le traitement par GHR.
 - L'augmentation de la taille en DS varie de 0,6 à 1,8 et peut dépendre de l'âge au début du traitement, la durée de traitement, l'âge au début de la puberté, et / ou de la sensibilité à la GHR [197, 198, 200].
 - Des études à court et à long terme ont démontré une augmentation constante et significative de la vitesse de croissance chez les enfants atteints du syndrome de Noonan qui ont été traités [197, 198, 199].

Tableau XIV: Données publiées issues d'études sur le traitement de la GH chez les patients ayant le syndrome de Noonan [119].

Référence	Nombre de patients (H / F)	Hauteur SDS au début du traitement GH	Dose de GH (mg / kg / semaine)	Durée du traitement à la GH (années)	Hauteur SDS à la dernière observation
Ahmed et al. 1991 [131]	6 (3/3)	De -3,5 à -2,3	0,18	1	-
Thomas et al. 1993 [132]	5 (4/1)	De -4,2 à -2,2	0,35	2,9	De -3,3 à -1,6
Municchi et al. 1995 [201]	4 (0/1)	De -1,9 à 0,2	0,17	3	De -0,9 à 0,9
Cotterill et al. 1996 [134]	30 (19/11)	-3,01 ± 0,1	0,33	1	-2,36 ± 0,1
de Schepper et al. 1997 [126]	23 (18/5)	-2,28 ± 0,68	0,35	1	-1,78 ± 0,76
Soliman et al. 1998 [202]	12 (3/9)	-2,2 ± 0,6	0,28	1	1,45 ± 0,3
MacFarlane et al. 2001 [203]	23 (16/7)	-2,7 ± 0,4	0,33	3	-1,9 ± 0,9
Ogawa et al. 2004 [195]	15 (8/6)	-2,8 ± 0,7	0,17	2	-2,2 ± 0,5
Ferreira et al. 2005 [204]	14 (10/4)	-3,5 ± 1,0 (mutation PTPN11)	0,29	3	0,76 ± 0,41 (mutation PTPN11)
		-3,4 ± 1,0 (pas de mutation PTPN11)			1,74 ± 0,10 (pas de mutation PTPN11)
Binder et al. 2005 [138]	29 (19/10)	-3,5 ± 1,0 (mutation PTPN11)	0,30	1	0,66 ± 0,21 (mutation PTPN11) ^{\$}
		-3,4 ± 1,0 (pas de mutation PTPN11)			1,26 ± 0,36 (pas de mutation PTPN11)
Osio et al. 2005 [198]	25 (12/13)	-2,9 ± 0,4	0,23-0,46	01-sept	-1,2 ± 1,0
Limal et al. 2006 [137]	35 (19/16)	-3,1 ± 0,9 (mutation PTPN11)	0,30-0,46	2	-3,1 ± 1,4 (mutation PTPN11)
		-2,4 ± 0,8 (pas de mutation PTPN11)			-2,0 ± 0,9 (pas de mutation PTPN11)
Noordam et al. 2008 [197]	29 (21/8)	De -4,1 à -1,8	0,35	3-10,3	De -3,0 à -0,3
Choi et al. 2012 [205]	28 (14/4)	-2,8 ± 0,9	0,46	1	-2,0 ± 0,9

En 2015 une étude italienne, sur la réponse au traitement par GHR après 5 ans Chez 10 enfants pré-pubertaires atteints du syndrome de noonan (NSGHD) et 10 autres enfants atteints d'un déficit en hormone de croissance idiopathique (IGHD), a montré qu'au début du traitement, la taille et la vitesse de croissance étaient statistiquement plus bas chez les enfants NSGHD que chez les enfants IGHD. Pendant les trois premières années de traitement par GHR (la dose hebdomadaire était de 0,25 mg / kg en sous cutané subdivisée en 6 doses quotidiennes le soir), les patients NSGHD ont montré une légère amélioration de la taille (de -2,71 DS à -2,44 DS) (figure 31A) et une vitesse de croissance (de -2,42 DS à -0,23 DS) (figure 32 B), bien que les valeurs soient toujours significativement inférieures aux enfants IGHD. Le gain de taille était plus élevé chez les enfants atteints d'IGHD (moyenne de **28,3 cm**) que chez les patients atteints de NSGHD (moyenne de **23,6 cm**) [119].

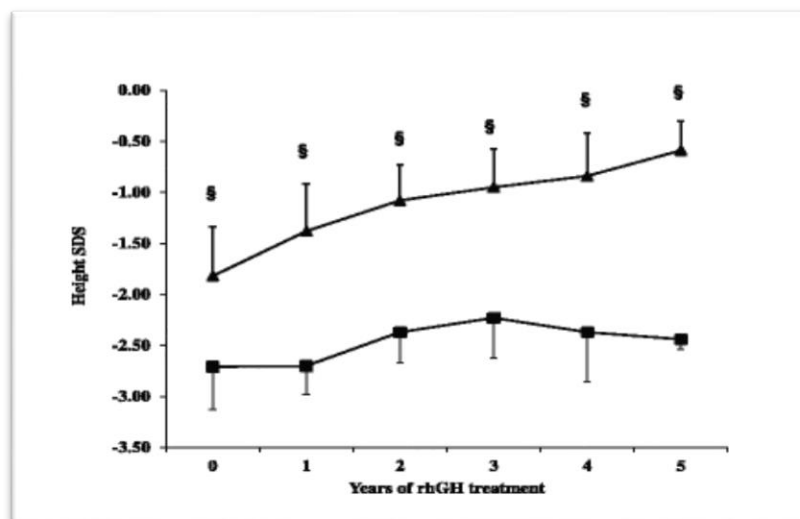


Figure 37: Taille avant et pendant les cinq premières années de traitement de GHR chez les patients NSGHD (carré fermé) et IGHD (triangle fermé).

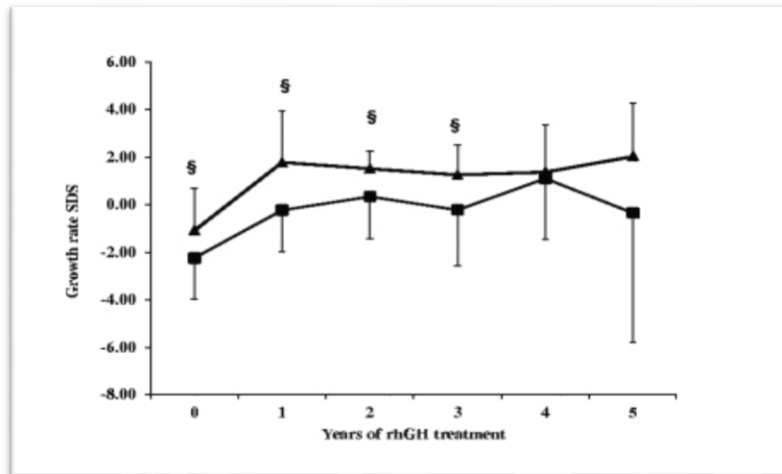


Figure 38 : Vitesse de croissance avant et pendant les cinq premières années de traitement de GHR chez les patients NSGHD et IGHD [119].

Par ailleurs en 2016, une étude rétrospective de 84 enfants et adolescents atteints de SN ont été suivis dans 20 centres en Turquie. L'âge moyen des patients était de $8,36 \pm 4,5$ ans. Dans ce groupe de patients, 47 enfants avaient reçu de la GHR (dose moyenne = $0,25 \pm 0,05$ mg / kg / semaine). Le score de déviation standard (HSDS) a augmenté de $-3,62 \pm 1,14$ à $-2,85 \pm 0,96$ après trois ans de traitement, indiquant des différences significatives par rapport aux patients n'ayant pas reçu de traitement de GH [206].

L'intérêt de surveiller la croissance linéaire sur la courbe de croissance basée sur l'âge du syndrome de Noonan [194].

Suivre de près chaque visite du patient avec un minimum de 3 fois par an jusqu'à l'âge de 3 ans, puis tous les ans par la suite. [179, 110].

b. Retard pubertaire

- Le retard pubertaire peut nécessiter une induction par un traitement hormonal sexuel (c.-à-d. Œstrogène pour les femmes et testostérone pour les hommes) en consultation avec un endocrinologue.
- L'induction de la puberté est indiquée en l'absence de caractéristiques sexuelles secondaires chez les filles de 13 ans et les garçons de 14 ans [102].

c. Prise en charge de l'hypothyroïdie

- L'état thyroïdien doit également être vérifié chez les patients atteints de SN car la thyroïdite auto-immune, qui peut se manifester par une petite taille ou un retard staturo-pondéral, est relativement fréquente. Le dépistage de la fonction thyroïdienne (et des auto-anticorps thyroïdiens) est recommandé tous les trois ans ou plus tôt s'il y a des signes cliniques d'hypothyroïdie. Le traitement consiste en une prise quotidienne de Levothyrox® (entre 2 et 5 µg/kg/jour) [153].

3. Prise en charge de déficience développementale

L'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, ergothérapie...).

- Retard de développement et déficiences d'apprentissage :
 - Évaluation préalable annuelle du développement débutant dans la première année de vie et annuellement jusqu'à l'âge de 18 ans [179, 110].

- 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 [153].
- Une évaluation neuro-développementale systématique par un neuropsychologue est très utile pour objectiver le niveau aux apprentissages scolaires 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) [153].
- Le langage :
 - En cas de retard de langage un déficit auditif (central ou périphérique) doit être recherché, en particulier si le langage n'est pas apparu à 18 mois. Une prise en charge orthophonique précoce est souvent nécessaire [153].
- Comportemental et neuropsychiatrique :
 - Obtenir une évaluation neuropsychologique de base à l'entrée de l'école primaire, avec un suivi basé sur les résultats des tests initiaux [179, 194].
 - Un accompagnement pédopsychiatrique peut être proposé au CMP (Centre Médico-Psychologique).

4. Prise en charge gastro-entérologique et nutritionnel

- Le reflux gastro-oesophagien peut nécessiter des médicaments antireflux (anti-H2, inhibiteurs de pompe à protons) associé aux mesures hygiéno-diététiques, selon les pratiques standard [153].
- Surveiller le gain de poids en cas de retard de croissance, les difficultés d'alimentation (p. Ex. Mauvaise succion, temps d'alimentation prolongé) pour optimiser l'état nutritionnel [179].
- En cas de difficultés alimentaires persistantes retentissant sur la croissance pondérale, une nutrition entérale par sonde nasogastrique est parfois requise.

5. Prise en charge des déformations du thorax

- 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 [153].

6. Prise en charge rénal et génito-urinaire

- Une échographie rénale répétée et une autre surveillance peuvent être nécessaires en consultation avec un néphrologue, selon les résultats initiaux [102, 194].
- Les patients présentant des anomalies structurelles sous-jacentes peuvent être exposés à un risque accru d'infection des voies urinaires.

- Surveiller les résultats de l'examen clinique chez les nourrissons avec une cryptorchidie, référer à l'urologue pour une éventuelle L'orchidopexie à l'âge de 1 an [102].

7. Prise en charge ophtalmologie

- 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 [153] :
 - 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, reflet anormal de la pupille...) implique un examen rapide sans suivre le calendrier classique.

8. Prise en charge du ptosis

- 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 [153].

9. Prise en charge auditifs

- Il est indispensable de dépister les problèmes auditifs précocement en raison de leurs impacts sur l'acquisition du langage et le comportement de l'enfant [153].

- La prise en charge d'une déficience auditive est assurée par les services d'ORL spécialisés par des tests auditifs annuels tout au long de la petite enfance et ne présente pas de spécificité en fonction du syndrome sous-jacent [179].

10. Prise en charge dermatologique

- 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 émoullients dermo-cosmétiques et les crèmes à l'urée peuvent être essayés mais sont souvent peu efficaces [153].
- Orientation vers un dermatologue cliniquement indiqué pour les névus, ou pour une kératose pilaire difficile à gérer [179].
- Dans tous les cas, il est recommandé d'éviter les bains prolongés dans une eau trop chaude, les savons ou gels douches parfumés et une atmosphère sèche pour ne pas majorer la sécheresse cutanée [153].

11. Prise en charge du lymphoedème

- Les lymphoedèmes persistants des membres inférieurs sont rares. Le principal risque est la surinfection : une hygiène soigneuse des pieds et un traitement rapide de toute infection cutanée bactérienne ou fongique survenant sur un territoire oedématié est indispensable. Le port de bas de contention est recommandé. L'hygiène des membres atteints doit être rigoureuse en insistant dans les plis: ils doivent être séchés soigneusement après la toilette. En cas d'infections récurrentes, un

traitement prophylactique antibiotique peut être indiqué [153].

- 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.

12. Prise en charge hématologique et oncologique

- Le bilan de base initial doit comprendre une numération formule sanguine (NFS) et un bilan de coagulation comprenant un bilan standard : plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, les dosages des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, étude du facteur Willebrand. La numération plaquettaire doit être monitorée tous les 6 mois en cas de traitement par l'acide valproïque.
- En cas de diathèse hémorragique évidente (ecchymoses multiples, saignements muqueux ou post-opératoires), une étude des fonctions plaquettaires est indispensable (agrégations plaquettaires et étude des plaquettes par cytométrie de flux) [179].
- Recommander l'évitement de l'aspirine et d'autres médicaments contenant de l'aspirine en raison du risque d'exacerbation d'une diathèse hémorragique [102, 180].

- Le dépistage systématique des syndromes myélodysplasiques est discuté, il a été suggéré de réaliser une NFS tous les 6 mois jusqu'à 2 ans et demi. Au-delà de cet âge, aucun examen systématique n'est recommandé [153].

13. Prise en charge dentaire (Stomatologie – Dentisterie)

- L'éducation aux gestes d'hygiène bucco-dentaire, au brossage effectué par un parent et ensuite supervisé est à mettre en place précocement. L'utilisation de dentifrice fluoré est à proposer [153]. Des visites régulières chez le dentiste (2 à 4 fois par an) sont nécessaires. Elles pourront être espacées en fonction de l'évolution du risque carieux [179].
- En cas de soins dentaires, il faut prévoir la prévention d'une endocardite infectieuse en cas de cardiopathie.

14. Surveillance pendant la thérapie GHR

- Le traitement par GHR a été utilisé pour améliorer la croissance chez les patients porteurs d'un SN. Un effet bénéfique à long terme et une innocuité du traitement ont été montré par plusieurs équipes. Il reste cependant recommandé de ne pas proposer ce traitement aux patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique, car il y'a un risque à la progression de l'hypertrophie ventriculaire, liées aux effets anabolisants de la GHR et de surveiller annuellement avec un examen clinique périodique et par échocardiographie, avant de commencer le traitement GHR [124, 207].
- Les paramètres métaboliques glucidiques et lipidiques doivent également être vérifiés régulièrement.

- De plus, les patients atteints de SN sont prédisposés à présenter un risque plus élevé de leucémie et de certaines tumeurs solides, en particulier s'ils portent des mutations du gène PTPN11 [208]. Par conséquent, un suivi étroit de ces sujets est nécessaire afin de déterminer si la rhGH augmente le risque de néoplasie [119].

15. Surveillance préopératoire

- En cas d'anesthésie pour geste chirurgical, un bilan de coagulation doit être proposé systématiquement [194].
- Une évaluation préopératoire du risque d'hyperthermie maligne peut être indiquée pour certains sous-groupes (p. Ex., CMH avec des niveaux de créatine phosphokinase normaux à élevés) [102].
- Gérer les patients atteints d'une cardiopathie hémodynamiquement significative conformément aux principes habituels pour les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaire [194].

16. Conseil génétique

- 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. Lorsqu'une mutation est identifiée chez le patient index, les parents pourront être génotypés. Si l'un des parents 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 2 parents sont indemnes de la mutation, leur risque d'avoir un 2e enfant atteint est inférieur à 1%, ce qui correspond au risque résiduel de mosaïque germinale chez l'un des parents [153].
- L'évaluation familiale peut être importante pour la planification avant la conception [110]. Et de déterminer le risque de syndrome de Noonan en identifiant des résultats subtils chez un parent affecté précédemment non identifié.



CONCLUSION



Le syndrome de Noonan est un trouble génétique multisystémique à transmission autosomique dominante pouvant aussi se révéler de façon sporadique. Il se caractérise par une dysmorphie faciale typique, une anomalie cardiaque congénitale, une petite taille et un retard de développement de degré variable. Les patients présentent aussi un ptérigium colli, une déformation de la cage thoracique, une cryptorchidie, des défauts de coagulation variés, des dysplasies lymphatiques, des anomalies oculaires et des difficultés d'alimentations durant la petite enfance.

Dans le cadre des anomalies cardio-vasculaires, la malformation classique est la sténose pulmonaire souvent accompagné de dysplasie valvulaire, suivi de d'une cardiomyopathie hypertrophique, une communication inter auriculaire et une communication inter ventriculaire.

Jusqu'à un quart des personnes atteintes ont une déficience intellectuelle légère et les troubles du langage.

Les mutations qui causent le syndrome de Noonan altèrent les gènes codant pour des protéines ayant des rôles dans la voie RAS-MAPK, conduisant à une dérégulation de la voie, le premier gène décrit était PTPN11 localisé sur le chromosome 12, suivi de SOS1, RAF1, KRAS, BRAF, NRAS, MAP2K1 et RIT1, et récemment SOS2, LZTR1 et A2ML1, entre autres.

Le syndrome de Noonan doit être suspecté avant la naissance chez tout fœtus présentant un hygroma kystique, une augmentation de la clarté nucale, un chylothorax, un hydramnios ou encore un état d'hydrops fœtal avec œdème sous cutané, et un caryotype normal, en particulier si une anomalie cardiaque congénitale est notée (en particulier une sténose pulmonaire).

Le diagnostic peut être fait sur la base des caractéristiques cliniques, mais peut être manqué. Les tests génétiques moléculaires peuvent confirmer le diagnostic dans 70% des cas et ont des implications importantes pour le conseil et la prise en charge génétique. La biologie est rarement perturbée avec un caryotype normal. Les examens radiologiques toute fois nombreux, permettent une étude précise des différentes anomalies avec un intérêt tout particulier de l'échocardiographie. Nous retiendrons également l'intérêt de l'échographie fœtale dans le diagnostic du syndrome de Noonan.

Traitement des manifestations: Les anomalies cardiovasculaires sont généralement traitées comme dans la population générale. Les déficiences développementales nécessitent une prise en charge pluridisciplinaire médicale, éducative et sociale. Le traitement des hémorragies est guidé par la connaissance de la déficience spécifique en facteurs. Le traitement par hormone de croissance (GH) augmente la vitesse de croissance. En attirant l'attention sur la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire afin d'assurer aux porteurs de ce syndrome une qualité de vie meilleure.

Surveillance: L'intérêt de diagnostiquer le syndrome de Noonan, car les patients qui en sont atteints doivent être surveillés pour un grand nombre de problèmes de santé potentiels en particulier des anomalies cardiovasculaires.



RESUMES

Résumé

Titre : syndrome de Noonan à propos de trois cas et revue de la littérature.

Auteur : Sara ZBIEKH

Mots clés : syndrome de Noonan ; PTPN11 ; Cardiopathie congénitale ; petite taille ; dysmorphie faciale.

Le syndrome de Noonan (NS) est une maladie génétique multisystémique autosomique dominante dont la plupart des cas sont sporadiques. Il affecte 1/1000 - 1/2500 individus sans prédominance de sexe. Il se caractérise par une dysmorphie faciale, une malformation cardiaque, une petite taille et un retard mental. Le diagnostic est essentiellement clinique, Les mutations génétiques identifiées sont impliqués dans la voie de transduction du signal RAS /MAPK et expliquent actuellement 60% des cas SN, Le premier gène décrit était PTPN11.

Notre travail rapporte trois cas du syndrome de Noonan colligés dans le service de pédiatrie à l'hôpital militaire d'instruction Mohamed V Rabat durant 4 ans (du Janvier 2014 au Décembre 2017). Il s'agit de deux garçons et une fille. L'âge moyen à l'apparition des symptômes et au diagnostic génétique ont été respectivement de 2,5 ans (2 mois - 6 ans) et 10 ans (7,5 à 12 ans). Dans 33 % cas il y avait une consanguinité au premier degré. Les manifestations qui ont conduit au diagnostic étaient un facies caractéristique dans 100% des cas, un ptérygium colli dans 67%, une cardiopathie type sténose pulmonaire dans 100 % des cas, une cryptorchidie chez les 2 garçons, un retard statural dans 100%, un retard mental dans 33% des cas. Le SN a été confirmé génétiquement chez nos patients en identifiant une mutation du gène PTPN11.

A la lumière de ces observations, nous allons décrire les différentes expressions phénotypiques du SN, ainsi que son approche clinique, paraclinique, et thérapeutique en attirant l'attention sur la nécessité d'une collaboration multidisciplinaire afin d'assurer aux porteurs de ce syndrome une qualité de vie meilleure.

ملخص

العنوان: مُتلازِمة نونان بصدد 3 حالات مع إستعراض الأدبيات.

الكلمات الأساسية: مُتلازِمة نونان -التيروزين البروتين فوسفاتاز الغير المستقبل النوع 11-
الاعتلال القلبي الخلقي – القامة القصيرة، تشوه الوجه.

من طرف: سارة زبيح

تعتبر متلازمة نونان ذات الصبغيات المتعددة مرضا وراثيا صبغيا سائدا حيث أغلب حالاته حالات فردية. تصيب فردا في كل 1000 إلى 2500 دون هيمنة جنسية تذكر. تتميز بتشوه الوجه، الاعتلال القلبي، قصر القامة والتأخر العقلي. يشخص المرض سريريا، وتساهم الطفرة الجينية في مسار نقل الإشارة (ميتوجين محفز البروتين كيناز) التي تفسر حاليا 60 % من حالات المتلازمة، حيث وصفت أول الجينات بالتيروزين البروتين فوسفاتاز الغير المستقبل النوع 11.

يقدم عملنا ثلاث حالات لمتلازمة نونان سجلت بمصلحة طب الأطفال بالمستشفى العسكري الدراسي محمد الخامس بالرباط خلال أربع سنوات (من يناير 2014 إلى دجنبر 2017). يتعلق الأمر بولدين وبنت، بلغ متوسط الأعمار عند ظهور العلامات السريرية والتشخيص الجيني على التوالي 2.5 سنة (شهرين إلى 6 سنوات) و 10 سنوات (7.5 سنوات إلى 12 سنة).

تبين وجود زواج الأقارب بالدرجة الاولى بنسبة 33% من الحالات. وتتمثل الأعراض السريرية التي قادت إلى التشخيص بوجود السحنة المميزة في 100% ، تجنح الرقبة في 67%، اعتلال قلبي من نوع تضيق الشريان الرئوي في 100%، اختفاء الخصيتين عند الولدين، تأخر نمو القامة في 100% من الحالات وتأخرا عقليا في 33%. تم تأكيد متلازمة نونان جينيا عند المرضى بتحديد طفرة على مستوى جينات التيروزين البروتين فوسفاتاز الغير المستقبل النوع 11.

على ضوء هذه الحالات ذكرنا مختلف التعبيرات النمطية الظاهرة لمتلازمة نونان، وكذلك المقاربات السريرية واللاسريية والعلاجية، وأكدنا على ضرورة التنسيق المتعدد التخصصات لتأمين جودة حياة أفضل لحاملي هذه المتلازمة.

ABSTRACT

Title: Noonan syndrome about three cases and literature review.

Author: Sara ZBIEKH

Key words: Noonan syndrome; PTPN11; Congenital heart disease; small size; facial dysmorphism.

Noonan syndrome (NS) is an autosomal dominant multisystemic genetic disorder which in most cases is sporadic. It affects 1/1000 - 1/2500 individuals with no sex predominance. It is characterized by facial dysmorphism, cardiac malformation, small size and mental retardation. The diagnosis is essentially clinical. The identified genetic mutations are involved in the RAS / MAPK signal transduction pathway and currently account for 60% of NS cases. The first gene described was PTPN11.

Our report highlights three observations of the Noonan syndrome collected in the pediatric ward at the Mohamed V Rabat military training hospital during 4 years (from January 2014 to December 2017). It's about two boys and a girl. The mean age at onset of symptoms and genetic diagnosis were 2.5 years (2 months and 6 years) and 10 years (7.5 to 12years), respectively. In 33% of cases there was first degree consanguinity. The manifestations that led to the diagnosis were a characteristic facies in 100% of cases, a pterygium-colli in 67%, heart disease type pulmonary stenosis in 100% of cases, cryptorchidism in 2 boys, a stagnation delay in 100%, mental retardation in 33% of cases. NS was genetically confirmed in our patients by identifying a mutation in the PTPN11 gene.

In the light of these three observations, we have cited the various phenotypic expressions of NS, as well as its clinical, paraclinical and therapeutic approach, drawing attention to the need for multidisciplinary collaboration to ensure the carriers of this syndrome, a better quality of life.

*REFERENCE
BIBLIOGRAPHIQUE*

- 1- **Koblinsky O:** Ueber eine flughäutähnliche Ausbreitung am Halse für Anthropologie, Braunschweig. 1883; 14: 343.
- 2- **Ullrich O:** Über typische kombinationblider multiper abantugen .Z. Kinderheilked. 1930:271-76.
- 3- **Turner H:** A Syndrome of infantilism, congenital webbed neck, and cubitus valgus. Endocrinology. 1938; 25: 566-74.
- 4- **Noonan JA:** Hpertelorism with Turner phenotype. A new syndrome with associated congenital heart disease. Am J Dis Child. 1968 oct; 116(4):373-80.
- 5- **Mendez HM,** Opitz JM. Noonan syndrome: a review. Am J Med Genet. 1985; 21:493 -506.
- 6- **Allanson JE.** Noonan syndrome. J Med Genet .1987; 24: 9-13.
- 7- **Tartaglia M,** Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. Ann Rev Genomics Hum Genet .2005; 6: 45-68.
- 8- **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: 128-32.
- 9- **Van der Burgt.** Review. Noonan syndrome. Orphanet J Rare Dis .2007; 2-4.
- 10- **Sharland M,** Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. Arch Dis Child. 1992; 67:178.

- 11- **Emma MM Burkitt-Wright**, MRCP, PhD, Bronwyn Kerr, MD; Helen V Firth, DM, FRCP, DCH; Elizabeth TePas, MD, MS; Noonan syndrome; Apr 10, 2018.
- 12- **Kruszka P**, Porras AR, Addissie YA, et al. Noonan syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A* .2017; 173:2323.
- 13- **EL Bouchikhi I**, Samri I, Iraqui Houssaini Med et al; The first PTPN11 mutations in hotspot exons reported in Moroccan children with Noonan syndrome and comparison of mutation rate to previous studies; *Turk J Med Sci* .2015; 45: 306-312.
- 14- **Elalaoui SC**, Kraoua L, Liger C, et al. Germinal mosaicism in Noonan syndrome: a family with two affected siblings of normal parents. *Am J Med Genet A* .2010; 152A:2850–3.
- 15- **Malumbres, M. and M. Barbacid**. "RAS oncogenes: the first 30 years." *Nat Rev Cancer* **3**(6) 2003 : 459-65
- 16- **Giehl, K**. "Oncogenic Ras in tumour progression and metastasis." *Biol Chem* **386**(3) 2005: 193-205.
- 17- **Roberts AE**, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet*. 2013; 381:333–342.
- 18- **Wennerberg, K., K. L. Rossman, et al**. "The Ras superfamily at a glance." *J Cell Sci* **118**(Pt 5) 2005: 843-6.

- 19- **Johnson, L., D. Greenbaum, et al.** "K-ras is an essential gene in the mouse with partial functional overlap with N-ras." *Genes Dev* **11**(19) 1997: 2468-81.
- 20- **Atkins, C. M., J. C. Selcher, et al.** "The MAPK cascade is required for mammalian Associative learning." *Nat Neurosci* **1**(7) 1998: 602-9.
- 21- **Selcher, J. C., C. M. Atkins, et al.** "A necessity for MAP kinase activation in mammalian spatial learning." *Learn Mem* **6**(5) 1999: 478-90.
- 22- **Alain Verloes, H       Cav  .** Noonan syndrome and related syndromes. *Mt M         de la Reproduction, Gyn         Endocrinologie.* 2010 ; 12 (2) : 82-9
- 23- **Verloes A, Cav   H.** La voie de signalisation de RAS et ses syndromes (Noonan, LEOPARD, CFC, Costello). *Arch Ped.* 2007; 14: 586-89.
- 24- **Jorge AAL, Malaquias AC, Arnhold IJP, 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: 185-93.
- 25- **Aoki Y, T Niihori, Inoue S, Matsubara Y.** Les progr     r       dans RASopathies. *J Hum Genet.* 2016; 61:33.
- 26- **El Bouchikhi I, et al.,** Noonan syndrome-causing genes: Molecular update and an assessment of the mutation rate, *International Journal of Pediatrics and Adolescent Medicine, IJPAM.* 2016; 06.003-10.
- 27- **Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elsayi MM, Hoi F, Jeffery S, Patton MA, Mariman E.** Mapping a gene for Noonan syndrome to the long arm of chromosome 12. *Nat Genet.* 1994; 8: 357-60.

- 28- **Legius E**, Schollen E, Matthijs G, Fryns JP. Fine mapping of Noonan/cardio facio-cutaneous syndrome in a large family. *Eur J Hum Genet* .1998; 6: 32-7.
- 29- **Tartaglia M**, Mehler EL, Goldberg R, Zampino G, Brunner HG, Kremer H, van dB, I, Crosby AH, Ion A, Jeffery S, Kalidas K, Patton MA, Kucherlapati RS, Gelb BD. Mutations in PTPN11, encoding the protein tyrosine phosphatase SHP-2, cause Noonan syndrome. *Nat Genet* .2001; 29: 465-8.
- 30- **Tartaglia M**, Kalidas K, Shaw A, Xiaoling S, Musat DL, Van der Burgt I, Brunner HG, Bertola DR, Crosby A, Ion A, Kucherlapati RS, Jeffery S, Patton MA, Gelb BD. PTPN11 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, genotype - phenotype correlation, and phenotypic heterogeneity. *Am J Hum Genet*. 2002; 70: 1555-63.
- 31- **Kosaki, K.**, T. Suzuki, et al. "PTPN11 (protein-tyrosine phosphatase, nonreceptortype 11) mutations in seven Japanese patients with Noonan syndrome." *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87(8): 3529-33.
- 32- **Maheshwari, M.**, J. Belmont, et al. "PTPN11 mutations in Noonan syndrome type I: detection of recurrent mutations in exons 3 and 13." *Hum Mutat*. 2002; 20(4): 298-304.
- 33- **Musante, L.**, H. G. Kehl, et al. "Spectrum of mutations in PTPN11 and genotypephenotype correlation in 96 patients with Noonan syndrome and five patients with cardio-facio-cutaneous syndrome." *Eur J Hum Genet* .2003; 11(2): 201-6.

- 34- **Yoshida, R.,** T. Hasegawa, et al. "Protein-tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11 mutation analysis and clinical assessment in 45 patients with Noonan syndrome." J Clin Endocrinol Metab. 2004, 89(7): 3359-64.
- 35- **Zenker, M, G.** Buheitel, et al. "Genotype-phenotype correlations in Noonan syndrome." J Pediatr .2004; 144(3): 368-74.
- 36- **Boris KEREN.** syndrome de Noonan et mutation du gène PTPN11 corrélation génotype-phénotype. Thèse de médecine, université Paris ; 2006 : p9.
- 37- **Saxton TM,** pawson T: Morphogenetic movements et gastrulation require the SH2 tyrosine phosphatase Shp2. Proc Natl Acad sci USA. 1999 Mar 30 ; 96(7): 3790-5
- 38- **Saxton TM,** Circuna **BG.** Holmyrad D, Kulkarni S, Harpel K, Rossant J et al: the SH2 tyrosine phosphatase Shp2 is required for mammalian limb development. Nat Genet. 2000 Apr; 24(4): 420-3.
- 39- **QU CK,** Yu WM, Azzarelli B, Cooper S, broxmeyer HE, feng GS: Biased Suppression of hematopoiesis and multiple developmental defects in chimeric mice containing Shp-2 mutant cells.Mol Cell Biol . 1998 oct; 18(10): 6075-82.
- 40- **Chen B,** Bronson RT, Klamann LD, Hampton TG, Wang JF, Green PJ, et al: Mice mutant for Egfr and Shp2 have defective Cardiac semi lunar valvulogenesis. Nat Genet. 2000 Mar; 24(3): 296-9.

- 41- **Hof P**, Pluskey S, Dhe-Pagamon S, Eck MJ, Shoelson SE: Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP-2. *Cell*. 1998 Feb 20; 92(4) 441-50.
- 42- **Neel BG**, Gu H, Pao L. Les nouvelles 'Shp'ing: domaine SH2 contenant des tyrosines phosphatases dans la signalisation cellulaire. *Trends Biochem Sci* 2003; 28: 284-93.
- 43- **Shi ZQ**, Yu DH, Park M, M Marshall, Feng GS: mécanisme moléculaire pour la fonction Shp-2 tyrosine phosphatase dans la promotion de la stimulation du facteur de croissance de l'activité Erk. *Mol cellulaire biol*. 2000 Mar, 20 (5): 1526-36.
- 44- **Chen Y**, Wen R, Yang S, Schuman J, Zhang EE, Yi T, Feng GS : identification of SHP-2 as a stat 5A phosphatase. *J biol chem*.2003 May 9; 278(19): 16520-7.
- 45- **Uhlen P**, Burch PM, Zito Cl, Estrada M, Ehrlich BE, Bennett AM: Gain-of-function/Noonan Syndrome SHP-2/PTPN11 mutants enhance calcium oscillations and impair NFAT Signaling, *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006 Feb 14; 103(7):2160-5.
- 46- **De Rocca SNA**, Edouard T, Tre'guer K, Tajan M, Araki T, Dance M, et al. Noonan syndrome-causing SHP2 mutants inhibit insulin-like growth factor 1 release via growth hormone-induced ERK hyperactivation, which contributes to short stature. *Proc Natl Acad Sci USA* .2012; 109:4257-62.
- 47- **Benjamin G**. Neel, Haihua Gu and Lily Pao. The 'Shp'ing news: SH2 domain-containing tyrosine phosphatases in cell signaling. *TRENDS in Biochemical Sciences*.6 Jun 2003, 28: p284-293.

- 48- **Van der Burget I**, Thoonen G, Rossenboom N, Assman- Hulsmans C, Gabreels F, Otten B et al: patterns of cognitive functioning I school-aged children with Noonan syndrome associated with variability in phenotypic expression. J Pediatr. 1999 Dec; 135(6): 707-13.
- 49- **Tartaglia, M., C. M. Niemeyer**, et al. "Somatic mutations in PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia, myelodysplastic syndromes and acute myeloid leukemia." Nat Genet .2003; 34(2): 148-50.
- 50- **Tartaglia, M., S. Martinelli**, et al. "Genetic evidence for lineage-related and differentiation stage-related contribution of somatic PTPN11 mutations to leukemogenesis in childhood acute leukemia." Blood .2004; 104(2): 307-13.
- 51- **Loh, M. L., M. G. Reynolds**, et al. "PTPN11 mutations in pediatric patients with acute myeloid leukemia: results from the Children's Cancer Group." Leukemia .2004; 18(11): 1831-4.
- 52- **Loh, M. L., S. Martinelli**, et al. "Acquired PTPN11 mutations occur rarely in adult patients with myelodysplastic syndromes and chronic myelomonocytic leukemia." Leuk Res. 2005; 29(4): 459-62.
- 53- **Tartaglia, M., C. M. Niemeyer**, et al. "SHP-2 and myeloid malignancies." Curr Opin Hematol .2004; 11(1): 44-50.
- 54- **Lee BH**, Kim JM, Jin HY, Kim GH, Choi JH, Yoo HW. Spectrum of mutations in Noonan syndrome and their correlation with phenotypes. J Pediatr 2011; 159:1029-35.

- 55- **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: 70e4.
- 56- **Hart TC**, Zhang Y, Gorry MC, Hart PS, Cooper M, Marazita ML, et al. A mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1. *Am J Hum Genet.* 2002; 70:943e54.
- 57- **Webb GC**, Jenkins NA, Largaespada DA, Copeland NG, CS, Bowtell DD. Mammalian homologues of the Drosophila Son of sevenless gene map to murine chromosomes 17 and 12 and to human chromosomes 2 and 14. *Genomics* .1993; 18:14e9.
- 58- **Lepri F**, De Luca A, Stella L, Rossi C, Baldassarre G, Pantaleoni F, et al. SOS1 mutations in Noonan syndrome: molecular spectrum, structural insights on pathogenic effects, and genotype-phenotype correlations. *Hum Mut.* 2011; 32:760e72.
- 59- **Sondermann H**, Soisson SM, Boykevisch S, Yang SS, Bar-Sagi D, Kuriyan J. Structural analysis of autoinhibition in the Ras activator Son of Sevenless. *Cell* 2004; 119:393e405.
- 60- **Tartaglia M**, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 75e9.
- 61- **Marco Tartaglia**, Len A Pennacchio, et al. Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nature publishing group.* 13 December 2006;39: 75-79
- 62- **Nimnual A**, Bar-Sagi D. The two hats of SOS. *Sci STKE.* 2002; 145:36.

- 63- **Allanson JE**, Hall JG, Hughes HE, Preus M, Witt RD. Noonan syndrome: the changing phenotype. *Am J Med Genet.* 1985 Jul; 21(3):507-14.
- 64- **Razzaque MA**, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, et al. Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007; 39:1013e7.
- 65- **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; 39:1007e12.
- 66- **Ko JM**, Kim JM, Kim GH, Yoo HW. PTPN11, SOS1, KRAS, and RAF1 gene analysis, and genotype-phenotype correlation in Korean patients with Noonan syndrome. *J Hum Genet.* 2008; 53:999e1006.
- 67- **Cutler RE**, Stephens RM, Saracino MR, Morrison DK. Autoregulation of the Raf-1 serine/threonine kinase. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1998; 95(16):9209e14.
- 68- **Kolch W**. Meaningful relationships: the regulation of the Ras/Raf/MEK/ERK pathway by protein interactions. *Biochem J.* 2000; 351 Pt 2:289–305.
- 69- **Wellbrock C**, Karasarides M, Marais R. The RAF proteins take centre stage. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004; 5(11):875–885.
- 70- **Leicht DT**, Balan V, Kaplun A, et al. Raf kinases: Function, regulation and role in human cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2007

- 71- **Heidecker**, G., M. Huleihel, et al. "Mutational activation of c-raf-1 and definition of the minimal transforming sequence." *Mol Cell Biol.* 1990; **10**(6): 2503-12.
- 72- **Fischer A**, Baljuls A, Reinders J, Nekhoroshkova E, Sibilski C, Metz R, et al. Regulation of RAF activity by 14-3-3 proteins: RAF kinases associate functionally with both homo- and heterodimeric forms of 14-3-3 proteins. *J Biol Chem.* 2009; 284(5):3183e94.
- 73- **Vladimir Khazak**, Igor Astsaturov, Ilya G Serebriiskii, and Erica A Golemis; Selective Raf Inhibition in Cancer Therapy; *Expert Opin Ther Targets.* 2007 Dec; 11(12): 1587–1609.
- 74- **Carta C**, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, et al. Germline missense mutations affecting KRAS isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet.* 2006; 79:129e35.
- 75- **Donovan S**, Shannon KM, Bollag G. GTPase activating proteins: critical regulators of intracellular signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2002; 1602:23e45.
- 76- **Vetter IR**, Wittinghofer A. The guanine nucleotide-binding switch in three dimensions. *Science.* 2001; 294:1299e304.
- 77- **Schubbert S**, Zenker M, Rowe SL, Bo'll S, Klein C, Bollag G, et al. Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2006; 38:331e6.

- 78- **Zenker M**, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, et al. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations. *J Med Genet.* 2007; 44:131e5.
- 79- **Mitchell EL**, Jones D, White GR, Varley JM, Santibanez Koref MF. Determination of the gene order of the three loci CD2, NGFB, and NRAS at human chromosome band 1p13 and refinement of their localisation at the subband level by fluorescence in situ hybridization. *Cytogenet Cell Genet.*1995; 70:183e5.
- 80- **Cirstea IC**, Kutsche K, Dvorsky R, Gremer L, Carta C, Horn D, et al. A restricted spectrum of NRAS mutations causes Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2010; 42:27e9.
- 81- **Aoki Y**, Niihori T, Banjo T, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, et al. Gain-of-function mutations in RIT1 cause Noonan syndrome, a RAS/MAPK pathway syndrome. *Am J Hum Genet.* 2013; 93:173e80.
- 82- **Hynds DL**, Spencer ML, Andres DA, Snow DM. Rit promotes MEK-independent neurite branching in human neuroblastoma cells. *J Cell Sci.* 2003; 116:1925e35.
- 83- **Zhenhao Fang**, Christopher B. Marshall, Jiani C. Yin, Mohammad T. Mazhab-Jafari, Geneviève M. C. Gasmi-Seabrook, Matthew J. Smith, Tadateru Nishikawa, Yang Xu, Benjamin G. Neel, and Mitsuhiro Ikura; Biochemical Classification of Disease-associated Mutants of RAS-like Protein Expressed in Many Tissues (RIT1). 2016 Jul 22; 291(30): 15641–15652.

- 84- **Bertola DR**, Yamamoto GL, Almeida TF, Buscarilli M, Jorge AAL, Malaquias AC, et al. Further evidence of the importance of RIT1 in noonan syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2014; 9999:1e6.
- 85- **Gos M**, Fahiminiya S, Pozna_nski J, Klapcecki J, Obersztyn E, Piotrowicz M, et al. Contribution of RIT1 mutations to the pathogenesis of Noonan syndrome: four new cases and further evidence of heterogeneity. *Am J Med Genet Part A*. 2014; 9999:1e7.
- 86- **Wan PT**, Garnett MJ, Roe SM, Lee S, Niculescu-Duvaz D, Good VM, et al. Mechanism of activation of the RAF-ERK signaling pathway by oncogenic mutations of B-RAF. *Cell* 2004; 116:855e67.
- 87- **Sarkozy A**, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, et al. Germline BRAF mutations in Noonan, LEOPARD, and cardiofaciocutaneous syndromes: molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mutat* .2009; 30:695e702.
- 88- **Giroux S**, Tremblay M, Bernard D, Cardin-Girard JF, Aubry S, Larouche L, et al. Embryonic death of Mek1-deficient mice reveals a role for this kinase in angiogenesis in the labyrinthine region of the placenta. *Curr Biol*. 1999; 9(7): 369e76.
- 89- **Rodriguez-Viciana, P.** and K. A. Rauen "Biochemical characterization of novel germline BRAF and MEK mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome." *Methods Enzymol* .2008; 438: 277-89.
- 90- **Belanger, L. F**, S. Roy, et al. "Mek2 is dispensable for mouse growth and development." *Mol Cell Biol* .2003, **23**(14): 4778-87.

- 91- **Nava C**, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, et al. Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype/phenotype relationships and overlap with Costello syndrome. *J Med Genet.* 2007; 44:763e71.
- 92- **Delaney AM**, Printen JA, Chen H, Fauman EB, Dudley DT. Identification of a novel mitogen-activated protein kinase kinase activation domain recognized by the inhibitor PD 184352. *Mol Cell Biol.* 2002; 22:7593e602.
- 93- **Yamamoto GL**, Aguena M, Gos M, Hung C, Pilch J, Fahiminiya S, et al. Rare variants in SOS2 and LZTR1 are associated with Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2015; 52(6):413e21.
- 94- **Perez-Torrado R**, Yamada D, Defossez PA. Born to bind the BTB protein-protein interaction domain. *Bioessays.* 2006; 28: 1194e202.
- 95- **Nacak TG**, Leptien K, Fellner D, Augustin HG, Kroll J. The BTB-kelch protein LZTR-1 is a novel Golgi protein that is degraded upon induction of apoptosis. *J Biol Chem.* 2006; 281: 5065e71.
- 96- **Vissers LE**, Bonetti M, Paardekooper OJ, Nillesen WM, Frints SG, de Ligt J, et al. Heterozygous germline mutations in A2ML1 are associated with a disorder clinically related to Noonan syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2015; 23(3):317e24.

- 97- **Galliano MF**, Toulza E, Gallinaro H, Jonca N, Ishida- Yamamoto A, Serre G, et al. A novel protease inhibitor of the alpha2-macroglobulin family expressed in the human epidermis. J Biol Chem .2006; 281:5780e9.
- 98- **Chen PC**, Yin J, Yu HW, et al. Next-generation sequencing identifies rare variants associated with Noonan syndrome. Proc Natl Acad Sci USA .2014; 111:11473e8.
- 99- **Verloes A**, Cave H. Syndrome de Noonan et apparentés. John Libbey- Eurotext, MT/Médecine de la Reproduction, Gynécologie et Endocrinologie. 2010 ; 12 :10-16.
- 100- **Vikas Bhambhani**, MD and Maximilian Muencke, MD. Noonan Syndrome Am Fam Physician. 2014 Jan 1; 89(1): 37–43.
- 101- **MC Digilio and B Marino**. Clinical manifestations of Noonan syndrome Images Paediatr Cardiol. 2001 Apr-Jun; 3(2): 19–30.
- 102- **Romano AA**, JE Allanson, J Dahlgren, BD BD, Hall B, Pierpont ME, Roberts AE, Robinson W, Takemoto CM, syndrome de Noonan: caractéristiques cliniques, diagnostic et directives de prise en charge. 2010 octobre; 126 (4): 746-59.
- 103- **Pernot C**, Marçon F, Worms AM, Cloez JL, Gilgenkrantz S, Marois L. La dysplasie cardiovasculaire du syndrome de Noonan. Arch Mal Coeur Vaiss.1987; 80: 434-43.
- 104- **Lin, A. E**. "Noonan syndrome." J Med Genet. 1988; 25(1): 64-5.

- 105- Pernot C**, worms AM, Marçons F, Gilgenkrantz.S, Leuheup B, le syndrome de noonan et sa dysplasie cardiovasculaire. A propos de 64 observations pediatrie .1989; 44 : 437-47.
- 106- Bertola DR**, Kim CA, Sugayama SMM, Albano LMJ, Wagenführ J, Moyses RL, Gonzales CH. Cardiac findings in 31 patients with Noonan syndrome. Arq Bras Cardiol. 2000; 75: 409-12.
- 107- Sznajer Y**, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, Cavé H, Verloes A. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. Pediatrics .2007; 119: 1325-31.
- 108- Patton MA**. Syndrome de Noonan: une revue. Croissance Genet Horm. 1994; 33 : 1-3.
- 109- Sanchez-Cascos A**. Le syndrome de Noonan. Eur Heart J. 1983; 4 : 223-29.
- 110- Amy E Roberts**, MD, professeur Judith E Allanson , MD, Marco Tartaglia , PhD, et Prof Bruce D Gelb. Noonan syndrom. 2013; 381 (9863) : 333- 342.
- 111- Jongmans M**, Sistermans EA, Rikken A, Nillesen WM, Tamminga R, Patton M, Maier EM, Tartaglia M, Noordam K, van der Burgt I. Caractérisation génotypique et phénotypique du syndrome de Noonan: nouvelles données et revue de la littérature. Am J Med Genet A. 2005; 134A: 165-170.
- 112- Khorgami MR**, M Moradian, Omid N, Yousef M. Gestion des troubles cardiovasculaires chez les patients atteints de syndrome de Noonan. J Teh Univ Heart Ctr. 2017; 12 (4): 184-187.

- 113- Marino B**, Digilio MC, Toscani A, Giannotti A, Dallapiccola B. Maladies cardiaques congénitales chez les enfants atteints du syndrome de Noonan: un spectre cardiaque étendu avec une prévalence élevée du canal atrio-ventriculaire. *J Pediatr*. 1999; 135 : 703-706.
- 114- Le juge Noonan** Syndrome de Noonan et troubles apparentés. *Prog Pediatr Cardiol*. 2005a; 20: 177-185.
- 115- Hirsch HD**, Gelband H, Garcia O, Gottlieb S, Tamer DM Cardiomyopathie obstructive rapidement progressive chez les nourrissons atteints du syndrome de Noonan. Rapport de deux cas. *Circulation*. 1975 décembre; 52 (6): 1161-5.
- 116- Noonan J**, Ehmke DA. Malformations non cardiaques associées chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale. *J Pediatr*. 1963; 63 : 468.
- 117- Le juge Noonan** Hypertélorisme avec le phénotype Turner. Un nouveau syndrome avec cardiopathie congénitale associée. *Am J Dis enfant*. 1968; 116: 373-380.
- 118- Ranke, M. B**, P. Heidemann, et al. "Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases." *Eur J Pediatr*. 1988; 148(3): 220-7.
- 119- Niki Zavras**, Cristina Meazza, Alba Pilotta, Chiara Gertosio, Sara Pagani, Carmine TinelliMauro Bozzola, Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr* . 2015; 41: 71.

- 120- Godowski PJ**, Leung DW, Meacham LR *et al.* Characterization of the human growth hormone receptor gene and demonstration of a partial gene deletion in two patients with Laron-type dwarfism. *Proc Natl Acad Sci USA*.1989 ;86: 8083-7.
- 121- Salles JP**, Netelenbos JC, Slootweg MC Growth hormone induces tyrosine phosphorylation of annexin I in rat osteosarcoma cells. *Endocrinology*.1996; 137: 4358-62.
- 122- Slootweg MC**, Salles JP, Ohlsson C *et al.* Growth hormone binds to a single high affinity receptor site on mouse osteoblasts: modulation by retinoic acid and cell differentiation. *J Endocrinol*.1996; 150: 465-72.
- 123- Amit T**, Youdim MB, Hochberg Z Clinical review 112: Does serum growth hormone (GH) binding protein reflect human GH receptor function? *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85: 927-32.
- 124- Kelnar CJH.** Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *Horm Res*. 2000; 53: 77-81.
- 125- Zenker M.** Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res*. 2009; 72(Suppl 2):57–63.
- 126- De Schepper J**, Otten BJ, François I, Bourguignon JP, Craen M, Van der Burgt I, Massa GG. Growth hormone therapy in pre-pubertal children with Noonan syndrome: first year growth response and comparison with Turner syndrome. *Acta Paediatr*. 1997; 86:943–946.
- 127- Romano, A. A, S. L. Blethen, et al.** "Growth hormone treatment in Noonan syndrome: the National Cooperative Growth Study experience." *J Pediatr* .1996; 128(5 Pt 2): S18-21.

- 128- Noordam, C., I. van der Burgt, et al.** "Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment." *Clin Endocrinol (Oxf)* .2001; 54(1): 53-9.
- 129- Kirk, J. M., P. R. Betts, et al.** "Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy." *Arch Dis Child* .2001; 84(5): 440-3.
- 130- Elders, M. J. and F. Char** "Possible etiologic mechanisms of the short stature in the Noonan syndrome." *Birth Defects Orig Artic Ser* .1976; 12(6): 127-33.
- 131- Ahmed, M. L., A. B. Foot, et al.** "Noonan's syndrome: abnormalities of the growth hormone/IGF-I axis and the response to treatment with human biosynthetic growth hormone." *Acta Paediatr Scand* .1991; 80(4): 446-50.
- 132- Thomas, B. C. and R. Stanhope** "Long-term treatment with growth hormone in Noonan's syndrome." *Acta Paediatr*. 1993; 82(10): 853-5.
- 133- Otten BJ. N. K., Ed.** Short stature in Noonan syndrome: demography and response to growth hormone treatment in KIGS, KIGS.
- 134- Cotterill, A. M., W. J. McKenna, et al.** "The short-term effects of growth hormone therapy on height velocity and cardiac ventricular wall thickness in children with Noonan's syndrome." *J Clin Endocrinol Metab* .1996; 81(6): 2291-7.

- 135- **Noordam, K.**, I. van der Burgt, et al. "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.
- 136- **Tanaka, K.**, A. Sato, et al. "Noonan syndrome presenting growth hormone neurosecretory dysfunction." *Intern Med.* 1992; 31(7): 908-11.
- 137- **Limal, J. M.**, B. Parfait, et al. "Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors." *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(1): 300-6.
- 138- **Binder, G.**, K. Neuer, et al. "PTPN11 mutations are associated with mild growth hormone resistance in individuals with Noonan syndrome." *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90(9): 5377-81.
- 139- **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; 21:305–313.
- 140- **J. Limal et al.** *Horm Res.* 2005; 64 (S1) Abstract P2-599, p. 176.
- 141- **Allanson JE**, Roberts AE. Noonan syndrome. *Gene-Tests: Reviews.* National Center for Biotechnology Information. Accessed May 23, 2013.<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124>.
- 142- **Pierpont EI, Pierpont ME**, Mendelsohn NJ, Roberts AE, Tworog-Dube E, Rauen KA, Seidenberg MS. Effects of germline mutations in the Ras/MAPK signaling pathway on adaptive behavior: cardiofaciocutaneous syndrome and Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2010a; 152A:591–600.

- 143- **Sarimski K.** Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns.* 2000; 4: 383-90.
- 144- **Wood A,** Massarano A, Super M, Harrington R. Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 153-55.
- 145- **Lee DA,** Portnoy S, Hill P, Gillberg G, Patton MA. Psychological profile of children with Noonan syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2005; 47: 35-8.
- 146- **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; 8:275–82.
- 147- **Pierpont EI,** Weismer SE, Roberts AE, Tworog-Dube E, Pierpont ME, Mendelsohn NJ, Seidenberg MS. The language phenotype of children and adolescents with Noonan syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2010b; 53:917–32.
- 148- **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;57:385–92.
- 149- **Pierpont EI.** Neuropsychological functioning in individuals with Noonan syndrome: a systematic literature review with educational and treatment recommendations. *J Pediatr Neuropsychol.* 2015:1-20. 3-14-18.
- 150- **Verhoeven W,** Wingbermühle E, Egger J, Van der Burgt I, Tuinier S. Noonan syndrome: psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet A.* 2008; 146A:191–6.

- 151- Wingbermuehle E**, Egger J, van der Burgt I, Verhoeven W. Neuropsychological and behavioral aspects of Noonan syndrome. *Horm Res.* 2009; 72 Suppl 2:15–23.
- 152- 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:3106–11.
- 153- Novonordisk** ; protocole national de diagnostic et de soins Rasopathies centre de référence des anomalies du développement et syndrome malformatifs /octobre 2016.
- 154- D. Bessis.** Neuro-cardio-facial-cutaneous syndromes and RASopathies; 2010 .p122- 128.
- 155- Miller M**, Syndrome de Noonan dans une famille adulte présentant un lymphœdème chronique. *Motulsky AC Am J Med.* 1978 août; 65 (2): 379-83.
- 156- Pardo JM.** Chylothorax spontané chez un nouveau-né de sexe masculin atteint du syndrome de Noonan. *Int Pediatr.* 1994; 9 : 55-58.
- 157- Iorette G** ; vaillant L, baulieu F lymphoedème de l'enfant *Ann dermatol venerol* 2001 ; 128 ; 674-676.
- 158- Hoeffel JC**, Juncker P, Remy J. Lymphatic vessels dysplasia in Noonan's syndrome. *AJR* 1980; 134: 399-401.
- 159- Menashe M**, Arbel R, Raveh D, Achirons R, Yagel S. Poor prenatal detection rate of cardiac anomalies in Noonan syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2002; 19: 51-5.

- 160- Iorette G ;** vaillant L, baulieu F lymphoedème de l'enfant Ann dermatol venerol. 2001; 128; 674-676.
- 161- Weingertner A.-S.,** Favre R. Clarté nucale. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Gynécologie/Obstétrique. 2009; 5-018-A-35.
- 162- Nicolaides KH,** Azar G, Byrne D, Mansur C, Marks K. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. BMJ. 1992; 304:867-89.
- 163- Nicolaides KH,** Sebire NJ, the diagnosis of fetal abnormalities. London: Parthenon Publishing; Snijders RJ. 1999; 11-14.
- 164- Schlüter G,** Steckel M, Schiffmann H, Harms K, Viereck V, Emons G, Burfeind P, Pauer H.U. Prenatal DNA diagnosis of Noonan syndrome in a fetus with massive hygroma colli, pleural effusion and ascites. Prenat Diagn 2005; 25: 574-6.
- 165- Bilardo CM,** Pajkrt E, De Graff I, Mol B.w, Bleker O.P. Outcome of fetuses with enlarged nuchal translucency and normal karyotype. Ultrasound Obstet Gynecol 1998; 11: 401-6.
- 166- Bertola DR,** Carneiro JDA, D'Amico EA, Kim C.A, Albano LMJ, Sugayama SMM, Gonzales CH. Hematological findings in Noonan syndrome. Rev Hosp Clin Fac Med S. Paulo 2003; 58: 5-8.
- 167- Witt DR,** McGillivray C.-B., Allanson JE, Hughes HE, Hathaway WE, Zipursky A, Diathèse de saignement dans le syndrome de Noonan: une association fréquente. Hall JG Am J Med Genet. 1988 Oct; 31 (2): 305-17.

- 168- Tofil NM**, Winkler MK, Watts RG, L'utilisation du facteur VIIa recombinant chez un patient atteint du syndrome de Noonan et d'un saignement menaçant le pronostic vital. *Noonan J Pediatr Crit Care Med*. 2005 mai; 6 (3): 352-4.
- 169- Delaney AM**, Printen JA, Chen H, Fauman EB, Dudley DT. Identification of a novel mitogen-activated protein kinase kinase activation domain recognized by the inhibitor PD 184352. *Mol Cell Biol* 2002; 22:7593e602.
- 170- Lee NB**, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye* 1992; 6: 328-34.
- 171- Reynolds DJ**, Rubin SE, Fox J, Kodsi SR. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *JAAPOS* 2004; 8: 282-3.
- 172- Scheiber C**, Hirschfelder A, Gräbel S, Peters H, Oize H. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome. *Int J Paediatr Otorhinolaryngol*. 2009; 73: 889-94.
- 173- Beneteau C**, Cave H, Moncla A, et al. SOS1 and PTPN11 mutations in five cases of Noonan syndrome with multiple giant cell lesions. *Eur J Hum Genet* 2009; 17 : 1216-21.
- 174- Denayer E**, Devriendt K, de Ravel T, et al. Tumor spectrum in children with Noonan syndrome and SOS1 or RAF1 mutations. *Gene Chromosome Canc* 2010; 49: 242-52.
- 175- Bader-Meunier B**, Tchernia G, Mielot F, et al. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr*. 1997; 13: 885-90.

- 176- Kratz CP**, Niemeyer CM, Castleberry RP, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood* 2005; 106: 2183-5.
- 177- Hasle H.** Malignant diseases in Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res* .2009; 72 (Suppl 2): 8-14.
- 178- Flotho C**, Kratz CP, Niemeyer CM. Comment un néoplasie pédiatrique rare peut donner des idées importantes sur les concepts biologiques: une perspective sur la leucémie myélomonocytaire juvénile. *Haematologica* .2007; 92: 1441-6.
- 179- Bhambhani V et al:** Noonan syndrome. *Am Fam Physician*. 2014 89(1):37-43.
- 180- Allanson JE et al:** Noonan syndrome. *GeneReviews*. December 18, 2017
- 181- Tartaglia M et al:** Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2011; 25(1):161-79.
- 182- Oerter KE**, Sobel AM, Rose SR et al. Combining insulin-like growth factor-I and mean spontaneous nighttime growth hormone levels for the diagnosis of growth hormone deficiency. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* .1992; 75: 1413-20.
- 183- Van der Burgt I**, Berends E, Lommen E, van Beersum S, Hamel B, Mariman E. Clinical and molecular studies in a large Dutch family with Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 1994; 53: 187-91.
- 184- Turner AM:** Noonan syndrome. *J Paediatr Child Health* .2014; 50(10):E14-20.

- 185- Raaijmakers R et al:** Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? Eur J Pediatr.2008; 167(12):1363-7.
- 186- Croonen EA et al:** Electrocardiography in Noonan syndrome PTPN11 gene mutation--phenotype characterization. Am J Med Genet A. 146A(3):350-3, 2008.
- 187- Barre E, Iserin L.** Échographie des cardiopathies congénitales. EMC – Cardiologie. 2014;9(2):1-16.
- 188- Noonan Syndrome 4.** Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated December 4, 2014. Accessed December 18, 2017.
- 189- Costello Syndrome.** Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated January 5, 2016. Accessed December 18, 2017.
- 190- Leopard Syndrome 1.** Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated November 14, 2014. Accessed December 18, 2016. LPRD1.
- 191- Neurofibromatosis Type 1.** Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM website. Johns Hopkins University. Updated October 31, 2017. Accessed December 18, 2017.
- 192- Angela E. Lin , MD, FACMG, Craig T. Basson , MD, Ph.D., FAHA, Elizabeth Goldmuntz et al ,** Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: Clinical history and management MD, FACMG 21 avril 2009 , 10(7) : 469-494.

- 193- Giacomozzi C et al:** The impact of growth hormone therapy on adult height in Noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr.* 2015; 83(3):167-76.
- 194- Dyscerne - Noonan Syndrome Guideline Development Group:** Noonan Syndrome Clinical Management Guidelines. Published February 15, 2010. Accessed December 18, 2017.
- 195- Ogawa M, Moriya N,** Ikeda H, Tanae A, Tanaka T, Ohyama K, Mori O, Yazawa T, Fujita K, Seino Y, Kubo T, Tanaka H, Nishi Y, Yoshimoto M. Clinical evaluation of recombinant human growth hormone in Noonan syndrome. *Endocr J.* 2004; 51:61–8.
- 196- Noordam K.** Expanding the genetic spectrum of Noonan syndrome. *Horm Res.* 2007; 68:24–7.
- 197- 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; 159:203-8.
- 198- Osio D,** Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr.* 2005; 94:1232–7.
- 199- Romano AA,** Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, Lippe B. 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; 94:2338–44.

- 200- Dahlgren J.** GH therapy in Noonan syndrome: Review of final height data. *Horm Res.* 2009; 72:46–8.
- 201- Municchi G,** Pasquino AM, Pucarelli I, Cianfarani S, Passeri F. Growth hormone treatment in Noonan syndrome: report of four cases who reached final height. *Horm Res.* 1995; 44:164–167.
- 202- Soliman AT,** Rajab A, El Zalabany M, AlSalmi I, Fattah MA. Defective growth hormone (GH) secretion and short-term treatment in Noonan syndrome. *Indian J Pediatr.* 1998; 65:741–749.
- 203- MacFarlane CE,** Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, McKenna WJ, Kelnar CJ. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001; 86:1953–1956.
- 204- Ferreira LV,** Souza SA, Arnhold IJ, Mendonca BB, Jorge AA. PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, nonreceptor type 11) mutations and response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90:5156–5160.
- 205- Choi JH,** Lee BH, Jung CW, Kim YM, Jin HY, Kim JM, Kim GH, Hwang JS, Yang SW, Lee J, Yoo HW. Response to growth hormone therapy in children with Noonan syndrome: correlation with or without PTPN11 gene mutation. *Horm Res Paediatr.* 2012; 77:388–393.

- 206- Zeynep Şıklar ,** Mikayir Genens , Şükran Poyrazoğlu , Firdevs Baş , Feyza Darendeliler et al . The Growth Characteristics of Patients with Noonan Syndrome: Results of Three Years of Growth Hormone Treatment: A Nationwide Multicenter Study, J Clin Res Pediatr Endocrinol . 2016 septembre; 8 (3): 305-312
- 207- Chacko E et al:** Update on Turner and Noonan syndromes. Endocrinol Metab Clin North Am 2012; 41(4):713-34.
- 208- Jongmans MC,** van der Burgt I, Hoogerbrugge PM, Noordam K, Yntema HG, Nillesen WM, Kuiper RP, Ligtenberg MJ, van Kessel AG, van Krieken JH, Kiemeny LA, Hoogerbrugge N. Risque de cancer chez les patients atteints du syndrome de Noonan une mutation PTPN11. Eur J Hum Genet. 2011; 19: 870-874.

ANNEXE N°1

Fiche d'exploitation

Profils épidémiologiques, cliniques, biologiques, thérapeutiques et évolutifs du Syndrome de Noonan.

▪ Identité

Nom:.....

Prénom :.....

Sexe :.....

Date de naissance :...../...../.....

L'âge de l'examen.....

▪ Antécédents :

Antécédent Personnel:

❖ Déroulement de Grossesse :

- Complication durant la grossesse : ☐ oui ☐ non

Si oui lesquelles.....

- Durée de la grossesse.....SA

- Poids à la naissanceKg

- Taille à la naissancecm

- Périmètre cranien à la naissance.....cm

❖ En post natal :

- Problèmes d'alimentation en période néonatale ☐ oui ☐ non

Si oui description.....

- Age position assise.....mois

- Age de la marche.....mois
- Age premiers mots.....mois
- Age premiers phrasesmois
- Type d'enseignement.....
- Problème d'apprentissage

Antécédents familiaux:

- Apparente avec un phénotype Noonan : ☐ oui ☐ non
- Consanguinité : ☐ oui ☐ non

Motifs de consultation ou d'hospitalisation :

▪ **Manifestations cliniques :**

❖ Dysmorphie

- | | | |
|--|------------------------------|------------------------------|
| Hypertélorisme : | ☐ oui | ☐ non |
| Ptosis palpébrale : | ☐ oui | ☐ non |
| Obliquité des fentes palpébrale : | ☐ oui | ☐ non |
| Plis épicanthique : | ☐ oui | ☐ non |
| Philtrum aux piliers écartés : | ☐ oui | ☐ non |
| Racine du nez court et large : | ☐ oui | ☐ non |
| Nez à pointe épaisse : | ☐ oui | ☐ non |
| Implantation basse des oreilles et cheveux : | ☐ oui | ☐ non |
| Palais ogival : | ☐ oui | ☐ non |
| Malocclusion dentaires : | ☐ oui | ☐ non |
| Micrognathie : | ☐ oui | ☐ non |
| Cou court : | ☐ oui | ☐ non |
| Ptérygium colli : | ☐ oui | ☐ non |

Mamelon écarté : ☐ oui ☐ non

❖ Autres anomalies :

Thorax : Pectus carinatum/excavatum : ☐ oui ☐ non

Cubitus valgus : ☐ oui ☐ non

Lymphœdème : ☐ oui ☐ non

Anomalies de la peau : ☐ oui ☐ non

Si oui lesquelles :

Cryptorchidie : ☐ oui ☐ non

Retard-statur pondérale : ☐ oui ☐ non

Biométrie au dernier examen clinique :

Age :

Taille :

Périmètre crânien :

Age osseux :

Traitement par hormone de croissance : ☐ oui ☐ non

Retard pubertaire : ☐ oui ☐ non

Traitement par inducteur hormonal (œstrogène /testostérone) ☐ oui ☐ non

▪ Examen complémentaire :

ECG : Anomalie typique : ☐ oui ☐ non

Echocardiographie : anomalie cardiaque congénitale :

☐ Sténose pulmonaire

☐ CMH

☐ CIV

☐ CIA

☐ Autres :

Echographie rénale :

Radiographie standard :

Examen ophtalmique :

Examen ORL :

Bilans :

➤ Numération formule sanguine (NFS) :

GB

GR

Tx PLQ:

lymphocytes

➤ Bilan de l'hémostase et de coagulation :

TP

TCA

TS

Facteur de coagulation

➤ Bilan immunologique :

TSH

T3

T4

Autres

➤ Caryotype normal : ☐ oui ☐ non

➤ Test génétique : identifier le gène spécifique :

☐ PTPN11

☐ SOS1

☐ KRAS

☐ RAF1

☐ Autres :

Serment d'Hippocrate

Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.

- *Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*
- *Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*
- *Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*
- *Je maintiendrai par tous les moyens en mon pouvoir l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*
- *Les médecins seront mes frères.*
- *Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*
- *Je maintiendrai le respect de la vie humaine dès la conception.*
- *Même sous la menace, je n'userai pas de mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

قسم أبقر اط

بسم الله الرحمان الرحيم

أقسم بالله العظيم

في هذه اللحظة التي يتم فيها قبولي عضوا في المهنة الطبية أتعهد علانية:

- أكرس حياتي لخدمة الإنسانية.
- وأن أحترم أساتذتي وأعترف لهم بالجميل الذي يستحقونه.
- وأن أمارس مهنتي بوازع من ضميري وشرفي جاعلا صحة مريض هدي الأول.
- وأن لا أفشي الأسرار المعهودة إلي.
- وأن أحافظ بكل ما لدي من وسائل على الشرف والتقاليد النبيلة لمهنة الطب.
- وأن أعتبر سائر الأطباء إخوة لي.
- وأن أقوم بواجبي نحو مرضاي بدون أي اعتبار ديني أو وطني أو عرقي أو سياسي أو اجتماعي.
- وأن أحافظ بكل حزم على احترام الحياة الإنسانية منذ نشأتها.
- وأن لا أستعمل معلوماتي الطبية بطريق يضر بحقوق الإنسان مهما لاقيت من تهديد.
- بكل هذا أتعهد عن كامل اختيار ومقسما بشرفي.
- والله على ما أقول شهيد.

مُتَلَاَزِمَة نونان
بصدد 3 حالات مع إستعراض الأدبيات

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة: سارة زبيح

المزودة في: 19 أبريل 1992 بوزان

لنيل شهادة الدكتوراه في الطب

الكلمات الأساسية: مُتَلَاَزِمَة نونان - التيروزين البروتين فوسفاتاز الغير المستقبل النوع 11- الاعتلال
القلبي الخلقي - القامة القصيرة، تشوه الوجه.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

السيد: عمر أكادر

أستاذ في طب الأطفال

مشرف

السيد: رشيد أبي القاسم

أستاذ في طب الأطفال

أعضاء

السيدة: أمال حسني

أستاذة في طب الأطفال

السيدة: ماري الكباري

أستاذة في طب الأطفال