



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Juliette PIARD

Le 02 octobre 2009

+ J.C.D.

SYNDROME DE NOONAN ET APPARENTES

**ETUDE CLINIQUE ET MOLECULAIRE DE 51 ENFANTS ET
ADULTES PRIS EN CHARGE AU CENTRE DE REFERENCE
« ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT » DE NANCY**

Membres du Jury :

Professeur Bruno LEHEUP
Professeur Philippe JONVEAUX
Professeur Jean-Luc BRESSON
Docteur Jacqueline VIGNERON

Président
Juge
Juge
Juge

THESE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Juliette PIARD

Le 02 octobre 2009

SYNDROME DE NOONAN ET APPARENTES

**ETUDE CLINIQUE ET MOLECULAIRE DE 51 ENFANTS ET
ADULTES PRIS EN CHARGE AU CENTRE DE REFERENCE
« ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT » DE NANCY**

Membres du Jury :

Professeur Bruno LEHEUP
Professeur Philippe JONVEAUX
Professeur Jean-Luc BRESSON
Docteur Jacqueline VIGNERON

Président
Juge
Juge
Juge

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1
FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Recherche : Professeur Jean-Louis GUEANT
Vice Doyen Pédagogie : Professeur Annick BARBAUD
Vice Doyen Campus : Professeur Marie-Christine BÉNE

Assesseurs :

du 1^{er} Cycle :

du 2^{ème} Cycle :

du 3^{ème} Cycle :

Filières professionnalisées :

Prospective :

FMC/EPP :

M. le Professeur François ALLA

M. le Professeur Jean-Pierre BRNOWICKI

M. le Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

M. le Professeur Christophe CHOSEROT

M. le Professeur Laurent BRESLER

M. le Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Pierre ALEXANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Jean BEUREY - Jacques BORRELLY
Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-Pierre CRANCE
Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE - Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Michel DUC
Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX - Gabriel FAIVRE – Gérard FIEVE - Jean FLOQUET
Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ
Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET – Christian JANOT - Jacques LACOSTE
Pierre LANDES - Alain LARCAN - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Bernard LEGRAS
Michel MANCIAUX - Jean-Pierre MALLIÉ - Pierre MATHIEU - Pierre NABET - Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT
Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET - Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU
Jean PREVOT - Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Paul SADOUL
Daniel SCHMITT - Jean SOMMELET - Danièle SOMMELET - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Augusta TREHEUX
Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Michel WAYOFF
Michel WEBER

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS
PRATICIENS HOSPITALIERS**

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER – Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : (*Physiologie*)

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI – Professeur Bruno CHENUÉL

3^{ème} sous-section : (*Biologie Cellulaire (type mixte : biologique)*)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Olivier ZIEGLER

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI

3^{ème} sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : (*Médecine et santé au travail*)

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : (*Médecine légale et droit de la santé*)

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

2^{ème} sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (*Anesthésiologie et réanimation chirurgicale*)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES

2^{ème} sous-section : (*Réanimation médicale*)

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT – Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique*)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (*Thérapeutique*)

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean-Marie ANDRE – Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE

Professeur Didier MAINARD – Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT

Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACÉ

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie)

Professeur Marc-André BIGARD

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2^{ème} sous-section : (Chirurgie digestive)

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme) – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT – Professeur Luc CORMIER

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne)

Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN

Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER – Professeur François FEILLET

Professeur Cyril SCHWEITZER

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY

Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie et maladies métaboliques)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT

Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteur Béatrice MARIE

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

Docteur Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN – Docteur Catherine MALAPLATE-ARMAND

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Docteur Christian BEYAERT

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Docteur Didier QUILLIOT – Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

4^{ère} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Pierre GILLOIS – Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur François SCHOONEMAN

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteur Lina BEZDETNYA épouse BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)

Docteur Gérard AUDIBERT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT – Docteur Nicolas GAMBIER

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Docteur Patrick ROSSIGNOL

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

32^{ème} section : Chimie Organique, Minérale, Industrielle

Monsieur Franck DALIGAULT

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL
Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Mademoiselle Marie-Claire LANHERS
Monsieur Franck DALIGAULT

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS
Madame Natalia DE ISLA

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE
Monsieur Nguyen TRAN

67^{ème} section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE
Docteur Francis RAPHAEL
Docteur Jean-Marc BOIVIN
Docteur Jean-Louis ADAM
Docteur Elisabeth STEYER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGE
Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean FLOQUET
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Alain LARCAN
Professeur Pierre MATHIEU - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Guy PETIET - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Danièle SOMMELET
Professeur Michel STRICKER - Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Paul VERT
Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume Uni)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
*Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des
Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)*
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP,

Vous me faites le grand honneur d'accepter la présidence du Jury de cette thèse. Je vous remercie pour vos précieux conseils dans l'élaboration de ce travail et pour la formation que vous m'avez dispensée durant mon internat. J'admire la rigueur et l'exigence que vous appliquez à votre pratique quotidienne.

Veillez trouver ici l'expression de toute mon estime et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Philippe JONVEAUX,

Je suis honorée que vous ayez accepté de juger ce travail. Je vous remercie pour la qualité de la formation reçue lors de mes stages dans votre laboratoire.

Je vous témoigne ma sincère reconnaissance et mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Luc BRESSON,

Je vous remercie vivement d'avoir accepté de juger ce travail. Je suis particulièrement sensible à la confiance que vous m'accordez en m'accueillant prochainement dans votre service. Je me réjouis de pouvoir apprendre de votre expérience lors de notre collaboration future.

Je vous exprime ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Jacqueline VIGNERON,

Je vous remercie d'avoir accepté de participer à mon jury de thèse. J'admire votre sens clinique et la qualité de vos enseignements dont j'ai pu profiter lors de mes stages d'interne à la maternité. J'ai particulièrement apprécié votre disponibilité, votre accueil et votre convivialité.

Soyez assurée de ma profonde estime et de toute mon amitié.

REMERCIEMENTS

Aux personnes qui ont contribué à la réalisation de ce travail :

Aux cardiologues du CHU de Nancy et des cabinets de Metz qui adressent régulièrement leurs patients en consultation de génétique.

Aux différents cliniciens qui ont participé aux examens des patients.

A Marie Marvier, psychologue clinicienne attachée au centre de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de Nancy qui a réalisé l'évaluation psychologique des patients adultes avec beaucoup d'intérêt et d'enthousiasme.

A toute l'équipe de génétique de la Pitié Salpêtrière de Paris qui m'a chaleureusement accueilli pour un semestre en inter-CHU particulièrement enrichissant et formateur.

A mes parents, pour leur soutien infaillible dans ma vie personnelle et professionnelle (et dans mon parcours tennistique !).

A ma sœur Masha, la meilleure boîte à décision du monde ...

A mes frères, Ben et Arthur qui rendent la vie si belle à Talant.

A Stef, Norah, Tiago et Alessandro.

A ma famille. Mes grands-mères que j'admire tant.

Mes oncles et tantes. Mes cousines qui égaient ma boîte mail régulièrement. Nico, Teug, mes cousins.

A Babeth qui m'a montré la voie de la génétique et m'a toujours conseillé avec bienveillance.

A Perrine et Aurel, mes amis de toujours.

A Oliv'. Aux copains de la faculté : Marie et JB, Iris, Hélène, Suz' et Fred, Malicia, ... Aux voisins qu'on aimerait tant garder : Axelle et Guillaume (avec un remerciement spécial à Guillaume pour son aide informatique et sa patience !). Et aux autres pour tous les bons moments : les copains de Pontoise, les amis Irlandais, les copains du Quartier.

A mon Tibo, mon meilleur choix, pour tout le bonheur que tu m'apportes et pour tout ce qui nous attend...

A Bon-Papa,

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

TABLE DES MATIERES

I. ASPECTS CLINIQUES CLASSIQUES DU SYNDROME DE NOONAN ET DES SYNDROMES APPARENTES 18

A. SYNDROME DE NOONAN 21

1. Historique et Introduction	21
2. Dysmorphie faciale	22
3. Cardiopathies	24
4. Croissance et puberté	26
5. Anomalies ophtalmologiques	31
6. Troubles auditifs	32
7. Anomalies dermatologiques	32
8. Malformations associées	33
9. Troubles de l'hémostase	34
10. Risque hémato-oncologique	35
11. Dysplasie lymphatique	36
12. Développement intellectuel	37
13. Données anténatales	41
14. Scores cliniques pour le SN	44

B. SYNDROMES APPARENTES 46

1. Syndrome LEOPARD	46
2. Syndrome CFC	50
3. Syndrome de Costello	57
4. Conclusion	63

II. <u>ASPECTS MOLECULAIRES DU SYNDROME DE NOONAN ET DES SYNDROMES APPARENTES</u>	64
A. LA VOIE DE SIGNALISATION DES RAS/MAPK	65
B. APPROCHE HISTORIQUE DES GENES IMPLIQUES	68
1. <i>PTPN11</i>	68
2. Autres gènes	70
 III. <u>ETUDE DES PATIENTS NANCEENS</u>	 76
A. OBJECTIFS	77
B. MATERIEL ET METHODES	77
1. Patients	77
2. Méthodes	78
C. RESULTATS	82
1. Résultats moléculaires	82
2. Résultats cliniques	85
D. DISCUSSION	95
1. Données moléculaires	103
2. Données cliniques	105
 IV. <u>CONCLUSION</u>	 126
V. <u>REFERENCES</u>	128
VI. <u>ANNEXES</u>	135

LISTE DES ILLUSTRATIONS

FIGURES

- Figure 1:** Evolution du phénotype avec l'âge chez les patients Noonan
Figure 2: Courbes de taille de référence pour les garçons et les filles porteurs d'un SN
Figure 3: Répartition du QI global dans une population de SN et dans la population générale
Figure 4: Anomalies cutanées chez des sujets présentant un SL
Figure 5: Phénotype facial d'un enfant de 5 ans porteur d'un SL
Figure 6: Phénotype facial de patients porteurs d'un syndrome CFC à différents âges
Figure 7: Phénotype facial d'un patient porteur d'un SC
Figure 8: Paume de main d'un patient porteur d'un SC
Figure 9: Voie de signalisation RAS/MAPK
Figure 10: Structure de la protéine SHP2 codée par le gène *PTPN11*
Figure 11: Voie de signalisation RAS/MAPK et gènes impliqués dans le SN et les syndromes apparentés
Figure 12: Niveau d'études des 13 patients adultes de notre série
Figure 13: Répartition des niveaux de diplômes dans notre série adulte et dans la population générale
Figure 14: Répartition du QI dans notre série adulte et dans la population générale
Figure 15: QI global des 13 patients adultes de l'étude
Figure 16: Distribution du QI global des individus en fonction du gène atteint

TABLEAUX

- Tableau I:** Développement psychomoteur chez 26 enfants porteurs d'un SN
Tableau II: Critères diagnostiques pour le SN
Tableau III: Critères diagnostiques pour le syndrome CFC – phénotype sévère
Tableau IV: Diagnostic différentiel SN, CFC, SC
Tableau V: Mutations dans le gène *PTPN11* identifiées dans cette étude
Tableau VI: Mutations dans le gène *SOS1* identifiées dans cette étude
Tableau VII: Mutations dans le gène *BRAF* identifiées dans cette étude
Tableau VIII: Mutations dans les gènes *MEK* identifiées dans cette étude
Tableau IX: Mutation dans le gène *RAF1* identifiée dans cette étude
Tableau X: Formes familiales de SN dans notre cohorte
Tableau XI: Caractéristiques générales dans notre cohorte
Tableau XII: Données morphologiques dans notre cohorte
Tableau XIII: Données cardiologiques dans notre cohorte
Tableau XIV: Distribution des anomalies cardiologiques en fonction de l'exon atteint du gène *PTPN11*
Tableau XV: Croissance et puberté dans notre cohorte
Tableau XVI: Données dermatologiques dans notre cohorte
Tableau XVII: Anomalies auditives et ophtalmologiques dans notre cohorte
Tableau XVIII: Malformations associées dans notre cohorte
Tableau XIX: Troubles de l'hémostase et anomalies hémato-oncologiques dans notre cohorte
Tableau XX: Données neurologiques dans notre cohorte
Tableau XXI: Données anténatales dans notre cohorte
Tableau XXII: Résultats psychologiques de notre série adulte

LISTE DES ANNEXES

- Annexe 1:** Score de Duncan pour le SN
- Annexe 2:** Index de Kavamura pour le syndrome CFC
- Annexe 3:** Questionnaire clinique utilisé
- Annexe 4:** Questionnaire de qualité de vie utilisé
- Annexe 5:** Données psychologiques de la série adulte
- Annexe 6:** Système de cotation utilisé pour les données psychologiques

DONNEES CLINIQUES LONGITUDINALES RELATIVES AUX 51 PATIENTS DE L'ETUDE (CD JOINT)

- Annexe 7:** Données générales relatives à chaque patient
- Annexe 8:** Données anté et néonatales relatives à chaque patient
- Annexe 9:** Données de croissance et puberté relatives à chaque patient
- Annexe 10:** Données morphologiques relatives à chaque patient
- Annexe 11:** Données dermatologiques relatives à chaque patient
- Annexe 12:** Données cardiologiques relatives à chaque patient
- Annexe 13:** Malformations associées relatives à chaque patient
- Annexe 14:** Données neurologiques relatives à chaque patient
- Annexe 15:** Données ophtalmologiques et auditives relatives à chaque patient
- Annexe 16:** Données d'hémostase relatives à chaque patient
- Annexe 17:** Données hémato-oncologiques relatives à chaque patient

I. ASPECTS CLINIQUES CLASSIQUES DU SYNDROME DE NOONAN ET DES SYNDROMES APPARENTES

A. SYNDROME DE NOONAN

1. Historique et Introduction

Rétrospectivement, le premier cas de ce qu'on appellera plus tard Syndrome de Noonan (SN) a probablement été décrit en 1883 par Kobylinski, un étudiant russe qui rapporte l'observation unique d'un patient de 20 ans présentant un ptérygium colli, une dysmorphie faciale et une cardiopathie [cité in Mendez et al, 1985].

Par la suite, **Ullrich en 1930**, puis **Turner en 1938** décrivent des patientes présentant une petite taille, un retard pubertaire et une dysmorphie faciale avec ptérygium colli. Les avancées de la cytogénétique démontreront plus tard, en 1959, que ce syndrome appelé « syndrome de Turner » est secondaire à une monosomie X ou à des anomalies structurales d'un chromosome X.

Cependant, des patients de sexe masculin à caryotype normal sont observés avec le même phénotype. Le terme de « syndrome de Turner mâle » est alors fréquemment employé [Mendez et al, 1985; Tartaglia et al, 2005].

En 1963, Noonan et Ehmke, deux cardiologues pédiatres décrivent 9 patients, puis **en 1968, Jacqueline Noonan** reprend 19 cas d'enfants présentant une sténose valvulaire pulmonaire, une dysmorphie faciale caractéristique avec hypertélorisme, ptosis, oreilles bas implantées et cou large, une petite taille, un retard mental modéré, des malformations squelettiques et une cryptorchidie chez les garçons [Mendez et al, 1985; Tartaglia et al, 2005].

Le terme « syndrome de Noonan » sera communément accepté et employé à la suite de ces publications.

Le diagnostic de SN est un **diagnostic clinique**. Il existe une **grande variabilité d'expression** et le phénotype devient moins évident avec l'âge, rendant le diagnostic parfois difficile à l'âge adulte [Allanson, 1987].

L'**incidence** du SN est estimée entre **1/1000 et 1/2500 naissances vivantes**. [Allanson, 1987; Tartaglia et al, 2005; Shaw et al, 2007].

Le SN survient de façon **sporadique** dans 60% des cas ou selon une **transmission autosomique dominante** avec une prédominance de transmission maternelle [Allanson, 1987; Van der Burgt, 2007; Shaw et al, 2007].

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 [Tartaglia et al, 2005; Van der Burgt, 2007].

2. Dysmorphie faciale

La dysmorphie faciale du SN est assez caractéristique. Cependant, les traits du visage sont variables dans le temps et **la dysmorphie évolue avec l'âge**.

- Période néonatale

En période néonatale, les principales caractéristiques retrouvées sont un **front haut et large**, un **hypertélorisme** avec des **fentes palpébrales orientées en bas et en dehors** (95%), des **oreilles bas implantées en rotation postérieure avec hélix large** (90%), un **philtrum profond** (95%), un **palais haut et arqué** (45%), un **micrognathisme** (25%), un **cou court avec excès de peau nucale** et une **implantation basse des cheveux** (55%) [Allanson, 1987].

- Enfance

Dans l'enfance, les traits du visage apparaissent **épaissis** voire myopathiques. La tête est large avec un aspect de turricéphalie. Les **yeux sont proéminents**. On retrouve un hypertélorisme, un **ptosis** (uni ou bilatéral) et des **lèvres épaisses**. Le **nez** présente une base large, une **racine déprimée** et une pointe bulbeuse. Le contour du **visage** devient plus **triangulaire** avec l'âge [Allanson, 1987; Van der Burgt, 1994; Van der Burgt, 2007].

Une malimplantation dentaire est également rapportée avec, dans la série de Shaw et al, nécessité d'un traitement orthodontique chez 51% des patients [Shaw et al, 2007].

- Adolescence

Chez l'adolescent et l'adulte jeune, les yeux sont moins proéminents et la racine du nez devient plus haute et plus fine. Le cou grandit, apparaît moins court ce qui accentue l'aspect de **ptérygium colli** ou de trapèzes proéminents (90%).

- Age adulte

Les adultes plus âgés présentent typiquement des **plis nasogéniens très marqués**, une implantation antérieure haute des cheveux, des paupières tombantes et une **peau ridée** [Allanson, 1987; Van der Burgt, 1994; Van der Burgt, 2007].

Les éléments morphologiques peuvent être discrets, notamment à l'âge adulte, rendant le diagnostic plus difficile.

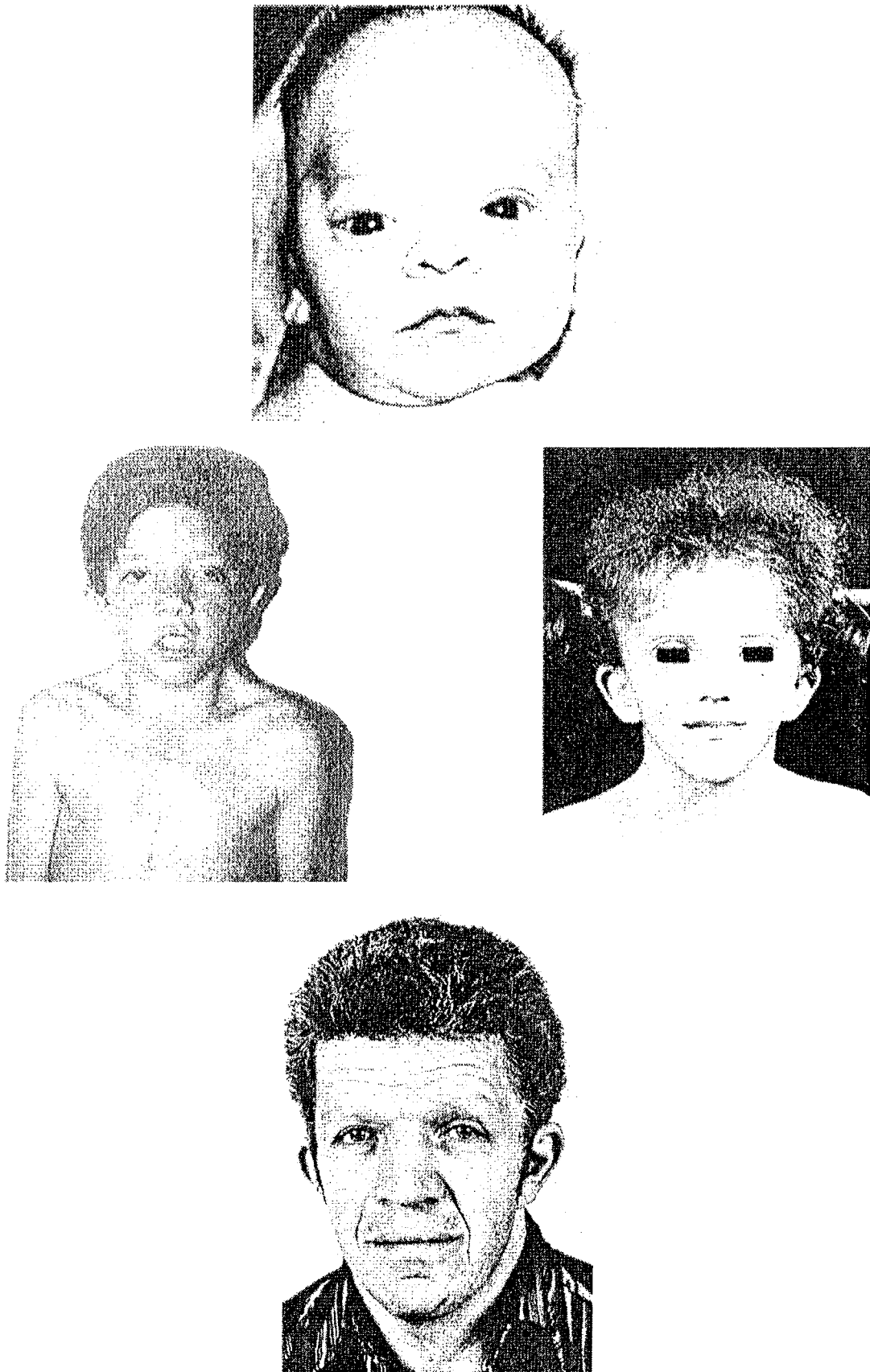


Figure 1: Evolution du phénotype avec l'âge chez les patients Noonan
[Allanson, 1987]

3. Cardiopathies

Une cardiopathie congénitale est retrouvée selon les études chez **65 à 85% des patients** atteints de SN [Allanson, 1987; Bertola et al, 2000; Van der Burgt, 2007; Sznajer et al, 2007].

Le SN vient au troisième rang des syndromes polymalformatifs observés en cardiopédiatrie, après la Trisomie 21 et le syndrome de Marfan [Pernot et al, 1987].

La cardiopathie congénitale la plus typique est la **sténose valvulaire pulmonaire** à valves dysplasiques, retrouvée dans 50 à 65% des cas. Les caractéristiques de cette atteinte sont la présence de valves dysplasiques, épaisses, sans dilatation post-sténotique. Cette anomalie peut être isolée ou associée à d'autres atteintes.

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) [Mendez et al 1985; Pernot et al, 1987; Pernot et al, 1989].

La deuxième atteinte la plus fréquente est la **cardiomyopathie hypertrophique** (CMH) plus ou moins obstructive avec hypertrophie septale asymétrique, retrouvée chez 20% des patients. Elle n'est souvent pas présente dans la petite enfance et apparaît plus tard dans la vie [Allanson, 1987; Pernot et al, 1987; Pernot et al; 1989].

Une **communication inter-atriale** (CIA) s'observe dans 10 à 25% des cas, une **communication inter-ventriculaire** (CIV) dans 5% et un **canal artériel persistant** dans 3% des cas [Sznajer et al, 2007].

D'autres anomalies cardiaques extrêmement **variées** peuvent être associées au SN, notamment un canal atrio-ventriculaire (CAV), un prolapsus de la valve mitrale, une dysplasie valvulaire aortique, une coarctation aortique ou une tétralogie de Fallot [Allanson, 1987; Pernot et al, 1987; Van der Burgt, 2007].

Les troubles du rythme et de conduction sont rares [Pernot et al, 1987].

Les électrocardiogrammes (ECG) des patients porteurs de SN montrent typiquement des complexes QRS larges avec des ondes négatives dans les aires précordiales gauches (62%), une déviation axiale (80%) et des ondes Q géantes [Pernot et al, 1987; Bertola et al, 2000; Van der Burgt, 2007].

Shaw et al, en 2007 étudient le suivi à long terme des patients atteints de SN avec 112 patients incluent dans l'étude et suivis pendant une moyenne de 12 ans. Sur le plan cardiologique, les résultats montrent que 65% des individus sont porteurs d'une sténose pulmonaire et 19% des sujets atteints d'une CMH. Dans le groupe des patients porteurs d'une sténose valvulaire pulmonaire, **58%** n'ont pas nécessité d'intervention chirurgicale. Pour les autres patients, la procédure initiale a été une **valvuloplastie chirurgicale** classique le plus souvent (22/31), ou dans certains cas (9/31) une **dilatation percutanée** au ballonnet. Dans le groupe des patients porteurs d'une CMH, les auteurs soulignent une **mortalité élevée** (5/21) mais l'absence de mort subite ou de troubles du rythme [Shaw et al, 2007].

Compte tenu de la grande fréquence et de la diversité des atteintes cardiaques observées dans le SN, un bilan comprenant au minimum un ECG et une échographie doit être réalisé chez tous les patients chez lesquels un SN est suspecté [Bertola et al, 2000].

4. Croissance et puberté

▪ Croissance

À la naissance, **le poids et la taille sont habituellement normaux**. Le poids de naissance peut être élevé en raison d'un œdème sous-cutané.

En période néonatale, des **difficultés d'alimentation** et un déficit de croissance sont présents dans 63% des cas. Habituellement, les troubles alimentaires se résolvent spontanément dans l'enfance.

Les problèmes alimentaires dans l'enfance semblent corrélés à un retard de développement psychomoteur et au recours à une éducation spécialisée, apparaissant ainsi comme un **marqueur néonatal péjoratif** sur le pronostic à long terme [Shaw et al, 2007].

Par la suite, un retard de croissance s'installe, débutant en général vers l'âge de 1 ou 2 ans, ou plus tardivement. Dans 60% des cas, **la croissance pré pubertaire est au 3^{ème} percentile.**

Le **pic de croissance pubertaire** est souvent **réduit ou absent.**

Un **retard d'âge osseux** est rapporté dans 20% des cas.

La **taille finale** n'est classiquement pas atteinte avant la fin de la deuxième décennie. 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 3^{ème} percentile [Ranke et al, 1988].

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 [Shaw et al, 2007].

Des **courbes de croissance de référence spécifiques pour les patients atteints de SN** ont été proposées en 1998 par Ranke et al [Ranke et al, 1998; Kelnar et al, 2000].

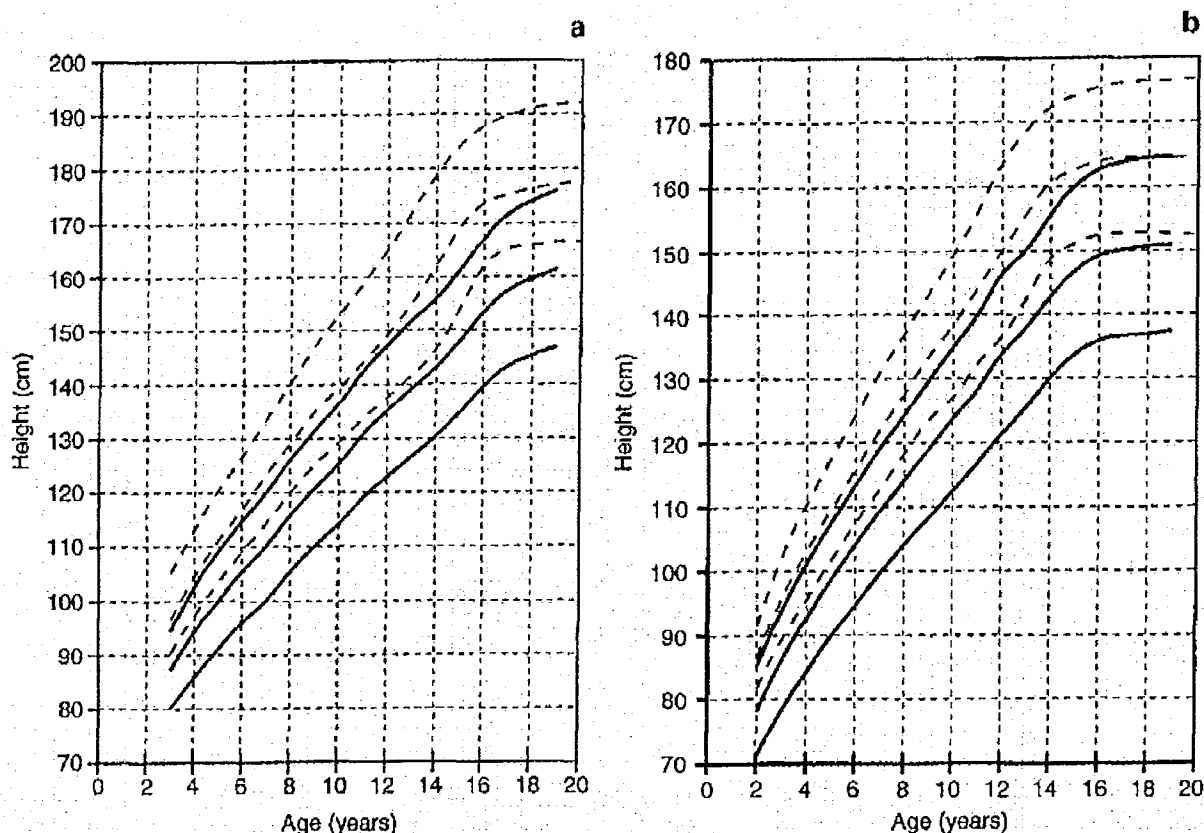


Figure 2: Courbes de taille de référence pour les garçons (a) et les filles (b) porteurs d'un SN [Ranke et al, 1998]

Les mécanismes physiopathologiques du retard statural dans le SN ne sont encore pas bien compris.

Les **taux d'hormone de croissance (GH)** sont **habituellement normaux** chez les patients atteints de SN. Les taux de GH **après stimulation** sont le plus souvent **normaux** ou sub-normaux et une réponse anormale a été rapportée dans de rares cas. Les taux moyens d'IGF-1 sont inférieurs aux normes [Limal et al, 2006].

En 2001, Noordam et al. étudient la sécrétion de GH chez des enfants porteurs d'un SN ; le diagnostic de SN a été porté par un généticien clinicien (sans évaluation moléculaire). Ils observent de fréquentes **anomalies de sécrétion de GH** dans leur série (>50% des sujets) **sans relation ni avec les paramètres auxologiques initiaux, ni avec la réponse au traitement par GH.**

Ils concluent que la signification clinique de l'insuffisance en GH est limitée. L'étude de la sécrétion spontanée de la GH et les tests de stimulation ne semblent pas avoir de valeurs prédictives sur la réponse au traitement et sont donc sans intérêt avant le début du traitement par hormone de croissance chez les enfants porteurs d'un SN [Noordam et al, 2001].

- Traitement par GH

Le **traitement par GH** 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 [Allanson, 1987; Van der Burgt, 2007]. Il reste cependant recommandé de ne pas proposer ce traitement aux patients présentant une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et de surveiller annuellement par échographie cardiaque les patients traités [Kelnar et al, 2000]. Les paramètres métaboliques glucidiques et lipidiques doivent également être vérifiés régulièrement [Osio et al, 2005].

Concernant l'efficacité du traitement, plusieurs équipes ont montré un bon rattrapage statural au cours de la première année de traitement par GH avec une **augmentation de la taille moyenne** variable selon les études : +0,5 DS [Noordam et al, 2001], +0,65 DS [Kelnar et al, 2000], +0,8 DS [Osio et al, 2005].

Parallèlement, il a été constaté une augmentation des taux d'IGF1 moyens à 1 an de traitement, passant de 121 à 240 µg/l et de ceux d'IGFBP3 passant de 2,65 à 4,01 mg/l [Kelnar et al, 2000].

Concernant l'innocuité, aucune augmentation de l'épaisseur moyenne maximale du ventricule gauche n'est retrouvée chez les sujets traités [Kelnar et al, 2000; Limal et al, 2006].

En 2006, une étude multicentrique française confirme les données connues concernant l'efficacité de la GH à 1 an de traitement et l'innocuité sur les paramètres cardiologiques et glucidiques. Leurs résultats montrent une sécrétion de GH normale après test de stimulation, des taux d'IGF-1 bas contrastant avec des taux d'IGFBP-3 normaux. L'hypothèse d'un certain degré de **résistance à la GH** ayant un impact spécifique sur les taux d'IGF-1 mais n'affectant pas la sécrétion d'IGFBP-3 est envisagée [Limal et al, 2006].

Par ailleurs, Noordam et al, en 2001, montrent sur une série de 37 patients Noonan, une **accélération de la maturation osseuse** dans le groupe traité par GH (1,2 vs 0,5 an/an) faisant craindre une moindre amélioration de la taille finale [Noordam et al, 2001].

Peu de données sont disponibles concernant la taille finale des patients Noonan obtenue après traitement par GH. En 2005, Osio et al. étudient **l'effet à long terme** du traitement par GH et retrouvent une amélioration moyenne de la **taille finale** de **+1,7 DS** (équivalent à 10,4 cm) par rapport à la taille pré-traitement. Les filles ont un gain moyen de taille de 9,8 cm et les garçons de 13 cm. 60% des patients atteignent leur taille cible parentale à +/- 1 DS. Dans cette étude, deux doses de GH sont comparées (33 vs 66 µg/kg/jr) sans différence significative sur l'amélioration de la croissance [Osio et al, 2005].

▪ Puberté

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 [Shaw et al, 2007].

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, en passant par une puberté normale mais **retardée**.

Chez les femmes, la puberté est le plus souvent **retardée**. L'âge moyen de la ménarche est de 14,6 ans. La fertilité n'est pas réduite chez les patientes atteintes de SN [Allanson, 1987; Van der Burgt, 2007].

5. 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 [Lee et al, 1992].

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, panuvéite ou nerfs cornéens anormalement visibles.

Des **anomalies du fond d'œil** (20%) peuvent être présentes, notamment des anomalies de la tête 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 [Lee et al, 1992; Reynolds et al, 2004; Van der Burgt, 2007].

6. Troubles auditifs

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

La **surdité neurosensorielle** est moins fréquente, impliquant les fréquences basses dans 10% des cas et les fréquences hautes dans 25% des cas. Des malformations de l'oreille interne ont occasionnellement été rapportées [Scheiber et al, 2009].

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 [Van der Burgt, 2007].

7. Anomalies dermatologiques

Des **anomalies de pigmentation** sont fréquemment retrouvées chez les patients porteurs d'un SN et incluent des **naevi pigmentés** (25%), des **tâches café-au-lait** (10%) et des lentigines (3%).

Environ un tiers des patients ont les **cheveux épais et bouclés** (laineux) et 10% ont des cheveux fins et éparses [Mendez et al, 1985; Allanson, 1987].

Un **ulérythème ophryogène** est présent dans 14% des cas et peut aboutir à une absence de sourcils. Cette atteinte dermatologique fait partie des kératoses pilaires atrophiantes. Il se caractérise par la présence de papules kératosiques inflammatoires sur le visage, qui peuvent évoluer en cicatrices, atrophie et alopecie. 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 [Mendez et al, 1985; Allanson, 1987; Van der Burgt, 2007].

8. Malformations associées

▪ Malformations squelettiques

Les **anomalies thoraciques** caractéristiques se manifestent par un **pectus carinatum supérieur et un pectus excavatum inférieur**. Ces anomalies sternales sont présentes chez 70 à 95% des patients. Le thorax est large en forme de pyramide inversée et l'écart inter-mamelonnaire est augmenté [Pernot et al, 1987; Shaw et al, 2007].

Environ 15% des patients développent une **scoliose**, habituellement modérée et non progressive ne nécessitant pas de traitement chirurgical.

Les autres anomalies orthopédiques communes incluent un cubitus valgus (50%), une synostose radio-ulnaire (2%), une clinobrachydactylie (30%), une hyperlaxité articulaire (50%) et des pieds varus équin (12%) [Allanson, 1987; Pernot et al, 1987; Shaw et al, 2007].

▪ Cryptorchidie

Une **cryptorchidie** à la naissance est présente chez 77% des garçons. Des taux élevés de FSH et une pauvre qualité du sperme ont été retrouvés chez les adultes suggérant un défaut de spermatogenèse et une baisse de la fertilité chez les patients nés avec une cryptorchidie [Allanson 1987; Van der Burgt, 2007; Shaw et al, 2007].

- Autres

Des **anomalies du tractus urinaire** sont présentes dans 10% des cas, le plus souvent à type de sténose pyélo-urétérale et/ou d'hydronéphrose [Van der Burgt, 2007].

9. Troubles de l'hémostase

La fréquence des anomalies de l'hémostase dans le SN varie selon les études de **20 à 74%** [Bertola et al, 2003].

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 lors de simples coupures ou d'extractions dentaires [Bertola et al, 2003].

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 XIII**, 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 [Bertola et al, 2003; Van der Burgt et al, 2007].

Une connaissance préalable de ces troubles hémostatiques par les cliniciens est nécessaire avant toute intervention invasive pour assurer une prise en charge optimale en cas d'hémorragie.

10. Risque hémato-oncologique

- Hépatosplénomégalie

Une **hépatosplénomégalie**, non liée à la cardiopathie, est souvent observée dans l'enfance (26 à 51% des cas). Cette organomégalie est plus rarement retrouvée avec l'avance en âge [Bader-Meunier, 1997; Van der Burgt, 2007].

- Pathologies hématologiques

Des **leucémies aiguës**, notamment la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) **et des pathologies myéloprolifératives**, notamment la leucémie myélomonocytaire juvénile (JMML) ont été décrites chez certains patients.

Le pronostic de la JMML semble meilleur chez les individus porteurs de SN que chez les sujets non porteurs avec le plus souvent une résolution spontanée [Bader-Meunier, 1997; Yoshida et al, 2004; Van der Burgt, 2007].

Les pathologies myéloprolifératives chez les patients Noonan sont associées à un âge de survenue jeune, une thrombopénie et une splénomégalie dans les premiers mois de vie.

- Tumeurs solides

Quelques observations de **tumeurs solides** ont été rapportées, principalement à type de neuroblastomes [Lopez–Miranda et al, 1997] et de rhabdomyosarcomes [Khan et al, 1995]. Des cas plus rares de schwannomes malins, phéochromocytomes, ou hépatoblastomes [Yoshida et al, 2008] ont également été décrits [Khan et al, 1995].

Une autre tumeur associée au SN est la **tumeur bénigne à cellules géantes** de la mâchoire. Ces tumeurs peuvent être douloureuses et délabrantes. Elles peuvent également siéger au niveau des articulations (genoux et chevilles principalement), réalisant un tableau de synovite villonodulaire pigmentée. Avant les découvertes de biologie moléculaire, ces associations avaient souvent été citées dans la littérature en tant que syndrome Noonan-Like / Multiple Giant Cell Lesion (NL/MGCL). Elles sont maintenant reconnues comme appartenant au spectre phénotypique du SN classique (et non comme un syndrome apparenté) [Beneteau et al, 2009].

11. Dysplasie lymphatique

Une **dysplasie, hypoplasie ou aplasie des vaisseaux lymphatiques** est fréquente dans le SN (20% des cas).

Ces anomalies peuvent survenir dans la période anténatale, mais aussi en période néonatale ou plus tardivement dans l'enfance.

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 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.

Les autres manifestations plus tardives de la dysplasie lymphatique du SN sont l'apparition d'un **lymphoedème généralisé ou périphérique** ou d'une **lymphangiectasie pulmonaire ou intestinale** (à l'origine d'une malabsorption chronique). La manifestation la plus fréquente est un lymphoedème de la région dorsale des membres inférieurs qui disparaît habituellement dans l'enfance.

Des **chylothorax spontanés** peuvent également survenir dans l'enfance [Hoeffel et al, 1980; Allanson, 1987; Mendez et al 1985; Menashe, 2002; Van der Burgt, 2007].

12. Développement intellectuel

- 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%). Les premières phrases associant 2 mots apparaissent vers 31 mois [Allanson et al, 1987; Van der Burgt, 2007].

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

	Moyenne (mois)	Répartition (mois)	Normes (mois)
Tenue 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 compètes	44.6	12-84	-

Tableau I: Développement psychomoteur chez 26 enfants porteurs d'un SN
[Sarimski et al, 2000]

▪ Quotient intellectuel

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 **85** avec une **grande variabilité interindividuelle**.

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 [Allanson, 1987; Wood, 1995; Van der Burgt, 2007].

En 2005, Lee et al. étudient la répartition du 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.

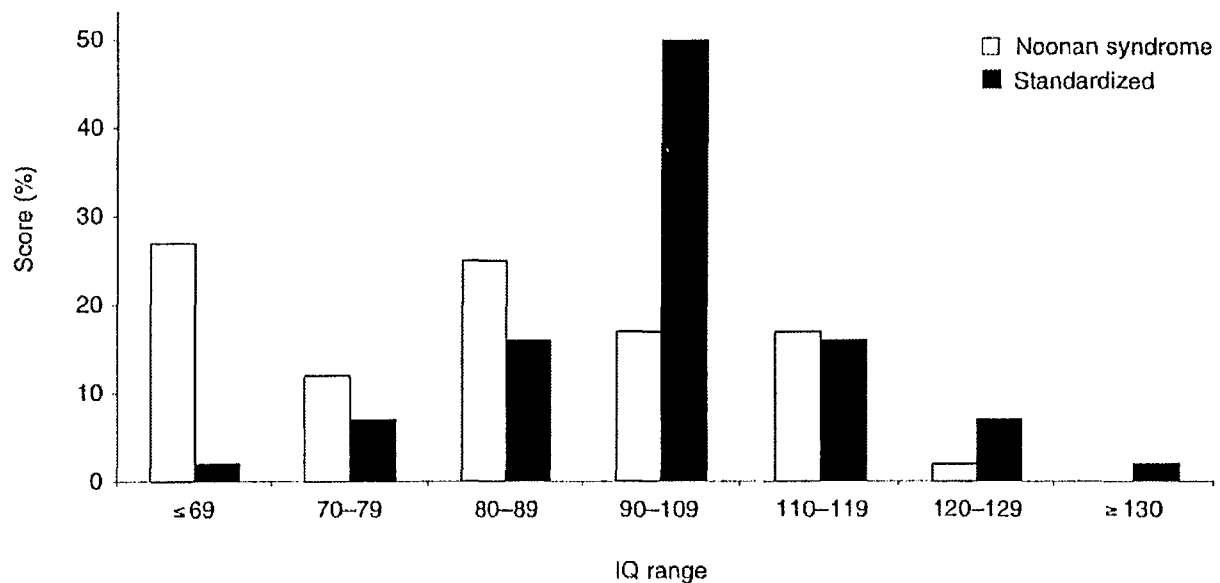


Figure 3: Répartition du QI global dans une population de SN et dans la population générale [Lee et al, 2005]

Dans la série de Shaw et al. (2007), 73% des patients sont dans un milieu scolaire normal (+/- avec aides) et 27% bénéficient d'une scolarisation en milieu adapté.

Chez les adultes, Verhoeven et al en 2008, rapportent, dans une étude psychocognitive de 10 patients Noonan âgés de plus de 16 ans, un degré d'intelligence variable avec des QI entre 65 et 121. Une différence est notée chez 6 patients entre le QIV et QIP (QIP>QIV pour 4 patients, QIV>QIP pour 2 patients). Ils concluent à une grande **hétérogénéité et variabilité** du QI chez les patients Noonan [Verhoeven et al, 2008].

▪ Phénotype psycho-comportemental

Des troubles comportementaux sont observés chez **46%** des enfants atteints de SN [Wood et al, 1995; Sarimski et al, 2000].

Des **difficultés sociales et de communication**, des **troubles de l'attention**, des **troubles de l'humeur** et des **perturbations émotionnelles** ont été rapportés [Allanson, 1987; Wood, 1995; Lee et al, 2005; Van der Burgt, 2007].

Les enfants sont décrits dans plus de 50% des cas comme **maladroits** (71%), **obstinés** (62%), **agités** (62%) et **irritables** (52%) par l'équipe de Wood en 1995. Ces caractéristiques sont retrouvées dans des pourcentages plus faibles dans la série de Sarimski et al. en 2000 : maladresse (46%), obstination (40%), agitation (36%) et irritabilité (32%). Les difficultés de coordination sont également soulignées par Lee et al. en 2005 qui rapportent une corrélation inverse entre le degré de problèmes moteurs et l'âge des patients montrant ainsi une adaptation des sujets à leurs troubles.

Chez les patients plus âgés, des perturbations de l'**alexithymie** sont observées et peuvent rendre compte en partie des **difficultés sociales** présentées par les patients. 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.

Des **troubles de la reconnaissance et de l'expression des émotions** sont décrits chez les patients Noonan avec tendance à l'expression indirecte des émotions au cours des interactions sociales [Verhoeven et al, 2008].

Par ailleurs, Verhoeven et al, à la suite de leur étude, rapportent les sujets porteurs de SN comme particulièrement sympathiques, coopératifs, et très volontaires.

Concernant la **qualité de vie**, dans la série de Shaw et al. en 2007, la majorité des patients la qualifie de **satisfaisante** ou bonne et seulement 15% sont insatisfaits, rapportant principalement des difficultés par rapport à leur vie sociale (manque de vie sociale ou troubles de l'adaptation sociale). En 2008, Verhoeven et al observent une satisfaction moyenne à élevée en terme de qualité de vie.

Chez les enfants, on ne retrouve pas de différence significative concernant **l'estime de soi** entre les patients Noonan et les données de la population générale, suggérant que ce critère n'est pas affecté par le syndrome [Lee et al, 2005].

Les problèmes psychiatriques sont rares dans le SN. Des signes modérés d'anxiété et de troubles de l'humeur sont retrouvés chez certains patients sans atteindre un seuil pathologique [Verhoeven et al, 2008].

Le plus souvent les problèmes comportementaux peuvent être pris en charge à domicile sans recours à des aides spécialisées.

13. Données anténatales

Le SN peut être suspecté en période anténatale devant des signes échographiques évocateurs **d'anomalies du système lymphatique et/ou d'anomalies cardiaques**.

▪ Anomalies lymphatiques

Des anomalies lymphatiques peuvent exister durant la vie intra-utérine à des degrés variables et sous des formes très variées. Ces anomalies peuvent évoluer au cours de la grossesse.

Une **augmentation de la clarté nucale**, visible à l'échographie du premier trimestre peut être évocatrice de SN.

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

Un **épanchement pleural** est un autre signe d'appel évocateur de SN.

Enfin, un **anasarque** ou hydrops fetalis peut se voir en anténatal, associant une infiltration des tissus sous-cutanés fœtaux et des épanchements multiples (péritonéal, pleural, cardiaque). Cet anasarque peut représenter l'extrémité du spectre des anomalies lymphatiques ou résulter d'une pathologie cardiaque.

Un **hydramnios** peut être associé [Menashe et al, 2002].

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 [Schlüter et al, 2005].

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 [Bilardo et al, 1998].

Au total, le SN doit être considéré chez tous les fœtus présentant une augmentation de la clarté nucale, un épanchement pleural, un œdème sous-cutané ou un hydramnios avec un caryotype normal.

Si un SN est suspecté chez le fœtus, un examen clinique des parents est indiqué à la recherche de signes évocateurs du syndrome. Des photographies des parents pendant l'enfance peuvent aider au diagnostic en raison de la modification du phénotype à l'âge adulte [Menashe et al, 2002; Van der Burgt, 2007].

- Anomalies cardiaques

Des pathologies cardiaques nombreuses et variées sont décrites dans le SN. La sténose valvulaire pulmonaire et la cardiomyopathie hypertrophique (CMH) sont les plus caractéristiques.

Cependant, la sténose pulmonaire et la CMH sont des cardiopathies de **survenue tardive** pouvant apparaître pendant le troisième trimestre de grossesse ou même après la naissance. De plus, ces anomalies peuvent **évoluer** pendant la grossesse ou l'enfance d'un phénotype modéré à un tableau sévère rendant le diagnostic anténatal extrêmement difficile [Menashe et al, 2002].

Menashe et al, en 2002, étudient le taux de détection en prénatal des malformations cardiaques chez des sujets diagnostiqués en post-natal avec un SN. La mise en évidence d'une malformation cardiaque n'a pu être réalisée que dans 27% des cas, alors qu'au cours du suivi des patients après la naissance, une cardiopathie a été retrouvée chez 94% des sujets [Menashe et al, 2002].

Une observation de diagnostic anténatal de SN, confirmé sur le plan moléculaire, est rapportée dans la littérature. Le SN a été suspecté dans ce cas devant l'association d'un hygroma kystique, d'un épanchement pleural massif et d'une ascite à 23 semaines d'aménorrhée (SA) chez un fœtus présentant un caryotype normal [Schlüter et al, 2005].

En pratique courante, le diagnostic prénatal est réservé aux cas familiaux de SN avec mutation connue chez un des 2 parents.

14. Scores cliniques pour le SN

Avant les découvertes 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.

En 1981, Duncan et al. proposent un score (annexe 1) constitué de 26 items séparés en 6 catégories évaluant les éléments généraux (taille, poids, retard mental, histoire familiale), la dysmorphie faciale, les anomalies squelettiques, les caractéristiques sexuelles (âge de la ménarche chez les femmes, présence d'une cryptorchidie chez l'homme) et l'atteinte cardiaque avec analyse de l'ECG et étude des malformations. Vingt items au minimum doivent être renseignés pour la validité du score. **Un score supérieur ou égal à 50%** du score total maximal possible pour un individu donné indique une **probabilité forte de SN**. **Un score supérieur ou égal à 60% correspond au diagnostic de SN** [Duncan et al, 1981].

En pratique, ce score s'avère trop détaillé et complexe pour permettre une utilisation courante.

En 1994, Van der Burgt et al. élaborent un score clinique plus simple d'utilisation à partir de l'étude d'une grande famille comprenant 9 sujets atteints de SN. Le score évalue **6 critères** diagnostiques distingués en critère **mineur ou majeur** dont l'association permet de définir le SN. Les critères diagnostiques proposés offrent la possibilité de diagnostiquer un SN chez un sujet ne présentant pas la dysmorphie faciale typique mais ayant plusieurs autres manifestations majeures du syndrome [Van der Burgt, 1994].

Critères	A = Majeur	B = Mineur
1. Dysmorphie faciale	Typique	Evocatrice
2. Atteinte cardiaque	Sténose valve pulmonaire et/ou ECG typique	Autre anomalie
3. Taille	< 3 ^{ème} percentile	< 10 ^{ème} percentile
4. Atteinte thoracique	Pectus carinatum / excavatum	Thorax large
5. Histoire familiale	Membre de la famille au 1 ^{er} degré atteint de SN	Membre de la famille au 1 ^{er} degré évocateur de SN
6. Autres	Tous les critères suivants (pour les garçons) : - Retard mental - Cryptorchidie - Dysplasie lymphatique	Un des critères suivants : - Retard mental - Cryptorchidie - Dysplasie lymphatique

Tableau II: Critères diagnostiques pour le SN [Van der Burgt et al, 1994]

Le SN est défini par l'association chez un patient des critères :

- 1A + un des critères de 2A à 6A ou 1A + 2 des critères de 2B à 6B
- 1B + 2 des critères de 2A à 6A ou 1B + 3 des critères de 2B à 6B

B. SYNDROMES APPARENTES

1. Syndrome LEOPARD

Le syndrome LEOPARD (SL) a été décrit pour la première fois en 1936 par Zeisler et Becker. Il s'agit d'une maladie rare associant de multiples anomalies congénitales, principalement **cutanées, faciales et cardiaques** [Sarkozy et al, 2008].

LEOPARD est un acronyme désignant les principaux signes de la maladie : **L**entigines multiples, anomalies de conduction **E**lectrocardiographiques, hypertélorisme **O**culaire, sténose **P**ulmonaire, **A**nomalies génitales, **R**etard de croissance et **D**éficit auditif neurosensoriel. L'incidence exacte du SL n'a pas été évaluée mais on peut penser que ce syndrome est sous-évalué car le tableau peut être modéré et que le diagnostic est parfois non évoqué en l'absence de lentiginose.

Sur le plan dermatologique, les **lentigines** peuvent être absentes à la naissance. Elles apparaissent en général autour de l'âge de 4-5 ans et augmentent jusqu'à la puberté. Elles sont localisées principalement au niveau du visage, du cou et de la partie supérieure du tronc. Des tâches café-au-lait sont retrouvées chez la moitié des patients environ. Elles peuvent être congénitales ou précéder la survenue des lentigines.



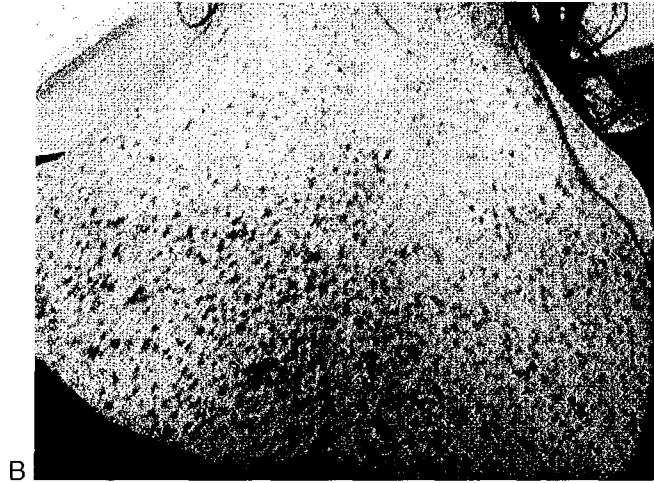


Figure 4: Anomalies cutanées chez des sujets présentant un SL [Sarkozy et al, 2008]

A: Lentigines sur la partie supérieure du tronc chez un enfant de 2 ans

B: Lentigines au niveau du cou et du dos chez une femme de 28 ans. A noter également un ptérygium colli chez cette patiente.

Les **anomalies ECG** surviennent dans 75% des cas à type d'hypertrophie gauche ou biventriculaire, souvent associée à des ondes Q, un QT long et des anomalies de la repolarisation. Les anomalies de conduction sont retrouvées dans 23% des cas et des anomalies de l'onde P chez 19% des patients. Au total, 70% des patients atteints de SL présentent une atteinte cardiaque. La **cardiomyopathie hypertrophique** (CMH) représente l'anomalie la plus fréquente (80%) et le seul risque vital chez ces patients. La CMH est en général asymétrique et implique le ventricule gauche. Une sténose valvulaire pulmonaire est notée moins fréquemment dans 10 à 20% des cas.

La **dysmorphie faciale** évolue avec l'âge et les traits les plus caractéristiques sont retrouvés pendant l'enfance. Une impression d'hypertélorisme est présente dans tous les cas, une racine du nez plate et des oreilles dysplasiques sont retrouvées dans 87% des cas. Les autres signes, moins fréquents, sont un ptosis, des lèvres épaisses, des oreilles bas implantées, décollées avec hélix épais, un ptérygium colli ou un excès de peau au niveau du cou.



Figure 5: Phénotype facial d'un enfant de 5 ans porteur d'un SL [Sarkozy et al, 2008]

Les **anomalies génitales** sont marquées par une cryptorchidie bilatérale chez 50% des garçons, un hypospadias ou une hypoplasie génitale. Un retard de puberté et des ovaires hypoplasiques ont été rapportés chez les filles.

Un **retard de croissance** est observé chez les patients atteints de SL avec une taille inférieure au 3^{ème} percentile dans 25% des cas et inférieure au 25^{ème} percentile dans 85% des cas.

Une **surdité neurosensorielle** est décrite dans 15 à 25% des cas.

D'autres anomalies non désignées par l'acronyme sont également observées. Une **atteinte thoracique** est retrouvée dans 75% des cas à type de thorax large, pectus carinatum ou excavatum. Les autres signes squelettiques comprennent un prognathisme, une scoliose et une hyperlaxité articulaire. Sur le plan neurologique, une **hypotonie** est fréquente chez le nouveau-né pouvant conduire à un retard de développement psychomoteur. Des **difficultés d'apprentissage** modérées sont retrouvées dans environ 30% des cas mais le retard mental est rare. Des complications hématologiques ont été rapportées dans de rares observations.

Le SL présente de grandes ressemblances avec le syndrome de Noonan, dans lequel les lentigines et la surdité sont cependant habituellement absentes. Il se transmet selon un mode **autosomique dominant avec une pénétrance complète** et une **expressivité variable**.

Le diagnostic clinique de SL est généralement difficile durant les premiers mois de vie car les lentigines caractéristiques sont habituellement absentes à la naissance et surviennent pendant l'enfance. Diligio et al. suggèrent que le diagnostic clinique du SL soit évoqué dans les premiers mois de vie chez les patients présentant trois critères principaux : la **dysmorphie faciale typique**, une **CMH** et des **tâches café-au-lait**. En effet, la CMH et les tâches café-au-lait sont des indices importants pour le diagnostic du SL. La CMH est retrouvée dans 87% des SL (contre 6 à 30% dans le SN) et les tâches café-au-lait dans 75% des SL (contre 10% dans le SN).

Un diagnostic précoce est utile pour la prise en charge rapide des problèmes médicaux associés et pour un conseil génétique adapté [Diligio et al, 2006].

La prise en charge des patients atteints de SL peut intervenir sur la croissance, le développement moteur et les anomalies congénitales, en particulier les malformations cardiaques et le déficit auditif qui doivent être contrôlés annuellement. A l'exception des patients qui présentent une hypertrophie ventriculaire, les adultes atteints du SL ne requièrent pas de soins médicaux particuliers et le **pronostic à long terme est bon** [Sarkozy et al, 2008].

2. Syndrome CFC

Le syndrome CFC a été décrit pour la première fois en **1986** par Reynolds et al. La survenue est **sporadique**, très probablement liée à des **néo-mutations dominantes**, comme le suggère un âge paternel élevé lors de la conception. Les femmes et les hommes sont touchés de façon identique. Il n'y a pas de données disponibles concernant la prévalence du syndrome CFC [Roberts et al, 2006; Nanda et al, 2004].

- Données anténatales

En période anténatal, un **hydramnios** peut être observé, le plus souvent en cas de CFC à phénotype sévère [Roberts et al, 2006; Grebe et al, 2000].

- Croissance

Le poids et la taille à la naissance sont habituellement normaux. En post-natal, il existe un déficit de croissance souvent lié à d'importants troubles alimentaires.

Une **taille inférieure à la moyenne** est retrouvée dans 78% des cas et le poids est également en dessous des courbes normales.

Une relative **macrocéphalie** est observée et constitue un signe distinctif du syndrome CFC [Grebe et al, 2000].

L'âge osseux est considérablement **retardé** et une ostéopénie est occasionnellement retrouvée [Roberts et al, 2006].

▪ Troubles gastro-entérologiques

Les problèmes alimentaires de la période néonatale sont caractérisés par une succion faible, un reflux gastro-oesophagien, des vomissements, des troubles de l'oralité et des anomalies de la motilité gastro-intestinale. Ces problèmes sont souvent **majeurs**, nécessitant le recours à une alimentation par sonde naso-gastrique ou par gastrostomie.

Les autres anomalies digestives rapportées sont une hépatomégalie, des hernies inguinales ou ombilicales, une sténose anale ou une malrotation intestinale [Roberts et al, 2006].

▪ Morphologie

Le **phénotype** du syndrome CFC **évolue avec l'âge**. Chez les enfants, on note un **visage large**, un front haut avec des **bosses frontales** et une constriction bitemporale, un ptosis, un hypertélorisme, une orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales et un épicanthus. Le nez est court avec une base large. Le philtrum est profond avec un arc de cupidon marqué et le menton est petit. Les oreilles sont bas implantées en rotation postérieure et des **incisures des lobes** d'oreilles sont fréquemment observées. Un certain nombre d'éléments morphologiques sont identiques à ceux retrouvés dans le SN, particulièrement entre 5 et 6 ans. Cependant, les **traits du visage sont plus épais** et la **dolicocéphalie** est plus fréquente dans le syndrome CFC [Roberts et al, 2006].

A un âge plus avancé, le visage est large et grossier et on ne retrouve pas la forme triangulaire classique du SN. Des mesures anthropométriques ont montré que le **visage** dans le syndrome CFC est globalement **plus large et plus long** que dans le SN [Roberts et al, 2006].



Figure 6: Phénotype facial de patients porteurs d'un syndrome CFC à différents âges
[Roberts et al, 2006]

- Anomalies dermatologiques

Une atteinte dermatologique concernant la peau et les annexes est présente dans **100%** des cas.

L'anomalie cutanée la plus fréquente chez les sujets porteurs d'un syndrome CFC est l'**hyperkératose folliculaire** des bras, des jambes et du visage (37%).

Les autres atteintes classiques incluent une **ichtyose** (33%), un eczéma non séborrhéïque (26%), des hémangiomes (24%), une **hyperélasticité de la peau** (22%) et une **hyperkératose palmo-plantaire** au niveau des zones de pression (13%) [Grebe et al, 2000; Nanda et al, 2004; Roberts et al, 2006].

Plus rarement, des taches café-au-lait, des zones d'hyperpigmentation, des naevi pigmentés ou un lymphoedème sont observés.

Les données histologiques ne sont pas spécifiques et mettent en évidence une ichtyose et une hyperkératose des glandes sudoripares et des follicules pileux.

Concernant les annexes, les anomalies caractéristiques sont la présence de **cheveux éparses** (85%), **frisés** (72%), **fins** (46%) et **secs** (15%) poussant lentement (17%) avec une implantation capillaire basse (26%). Les **sourcils et les cils sont éparses** (43/52%) **ou absents** (24/13%). Une dystrophie unguéale est notée chez 15% des patients [Grebe et al, 2000; Nanda et al, 2004].

Avec l'âge, la sécheresse de la peau et l'hyperkératose folliculaire s'améliorent permettant une pousse des cheveux et des poils. Au contraire, l'hyperkératose palmo-plantaire et le lymphoedème peuvent devenir plus sévères [Grebe et al, 2000; Nanda et al, 2004; Roberts et al, 2006].

▪ Atteinte cardiaque

Une cardiopathie est retrouvée chez **75.5%** des patients porteurs d'un syndrome CFC [Roberts et al, 2006].

Les anomalies les plus fréquentes sont la **sténose valvulaire pulmonaire (45%)**, la **CMH (40%)** et la **CIA (23%)**. Ces anomalies peuvent être isolées ou associées.

Si l'on compare avec les cardiopathies observées dans le SN, on note une incidence plus faible de sténose valvulaire pulmonaire et une incidence plus grande de CMH [Roberts et al, 2006].

- Atteinte neurologique

Un retard mental et un retard de développement psychomoteur sont retrouvés dans 81% des cas.

Une **hypotonie** généralisée et un **retard moteur modéré à sévère** sont notés dans l'enfance et tendent à s'améliorer avec l'âge. Un **retard de langage** est quasi-constant.

Le **développement intellectuel** des patients atteints semble extrêmement **variable** allant d'une intelligence normale dans de rares cas à un **retard mental sévère** [Nanda et al, 2004]. Le degré de l'atteinte cognitive est l'un des éléments les plus discriminants, typiquement sévère avec hypotonie profonde dans le CFC et généralement modéré dans le SN [Grebe et al, 2000].

Une **hyperreflexie** a été décrite chez les sujets atteints.

Des **convulsions** sont rapportées mais plus souvent encore des anomalies électroencéphalographiques sans crise cliniquement apparente [Roberts et al, 2006].

Des **anomalies cérébrales structurales** multiples et variées sont rapportées à type d'atrophie cérébrale, hypoplasie du lobe frontal, agénésie ou hypoplasie du corps calleux, ventriculomégalie ou hydrocéphalie, leucodystrophie non spécifique, atrophie du tronc cérébral, élargissement des citernes de la base et hypoplasie du vermis cérébelleux [Roberts et al, 2006].

- Anomalies ophtalmologiques

Les manifestations ophtalmologiques sont fréquentes dans le syndrome CFC. Un **strabisme** est observé chez 1/3 des patients, un **nystagmus** dans 17 à 54% des cas et une **myopie** dans 8 à 31% des cas selon les études.

Une hypoplasie du nerf optique est parfois retrouvée et des cas isolés de cataracte, obstruction des canaux lacrymaux ou kératocône ont été rapportés [Roberts et al, 2006].

- Atteinte squelettique

Des anomalies squelettiques variées à type de pectus carinatum, scoliose, contractures articulaires, cubitus valgus, pieds plats, camptodactylie, mains et pieds courts et larges, chevauchement des orteils ou orteils en marteau sont rarement associées au tableau [Nanda et al, 2004].

La **prise en charge** des patients CFC est purement **symptomatique** et comprend une éducation spécialisée, un suivi orthophonique, une prise en charge dermatologique, cardiologique, gastro-entérologique, neurologique et ophtalmologique [Neri et al, 2004].

- Scores cliniques pour le syndrome CFC :

En 2000, Grebe et al. proposent un **score clinique en 10 points** permettant de diagnostiquer les formes sévères du syndrome CFC et de différencier le syndrome CFC du SN. Le score est établi à partir de l'étude de 56 patients de la littérature atteints de syndrome CFC. Dix critères cliniques majeurs sont identifiés et chaque critère correspond à un point.

Un score ≥ 7 est associé à un **phénotype sévère du syndrome CFC**; un score de 5 ou 6 correspond à un phénotype intermédiaire, apparenté au SN. En dessous de 5, le phénotype est plus léger, pouvant faire évoquer un SN ou un autre syndrome polymalformatif [Grebe et al, 2000].

Macrocéphalie relative
Dysmorphie faciale caractéristique
Retard de croissance
Malformation cardiaque
Cheveux éparses, bouclés
Retard de développement psychomoteur / troubles neurologiques
Hyperkératose
Problèmes gastro-intestinaux
Anomalies ophtalmologiques
Hydramnios

Tableau III: Critères diagnostiques pour le syndrome CFC – phénotype sévère
[Grebe et al, 2000]

En 2002, Kavamura et al. proposent un **index du CFC** pour permettre un diagnostic clinique objectif du syndrome CFC et aider à différencier le syndrome CFC du SN et du SC. L'index a été établi à partir de l'étude de 54 patients de la littérature. **82** critères cliniques ont été retenus et sont corrélés à un chiffre correspondant à la fréquence de l'anomalie dans la population CFC (annexe 2).

L'index peut être calculé pour un patient donné en additionnant les valeurs corrélées à chacun des signes cliniques présents parmi les 82 critères. Les scores obtenus dans l'étude suivent une distribution statistique normale. La moyenne est de 14,7 et 95% des patients atteints de CFC ont un score compris entre **9,5 et 19,9** (moyenne + /- 2 DS) [Kavamura et al, 2002].

3. Syndrome de Costello

Le syndrome de Costello (SC) a été décrit pour la première fois en **1971** par un médecin néo-zélandais, J.M Costello. La survenue du SC est **sporadique**, liée à des mutations **autosomiques dominantes**. Un âge paternel élevé lors de la conception a été démontré [Hennekam, 2003].

- Données anténatales :

En anténatal, un **hydramnios** est retrouvé dans 60% des cas. Plus rarement, une **tachycardie fœtale** ou une **augmentation de la clarté nucale** peuvent être notées [Gripp et al, 2002].

- Morphologie

Les caractéristiques faciales principales du SC sont une **macrocéphalie** (absolue ou relative), des **cheveux bouclés** et souvent **éparses**, des **sourcils épais**, un **épicanthus**, un **strabisme**, une **orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales**, des **oreilles bas implantées avec des lobes larges**, un **nez bulbeux** avec une **racine déprimée**, des **joues pleines**, une **bouche large** et des **lèvres épaisses**. Ces traits donnent au visage un **aspect épaissi** caractéristique (97% des cas) pouvant même faire évoquer chez certains patients un diagnostic de mucopolysaccharidose [Hennekam, 2003].

D'autres manifestations faciales plus rares sont observées à type de fontanelles antérieures larges et persistantes, veines du scalp proéminentes, hypertélorisme ou hémangiome de la glabelle.

L'examen de la région orale met en évidence une **hypertrophie gingivale**, une **macroglossie** et un **palais haut et arqué**. Une lèvre bifide a été rapportée dans quelques cas. Les dents peuvent être espacées et cariées [Hennekam, 2003].



Figure 7: Phénotype facial d'un patient porteur d'un SC [Hennekam, 2003]

- Atteinte musculo-squelettique

Un **cou court**, un **thorax large**, un pectus carinatum ou excavatum, une cyphoscoliose et des **phalanges distales larges** peuvent être observés.

Il existe habituellement une **hypermobilité articulaire** principalement au niveau des doigts. Cependant une limitation de l'extension des coudes a été retrouvée chez certains patients.

Une **anomalie de position des pieds** et une **déviations ulnaire des mains** sont parfois notées. Certains auteurs soulignent la finesse des tendons d'Achille chez les patients porteurs de SC, nécessitant souvent une correction chirurgicale.

Les radiographies du squelette retrouvent une ostéoporose des os longs et un **retard d'âge osseux** [Hennekam, 2003].

Les hernies inguinales sont fréquentes.

- Anomalies cutanées

Au plan cutané, l'anomalie la plus caractéristique est un **excès de peau** spécialement au niveau du cou, des mains et des pieds. La peau est **épaisse, souple, lâche et veloutée** au toucher. Cet aspect cutané particulier est à l'origine de **plis palmaires et plantaires profonds** retrouvés chez tous les sujets atteints. Certains auteurs rapportent la persistance de coussinets palmaires et plantaires [Hennekam, 2003].



Figure 8: Paume de main d'un patient porteur d'un SC [Hennekam, 2003]

Avec l'avance en âge, une **hyperkératose palmo-plantaire** peut survenir et prédomine en dehors des zones de pression [Roberts et al, 2006; Madhukara et al, 2007]. Des zones d'hyperpigmentation au niveau des mains, des pieds et autour de la bouche sont parfois observées. D'autres manifestations, telles que des naevi pigmentés multiples, un acanthosis nigricans ou une dystrophie unguéale peuvent se voir [Madhukara et al, 2007].

L'autre anomalie cutanée caractéristique du SC est la présence d'une **papillomatose** retrouvée chez 50% des patients. Les lésions sont habituellement absentes chez le nouveau-né et se développent entre la deuxième et la quinzième année de vie. Elles se localisent autour du nez, de la bouche, des articulations, sur l'abdomen et dans la région péri-anale. Ces lésions bénignes peuvent faire l'objet d'une exérèse chirurgicale pour des raisons esthétiques. Une **voix rauque** liée à des papillomes des cordes vocales peut être observée [Hennekam, 2003; Madhukara et al, 2007].

D'autres signes cutanés plus rares sont parfois décrits : hypertrichose, hyperhidrose, hémangiomes multiples, mamelons surnuméraires ou hyperplasiques, répartition anormale des graisses [Hennekam, 2003].

▪ Anomalies cardiaques

Les cardiopathies congénitales sont fréquentes dans le SC (60 à 75% des cas), particulièrement la **sténose valvulaire pulmonaire**, la **CIV**, la **CIA** et la **cardiomyopathie hypertrophique** (20 à 65%). La CMH peut être présente dès la naissance ou survenir plus tard dans la vie. Elle se développe le plus souvent dans les 2 premières années. Habituellement, elle reste non symptomatique et non progressive [Lin et al, 2002 ; Hennekam, 2003]. D'autres malformations sont observées à type de bicuspidie aortique, sténose aortique ou de la valve mitrale.

La présence de **troubles du rythme** chez plus de la moitié des patients atteints est une autre manifestation caractéristique du SC pouvant menacer le pronostic vital. Des tachycardies auriculaires (le plus souvent), fibrillations auriculaires (ou parfois ventriculaires) ont été rapportées chez des patients porteurs ou non d'une cardiomyopathie. Ces troubles du rythme surviennent le plus souvent dans les 2 premières années de vie, parfois même en période anténatale [Lin et al, 2002].

Une évaluation cardiaque comportant au minimum une échographie et un Holter ECG sur 24h est recommandée chez tous les patients [Lin et al, 2002].

- Atteinte neurologique

Le **QI global** des patients se situe le plus souvent **entre 25 et 50**. Des QI inférieurs à 25 et allant jusqu'à 85 sont retrouvés dans la littérature.

Les convulsions sont rares mais les **anomalies à l'EEG** sont souvent rapportées.

Les études d'imagerie cérébrale retrouvent des anomalies variées : ventriculomégalie, atrophie corticale, atrophie cérébelleuse, malformation de Chiari, hydrocéphalie, hypodensités de la substance blanche [Hennekam, 2003].

Sur le plan du comportement, les patients sont habituellement décrits comme joyeux, agréables et de nature facile [Hennekam, 2003].

- Croissance et puberté

Le **poids de naissance (PN)** est **augmenté** en raison d'un œdème le plus souvent (PN > 50^{ème} percentile dans 90% des cas) [Hennekam et al, 2003]. La taille de naissance est habituellement normale.

En post-natal, les enfants présentent des **troubles alimentaires** quasi-constants **précoces et sévères** avec difficultés de succion à l'origine d'une mauvaise prise pondérale et d'un **déficit de croissance sévère** [Lin et al, 2002; Madhukara et al, 2007].

Les patients restent petits à l'âge adulte avec une taille finale moyenne de 138 cm [Gripp, 2005]. Les tailles finales rapportées dans la littérature varient de 116 à 161 cm [Hennekam, 2003].

La **puberté** est habituellement **retardée**. Chez les garçons, une cryptorchidie est retrouvée chez 10% des patients.

- Risque tumoral

Il existe un **risque tumoral** accru chez les sujets porteurs d'un SC évalué à 17% [Madhukara et al, 2007].

La tumeur maligne la plus fréquemment associée au SC est le **rhabdomyosarcome** qui siège le plus souvent au niveau de l'abdomen, du pelvis ou de la région urogénitale et qui survient chez l'enfant entre 6 mois et 6 ans. Le pronostic est similaire à celui des enfants atteints d'une même tumeur sans SC [Gripp et al, 2002].

Les autres tumeurs rapportées sont des **neuroblastomes** et des **carcinomes de la vessie** qui peuvent survenir chez l'enfant comme chez l'adulte. Les tumeurs de la vessie chez l'enfant ou l'adolescent sont particulièrement inhabituelles et caractéristiques du SC car il s'agit classiquement de tumeurs de l'adulte plus âgé et que ces atteintes ne sont pas retrouvées dans les autres syndromes de prédisposition tumorale [Gripp, 2005].

D'autres tumeurs sont rapportées dans des cas isolés (schwannome vestibulaire, épithéliome, adénome des parathyroïdes ...).

Un **protocole de surveillance** tumorale a été proposé comprenant des échographies abdomino-pelviennes et une recherche d'hématurie. Le bénéfice de cette surveillance n'a pas encore été prouvé [Gripp et al, 2002; Gripp, 2005].

4. Conclusion

Les SN, SL, syndrome CFC et SC sont actuellement regroupés sous le terme de **syndromes « neuro-cardio-facio-cutanés »** en raison du continuum clinique qu'il existe entre ces différentes entités [Bentires-Alj et al, 2006].

Ces syndromes partagent de nombreux signes cliniques. Cependant, certains traits restent plus spécifiques de l'un ou l'autre de ces syndromes et aident au diagnostic différentiel.

Caractéristiques	SN	CFC	SC
DPM	Difficultés d'apprentissage : 30% Retard mental : <10%	Retard mental >90%	Retard mental : 100%
TAP	Modérés et inconstants	Fréquents, parfois sévères	Fréquents, souvent très sévères (gavage)
Dysmorphie	Hypertélorisme Ptosis Visage triangulaire Piliers du philtrum marqués	Hypertélorisme Visage large Aspect grossier	Traits épais Bouche large Lèvres épaisses Aspect grossier
Cœur	Sténose pulmonaire, CAV, coarctation aortique, CIA, CIV CMH<20%	Sténose pulmonaire, CAV, coarctation aortique, CIA, CIV CMH>20%	Sténose pulmonaire CIA, CIV Arythmie auriculaire : 40% CMH : 40%
Peau	Normale ou sèche	Plis palmaires profonds (parfois) Hyperkératose palmoplantaire Hyperkératose folliculaire Ichtyose	Plis palmaires profonds Peau redondante, élastique Hyperpigmentation généralisée Papillomes
Phanères	Souvent bouclés Epilation latérale des sourcils	Souvent bouclés, éparses Sourcils souvent absents	Cheveux frisés Pas d'hypotrichose Dystrophie unguéale
Croissance	Retard statural fréquent Retard pubertaire Taille adulte > p3 dans 50% des cas Résistance à la GH	Retard statural fréquent	Retard statural très fréquent
Autre			Déviation ulnaire du poignet

DPM : développement psychomoteur, TAP : troubles alimentaires précoces

Tableau IV: Diagnostic différentiel SN, CFC, SC [Verloes et al, 2007; Nava et al, 2007]

II. ASPECTS MOLECULAIRES DU SYNDROME DE NOONAN ET DES SYNDROMES APPARENTES

A. LA VOIE DE SIGNALISATION DES RAS/MAPK

Cette voie est connue pour ses implications dans la prolifération cellulaire et la cancérogenèse. Elle permet de **transmettre des signaux de la membrane jusqu'au noyau afin d'induire des réponses cellulaires.**

La première étape de signalisation est l'**activation de récepteurs tyrosine kinase membranaires par des facteurs de croissance** (EGF, VEGF, IGF-1). 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 GRB2 (Growth factor Receptor Binding protein-2), SOS1 (Son Of Sevenless) et SHP2 (Scr homology region 2-domain phosphatase 2). 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. Elle est inactivée par l'hydrolyse du GTP en GDP 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.

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, 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*, 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** (Mitogen Activated Protein kinases).

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. 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 [Verloes et al, 2007; Jorge et al, 2009].

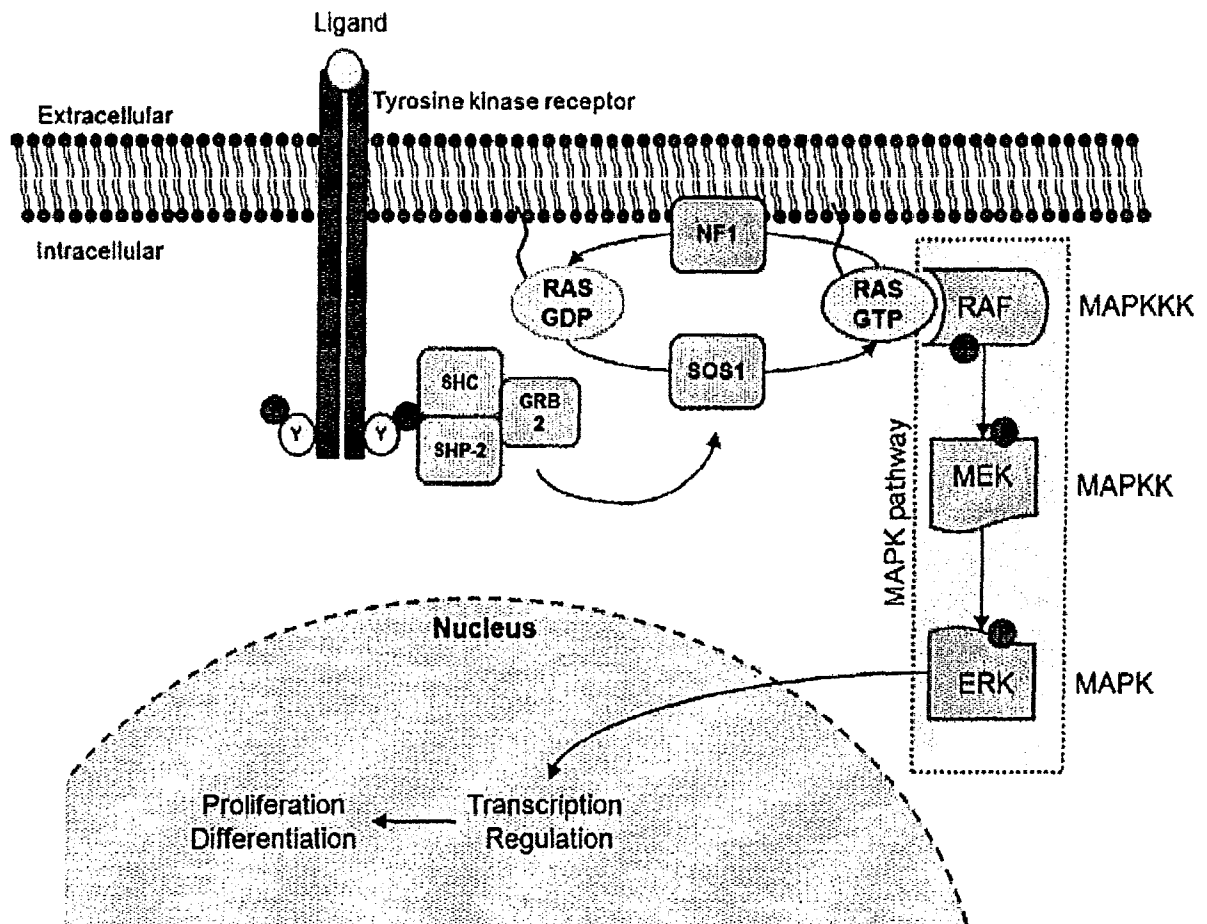


Figure 9: Voie de signalisation RAS/MAPK [Jorge et al, 2009]

B. APPROCHE HISTORIQUE DES GENES IMPLIQUES

Les bases moléculaires de ces syndromes sont de découverte récente et ne sont pas totalement élucidées à ce jour.

1. *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 [Jamieson et al, 1994].

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 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 [Legius et al, 1998].

En 2001, ***PTPN11*** (Protein Tyrosine Phosphatase Non-receptor type 11), 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**. *PTPN11* code pour la tyrosine phosphatase SHP2 qui joue un rôle majeur dans la voie de signalisation de RAS [Tartaglia et al, 2001; Tartaglia et al, 2002].

PTPN11 (protein tyrosine phosphatase, non-receptor type), localisé en 12q24.13, est le 1^{er} gène impliqué dans la pathogénie du SN. Il est formé de 16 exons et s'étend sur 91 kb.

La fonction exacte de la protéine qu'il encode, **SHP2**, reste imprécise. SHP2 est une tyrosine-phosphatase non membranaire, qui comporte 2 domaines SH2 (N-SH2 et C-SH2) qui lient les tyrosines phosphorylées, un domaine catalytique PTP (phosphotyrosine phosphatase) et une queue carboxy-terminale contenant 2 sites de phosphorylation de tyrosine. L'activité catalytique de SHP2 est régulée par sa **conformation tridimensionnelle** : la protéine existe sous une forme inactive, repliée sur elle-même et sous une forme active, ouverte. Dans la forme inactive, le domaine N-SH2 interagit avec le domaine PTP, bloquant ainsi le site catalytique.

Toutes les mutations identifiées dans le **SN** sont des mutations faux-sens, dominantes qui modifient l'activité de SHP2 dans le sens d'un **gain-de-fonction**. Les mutations activatrices de *PTPN11* affectent les 3 domaines fonctionnels de la protéine. La mutation la plus fréquente est la mutation A922G (Asn308Asp), retrouvée dans 1/3 des cas. *PTPN11* rend compte de **40 à 50% des SN** [Tartaglia et al, 2005].

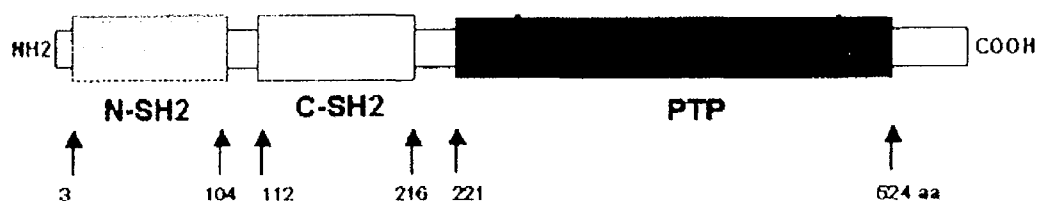


Figure 10: Structure de la protéine SHP2 codée par le gène *PTPN11*

En 2002 puis en 2003, différentes équipes impliquent certaines mutations spécifiques de *PTPN11*, au niveau des exons 7, 12 ou 13 du gène, dans le **SL** démontrant que les deux syndromes sont en réalité des pathologies alléliques [Legius et al, 2002; Digilio et al, 2002; Conti et al, 2003].

Le **syndrome LEOPARD** est dû dans **95%** des cas à des **mutations de *PTPN11***. Ces mutations sont très **spécifiques et distinctes** de celles retrouvées dans le SN. Les études fonctionnelles semblent indiquer qu'au moins certaines de ces mutations ont un effet dominant négatif conduisant à une **perte de la fonction** phosphatase de *PTPN11*.

Dans ce contexte, il est surprenant d'observer la similitude phénotypique entre SN et syndrome LEOPARD, liés à des mutations gain-de-fonction ou perte-de-fonction dans la même protéine. La perte de fonction semble spécifiquement associée au développement d'anomalies pigmentaires (lentigines, taches café au lait), alors que les autres éléments phénotypiques du syndrome LEOPARD sont semblables à ceux observés avec les mutations activatrices [Tartaglia et al 2001; Verloes et al, 2007].

2. Autres gènes

Se basant sur les ressemblances phénotypiques entre le SN, le syndrome CFC et le SC, plusieurs équipes étudient alors l'implication des gènes associés à la voie RAS dans ces pathologies.

En 2005, Aoki et al. étudient les gènes en aval de *PTPN11* dans la voie des MAPK (*mitogen-activated protein kinase*) chez des patients atteints de SC. La région codante de *KRAS*, *HRAS*, *NRAS* et *ERAS* est séquencée chez 13 patients atteints de SC et une mutation de ***HRAS*** est retrouvée chez 12 d'entre eux [Aoki et al, 2005]. D'autres équipes confirment par la suite la grande fréquence des mutations *HRAS* dans le SC. L'équipe de Gripp et al. identifie une mutation de *HRAS* chez 33 patients sur 40 (82.5%) atteints de SC [Gripp et al, 2006].

Estep et al. mettent en évidence 92% de mutations *HRAS* dans une cohorte de 36 patients [Estep et al, 2006]. Dans cette étude, aucune mutation de *HRAS* n'est retrouvée chez 8 patients porteurs d'un syndrome CFC. Kerr et al. analysent 43 individus atteints de SC et identifient 37 mutations de *HRAS* (86%). Dans une minorité de cas, l'étude des parents a été possible et aucune mutation de *HRAS* n'a été retrouvée confirmant qu'il s'agit de mutations de novo [Kerr et al, 2006].

HRAS (v-Ha-ras Harvey rat sarcoma viral oncogene) est localisé en 11p15.5 et composé de 7 exons. Les mutations de *HRAS* sont associées à un **risque tumoral élevé** ce qui justifie de limiter le diagnostic de SC à ceux qui en portent une mutation. Le SC est dû à quelques **mutations activatrices** de *HRAS*. La plupart des mutations touchent les glycines en position 12 et 13. La mutation majoritaire est G12S (>60%). Des mutations de *HRAS* sont retrouvées chez **85%** des patients atteints de SC. Environ 15% des patients diagnostiqués cliniquement comme SC portent des mutations de *BRAF*, *KRAS* ou *MEK* et doivent donc être considérés comme atteints de syndromes CFC [Aoki et al, 2005; Estep et al, 2006; Verloes et al, 2007].

Aux vues de ces résultats, Niihori et al. explorent la possibilité de l'implication de la voie RAS/MAPK dans le syndrome CFC. Ils séquencent la région codante de *HRAS*, *KRAS* et *NRAS* chez 43 patients atteints de CFC et identifient des mutations de ***KRAS*** chez 3 patients. Ils s'intéressent ensuite aux effecteurs de RAS et séquencent les 18 exons codants de *BRAF*. Huit mutations de ***BRAF***, regroupées dans 4 exons, sont retrouvées chez 16 patients [Niihori et al, 2006]. A la même période, Rodriguez-Viciano et al. étudient une cohorte de 23 patients atteints de CFC et confirment le rôle majeur des mutations *BRAF* dans le syndrome CFC (18 mutations retrouvées). Ils montrent, par ailleurs, l'implication des gènes ***MEK1*** (2 patients mutés) et ***MEK2*** (1 patient muté) dans le syndrome CFC [Rodriguez-Viciano et al, 2006].

BRAF (v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) est localisé en 7q34. Il comprend 18 exons. Les mutations de ***BRAF*** s'observent dans **2/3 des cas de CFC**. Les études fonctionnelles montrent que les mutations de *BRAF* peuvent être **activatrices ou inhibitrices** de *ERK* [Niihori et al, 2006; Rodriguez-Viciano et al, 2006; Verloes et al, 2007].

MEK1 (*MAP2K1*, mitogen-activated protein kinase kinase 1) est localisé en 15q22 et composé de 11 exons. **MEK2** (*MAP2K2*, mitogen-activated protein kinase kinase 2) est localisé en 7q32. Il est aussi composé de 11 exons et 80% de sa séquence est identique à celle de **MEK1**. Les exons 2 et 3 constituent des points chauds de mutations pour les 2 gènes. Les mutations dans **MEK 1** sont plus fréquentes que dans **MEK2**. Ces 2 gènes rendent compte d'environ **20%** des cas de syndromes CFC. Toutes les mutations de **MEK** associées au CFC sont **activatrices** [Rodriguez-Viciano et al, 2006; Dentici et al, 2009].

A cette période, en 2006, le SN n'a de base moléculaire prouvée que dans 40 à 50% des cas et la question de l'implication d'autres gènes de la voie RAS/MAPK dans le SN se pose.

Schubbert et al. retrouvent alors des mutations de **KRAS** chez 5/175 patients atteints de SN sans mutation de *PTPN11* (et chez un patient atteint de syndrome CFC) [Schubbert et al, 2006]. L'implication des mutations de **KRAS** dans le SN est ensuite confirmée par plusieurs équipes. Carta et al. identifient une mutation de **KRAS** chez 2 patients présentant un phénotype sévère du SN avec des traits communs au syndrome CFC et au SC [Carta et al, 2006]. L'année suivante, Zenker et al. étudient **KRAS** chez 260 individus et mettent en évidence une mutation chez 12 patients présentant un phénotype variable : Noonan, CFC et Costello pour 2 d'entre eux [Zenker et al, 2007].

KRAS (v-Ki-ras Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog), localisé en 12p12.1, est composé de 6 exons. **KRAS** est constitué d'une région conservée, appelée G-domaine et d'une zone C terminale moins conservée, appelée région hypervariable. Deux régions dans le G domaine, appelées Switch I et Switch II, subissent un changement de conformation majeur lors de l'échange GDP/GTP. Les mutations de **KRAS** sont **activatrices** par différents mécanismes [Schubbert et al, 2006; Carta et al, 2006].

En 2007, deux autres gènes impliqués dans le SN sont identifiés dont le gène ***SOS1*** qui apparaît comme le deuxième gène le plus fréquemment en cause après *PTPN11*. Une mutation de *SOS1* est retrouvée dans 20% des SN par l'équipe de Roberts et al. puis chez 22 sur 119 (17%) patients atteints de SN par l'équipe de Tartaglia et al. Ces résultats sont confirmés par l'équipe de Zenker et al. qui retrouve *SOS1* comme le deuxième gène majeur du SN. Dans cette série, aucune mutation *SOS1* n'est retrouvée chez 21 patients porteurs de syndrome CFC étudiés [Roberts et al, 2007; Tartaglia et al, 2007; Zenker et al, 2007].

SOS1 (son of sevenless homolog 1) est localisé en 2p22.1 et composé de 24 exons. Les mécanismes précis de l'activation de *SOS1* ne sont pas totalement connus. Les mutations de *SOS1* dans le SN sont toutes des **mutations activatrices, gain-de-fonction** conduisant à l'augmentation de la forme active de RAS liée au GTP et à l'activation de ERK. Les mutations de *SOS1* sont impliquées dans **10% à 20% des SN** [Zenker et al, 2007; Roberts et al, 2007; Tartaglia et al, 2007].

Le deuxième gène identifié à cette période est le gène ***RAF1*** par l'équipe de Razzaque et al. qui retrouve 10/58 patients atteints de SN porteurs d'une mutation de *RAF1* (17%) et mettent en évidence *RAF1* comme un gène majeur associé à la **CMH** dans le SN. Pandit et al. confirment ces données et retrouvent 18/231 patients atteints de SN porteurs de mutation *RAF1* (3%). Ils impliquent également des mutations gain de fonction de *RAF1* dans le **syndrome LEOPARD** avec des mutations identifiées chez 2/6 patients ne présentant pas de mutation dans le gène *PTPN11* [Razzaque et al, 2007; Pandit et al, 2007].

RAF1 (v-raf-1 murine leukemia viral oncogene homolog) est localisé en 3p25.1 et composé de 17 exons. *RAF1* est ubiquitaire et code pour une sérine thréonine kinase qui active *MEK1* et *MEK2*. Il possède 3 régions conservées : CR1, CR2 et CR3. CR1 contient le domaine de liaison à RAS, CR2 est un site de régulation de la phosphorylation et CR3 est un domaine kinase. Les études retrouvent des mutations de *RAF1* à des fréquences variables dans le **SN**, allant de **3%** [Pandit et al, 2007] à **17%** [Razzaque et al, 2007] et dans le **SL**.

En 2007, Nava et al. impliquent pour la première fois des mutations de **MEK1** dans le **SN** et confirment la contribution mineure de **KRAS** dans le SN [Nava et al, 2007].

Les articles les plus récents soulignent le **continuum moléculaire complexe** entre SN et syndrome CFC.

En effet, quelques cas de syndromes **CFC** avec mutation dans le gène **SOS1** sont rapportés [Nyström et al, 2008; Namuri et al, 2008] ; et plusieurs équipes mettent en évidence l'implication de mutations **BRAF** à un faible pourcentage (<2%) dans le **SN** et dans le **SL** [Razzaque et al, 2007; Nyström et al, 2008; Sarkozy et al, 2009; Koudova et al, 2009]. Koudova et al, en 2009, rapportent notamment le cas d'un patient présentant un phénotype de type **SL**, avec intelligence normale, porteur d'une mutation **BRAF**. Cette observation souligne l'association possible des mutations **BRAF** à une absence de retard mental.

Au total : les gènes impliqués dans les différents syndromes sont actuellement :

- ❑ Pour le SN : **PTPN11, SOS1, KRAS, RAF1, MEK1, (BRAF)**
 - ❑ Pour le SL : **PTPN11, RAF1, (BRAF)**
 - ❑ Pour le syndrome CFC : **BRAF, KRAS, MEK1, MEK2, (SOS1)**
 - ❑ Pour le SC : les auteurs proposent que le terme SC soit réservé aux patients porteurs d'une mutation **HRAS** en raison du risque tumoral spécifique associé (bien que certains sujets présentant les critères considérés comme distinctifs du SC soient aussi retrouvés avec des mutations dans **BRAF** ou **MEK**)
-

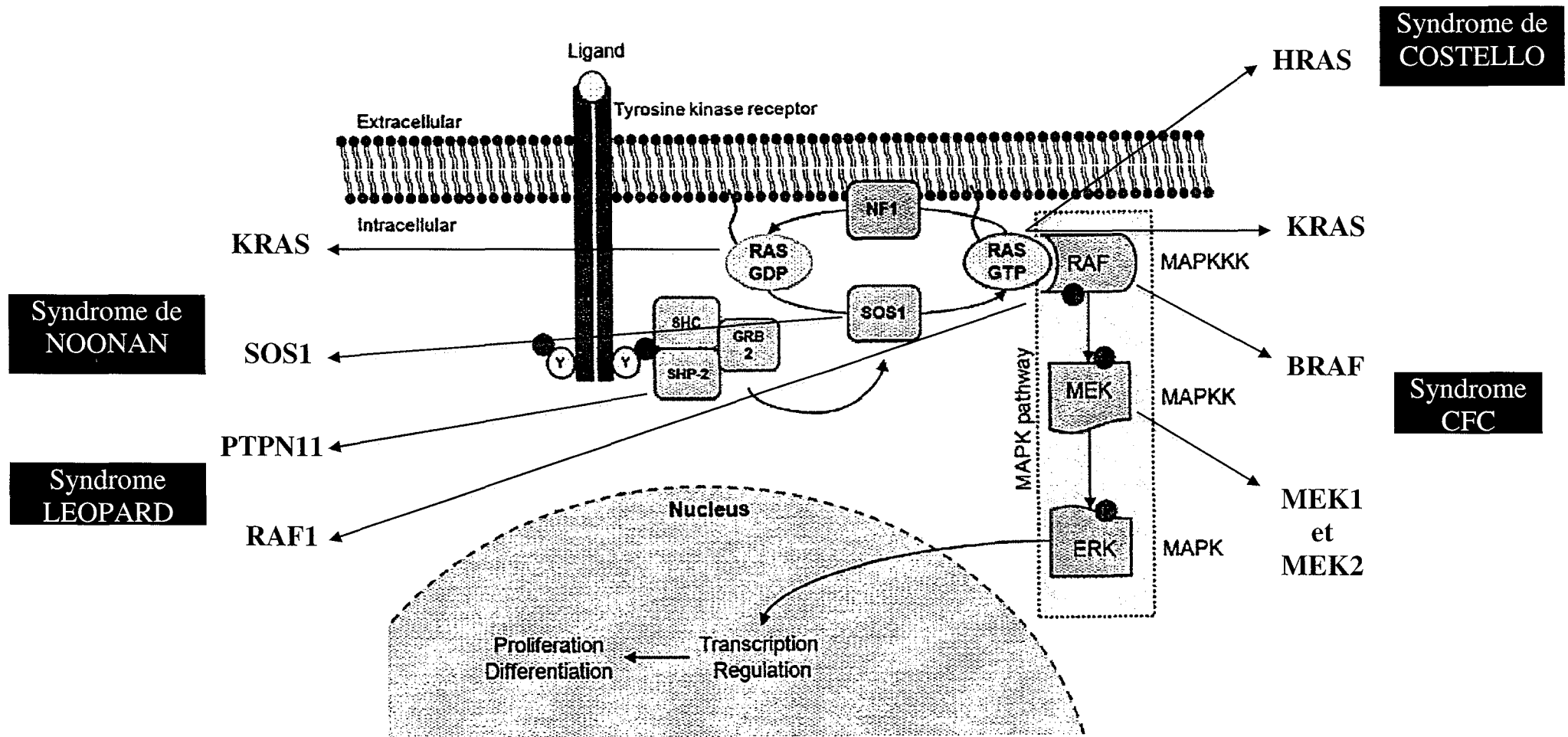


Figure 11: Voie de signalisation RAS/MAPK et gènes impliqués dans le SN et les syndromes apparentés

III. ETUDE DES PATIENTS NANCEENS

A. OBJECTIFS

Parmi les nombreux patients suspects de syndrome de Noonan ou apparenté et suivis en génétique dans le centre de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs », nous avons réalisé l'étude clinique des patients mutés pour un des gènes de la voie RAS/MAPK afin **d'évaluer le développement des sujets atteints** et **d'envisager des corrélations phénotype/génotype** en fonction des données de la littérature.

Le deuxième objectif de cette étude est **l'évaluation du devenir à l'âge adulte** des patients présentant un SN ou apparenté. Il existe très peu de données dans la littérature sur ce point et nous disposons à Nancy d'une cohorte de 21 patients, âgés de 18 ans ou plus, mutés pour l'un des gènes de la voie RAS/MAPK. Les sujets inclus dans cette cohorte sont soit des patients suivis depuis l'enfance ayant atteint leur majorité, soit des parents porteurs de l'anomalie génétique dont le diagnostic a été porté après découverte de la pathologie chez l'enfant.

B. MATERIEL ET METHODES

1. Patients

Cette étude inclut **51 patients** porteurs d'une mutation sur un des gènes de la voie RAS/MAP/kinase. Compte tenu des difficultés que pose parfois la distinction de ces syndromes, le **diagnostic clinique proposé** par le généticien clinicien ayant vu le patient en consultation a été **conservé**.

Les patients ont été suivis en consultation de génétique clinique au CHU ou à la Maternité Régionale de Nancy. Un consentement éclairé pour la réalisation d'une étude génétique a été signé par tous les patients ou leurs parents.

Les patients présentant un syndrome de Noonan ou apparenté dont l'anomalie moléculaire n'a pas été mise en évidence ont été exclus de l'étude. Les apparentés porteurs d'une mutation ont été inclus dans l'étude.

Un seul patient présentant un SC et porteur d'une mutation dans le gène *HRAS* est suivi à Nancy. En raison de cet effectif réduit et des particularités cliniques spécifiques du SC, ce patient a été exclu de l'étude pour obtenir une homogénéité plus grande de notre série. En effet, le continuum clinique entre ces syndromes existe surtout entre SN et syndrome CFC « modéré » ou entre syndrome CFC « sévère » et SC mais les patients Noonan typiques et les patients Costello restent bien distincts.

2. Méthodes

- Série globale

Afin d'analyser les caractéristiques cliniques des individus porteurs de mutations et d'établir des corrélations phénotype/génotype, nous avons repris et complété pour chaque patient le **questionnaire clinique commun aux SN, SL, syndrome CFC et SC**.

Ce questionnaire de renseignements cliniques a été élaboré par le laboratoire de biochimie génétique de l'hôpital Robert Debré de Paris. Il comprend **104 items** regroupés en **11 catégories**. Les différentes catégories concernent : les antécédents familiaux, la période anté et néonatale, la croissance, la dysmorphie faciale, les anomalies dermatologiques, les problèmes cardiaques, les malformations associées, le développement neurologique, les troubles neurosensoriels, les troubles de l'hémostase et le risque tumoral. Ce questionnaire est présenté en annexe 3.

Pour les patients vus en consultation de génétique pendant la période de recueil des données, la fiche de renseignements cliniques a été mise à jour lors de cette consultation. Pour les autres patients (non revus), la fiche clinique a été remplie (ou actualisée) avec les données les plus récentes retrouvées dans le dossier du patient.

Quelques informations cliniques supplémentaires ont été recueillies lorsqu'elles étaient disponibles afin de mieux évaluer le développement des sujets atteints : âge des principales acquisitions psychomotrices (station assise, marche, premiers mots), âge aux premières règles, détail de la scolarité et de la situation professionnelle.

▪ Analyse des résultats

En raison du **grand nombre de variables** étudiées et des **effectifs à la fois très différents et parfois faibles** de nos séries (36 patients porteurs d'une mutation dans le gène *PTPN11*, 8 patients dans le groupe *SOS1* et 4 dans le groupe *BRAF*), nous n'avons pas réalisé de tests statistiques à proprement parler afin d'éviter une perte de puissance et une interprétation erronée des résultats. Une **étude descriptive** a donc été choisie avec comparaison des moyennes ou des médianes entre les groupes.

▪ Série adulte

Concernant la **cohorte adulte**, nous avons ajouté à ce travail une **évaluation psychologique** réalisée par la psychologue clinicienne attachée au centre de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de Nancy. Cette évaluation a consisté en une rencontre sur une demi-journée.

13 adultes (âgés de plus de 18 ans) ont bénéficié de cette consultation psychologique. Cinq outils différents d'évaluation ont été utilisés.

Un **questionnaire** recueillant des informations personnelles concernant notamment le **parcours scolaire et le vécu de la maladie** a été administré aux patients. Ce questionnaire a été construit localement et n'a pas été validé mais il a été utilisé pour une analyse qualitative. Les items concernant le parcours scolaire ont été établis en fonction du recensement démographique fait par l'Institut National de Recensement Démographique en collaboration avec l'INSEE (Institut National de la Statistique et des Etudes Economiques).

Les **performances cognitives** ont été évaluées par la **WAIS III** (Wechsler Adult Intelligence Scale). Les scores de QI (quotient intellectuel) global, QI performance et QI verbal sont obtenus à partir des résultats des divers subtests. Le QI global permet de catégoriser les patients selon les critères de l'O.M.S (Organisation Mondiale de la Santé) en classe de fonctionnement intellectuel "normal" pour un score entre 80 et 120 ; "limite" pour un score de 70 à 80 et de "retard" pour un score inférieur à 69 [Wechsler, 2000].

Le **test de personnalité du Rorschach** a été utilisé. Il s'agit d'un test d'évaluation psychologique de type projectif pouvant aboutir à un diagnostic psychologique. Il consiste en une série de dix planches de tâches d'encre symétriques proposées à la libre interprétation du sujet. La méthode française d'orientation psychanalytique a été appliquée pour définir les indices d'observation et le manuel psychodiagnostic de Rorschach a été utilisé. Les indices d'observation retenus sont donc : le nombre de réponse (R) ; la localisation des réponses (G% ; D%) qui nous indique si la réponse est perçue dans un détail (D) ou dans l'ensemble (G) de la planche ; le déterminant formel de la réponse (F%) ; la qualité du déterminant formel (F+%) basée sur la fréquence de la réponse dans la population générale et si elle s'appuie sur le réel ; le rapport entre les réponses faisant appel à la kinesthésie et les réponses faisant appel à la couleur (Type de résonnance intime : TRI, formule complémentaire : FC et nombre de réponses couleur au trois dernières planches : RC%) ; le contenu humain (H%) et animalier (A%) des réponses ; le pourcentage de réponses reconnues comme banales (BAN%) [Chabert, 1983; Rorschach, 2000].

L'évaluation de la **qualité de vie** a été réalisée par l'échelle **WHOQOL-BREF** (World Health Organization Quality Of Life) présentée en annexe 4. Cette échelle est assez récente et de plus en plus utilisée. La WHOQOL-BREF, version abrégée en 26 items de la WHOQOL-100 est un questionnaire d'auto-évaluation qui contient un item concernant la qualité de vie globale, un item évaluant la santé générale et un item de chacune des 24 facettes de la WHOQOL-100. Cette échelle s'appuie sur la définition de la qualité de vie selon l'OMS. Elle évalue quatre grands domaines de qualité de vie : la santé physique, la santé psychologique, les relations sociales et l'environnement. Il s'agit d'un auto-questionnaire rempli par le sujet en fonction de son ressenti par rapport à son état au cours des quatre dernières semaines. Ce questionnaire possède quatre types d'échelle de réponses en 5 points variables en fonction des items proposés. Le score global de qualité de vie est calculé en fonction des résultats des différents items. Plus les scores sont élevés, meilleure est la qualité de vie. Ce questionnaire existe dans 20 langues dont l'anglais et le français. Actuellement, nous ne disposons pas de données de référence en population générale pour cette échelle [Harper et al, 1998].

Enfin, le **questionnaire d'adaptation sociale SAS-SR** (Social Adjustment Scale – Self Report) a été administré chez nos patients. Il s'agit d'un questionnaire de 42 items qui évalue l'interaction entre l'individu et l'environnement social. Le sujet doit répondre à des questions selon une échelle de « désadaptation » croissante en 5 degrés. Les questions recouvrent six secteurs du fonctionnement social : travail, vie sociale et loisirs, vie familiale, relations conjugales, relations avec les enfants, cellule familiale - foyer. Plus les scores sont élevés, moins l'adaptation est bonne. La SAS-SR aboutit à un score global d'adaptation sociale correspondant à la somme des scores de tous les items divisée par le nombre d'items remplis par le patient soit un résultat entre 1 pour les personnes adaptées et 3 pour les personnes désadaptées [Weissman, 1975; Weissman et al, 1976, 1978, 1981; Gorenstein et al, 2002; Waintraub, 1993]. Sont appréciés à la fois le comportement objectif du sujet, ses sentiments et son degré de satisfaction. Son administration est simple et peu coûteuse. La validité de sa version française n'a pas encore été confirmée.

C. RESULTATS

1. Résultats moléculaires

▪ PTPN11

18 mutations différentes dans le gène *PTPN11* ont été identifiées chez 36 patients. Les sujets porteurs d'une mutation dans ce gène ont un phénotype SN (35) ou SL (1). Les mutations sont réparties sur les exons 3 (11/36=30,5%), 4 (1/36=3%), 8 (10/36=28%), 12 (3/36=8%) et 13 (11/36=30,5%) du gène. Les mutations apparaissant en gras dans le tableau n'ont pas été décrites dans la littérature.

Diagnostic	Mutation	Exon	N	1ère description
SN	A166G (Ile56Val)	3	2	
SN	A182G (Asp61Gly)	3	1	Tartaglia et al. Nat Genet 2001
SN	A236G (Gln79Pro)	3	1	Tartaglia et al. Nat Genet 2001
SN	T183G (Asp61Glu)	3	1	Tartaglia et al. Nat Genet 2003
SN	T184G (Tyr62Asp)	3	1	Tartaglia et al. Am J Hum Genet 2002
SN	A188G (Tyr63Cys)	3	2	Tartaglia et al. Nat Genet 2001
SN	G214T (Ala72Ser)	3	3	Tartaglia et al. Nat Genet 2001
SN	G417T (Glu139Asp)	4	1	Tartaglia et al. Am J Hum Genet 2002
SN	A923G (Asn308Ser)	8	1	Tartaglia et al. Am J Hum Genet 2002
SN	T854C (Phe285Ser)	8	2	Tartaglia et al. Am J Hum Genet 2002
SN	A922G (Asn308Asp)	8	7	Tartaglia et al. Nat Genet 2001
SN	C1403T (Thr468Met)	12	3	Digilio et al. Am J Hum Genet 2002
SN	C1471T (Pro491Ser)	13	1	Tartaglia et al. Blood 2004
SN	C1472A (Pro491His)	13	1	
SN	A1529C (Gln510Pro)	13	2	Keren et al. J Med Genet 2004
SN	G1507C (Gly503Arg)	13	2	Tartaglia et al. Nat Genet 2003
SN	A1510G (Met504Val)	13	4	Tartaglia et al. Am J Hum Genet 2002
SL	A1517C (Gln506Pro)	13	1	Conti et al. Hum Mut 2003

Tableau V: Mutations dans le gène *PTPN11* identifiées dans cette étude

Pour simplifier la lecture, la nomenclature actuelle n'a pas été strictement utilisée dans les tableaux. L'écriture conforme pour la première mutation décrite serait c.166A>G.

▪ SOS1

3 mutations différentes dans le gène *SOS1* ont été retrouvées chez 8 patients. Les sujets porteurs d'une mutation dans ce gène ont tous un phénotype SN. Toutes les mutations sont localisées dans l'exon 11.

Diagnostic	Mutation	Exon	N	1 ^{ère} description
SN	T1310C (Ile437Thr)	11	4	
SN	G1655C (Arg552Thr)	11	3	
SN	G1656 C (Arg552Ser)	11	1	Tartaglia et al. Nat Genet 2006

Tableau VI: Mutations dans le gène *SOS1* identifiées dans cette étude

▪ BRAF

3 mutations différentes dans le gène *BRAF* ont été retrouvées chez 4 patients. Les sujets porteurs d'une mutation dans ce gène ont tous un phénotype CFC. Les mutations sont réparties sur les exons 6 (50%), 11 (25%) et 12 (25%).

Diagnostic	Mutation	Exon	N	1 ^{ère} description
CFC	A770G (Gln257Arg)	6	2	Rodriguez-Viciana et al. Science 2006
CFC	G1390C (Gly464Arg)	11	1	Nava et al. J Med Genet 2007
CFC	A1502 (Glu501Gly)	12	1	Rodriguez-Viciana et al. Science 2006

Tableau VII: Mutations dans le gène *BRAF* identifiées dans cette étude

▪ MEK

2 mutations différentes dans les gènes *MEK* ont été retrouvées chez 2 patients. Les sujets porteurs d'une mutation dans ces gènes ont un phénotype Noonan (*MEK2*) ou CFC (*MEK1*).

Diagnostic	Mutation	Exon	N	1 ^{ère} description
SN	C655G (Leu 219 Val)	6	1	
CFC	G199A (Asp67Asn)	2	1	Nava et al. J Med Genet 2007

Tableau VIII: Mutations dans les gènes *MEK* identifiées dans cette étude

- *RAF1*

1 mutation dans le gène *RAF1* a été retrouvée chez un patient présentant un phénotype SN.

Diagnostic	Mutation	Exon	N	1 ^{ère} description
SN	C781G (Pro261Ala)	7	1	Razzaque et al. Nat Genet 2007

Tableau IX: Mutation dans le gène *RAF1* identifiée dans cette étude

- Fréquence des mutations selon la pathologie

Parmi les 45 patients porteurs d'un syndrome de **Noonan**, 35 mutations (78%) dans le gène *PTPN11* ont été identifiées, 8 (18%) dans le gène *SOS1*, 1 (2%) dans le gène *RAF1* et 1 (2%) dans le gène *MEK2*.

Le patient présentant un **SL** est porteur d'une mutation dans le gène *PTPN11*.

Parmi les 5 patients présentant un syndrome **CFC**, 4 mutations (80%) dans le gène *BRAF*, et 1 mutation (20%) dans le gène *MEK1* ont été retrouvées.

- Formes sporadiques et familiales

Le **caractère sporadique** de l'anomalie génétique a pu être démontré dans **17 cas**. Chez ces patients, l'analyse moléculaire a été réalisée chez les 2 parents et n'a pas retrouvé de mutation.

Le **caractère familial** de l'anomalie génétique est connu pour **18 patients** appartenant à 7 familles de SN suivis à Nancy.

Patients	Diagnostic	Gène muté	Apparentement
6, 7	SN	<i>PTPN11</i>	Mère et fille
15, 16	SN	<i>PTPN11</i>	Mère et fils
19, 20, 21	SN	<i>PTPN11</i>	Mère, fille et fils
25, 26, 27	SN	<i>SOS1</i>	Mère, fille et fils
33, 34, 35	SN	<i>SOS1</i>	Père, fils et oncle paternel
36, 37	SN	<i>PTPN11</i>	Mère et fils
42, 43, 44	SN	<i>PTPN11</i>	Mère, fille et fils

Tableau X: Formes familiales de SN dans notre cohorte

Pour les autres patients, un seul parent a été étudié dans 3 cas et dans 13 cas, aucune étude parentale n'a été réalisée.

2. Résultats cliniques

▪ Série globale

Les données cliniques ont été analysées pour la **série globale et en fonction du gène muté**.

Les résultats cliniques de l'étude sont résumés dans les tableaux suivants (tableaux XI à XXI).

Les données brutes longitudinales relatives à chaque patient sont disponibles sur le CD joint (annexes 7 à 17).

CARACTERISTIQUES	Série globale (T=51)			PTPN11 (T=36)			SOS1 (T=8)			BRAF (T=4)		
	N		%	N		%	N		%	N		%
Diagnostic clinique	51			36			8			4		
Noonan			88%			97%			100%			0%
LEOPARD			2%			3%			0%			0%
CFC			10%			0%			0%			100%
Mutations	51											
PTPN11			71%									
SOS1			16%									
BRAF			8%									
MEK			4%									
RAF1			2%									
Sexe	51			36			8			4		
Hommes			61%			58%			63%			100%
Femmes			39%			42%			38%			0%
	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)
Age (A) examen clinique	50	14,6 (13,5)	11,7 (0,2-58)	35	15,2 (13,7)	12,5 (0,2-58)	8	18,3 (16)	12,2 (2,1-41,4)	4	5,7 (4,2)	5,3 (1,3-10,9)
Age (A) dg clinique cas index	40	3 (3,5)	1,3 (0-11,25)	27	3,3 (3,7)	1,5 (0,1-11,2)	6	3,2 (4)	1,5 (0-10)	4	0,8 (0,7)	0,7 (0,1-1,75)
Age (A) de la mère à la naissance	47	29,85 (4,9)	29,4 (18,3-39,5)	34	30 (4,8)	29,4 (18,3-39,5)	7	29,1 (5,2)	27,8 (21,1-35,5)	3	32,5 (6,9)	34 (25-38,6)
Age (A) du père à la naissance	41	35,4 (7,2)	34,7 (21,9-55,8)	31	35,3 (7,5)	33,6 (21,9-55,8)	5	36,2 (4,8)	37 (28,2-40,7)	2	41,1 (5,7)	41,1 (37-45,1)

(A)=année, T= nombre total d'individus porteurs de l'anomalie génétique, N=nombre d'individus pour lequel l'information est disponible, (ET)=écart type

Tableau XI: Caractéristiques générales dans notre cohorte

DYSMORPHOLOGIE	Série globale (T=51)		PTPN11 (T=36)		SOS1 (T=8)		BRAF (T=4)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Impression globale								
Typique	51	61%	36	64%	8	75%	4	25%
Modérée	51	25%	36	31%	8	13%	4	0%
Sévère	51	10%	36	0%	8	13%	4	75%
Suspecte	51	4%	36	6%	8	0%	4	0%
Implantation basse des oreilles	49	88%	34	88%	8	88%	4	75%
Face triangulaire	50	78%	35	83%	8	75%	4	75%
Rotation postérieure des oreilles	50	72%	35	69%	8	88%	4	100%
FP antimongoloïdes	50	70%	36	72%	8	50%	3	67%
Hypertélorisme	49	67%	35	63%	7	57%	4	100%
Oreilles épaisses	48	60%	33	52%	8	75%	4	100%
Implantation capillaire basse	36	58%	25	48%	5	100%	3	100%
Ptosis	48	56%	35	51%	8	88%	2	50%
Lobes des oreilles larges	38	55%	26	46%	5	80%	4	100%
Cou court	38	55%	26	38%	5	100%	4	100%
Philtrum profond	47	53%	32	63%	8	63%	4	0%
Micrognathie	49	53%	35	49%	7	57%	4	100%
Epicanthus	41	46%	31	48%	4	25%	3	67%
Lèvres épaisses	37	43%	25	44%	5	40%	4	75%
Excès de peau nucale	46	35%	31	26%	8	50%	4	75%
Bouche large	37	30%	25	16%	5	80%	4	50%
Narines antéversées	36	28%	24	21%	5	60%	4	50%
Traits épais	36	28%	23	13%	6	67%	4	75%
Malimplantation dentaire	41	22%	29	21%	7	29%	3	33%
Microcéphalie	48	21%	34	29%	7	0%	4	0%
Front haut	37	19%	26	19%	5	20%	3	0%
Macrocéphalie relative	48	19%	34	6%	7	29%	4	100%
Constriction bitemporale	36	17%	24	17%	5	20%	4	25%
Ptérygium colli	47	15%	33	12%	8	38%	3	0%
Hyperplasie gingivale	32	13%	21	0%	4	25%	4	50%

FP=fentes palpébrales

Tableau XII: Données morphologiques dans notre cohorte

<i>CARDIOLOGIE</i>	<i>Série globale (T=51)</i>		<i>PTPN11 (T=36)</i>		<i>SOS1 (T=8)</i>		<i>BRAF (T=4)</i>	
	N=48	%	N=34	%	N=7	%	N=4	%
Sténose de la valve pulmonaire (SVP)		60%		56%		71%		75%
Communication inter-auriculaire (CIA)		35%		35%		29%		50%
Cardiomyopathie hypertrophique (CMH)		27%		24%		14%		75%
Hypertrophie septale isolée		6%		9%		0%		0%
Insuffisance mitrale		8%		6%		29%		0%
Arythmie		6%		3%		0%		25%
Sténose de l'artère pulmonaire		4%		6%		0%		0%
Canal atrio-ventriculaire (CAV)		2%		0%		14%		0%
Sténose de la valve aortique		2%		3%		0%		0%
Coarctation de l'aorte		2%		3%		0%		0%
Communication inter-ventriculaire (CIV)		2%		3%		0%		0%
Sténose des branches de l'artère pulmonaire		0%		0%		0%		0%
Cardiomyopathie restrictive		0%		0%		0%		0%
Absence d'atteinte cardiaque		10%		12%		0%		0%

Tableau XIII: Données cardiologiques dans notre cohorte

<i>Exon dans le gène PTPN11</i>	SVP		CIA		CMH	
	N	%	N	%	N	%
3 (T=11)	6	54%	4	36%	2	18%
4 (T=1)			1	100%		
8 (T=10)	6	60%	2	20%	2	20%
12 (T=3)			1	33%	2	67%
13 (T=11)	7	64%	4	36%	2	18%

SVP=sténose valvulaire pulmonaire, CIA=communication inter-auriculaire, CMH=cardiomyopathie hypertrophique

Tableau XIV: Distribution des anomalies cardiologiques en fonction de l'exon atteint du gène *PTPN11*

CROISSANCE	Série globale (T=51)		PTPN11 (T=36)		SOS1 (T=8)		BRAF (T=4)	
	Moyenne N	Médiane (ETendue)	Moyenne N	Médiane (ETendue)	Moyenne N	Médiane (ETendue)	Moyenne N	Médiane (ETendue)
Taille (DS)	50	-1,8 (1,24)	35	-1,7 (1,3)	8	-2 (0,9)	4	-2,1 (1,5)
Poids (DS)	48	-1,2 (1,6)	34	-1,1 (1,4)	7	-0,6 (1)	4	-0,8 (1,3)
PC (DS)	45	-0,9 (1,8)	31	-1,5 (1,5)	7	0,15 (1,1)	4	1 (1,9)
Age aux premières règles (A)	11	15,1 (1,9)	8	15,1 (1,9)	2	16,25 (2,5)		
Taille finale filles (cm)	12	154 (7,6)	9	156,3 (7,4)	2	147 (4,2)		
Taille finale garçons (cm)	7	161 (5,7)	5	159,8 (5,8)	2	164 (5,6)		
		N		N		N		N
Taille		%		%		%		%
Sujets < -2 DS	50	50%	35	46%	8	50%	4	50%
Sujets < -3 DS	50	16%	35	17%	8	13%	4	25%
Traitement par GH	46	17%	32	19%	8	13%	3	0%
Retard âge osseux	21	62%	17	76%	1	0%	1	0%
Puberté								
Retardée	24	63%	19	68%	4	50%		
Normale	24	33%	19	26%	4	50%		
Avancée	24	4%	19	5%	4	0%		

PC=périmètre crânien, GH=hormone de croissance, DS=déviati on standard, (A)=années

Tableau XV: Croissance et puberté dans notre cohorte

DERMATOLOGIE	Série globale (T=51)		PTPN11 (T=36)		SOS1 (T=8)		BRAF (T=4)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Cheveux bouclés	47	53%	32	47%	8	63%	4	100%
Cheveux éparses/cassants	43	16%	30	0%	6	33%	4	100%
Sourcils								
Normaux	36	81%	26	92%	4	50%	3	0%
Eparses	36	17%	26	8%	4	50%	3	67%
Absents	36	3%	26	0%	4	0%	3	33%
Cils								
Normaux	35	89%	25	96%	4	75%	3	33%
Eparses	35	11%	25	4%	4	25%	3	67%
Absents	35	0%	25	0%	4	0%	3	0%
Hyperkératose palmo-plantaire	45	4%	30	3%	8	0%	4	25%
Hyperkératose généralisée	45	2%	30	0%	8	0%	4	25%
Eczéma	36	14%	25	12%	5	20%	4	0%
Plis profonds paumes/plantes	33	33%	20	20%	6	50%	4	75%
Plages d'hyperpigmentation	32	6%	21	5%	4	25%	4	0%
Peau lâche/hyperélasticité	31	55%	19	47%	5	80%	4	75%
Peau sèche	33	21%	23	22%	4	0%	3	33%
Excès de peau mains/pieds	29	28%	18	17%	4	75%	4	50%
Ichtyose	29	0%	19	0%	4	0%	3	0%
Tâches café au lait	39	23%	28	25%	4	50%	4	0%
Naevi>10	43	28%	28	25%	9	22%	4	100%
Lentigines>100	43	12%	30	13%	7	14%	3	0%
Papillomatose	41	0%	27	0%	7	0%	4	0%
Hémangiome/Angiome	36	14%	24	4%	5	20%	4	50%
Ongles dysplasiques	37	22%	24	17%	6	33%	4	50%

Tableau XVI: Données dermatologiques dans notre cohorte

<i>NEURO-SENSORIEL</i>	<i>Série globale (T=51)</i>		<i>PTPN11 (T=36)</i>		<i>SOS1 (T=8)</i>		<i>BRAF (T=4)</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Strabisme	33	30%	23	26%	4	50%	3	67%
Myopie	30	37%	21	38%	5	60%	2	0%
Déficit auditif	34	15%	25	16%	5	20%	2	0%
Transmission		3%		4%				
Perception		6%		8%				
Mixte		3%		4%				
Voix rauque	30	10%	22	9%	4	0%	2	50%

Tableau XVII: Anomalies auditives et ophtalmologiques dans notre cohorte

<i>MALFORMATIONS</i>	<i>Série globale (T=51)</i>		<i>PTPN11 (T=36)</i>		<i>SOS1 (T=8)</i>		<i>BRAF (T=4)</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Hyperlaxité doigts	42	55%	30	50%	6	67%	4	100%
Phalanges distales larges	35	20%	23	13%	5	40%	4	50%
Clinodactylie	36	19%	25	20%	4	25%	4	0%
Pectus excavatum	49	41%	34	29%	8	88%	4	50%
Pectus carinatum	45	20%	33	21%	5	20%	4	0%
Scoliose	41	22%	29	21%	6	17%	3	33%
Cryptorchidie	30	73%	20	65%	5	80%	4	100%
Hernie	39	18%	29	17%	4	0%	3	33%

Tableau XVIII: Malformations associées dans notre cohorte

<i>HEMOSTASE</i>	<i>Série globale (T=51)</i>		<i>PTPN11 (T=36)</i>		<i>SOS1 (T=8)</i>		<i>BRAF (T=4)</i>	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Anomalies des facteurs de coagulation	26	42%	18	50%	4	25%	2	0%
Thrombopénie / Thrombopathie	30	13%	23	13%	2	50%	3	0%
<i>HEMATO-ONCOLOGIE</i>								
Splénomégalie	48	2%	35	3%	6	0%	4	0%
Hépatomégalie	48	4%	35	6%	6	0%	4	0%
Tumeur bénigne	49	8%	35	9%	7	14%	4	0%
Myélodysplasie / Leucémie	51	0%	36	0%	8	0%	4	0%
Tumeur solide	51	2%	36	3%	8	0%	4	0%

Tableau XIX: Troubles de l'hémostase et anomalies hémato-oncologiques dans notre cohorte

NEUROLOGIE	Série globale (T=51)		PTPN11 (T=36)		SOS1 (T=8)		BRAF (T=4)	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Traits autistiques	40	5%	30	3%	5	0%	3	0%
Troubles de l'attention	35	26%	26	27%	5	0%	3	67%
Epilepsie	46	4%	34	3%	5	0%	4	25%
Nystagmus	37	3%	27	4%	5	0%	4	0%
Sujets en instituts spécialisés	32	38%	24	33%	5	20%	2	100%
Retard DPM	42	52%	28	46%	7	57%	4	100%
Retard à la marche	44	36%	30	27%	6	57%	4	75%
Retard/ Difficultés de langage	42	33%	30	33%	5	20%	4	75%
	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)	N	Moyenne (ET)
Age de la station assise (M)	20	10 (3,2)	12	9,75 (2,2)	3	9 (1)	3	14 (6,2)
Age de la marche (M)	39	19,3 (7,5)	27	17,2 (3,2)	6	19,3 (5,5)	3	36 (18)
Age aux 1ers mots (M)	23	18,1 (9,7)	14	15,1 (5,4)	3	15 (3)	4	33,75 (12,8)
		Médiane (Etendue)		Médiane (Etendue)		Médiane (Etendue)		Médiane (Etendue)
		9 (6-19)		9,5 (6-12)		9 (8-10)		16 (7-19)
		18 (10-54)		17 (12-24)		21 (10-24)		36 (18-54)
		14 (9-42)		12 (9-24)		15 (12-18)		39 (15-42)

DPM=développement psychomoteur, (M)=mois

Tableau XX: Données neurologiques dans notre cohorte

ANTENATAL	Série globale (T=51)			PTPN11 (T=36)			SOS1 (T=8)			BRAF (T=4)		
	N	%		N	%		N	%		N	%	
Hydramnios	41	39%		29	24%		5	100%		4	100%	
Clarté nucale	34	15%		23	4%		4	50%		4	50%	
Prématurité < 37												
SA	42	14%		30	10%		5	20%		4	50%	
Césarienne	43	33%		30	33%		6	33%		4	25%	
Voie basse	43	67%		30	67%		6	67%		4	75%	
Hypoglycémie	34	6%		22	9%		5	0%		4	0%	
Hypotonie	38	39%		26	38%		5	20%		4	75%	
Troubles												
alimentaires <1 an	46	48%		33	48%		6	17%		4	75%	
Mauvaise prise pondérale	35	43%		23	48%		5	0%		4	50%	
	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)	N	Moyenne (ET)	Médiane (Etendue)
PN moyen (g)	45	3312 (652,7)	3250 (1300-5100)	33	3281 (639,3)	3320 (1300-5100)	6	3663,3 (512,2)	3550 (3190-4300)	4	3037,5 (996,7)	3355 (1600-3840)
TN moyenne (cm)	41	48,7 (1,7)	49 (45-52)	30	48,85 (1,6)	49 (46-52)	5	48,8 (1,4)	49,5 (47-50)	4	48,25 (2,7)	48,5 (45-51)
PCN moyen (cm)	40	34,2 (1,95)	34,25 (30-38)	30	33,9 (2,1)	34 (30-38)	4	35 (0,4)	35 (34,5-35,5)	4	35,25 (0,9)	35 (34,5-36,5)
Terme (SA)	42	38,6 (2)	39 (31-41,5)	30	38,6 (2,1)	39 (31-41)	5	38,4 (1,8)	38 (36-41)	4	37,5 (1,7)	37,5 (36-39)

SA=semaines d'aménorrhée, PN=poids de naissance, TN=taille de naissance, PCN=périmètre crânien de naissance

Tableau XXI: Données anténatales dans notre cohorte

▪ Série adulte

Les résultats de l'étude psychologique de la série adulte sont résumés dans le tableau XXII. Les données relatives à chaque patient sont disponibles en annexes (annexes 5 et 6).

➤ *Description de la population*

Notre population est composée de 13 patients dont 7 femmes et 6 hommes.

Dix patients sont porteurs d'une mutation dans le gène ***PTPN11*** et 3 dans le gène ***SOS1*** (patients 18, 33 et 35).

Parmi ces patients adultes, 8/13 soit **61,5%** sont des **cas index** diagnostiqués dans l'enfance et 5/13 soit 38,5% sont des parents découverts porteurs de l'anomalie génétique à la suite du diagnostic établi chez leur enfant.

La moyenne d'âge de la cohorte est de **31,5 ans** (entre 18 et 57 ans).

8/13 sujets ont tenté le permis de conduire et 7 l'ont obtenu avec une moyenne de nombre d'essais à 2,1.

➤ *Parcours scolaire*

31% des patients de notre population ont bénéficié **d'aides spécialisées de type médico-éducatives** au cours de leur enfance.

Concernant le niveau d'études et les diplômes obtenus, les résultats sont présentés par les histogrammes ci dessous.

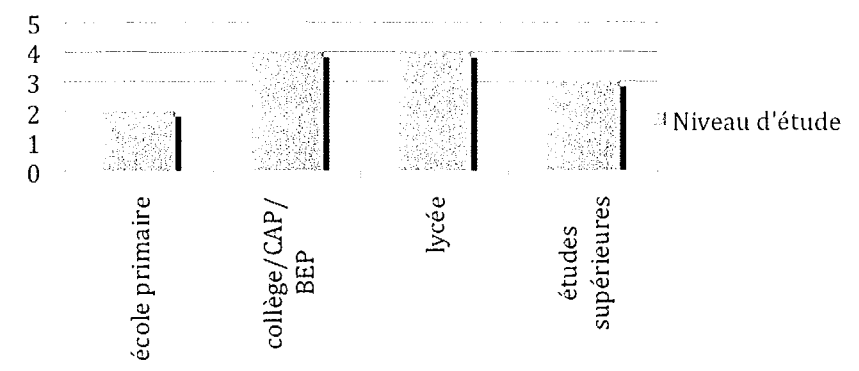


Figure 12: Niveau d'études des 13 patients adultes de notre série

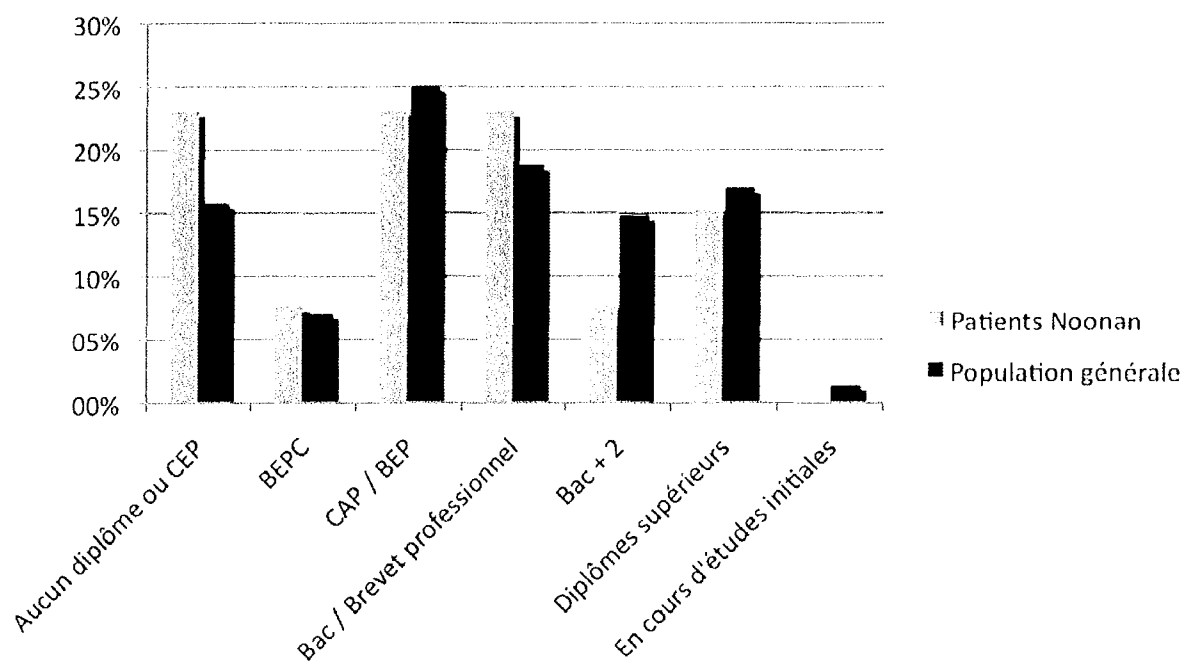


Figure 13: Répartition des niveaux de diplômes dans notre série adulte et dans la population générale

La répartition dans la population générale est tirée des études INSEE de 2008 dans la population française âgée de 25 à 49 ans (<http://www.insee.fr/>). Les études INSEE analysent ces données en fonction des tranches d'âges et pour l'ensemble de la population. En raison de l'âge moyen de notre série à 31,5 ans, la comparaison avec la tranche d'âge 25-49 ans a été choisie.

La comparaison du niveau de diplôme de notre population à celui de la population générale âgée de 25 à 49 ans nous permet d'observer un niveau global de notre série **satisfaisant** avec des pourcentages comparables dans les catégories BEPC/CAP-BEP/ Bac-Brevet professionnel/Diplômes supérieurs.

Il est intéressant de souligner la **possibilité d'un niveau de diplômes supérieurs** chez des patients mutés.

Deux catégories paraissent différentes entre les 2 populations avec un pourcentage plus élevé de sujets sans aucun diplôme dans notre série (23,1% vs 15,8%) et un pourcentage plus faible de patients avec un niveau Bac+2 (7,7% vs 14,9%) témoignant d'un **niveau de diplômes inférieur** à celui de la population générale chez les patients Noonan adultes.

De façon remarquable, 3 patients de la série ont fait des **études de comptabilité** : les 2 sujets ayant obtenu des diplômes supérieurs et une patiente ayant obtenu un bac professionnel comptabilité (mais n'exerçant pas dans cette profession) suggérant éventuellement une compétence facilitée dans ce domaine.

De façon subjective, il est noté qu'une majorité de patients de la série trouve un emploi dans des domaines manuels ou concrets (milieu ouvrier, agricole, viticole) faisant peu appel à l'imagination et à la créativité mais assurant un contexte contenant. La réussite dans le domaine des chiffres et de la comptabilité peut rejoindre cette observation.

➤ *Performances cognitives*

Le **QI** (quotient intellectuel) **global moyen de la série est de 84,5** et varie de **53 à 121** chez les patients étudiés. Le fonctionnement intellectuel des patients majeurs atteints du syndrome de Noonan se situe donc dans la **zone "normale faible"**. On note toutefois un écart-type élevé et donc une importante **disparité** de notre population.

Il existe une homogénéité des résultats moyens du groupe entre les QI et les Indices et une **absence de différence significative entre le QIP moyen (88,4) et le QIV moyen (82,9)** malgré un niveau plus faible dans le domaine verbal. Ces résultats vont dans le sens d'un **profil cognitif harmonieux** chez ces patients sans éléments particulièrement déficitaires ou performants.

Un **retard mental léger** est observé pour 2 patients de la série soit **15,4%** des cas avec des QI globaux à 53 et 61.

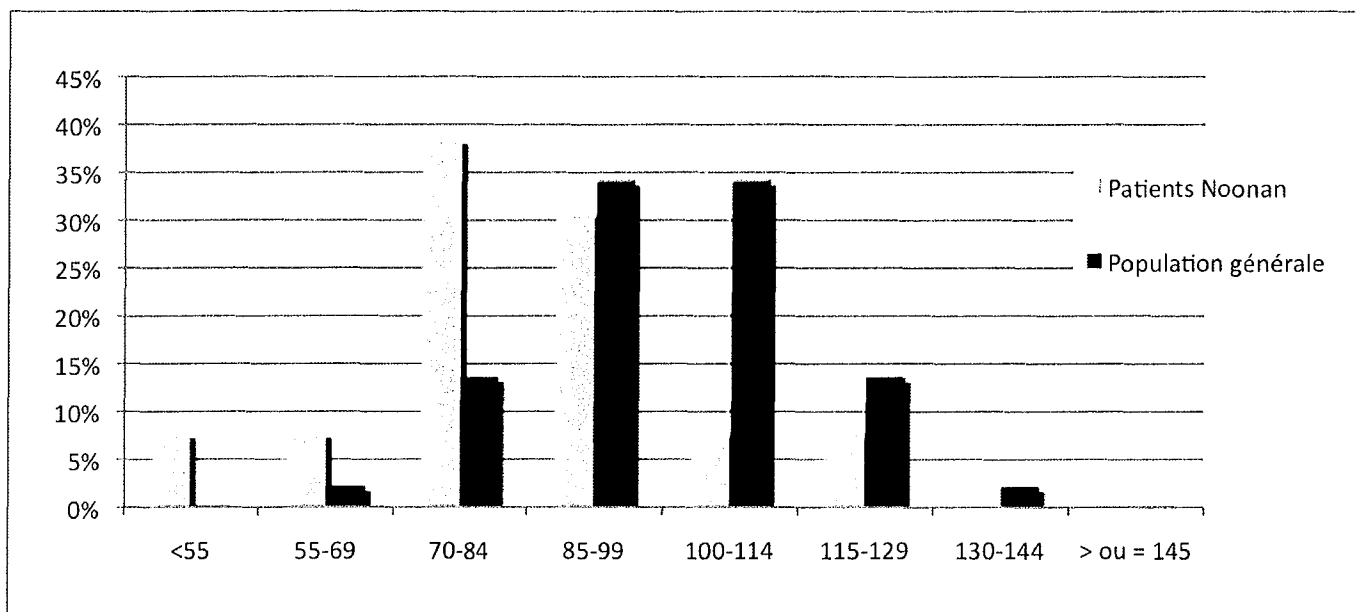


Figure 14: Répartition du QI dans notre série adulte et dans la population générale

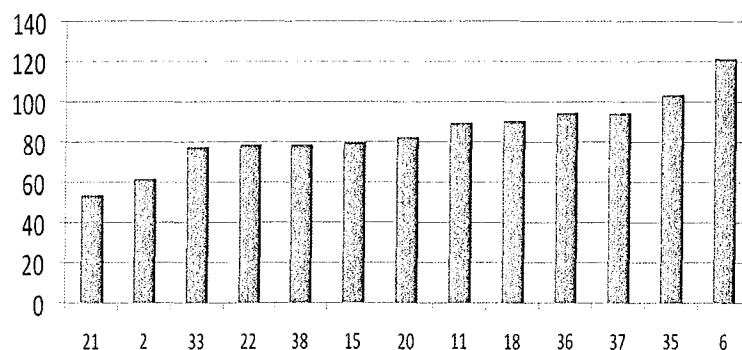


Figure 15: QI global des 13 patients adultes de l'étude

➤ *Vécu de la maladie*

Aucun patient de notre série **ne se considère malade** bien que environ 70% des individus bénéficient encore d'un suivi (génétique, cardiaque ou autre). Il reste difficile d'interpréter cette observation. Il ressort des entretiens psychologiques une forme de déni chez les sujets les plus atteints bénéficiant d'une prise en charge institutionnalisée mais aussi une réelle relativisation chez l'ensemble des patients adultes des difficultés liées au syndrome et des éventuels traitements et interventions nécessaires pendant l'enfance et l'adolescence.

Le diagnostic de SN est habituellement connu dans l'entourage familial au premier degré (92%) et plus rarement dans l'entourage amical (54%). Parmi les cas index, le milieu scolaire a été informé du diagnostic dans 33,3% des cas. Un patient (soit 7,7%) a informé son entourage professionnel du diagnostic en raison du statut de travailleur handicapé au sein de son emploi.

➤ *Etude de personnalité*

Les résultats moyens au test du Rorschach dans notre groupe de patients ne révèlent **pas de différence significative par rapport à la population générale** et ne permettent pas de déterminer un fonctionnement global de personnalité particulier ou un diagnostic psychologique.

On peut cependant noter que le déterminant des réponses produites fait moins référence à la forme (50% pour les patients atteints de SN par rapport à 70% dans la population générale) avec une qualité formelle (définie par la fréquence de perception de la réponse) nettement inférieure (53% pour les patients atteints de SN par rapport à 80% pour la population générale) ce qui montre une **tendance à moins partager les références de la norme**. Le pourcentage de réponses à contenu animalier est également supérieur chez nos patients (53% vs 35-40% dans la population générale) et le pourcentage de réponses à contenu humain inférieur, suggérant une **certaine forme d'immaturité affective**, une pauvreté des associations personnelles avec difficulté d'imagination créatrice chez ces patients.

➤ *Evaluation de la qualité de vie*

Les patients de notre série estiment avoir une **qualité de vie globalement bonne** avec un score total au WHOQOL-BREF de **96,5 sur 120** (variant de 77,5 à 117,2).

Aucun patient n'apparaît insatisfait de sa qualité de vie avec absence de score inférieur à la moyenne.

Les comparaisons entre les domaines du WHOQOL-BREF suggèrent que les patients estiment avoir une meilleure santé physique (81,8) comparativement à la perception qu'ils ont de leurs relations sociales (78,2), de leur santé psychologique (76,3) et surtout de la qualité de leur environnement (71,8).

➤ *Evaluation de l'adaptation sociale*

Les patients majeurs atteints de SN obtiennent une note moyenne de **1,65** (variant de 1,35 à 2,15) avec un écart-type de 0,25 ce qui témoigne d'une **bonne adaptation sociale globale**.

Les sujets obtiennent un score moyen au critère d'adaptation au Travail de 1,36 et au critère d'adaptation à la situation matérielle de 1,15 ce qui signe une très bonne adaptation dans ces deux domaines. Concernant les critères vie sociale et loisirs, vie de famille et foyer familial, les scores moyens obtenus sont nettement inférieurs, respectivement de 1,78, 1,82 et 1,77. Ces résultats rejoignent l'observation initiale d'une meilleure adaptation des patients Noonan dans des domaines concrets par rapport aux domaines plus relationnels.

Par ailleurs, les résultats obtenus sont tout à fait **comparables à ceux des populations de référence** [Weissman et al, 1978; Gorenstein et al, 2002] avec des scores globaux similaires. Nos patients obtiennent un score supérieur pour 2 items concernant la famille et le foyer familial suggérant une moins bonne adaptation dans ces 2 domaines par rapport à la population générale.

<i>Tests / Questionnaires</i>		<i>Résultats (moyenne ou %)</i>	<i>ET</i>	<i>Normes</i>
Données personnelles	Age (années)	31,5	13,5	
	Permis de conduire	54%		
	Nombre d'essais	2,1		
	Soutien spécialisé	30,8%		
Vécu Maladie	Statut de malade	0%		
	Connaissance entourage familial	92,3%		
	Connaissance entourage amical	54,0%		
	Connaissance entourage professionnel	7,7%		
	Connaissance entourage scolaire	37,5%		
W.A.I.S	Suivi	69,2%		
	QI global	84,5	17,4	moyenne=100 (ET=15)
	QI verbal	82,9	16,6	moyenne=100 (ET=15)
	QI performance	88,4	17,4	moyenne=100 (ET=15)
	Indice de compréhension verbale	84,9	15,3	moyenne=100 (ET=15)
	Indice d'organisation perceptive	88,9	19,8	moyenne=100 (ET=15)
	Indice de mémoire de travail	83,5	17,3	moyenne=100 (ET=15)
	Indice de vitesse de travail	89,1	15,8	moyenne=100 (ET=15)
	Complément d'image	8,5	2,6	moyenne=10 (ET=3)
	Vocabulaire	7,2	3,5	moyenne=10 (ET=3)
	Code	8,2	2,2	moyenne=10 (ET=3)
	Similitudes	8,1	3,0	moyenne=10 (ET=3)
	Cubes	7,4	3,6	moyenne=10 (ET=3)
	Arithmétique	8,3	3,8	moyenne=10 (ET=3)
	Matrices	7,7	3,6	moyenne=10 (ET=3)
	Mémoire des chiffres	6,0	3,0	moyenne=10 (ET=3)
	Information	6,8	2,4	moyenne=10 (ET=3)
	Arrangement d'image	8,8	3,8	moyenne=10 (ET=3)
	Compréhension	7,5	3,4	moyenne=10 (ET=3)
	Symboles	8,6	2,9	moyenne=10 (ET=3)
	Séquence L-C	7,3	3,1	moyenne=10 (ET=3)
	Assemblage d'objets	7,2	2,9	moyenne=10 (ET=3)

RORSCHACH	R	13,6	5,1	15	
	G%	60,6%	14,8	60%	
	D%	36,2%	14,1	40%	
	F%	49,7%	16,5	70%	
	F+%	52,8%	23,6	80%	
	FC (sens identique au TRI)	38,5%			
	RC%	32,0%	10,9	30%	
	H%	13,7%	10,5	15-20%	
	A%	53,7%	24,7	35-40%	
	BAN%	26,3%	10,9	20%	
WHOQOL- BREF	Santé physique	81,8	14,3	0-100	
	Santé psychologique	76,3	13,4	0-100	
	Relation sociale	78,2	18,8	0-100	
	Environnement	71,8	10,1	0-100	
	Item Santé	78,8	13,9	0-100	
	Item Qualité de vie	82,7	18,8	0-100	
	Qualité de vie globale	96,5	10,8	0-120	
SAS-SR				<i>Gorenstein et al</i>	<i>Weissman et al</i>
	Travail	1,36	0,3	1,24	1,4
	Vie sociale-Loisirs	1,78	0,3	1,77	1,83
	Famille	1,82	0,5	1,46	1,34
	Vie Conjugale	1,74	0,6	1,59	1,75
	Enfants	1,30	0,2	1,64	1,4
	Foyer familial	1,77	0,6	1,57	1,46
	Situation matérielle	1,15	0,4	1,64	
	Score Global	1,65	0,3	1,56	1,59

WAIS : QI=quotient intellectuel; RORSCHACH : R=nombre de réponse, G=réponse localisée dans la globalité de la planche, D=réponse localisée dans un détail de la planche, F=déterminant formel de la réponse, F+=qualité du déterminant formel, TRI=type de résonance intime, FC= formule complémentaire, RC=nombre de réponses couleur, H=contenu humain des réponses, A=contenu animalier des réponses, BAN=réponses banales; ET=écart-type

Tableau XXII: Résultats psychologiques de la série adulte

D. DISCUSSION

1. Données moléculaires

- SN - SL

Parmi les patients porteurs d'un **SN**, les mutations dans le gène ***PTPN11*** apparaissent les plus fréquentes, puis les mutations dans le gène ***SOS1***. Ceci correspond aux données de la littérature et confirme ***PTPN11*** et ***SOS1*** comme les gènes majeurs du SN [Tartaglia et al, 2001; Tartaglia et al, 2002; Roberts et al, 2007; Tartaglia et al, 2007].

Au sein du gène ***PTPN11***, la mutation **A922G** (Asn308Asp) apparaît **prépondérante** dans notre série avec 7 sujets porteurs sur 36 soit 19% de l'ensemble des mutations retrouvées sur ce gène. Ce résultat est concordant avec les données de la littérature qui placent cette mutation comme majoritairement responsable, bien qu'elle soit classiquement impliquée dans un pourcentage plus grand de cas (un tiers environ) [Tartaglia et al, 2002; Tartaglia et al, 2005].

Les mutations au niveau des **exons 3 et 8** apparaissent comme responsables d'environ 75 à 80% des cas dans les études [Tartaglia et al, 2002]. Dans notre série, elles correspondent à 58,5% de l'ensemble des mutations sur ce gène (30,5% pour l'exon 3 et 28% pour l'exon 8) et l'exon 13 est impliqué dans 30,5% des cas.

Une mutation dans le gène ***RAF1*** a été identifiée chez un patient porteur d'un SN. La contribution de ***RAF1*** dans le SN est bien connue dans la littérature [Pandit et al, 2007; Razzaque et al, 2007].

Une mutation dans le gène ***MEK2*** a été identifiée chez une patiente porteuse d'un SN et cette association n'a pas été rapportée dans la littérature. En effet, au sein des gènes MEK, l'association à un phénotype CFC (pour MEK1 et MEK2) a été rapportée par plusieurs équipes [Rodriguez-Viciano et al, 2006; Dentici et al, 2009]

ainsi que l'association à un phénotype SN pour le gène *MEK1* [Nava et al, 2007]. Cependant, le diagnostic clinique porté chez notre patiente peut être discuté. Son tableau est en faveur d'un SN « sévère » ou d'un syndrome CFC. On retrouve notamment des troubles alimentaires précoces, une dysmorphie sévère et un tableau neurologique invalidant avec retard de développement psychomoteur, traits autistiques et recours nécessaire à une éducation spécialisée. Cette observation illustre bien le chevauchement clinique entre les syndromes et les limites de la classification clinique dans certains cas.

Aucune mutation dans le gène *KRAS* n'a été identifiée dans notre série, confirmant la contribution mineure de ce gène dans le SN [Schubbert et al, 2006; Nava et al, 2007].

La patiente présentant un **SL** est porteuse d'une mutation dans le gène *PTPN11* qui est décrit dans la littérature comme le gène majeur du SL, responsable dans 90% des cas [Legius et al, 2002; Digilio et al, 2002]. Des mutations au niveau des exons 7, 12 et 13 du gène *PTPN11* sont identifiées dans le SL. Dans notre série, la patiente atteinte est porteuse d'une mutation au sein de l'exon 13.

▪ Syndrome CFC

Parmi les patients présentant un syndrome **CFC**, les mutations dans le gène *BRAF* apparaissent les plus fréquentes (80%). Ce résultat est concordant avec les données de la littérature et confirme *BRAF* comme le gène majeur du syndrome CFC [Rodriguez-Viciano et al, 2006; Niihori et al, 2006]. Les exons 6 et 12 sont majoritairement impliqués dans les différentes études.

Une mutation dans le gène *MEK1* a également été retrouvée (soit 20% des cas). L'association CFC - mutation *MEK1* est bien décrite dans la littérature dans des pourcentages correspondant à ceux de notre série [Rodriguez-Viciano et al, 2006; Dentici et al, 2009].

2. Données cliniques

- Caractéristiques générales

L'âge au diagnostic du cas index est comparable entre la série *PTPN11* et la série *SOS1* avec une moyenne autour de 3 ans et une médiane à 1 an et demi. En revanche, on observe un âge au diagnostic beaucoup **plus précoce** dans la série *BRAF* (moyenne et médiane entre 8 et 10 mois), suggérant un tableau plus sévère dès la naissance.

L'âge du père à la naissance de l'enfant apparaît **élevé** pour la série globale et pour les séries *PTPN11* et *SOS1* avec des moyennes entre 35,3 et 36,2 ans ce qui correspond sans doute à l'importance des **mutations de novo d'origine paternelle**. L'origine paternelle prédominante des mutations de novo a été démontrée dans la littérature et l'impact d'un **âge paternel élevé lors de la conception** dans les cas de **SN sporadiques** (ou syndromes apparentés) est bien décrit. Ce phénomène est également connu dans d'autres pathologies génétiques, notamment l'achondroplasie [Tartaglia et al, 2005]. L'âge du père apparaît encore plus élevé dans la série *BRAF*, avec une moyenne à 41,1 ans. Ceci est sans doute lié à l'absence de formes familiales dans cette série et donc à la présence exclusive de formes de novo. En comparaison, l'âge moyen du père à la procréation en France était évalué à 32,8 ans en 2005 selon les études de l'INSEE.

Dans les formes familiales, on observe une prédominance de **transmission maternelle** de l'anomalie génétique (6 cas sur 7), rapportée également dans la littérature et attribuée à une possible diminution de la fertilité chez les hommes atteints [Allanson, 1987; Van der Burgt, 2007; Shaw et al, 2007].

▪ Données morphologiques

Dans la série globale, on retrouve dans **plus de 50%** des cas des particularités morphologiques classiquement décrites dans la littérature avec des **anomalies des oreilles** (implantation basse, rotation postérieure, oreilles épaisses et lobes larges), un **visage triangulaire**, des **anomalies des yeux** (hypertélorisme, orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales et ptosis), une **implantation capillaire basse**, un **cou court**, un **philtrum profond** et une **micrognathie**.

Pour la série *PTPN11*, les résultats sont superposables à ceux de la série globale.

Dans la série *SOS1*, certains critères morphologiques ressortent avec une fréquence nettement plus importante. La notion de **cou court** et d'**implantation capillaire basse** est notamment retrouvée chez **tous** les sujets de la série, alors que ces éléments sont observés respectivement chez 38 et 48% des patients porteurs d'une mutation *PTPN11*. De la même façon, en comparaison à la série *PTPN11*, on retrouve chez les sujets *SOS1* une fréquence plus grande de **bouche large** (4/5 sujets vs 4/25), de **narines antéversées** (3/5 vs 5/24) et de **traits épais** (4/6 vs 3/23). On souligne également l'absence complète de microcéphalie dans cette série. Dans la littérature, il est noté une **fréquence augmentée de macrocéphalie** [Tartaglia et al, 2007] et de **ptosis** [Zenker et al, 2007] chez les sujets porteurs d'une mutation dans le gène *SOS1* en comparaison aux sujets porteurs d'une mutation dans le gène *PTPN11*. Nos résultats sont en accord avec ces données. On observe un **ptosis** chez 7/8 patients de la série *SOS1* vs 18/35 dans la série *PTPN11* et une **macrocéphalie** dans 2/7 cas vs 2/34 dans la série *PTPN11*.

Dans la série *BRAF*, on retrouve globalement un **phénotype morphologique plus sévère** avec un plus grand nombre de critères apparaissant à des fréquences élevées. Ceci est bien traduit par la notion de phénotype **sévère** (sur le critère impression globale) retrouvée chez **75%** des patients porteurs d'une mutation dans le gène *BRAF* (vs 10%, 0% et 13% dans les séries globale, *PTPN11* et *SOS1*).

Il est également intéressant de souligner la présence d'une **macrocéphalie relative ou absolue chez 100% des sujets** de cette série (et l'absence de microcéphalie). Ce critère apparaît comme un élément majeur du syndrome CFC dans la littérature [Grebe et al, 2000]. Une macrocéphalie est également retrouvée avec une fréquence élevée dans la série *BRAF* de Nava et al de 2007 (77%) ainsi que l'absence de microcéphalie chez tous les sujets [Nava et al, 2007].

▪ Données cardiologiques

Les 3 anomalies cardiaques les plus souvent retrouvées dans notre étude sont la **sténose valvulaire pulmonaire**, la **cardiomyopathie hypertrophique** et la **CIA**. D'autres anomalies cardiaques diverses et variées sont observées. Ces anomalies apparaissent isolées ou le **plus souvent associées** entre elles. Ces résultats sont concordants avec ceux de la littérature.

La fréquence globale des cardiopathies, autour de **90%** dans notre étude semble légèrement plus élevée que les données de la littérature.

Il est en effet rapporté une fréquence de cardiopathies entre 65 et 85% dans les séries de patients porteurs d'un SN [Allanson, 1987; Bertola et al, 2000; Van der Burgt, 2007; Sznajer et al, 2007] et dans 75,5% dans les séries de patients porteurs d'un syndrome CFC [Roberts et al, 2006].

Si l'on s'intéresse aux séries de patients porteurs d'une mutation, on retrouve dans l'étude de Sarkozy et al en 2003 une absence de cardiopathie chez 21% des sujets mutés pour *PTPN11* présentant un SN ou SL vs 12% dans notre étude [Sarkozy et al, 2003]. Dans la série de patients mutés pour le gène *BRAF* de Nava et al en 2007, la fréquence des cardiopathies est évaluée à 86% vs 100% dans notre étude.

Cette fréquence élevée dans notre cohorte est probablement liée à un **recrutement majoritaire par le biais des cardiologues pédiatres** de la région.

Parmi les 5 patients de notre série ne présentant pas de cardiopathie, 4 sont porteurs d'une mutation dans le gène *PTPN11* et une patiente présente une mutation dans le gène *MEK2*. Deux patients sont des apparentés diagnostiqués à la suite de la découverte du syndrome chez leurs enfants. Une patiente a présenté un canal artériel persistant en période initiale puis une normalisation de son bilan cardiaque.

Si l'on regarde l'ordre de fréquence des 3 cardiopathies principales dans chaque série, on retrouve par ordre décroissant, la **sténose valvulaire pulmonaire** qui apparaît la cardiopathie la plus fréquente suivie des **CIA** puis des **CMH** pour nos séries *PTPN11* (56% > 35% > 24%) et *SOS1* (71% > 29% > 14%). Ce résultat est en accord avec les données de la littérature [Tartaglia et al, 2002; Roberts et al, 2007; Tartaglia et al, 2007; Zenker et al, 2007]. L'ordre de fréquence des cardiopathies est différent dans notre série *BRAF* par rapport aux séries *PTPN11* et *SOS1* avec une prédominance de **CMH** par rapport aux CIA (75% vs 50%). Ce résultat est en accord avec les données de la littérature [Nava et al, 2007].

Concernant les patients mutés pour le gène *PTPN11*, l'équipe de Sarkozy et al montre en 2003, une association préférentielle entre certaines cardiopathies et des mutations dans des exons spécifiques du gène. Ainsi, la **sténose valvulaire pulmonaire** (anomalie la plus fréquente dans le SN) apparaît associée à des mutations au niveau de l'**exon 8**, la **CMH** (anomalie la plus fréquente dans le SL) à des mutations dans les **exons 7 et 12**, et la **CIA** à des mutations au niveau de l'**exon 3** [Sarkozy et al, 2003]. Ces résultats ne sont pas clairement retrouvés dans notre étude où les 3 types de cardiopathies sont observés pour des mutations réparties entre les différents exons. On note cependant une forte prévalence de CMH chez les patients porteurs de mutation dans l'exon 12 du gène *PTPN11* en accord avec cette étude.

Si l'on compare les séries *PTPN11* et *SOS1*, on retrouve une **plus grande fréquence de sténose pulmonaire** (5/7 vs 19/34) et une **moindre fréquence de CIA** (2/7 vs 12/34) **dans le groupe *SOS1*** (bien que la différence entre les 2 séries apparaisse minime en ce qui concerne la fréquence de CIA). Ces résultats sont en accord avec l'étude de Roberts et al de 2007.

Cependant, par la suite, l'équipe de Zenker et al (2007) comparent les données combinées des séries décrites de patients porteurs de mutations dans les gènes *SOS1* et *PTPN11* et retrouvent **un spectre identique d'anomalies cardiaques** entre les 2 cohortes ne permettant pas de confirmer les résultats initiaux [Zenker et al, 2007].

Si l'on compare notre série ***BRAF*** aux séries *PTPN11* et *SOS1*, on observe une plus grande fréquence de **CMH** (75% vs 24 et 14%) ce qui correspond à la notion connue d'une plus grande prévalence de CMH dans les syndromes CFC par rapport aux SN. Une incidence moindre de sténose valvulaire pulmonaire (par rapport aux SN) est également habituellement rapportée mais non retrouvée dans notre série [Roberts et al, 2006].

Chez 3 sujets de notre série, les données cardiologiques ne sont pas disponibles. Il s'agit de 3 patientes apparentées (mères des cas index) chez lesquelles l'échographie cardiaque n'a pas été réalisée malgré la prescription médicale.

▪ Croissance

La **taille moyenne** des sujets dans notre étude est à **-1,7 DS** pour la série *PTPN11* et **-2 DS** pour la série *SOS1*. Ce résultat est cohérent avec la série de patients Noonan de Shaw et al de 2007 où la taille moyenne observée se situe entre -2,1 DS (au moment du diagnostic) et -1,75 DS (au moment du suivi).

Dans les études visant à comparer les phénotypes associés aux mutations *PTPN11* et aux mutations *SOS1*, une **prévalence plus faible de retard de croissance** (évaluée sur le pourcentage de sujets présentant une taille inférieure à – 2 DS) a été observée **chez les sujets *SOS1*** par 2 équipes [Roberts et al, 2007; Tartaglia et al, 2007]. Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé sur une cohorte plus grande de patients porteurs d'une mutation dans le gène *SOS1* par l'équipe de Zenker et al [Zenker et al, 2007]. Dans notre étude, la fréquence de taille inférieure à -2DS est équivalente dans les 2 séries, voisine de 50%.

Dans notre série **BRAF**, la **taille médiane** pour les 4 patients mutés est de **-2 DS** avec des tailles situées entre -3,9 et -0,1 DS. Ce résultat est cohérent avec l'étude de Nava et al de 2007, qui retrouvent dans leur série **BRAF** une taille médiane à -2,3 DS et une taille inférieure à -2 DS chez 62% des patients mutés (vs 50% dans notre série) [Nava et al, 2007].

Concernant la taille finale, on observe dans notre série globale, une **taille finale** pour les **femmes** atteintes de **154 cm** et pour les **hommes** de **161 cm**. Ces résultats sont concordants avec les données de référence de la littérature qui retrouvent une taille finale moyenne à l'âge adulte chez les patients Noonan à 152,7 cm chez la femme et 162,5 cm chez l'homme [Ranke et al, 1998]. La taille finale n'a pas pu être objectivée dans la série **BRAF** (trop petit effectif de la série, taille finale non acquise) et repose sur l'observation de 2 sujets masculins et 2 sujets féminins uniquement dans la série **SOS1**. Les comparaisons entre les séries ne paraissent donc pas interprétables en raison des effectifs trop faibles.

La **puberté est le plus souvent retardée** dans notre étude (63% des sujets) avec un âge moyen aux premières règles évalué à 15,1 ans. Ce résultat confirme les données de la littérature qui rapportent une **puberté retardée** de 2 ans en moyenne avec un âge moyen de la ménarche de 14,6 ans [Allanson, 1987; Van der Burgt, 2007]. La puberté masculine n'a pas été évaluée avec précision dans notre cohorte et seule une étude prospective complète permettrait de valider les étapes du développement pubertaire masculin.

Un **retard d'âge osseux** est observé dans notre étude chez 62% des patients. Cette fréquence est plus importante que celle initialement rapportée par Allanson en 1987 (20%). Cependant, dans une revue plus récente de Van der Burgt en 2007, l'auteur rapporte un retard moyen d'âge osseux de 2 ans chez les patients Noonan, laissant envisager une fréquence plus élevée de cette anomalie.

Un **PC** moyen inférieur à la moyenne est observé dans la série *PTPN11* (-1,5 DS) à la différence des séries *SOS1* (+ 0,15 DS) et *BRAF* (+1 DS). Ce résultat rejoint les observations faites pour le critère macrocéphalie et correspond à l'augmentation de la fréquence de macrocéphalie (relative ou absolue) observée dans les séries *SOS1* de la littérature par rapport aux séries *PTPN11* et à la notion bien connue de macrocéphalie comme critère majeur des syndromes CFC [Grebe et al, 2000; Tartaglia et al, 2007].

- Données dermatologiques

Les anomalies ectodermiques sont **constamment retrouvées dans le syndrome CFC** [Grebe et al, 2000; Nanda et al, 2004; Roberts et al, 2006]. Dans le score clinique élaboré par Grebe et al en 2000, 2 des 10 critères majeurs sélectionnés correspondent à une atteinte de la peau ou des annexes : cheveux frisés/éparses et hyperkératose [Grebe et al, 2000]. Il s'agit donc de signes discriminants de ce syndrome. De plus, les études visant à étudier les manifestations cliniques associées aux mutations dans le gène *BRAF* retrouvent une **association significative aux anomalies cutanées** en comparaison aux autres gènes impliqués dans le syndrome CFC [Niihori et al, 2006].

Il ressort également de la littérature une plus grande prévalence d'**anomalies ectodermiques** chez les sujets porteurs d'une mutation *SOS1* en comparaison aux sujets porteurs d'une mutation dans le gène *PTPN11* ou à la population SN en général. Deux études sont en accord sur ces résultats et évoquent une ressemblance entre le **phénotype SN associé aux mutations SOS1 et le phénotype CFC** [Tartaglia et al, 2007; Zenker et al, 2007].

Dans notre étude, on observe de façon tout à fait intéressante une **prédominance d'anomalies ectodermiques dans la série *BRAF***, des pourcentages nettement plus bas pour la série *PTPN11* et un **phénotype intermédiaire pour la série *SOS1***.

Les critères suivants, pour lesquels on observe des pourcentages croissants entre les séries *PTPN11*, *SOS1* et *BRAF* sont bien démonstratifs : cheveux bouclés (47%, 63%, 100%), cheveux éparses (0%, 33%, 100%), sourcils éparses (8%, 50%, 67%), cils éparses (4%, 25%, 67%), plis profonds (20%, 50%, 75%), hémangiomes/angiomes (4%, 20%, 50%) et ongles dysplasiques (17%, 33%, 50%).

L'hyperkératose (palmo-plantaire et généralisée) est associée spécifiquement dans notre étude aux mutations dans le gène ***BRAF*** et ce critère est bien décrit dans la littérature comme un critère majeur du syndrome CFC et comme élément associé aux mutations *BRAF* [Grebe et al, 2000; Niihori et al, 2006] .

En revanche, les anomalies de pigmentation (exception faite des naevi pigmentés) à type de taches café-au-lait, plages d'hyperpigmentation ou lentigines ne sont pas retrouvées dans notre série *BRAF* et sont plus rarement associées au syndrome CFC dans la littérature [Roberts et al, 2006]. Ces anomalies de pigmentation sont observées dans nos séries *PTPN11* et *SOS1*.

La notion d'eczéma et d'ichtyose fréquemment retrouvée dans la littérature dans les séries de patients CFC (autour de 30%), n'est pas observée dans notre série *BRAF*. Ce résultat est cependant cohérent avec la série *BRAF* de Nava et al de 2007 où l'eczéma n'est retrouvé que chez 5% et l'ichtyose 6% des patients mutés. Dans cette étude, les anomalies pigmentaires sont retrouvées à des fréquences faibles (<20%) en comparaison aux autres critères ectodermiques [Nava et al, 2007].

Enfin, les critères peau lâche et excès de peau sont notés dans nos 3 séries et prédominent dans la série *SOS1*.

- Données ophtalmologiques et auditives

Les **anomalies ophtalmologiques** sont fréquemment associées au SN et au syndrome CFC. Un strabisme est observé dans 48 à 63% des SN et chez 1/3 des patients CFC. Une myopie est rapportée dans 53% des SN et dans 8 à 31% des cas de syndrome CFC [Reynolds et al, 2004; Shaw et al, 2007; Van der Burgt, 2007]. Dans notre cohorte, ces anomalies ophtalmologiques sont bien retrouvées à des fréquences inférieures à celle de la littérature avec globalement 30% de strabisme et 37% de myopie.

Sur le plan auditif, une **perte auditive** liée à des otites séro-muqueuses est une complication fréquente du SN (15 à 40%) alors que la **surdité neurosensorielle** est moins fréquente [Van der Burgt, 2007; Scheiber et al, 2009]. Dans le SL, une surdité neurosensorielle est rapportée dans 15 à 25% des cas et ce critère fait partie de l'acronyme LEOPARD [Sarkozy et al, 2008]. Dans notre cohorte, 5 sujets présentent un déficit auditif dont **2 surdités de perception bilatérale** chez des patients mutés pour *PTPN11* et présentant un phénotype SN et SL, **1 surdité de transmission bilatérale** et **1 surdité mixte unilatérale** chez deux patients présentant un phénotype SN et muté pour *PTPN11* et 1 surdité indéterminée chez un patient présentant un phénotype SN et une mutation dans le gène *SOS1*.

Aucune surdité n'est retrouvée dans notre série *BRAF* (mais cette information n'est disponible que pour 2 patients) et il ne s'agit pas d'un élément habituel du syndrome CFC. Cependant, dans la série *BRAF* de Nava et al, une surdité est notée chez 25% des sujets [Nava et al, 2007].

De la même façon que pour les troubles ophtalmologiques, les troubles auditifs sont bien retrouvés dans notre série mais à des **fréquences moindres** que celles rapportées dans la littérature. Une explication vient peut être du fait que les patients intégrés dans ces critères n'ont pas tous bénéficié d'un examen ophtalmologique et auditif et seuls ceux présentant un trouble fonctionnel important (nécessitant une prise en charge) ont été considérés positifs pour ces anomalies.

- Malformations associées

Les anomalies squelettiques habituellement décrites dans la littérature sont retrouvées dans nos séries, notamment les **malformations du thorax** et **l'hyperlaxité des doigts**.

Une fréquence plus grande de **pectus excavatum** est observée dans notre série **SOS1** en comparaison à la série *PTPN11* (7/8 vs 10/34). Ce résultat confirme celui de l'équipe de Zenker et al qui compare les données combinées des séries décrites de patients porteurs de mutations dans les gènes *SOS1* et *PTPN11* et retrouve **une fréquence significativement plus élevée de déformation thoracique** (sans précision du type) chez les patients *SOS1* [Zenker et al, 2007].

Une **cryptorchidie** est fréquemment retrouvée chez les garçons de notre cohorte avec une incidence voisine de 70% pour les séries *PTPN11* et *SOS1* comparable à celle rapportée dans les études de patients Noonan [Allanson 1987; Van der Burgt, 2007; Shaw et al, 2007]. Les données combinées des séries de patients mutés pour le gène *PTPN11* montrent également une fréquence de cryptorchidie proche (discrètement supérieure à la notre) évaluée à 80% [Zenker et al, 2007].

En revanche, dans notre série *BRAF*, une cryptorchidie est retrouvée de façon constante chez nos 4 patients mutés, alors que cette anomalie est habituellement rapportée avec une incidence plus faible dans les séries de patients CFC.

Une **prévalence plus faible de cryptorchidie** chez les patients porteurs d'une mutation dans le gène **SOS1**, en comparaison aux patients porteurs d'une mutation dans le gène *PTPN11* est retrouvée dans une étude [Zenker et al, 2007] . Les résultats de nos séries sont en désaccord avec cette observation (13/20 dans la série *PTPN11* vs 4/5 dans la série *SOS1*).

Les discordances observées pour ce critère dans notre cohorte par rapport aux données de la littérature sont peut être liées aux faibles effectifs de patients masculins dans les séries *SOS1* et *BRAF*.

▪ Hémostase

Des **troubles de l'hémostase** à type d'anomalies des facteurs de la coagulation et/ou d'anomalies plaquettaires sont observés dans nos séries *PTPN11* et *SOS1* à des fréquences comparables à celles rapportées dans les séries de patients porteurs d'un SN de la littérature (20 à 74% selon les études) [Bertola et al, 2003].

Une étude comparant les phénotypes associés aux mutations *PTPN11* et aux mutations *SOS1* retrouve une **prévalence significativement plus faible d'hématomes faciles dans les séries *SOS1*** (23% vs 51%) [Zenker et al, 2007]. L'information concernant la notion d'hématomes faciles n'a pas été collectée chez nos patients et seuls ceux présentant des anomalies biologiques sur la numération plaquettaire ou l'étude des facteurs de coagulation ont été inclus dans les troubles de l'hémostase. L'absence de corrélation entre les résultats des tests de coagulation et la tendance aux saignements et l'existence d'effectifs trop faibles pour ces critères dans notre série *SOS1* ne nous permettent pas de comparaison.

Dans notre série *BRAF*, les troubles de l'hémostase ne sont pas retrouvés chez nos patients mutés. Dans la littérature, la notion d'hématomes faciles, de troubles de la coagulation ou d'anomalies plaquettaires n'apparaît pas comme un élément du syndrome CFC [Roberts et al, 2006].

▪ Données hémato-oncologiques

La fréquence observée d'**hépatosplénomégalie** dans notre série globale est très faible (4% d'hépatomégalie et 2% de splénomégalie) et nettement inférieure à celle habituellement rapportée dans les séries de patients Noonan (26 à 51% des cas) [Bader-Meunier et al, 1997; Van der Burgt, 2007]. Ceci s'explique peut être par le fait que ces anomalies s'observent le plus souvent dans la petite enfance et sont rarement retrouvées avec l'avance en âge. Hors, la moyenne d'âge à l'examen clinique de notre cohorte est de 14,6 ans.

Aucune organomégalie n'est notée chez nos patients mutés dans le gène *BRAF*. La présence d'une splénomégalie et d'une hépatomégalie est retrouvée respectivement chez 11 et 20% des patients de la série *BRAF* de Nava et al (2007). Ces données ne sont pas disponibles dans la littérature pour les séries *PTPN11* ou *SOS1*.

Concernant le risque tumoral, **aucune hémopathie** n'est observée dans notre cohorte. Dans la littérature, la mutation **C218T** (Thr731Ile) dans le gène *PTPN11*, est associée à une **prédisposition aux pathologies myéloprolifératives** [Van der Burgt, 2007; Tartaglia et al, 2005; Binder G et al, 2009].

Une **tumeur solide** est notée chez **1 patiente** (soit 2% des cas) de notre série. Il s'agit d'un **cancer colique** diagnostiqué à l'âge de 46 ans chez une patiente présentant un phénotype SN et porteuse d'une mutation dans le gène *PTPN11*. Cette association n'a pas été rapportée dans la littérature et l'on peut supposer qu'il s'agisse d'une association fortuite en raison de la fréquence de ce risque tumoral dans la population générale et de l'âge de la patiente au diagnostic. Aucune investigation complémentaire génétique n'a été réalisée sur la tumeur.

Enfin, une fréquence de **8% de tumeur bénigne** est observée dans notre cohorte avec 4 sujets atteints. Il s'agit de 2 cas de **tumeurs mandibulaires** diagnostiquées dans l'enfance chez des sujets présentant un phénotype SN et porteurs de mutations dans les gènes *PTPN11* et *SOS1* ; 1 cas de **lipomatose sous-cutanée abdominale** diagnostiquée à l'âge de 18 ans chez une patiente présentant un phénotype SL et porteuse d'une mutation dans le gène *PTPN11* et un cas de **dysplasie fibreuse du tibia** chez une patiente de 9 ans présentant un phénotype SN et porteuse d'une mutation *PTPN11*.

L'association « Syndrome de Noonan - Tumeurs mandibulaires » avait fait discuter dans la littérature l'autonomie du syndrome « Noonan Chérubinisme ». Des données récentes [Beneteau et al, 2009] confirment qu'il s'agit d'une simple variation d'expression sans spécificité génique. Les autres types de tumeurs bénignes observées dans notre cohorte n'ont jamais été rapportés dans la littérature.

Dans notre série *BRAF*, aucune hémopathie, tumeur bénigne ou solide n'est retrouvée. Ces résultats sont concordants avec ceux observés par l'équipe de Nava et al en 2007 dans leur série de patients mutés dans le gène *BRAF* [Nava et al, 2007]. Le risque tumoral n'est par ailleurs pas un élément classique du syndrome CFC.

▪ Données neurologiques

Les enfants porteurs de SN présentent habituellement un **discret décalage dans les acquisitions motrices** (26%) avec un âge moyen d'acquisition de la station assise rapportée dans la littérature 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%) [Allanson et al, 1987; Van der Burgt, 2007].

Nos résultats sont concordants avec ceux de la littérature. Un **retard de marche** est observé chez 8/30 patients de la série *PTPN11* et 4/7 patients de la série *SOS1*. Un **retard de langage** est retrouvé respectivement chez 10/30 et 1/5 patients des séries *PTPN11* et *SOS1*. Les âges moyens d'acquisition de la station assise et de la marche sont de 9,75 et 17,2 mois dans la série *PTPN11*; 9 et 19,3 mois dans la série *SOS1*. Ces âges semblent un peu plus précoces que ceux habituellement rapportés dans les séries de patients Noonan. Cependant, les séries les plus citées dans la littérature sont relativement anciennes [Allanson, 1987; Sharland et al, 1992] et il se peut que la prise en charge de ces enfants soit actuellement plus précoce et plus adaptée permettant une amélioration de leur développement.

Dans les séries de patients CFC de la littérature, un retard de développement psychomoteur est noté dans 81% des cas avec un **retard moteur modéré à sévère** et un **retard de langage** quasi-constant. Les résultats pour nos 4 patients mutés sont en accord avec ces données : un retard de marche et un retard de langage sont observés dans 75% des cas avec des âges médians d'acquisition de la station assise et de la marche nettement décalés à 16 mois et 3 ans.

Dans la série *BRAF* de Nava et al (2007), un retard de marche est observé dans 100% des cas avec un âge moyen à la marche à 2,5 ans, un retard de langage est présent chez 95% des patients avec une médiane aux premiers mots à 3 ans (vs 3,25 dans notre étude).

Les autres données neurologiques montrent l'existence de **troubles de l'attention**, bien décrits dans la littérature, chez nos patients (26% dans notre série globale). La fréquence de troubles autistiques, de convulsions ou de nystagmus est extrêmement faible dans nos séries et ces éléments sont parfois rapportés dans la littérature (notamment chez les patients CFC).

Concernant le retard intellectuel, il ressort de la littérature un **développement généralement normal** chez les sujets porteurs d'une mutation *SOS1*, avec une moindre fréquence de retard mental et de recours à une éducation spécialisée, en comparaison aux patients porteurs d'une mutation dans le gène *PTPN11*. L'étude des données combinées des différentes séries montre une différence significative entre les 2 groupes avec 18% de recours à une éducation spécialisée dans le groupe *SOS1* vs 43% dans le groupe *PTPN11* [Zenker et al, 2007]. Nos résultats sont cohérents avec ces données et retrouvent un recours à une éducation spécialisée chez 1/5 patients de la série *SOS1* vs 8/24 dans la série *PTPN11*.

Par ailleurs, le degré de l'atteinte cognitive est l'un des éléments les plus discriminants entre le SN et le syndrome CFC, typiquement sévère dans le CFC et généralement modéré dans le SN [Grebe et al, 2000; Nanda et al, 2004]. Un retard mental est observé chez 100% des patients porteurs d'une mutation dans le gène *BRAF* dans l'étude de Nava et al (2007) et tous les patients de notre série ont nécessité un recours à une éducation spécialisée.

Une étude récente [Cesarini et al, 2009] vise à étudier le profil cognitif de 49 patients porteurs de mutations dans les gènes *PTPN11*, *SOS1*, *HRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *RAF1* et *MEK1* afin d'établir des corrélations phénotype-génotype. L'hétérogénéité observée concernant l'efficacité intellectuelle des sujets atteints semble pouvoir être expliquée en partie par le gène muté et le type de mutation.

Les mutations affectant les gènes en amont de la cascade Ras-RAF-MEK apparaissent moins fréquemment associées à un retard mental tandis que celles touchant les composants en aval de la cascade sont généralement associées à une atteinte cognitive plus sévère.

Dans la série, seulement 12% des sujets avec des mutations dans *PTPN11* ou *SOS1* ont un QI bas. A l'inverse, seulement 8% des patients porteurs de mutations dans *HRAS*, *KRAS*, *RAF1*, *BRAF* ou *MEK1* ont un QI dans les limites de la normale. D'autre part, le déficit cognitif semble plus sévère en cas de mutation dans le gène *BRAF* par rapport aux mutations de *HRAS*.

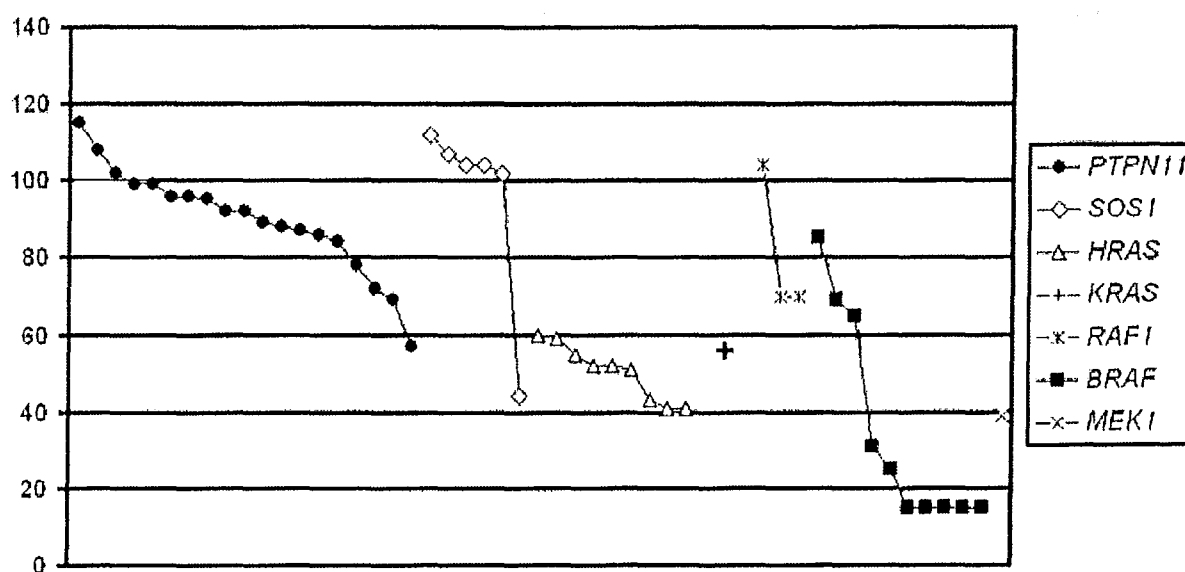


Figure 16: Distribution du QI global des individus en fonction du gène atteint [Cesarini, 2009]

Au sein du gène *PTPN11*, une corrélation a été établie entre la mutation faux-sens fréquente **A922G** (Asn308Asp) et une **intelligence normale** [Binder, 2009]. Cesarini et al associent également la mutation C1403T (Thr468Met) à un QI moyen global significativement supérieur à celui associé à la mutation A922G [Cesarini et al, 2009]. Il est difficile d'évaluer ces observations dans notre série en raison d'un effectif trop faible de sujets mais on constate qu'aucun des patients porteurs de l'une ou l'autre de ces mutations n'est actuellement en institution spécialisée.

▪ Données anté et néo-natales

En période anténatale, la présence d'un **hydramnios** et/ou d'une **clarté nucale** augmentée peut faire évoquer un SN sans que ces signes ne soient spécifiques de cette pathologie [Menashe et al, 2002; Schülter et al, 2005]. Dans le syndrome CFC, la présence d'un hydramnios a également été rapportée en période anténatale et constitue un des critères majeurs du syndrome selon Grebe et al [Grebe et al, 2000; Roberts et al, 2006].

Un hydramnios est observé chez 7/29 patients dans notre série *PTPN11* et chez tous les patients porteurs d'une mutation dans les gènes *SOS1* (5/5) ou *BRAF* (4/4). Concernant l'augmentation de la clarté nucale, cette anomalie est retrouvée dans 1/23 cas dans la série *PTPN11* et dans la moitié des cas dans nos séries *SOS1* (2/4) et *BRAF* (2/4).

Il est intéressant de noter que la prévalence d'**hydramnios** observée est nettement supérieure à celle de l'augmentation de la clarté nucale. Ce signe apparaît donc plus évocateur de ce groupe de pathologies.

Par ailleurs, si l'on compare les résultats des différentes séries, il ressort une **fréquence plus élevée d'anomalies anténatales dans la série *SOS1*** (identique à celle de la série *BRAF*) **par rapport à la série *PTPN11***.

Ce résultat pourrait avoir des conséquences en diagnostic anténatal et mériterait d'être vérifié sur des effectifs plus grands. Cependant, l'évaluation moléculaire en anténatal est en pratique actuellement réservée aux cas familiaux avec mutation connue chez le cas index. La recherche génétique sur anomalies échographiques reste délicate en raison de l'absence de spécificité des signes d'appel, du nombre important de gènes en cause et surtout des **problèmes éthiques** impliqués. La grande variabilité phénotypique et les possibilités de prise en charge actuelles amènent en effet à s'interroger sur la « particulière gravité » et « l'incurabilité » de ces pathologies.

Dans la littérature, Menashe et al en 2002 étudient des cas de SN confirmés cliniquement après la naissance et étudiés en période anténatale par échographie. Les résultats montrent, comme dans notre série, **l'hydramnios comme signe le plus fréquent en anténatal** (19/33 soit 57% des cas). Des anomalies cervicales (hygroma kystique, œdème sous-cutané, clarté nucale) sont observées chez 14/33 soit 42% des patients mais la présence isolée d'une clarté nucale augmentée est notée seulement chez 1 patient (soit 3%). Un épanchement pleural ou un hydrops foetalis sont retrouvés dans 11 cas (33%) et une cardiopathie dans 9 cas (27%). L'étude en biologie moléculaire n'a pas été réalisée chez ces patients.

Dans la série de patients mutés pour le gène *BRAF* de Nava et al (2007), un hydramnios est retrouvé dans 55% des cas et une clarté nucale augmentée dans 21% des cas [Nava et al, 2007].

Le **poids (PN) et la taille (TN) à la naissance sont habituellement normaux** dans le SN et dans le syndrome CFC [Roberts et al, 2006; Van der Burgt, 2007]. Ces données sont retrouvées dans notre cohorte avec un PN moyen à 3312 g et une TN moyenne à 48,7 cm (pour un terme moyen de 38,6 semaines d'aménorrhée). Le périmètre crânien moyen observé à la naissance est également normal (34,2 cm) et un peu plus élevé pour les séries *SOS1* et *BRAF* en comparaison à la série *PTPN11* (35 et 35,25 cm vs 33,9 cm).

En période néonatale, des **difficultés d'alimentation** sont rapportées dans le SN et dans le syndrome CFC avec une sévérité accrue dans le syndrome CFC [Roberts et al, 2006; Shaw et al, 2007]. Dans notre étude, ces troubles sont surtout observés dans les séries *PTPN11* et *BRAF* avec une incidence plus forte dans la série *BRAF* (3/4 vs 16/33). Ces anomalies sont quasiment absentes de notre série *SOS1*.

Enfin, une **hypotonie** est souvent rapportée en période néonatale et dans l'enfance dans le SN et dans le syndrome CFC et participe au retard psychomoteur fréquemment retrouvé [Roberts et al, 2006; Van der Burgt, 2007]. L'hypotonie est observée dans notre cohorte respectivement chez 10/26, 1/5 et 3/4 patients dans nos séries *PTPN11*, *SOS1* et *BRAF*. Dans la série *BRAF* de Nava et al de 2007, l'hypotonie est notée chez 16/19 soit 84% des patients.

- Données concernant les autres gènes de la cascade

Les mutations du gène **KRAS** sont associées dans la littérature aux phénotypes les plus **variables** [Carta et al, 2006; Zenker et al, 2007] plutôt de type SN sévère, syndrome CFC ou SC. Les problèmes cutanés ne sont pas retrouvés chez les patients CFC mutés dans le gène **KRAS** [Niihori et al, 2006].

Les mutations du gène **RAF1** sont fortement associées à la présence d'une **CMH** [Razzaque et al, 2007; Pandit et al, 2007]. Pandit et al retrouvent une fréquence de 76% de CMH chez leurs patients mutés pour le gène **RAF1** contre 18% de CMH dans la population SN en général. Dans notre étude, le patient muté dans le gène **RAF1** présente une cardiopathie associant une SVP, une CMH et des troubles du rythme.

Le phénotype associé aux mutations des gènes **MEK** est controversé dans la littérature. Nava et al en 2007 suggèrent que ces patients présentent un phénotype plus modéré que ceux porteurs d'une mutation dans le gène **BRAF**. Cependant, en 2009, Dentici et al étudient une cohorte plus grande de patients et retrouvent un **phénotype similaire à celui observé avec les mutations BRAF** et dans la population CFC en général, notamment en ce qui concerne la dysmorphie, le retard de développement psychomoteur, le retard mental et les anomalies ectodermiques. La fréquence des **cardiopathies et des anomalies intra-oculaires** paraît **moins importante** dans ce groupe de patients. [Dentici et al, 2009].

Dans notre cohorte, 2 individus présentent une mutation dans les gènes **MEK**.

La première patiente, porteuse d'une mutation dans le gène **MEK1** a été diagnostiquée syndrome CFC. On retrouve une mauvaise prise pondérale en période néonatale, une taille à -2,3 DS, une dysmorphie modérée, des anomalies ectodermiques (cheveux éparses, peau lâche et sèche, angiome), une cardiopathie à type de SVP et CIA, une absence de manifestation oculaire et de retard psychomoteur.

La deuxième patiente est porteuse d'une mutation dans le gène *MEK2* et d'un SN. On observe des troubles alimentaires précoces, une taille à -2,8 DS, une dysmorphie sévère. Le tableau neurologique comprend un retard de développement psychomoteur avec une marche acquise à 30 mois, des traits autistiques et un recours nécessaire à une éducation spécialisée. Il n'y a pas d'anomalie ectodermique, de cardiopathie ni d'atteinte oculaire chez cette patiente.

▪ Données de la série adulte

L'ensemble des résultats et les éléments discutés concernant notre série de patients adultes doivent être considérés avec prudence en raison de la faiblesse de notre effectif.

Sur le plan cognitif, un QI global moyen « **normal bas** », **très hétérogène** au sein de la population (variant de 53 à 121) est observé avec un niveau plus faible dans l'efficiency verbale. Un **retard mental léger** est retrouvé chez 2 patients de la série (soit 15,4%).

Le **niveau de diplôme obtenu est légèrement inférieur** à celui de la population générale avec plus de sujets sans aucun diplôme et moins de sujets dans les études supérieures (après bac).

Ces résultats sont tout à fait superposables à ceux de la littérature. Le niveau d'intelligence des patients Noonan est rapporté dans les études (portant le plus souvent sur des séries d'enfants) dans les **limites basses de la normale** avec un QI global moyen de **85** et une **grande variabilité interindividuelle**. Un **retard mental** le plus souvent **léger** est rapporté dans la littérature dans **15 à 35%** des cas. Un niveau plus faible **dans l'efficiency verbale** est habituellement décrit [Allanson, 1987; Wood, 1995; Lee et al, 2005].

Chez les adultes, très peu de données sont disponibles. Seule l'étude psychocognitive de Verhoeven et al en 2008 portant sur 10 patients Noonan âgés de plus de 16 ans montre un degré d'intelligence variable avec des QI entre 65 et 121. Le QI global moyen est à 90 avec un QIP moyen de 93 et un QIV moyen de 88. Ils concluent à une grande **hétérogénéité** du QI parmi les patients Noonan.

De façon remarquable, dans notre série, le **QI moyen retrouvé chez les cas index** (77,5) est **nettement inférieur à celui des apparentés** (95,8). Cette observation pose la question du mode d'entrée dans le diagnostic et de l'importance des difficultés cognitives comme signe d'appel de la pathologie. On peut en effet supposer qu'un certain nombre de patients avec une efficacité cognitive satisfaisante porteurs d'un SN ne sont pas diagnostiqués. Par ailleurs, le SN était moins bien connu à la génération précédente et donc probablement sous diagnostiqué.

Concernant le niveau de diplômes obtenus, il n'y a pas de données disponibles dans la littérature à notre connaissance.

L'évaluation du profil de personnalité ne révèle **pas de différence significative par rapport à la population générale** et ne permet pas de déterminer un fonctionnement global de personnalité particulier ou un diagnostic psychologique. Une tendance à moins partager les références de la norme et une certaine immaturité affective avec difficulté d'imagination créatrice sont cependant soulignées chez ces patients.

Il n'y a pas de données disponibles dans la littérature à notre connaissance concernant des études de personnalité à proprement parler. Des difficultés sociales et de communication et des perturbations émotionnelles ont été rapportées dans les séries d'enfants étudiées [Wood, 1995; Lee et al, 2005]. Chez les adultes, les problèmes psychiatriques apparaissent rares. Des signes modérés d'anxiété et de troubles de l'humeur sont retrouvés chez certains patients sans atteindre un seuil pathologique [Verhoeven et al, 2008].

Les résultats observés dans notre cohorte adulte sont globalement **bons** en terme de **qualité de vie** et **d'adaptation sociale** aux 2 échelles utilisées.

Le score total au WHOQOL-BREF est bien supérieur à la moyenne avec absence de sujet apparaissant insatisfait. Deux études de la littérature visent à évaluer la qualité de vie des patients porteurs d'un SN et retrouvent des résultats similaires. Dans la série de Shaw et al en 2007 (112 patients âgés de 12 à 71 ans), la majorité des patients qualifie leur **qualité de vie** de **satisfaisante ou bonne** et seulement 15% sont insatisfaits, rapportant principalement des difficultés par rapport à leur vie sociale (manque de vie sociale ou troubles de l'adaptation sociale). Aucune échelle spécifique n'est mentionnée dans cette étude. En 2008, Verhoeven et al observent une **satisfaction moyenne à élevée** en terme de qualité de vie en utilisant l'échelle « Lancashire Quality of life Profile ».

Pour l'adaptation sociale, les notes moyennes obtenues à l'échelle SAS-SR pour les patients de notre série sont **comparables à celles des populations de référence** [Weissman et al, 1978; Gorenstein et al, 2002]. Dans la littérature, des problèmes sociaux et de communication sont rapportés chez les enfants. Chez les patients plus âgés, des perturbations de **l'alexithymie** avec troubles de la reconnaissance et de l'expression des émotions sont observées [Verhoeven et al, 2008]. Ce critère n'a pas été précisément testé dans notre cohorte par les outils utilisés.

IV. CONCLUSION

Nous avons vu l'important **continuum clinique** qu'il existe entre le SN et les syndromes apparentés, notamment le SL dont les principaux signes distinctifs sont la présence de lentigines multiples et d'une surdité, et le syndrome CFC caractérisé par la sévérité des anomalies ectodermiques et de l'atteinte neurologique.

De la même façon, il existe un **continuum moléculaire** entre ces pathologies avec implication des gènes de la voie de signalisation des RAS/MAPK. Des associations préférentielles sont observées entre gènes et syndromes cliniques sans que ces associations soient exclusives. Seul le gène *PTPN11* a jusqu'alors été uniquement impliqué dans le SN et le SL (sans jamais avoir été retrouvé muté chez des patients porteurs d'un syndrome CFC ou d'un SC) et le gène *HRAS* est actuellement par définition seul associé au SC.

La difficulté des études réside dans cette double classification. Les problèmes posés par la définition clinique sont la subjectivité du clinicien et surtout **l'évolutivité des phénotypes avec l'âge** pouvant faire « basculer » un patient étiqueté SN vers un SL ou un syndrome CFC.

Il semble donc actuellement intéressant, comme nous l'avons fait dans ce travail, d'analyser les caractéristiques cliniques des patients en fonction du gène muté afin d'envisager des corrélations phénotype/génotype. L'intérêt majeur de ces corrélations est d'adapter la **prise en charge des patients** (surveillance du risque tumoral en cas de mutations *HRAS* par exemple). Elles permettent également d'adapter le conseil génétique (selon la sévérité du tableau malformatif et du retard intellectuel notamment) ou les stratégies d'étude en biologie moléculaire (recherche de mutations spécifiques en fonction du tableau clinique).

Le deuxième objectif de ce travail a été l'étude du **devenir à l'âge adulte** des patients porteurs d'un SN ou apparenté. Très peu de données sont disponibles dans la littérature sur ce point. Les résultats montrent une intelligence moyenne « normale basse » et des scores globalement satisfaisants en terme de qualité de vie et d'adaptation sociale. Ces éléments nous paraissent tout à fait essentiels à connaître en vue d'une prise en charge optimale des patients et d'une information complète au moment de l'annonce diagnostique ou dans les situations de conseil génétique.

V. REFERENCES

1. Allanson JE. Noonan syndrome. *J Med Genet* 1987; 24: 9-13.
2. Aoki Y, Niihori T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Tanaka Y, Filocamo M, Kato K, Suzuki Y, Kure S, Matsubara Y. Germline mutations in *HRAS* protooncogene cause Costello syndrome. *Nat Genet* 2005; 37: 1038-40.
3. Bader-Meunier B, Tchernia G, Mielot F, Fontaine J.L, Thomas C, Lyonnet S, Lavergne J.M, Dommergues J.P. Occurrence of myeloproliferative disorder in patients with Noonan syndrome. *J Pediatr* 1997; 130: 885-9.
4. Beneteau C, Cavé H, Moncla A, Dorison N, Munnich A, Verloes A, Leheup B. *SOS1* and *PTPN11* mutations in five cases of Noonan syndrome with multiple giant cell lesions. *European Journal of Human Genetics* advance online publication 8 April 2009; doi: 10.1038/ejhg.2009.44.
5. Bentires-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG. Stops along the RAS pathway in human genetic disease. *Nat Med* 2006; 12: 283-5.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Binder G. Noonan syndrome, the Ras-MAPK signalling pathway and short stature. *Horm Res* 2009; 71: 64-70.
10. Carta C, Pantaleoni F, Bocchinfuso G, Stella L, Vasta I, Sarkozy A, Digilio C, Palleschi A, Pizzuti A, Grammatico P, Zampino G, Dallapiccola B, Gelb BD, Tartaglia M. Germline missense mutations affecting *KRAS* Isoform B are associated with a severe Noonan syndrome phenotype. *Am J Hum Genet* 2006; 79: 129-35.
11. Cesarini L, Alfieri P, Pantaleoni F, Vasta I, Cerutti M, Petrangeli V, Mariotti P, Leoni C, Ricci D, Vicari S, Selicorni A, Tartaglia M, Mercuri E, Zampino G. Cognitive profile of disorders associated with dysregulation of the RAS/MAPK signalling cascade. *Am J Med Genet* 2009; 149: 140-6.
12. Chabert C. La psychopathologie à l'épreuve du Rorschach. Dunod 1983.
13. Chabert, C. Le Rorschach en clinique adulte : interprétation psychanalytique. Dunod 1983.
14. Conti E, Dottorini T, Sarkozy A, Tiller G.E, Esposito G, Pizzuti A, Dallapiccola B. A novel *PTPN11* mutation in LEOPARD syndrome. *Hum Mut* 2003; Mutation in Brief 620.
15. Dentici ML, Sarkozy A, Pantaleoni F, Carta C, Lepri F, Ferese R, Cordeddu V, Martinelli S, Briuglia S, Digilio M.C, Zampino G, Tartaglia M, Dallapiccola B. Spectrum of *MEK1* and *MEK2* gene mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome and genotype – phenotype correlations. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 733-40.
16. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, Mingarelli R, Dottorini T, Marino B, Pizzuti A, Dallapiccola B. Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the *PTPN11* gene. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 389-94.
17. Digilio MC, Sarkozy A, Zorzi A, Pacileo G, Limongelli G, Mingarelli R, Calabro R, Marino B, Dallapiccola B. LEOPARD Syndrome: clinical diagnosis in the first year of life. *Am J Med Genet* 2006; 140: 740-46.

18. Duncan WJ, Fowler R.S, Farkas LG, Ross RB, Wright A.W, Bloom KR, Huot DJ, Sondheimer HM, Rowe RD. A comprehensive scoring system for evaluating Noonan syndrome. *Am J Med Genet* 1981; 10: 37-50.
19. Estep AL, Tidyman WE, Teitell MA, Cotter PD, Rauen KA. *HRAS* mutations in Costello syndrome: detection of constitutional activating mutations in codon 12 and 13 and loss of wild-type allele in malignancy. *Am J Med Genet* 2006; 140: 8-16.
20. Gorenstein C, Moreno RA, Bernik MA, Carvalho SC, Nicastrì S, Cordás T, Camargo AP, Artes R, Andrade L. Validation of the Portuguese version of the Social Adjustment Scale on Brazilian samples. *J Affect disord* 2002; 69: 167-75.
21. Grebe TA, Clericuzio C. Neurologic and gastrointestinal dysfunction in cardiofacio- cutaneous syndrome: identification of a severe phenotype. *Am J Med Genet* 2000; 95: 135-43.
22. Gripp KW, Scott C.I, Nicholson L, McDonald-McGinn DM, Ozeran JD, Jones MC, Lin AE, Zackai EH. Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol. *Am J Med Genet* 2002; 108: 80-7.
23. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello Syndrome. *Am J Med Genet* 2005; 137: 72-7.
24. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL, Nicholson L, Scott CI, Jr., Doyle D, Aoki Y, Matsubara Y, Zackai EH, Lapunzina P, Gonzalez-Meneses A, Holbrook J, Agresta CA, Gonzalez IL, Sol-Church K. *HRAS* mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation. *Am J Med Genet* 2006; 140: 1-7.
25. Harper A, Power M. Developpement of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. *Psychological medicine* 1998; 28: 551-8.
26. Hennekam RCM. Costello Syndrome: an overview. *Am J Med Genet* 2003; 117: 42-8.
27. Hoeffel JC, Juncker P, Remy J. Lymphatic vessels dysplasia in Noonan's syndrome. *AJR* 1980; 134: 399-401.
28. Jamieson CR, van der Burgt I, Brady AF, van Reen M, Elsayi MM, Hol 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.
29. 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.
30. Kavamura MI, Peres CA, Alchorne MM, Brunoni D. CFC index for the diagnosis of cardiofaciocutaneous syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 112:12-6.
31. Kelnar CJH. Growth hormone therapy in Noonan syndrome. *Horm Res* 2000; 53: 77-81.
32. Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S, Perveen R, Marche M, Burgelin I, Stef M, Tang B, Eden T, O'sullivan J, De Sandre-Giovannoli A, Reardon W, Brewer C, Bennett C, Quarrell O, McCann E, Donnai D, Stewart F, Hennekam R, Cave H, Verloes A, Philip N, Lacombe D, Levy N, Arveiler B, Black G. Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome; *HRAS* mutation analysis in 43 cases. *J Med Genet* 2006; 43: 401-5.
33. Khan S, McDowell H, Upadhyaya M, Fryer A. Vaginal rhabdomyosarcoma in a patient with Noonan syndrome. *J Med Genet* 1995; 32: 743-5.
34. Koudova M, Seemanova E, Zenker M. Novel *BRAF* mutation in a patient with LEOPARD syndrome and normal intelligence. *Eur J Med Genet* 2009; 1-4.

35. 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.
36. Lee NB, Kelly L, Sharland M. Ocular manifestations of Noonan syndrome. *Eye* 1992; 6: 328-34.
37. 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.
38. Legius E, Schrandt-Stumpel C, Schollen E, Pulles-Heintzberger C, Gewillig M, Fryns JP. *PTPN11* mutations in LEOPARD syndrome. *J Med Genet* 2002; 39: 571-74.
39. Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, Vidaud M, Le Bouc Y. Noonan Syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 300-6.
40. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, Smoot L, Gripp KW, Proud V, Weksberg R, Wheeler P, Picker J, Irons M, Zackai E, Marino B, Scott C.I, Nicholson L. Further delineation of cardiac abnormalities in Costello Syndrome. *Am J Med Genet* 2002; 111: 115-29.
41. Lopez-Miranda B, Westra S.J, Yazdani S, Boechat MI. Noonan syndrome associated with neuroblastoma: a case report. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 324-6.
42. Madhukara J, Kumaran MS. Costello syndrome. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2007; 73: 406-8.
43. 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.
44. Mendez HMM, Opitz JM. Noonan syndrome: a review. *Am J Med Genet* 1985; 21: 493-506.
45. Nanda S, Rajpal M, Reddy B.S.N. Cardio-facio-cutaneous syndrome: report of a case with a review of the literature. *Intern J Dermatol* 2004; 43: 447-50.
46. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, Sakurai M, Cavé H, Verloes A, Nishio K, Ohashi H, Kurosawa K, Okamoto N, Kawame H, Mizuno S, Kondoh T, Addor M.C, Coeslier-Dieux A, Vincent-Delorme C, Tabayashi K, Aoki M, Kobayashi T, Guliyeva A, Kure S, Matsubara Y. Clinical manifestations in patients with *SOS1* mutations range from Noonan syndrome to CFC syndrome. *J Hum Genet* 2008; 53: 834-41.
47. Nava C, Hanna N, Michot C, Pereira S, Pouvreau N, Niihori T, Aoki Y, Matsubara Y, Arveiler B, Lacombe D, Pasmant E, Parfait B, Baumann C, Héron D, Sigaudy S, Toutain A, Rio M, Goldenberg A, Leheup B, Verloes A, Cavé H. 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: 763-71.
48. Neri G, Kavamura MI. Cardiofaciocutaneous (CFC) syndrome. *Orphanet Encyclopedia* Sept 2004.
49. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, Neri G, Cave H, Verloes A, Okamoto N, Hennekam RC, Gillesen-Kaesbach G, Wieczorek D, Kavamura MI, Kurosawa K, Ohashi H, Wilson L, Heron D, Bonneau D, Corona G, Kaname T, Naritomi K, Baumann C, Matsumoto N, Kato K, Kure S, Matsubara Y. Germline *KRAS* and *BRAF* mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome. *Nat Genet* 2006; 38: 294-6.
50. Noordam C, Van der Burgt I, Sengers R.C.A, Delemarre-van de Waal H.A, Otten B.J. Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four year results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr* 2001; 90: 889-94.

51. Noordam C, Van der Burgt I, Sweep C.G.J, Delemarre-van de Waal H.A, Sengers R.C.A, Otten B.J. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *Clinical Endocrinology* 2001; 54: 53-9.
52. Nyström AM, Ekvall S, Berglund E, Björkqvist M, Braathen G, Duchon K, Enell H, Holmberg E, Holmlund U, Olsson-Engman M, Anneren G, Bondeson ML. Noonan and cardio-facio-cutaneous syndromes: two clinically and genetically overlapping disorders. *J Med Genet* 2008; 45: 500-6.
53. Osio D, Dahlgren J, Wikland K.A, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr* 2005; 94: 1232-37.
54. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, Pogna EA, Schackwitz W, Ustaszewska A, Landstrom A, Bos JM, Ommen SR, Esposito G, Lepri F, Faul C, Mundel P, López Siguero JP, Tenconi R, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Torrente I, Marino B, Digilio MC, Zampino G, Ackerman MJ, Dallapiccola B, Tartaglia M, Gelb BD. Gain-of-function *RAF1* mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet* 2007; 39: 1007-12.
55. Pernot C, Marçon F, Worms AM, Cloez JL, Gilgenkrantz S, Marois L. La dysplasie cardio-vasculaire du syndrome de Noonan. *Arch Mal Cœur Vaiss* 1987; 80: 434-43.
56. Pernot C, Worms AM, Marçon F, Gilgenkrantz S, Leheup B. Le syndrome de Noonan et sa dysplasie cardiovasculaire. A propos de 64 cas. *Pediatrie* 1989; 44: 437-47.
57. Ranke MB, Heidemann P, Knupfer C, Enders H, Schmaltz AA, Bierich JR. Noonan syndrome: growth and clinical manifestations in 144 cases. *Eur J Pediatr* 1988; 148: 220-7.
58. Ranke MB. Turner and Noonan syndromes. In Kelnar CJH, Savage MO, Stirling HF, Saenger P: *Growth disorders-Pathophysiology and Treatment*. Chapman and Hall 1998; 623-39.
59. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, Yagi H, Furutani M, Amo R, Kamisago M, Momma K, Katayama H, Nakagawa M, Fujiwara Y, Matsushima M, Mizuno K, Tokuyama M, Hirota H, Muneuchi J, Higashinakagawa T, Matsuoka R. Germline gain-of-function mutations in *RAF1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 1013-7.
60. Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, Kodosi SR. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *JAAPOS* 2004; 8: 282-3.
61. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, Kavamura MI, Noonan J, Opitz JM, Young T, Neri G. The Cardio-Facio-Cutaneous (CFC) syndrome: a review. *J Med Genet* 2006; 43: 833-42.
62. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, Li L, Yassin Y, Tamburino AM, Neel BG, Kucherlapati RS. Germline gain-of-function mutations in *SOS1* cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 70-4.
63. Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidyman WE, Estep AL, Conger BA, Cruz MS, McCormick F, Rauen KA. Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome. *Science* 2006; 311: 1287-90.
64. Rorschach H. *Psychodiagnostic : méthode et résultats d'une expérience diagnostique de perception : interprétation libre de formes fortuites*, 9e édition révisée et corrigée. Presses universitaires de France 2000.
65. Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome ?. *Genet Couns* 2000; 4: 383-90.

66. Sarkozy A, Carta C, Moretti S, Zampino G, Digilio MC, Pantaleoni F, Scioletti AP, Esposito G, Cordeddu V, Lepri F, Petrangeli V, Dentici ML, Mancini GMS, Selicorni A, Rossi C, Mazzanti L, Marino B, Ferrero G.B, Silengo MC, Memo L, Stanzial F, Faravelli F, Stuppia L, Puxeddu E, Gelb BD, Dallapiccola B, Tartaglia M. Germline *BRAF* mutations in Noonan, LEOPARD, and Cardiacutaneous syndromes : molecular diversity and associated phenotypic spectrum. *Hum Mut* 2009; 4: 695-702.
67. Sarkozy A, Conti E, Seripa D, Digilio MC, Grifone N, Tandoi C, Fazio VM, Di Ciommo V, Marino B, Pizzuti A, Dallapiccola B. Correlation between *PTPN11* gene mutations and congenital heart defects in Noonan and LEOPARD syndromes. *J Med Genet* 2003; 40: 704-8.
68. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B. Review. Leopard syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2008; 3-13.
69. Scheiber C, Hirschfelder A, Gräbel S, Peters H, Olze H. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome. *Int J Paediatr Otorhinolaryngol* 2009; 73: 889-94.
70. 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.
71. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, Boll S, Klein C, Bollag G, van dB, I, Musante L, Kalscheuer V, Wehner LE, Nguyen H, West B, Zhang KY, Sistermans E, Rauch A, Niemeyer CM, Shannon K, Kratz CP. Germline *KRAS* mutations cause Noonan syndrome. *Nat Genet* 2006; 38: 331-6.
72. Sharland M, Burch M, McKenna WM, Patton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child* 1992; 67: 178-83.
73. 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.
74. Sznajder 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.
75. Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Ann Rev Genomics Hum Genet* 2005; 6: 45-68.
76. 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.
77. 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.
78. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, Yadav KK, Fodale V, Sarkozy A, Pandit B, Oishi K, Martinelli S, Schackwitz W, Ustaszewska A, Martin J, Bristow J, Carta C, Lepri F, Neri C, Vasta I, Gibson K, Curry CJ, Sigüero JP, Digilio MC, Zampino G, Dallapiccola B, Bar-Sagi D, Gelb BD. Gain-of-function *SOS1* mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome. *Nat Genet* 2007; 39: 75-9.
79. 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.
80. Van der Burgt I. Review. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2-4.

81. Verhoeven W, Wingbermühle E, Egger J, Van der Burgt I, Tuinier S. Noonan syndrome : psychological and psychiatric aspects. *Am J Med Genet* 2008; 146: 191-6.
82. Verloes A, Cavé H. La voie de signalisation de RAS et ses syndromes (Noonan, LEOPARD, CFC, Costello). *Arc Ped* 2007; 14: 586-89.
83. Waintraub L. Questionnaire d'adaptation sociale (social adjustment scale self-report) SAS-SR. In Guefi JD : L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Editions médicales Pierre Fabre 1993; tome I: 137-148.
84. Weissman MM. The assessment of social adjustment: a review of techniques. *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32: 357-365.
85. Weissman MM, Bothwell S. Assessment of social adjustment by patient self-report. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 1111-5.
86. Weissman MM, Prusoff BA, Thompson WD, Harding PS, Myers JK. Social adjustment by self-report in a community sample and in psychiatric outpatients. *J Nerv Ment Dis* 1978; 166: 317-26.
87. Weissman MM, Sholomskas D, John K. The assessment of social adjustment: an update. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1250-8.
88. Wechsler D. Manuel de l'échelle d'intelligence de Weschler pour adultes, troisième édition. Edition du centre de Psychologie Appliquée 2000.
89. Wood A, Massarano A, Super M, Harrington R. Behavioural aspects and psychiatric findings in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child* 1995; 72: 153-55.
90. Yoshida R, Miyata M, Nagai T, Yamazaki T, Ogata T. A 3-bp deletion mutation of *PTPN11* in an infant with severe Noonan syndrome including hydrops fetalis and juvenile myelomonocytic leukemia. *Am J Med Genet* 2004; 128: 63-6.
91. Yoshida R, Ogata T, Masawa N, Nagai T. Hepatoblastoma in a Noonan Syndrome Patient with a *PTPN11* Mutation. *Pediatr Blood Cancer* 2008: 1-3.
92. Zenker M, Horn D, Wieczorek D, Allanson J, Pauli S, van der Burgt I, Doerr HG, Gaspar H, Hofbeck M, Gillissen-Kaesbach G, Koch A, Meinecke P, Mundlos S, Nowka A, Rauch A, Reif S, von Schnakenburg C, Seidel H, Wehner LE, Zweier C, Bauhuber S, Matejas V, Kratz CP, Thomas C, Kutsche K. *SOS1* is the second most common Noonan gene but plays no major role in cardio-facio-cutaneous syndrome. *J Med Genet* 2007; 44: 651-6.
93. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, Barth H, Hansmann D, Koenig R, Korinthenberg R, Kreiss-Nachtsheim M, Meinecke P, Morlot S, Mundlos S, Quante AS, Raskin S, Schnabel D, Wehner LE, Kratz CP, Horn D, Kutsche K. Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with *KRAS* germline mutations. *J Med Genet* 2007; 44: 131-5.

VI. ANNEXES

Scoring Instructions

*At least 20 characteristics must be scored; accuracy increases with the number of characteristics scored. A score $\geq 50\%$ of the total possible indicates a high probability of Noonan syndrome. A score $\geq 60\%$ of the total possible is diagnostic of Noonan syndrome.

Noonan Syndrome

Scored* by _____, M.D. Name _____
 _____, M.D. DOB _____
 _____, M.D. Sex _____

Characteristic	Degree of abnormality	Individual scores	Patient's score
A. General			
1. Stature	<3centile	5	
	<10centile	3	
	<25centile	2	
	>25centile	0	
2. Failure to thrive	Wt <3centile, milestones delayed	4	
	Wt <10centile, milestones normal	2	
	Absent (Wt >10centile, milestones normal)	0	
3. Mental retardation (estimated IQ)	Untrainable (IQ <50)	6	
	Trainable (IQ >50 <65)	4	
	Educable (IQ >65 <80)	2	
	Not retarded (IQ >80)	0	
4. Family history of Noonan syndrome	1 or more 1 st relative	15	
	1 or more 2 nd relative	10	
	Possible 1 st or 2 nd relative	5	
	No relatives affected	0	
B. Head and neck			
5. Hypertelorism (distance between inner canthi)	Greatly increased: >3 SD above 97centile	10	
	Increased: above >97centile	5	
	Absent (normal distance: 50–97centile)	0	
6. Epicanthic folds (Fig. 3a)	Bilateral, severe	6	
	Bilateral, mild	4	
	Unilateral	2	
	None	0	
7. Ptosis (Fig. 3b)	Bilateral, severe	8	
	Bilateral, mild	6	
	Unilateral, severe	4	
	None	0	
8. Slant of palpebral fissure (Fig. 3c)	>10°	6	
	5–10°	3	
	No deviation	0	
9. Broad/high forehead	Hairline high, forehead appears bossed	4	
	Hairline normal, forehead appears bossed	2	
	Normal	0	

Characteristic	Degree of abnormality	Individual scores	Patient's score
10. Posterior hairline (in relation to plane of bottom of tragus (Fig. 3d))	Horizontal with plane <10° below plane >10–<20° below plane >20° below plane	0 2 4 4	
11. Neck-webbing	Bilateral, severe Bilateral, moderate Unilateral, or mild bilaterally None	8 4 2 0	
12. Upper lip	Protrudes markedly Protrudes mildly Normal	4 4 0	
13. Angle of mandible	Ascent to transverse ramus >80° Normal	2 0	
14. Fleishy fullness of maxilla	Severe Moderate Mild or none	4 2 0	
15. Nasal bridge	Very flat Moderately flat Somewhat flat or normal	4 2 0	
16. Ears (Fig. 3e)	Very low-set, rotated posteriorly Moderately low-set, rotated posteriorly Low-set or rotated posteriorly Normal position	8 6 4 0	
C. Other skeletal characteristics			
17. Skeletal/thoracic vertebral index (Backer's formula) (Fig. 3f)	>97centile of predicted 90–97centile of predicted Normal (for age)	5 2 0	
18. Pectus carinatum	Severe Moderate Absent	4 2 0	
19. Nipples appear widely spaced	Yes No	2 0	
20. Clinodactyly (5th finger incurved and <80% length of 4th)	Bilateral, severe Bilateral, mild or unilateral Absent	4 2 0	
21. Cubitus valgus	a) Males: >15° 12–15° <12° b) Females: >20° 17–20° <17°	4 2 0 4 2 0	
D. Sexual characteristics			
22. a) Females: Menarche	After 14 yrs At or before 14 yrs	5 0	
b) Males: Cryptorchidism	Bilateral Unilateral None	5 3 0	
E. ECG and VCG indices			
23. Marked right-axis deviation	Axis 150–260° Any other	10 0	

Characteristic	Degree of abnormality	Individual scores	Patient's score
24. Counter-clockwise superior vector loop (Fig. 3g)	Present	5	
	Absent	0	
F. Clinical and/or catheterization cardiac data			
25. Pulmonary valve stenosis	Valve dysplastic, gradient > 25		
	Valve dysplastic, gradient < 25		
	Valve thickened, gradient > 25	10	
	Valve thickened, gradient < 25	5	
	Valve normal, gradient absent	0	
26. Left ventricular morphology (Fig. 4)	Appearance of eccentric hypertrophy	10	
	Moderate to severe hypercontractility	5	
	Mild to moderate hypercontractility	2	
	Normal	0	
			Total possible score =
			Total score =
			% of possible score

Annexe 1: Score de Duncan pour le SN [Duncan et al, 1981]

Hair	Dry	0.148
	Sparse	0.852
	Thin	0.463
	Curly	0.722
	Fracture	0.185
	Low post. implantation	0.259
	Fair	0.204
Eyelashes	Slow growth	0.167
	Absence	0.130
	Sparse	0.500
Eyebrows	Absence	0.241
	Sparse	0.426
Eyes	Hypertelorism	0.463
	Photophobia	0.019
	Exophthalmos	0.111
	Nystagmus	0.296
	Ptosis	0.519
	Epicanthal folds	0.593
	Downslanting palpebral fissures	0.611
Ears	Strabismus	0.333
	Low implantation	0.741
	Posterior angulation	0.759
	Thick	0.296
	Large	0.185
	Deafness	0.056
	Short	0.870
Nose	Anteverted nostrils	0.852
	Depressed nasal bridge	0.889
	High	0.537
Palate	Wide	0.019
	Narrow	0.167
	Cleft	0.037
	Decayed	0.074
Teeth	Dysplastic	0.111
	Long philtrum	0.389
Craniofacial	Prominent philtrum	0.013
	Short philtrum	0.019
	Micrognathia	0.241
	Macrognathia	0.019
	Relative macrocephaly	0.778
	Bitemporal constriction	0.815
	High cranial vault	0.944
	Supraorbital hypoplasia	0.667
	Short	0.500
	Webbed	0.407
Skin	Follicular keratosis	0.333
	Scarring follicular keratosis	0.056
	Hemangioma	0.241
	Hyperelastic skin	0.222
	Eczema	0.259
	Comedones	0.019
	Seborrheic dermatitis	0.093
	Infection	0.019
	Ichthyosis	0.315
	Exfoliation	0.093
	Hyperkeratosis	0.370
	Palmoplantar hyperkeratosis	0.130
	Café-au-lait patches	0.093
	Cutis marmorata	0.019
	Wrinkled palms and soles	0.093
	Hyperpigmentation	0.056
Nails	Dystrophy	0.148
	Slow growth	0.037
Neurologic	Mental retardation	0.907
	Delayed speech	0.463
	Developmental disability	0.815
	Seizures	0.148
	Hydrocephalus	0.093
Others	Short stature	0.778
	Delayed bone age	0.426
	Clinodactyly	0.074
	Cubitus valgus	0.167
	Joint hyperextension	0.130
	Pectus excavatum	0.278
	Hypertonic	0.037
	Hypotonic	0.278
	Hernia	0.185
	Cryptorchidism	0.435
	Splenomegaly	0.148
	Hepatomegaly	0.093
Total	Congenital heart defect	0.778

Annexe 2: Index de Kavamura pour le syndrome CFC [Kavamura et al, 2002]

Syndrome de Noonan / CFC / Costello
Fiche de renseignements cliniques

Nom :	Prénom :	Sexe : F ☐ M ☐
Date de naissance :	Date de l'examen clinique :	
Diagnostic clinique : ☐ Noonan ☐ Léopard ☐ CFC ☐ Costello ☐ autre		
Age au diagnostic clinique :		
<i>Joindre une photo face + profil pour la dysmorphie si possible</i>		
ANTECEDENTS		
Consanguinité		oui ☐ non ☐ ND ☐
DDN : mère :	symptomatique : oui ☐ non ☐	
père :	symptomatique : oui ☐ non ☐	
ANTE-NEONATAL		
		PN : TN : PC :
	oui non ND	oui non ND
Hydramnios	☐ ☐ ☐	Hypoglycémies ☐ ☐ ☐
Clarté nucale	☐ ☐ ☐	Hypotonie ☐ ☐ ☐
Accouchement : VB ☐ césarienne ☐ ND ☐		Troubles alimentaires < 1 an ☐ ☐ ☐
		Mauvaise prise pondérale ☐ ☐ ☐
CROISSANCE / DEVELOPPEMENT		
Taille actuelle : (DS) Poids :	(DS)	PC : (DS)
Traitement par la GH	oui ☐ non ☐ ND ☐	Sans objet (SO) ☐
Retard d'âge osseux	oui ☐ non ☐ ND ☐	
Puberté	normale ☐ avancée ☐ retardée ☐ SO ☐	
DYSMORPHIE : Impression globale : sévère ☐ typique ☐ modérée ☐ suspecte ☐		
	oui non ND	oui non ND
Macrocéphalie relative ☐	☐ ☐ ☐	Constriction bitemporale ☐ ☐ ☐
Microcéphalie ☐	☐ ☐ ☐	Bouche large ☐ ☐ ☐
Face triangulaire ☐	☐ ☐ ☐	Lèvres épaisses ☐ ☐ ☐
Hypertélorisme ☐	☐ ☐ ☐	Hyperplasie gingivale ☐ ☐ ☐
FP antimongoloïdes ☐	☐ ☐ ☐	Micrognathie ☐ ☐ ☐
Ptosis ☐	☐ ☐ ☐	Philtrum profond ☐ ☐ ☐
Epicanthus ☐	☐ ☐ ☐	Malimplantation dentaire ☐ ☐ ☐
Rotation post des oreilles ☐	☐ ☐ ☐	Cou court ☐ ☐ ☐
Oreilles épaisses ☐	☐ ☐ ☐	Excès de peau nucale ☐ ☐ ☐
Lobes des oreilles larges ☐	☐ ☐ ☐	Ptérygium colli ☐ ☐ ☐
Implantation basse des oreilles ☐	☐ ☐ ☐	Traits épais ☐ ☐ ☐
Narines antéversées ☐	☐ ☐ ☐	Implantation capillaire basse ☐ ☐ ☐
Front haut ☐	☐ ☐ ☐	Autre ☐ ☐ ☐

DERMATOLOGIE												
			oui	non	ND				oui	non	ND	
Cheveux bouclés	☐	☐	☐	☐		Excès de peau mains/pieds	☐	☐	☐	☐	☐	
Cheveux éparses/cassants	☐	☐	☐	☐		Ichtyose	☐	☐	☐	☐	☐	
Sourcils : normaux ☐ éparses ☐ absents ☐ ND ☐						Tâches café au lait	☐	☐	☐	☐	☐	
Cils : normaux ☐ éparses ☐ absents ☐ ND ☐						Si oui, nombre :						
Hyperkératose palmo-plantaire	☐	☐	☐	☐		Naevi > 10		☐	☐	☐	☐	
Hyperkératose généralisée	☐	☐	☐	☐		Lentigines >100	☐	☐	☐	☐	☐	
Eczéma	☐	☐	☐	☐		Papillomatose		☐	☐	☐	☐	
Plis profonds paumes/plantes	☐	☐	☐	☐		Hémangiome / angiome	☐	☐	☐	☐	☐	
Plages d'hyperpigmentation	☐	☐	☐	☐		Si oui, localisation :						
Peau lâche/hyperélasticité	☐	☐	☐	☐		Ongles dysplasiques		☐	☐	☐	☐	
Peau sèche		☐	☐	☐	☐	Autres :						

CARDIOLOGIE												
			oui	non	ND				oui	non	ND	
Sténose valve pulmonaire	☐	☐	☐	☐		CIV		☐	☐	☐	☐	
Sténose artère pulmonaire	☐	☐	☐	☐		CAV		☐	☐	☐	☐	
Sténose branches AP		☐	☐	☐	☐	Hypertrophie septale isolée	☐	☐	☐	☐	☐	
Insuffisance mitrale		☐	☐	☐	☐	Cardiomyopathie hypertrophique	☐	☐	☐	☐	☐	
Sténose valve aortique	☐	☐	☐	☐		Cardiomyopathie restrictive	☐	☐	☐	☐	☐	
Coarctation de l'aorte		☐	☐	☐	☐	Arythmie	☐	☐	☐	☐	☐	
CIA		☐	☐	☐	☐	Autre :						

MALFORMATIONS												
			oui	non	ND				oui	non	ND	SO
Hyperlaxité des doigts	☐	☐	☐	☐		Cryptorchidie	☐	☐	☐	☐	☐	☐
Phalanges distales larges	☐	☐	☐	☐		Hernie	☐	☐	☐	☐	Autre :	
Clinodactylie		☐	☐	☐	☐							
Pectus excavatum	☐	☐	☐	☐								
Pectus carinatum	☐	☐	☐	☐								
Scoliose	☐	☐	☐	☐								

NEUROLOGIE												
			oui	non	ND	SO			oui	non	ND	SO
Retard à la marche	☐	☐	☐	☐	☐		Traits autistiques	☐	☐	☐	☐	
Si oui, marche à :							Troubles de l'attention	☐	☐	☐	☐	☐ Epilepsie
Retard de langage	☐	☐	☐	☐	☐ Si oui, 1ers			☐	☐	☐	☐	
mots à :							Si oui, type :					
Retard mental : non ☐ léger ☐ modéré ☐ sévère ☐							Nystagmus	☐	☐	☐	☐	
QI :							Imagerie cérébrale :					
Scolarité :												

NEURO SENSORIEL												
			oui	non	ND	SO			oui	non	ND	SO
Strabisme	☐	☐	☐	☐	☐		Déficit auditif	☐	☐	☐	☐	
Myopie	☐	☐	☐	☐	☐		Si oui, type :					
							Voix rauque	☐	☐	☐	☐	

HEMOSTASE				
	oui	non	ND	
Anomalies des facteurs de coagulation ☐	☐	☐		
Si oui, lesquels :				
Thrombopénie / thrombopathie	☐	☐	☐	

HEMATO – ONCOLOGIE				
<i>* en cas de tumeur, merci de joindre les coordonnées de l'oncologue ayant suivi le patient ainsi que toute information à votre disposition sur le typage cytologique et moléculaire de cette tumeur</i>				
	oui	non	ND	
Splénomégalie ☐	☐	☐		Myélodysplasie ☐
Hépatomégalie ☐	☐	☐		Leucémie ☐
Tumeur bénigne ☐	☐	☐		Si oui* : - LMMJ ☐ autre ☐
Si oui* : type, localisation :				(type :)
				- âge au dg :
- âge au dg :				Tumeur solide ☐
				Si oui : - type, localisation :
				- âge au dg :

Remarques :

Merci de joindre le caryotype et l'arbre généalogique si nécessaire

Nom et cachet du Médecin :

Annexe 3: Questionnaire clinique utilisé

WHOQOL-BREF

Date : Nom : Prénom :

CONSIGNE

Les questions suivantes expriment des sentiments sur ce que vous éprouvez actuellement. Aucune réponse n'est juste, elle est avant tout personnelle.

	Très faible	faible	ni faible ni bonne	bonne	très bonne
1 Comment évaluez-vous votre qualité de vie ?	☐	☐	☐	☐	☐

	très insatisfait(e)	insatisfait(e)	ni satisfait(e) ni insatisfait(e)	satisfait(e)	très satisfait(e)
2 Etes-vous satisfait(e) de votre santé ?	☐	☐	☐	☐	☐

	Pas du tout	un peu	modérément	beaucoup	extrêmement
3 La douleur physique vous empêche t'elle de faire ce dont vous avez envie ?	☐	☐	☐	☐	☐
4 Avez-vous besoin d'un traitement médical quotidiennement ?	☐	☐	☐	☐	☐
5 Aimez-vous votre vie ?	☐	☐	☐	☐	☐
6 Estimez-vous que votre vie a du sens ?	☐	☐	☐	☐	☐
7 Etes-vous capable de vous concentrer ?	☐	☐	☐	☐	☐
8 Vous sentez-vous en sécurité dans votre vie quotidienne ?	☐	☐	☐	☐	☐
9 Vivez-vous dans un environnement sain ?	☐	☐	☐	☐	☐
10 Avez-vous assez d'énergie dans votre vie quotidienne ?	☐	☐	☐	☐	☐
11 Acceptez-vous votre apparence physique ?	☐	☐	☐	☐	☐
12 Avez-vous assez d'argent pour satisfaire vos besoins ?	☐	☐	☐	☐	☐
13 Avez-vous accès aux informations nécessaires pour votre vie quotidienne ?	☐	☐	☐	☐	☐
14 Avez-vous souvent l'occasion de pratiquer des loisirs ?	☐	☐	☐	☐	☐

15	Comment arrivez-vous à vous déplacer ?	très difficilement ☐	difficilement ☐	assez facilement ☐	facilement ☐	très facilement ☐
----	--	--	---	--	--	---

16	Etes-vous satisfait(e) de votre sommeil ?	très insatisfait(e) ☐	insatisfait(e) ☐	ni satisfait(e) ni insatisfait(e) ☐	satisfait(e) ☐	très satisfait(e) ☐
17	Etes-vous satisfait(e) de votre capacité à effectuer les tâches de la vie quotidienne ?	☐	☐	☐	☐	☐

18	Etes-vous satisfait(e) de votre capacité à effectuer votre activité professionnelle ?	☐	☐	☐	☐	☐
19	Etes-vous satisfait(e) de vous ?	☐	☐	☐	☐	☐
20	Etes-vous satisfait(e) de vos relations avec les autres ?	☐	☐	☐	☐	☐
21	Etes-vous satisfait(e) de votre vie sexuelle ?	☐	☐	☐	☐	☐
22	Etes-vous satisfait(e) du soutien de vos amis ?	☐	☐	☐	☐	☐
23	Etes-vous satisfait(e) de votre lieu de vie ?	☐	☐	☐	☐	☐
24	Etes-vous satisfait(e) de votre accès aux services de santé ?	☐	☐	☐	☐	☐
25	Etes-vous satisfait(e) de votre moyen de transport ?	☐	☐	☐	☐	☐

26	Avez-vous souvent des sentiments négatifs tels que la mélancolie, le désespoir, l'anxiété ou la dépression ?	jamais ☐	parfois ☐	assez souvent ☐	très souvent ☐	tout le temps ☐
----	--	------------------------------------	-------------------------------------	---	--	---

Vérifiez s'il vous plaît que vous avez répondu à toutes les questions

Merci de votre participation

		2	7	11	15	18	20	21	22	33	35	36	37	38
Données générales	Age	18	34	27	32	22	57	21	20	37	41	18	57	26
	Permis de conduire	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1	0	0	1
	Nombre d'essais		1	1	3	3			1		2		5	1
	Niveau d'étude	1	4	4	3	2	0	0	3	2	4	3	2	3
	Diplôme obtenu	0	8	10	6	3	0	0	3	3	10	2	4	7
	Soutien spécialisé	1	0	0	0	0	1	1	0	1	0	0	0	0
Vécu Maladie	Statut malade	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Connaissance entourage familial	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	0	1
	Connaissance entourage amical	0	1	1	1	1	1	0	0	1	0	0	0	1
	Connaissance entourage professionnel	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	Connaissance entourage scolaire	1		0		1		0	0	1		0		0
W.A.I.S III	Suivi	1	1	1	0	1	1	1	1	0	0	1	0	1
	QI global	61	121	89	79	90	82	53	78	77	103	94	94	78
	QI verbal	58	111	90	80	90	80	48	81	82	102	90	91	75
	QI performance	68	131	89	81	91	89	63	78	75	102	99	98	85
	Indice de Compréhension Verbale	63	111	94	81	90	84	54	86	83	94	99	94	71
	Indice d'Organisation Perceptive	60	128	85	85	90	93	65	73	76	99	99	121	82
	Indice de Mémoire de Travail	62	110	92	84	90	84	50	66	82	113	84	83	86
	Indice de Vitesse de Travail	70	114	94	86	90	86	53	105	86	105	84	100	86
	Complément d'image	7	14	7	7	8	11	5	6	7	11	8	12	8
	Vocabulaire	3	13	9	8	10	6	1	8	3	9	10	10	4
	Code	8	12	10	6	8	8	5	11	7	11	6	9	6
	Similitudes	4	13	8	7	10	8	2	9	9	10	10	10	5
	Cubes	1	15	7	8	7	7	4	4	6	8	13	9	7
	Arithmétique	4	13	12	6	7	6	1	7	11	15	9	9	8
	Matrices	1	14	9	8	11	9	2	6	5	11	9	9	6
	Mémoire des chiffres	3	10	5	7	7	7	2	2	6	12	4	5	8
	Information	3	10	10	4	7	7	4	5	8	8	10	7	5
	Arrangement d'image	7	15	9	7	10	7	1	6	5	11	14	10	12
	Compréhension	3	12	7	8	11	6	1	10	5	11	8	11	5
	Symboles	1	13	8	9	7	7	11	11	8	11	8	9	9
	Séquence L-C	4	12	9	9	8	9	1	9	4	10	9	4	7
	Assemblage d'objets	3	12	4	6	8	6	6	4	6	10	11	11	7

RORSCHACH	R	11	24	14	18	17	16	6	7	11	18	15	11	9
	G%	81,8	29,1	64,2	61,1	63	75	66	42,8	72,7	55,6	60	73	44
	D%	9	50	35,7	38,9	37	25	33	57	27,3	44,4	40	18	56
	F%	54,5	50	57,1	44,4	40	25	33	72,4	45	83,3	33	63,6	44,4
	F+%	16,6	70,8	56,25	62,5	63	0	75	50	40	66,6	80	57,14	62,5
	TRI	1	3	1	2	3	3	3	0	4	1	4	4	4
	FC	0	0	0	1	0	0	0	0	1	1	1	1	0
	RC%	18,8	29,1	43	38,8	34	25	25	14	36	33,3	26,6	36	56
	H%	0	16,6	0	22,2	24	18,75	0	0	18,2	27,8	20	9	22
	A%	81,8	37,5	43	44,4	46	37,5	100	100	27,3	55,5	33,3	36	56
	BAN%	18,8	20,83	28,6	27,8	20	25	50	42,85	9	27,8	20	18,2	33,3
WHOQOL - BREF	Santé physique	89,2	53,5	89,2	92,8	92,8	67,8	82,1	100	75	100	67,8	67,8	85,7
	Santé psychologique	83,3	62,5	70,8	58,3	70,8	70,8	79,2	95,8	79,2	95,8	70,8	58,3	95,8
	Relation sociale	91,7	41,6	66,7	100	83,3	91,6	75	100	83,3	83,3	41,6	75	83,3
	Environnement	65,3	59,3	71,9	56,2	81,2	68,7	68,7	93,7	78,1	78,1	68,7	71,9	81,2
	Item Santé	100	50	75	75	75	75	75	100	75	100	75	75	75
	Item Qualité de vie	100	50	75	50	100	75	100	100	75	100	75	75	100
	Qualité de vie	102	77,5	96,9	93,2	102	83,2	97,8	117,2	98,8	110,7	86,8	89,5	98,7
SAS-SR	Travail	1,67	1,83	1,16	1,83	1,33	1,33	1,5	1,17	1	1	1,33	1,17	1,33
	Vie sociale - Loisirs	1,82	2,22	1,54	1,63	1,55	1,88	1,77	1,73	2,33	2	1,44	1,55	1,64
	Famille	2,25	2,5	2,13	2,13	1,63	1,5	1,25	1,25	2,25	1,38	1,62	1,38	2,38
	Vie Conjugale		2,44				1,89			2,11	1		1,25	
	Enfants		1,5		1,5		1				1,25		1,25	
	Foyer familial		2		2,7		1,33			2	1,33		1,25	
	Situation matérielle	1	1	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
	Score Global	1,85	2,15	1,62	1,88	1,54	1,57	1,5	1,42	1,97	1,35	1,46	1,36	1,77

RORSCHACH : R=nombre de réponse, G=réponse localisée dans la globalité de la planche, D=réponse localisée dans un détail de la planche, F=déterminant formel de la réponse, F+=qualité du déterminant formel, TRI=type de résonnance intime, FC= formule complémentaire, RC=nombre de réponses couleur, H=contenu humain des réponses, A=contenu animalier des réponses, BAN=réponses banales
Les sujets apparentés apparaissent en grisés sur le tableau.

Annexe 5: Données psychologiques de la série adulte

		0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Données générales	Permis de conduire	Obtenu	Non obtenu									
	Niveau d'étude	Ecole primaire	Collège	CAP, BEP	Lycée	Etudes supérieures						
	Diplôme obtenu	Aucun	Certificat d'études primaires	B.E.P.C	CAP, BEP	Brevet professionnel	Brevet de technicien	Baccalauréat professionnel	Baccalauréat général et technologique	Diplôme universitaire 1er cycle	Diplôme Universitaire 2ème cycle	Diplôme universitaire 3ème cycle
	Soutien spécialisé	Aucun	A bénéficié									
Vécu Maladie	Statut malade	Ne se considère pas malade	Se considère malade									
	Connaissance entourage familial	Non	Oui									
	Connaissance entourage amical	Non	Oui									
	Connaissance entourage professionnel	Non	Oui									
	Connaissance entourage scolaire	Non	Oui									
	Suivi	Non	En cours									
RORSCHACH	TRI	Coarté pur	Coartatif	Ambiéqual	Extratensif	Introversif						
	FC	Sens opposé TRI	Sens identique au TRI									

Annexe 6: Système de cotation utilisé pour les données psychologiques

VU

NANCY, le 5 septembre 2009
Le Président de Thèse

NANCY, le 8 septembre 2009
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur B. LEHEUP

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, 11 septembre 2009

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKISON

CONTENU DU CD-ROM D'ACCOMPAGNEMENT

SYNDROME DE NOONAN ET APPARENTES

**ETUDE CLINIQUE ET MOLECULAIRE DE 51 ENFANTS ET
ADULTES PRIS EN CHARGE AU CENTRE DE REFERENCE
« ANOMALIES DE DEVELOPPEMENT » DE NANCY**

Patient	DDN	Sexe	Diagnostic clinique	Gène	Mutation	Exon	Age au diagnostic (M)	Age diagnostic cas index (M)	CSG	DDN mère	DDN père	Remarques
1	11/02/87	F	Noonan	PTPN11	A1510G (Met504Val)	13	132	132	N	08/05/60	12/09/58	
2	18/04/90	M	Noonan	PTPN11	G1507C (Gly503Arg)	13	72	72	N	19/10/60	10/07/34	
3	24/08/00	F	CFC	MEK1	G199A (Asp67Asn)	2	11	11	N	03/09/68	11/06/62	
4	11/09/91	M	Noonan	PTPN11	A188G (Tyr63Cys)	3	96	96	N	22/09/60	13/01/48	
5	02/10/01	M	Noonan	PTPN11	A182G (Asp61Gly)	3	18	18	N	29/04/72	03/04/53	
6	18/06/03	F	Noonan	PTPN11	A166G (Ile56Val)	3	10	10	N	23/04/74	08/02/75	
7	23/04/74	F	Noonan	PTPN11	A166G (Ile56Val)	3	372		N	20/11/34	21/11/32	
8	04/07/89	F	Noonan	PTPN11	A1510G (Met504Val)	13	6	6	N	01/10/52	ND	
9	27/05/05	M	Noonan	RAF1	C781G (Pro261Ala)	7	17	17	N	09/11/77	06/12/74	
10	26/10/94	F	Noonan	PTPN11	A1510G (Met504Val)	13	116	116	ND	ND	ND	
11	11/03/81	M	Noonan	PTPN11	A236G (Gln79Pro)	3	48	48	N	1953	1951	
12	14/09/04	M	Noonan	PTPN11	A922G (Asn308Asp)	8	2	2	N	29/07/73	11/09/72	
13	20/03/99	M	Noonan	PTPN11	G1507C (Gly503Arg)	13	55	55	N	05/01/74	01/03/63	
14	07/11/89	M	Noonan	PTPN11	C1471T (Pro491Ser)	13	135	135	N	31/12/54	10/01/44	
15	16/12/76	F	Noonan	PTPN11	T854C (Phe285Ser)	8	336		N	24/08/58	12/01/55	
16	17/04/03	M	Noonan	PTPN11	T854C (Phe285Ser)	8	27	27	N	16/12/76	11/06/70	
17	11/05/04	M	Noonan	PTPN11	A1510G (Met504Val)	13	1	1	N	27/09/76	ND	Anasarque fœtal et néo-natal, chylothorax bilatéral, hypothyroïdie, IRA anurique, CMH obstructive - DECES à un mois de vie
18	02/02/87	F	Noonan	SOS1	T1310C (Ile 436 Thr)	11	120	120	N	12/01/66	21/11/58	
19	23/04/84	M	Noonan	PTPN11	G214T (Ala72Ser)	3	ND	ND	N	22/04/51	22/07/51	
20	22/04/51	F	Noonan	PTPN11	G214T (Ala72Ser)	3	624		ND	25/10/26	16/05/25	
21	11/03/87	F	Noonan	PTPN11	G214T (Ala72Ser)	3	ND	ND	N	22/04/51	22/07/51	
22	19/06/88	M	Noonan	PTPN11	T184G (Tyr62Asp)	3	9	9	N	17/01/56	21/05/54	Translocation (3; 22) héritée de la mère
23	11/09/01	M	CFC	BRAF	G1390C (Gly464Arg)	11	6	6	N	15/02/63	03/08/56	
24	16/06/99	M	Noonan	SOS1	G1656 C (Arg552Ser)	11	72	72	N	12/02/64	09/06/60	
25	30/01/02	F	Noonan	SOS1	G1655C (Arg552Thr)	11	0	0	N	26/04/74	ND	1 enfant décédé à 6h de vie (probable SN), défaillance multiviscérale
26	12/10/00	M	Noonan	SOS1	G1655C (Arg552Thr)	11	11	11	N	26/04/74	ND	
27	26/04/74	F	Noonan	SOS1	G1655C (Arg552Thr)	11	329		ND	ND	ND	
28	23/11/98	M	Noonan	PTPN11	C1472A (Pro491His)	13	6	6	N	10/12/69	03/03/69	
29	29/05/06	M	CFC	BRAF	A770G (Gln257Arg)	6	1	1	N	08/06/81	ND	
30	25/12/07	F	Noonan	PTPN11	A923G (Asn308Ser)	8	7	7	N	24/11/76	18/07/78	
31	10/10/94	M	CFC	BRAF	A770G (Gln257Arg)	6	11	11	N	1960	1957	
32	21/04/93	M	Noonan	PTPN11	A922G (Asn308Asp)	8	72	72	N	11/02/65	10/08/67	
33	16/10/71	M	Noonan	SOS1	T1310C (Ile437Thr)	11	24	24	N	19/04/41	16/02/31	
34	22/05/04	M	Noonan	SOS1	T1310C (Ile437Thr)	11	6	6	N	23/11/68	26/01/68	
35	26/01/68	M	Noonan	SOS1	T1310C (Ile437Thr)	11	432		N	19/04/41	16/02/31	Oligospermie
36	04/09/90	M	Noonan	PTPN11	A1529C (Gln510Pro)	13	15	15	N	23/03/51	24/12/48	
37	23/03/51	F	Noonan	PTPN11	A1529C (Gln510Pro)	13	492		N	1925	ND	
38	05/09/82	M	Noonan	PTPN11	A922G (Asn308Asp)	8	6	6	N	1958	1947	Thyroïdite de Hashimoto
39	21/09/02	F	Noonan	PTPN11	A922G (Asn308Asp)	8	3	3	N	11/04/73	20/11/63	
40	19/08/94	M	Noonan	PTPN11	A922G (Asn308Asp)	8	ND	ND	N	22/10/71	29/05/63	
41	06/11/79	F	LEOPARD	PTPN11	A1517C (Gln506Pro)	13	36	36	N	08/03/52	13/05/41	Thyroïdite de Hashimoto
42	12/07/05	F	Noonan	PTPN11	C1403T (Thr468Met)	12	20	20	N	04/05/72	06/11/70	
43	23/06/03	M	Noonan	PTPN11	C1403T (Thr468Met)	12	45	45	N	04/05/72	06/11/70	
44	04/05/72	F	Noonan	PTPN11	C1403T (Thr468Met)	12	420		N	ND	ND	
45	06/02/97	M	CFC	BRAF	A1502 (Glu501Gly)	12	21	21	N	ND	ND	
46	08/11/94	M	Noonan	PTPN11	A922G (Asn308Asp)	8	ND	ND	N	04/07/69	21/12/65	
47	05/02/98	F	Noonan	PTPN11	T183G (Asp61Glu)	3	6	6	N	28/08/68	19/07/64	
48	22/07/04	M	Noonan	PTPN11	A922G (Asn308Asp)	8	15	15	N	18/04/69	17/09/58	
49	07/04/97	M	Noonan	PTPN11	A188G (Tyr63Cys)	3	120	120	N	07/06/59	22/11/53	
50	31/07/99	M	Noonan	PTPN11	G417T (Glu139Asp)	4	6	6	N	21/03/70	23/05/68	
51	25/11/86	F	Noonan	MEK2	C655G (Leu 219 Val)	6	72	72	N	14/06/63	13/07/62	

Dg=diagnostic, DDN=date de naissance, M=mois, O=oui, N=non, ND=non déterminé, CSG=consanguinité, IRA=insuffisance rénale aigüe, CMH=cardiomyopathie hypertrophique

Annexe 7: Données générales relatives à chaque patient

Patient	Terme (SA)	Hydramnios	Clarté nucale	PN (g)	TN (cm)	PCN (cm)	Accouchement	Hypoglycémies	Hypotonie	TA <1an	MPP
1	39	N	N	3220	49	32	VB	ND	ND	N	ND
2	ND	N	N	3250	49	33,5	VB	N	N	O	O
3	39	N	N	3700	49	36	VB	N	N	N	O
4	39	N	N	3200	49	32	ND	N	N	O	N
5	41	N	N	3530	51	34	VB	ND	O	O	ND
6	40,5	N	N	3070	46,5	35	VB	N	O	O	O
7	40	N	ND	3400	49,5	ND	VB	N	N	N	N
8	31	O	ND	1300	ND	30	VB	N	N	N	O
9	41,5	N	N	ND	ND	ND	Césarienne	N	O	O	O
10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	41	ND	ND	3060	47	34,5	ND	ND	ND	N	ND
12	37	N	N	5100	51	38	Césarienne	ND	ND	N	ND
13	39	O	N	2880	49	31	Césarienne	N	N	N	N
14	37	N	N	4100	50	34,5	VB	O	O	O	O
15	40	ND	ND	3200	52	ND	VB	N	N	N	N
16	37	N	N	2660	46	31	Césarienne	N	N	O	O
17	35	O	ND	3140	ND	31,5	VB	ND	ND	O	ND
18	39	O	N	3190	47	35,5	VB	N	N	N	N
19	ND	ND	ND	2900	49	34	Césarienne	ND	ND	N	ND
20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	VB	ND	ND	O	O
21	36	N	N	2300	ND	33	Césarienne	ND	O	O	ND
22	41	N	N	3850	51	33,5	VB	N	N	O	O
23	36	O	O	1600	45	35	Césarienne	N	O	O	N
24	ND	O	O	ND	ND	ND	VB	N	N	O	N
25	38	O	N	3280	47,5	35	Césarienne	N	O	N	N
26	36	O	ND	3190	49,5	35	Césarienne	N	N	N	N
27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
28	39	O	N	3360	49	35	VB	O	O	O	O
29	36	O	O	3540	51	34,5	VB	N	O	O	O
30	38	O	N	3080	47	32	VB	N	O	N	O
31	39	O	N	3840	50	36,5	VB	N	O	O	O
32	40	N	ND	3910	49,5	36,5	Césarienne	N	O	O	O
33	ND	ND	ND	4300	ND	ND	VB	ND	ND	ND	ND
34	38	O	O	3820	50	34,5	ND	ND	ND	N	ND
35	41	ND	ND	4200	50	ND	VB	N	N	N	N
36	39	N	ND	3740	51	37	VB	ND	ND	N	ND
37	40	N	N	2700	47	ND	VB	N	N	N	N
38	40	N	ND	2850	47	32	VB	N	N	N	N
39	39	N	N	2930	46	32	ND	N	N	N	N
40	39,5	N	N	3680	50	33,5	VB	N	N	N	N
41	ND	ND	ND	3800	47	37	Césarienne	ND	ND	ND	ND
42	37	O	O	3750	50	36,5	Césarienne	N	N	N	N
43	41	N	N	3520	50	37	Césarienne	N	N	N	N
44	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
45	39	O	N	3170	47	35	VB	N	N	N	N
46	40	N	N	3940	48,5	34	VB	N	N	N	N
47	38	N	N	2900	49	32	ND	ND	O	O	ND
48	39	N	N	3350	48	34	VB	N	N	O	N
49	38	N	N	3750	49,5	37	VB	N	O	O	O
50	37	O	N	2855	48	34	Césarienne	ND	O	O	ND
51	40	N	N	2930	47	34	VB	N	N	O	N

SA=semaines d'aménorrhée, TN=taille de naissance, PN=poids de naissance, PCN=périmètre crânien de naissance, VB=voie basse, TA=troubles alimentaires, MPP=mauvaise prise pondérale

Annexe 8: Données anté et néonatales relatives à chaque patient

Patient	Date ex clinique	Taille (DS)	Poids (DS)	PC (DS)	Ttt GH	Retard AO	1ères règles (M)	Puberté	Taille finale (cm)
1	16/10/02	-2,78	-2,93	-3,41	N	O	209	R	154,9
2	24/10/08	-4,05	-3,1	-4,5	N	ND		R	150,5
3	18/04/05	-2,28	-1,02	1,12	N	N	SO	SO	SO
4	29/09/03	-3,2	-2,15	-2,57	ND	O		R	SO
5	29/11/04	-1,79	-0,41	-2,65	N	ND		SO	SO
6	10/09/07	-1,19	-0,9	-1,23	N	ND	SO	SO	SO
7	24/03/09	-0,23	-1	-0,5	N	ND	156	N	162
8	20/03/02	-2,94	-2,08	-1,71	O	O	201	R	156,9
9	08/10/07	-2,1	-7,47	2,8	N	ND		SO	SO
10	07/11/07	-3,5	-2,4	-2,8	O	O	ND	A	SO
11	26/03/01	-2,1	-1,49	ND	O	O		R	163
12	12/11/04	0,2	2	1,5	N	ND		SO	SO
13	27/02/08	-2,57	-0,69	-1,9	O	O		SO	SO
14	02/03/01	-1,22	-1,79	-2,07	N	N		N	ND
15	11/07/09	0,33	2,5	-0,5	N	ND	180	R	165
16	25/07/05	-0,94	-2,02	-2,75	SO	ND		SO	SO
17	ND	ND	ND	ND	SO	SO		SO	SO
18	10/09/03	-3,68	0,77	0,37	O	N	174	R	144
19	06/07/02	-1,8	-1,86	-0,95	N	O		N	163,8
20	01/11/03	-1,75	0,32	ND	N	ND	168	R	153,5
21	25/01/02	-3,48	-3,29	-3,58	N	O	186	R	145,2
22	06/08/08	-1,85	-1,75	-2,5	N	N		R	164,1
23	11/04/05	-3,9	-2,73	-1,16	N	ND		SO	SO
24	17/04/07	-1,12	-0,34	0,3	N	ND		SO	SO
25	06/06/06	-2,5	-2	-0,31	N	ND	SO	SO	SO
26	06/06/06	-1,25	-1	-0,6	N	ND		SO	SO
27	06/06/06	-2,4	ND	ND	N	ND	216	R	150
28	10/12/07	-2,1	-1,05	-0,46	N	O		SO	SO
29	31/08/07	-2,5	0	1	SO	ND		SO	SO
30	29/07/08	-2,5	-2	-1,7	N	ND	SO	SO	SO
31	19/09/01	-1,5	0	3,5	N	N		ND	SO
32	29/11/06	-2,9	-1,5	-2,7	O	ND		R	SO
33	08/03/08	-2,53	0,07	-0,21	N	ND		N	160,1
34	29/06/06	-1,3	-1,7	-1	N	ND		SO	SO
35	25/06/09	-1,2	-0,2	2,5	N	ND		N	168
36	05/10/02	-0,64	-0,77	0,62	ND	ND		SO	ND
37	20/02/09	-0,77	-1,4	-1,23	N	ND	150	N	159
38	25/02/08	-2,97	-1,35	-1,29	N	O		N	157,5
39	30/01/07	0,2	0,1	-1,5	N	N	SO	SO	SO
40	31/01/07	-2,5	-0,76	ND	N	O		R	SO
41	22/01/05	-3,14	1,55	-0,46	N	ND	204	R	145,7
42	27/08/07	-0,18	0,6	2	N	ND	SO	SO	SO
43	27/08/07	-0,27	-0,45	1	N	N		SO	SO
44	01/03/07	0,3	ND	ND	N	ND	ND	ND	165
45	14/12/07	-0,4	-0,29	0,55	N	ND		SO	SO
46	05/03/08	-1,53	-1,34	-2,45	O	O		R	SO
47	23/12/02	-2,39	-2,09	-3,62	N	O	SO	SO	SO
48	26/03/07	-0,07	-1,13	-1,06	N	ND		SO	SO
49	07/07/07	0	-1,32	-0,69	N	ND		SO	SO
50	25/08/04	-4,14	-3	-2,08	N	ND		SO	SO
51	17/03/08	-2,82	-0,9	-1,77	O	N	156	N	147,5

DS=déviati n standard, ttt GH=traitement par hormone de croissance, O=oui, N=non,
ND=non déterminé, SO=sans objet, R=retard e, A=avanc e, No=normale

Annexe 9: Données concernant la croissance et la puberté relatives   chaque patient

Patient	Impression globale	Macrocéphalie relative	Microcéphalie	Face triangulaire	Hypertélorisme/télécanthus	FPAM	Ptosis	Epicanthus	Rotation post oreilles	Oreilles épaisses	Lobes oreilles larges	Implantation basse oreilles	Narines antéversées	Front haut	Constriction bitemporale	Bouche large	Lèvres épaisses	Hyperplasie gingivale	Micrognathie	Philtrum profond	MD	Cou court	Excès peau nucale	Ptérygium colli	Traits épais	ICB	Autre
1	Modérée	N	O	O	N	N	N	O	O	O	N	O	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	O	
2	Modérée	N	O	O	O	O	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	O	N	O	N	N	N	N	N	Racine nez large
3	Modérée	N	N	N	O	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Bosses frontales saillantes
4	Typique	N	O	O	O	N	O	O	O	O	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O	O	N	ND	ND	O	ND	ND	Arc de cupidon marqué
5	Typique	N	O	O	O	O	N	O	O	O	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O	ND	N	O	N	N	ND	ND	Cou large
6	Typique	N	N	O	O	O	O	O	O	N	N	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O	O	ND	ND	O	N	ND	ND	
7	Modérée	N	N	O	ND	O	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O	ND	N	ND	ND	ND	ND	ND	
8	Typique	N	N	O	O	N	O	O	O	N	O	O	O	N	N	N	N	N	O	N	N	O	O	N	N	N	
9	Typique	O	N	N	O	O	O	N	O	O	N	O	N	O	N	O	N	N	N	N	ND	O	O	N	N	N	
10	Modérée	N	O	O	N	N	N	ND	O	O	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O	O	O	ND	N	N	ND	ND	
11	Typique	ND	ND	O	O	N	O	O	O	ND	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O	N	O	ND	N	N	ND	O	
12	Suspecte	N	N	N	N	N	N	ND	O	O	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	O	ND	ND	O	N	ND	O	Arc de cupidon marqué
13	Typique	N	N	O	O	O	N	N	N	N	O	O	N	N	N	N	O	N	N	O	N	O	N	N	N	O	Philtrum profond
14	Typique	N	N	O	O	O	O	N	O	O	O	O	O	N	N	N	O	ND	N	O	ND	N	N	N	O	O	Palais ogival, arc de cupidon marqué
15	Modérée	N	N	O	O	O	O	N	N	N	O	O	N	N	N	N	O	N	N	O	N	O	N	N	N	O	Cou large
16	Modérée	N	N	O	O	O	O	O	O	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	O	N	N	
17	Typique	N	O	O	O	O	N	N	N	O	ND	O	ND	O	N	N	N	ND	O	ND	ND	O	ND	N	ND	ND	
18	Typique	N	N	N	N	N	O	N	O	O	N	O	O	O	N	O	N	N	N	N	N	O	N	N	O	O	
19	Modérée	N	N	O	O	N	N	ND	N	N	ND	O	ND	O	ND	ND	ND	ND	O	N	N	ND	N	N	ND	ND	
20	Typique	ND	ND	ND	O	O	ND	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	O	N	ND	ND	ND	ND	ND	
21	Typique	N	O	O	O	O	O	N	O	N	N	O	N	O	N	N	N	N	O	O	N	N	N	N	N	O	Palais étroit, fente palatine
22	Typique	N	O	N	O	O	O	O	O	O	O	O	N	N	N	N	O	N	N	O	N	O	N	N	O	O	Cou large
23	Sévère	O	N	O	O	O	O	O	O	O	O	O	N	N	N	N	O	N	O	N	N	O	O	N	O	O	
24	Typique	O	N	O	O	N	O	O	O	O	O	O	O	N	O	N	O	O	O	O	O	O	O	O	N	O	Palais étroit
25	Typique	N	N	O	O	N	N	ND	O	N	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	ND	O	N	N	ND	Palais ogival
26	Typique	N	N	N	ND	O	O	ND	O	O	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	O	N	ND	N	N	ND	ND	Palais ogival
27	Sévère	ND	ND	O	O	O	O	ND	O	N	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O	O	ND	N	N	ND	ND	Palais étroit
28	Typique	O	N	O	N	O	N	N	O	O	N	O	N	N	N	N	O	N	N	N	O	N	O	N	N	N	
29	Sévère	O	N	N	O	N	N	N	O	O	O	O	O	N	N	O	N	N	O	N	ND	O	O	N	O	O	
30	Typique	N	N	O	N	O	O	N	O	N	N	O	N	N	O	N	N	N	N	N	SO	N	N	N	N	N	
31	Sévère	O	N	O	O	O	ND	O	O	O	O	O	O	ND	N	O	O	O	O	N	N	O	O	ND	O	ND	Palis ogival
32	Typique	N	O	O	N	O	O	O	O	N	O	O	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	O	
33	Typique	N	N	O	N	O	O	N	O	O	O	O	N	N	N	O	O	N	O	N	N	O	O	O	O	O	
34	Typique	N	N	O	O	O	O	ND	O	O	O	O	O	N	N	N	O	N	ND	O	O	ND	O	O	N	O	O
35	Modérée	O	N	O	N	N	O	N	N	O	O	N	N	N	N	O	N	N	O	O	N	O	N	O	O	O	
36	Modérée	N	N	O	N	N	O	N	O	N	N	O	N	N	N	N	O	N	O	N	N	N	N	N	N	O	Arc de cupidon marqué, palais étroit
37	Modérée	N	N	N	N	O	N	N	O	O	O	O	N	O	N	N	O	N	N	O	N	O	N	N	N	O	Palais ogival
38	Typique	N	N	O	N	O	N	N	O	O	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	ND	N	N	N	N	N	
39	Modérée	N	N	N	O	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
40	Typique	N	N	O	N	N	O	O	N	O	N	N	N	N	N	N	O	N	O	O	N	N	N	N	N	N	
41	Typique	N	N	N	O	O	O	N	O	O	O	O	O	N	N	N	O	N	O	O	O	O	N	N	O	ND	
42	Typique	O	N	O	O	O	N	O	O	O	O	O	N	O	O	N	O	N	N	O	N	N	O	N	N	N	
43	Typique	N	N	O	N	O	N	N	N	O	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	
44	Suspecte	N	N	O	N	O	N	N	N	O	O	O	N	N	N	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
45	Typique	O	N	O	O	ND	ND	ND	O	O	O	N	N	N	O	N	O	O	O	N	O	O	N	N	N	O	
46	Typique	N	N	O	O	O	N	O	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	Luette bifide
47	Typique	N	O	O	O	O	O	O	O	O	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	O	O	O	ND	O	
48	Typique	N	N	O	O	O	O	O	N	N	N	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	ND	O	N	ND	ND	Palais étroit, arc cupidon marqué
49	Modérée	N	N	N	N	N	N	N	O	N	O	O	O	N	N	O	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	Palais étroit
50	Typique	N	N	O	O	O	O	O	O	N	O	O	O	N	ND	N	N	ND	O	O	O	O	O	O	N	N	Arc de cupidon marquée, palais ogival
51	Sévère	N	N	O	O	O	N	O	N	O	O	O	N	N	N	N	N	O	O	N	N	O	N	N	N	O	Palais ogival

FP=fentes palpébrales anti-mongoloïdes, MD=malimplantation dentaire, ICB =implantation capillaire basse

Annexe 10: Données morphologiques relatives à chaque patient

Patient	Cheveux bouclés	Cheveux éparses/ cassants	Sourcils	Cils	HPP	HG	Eczéma	Plis profonds paumes/ plantes	Plages d' hyper pigmentation	Peau lâche/ hyperélasticité	Peau sèche	Excès peau mains/pieds	Ichtyose	Tâches café au lait	Naevi >10	Lentignes >100	Papillomatose	Hémangiome /Angiome	Ongles dysplasiques
1	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N
2	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O
3	N	O	Normaux	Normaux	N	N	O	N	N	O	O	N	N	N	N	N	N	O	N
4	O	N	Normaux	ND	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	N	ND	ND
5	O	N	Normaux	Normaux	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	ND	ND	ND
6	N	N	Normaux	Normaux	N	N	O	ND	ND	ND	O	ND	ND	ND	O	N	ND	N	O
7	N	ND	ND	ND	ND	N	O	O	N	O	O	ND	ND	O (1)	O	ND	ND	ND	O
8	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N
9	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
10	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
11	O	N	ND	ND	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	ND	ND	ND
12	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
13	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N
14	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	ND	ND
15	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	O	N	N	N	N
16	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	O	N	N	O (4)	ND	N	N	N	N
17	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
18	O	O	Eparses	Eparses	N	N	N	N	O	O	N	O	N	O (1)	O	O	N	N	N
19	N	N	ND	ND	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	ND	ND
20	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	ND	ND	ND	N	ND	ND	N	N	N	N	N	N
21	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	ND	ND	N	ND	ND	N	N	N	N	N	N
22	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	O	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N
23	O	O	Absents	Eparses	N	N	N	O	N	O	O	N	N	N	O	N	N	O	N
24	O	N	Eparses	Normaux	N	N	N	O	N	O	N	O	N	O (1)	N	N	N	N	N
25	N	ND	ND	ND	N	N	ND	ND	ND	O	ND	ND	ND	ND	N	N	N	ND	O
26	N	O	ND	ND	N	N	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	ND	O
27	N	N	ND	ND	N	N	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	ND	ND
28	N	N	Eparses	Normaux	N	N	O	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N
29	O	O	Eparses	Normaux	N	N	N	O	N	O	N	O	N	N	O	ND	N	N	O
30	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
31	O	O	Eparses	Eparses	N	N	N	O	N	O	ND	O	ND	N	O	N	N	N	N
32	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N
33	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N
34	O	ND	ND	ND	N	N	ND	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	ND	ND	O	ND
35	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N
36	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O (5)	O	O	N	N	N
37	N	N	Eparses	Eparses	N	N	N	N	O	N	O	N	N	O (1)	O	O	N	N	O
38	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N
39	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O (1)	N	N	N	N	N
40	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	N	N	O	N	O	N	N	N	N	N	N	N
41	O	N	Normaux	Normaux	O	N	N	ND	N	ND	ND	ND	ND	O	ND	O	N	N	N
42	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	O	N	O	N	O	N	N	N	N	N	N	N
43	O	N	Normaux	Normaux	N	N	N	ND	N	ND	N	ND	N	N	N	N	N	N	N
44	O	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	O (1)	ND	O	ND	ND	ND
45	O	O	ND	ND	O	O	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	O	O
46	N	N	ND	ND	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N
47	N	N	Normaux	Normaux	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	N	O	ND
48	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
49	N	N	Normaux	Normaux	N	N	N	O	N	O	N	O	N	N	N	N	N	N	N
50	N	N	ND	ND	N	N	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	N	ND	ND
51	N	N	Normaux	Normaux	N	N	ND	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N

HPP=hyperkératose palmo-plantaire, HG=hyperkératose généralisée

Annexe 11: Données dermatologiques relatives à chaque patient

Patient	Sténose valve pulmonaire	Sténose artère pulmonaire	Sténose branches AP	Insuffisance mitrale	Sténose valve AO	Coarctation AO	CIA	CIV	CAV	Hypertrophie septale isolée	CMH	Cardiomyopathie restrictive	Arythmie	Autre
1	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	Bicuspidie aortique
2	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	BBD incomplet, hemibloc anterieur G, valve pulmonaire dysplasique
3	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	
4	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	Hemibloc ant G
5	N	N	N	N	N	O	O	N	N	N	O	N	N	BBD incomplet, valvuopathie mitrale et AO
6	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Valves dysplasiques
7	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
8	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	
9	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	O	Discète dysplasie mitrale et tricuspide, TDR supraventriculaires période néonatale
10	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	
11	O	O	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	Hémibloc antérieur G
12	O	O	N	N	O	N	N	N	N	N	O	N	N	Dysplasie valvulaire AO, mitrale et tricuspide
13	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
14	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Dysplasie mitrale
15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
16	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
17	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	CMH obstructive
18	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Dysplasie valvulaire mitrale
19	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	BBD incomplet, valve pulmonaire dysplasique
20	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	BBD incomplet
21	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Dysplasie valvulaire mitrale
22	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
23	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	Valve dysplasique
24	O	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	
25	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	Dysplasie valve pulmonaire, BBD incomplet, insuffisance pulmonaire grade 1, FO
26	O	N	N	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Dysplasie valve pulmonaire, BBD incomplet, insuffisance pulmonaire grade 1, FO
27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	
28	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
29	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	O	N	N	Valve pulmonaire épaisse
30	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Canal artériel
31	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	O	Dysplasie pulmonaire et AO, sténose valvulaire et supravalvulaire, HSA
32	O	N	N	N	N	N	O	N	N	O	N	N	N	
33	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	O	N	N	
34	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Dysplasie valvulaire pulmonaire
35	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
36	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
37	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
38	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	
39	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Valve dysplasique
40	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	Dysplasie valvulaire mitrale et AO
41	O	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	Dysplasie valve pulmonaire
42	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	O	N	N	Hypertrophie septale asymétrique
43	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	Hypertrophie septale asymétrique
44	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	
45	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	Dysplasie mitrale
46	N	N	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	Dysplasie valvulaire pulmonaire
47	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	Valve pulmonaire dysplasique
48	O	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	
49	N	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	O	BBD incomplet
50	N	N	N	N	N	N	O	N	N	N	N	N	N	
51	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	N	

Annexe 12: Données cardiologiques relatives à chaque patient

Patient	Hyperlaxité doigts	Phalanges distales larges	Clinodactylie	Pectus excavatum	Pectus carinatum	Scoliose	Cryptorchidie/ Ectopie	Hernie	Autre
1	O	N	N	N	N	N	SO	N	
2	O	N	N	O	N	N	O	N	
3	N	N	N	N	N	N	SO	N	
4	N	N	N	O	O	N	N	N	Pied bot G
5	N	N	N	N	N	N	O	ND	
6	O	ND	ND	O	ND	O	SO	O	Pieds bots valgus
7	N	ND	O	O	O	O	SO	N	
8	N	N	N	N	O	N	SO	O	Fente palatine, pied creux varus G
9	ND	N	N	N	N	N	O	O	
10	ND	ND	ND	N	O	ND	SO	N	Hydronéphrose G
11	O	ND	ND	O	N	N	O	O	
12	N	N	N	N	N	ND	N	ND	
13	O	N	N	O	N	O	N	N	
14	ND	ND	N	N	N	ND	O	N	
15	N	N	O	N	N	N	SO	N	
16	O	N	N	N	N	N	N	N	
17	ND	ND	ND	N	N	ND	ND	ND	Rein unique sigmoïde D, colobome irien et rétinien D
18	O	N	N	O	N	N	SO	N	
19	N	ND	ND	ND	ND	N	O	ND	
20	N	ND	ND	N	N	N	SO	N	
21	N	N	N	N	N	O	SO	N	Fente palatine, pieds plats valgus
22	O	O	N	O	N	N	O	N	
23	O	N	N	N	N	O	O	N	
24	O	N	N	O	N	N	O	N	
25	O	ND	ND	O	ND	ND	SO	ND	
26	ND	ND	ND	O	ND	N	N	ND	Urérohydronéphrose G
27	O	ND	ND	O	O	O	SO	ND	Duplicité rénale D
28	O	N	N	N	N	N	O	N	Atrophie testiculaire G
29	O	O	N	N	N	ND	O	N	
30	O	N	N	N	N	N	SO	N	
31	O	O	N	O	N	N	O	O	Syndrome de jonction pyélo-urétérale à D, pyélectasie, mésentère commun
32	N	N	N	N	O	N	O	N	Mamelon surnuméraire D
33	N	N	O	N	N	N	O	N	
34	ND	O	ND	O	ND	ND	O	ND	Pyélectasie G, hypotonie D
35	N	O	N	O	N	N	O	N	
36	O	N	O	N	N	N	O	N	
37	N	O	N	N	N	O	SO	N	
38	N	N	N	N	N	O	O	N	
39	N	N	N	N	N	N	SO	ND	
40	O	O	N	N	N	N	N	O	
41	O	ND	ND	O	N	ND	SO	N	
42	O	N	N	N	N	N	SO	N	
43	ND	ND	ND	N	N	N	N	N	
44	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SO	ND	
45	O	N	N	O	N	N	O	ND	Amincissement P3 des 2 index
46	N	N	N	O	N	N	O	O	Luette bifide, verge enfouie, syndrome obstructif et apnées nocturnes
47	N	ND	ND	O	O	N	SO	ND	
48	O	ND	ND	N	N	N	O	N	Rein en fer à cheval
49	O	N	O	N	N	N	O	N	
50	ND	N	O	N	O	ND	N	N	
51	N	N	O	O	O	O	SO	N	

Annexe 13: Malformations associées relatives à chaque patient

Patient	Tenue assis (M)	Retard marche	Age marche (M)	Retard / Difficultés langage	Age 1ers mots (M)	Traits autistiques	Troubles de l'attention	Epilepsie	Nystagmus	Education spécialisée
1	6	N	17	N	18	N	O	N	N	O
2	ND	N	16	N	12	N	ND	N	N	O
3	ND	N	15	N	14	N	N	N	N	ND
4	9	O	19	N	9	N	N	N	N	N
5	10	O	21	O	17	ND	ND	N	ND	O
6	12	O	21	O	12	N	N	N	ND	SO
7	ND	N	18	N	ND	N	N	N	N	N
8	11	O	19	N	11	N	N	N	N	N
9	7	N	18	N	ND	SO	SO	N	ND	SO
10	ND	ND	ND	ND	ND	N	N	N	N	O
11	ND	N	12	N	ND	N	N	N	ND	N
12	ND	SO	ND	SO	SO	SO	SO	N	N	SO
13	9	N	14	O	ND	N	O	N	N	N
14	ND	N	13	N	ND	N	N	N	N	N
15	ND	N	18	N	ND	N	N	N	N	N
16	12	N	14	O	24	N	O	N	N	SO
17	SO	SO	SO	SO	SO	SO	SO	ND	ND	SO
18	9	N	10	N	12	N	N	N	N	N
19	ND	N	ND	N	ND	ND	ND	N	ND	N
20	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	N	ND	O
21	9	O	21	O	24	N	N	N	N	O
22	ND	N	18	O	14	N	O	N	N	N
23	ND	O	36	O	42	N	O	N	N	ND
24	ND	N	16	N	ND	N	N	N	N	N
25	ND	O	22	ND	ND	ND	ND	ND	ND	SO
26	ND	O	24	O	18	ND	ND	ND	ND	O
27	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
28	ND	N	16	N	12	N	N	N	N	N
29	19	O	ND	N	15	SO	SO	N	N	SO
30	SO	SO	SO	SO	SO	N	N	N	N	SO
31	16	O	54	O	42	N	N	O	N	O
32	ND	N	12	N	12	O	O	O	N	N
33	8	O	24	ND	ND	N	N	N	N	N
34	10	O	20	N	15	N	N	N	N	SO
35	ND	N	ND	N	ND	N	N	N	N	N
36	6	N	15	N	ND	N	N	N	N	N
37	ND	N	ND	N	ND	N	N	N	N	N
38	ND	N	15	N	ND	N	N	N	N	N
39	9	N	14	N	11	N	N	N	N	SO
40	ND	N	ND	N	ND	N	O	N	N	N
41	ND	O	24	O	24	N	N	N	N	O
42	ND	N	18	O	ND	N	N	N	N	SO
43	ND	N	14	N	ND	N	N	N	N	SO
44	ND	ND	ND	ND	ND	N	ND	ND	ND	ND
45	7	N	18	O	36	N	O	N	N	O
46	ND	N	17	N	ND	N	ND	N	N	N
47	ND	N	17	N	ND	N	N	N	ND	ND
48	12	O	19	O	ND	ND	ND	N	N	SO
49	12	N	18	O	ND	N	O	N	O	O
50	ND	O	24	N	11	N	ND	N	ND	ND
51	8	O	30	N	12	O	ND	N	ND	O

Annexe 14: Données neurologiques relatives à chaque patient

Patient	Strabisme	Myopie	Déficit auditif	si oui type	Voix rauque
1	N	ND	N		N
2	N	O	N		O
3	N	N	N		N
4	N	O	N		ND
5	ND	ND	ND		ND
6	N	N	N		ND
7	N	N	N		N
8	O	O	O	Surdité de transmission bilatérale	N
9	N	ND	ND		ND
10	N	O	ND		ND
11	O	N	ND		ND
12	ND	ND	ND		N
13	N	N	N		N
14	ND	ND	ND		O
15	N	N	N		N
16	ND	ND	N		N
17	ND	ND	ND		ND
18	O	O	N		N
19	ND	ND	ND		ND
20	ND	O	N		N
21	ND	O	N		N
22	N	O	N		N
23	N	N	N		N
24	N	N	N		N
25	ND	ND	ND		ND
26	ND	ND	O	ND	ND
27	ND	O	ND		ND
28	ND	ND	N		N
29	O	ND	ND		ND
30	N	N	ND		N
31	O	N	N		O
32	N	N	N		N
33	O	N	N		N
34	ND	ND	ND		ND
35	N	O	N		N
36	O	ND	O	Surdité mixte G	ND
37	N	N	N		N
38	N	O	N		N
39	N	N	N		N
40	O	N	ND		ND
41	ND	ND	O	Surdité de perception bilatérale	N
42	N	N	N		N
43	N	N	N		N
44	ND	ND	ND		ND
45	ND	ND	ND		ND
46	O	ND	N		ND
47	ND	ND	N		ND
48	N	N	O	Surdité de perception bilatérale	ND
49	O	ND	N		N
50	ND	ND	ND		ND
51	N	N	N		N

Annexe 15: Données ophtalmologiques et auditives relatives   chaque patient

Patient	Anomalies des facteurs de coagulation	si oui, lesquels	Thrombopénie/Thrombopathie
1	O	FIX : 63%, FXI : 40%	N
2	O	FXI : 48%, FIX : 55%	N
3	ND		N
4	ND		N
5	N		N
6	ND		ND
7	ND		N
8	N		N
9	N		ND
10	ND		N
11	ND		N
12	ND		ND
13	N		N
14	ND		ND
15	ND		N
16	ND		ND
17	O	TQ : 53%, ATIII : 52%	O
18	O	FVIII : 53 %, FIX : 61 %, FW : 44 %	O
19	ND		ND
20	ND		O
21	O	FVIII : 65%, FIX : 67%	N
22	O	FIX : 60%	N
23	ND		N
24	ND		ND
25	N		ND
26	N		ND
27	ND		ND
28	N		N
29	N		N
30	N		O
31	ND		ND
32	N		N
33	N		N
34	ND		ND
35	ND		ND
36	O	FXI : 58 %	N
37	N		N
38	O	FXI : 50 %	N
39	ND		ND
40	ND		ND
41	ND		ND
42	ND		ND
43	ND		ND
44	ND		ND
45	N		N
46	O	Déficit Facteur Willebrand (FW)	N
47	O	FVIII : 63 %, FIX : 65 %	N
48	N		ND
49	N		ND
50	ND		N
51	O	FIX : 66%	N

Annexe 16: Données d'hémostase relatives à chaque patient

Patient	SPMG	HPM	Tumeur bénigne	si oui type	Myélodysplasie	Leucémie	Tumeur solide	si oui type
1	N	N	N		N	N	N	
2	N	N	N		N	N	N	
3	N	N	N		N	N	N	
4	N	N	N		N	N	N	
5	N	N	N		N	N	N	
6	N	N	N		N	N	N	
7	N	N	N		N	N	N	
8	N	O	N		N	N	N	
9	N	N	N		N	N	N	
10	N	N	O	Dysplasie fibreuse tibia G jonction 1/3 moyen 1/3 supérieur	N	N	N	
11	N	N	N		N	N	N	
12	N	N	N		N	N	N	
13	N	N	N		N	N	N	
14	N	N	N		N	N	N	
15	N	N	N		N	N	N	
16	N	N	N		N	N	N	
17	N	N	N		N	N	N	
18	N	N	N		N	N	N	
19	N	N	N		N	N	N	
20	N	N	N		N	N	N	
21	N	N	N		N	N	N	
22	N	N	O	Lésions non ossifiantes des mandibules : cherubinisme	N	N	N	
23	N	N	N		N	N	N	
24	N	N	O	Lésions non ossifiantes des mandibules : cherubinisme	N	N	N	
25	N	N	N		N	N	N	
26	N	N	N		N	N	N	
27	ND	ND	ND		N	N	N	
28	N	N	N		N	N	N	
29	N	N	N		N	N	N	
30	N	N	N		N	N	N	
31	N	N	N		N	N	N	
32	N	N	N		N	N	N	
33	N	N	N		N	N	N	
34	N	N	N		N	N	N	
35	ND	ND	N		N	N	N	
36	N	N	N		N	N	N	
37	N	N	N		N	N	O	Cancer intestinal 46 ans
38	N	N	N		N	N	N	
39	N	N	N		N	N	N	
40	N	N	N		N	N	N	
41	O	N	O	Lipomatose sous cutanée région abdominale	N	N	N	
42	N	O	N		N	N	N	
43	N	N	N		N	N	N	
44	ND	ND	ND		N	N	N	
45	N	N	N		N	N	N	
46	N	N	N		N	N	N	
47	N	N	N		N	N	N	
48	N	N	N		N	N	N	
49	N	N	N		N	N	N	
50	N	N	N		N	N	N	
51	N	N	N		N	N	N	

Annexe 17: Données hémato-oncologiques relatives à chaque patient

RESUME DE LA THESE

Nous avons réalisé l'étude clinique détaillée de 51 patients, âgés de 1 à 57 ans, suivis dans l'Unité de Génétique Clinique du CHU de Nancy pour un syndrome de Noonan ou apparenté, chez lesquels une anomalie moléculaire dans un des gènes de la voie des RAS/MAPK a été mise en évidence. Une évaluation du profil psychologique et de l'insertion sociale et professionnelle de 13 patients adultes (âgés de plus de 18 ans) a été plus spécifiquement réalisée.

Les différentes données ont été étudiées dans le cadre d'une analyse phénotype-génotype en fonction du gène muté. Les résultats psycho-cognitifs concernant la série adulte retrouvent une efficacité intellectuelle moyenne « normale basse », une qualité de vie satisfaisante chez nos patients, un niveau d'adaptation sociale comparable à celui des populations de référence et l'absence de profil de personnalité pathologique.

TITRE EN ANGLAIS

Noonan Syndrome and related disorders : Clinical and Molecular study of 51 children and adults by the Nancy-University Genetic center

MOTS-CLES

Syndrome de Noonan - Syndrome LEOPARD - Syndrome CFC - Voie de signalisation RAS/MAPK – *PTPN11* – *SOS1* – *BRAF* - Enfants et adultes - Devenir psycho-social

THÈSE DE MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2009

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR

Faculté de Médecine de Nancy
9, avenue de la Forêt de Haye
54 505 VANDOEUVRE-LES-NANCY Cedex