

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

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

Septembre 2021

Argumentaire

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence coordonnateur des anomalies du développement et syndromes malformatif d'Ile de France.

Il a servi de base à l'élaboration

Du PNDS RASopathies: Syndromes de Noonan, cardio-facio-cutané et apparentés

Le PNDS est téléchargeable sur le site de la filière AnDDI-Rare et du Centre de référence

1	PREAMBULE	4
1.1	METHODE DE TRAVAIL	4
1.2	REDACTION DU PNDS	4
2	ARGUMENTAIRE (2016-2021)	5
2.1	TABLEAU 1. RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE	5
2.2	TABLEAU 2. REVUES SYSTEMATIQUES DE LA LITTERATURE	6
2.3	TABLEAU 3. ETUDES CLINIQUES	10
2.3.1	GENOTYPE ET PHENOTYPE	10
2.3.2	ATTEINTE CARDIOVASCULAIRE	13
2.3.3	ATTEINTE LYMPHATIQUE	15
2.3.4	DYSMORPHISME CRANIOFACIAL ET MALFORMATIONS	15
2.3.5	DERMANOLOGIE	17
2.3.6	OPHTALMOLOGIE	17
2.3.7	ORL	18
2.3.8	HEMATOLOGIE/IMMUNOLOGIE	19
2.3.9	NEUROLOGIE	21
2.3.10	PSYCHIATRIE	22
2.3.11	CROISSANCE	24
2.3.12	ONCOLOGIE	26
2.3.13	DIAGNOSTIC PRENATAL	28
2.3.14	REFERENCES COMPLETES AVEC PMID/DOI	28
3	ANNEXE 1	35
3.1	RECHERCHE DOCUMENTAIRE	35
3.1.1	PUBMED	35
3.1.2	AUTRES SOURCES	35
3.2	CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES	35
4	ANNEXE 2. ARGUMENTAIRE 2016 : BIBLIOGRAPHIE	36
4.1	RECOMMANDATIONS DE BONNE PRATIQUE	36
4.2	REVUES GENERALES	36
4.2.1	ORIENTATION CLINIQUE ET DIAGNOSTIQUE	36
4.2.2	ORIENTATION BIOLOGIQUE	37
4.2.3	PRENATAL / PERINATAL	37
4.3	BIBLIOGRAPHIE PAR SYSTEME OU PROBLEME	38
4.3.1	NUTRITION ET GASTROENTEROLOGIE	38
4.3.2	CROISSANCE ET ENDOCRINOLOGIE	38
4.3.3	COURBES DE CROISSANCE	40
4.3.4	CARDIOLOGIE & PNEUMOLOGIE	40
4.3.5	NEUROLOGIE	41
4.3.6	TROUBLES NEURODEVELOPPEMENTAUX	41
4.3.7	DERMATOLOGIE	42
4.3.8	LYMPHATIQUE	42
4.3.9	ORTHOPEDIE & CHIRURGIE MAXILLOFACIALE ET PLASTIQUE	43
4.3.10	STOMATOLOGIE – DENTISTERIE	43
4.3.11	OPHTALMOLOGIE	43
4.3.12	AUDITION	43
4.3.13	NEPHROLOGIE	44
4.3.14	IMMUNO-HEMATOLOGIE	44
4.3.15	TUMEUR ET CANCER	45

4.3.16	ANESTHESIE	46
4.4	RECHERCHE DOCUMENTAIRE ET SELECTION DES ARTICLES (2016)	46
4.4.1	RECHERCHE DOCUMENTAIRE (2016)	46
4.4.2	CRITERES DE SELECTION DES ARTICLES (2016)	46
5	ANNEXE 3. LISTE DES PARTICIPANTS	47
5.1	COORDINATION	47
5.2	REDACTEURS	47
5.2.1	BIBLIOGRAPHIE	47
5.2.2	GROUPE DE TRAVAIL MULTIDISCIPLINAIRE	47
5.2.3	GROUPE DE RELECTURE	48
5.2.4	GROUPE DE RELECTURE ASSOCIATIF	48
5.3	DECLARATIONS D'INTERET	49
5.4	STRATEGIE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	49
6	COORDONNEES	50
FILIERE DE SANTE		50
6.1	FILIERE ANDDI-RARES	50
CENTRES DE REFERENCE (CRM) ET DE COMPETENCE (CCM)		50
6.2	CRM ANOMALIES DU DEVELOPPEMENT ET SYNDROMES MALFORMATIFS – ILE DE FRANCE (COORDONNATEUR PR ALAIN VERLOES)	50
6.2.1	CRM COORDONNATEUR	50
6.2.2	CRM CONSTITUTIFS – SECTEUR GENETIQUE MEDICALE	50
6.2.3	CRM CONSTITUTIFS – SECTEUR ANOMALIES DES MEMBRES (CEREFAM)	50
6.2.4	CCM – SECTEUR GENETIQUE MEDICALE	50
6.2.5	CCM SECTEUR ANOMALIES DES MEMBRES (CEREFAM)	50
6.3	AUTRES CRM DE LA FILIERE ANDDI-RARES	51
6.3.1	REGION SUD-OUEST OCCITANIE REUNION (COORDONNATEUR PR DIDIER LACOMBE):	51
6.3.2	INTER-REGION NORD-OUEST (COORDONNATEUR PR FLORENCE PETIT):	52
6.3.3	REGION OUEST (COORDONNATEUR PR SYLVIE ODENT):	52
6.3.4	REGION EST (COORDONNATEUR PR LAURENCE FAIVRE):	53
6.3.5	REGION SUD-EST (COORDONNATEUR PR PATRICK EDERY):	53
6.4	CENTRES DE REFERENCES EXPERTS ASSOCIES ISSUS D'AUTRES FILIERES DE SANTE	53
6.5	ASSOCIATIONS	54
6.6	AUTRES RESSOURCES	54

1 Préambule

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) RASopathies : Syndromes de Noonan, cardio-facio-cutané et apparentés 2021, a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012.

Ce PNDS actualisé est une mise à jour complète de la version de 2016.

PNDS et argumentaire ont été élaborés par le centre de référence coordonnateur des anomalies du développement et syndromes malformatif d'Ile de France.

1.1 Méthode de Travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique » (Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999 - 2000.), selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par les RASopathies : Syndromes de Noonan, cardio-facio-cutané et apparentés

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

1.2 Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le(s) centre(s) de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs d'Ile de France associé à des centres experts de différentes spécialités, nécessaires pour l'écriture du PNDS.

La liste des participants figure dans le document principal et l'argumentaire.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multi-professionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Il est consulté par mail/visio/téléphone et ou lors d'une réunion physique et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS.

Les commentaires, du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige et propose à validation la version finale du PNDS. Des réunions en Visio conférence avec l'ensemble des rédacteurs et relecteurs ont été organisées régulièrement en 2021, pour aboutir au texte final fruit d'un travail collégial.

Les groupes de travail se sont réunis en 2021 :

- Février Cadrage et Mise à jour du PNDS 2016 par les Rédacteurs Coordinateurs
- Mars Discussion & propositions par les Rédacteurs du Groupe multidisciplinaire
- Avril Propositions de réécritures avec le Groupe multidisciplinaire
- Mai Discussion & Validation Groupe multidisciplinaire et groupe de relecture
- Juin Relecture & Finalisation avec l'ensemble des participants
- Aout Validation finale du travail et publication.

2 Argumentaire (2016-2021)

2.1 Tableau 1. Recommandations de bonne pratique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Allanson and Roberts, 2019	Revue des critères de diagnostic clinique, les bases génétiques, la prise en charge clinique et le conseil génétique pour le syndrome de Noonan (SN)	non	Oui	Oui	Revue de la littérature, avis d'experts	Recommandations pour le diagnostic clinique, radiologique, biologique et moléculaire, les diagnostics différentiels, la prise en charge clinique et le conseil génétique
Orphanet - Bonne pratique en cas d'urgence : Cardiomyopathie hypertrophique (CH) https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/CardiomyopathieHypertrophique_FR_fr_EMG_ORPHA217569.pdf France	Action en cas d'urgence pour une CH du SN	non	Oui	Oui	Avis d'experts	Recommandations pour la prise en charge de la CH en cas d'urgence
Orphanet - Recommandations en cas d'anesthésie pour les patients qui souffrent de syndrome de Noonan https://www.orpha.net/data/patho/Ans/en/Noonan_EN.pdf	Recommandations en cas d'anesthésie pour les patients avec SN	non	Oui	Non	Avis d'experts	Recommandations en cas d'anesthésie pour les patients avec SN

2.2 Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Alexander et al. Circulation, (138), 29–36, 2018 Etats Unis	Description des données de la littérature sur la diathèse hémorragique dans le SN	Revue de Littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description des troubles de la coagulation dans le SN	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Calcagni et al. Orphanet J. Rare Dis., (14), 163, 2019 Italie	Souligner les éléments de diagnostic différentiel entre les patients avec SN et SN et lentigines multiples (SNLM)	Revue de Littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype dans le SN et SNLM	Les auteurs recommandent que nous devrions distinguer entre les mutations PTPN11 provoquant NSLM et SN, sur la base de l'impact diversifié de ces mutations sur la fonction SHP2 et la dérégulation de la signalisation intracellulaire, et leur signification conséquente en termes de prise en charge du patient et les options de thérapeutique personnalisée future.
Fowlkes et al. Bone, (152), 116060, 2021 Etats Unis	Revue des conséquences musculosquelettiques, leur étiologie et leur pathogénie dans le SN	Revue de Littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description phénotypique, génotypique	Revue de littérature	Etude génétique et les phénotypes musculo-squelettiques de ces syndromes chez l'homme, dont les mutations dans les syndromes de RASopathie ont été étudiées dans des modèles de souris translationnels. Sont aussi examiné comment les molécules de signalisation de la voie RAS/MAPK sont impliquées dans la biologie osseuse normale et anormale dans le contexte des ostéoblastes, des ostéoclastes et des chondrocytes.
Giacomozzi et al. Horm Res Paediatr, (83), 167–176, 2015 Italie	Revue systématique sur l'impact de l'hormone de croissance (GH) sur la taille adulte dans le SN	Revue de Littérature Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description sur l'effet de la GH sur la taille adulte dans SN	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Jafry and Sidbury. Clin. Dermatol., (38), 455–461, 2020 Etats-Unis	Description des mutations dans la voie RAS-MAPK des RASopathies.	Revue de Littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description phénotypique et génotypique	Revue de littérature	Les RASopathies sont caractérisés par des mutations dans la voie RAS-MAPK. La signalisation RAS-MAP joue un rôle essentiel dans la différenciation, la prolifération et la survie des cellules. Les mutations germinales peuvent entraîner des syndromes distincts, notamment le syndrome de Noonan, le syndrome de Costello et la neurofibromatose de type 1. Présentation hétérogène des mutations RAS, et discussion des nouvelles approches thérapies ciblées et zones d'incertitude, notamment le risque de cancérogenèse et de dépistage approprié.
Linglart and Gelb. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet., (184), 73–80, 2020 France	Description des malformations cardiaques et de leur prise en charge	Revue de Littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description phénotypique et génotypique des cardiopathies dans le SN	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Pierpont and Digilio. Curr. Opin. Pediatr., (30), 601–608, 2018 USA	Décrire les malformations cardiaques et leur prise en charge	Revue de Littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description clinique	Description phénotypique et génotypique des cardiopathies dans le SN	Revue de littérature, guidelines concernant le diagnostic et le suivi	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Riller and Rieux-Laucat. Biomed. J., 2021 France	Description des RASopathies germinales et somatiques rares	Revue de Littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description phénotypique	Revue de littérature	Cette étude s'intéresse aux RASopathies germinales et les RASopathies somatiques rares et met l'accent sur la façon dont les mutations à gain de fonction dans la même voie peuvent conduire à diverses maladies. La voie de signalisation RAS-RAF-MEK-ERK est vitale pour différents mécanismes cellulaires dont la prolifération, la différenciation et l'apoptose des cellules

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Ryu and Lee. Neurobiol Learn Mem, 2016 Corée de sud	Description des données du rôle de la signalisation RAS-MAPK pour le trouble de neurodéveloppement	Revue de littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description du rôle de la voie de signalisation RAS-MAPK sur l'apprentissage et mémoire	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Schuhmacher et al. Expert Rev. Endocrinol. Metab., (12), 367–378, 2017 Espagne	Description des données de la littérature sur les gènes associées avec le SN	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description du génotype en SN	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Seo and Yoo. Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab., (23), 176–181, 2018 Corée de Sud	Description des données de la littérature sur l'effet de GH sur la croissance dans le SN	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description sur l'effet de GH sur la croissance dans SN	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Smpokou et al. Clin Genet, (88), 516–522, 2015 Etats Unis	Description des données de la littérature sur les pathologies oncologiques qui s'associent au SN	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description des malignités associées dans le SN	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Tajan et al. Endocr. Rev., (39), 676–700, 2018 France	Description des données de la littérature sur le phénotype, génotype et études fonctionnelles dans le RASopathies	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description phénotypique et génétique dans le SN	Revue de littérature	Les auteurs ont fourni une image clinique des RASopathies et une mise à jour de la génétique. Sont décrites aussi les effets fonctionnels et physiopathologiques de RASopathies et sont discutées les perspectives thérapeutiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Yart and Edouard. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes., (25), 67–73, 2018 France	Description des données de la littérature sur l'effet de GH sur la croissance dans le SN	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description sur l'effet de GH sur la croissance dans SN	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

2.3 Tableau 3. Etudes cliniques

2.3.1 Génotype et phénotype

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Bertola et al. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet., (184), 896–911, 2020 Brésil	Les auteurs rapportent les données cliniques et moléculaires d'une large cohorte comprenant 242 individus avec RASopathies, d'un seul centre tertiaire au Brésil, la plus grande étude d'Amérique latine	Série de cas	242 patients	Evaluation du phénotype et du génotype	Génotype et phénotype	Les auteurs observent qu'il existe des différences alléliques dans le PTPN11 dans des populations distinctes. Ils mettent en évidence les aspects cliniques qui posent plus de problèmes médicaux, comme les anomalies cardiaques, la diathèse hémorragique et les lésions prolifératives. L'analyse du génotype-phénotype entre les diverses RASopathies a montré des différences statistiquement significatives pour certaines caractéristiques cardinales, telles que les anomalies crânio-faciales et cardiaques, pour différents gènes du SN.
Bhoj et al. Genet. Med., (19), 715–718, 2017 Etats Unis	Calculer le taux de diagnostic, corrélér les résultats cliniques rapportés avec les résultats de test positifs ou négatifs pour les patients avec RASopathies testés par NGS	Série de cas	126 patients	Evaluation du génotype par (NGS) séquençage de nouvelle génération	Génotype et phénotype	24 patients avaient des variants pathogènes testés par NGS, en utilisant un panel de RASopathies, pour un rendement diagnostique de 19%. Les caractéristiques signalées de sténose pulmonaire et de ptose étaient significativement corrélées avec un résultat de test positif ; aucune caractéristique rapportée n'était significativement corrélée avec un résultat négatif. Les auteurs ont identifié 27 diagnostics alternatifs différents pour les patients initialement soupçonnés d'avoir des RASopathies. Cette étude fournit des informations qui peuvent aider à guider le diagnostic différentiel et les tests génétiques pour les patients soupçonnés d'avoir un RASopathie.
Brinkmann et al. Eur. J. Hum. Genet., (29), 524–527, 2021 Allemagne	Les auteurs rapportent l'expérience avec le dépistage des mutations A2ML1 chez 1029 patients avec suspicion clinique de SN ou d'une autre RASopathie	Série de cas	15 patients	Evaluation du phénotype et du génotype	Génotype et phénotype	Les auteurs analysent 15 personnes qui ont eu une évaluation des gènes associés à la RASopathie et présentent des variants rares dans le gène A2ML1, y compris les variants précédemment proposés pour être responsables de SN. Dans les cas où l'ADN parental était disponible, le variant A2ML1 respectif a été hérité d'un parent non affecté. Sept patients porteurs d'un variant A2ML1 présenté avec un autre variant génétique causant la maladie. Ces résultats soulignent que les arguments sont insuffisants pour soutenir une relation causale entre les variants de A2ML1 et SN, remettant en question l'inclusion d'A2ML1 dans les tests de diagnostic des RASopathies.
Calcagni et al. Orphanet J. Rare Dis., (14), 163, 2019 Italie	Souligner les éléments de diagnostic différentiel entre les patients avec SN et SN et lentignes multiples (SNLM)	Revue de la littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description phénotypique, génotypique	Phénotype et génotype dans le SN et SNLM	Les auteurs recommandent de distinguer entre les mutations PTPN11 provoquant NSLM et SN, sur la base de l'impact diversifié de ces mutations sur la fonction SHP2 et la dérégulation de la signalisation intracellulaire, de leur signification conséquente en termes de prise en charge du patient et des options de thérapeutique personnalisée de la future.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Cizmarova et al. Ann Hum Genet, (80), 50–62, 2016 Slovakia	Analyse Génétique des syndromes avec RASopathies chez des patients d'Europe centrale par séquençage direct suivi d'un séquençage de nouvelle génération de gènes associés aux RASopathies	Série de cas	51 patients	Evaluation du phénotype et du génotype	Génotype et phénotype	35 mutations ont été identifiées chez les patients examinés (22 dans PTPN11, deux dans SOS1, un dans RIT1, un dans SHOC2, deux dans HRAS, trois dans BRAF, deux dans MAP2K1 et deux dans le gène NF1). Des différences statistiquement significatives ont été vues pour la présence de la sténose pulmonaire (63,64% vs 23,81%) et de cryptorchidie (76,47% vs 30%) en comparant les patients avec SN et une mutation du gène PTPN11, avec les patients sans mutation PTPN11. La cryptorchidie en tant que caractéristique statistiquement significative chez nos patients avec la mutation PTPN11 n'a pas été signalée comme significative dans d'autres pays européens (Allemagne, Italie et Grèce). La majorité des mutations étaient regroupées dans les exons 3 (45,45%), 8 (22,73%) et 13 (22,73%) du gène PTPN11.
Lee et al. J. Hum. Genet. 2020 664, (66), 389–399, 2020 Corée de Sud	Investiguer les caractéristiques phénotypiques et génotypiques chez les patients avec RASopathies associés au gène BRAF	Série de cas	26 patients	Evaluation du phénotype et du génotype	Génotype et phénotype	Le phénotype les plus partagés pour ces patients étaient la déficience intellectuelle (90,5%), les manifestations cutanées (84,6%), les malformations cardiaques congénitales (76,9%), la petite taille (76,9%) et les caractéristiques dysmorphiques telles que le cou court (65,4%) et les oreilles basses (65,4%). La déficience intellectuelle modérée-sevère (57,1%) et une épilepsie (26,9%) ont été notées. Les mutations étaient surtout regroupées dans le domaine riche en cystéine ou le domaine de protéine kinase. Ce papier soutient aussi l'existence de plusieurs sous-phénotypes de RASopathie au sein d'un seul génotype, indiquant que la RASopathie associée à BRAF n'est pas spécifique à un variant.
Leung et al. Sci. Rep., (8), 2421, 2018 Chine	Étudier le potentiel d'un pipeline intégré combinant le (NGS) séquençage de nouvelle génération et l'évaluation fonctionnelle de variants pour le diagnostic des RASopathies.	Série de cas	63 patients	Evaluation du génotype	Génotype et phénotype	20 variants pathogéniques ont été identifiés chez les 63 patients, fournissant un rendement diagnostique primaire de 31,7%. Quatre VUS (variant de signification incertaine) ont été identifiés chez cinq patients. L'évaluation fonctionnelle a confirmé la pathogénicité du VUS des gènes RAF1 et RIT1, tandis que la signification de deux VUS dans A2ML1 est restée incertaine. L'analyse fonctionnelle a amélioré le rendement diagnostique de 31,7% à 36,5%.
Lissewski et al. Am J Med Genet A, 2015 Allemagne	Présenter 5 patients avec CNV (variabilité de nombre de copies) qui incluent les gènes RAF1 et MEK2 pour évaluer si la présence des altérations des gènes par des CNVs peuvent influencer la voie de signalisation RAS-MAPK	Série de cas	5 patients	Evaluation du phénotype et du génotype	Génotype et phénotype	Les phénotypes observés chez les patients qui présentent des CNV, y compris les gènes RASopathy manquent de spécificité pour une RASopathie, et par conséquent, la plupart des patients rapportés n'ont pas eu de suspicion clinique d'une RASopathie avant le test génétique. Les phénotypes associés à de telles aberrations génomiques doivent être considérés comme syndromes géniques contigus pour lesquels la contribution de ces gènes sont encore peu clairs. Il y a actuellement des preuves insuffisantes pour l'altération du dosage des gènes de la voie RAS pour être le mécanisme critique du phénotype associé aux CNV, y compris les locus de RASopathie.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Martinelli et al. Hum Mutat, (36), 787–796, 2015 Italie	Investiguer le spectre moléculaire des mutations germinales CBL trouvées chez les patients avec phénotype de SN sans mutation connu, leur impact sur la fonction des protéines et les caractéristiques cliniques associées à ces lésions moléculaires.	Série de cas	349 patients	Evaluation du phénotype et du génotype	Génotype et phénotype	Les auteurs ont trouvé cinq variants pathogènes. Parmi eux, deux qui modifient de site d'épissage, un avec décalage de cadre de lecture, et une mutation faux-sens ont affecté le domaine RING et/ou une région de liaison adjacente, chevauchant des régions associées au cancer. L'analyse génotype – phénotype indique que les mutations germinales CBL provoquent un phénotype variable caractérisé par une fréquence relativement élevée des caractéristiques neurologiques, de prédispositions aux leucémies myélomonocytaires juvéniles et une faible prévalence des anomalies cardiaques, de la petite taille et cryptorchidie.
Ryu and Lee. Neurobiol Learn Mem, 2016 Coree de sud	Description des données dans le rôle de la signalisation RAS-MAPK pour le trouble de neurodéveloppement	Revue de littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description du rôle de la voie de signalisation RAS-MAPK sur l'apprentissage et mémoire	Revue de littérature	Synthèse des recommandations sans priorisation en fonction du niveau de preuve
Tajan et al. Endocr. Rev., (39), 676–700, 2018 France	Décrire des données de la littérature sur le phénotype, génotype et études fonctionnelles dans le RASopathies	Revue de littérature (sans priorisation du niveau de preuve)	Qualité de la description	Description phénotypique et genetique dans le SN	Revue de littérature	Les auteurs ont fourni une image clinique des RASopathies et une mise à jour de la génétique. Sont décrits aussi les effets fonctionnels et physiopathologiques des RASopathies et sont discutées les perspectives thérapeutiques
Yaoita et al. Hum Genet, (135), 209–222, 2016 Japon	Définir les caractérisations cliniques pour les patients porteurs des mutations RIT1	Série de cas	14 patients	Evaluation du phénotype et du génotype	Génotype et phénotype	Les anomalies périnatales, y compris la clarté nucale, l'hydrops foetal, l'épanchement pleural ou chylothorax et malformations cardiaques congénitales, ont été observés chez tous les patients porteurs de la mutation RIT1. La CM (56%) était plus fréquente chez les patients porteurs d'une mutation RIT1 par rapport aux patients porteurs des mutations PTPN11 (9%) et SOS1 (10%). Les taux de CM étaient similaires entre les patients porteurs de mutations RIT1 et patients porteurs de mutations RAF1 (75%). La petite taille (52%) était moins prévalente chez les patients porteurs de mutations RIT1 par rapport aux patients porteurs de mutations PTPN11 (71%) et RAF1 (83%). Ces résultats délimitent les manifestations cliniques de patients SN avec mutation RIT1: fréquences élevées de CM, anomalies septales auriculaires et sténose; et des fréquences plus basses de ptosis et de petite taille.

2.3.2 Atteinte cardiovasculaire

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Aljeaid et al. Am. J. Med. Genet. A, (179), 608–614, 2019 Etats Unis	Evaluation de patients avec cardiomyopathie par séquençage des panels de gènes pour déterminer les variants pathogènes dans les gènes de la voie RAS	Série de cas	74 cas cliniques	Etude phénotypique et moléculaire	Cardiovasculaire	4 patients (5.4%) avec cardiomyopathies ont eu des variants pathogènes ou probablement pathogènes pour les gènes de la voie RAS. Les gènes de la voie RAS doivent être inclus dans le panel de gènes pour l'analyse des cardiomyopathies.
Anderson et al. Congenit. Heart Dis., (14), 264–273, 2019 Etats Unis	Evaluation d'une série de patients avec sténose de la valve pulmonaire pour déterminer combien d'entre eux ont SN	Série de cas	204 cas cliniques	Etude phénotypique et moléculaire	Cardiovasculaire	12 patients (6%) avec sténose de la valve pulmonaire ont eu le diagnostic de SN. Chacun de ces patients a eu une ou des caractéristiques phénotypiques additionnelles.
Calcagni et al. Birth defects Res., (112), 725–731, 2020 Italie	Evaluation des malformations cardiaques atypiques, en termes de prévalence et pronostic pour les patients avec RASopathies (l'étude CARNET)	Série de cas	440 patients	Etude phénotypique et moléculaire	Cardiovasculaire	45 des 440 patients avec RASopathies ont présenté des malformations cardiaques atypiques. Les patients avec RASopathies présentent un spectre d'atteinte cardiaque distinct. Les patients doivent être très attentivement pris en charge pour évaluer le possible impact sur le pronostic et évolution.
Calcagni et al. Int. J. Cardiol., (245), 92–98, 2017 Italie	Description de l'atteinte cardiaque, la morbidité et la mortalité chez les patients avec RASopathies (l'étude CARNET)	Série de cas	371 patients	Etude phénotypique et moléculaire	Cardiovasculaire	L'atteinte cardiaque a été observée chez 80.3% des cas, une moitié d'entre eux ont eu minimum une intervention chirurgicale. La mortalité était de 0.29/100 patients/an. La survie cumulative était de 98.9%, 98.2% et 94.3% à 1,5, 10 et 20 ans. Les patients avec CM ou obstruction bi-ventriculaire ont eu un plus grand risque de décès.
Gupta et al. J Clin Neurosci, 2016 Etats Unis	Description de quatre patients avec NS et Moya Moya syndrome et intervention thérapeutique par revascularisation chirurgicale	Série de cas	4 patients	Etude clinique et moléculaire	Cardiovasculaire	C'est le premier article qui décrit le syndrome Moya Moya avec NS traité par revascularisation chirurgicale. Reconnaître le syndrome Moya Moya chez les patients SN avec maux de tête et sensorimoteur avec atteinte secondaire a un accident vasculaire. Doit être propose une revascularisation chirurgicale précoce pour prévenir la progression des symptômes.
Hemmati et al. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg., (31), 507–513, 2019 Etats Unis	Evaluation des résultats précoces chez des patients avec NS ayant eu une intervention chirurgicale cardiaque.	Série de cas	29 patients	Etude clinique et évaluation des effets d'une thérapie	Cardiovasculaire	Les patients atteints de NS ont fréquemment de multiples lésions cardiaques nécessitant un large spectre d'opérations. La mortalité précoce est faible malgré la complexité des procédures.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kaltenecker et al. Cardiovasc. Diagn. Ther., (9), S299–S309, 2019 Allemagne	Comparaison de l'évolution de la pathologie cardiaque entre les patients avec SN et CM et ceux ayant une CM associée à la protéine du sarcomère.	Série de cas	29 patients avec CM et SN 34 patients avec CM associée à la protéine sarcomérique	Etude clinique	Cardiovasculaire	Les patients avec SN ont une morbidité élevée à court terme mais favorable à long terme avec une mortalité diminuée, une hypertrophie myocardique stationnaire et un risque diminué d'arythmies malignes.
Kriz et al. Minerva Pediatr., 2019 Etats Unis	Caractériser les différences entre la chirurgie cardiaque chez les patients avec SN et sans SN	Série de cas	778 patients	Etude clinique	Cardiovasculaire	778 patients de 46,169 analysés (1,6%) avaient le SN. La sténose pulmonaire, des anomalies coronariennes et la valvuloplastie sans remplacement valvulaire étaient indépendamment associés au SN. Les personnes atteintes du SN étaient 90% plus susceptibles d'avoir un chylothorax. L'hospitalisation en chirurgie cardiaque pédiatrique a duré 4,5 jours de plus et a coûté 54 296 \$ de plus en frais totaux pour les patients avec SN. La mortalité des patients hospitalisés avec SN était augmentée.
Matalon et al. Am. J. Med. Genet. A, (185), 1486–1493, 2021 Etats Unis	Caractériser le phénotype de maladie polyvalvulaire congénitale chez les patients avec SN	Série de cas	243 patients	Etude clinique	Cardiovasculaire	La polyvalvulaire congénitale a été observée chez 2.5% (6 patients). La majorité des patients ont présenté une atteinte des valves aortiques et pulmonaires (6/8 patients, 75%). L'atteinte polyvalvulaire congénitale doit être considérée pour chaque cas avec SN.
McCallen et al. Pediatr. Transplant., (23), e13535, 2019 Etats Unis	Description de l'évolution péri opératoire, postopératoire, et des complications de transplantation cardiaque chez les patients avec SN comparée avec les autres patients	Série de cas	18 patients	Etude clinique et évaluation des effets d'une thérapie	Cardiovasculaire	12/18 patients ont survécu jusqu'au moment de la collection des données. 3 patients sont décédés avant de sortir de l'hôpital. 3 patients sont décédés après l'intervention, à la maison. Un taux de mortalité de 33% post transplantation. Pour les patients avec NS qui ont eu un transplant cardiaque, il faut être attentif au risque de cancer, aux complications lymphatiques, hémorragiques et coagulopathies.
Ogihara et al. Circ. Cardiovasc. Imaging, (12), e009429, 2019 Japon	Description d'un cas clinique SN avec anévrisme artériel coronarien expansif	Etude de cas	1 patient	Description clinique et imagerie	Cardiovasculaire	Par la description d'un cas clinique de 44 ans avec anévrisme artériel coronarien expansif les auteurs suggèrent que les mutations PTPN11 conduisent à une activité excessive de SHP2 qui va vulnérabiliser la paroi artérielle. Le patient présentait aussi une inflammation marquée au niveau de l'anévrisme. Cette modification souvent asymptomatique, difficile à être observée à l'échographie transthoracique. Les auteurs recommandent des tests d'imagerie non invasifs répétés (CT avec substance de contraste).

2.3.3 Atteinte lymphatique

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Biko et al. <i>Pediatr. Radiol.</i> , (49), 586–592, 2019 Etats Unis	Description de résultats d'imagerie des anomalies lymphatiques centrales chez les enfants atteints de SN ayant eu une imagerie lymphatique centrale	Série des cas	10 patients	Description clinique et imagerie	Le système lymphatique	Les enfants atteints du SN, présentent des signes cliniques de dysfonctionnement lymphatique, des anomalies lymphatiques centrales caractérisées par un flux intercostal rétrograde, une perfusion lymphatique pulmonaire et des anomalies du canal thoracique.
Dendrinou et al. <i>Monaldi Arch. chest Dis. = Arch. Monaldi per le Mal. del torace</i> , (90), 2020 Greece	Description de cas d'un homme de 24 ans diagnostiqué avec le SN et une lymphangiectasie pulmonaire primaire en utilisant des modalités d'imagerie thoracique	Etude de cas	1 patient	Description clinique et imagerie	Le système lymphatique	La lymphangiectasie pulmonaire primaire est une maladie développementale rare survenant principalement chez le nouveau-né dans la petite enfance. Elle est très rarement observée à l'âge adulte. La symptomatologie est généralement présente malgré ses découvertes accidentelles chez un adulte asymptomatique. Le scanner HRCT est une modalité d'imagerie instrumentale pour établir le diagnostic des lymphangiectasies pulmonaires primaires.
Wang et al. <i>BMC Gastroenterol.</i> , (20), 34, 2020 Chine	Description d'un cas clinique avec mutation PTPN11 chez une femme de 30 ans avec SN, en association avec une entéropathie avec perte de protéines	Etude de cas	1 patient	Description clinique et imagerie	Le système lymphatique	Les auteurs décrivent un cas de SN par mutation PTPN11, avec entéropathie, et perte des protéines. Cette entéropathie se présente souvent tardivement dans ce contexte, il n'y a pas une corrélation génotype-phénotype. L'évaluation génétique avec séquençage de nouvelle génération peut être utile pour poser un diagnostic et proposer une prise en charge précoce.

2.3.4 Dysmorphisme crâniofacial et malformations

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Addissie et al. <i>Am J Med Genet A</i> , (167A), 2657–2663, 2015 Etats Unis	Description du cas d'un nourrisson de sexe féminin de 2 mois atteint du SN associé à une mutation de novo dans KRAS (p.P34Q) et ayant une fermeture prématurée de la suture sagittale	Etude de cas	1 patient	Description phénotypique	Craniosynostose	10% des cas avec NS et KRAS mutation, décrites dans la littérature, présentent une craniosynostose. Ces résultats suggèrent que les mutations du gène KRAS sont impliquées de manière causale dans la craniosynostose, en soutenant le rôle de la voie RAS-MAPK en tant que médiateur de la croissance osseuse aberrante dans les sutures crâniennes. L'inclusion de la craniosynostose comme phénotype possible dans SN associé au KRAS a des implications dans le diagnostic différentiel et prise en charge chirurgicale des individus avec craniosynostose.

Bagattoni et al. Am. J. Med. Genet. A, (185), 820–826, 2021 Italie	Description des caractéristiques crâniofaciales, orodentaires et de l'état de santé bucco-dentaire des enfants atteints de SN par rapport aux enfants non-atteint.	Série de cas	12 patients	Description phénotypique, imagerie	Dysmorphisme crâniofaciale	La hauteur palatine était significativement augmentée dans le groupe NS par rapport au groupe témoin. La largeur palatine était significativement réduite dans le groupe NS par rapport avec le groupe témoin. L'analyse céphalométrique évalue une position rétractée de la mandibule, des caractéristiques squelettiques de classe II et un modèle de croissance verticale.
Han et al. Child's Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg., (37), 1831–1836, 2021 Chine	Description des caractéristiques des Malformations de Chiari I (CIM) chez les patients atteints de RASopathies	Série de cas	4 patients	Description phénotypique	Malformations de la charnière occipito-cervicale	Description d'un patient atteint de MCI et du syndrome de Noonan et trois patients atteints de MCI et de neurofibromatose de type 1. Trois des quatre patients ont subi une thérapie chirurgicale standard de décompression de Chiari et ont eu un rétablissement direct sans autres complications de la chirurgie. En cas de RASopathie, l'imagerie du système nerveux peut être nécessaire. De plus en plus de preuves suggèrent que le CIM est plus fréquemment observé dans la RASopathie
Kruszka et al. Am. J. Med. Genet. A, (173), 2323–2334, 2017	Evaluation clinique d'individus de diverses populations atteintes du SN par la technologie d'analyse faciale	Série de cas	125 patients	Description phénotypique et technologie d'analyse faciale	Dysmorphisme crâniofaciale	Les caractéristiques cliniques les plus courantes trouvées dans tous les groupes de population comprenaient des yeux très espacés, des oreilles basses chez 80% ou plus des participants, ainsi qu'une petite taille chez plus de 70% et une sténose pulmonaire chez une moitié des sujets de l'étude.
Lutz et al. J. cranio-maxillo-facial Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Facial Surg., (48), 242–250, 2020	Description des caractéristiques maxillofaciales et dentaires des patients avec SN et propositions de traitement spécifiques	Série de cas	10 patients	Description phénotypique	Dysmorphisme crâniofaciale	Tous les patients présentant les caractéristiques extra-orales typiques, telles que macrocéphalie, hypertélorisme, ptose, forme du visage triangulaire et dystrophie de l'oreille. Manifestations intra-orales, y compris malocclusion (déficit transversal maxillaire, occlusion croisée, occlusion antérieure et malocclusion classe II), des anomalies dentaires (éruption retardée, agénésie et dystrophie, odontome) et l'atteinte radiologiques de la mâchoire ont été identifiées chez cinq patients. Une évaluation dentaire précoce et un suivi annuel avec prophylaxie orale sont recommandés. L'orthodontie et la chirurgie ortho-gnathique sont également d'une importance primordiale dans la prise en charge des patients avec SN.
McDonald et al. Clin. Exp. Dermatol., (43), 357–359, 2018 Angleterre	Description d'un cas clinique avec SNML et craniosynostose	Etude de cas	1 patient	Description phénotypique	Craniosynostose	C'est le premier cas décrit avec SNML (PTPN11 mutation) et craniosynostose.
Ueda et al. Am. J. Med. Genet. A, (173), 2346–2352, 2017 Japan	Présentation de l'association entre le SN et une craniosynostose dans une série de 9 patients (PTPN11, BRAF, KRAS)	Série de cas	9 patients	Description phénotypique	Craniosynostose	Cette étude accumule des évidences cliniques pour expansionner le spectre clinique de SN. Dans les RASopathies, chez les patients présentant des déformations crâniennes il est nécessaire de procéder à des évaluations supplémentaires pour rechercher une craniosynostose.

2.3.5 Dermanologie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bessis et al. Br. J. Dermatol., (180), 2019	Description des manifestations dermatologiques de NS, les comparer avec les résultats de la littérature et tester les corrélations entre le phénotype dermatologique et le génotype avec ou sans la présence de mutations PTPN11	Série de cas	129 patients	Description phénotypique	Dermatologie	NS avec mutations PTPN11 est généralement associée à un phénotype non spécifique. NS avec lentigines multiples est généralement associé à des mutations spécifiques de PTPN11 mais les formes atypiques peuvent être liées à des mutations RAF1 ou NRAS. NS sans mutation PTPN11 est associée à une fréquence plus élevée de kératinisation, anomalies capillaires, ces dernières étant fréquemment observées dans le syndrome cardiofaciocutané.
Happle. Acta Derm. Venereol., (99), 240–241, 2019 Allemagne	Description de cas cliniques avec SN et des modifications dermatologiques qui suggèrent un mosaïcisme segmentale de type 2.	Série de cas	3 patients	Description phénotypique	Dermatologie	Les trois patients avec SN représentent des exemples de mosaïcisme segmentale de type 2. Le mosaïcisme segmentale de type 2 provient d'un embryon hétérozygote en raison de la perte prématurée de l'allèle de type sauvage, généralement par recombinaison somatique. Ces patients présentent l'unilatéralité des lésions cutanées et due à cette unilatéralité, ces lésions ne peuvent pas être considérées comme séquelles de lymphœdème intra-utérin.
Kane et al. Clin. case reports, (5), 1152–1154, 2017 Etats Unis	Description d'un patient avec SN-like avec cheveux anagènes caducs qui présente l'association avec trichorhexis nodosa et trichoptilosis	Etude de cas	1 patient	Description phénotypique	Dermatologie	L'observation d'un cas clinique avec SN-like et cheveux anagènes caducs (mutation SHOC2) qui présentent une caractéristique clinique non notée jusqu'à maintenant : trichorhexis nodosa et trichoptilosis. Les auteurs indiquent l'importance de l'examen microscopique du fil de cheveux pour ces patients.

2.3.6 Ophtalmologie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Christou et al. Semin. Ophthalmol., 1–7, 2021 Grèce	Description des manifestations ophtalmologiques du syndrome de Noonan (NS).	Revue de littérature	cohorte	Description phénotypique et génotypique	Revue de littérature	Etude analytique de cohorte prospective et rétrospective dans la littérature jusqu'en février 2021. On permet d'identifier tous les articles faisant référence aux manifestations oculaires de la NS en se référant aux caractéristiques du génotype et du phénotype. Les caractéristiques ophtalmologiques du SN sont caractérisées par un large éventail d'anomalies : malformations oculaires externes, distorsions de la réfraction, de l'alignement, de la motricité, du segment oculaire antérieur et postérieur et déficience visuelle.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Guerin et al. Am J Med Genet A, (167A), 403–406, 2015 Canada	Décrire le cas d'un nouveau-né avec un mutation PTPN11 confirmée et des caractéristiques oculaires compatibles avec Anomalie d'Axenfeld.	Etude de cas	1 patient	Description phénotypique	Ophthalmologie	L'anomalie d'Axenfeld observée chez un patient avec SN élargit le spectre des anomalies de la chambre antérieure en SN et suggère peut-être un mécanisme lié à la crête neurale qui joue un rôle critique dans le développement de l'œil et d'autres organes
van Trier et al. Eur. J. Pediatr., (177), 1293–1298, 2018 Pays-Bas	Décrire les signes oculaires dans une grande cohorte dans le SN et de détecter les associations entre les caractéristiques oculaires et le génotype	Série de cas	105 patients	Description phénotypique et génotypique	Ophthalmologie	Cette étude montre un aperçu des anomalies oculaires dans le SN, y compris l'atteinte permanente de la vision causée par des anomalies binoculaire du nerf optique et un nystagmus. Un retard dans le diagnostic ophtalmologique est toujours présent, également chez les patients ayant une déficience visuelle. Les auteurs recommandent que tous les patients atteints du SN subissent un examen ophtalmologique complet au moment du diagnostic
van Trier et al. Ophthalmology, (123), 2137–2146, 2016 Pays-Bas	Déterminer le spectre complet des manifestations oculaires chez les patients atteints du SN	Série de cas	25 patients	Description phénotypique	Ophthalmologie	Les caractéristiques oculaires de NS sont caractérisées par 1 ou plusieurs anomalies du développement des paupières (impliquant la position, l'ouverture et la fermeture) associées à diverses autres anomalies oculaires pendant l'enfance, y compris amblyopie, myopie, astigmatisme, strabisme, motilité oculaire limité et embryotoxon postérieur.

2.3.7 ORL

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Tokgoz-Yilmaz et al. Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol., (89), 50–54, 2016 Turquie	Evaluer les caractéristiques audiologiques des patients avec SN et de comparer ces résultats avec ceux de pairs non affectés.	Série de cas	17 patients	Description phénotypique	ORL	Les seuils d'audition des enfants avec SN étaient plus élevés (plus pauvres) que ceux des enfants non-atteints, tandis que la sensibilité auditive des deux groupes était en limites normales. Les amplitudes des émissions otacoustiques évoquées des enfants avec SN était inférieures à ceux des enfants sans SN. Les pressions de l'oreille moyenne et les valeurs de réponse auditive du tronc cérébral étaient dans les limites du normale et les auteurs n'ont pas observé de différence entre les deux groupes.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
van Trier et al. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, (79), 874–878, 2015 Pays-Bas	Décrire l'atteinte de l'audition et les anomalies de l'oreille externe chez les patients avec SN.	Série de cas	97 patients	Description phénotypique	ORL	Les anomalies de l'oreille externe ont été vues chez 75/97 patients avec SN (77%). Chez 69 patients, les oreilles étaient basses, 28 patients avaient des oreilles en rotation postérieure, 14 patients avaient des oreilles saillantes et 18 avaient l'hélix épaissi. Une déficience auditive a été détectée chez 34 patients NS. Neuf patients avaient une déficience neurosensorielle de l'audition, deux une déficience de transmission permanente de l'audition, deux autres patients avaient une anomalie mixte de l'audition et 20 patients avaient une déficience auditive dans le passé, causée par une otite moyenne avec effusion.

2.3.8 Hématologie/Immunologie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Bellio et al. Blood, (134), 2304–2317, 2019 France	Cette étude examine l'activation plaquettaire chez les patients atteints de NS et de NSLM en utilisant 2 modèles de souris porteurs de mutations PTPN11 responsables pour ces 2 syndromes.	Série de cas et étude expérimentale sur les souris avec ces génotypes	13 patients	Etude expérimentale chez les souris porteuses des mutations responsables pour SN et SNLM, en observant le mécanisme de la diathèse hémorragique.	Anomalie de la coagulation	L'étude fournit de nouvelles perspectives sur la compréhension de la diathèse hémorragique observée chez les patients NS avec mutations PTPN11 et le phénotype plaquettaire des patients NSML avec mutations perte de fonction de PTPN11. Les mutations PTPN11 avec gain de fonction (SN) induisent une thrombopathie liée à un défaut de signalisation avec une augmentation du risque de saignement. Les mutations PTPN11 avec perte de fonction (SNLM) induisent une réponse plaquettaire élevée au collagène avec un taux important de cisaillement.
Bobot et al. Medicine (Baltimore), (97), e0297, 2018	Décrire le cas unique d'un homme de 44 ans diagnostiqué avec SN qui présentait le syndrome DRESS avec microangiopathie thrombotique	Etude de cas	1 patient	Description phénotypique	Anomalie de la coagulation	Les auteurs suggèrent que la présence du SN sous-jacent aurait pu être le déclencheur du syndrome de DRESS et microangiopathie thrombotique (une association très rare).

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Briggs et al. J. Pediatr., (220), 154-158.e6, 2020 Etats Unis	Evaluation de l'impact potentiel de l'utilisation des recommandations de dépistage des troubles de la coagulation chez les patients avec SN sur les complications hémorragiques périopératoires	Série de cas	101 patients	Description phénotypique	Anomalie de la coagulation	12,8% des patients avaient des complications hémorragiques peropératoire. Avec une évaluation et une gestion appropriée, le risque de saignement chez les patients atteints du SN peut être minimisé.
Nugent et al. J. Blood Med., (9), 185–192, 2018 Etats unis	Décrire la fréquence/les types de troubles hémorragiques, et les résultats de laboratoire hématologique associés, chez les patients atteints de SN	Série de cas	45 patients	Etude rétrospective	Anomalie de la coagulation	Sur des données publiées entre 1965 et 2014. Cette étude montre que les patients atteints de SN peuvent présenter de multiples troubles de la coagulation, y compris une fonction plaquettaire anormale. Des évaluations cliniques sont recommandées au moment du diagnostic, après le diagnostic, avant toute intervention chirurgicale et si les patients deviennent symptomatiques.
Perez Botero et al. Haemophilia, (23), e237–e240, 2017 Etats Unis	Décrire le type de test hémostatique réalisé, spectre des anomalies de la coagulation et résultats de l'hémostase en contexte chirurgical chez 142 patients atteints du SN	Série de cas	142 patients	Description phénotypique	Anomalie de la coagulation	Les auteurs ont observé une proportion égale de patients avec mutations PTPN11 présentant des anomalies de l'hémostase par rapport à ceux avec mutations dans d'autres gènes pathogènes connus (KRAS, SOS1, RAF1, BRAF, SHOC2 et NRAS). 40% des patients avec SN présentaient des anomalies de l'hémostase. 1.8% des patients présentaient des complications hémorragiques post-chirurgicales.
Ruiz-Llobet et al. Thromb. Haemost., (120), 457–465, 2020 Espagne	Etudier l'incidence de la thrombocytopathie pédiatrique diagnostiquée avec 22q11DS ou NS en évaluant l'utilité du questionnaire ISTH-BAT	Série de cas	29 patients	Description phénotypique	Anomalie de la coagulation	Etude du dysfonctionnement plaquettaire. Près de 70 % des patients NS (n = 22) présentent une altération de l'agrégation plaquettaire corrélée avec les temps de fermeture. Chez les patients atteints de 22q11DS, ces résultats sont également liés à des symptômes hémorragiques.
Yamazawa et al. Am. J. Med. Genet. A, (176), 496–498, 2018 Japon	Décrire un patient avec SN présentant un hématome duodénal intramuraux comme signe de présentation à l'hôpital	Etude de cas	1 patient	Description phénotypique	Anomalie de la coagulation	Les auteurs recommandent qu'il soit important de considérer un diagnostic d'hématome duodénal chez les patients avec SN présentant des douleurs abdominales et / ou l'hématémèse, et des études d'imagerie d'urgence doivent être effectuées pour ces patients.

2.3.9 Neurologie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Croonen et al. Am J Med Genet A, 2016 Pays Bas	Observer les problèmes de performance moteur du SN et les principales conséquences, les bénéfices des interventions faites	Série de cas	47 patients	Evaluation du phénotype neurologique et moteur	Neurologie	Les patients avec SN ont signalé des problèmes liés à la douleur, diminution de la force musculaire, fatigue, et la maladresse, qui a eu un impact important sur le fonctionnement de la vie quotidienne. Pour la plupart des participants les problèmes de performance moteur s'améliore avec l'exercice, physiothérapie appropriée et d'autres interventions de soutien.
Croonen et al. Am. J. Med. Genet. A, (173), 2335–2345, 2017 Pays Bas	Examiner s'il y a un profil spécifique de la performance moteur chez les enfants avec SN	Série de cas	19 patients	Evaluation du phénotype neurologique et moteur	Neurologie	C'est la première étude qui confirme que les performances moteur, la force et l'endurance sont considérablement altérées chez les enfants avec SN. Une diminution des performances motrices fonctionnelles semble être liée à une diminution de la vision, perception et réduction de la force musculaire. La physiothérapie et / ou ergothérapie et des conseils devraient être envisagés pour améliorer la participation à la vie quotidienne.
Delehay et al. Eur. J. Med. Genet., (64), 104284, 2021 Italie	Description, de deux cas avec racines nerveuses vertébrales hypertrophiées détectées par IRM chez deux patients confirmés moléculaire avec SN et syndrome cardio-facio-cutané, une occurrence rare dans les deux syndromes	Etude de cas	2 patients	Description phénotypique et radiologique	Neurologie	Les auteurs décrivent la présence de racines nerveuses spinales agrandies ressemblant à des neurofibromes, une découverte neuroradiologique typique de neurofibromatose de type 1, chez deux patients avec un diagnostic moléculaire confirmé de SN et syndrome cardio-facio-cutané, respectivement. Cette étude soutien le signe - racines nerveuses vertébrales élargies en tant que caractéristiques partagées parmi les RASopathies.
Niemczyk et al. J Pediatr Urol, (11), 201 e1–5, 2015 Allemagne	Investiguer la prévalence de l'incontinence urinaire/fécales chez les personnes atteintes de NS	Série de cas	29 patients	Evaluation du phénotype neurologique	Neurologie	27,3% des enfants (4-12 ans) avaient énurésie nocturne, 36,4% avaient incontinence urinaire diurne et 11,1% avaient une incontinence fécale
Spatola et al. BMC Neurol, (15), 55, 2015 Suisse	Description d'une mutation hétérozygote de novo dans le gène PTPN11 (c.1403C > T) chez un patient tableau clinique de LS	Etude de cas	1 patient	Description de cas	Neurologie	Description d'une mutation hétérozygote de novo dans le gène PTPN11 (c.1403C > T) chez un patient se manifestant par un tableau clinique de LS pendant l'enfance, et par le développement ultérieur de douleurs neuropathiques avec plexi hypertrophiques, qui sont typiquement observées dans la NF1 mais n'ont pas été rapportées dans le LS.

2.3.10 Psychiatrie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Alfieri et al. Brain Sci., (11), 1–12, 2021 Italie	Evaluer les caractéristiques psychopathologiques chez les enfants et les adolescents atteints de NS axés sur la dépression et symptômes hypomaniaques.	Série de cas	37 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	L'étude fournit de nouvelles informations pertinentes sur caractéristiques psychopathologiques chez les personnes atteintes de NS Les analyses ont montré une forte récurrence du déficit d'attention et de l'hyperactivité (19%), symptômes de troubles, dysrégulation émotionnelle (9%), irritabilité et symptômes d'anxiété (16%). Le niveau cognitif moyen était en moyenne (QI=88.3).
Bizaoui et al. Am. J. Med. Genet. Part B, Neuropsychiatr. Genet. Off. Publ. Int. Soc. Psychiatr. Genet., (177), 434–446, 2018 Etats Unis	Evaluer le profil de la personnalité des patients avec RASopathies	Série de cas	80 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	Les auteurs décrivent pour la première fois une association entre une voie pathogénique et un profil de personnalité spécifique, offrant de nouveaux outils pour adapter les approches éducatives et comportementales pour les personnes atteintes de RASopathies. Les sujets atteints de RASopathie ont reçu en moyenne des scores inférieurs à ceux des frères témoins en termes d'agréabilité, d'extroversion, de conscience, d'ouverture et de sens de l'humour, et des scores similaires en névrosisme.
Costanzo et al. Brain Sci., (11), 2021 Italie	Apporter une caractérisation détaillée de la mémoire de reconnaissance des enfants et adolescents avec NS/NSLM	Série de cas	18 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	Les participants avec SN et SNLM ont montré une mémoire réduite dans et une altération de la reconnaissance associative, par rapport aux contrôles. Ces résultats indiquent un mauvais souvenir dans la mémoire de reconnaissance des participants avec SN et SNLM, qui ne peut être expliquée par le déficit intellectuel ou le déficit de langage. Ces résultats démontrent le rôle des mutations des gènes de la voie de signalisation RAS-MAPK dans la perturbation de la formation et de la consolidation de la mémoire hippocampique.
Davico et al. J. Dev. Behav. Pediatr., 2021 Italie	Examiner la psychopathologie et l'impact du fonctionnement adaptatif de patients affectés par le syndrome de Noonan (NS)	Série de cas	42 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	Etude portant sur 42 patients affectés par le SN (23 hommes et 19 femmes), âgés de 5 à 21 ans (moyenne 12,6 ± SD 5,1), ont été évalués pour leurs capacités cognitives non verbales, avec des mesures dimensionnelles de la psychopathologie, du fonctionnement adaptatif et de la qualité de vie de la famille. Les psychopathologies traitables, telles que le TDAH, peuvent constituer une cible thérapeutique pour améliorer le fonctionnement adaptatif
Garg et al. Dev. Med. Child Neurol., (59), 544–549, 2017 Angleterre	Etudier le phénotype cognitif et comportemental dans les maladies rares de la voie Ras/MAPK, en particulier la prévalence du trouble du spectre autistique et déficit de l'attention et hyperactivité.	Série de cas	40 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	12/40 enfants atteints du SN (30%) ont présenté un trouble de spectre autistique, et 12/40 (30%) ont un trouble de spectre autistique partiel. Le groupe trouble de spectre autistique du SN a montré une dominance masculine dans un rapport de 5 : 1. 19/40 patients (48%) des patients avec SN ont été diagnostiqués avec déficit de l'attention et hyperactivité.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Johnson et al. Cereb. Cortex, (29), 2915–2923, 2019 Etats Unis	Elucider les mécanismes neurales et comportementales dans le SN	Série de cas	12 patients	Evaluation du phénotype radiologique et psychiatrique	Psychiatrie	Les auteurs ont observé une réduction du volume de matière grise dans le corps strié bilatéral, la réduction de la surface dans les régions temporales, l'augmentation de l'épaisseur corticale dans les régions frontales et la réduction de l'épaisseur corticale dans les régions limbiques, y compris les structures limbiques intégrées aux circuits de l'hippocampe. Les auteurs ont trouvé des niveaux élevés d'inattention, d'hyperactivité et de déficits de mémoire chez les enfants atteints de SN.
Lazzaro et al. Mol. Genet. genomic Med., (8), e1069, 2020 Italie	Détecter le fonctionnement d'un langage spécifique chez les patients avec SN, combinant le quotient intellectuel non verbal et l'agilité du langage pour identifier les forces et les faiblesses au niveau du langage	Série de cas	37 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	78% des patients présentaient des troubles du langage. Le domaine fort était la production lexicale mais la production au niveau de la grammaire était le point faible.
Perrino et al. Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc., (22), 170–177, 2018 Italie	Evaluer la prévalence du déficit d'attention et de l'hyperactivité, anxiété et symptômes et syndromes dépressifs dans une cohorte d'individus avec diagnostic clinique et moléculaire de SN	Série de cas	27 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	Le QI moyen était de 94. 70% des individus présentaient un déficit d'attention et de l'hyperactivité. Des symptômes ou un syndrome d'anxiété étaient présents dans 37% des cas
Roelofs et al. e00479, 2016 Pays Bas	Investiguer le développement intellectuel chez les patients avec SN	Série de cas	16 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	Cette étude est la première qui évalue le développement intellectuel des patients avec SN. Par rapport aux scores de l'enfance, le QI à l'âge adulte a augmenté de manière significative. Le QI de performance des adultes était plus élevé que le QI verbal. Le QI pendant l'enfance et le QI verbal ont prédit le QI à l'âge adulte.
Roelofs et al. e00479, 2016 Pays Bas	Investiguer le développement intellectuel chez les patients avec SN	Série de cas	16 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	Cette étude est le premier qui évalue le développement intellectuel des patients avec SN. Par rapport aux scores de l'enfance, le QI à l'âge adulte a augmenté de manière significative. Le QI de performance des adultes était plus élevé que le QI verbal. Le QI pendant l'enfance et le QI verbal ont prédit le QI à l'âge adulte.
Roelofs et al. J. Clin. Psychol. Med. Settings, (27), 256–267, 2020 Pays Bas	Evaluer la personnalité et la psychopathologie chez les adultes atteints du SN	Série de cas	18 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	C'est la première étude contrôlée sur la personnalité et la psychopathologie chez les adultes atteints du SN. Les patients atteints de SN ont montré des niveaux d'introversion plus élevés, ce qui peut les prédisposer à des problèmes d'intériorisation. Les patients peuvent bénéficier d'interventions psychologiques visant à réduire les problèmes d'intériorisation, introversion et alexithymie.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Roelofs et al. Neuropsychiatr. Dis. Treat., (15), 611–626, 2019 Pays Bas	Décrire le développement du premier entraînement social cognitif pour les patients SN et d'évaluer son applicabilité et faisabilité	Série de cas	11 patients	Evaluation du phénotype psychiatrique	Psychiatrie	L'étude propose un entraînement cognitif social pour les patients adultes atteints de SN et s'est avéré faisable pour cette population. Elle a montré des résultats encourageants en matière de reconnaissance des émotions.

2.3.11 Croissance

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Cessans et al. Eur. J. Endocrinol., (174), 641–650, 2016 France	Comparer les paramètres de croissance en fonction du phénotype chez les patients avec SN.	Etude multicentrique	420 patients	Evaluation de la croissance	Croissance	À la naissance, les patients avec SN-PTPN11 étaient significativement de plus petite taille et plus mince par rapport aux patients avec SNLM-PTPN11, SOS1 ou KRAS. Le retard de croissance était significativement moins sévère et moins fréquent à 2 ans chez les patients avec SNLM-PTPN11 et SOS1 par rapport aux patients avec SN-PTPN11. Aucune différence entre les génotypes n'a été démontrée.
Horikawa et al. Endocr. J., (67), 803–818, 2020 Japon	Examiner l'efficacité à long terme et la sécurité du Norditropin chez les enfants japonais de petite taille avec SN	Étude multicentrique randomisée en double aveugle	51 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	Le traitement avec GH de 0,033 et 0,066 mg/kg/jour pendant 208 semaines a amélioré la taille score en écart type (SDS) chez les enfants japonais de petite taille avec SN avec une augmentation significativement plus importante avec 0,066 (1.84DS) vs 0,033 (0.85DS) mg / kg / jour de GH. La thérapie a été bien tolérée, sans effets adverses.
Jeong et al. Ann Pediatr Endocrinol Metab, (21), 26–30, 2016 Corée de Sud	Evaluer l'efficacité à long terme de la rhGH chez les enfants atteints de SN en Corée	Série de patients	15 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	Le SDS pour la taille a été augmenté de $-2,64 \pm 0,64$ à $-1,54 \pm 1,24$ ans après 3 ans de traitement par GH. L'étude n'a pas décrit des effets adverses et était efficace pour améliorer la taille, la vitesse de croissance et les taux sériques d'IGF-1.
Jo et al. Korean J. Pediatr., (62), 274–280, 2019 Corée de Sud	Analyser la réponse de croissance au traitement par GH chez les patients prépubères avec SN, hébergeant différentes mutations génétiques.	Série de patients	23 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	La thérapie GH de 3 ans chez les 23 patients prépubères atteints de NS s'est avérée efficace pour améliorer la taille en SDS, la vitesse de croissance, l'IGF-1 sérique.
Malaquias and Jorge. Mol. Cell. Endocrinol., (519), 111040, 2021 Brésil	Evaluer les preuves cliniques et expérimentales de l'insensibilité à la GH chez les patients atteints	Revue de littérature	Série de patients	Discussion de preuves cliniques	Croissance	Discussion de preuves cliniques et expérimentales de l'insensibilité à la GH chez les patients atteints du syndrome de Noonan et d'autres RASopathies, ainsi que de leur base moléculaire. Bien que la physiopathologie de ces affections ne soit pas entièrement comprise à ce jour, l'insensibilité à l'hormone de croissance est une possibilité, sur la base de l'observation de

	du syndrome de Noonan et d'autres RASopathies					faibles valeurs d'IGF-1, d'une sécrétion de GH généralement préservée et d'une réponse de croissance suboptimale au traitement par GH humaine recombinante.
Malaquias et al. Horm. Res. Paediatr., (91), 252–261, 2019 Brésil	Evaluer la réponse au traitement à GH humaine recombinante traitement chez les patients avec SN	Série de patients	42 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	La taille en SDS était de $-3,1 \pm 0,7$. Les patients PTPN11 + avaient une meilleure réponse en termes de croissance par rapport aux patients PTPN11-. SDS augmenté. Le gain en taille en SDS au cours de la première année était plus élevé dans le PTPN11 + que dans le PTPN11- ($0,6 \pm 0,4$ vs $0,1 \pm 0,2$). Parmi les patients ayant atteint la taille adulte ($n = 17$), était respectivement de $-2,1 \pm 0,7$. L'augmentation totale de la taille SDS était de $1,3 \pm 0,7$.
McWilliams et al. Am J Med Genet A, (170), 195–201, 2016 Etats Unis	Description d'un cas clinique traité par GH, présentant une tumeur neuroepitheliale dysembrioplasique chez un patient avec SN	Etude de cas	1 patient	Evaluation des malignités survenues en contexte de thérapie par GH	Croissance	Cette étude souligne l'association de SN avec les tumeurs du SNC, en particulier les tumeurs neuroepitheliales dysembrioplasiques, et attire l'attention sur une recommandation faite aux cliniciens traitant des patients SN, d'être attentifs à la possibilité d'un risque accru de néoplasie en association avec la thérapie par GH.
Ozono et al. Endocr. J., (65), 159–174, 2018 Japon	Evaluer l'effet de GH sur la taille chez les enfants japonais de petite taille avec SN	Etude multicentrique randomisé en double aveugle	25 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	Les auteurs ont observé que la thérapie par GH à des doses de $0,033$ mg / kg / jour ou $0,066$ mg / kg / jour pendant 104 semaines augmente la taille chez les enfants japonais de petite taille avec SN, avec un profil de sécurité favorable. L'effet était plus important avec $0,066$ mg / kg / jour par rapport à $0,033$ mg / kg / jour.
Ranke et al. Horm. Res. Paediatr., (91), 46–55, 2019 Allemagne	Analyser les données sur la croissance des patients SN rassemblés en KIGS sur 25 ans	Etude internationale, multicentrique, non interventionnelle	613 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	Le gain total après 6,3 et 5,6 ans sur la GH ($0,27$ et $0,30$ mg / kg / semaine) était de $1,2$ et $1,3$ SDS. Âge au début de GH (négatif), taille au début de thérapie par GH, la dose de GH, les nombre d'injections/ semaine et le poids à la naissance (tous positif) expliquent 36% de la variabilité de la vitesse de croissance de 1ère année. La taille au début de la thérapie par GH, la croissance de la 1ère année sous thérapie, le poids de la naissance et le sexe expliquaient 74% de la variabilité de la taille adulte.
Rohrer et al. Horm. Res. Paediatr., (93), 380–395, 2020 Etats Unis	Evaluer l'efficacité et la sécurité du traitement par GH en SN pour la pratique clinique	Etude multicentrique	412 patients	Evaluation de la croissance sous GH et les effets adverses du traitement par GH	Croissance	Les enfants avec SN traités par GH ont réalisé un gain de taille substantiel pendant les 3 premières années de suivi. Au total, 24 patients ont atteint la taille adulte, avec 70% entre eux avec SDS ≥ -2 . Il n'y avait aucune preuve pour soutenir une prévalence plus élevée de néoplasme, cardiaque ou autre comorbidités.
Siklar et al. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2016 Turquie	Evaluer la croissance et les caractéristiques cliniques des patients SN de Turquie et leur réponse de croissance au traitement par GH	Etude rétrospective, multicentrique	124 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	Le SDS de la taille est passé de $-3,62 \pm 1,14$ à $-2,85 \pm 0,96$ après trois ans de traitement. La thérapie GH est efficace pour améliorer la petite taille surtout dans les deux premières années de traitement.
Tamburrino et al. Am J Med Genet A, (167A), 2786–2794, 2015	Décrire des informations sur la croissance, les proportions	Série de patients	88 patients	Evaluation de la GH	Croissance	L'étude a montré que la thérapie avec GH à long terme déterminait une réponse positive sur la taille chez les sujets avec RASopathies et ces patients n'ont pas montré la croissance de rattrapage caractéristique des déficiences.

Italie	corporelles, le profil de la puberté et la taille adulte					
Zavras et al. Ital J Pediatr, (41), 71, 2015 Italie	Evaluer la croissance des patients avec SN sous traitement par GH en les comparant avec un groupe de patients avec déficit idiopathique en GH	Etude de cas-contrôle	10 patients	Evaluation de la croissance sous GH	Croissance	Au cours des trois premières années de traitement par GH, les patients avec SN ont montré une légère amélioration de la taille (de -2,71 SDS à -2,44 SDS) et de la vitesse de croissance (de -2,42 SDS à -0,23 SDS). Après cinq ans de traitement par GH, le gain de taille était plus élevé chez les enfants avec déficit idiopathique de GH (moyenne 28,3 cm) par rapport aux patients avec SN (moyenne 23,6 cm).

2.3.12 Oncologie

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Alhumaid et al. Acta Haematol., (143), 583–593, 2020 Etats Unis	Décrire un patient adulte avec une mutation germinale dans PTPN11 avec des mutations somatiques au niveau de NPM1, IDH1 et BCL6	Etude de cas	1 patient	Evaluation du phénotype oncologique en corrélation avec le génotype	Oncologie	Les auteurs décrivent un patient adulte avec une nouvelle lignée combinée, germinale PTPN11 et des mutations somatiques NPM1, IDH1 et BCL6 qui a présenté une leucémie myélocytaire aiguë, létale. Il présentait une délétion interstitielle de 50,5 Mo de la région 7q21.11-q33 dans l'ADN tumoral. Alors que les mutations dans le répresseur transcriptionnel BCL6 est connu pour contribuer à la pathogenèse du lymphome diffus à grandes cellules B et la leucémie lymphocytaire chronique (LLC), sa nouvelle identification chez ce patient suggère un rôle élargi dans la LMA agressive. L'identification des aberrations moléculaires clés, y compris surexpression de SHP2, qui entraîne la leucémogénèse et tumorigénèse, a conduit au développement de nouvelles recherches inhibiteurs ciblés de SHP2.
Altmüller et al. Eur. J. Hum. Genet. EJHG, (25), 823–831, 2017 Allemagne	Décrire des patients avec des mutations NRAS germinales élargissant le spectre d'altérations du NRAS de la lignée germinale associée aux RASopathies	Série de patients	19 patients	Evaluation du phénotype oncologique en corrélation avec le génotype	Oncologie	Les auteurs décrivent 19 nouveaux cas de RASopathie dus à des variants pathogènes de NRAS. Quatre d'entre eux présentaient des changements faux-sens affectant Gly12, qui a été précédemment décrit exclusivement dans le cancer. Un patient (c.35G4A; p.Gly12Asp) avait un trouble myéloprolifératif, et un autre patient (c.34G4C; p.Gly12Arg) présentait une tumeur cérébrale non caractérisée.
Bangalore Krishna et al. Horm. Res. Paediatr., 2017 Etats Unis	Présenter deux patients avec SN qui ont développé une tumeur cérébrale sous traitement par GH depuis plus d'un an	Etude de cas	2 patients	Evaluation du phénotype oncologique	Oncologie	Les auteurs présentent deux patients avec SN qui ont développé des différentes tumeurs cérébrales primaires tout en étant sous traitement par hormone de croissance compte tenu du risque accru de tumeurs cérébrales primaires, nous recommandons de faire une IRM cérébrale avant de commencer la thérapie par hormone de croissance.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Boonyawat et al. Case Rep. Neurol. Med., (2019), 6091059, 2019 Thaïlande	Décrire le cas d'un garçon de 11 ans atteint du SN qui présentait des symptômes liés à une hydrocéphalie secondaire au sous-épendymome dans le quatrième ventricule, et une mutation PTPN11.	Etude de cas	1 patient	Evaluation du phénotype oncologique en corrélation avec le génotype	Oncologie	Cette étude décrit le premier cas de sous-épendymome dans SN associé à la mutation PTPN11. Il n'y a pas de corrélation entre une mutation spécifique du PTPN11 et la survenue du cancer, quand même 15 pour cent des tumeurs cérébrales dans les SN sont associées à la mutation PTPN11, p.Asn308Asp.
Cavé et al. Eur. J. Med. Genet., (59), 173–178, 2016 France	Les auteurs rapportent des données cliniques pour 44 patients de 30 familles porteuses d'une mutation germinale RIT1. Ils ont isolé l'ADN tumoral de 302 cas de leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique et leucémie myélomonocytaire juvénile pour évaluer le rôle des mutations RIT1 dans la leucémogénèse de l'enfance.	Série de cas	44 patients	Evaluation du phénotype oncologique en corrélation avec le génotype	Oncologie	Parmi les probands, 8,7% ont montré un retard de la croissance postnatale, 90% avaient des malformations cardiaques congénitales, 36% avaient une CM (une incidence plus faible par rapport à, 50% présentaient un retard de langage et 52% avaient des difficultés d'apprentissage, seulement 22% avaient besoin d'une éducation spéciale. Aucun ne présentait des anomalies cutanées majeures. Un enfant est décédé en période périnatale de leucémie myélomonocytaire juvénile. Sur la base de notre expérience, nous estimons que RIT1 pourrait être la cause de 5% de SN. Les patients avec SN et des mutations germinales RIT1 ne sont pas à risque de développer JMML ou ALL, et que RIT1 a au plus un rôle marginal dans ces tumeurs malignes sporadiques.
J et al. Ann. Dermatol. Venereol., (144), 705–711, 2017 France	Décrit le cas d'un enfant atteint du SN compliqué par une leucémie myélomonocytaire juvénile, qui a développé aussi une forme multiple de tumeur à cellules granuleuses.	Etude de cas	1 patient	Evaluation du phénotype oncologique en corrélation avec le génotype	Oncologie	Un garçon de 6 ans atteint de SN compliqué de leucémie myélomonocytaire juvénile présentait trois nodules sous-cutanés asymptomatiques du dos, de l'avant-bras et du cou. L'analyse histologique montrait une tumeur à cellules granuleuses. Une revue de la littérature montre que sept cas de SN présentant une tumeur à cellules granuleuses ont été décrits, aucun en association à une leucémie myélomonocytaire juvénile.
Kakizaki et al. Clin. case reports, (9), e04317, 2021 Japon	Le premier cas rapporté de syndrome de Noonan compliqué d'un carcinome hépatocellulaire.	Etude de cas	1 patient	Evaluation du phénotype oncologique	Oncologie	Un homme de 19 ans ayant des lésions hyperéchogènes hépatiques signalées fortuitement par une échographie de dépistage, aucun symptôme associé. Un diagnostic clinique de SN, L'une des limites de ce rapport de cas est que les analyses de mutation génique de PTPN11 et/ou des protéines de la voie RAS-MAPK n'ont pas été effectuées.

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Kratz et al. Br J Cancer, (112), 1392–1397, 2015 Allemagne	Les auteurs ont étudié la survenue de cancers infantiles, y compris les tumeurs bénignes et malignes du système nerveux central dans un groupe de 735 individus présentant des mutations germinales dans les gènes de la voie de signalisation Ras en faisant correspondre leurs informations avec le registre allemand du cancer infantile	Série de cas	735 patients	Evaluation du phénotype oncologique	Oncologie	Les auteurs ont observé 12 cas de cancer dans l'ensemble de la cohorte RASopathy. Cela correspond à un risque 10,5 fois plus élevé de tous les cancers infantiles combinés. Les cancers spécifiques comprenaient la leucémie myéomonocytaire juvénile ; les tumeurs du cerveau ; la leucémie lymphoblastique aiguë ; le rhabdomyosarcome et neuroblastome. Ces données constituent la première preuve quantitative attestant que les mutations germinales dans les gènes de la signalisation Ras sont associés à des risques accrus de leucémie infantile et de tumeurs solides.

2.3.13 Diagnostic prénatal

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Stuurman et al. J. Med. Genet., (56), 654–661, 2019	Evaluer les 6 ans de test prénataux pour les RASopathies aux Pays-Bas, et donner des recommandations pour le test prénatal par NBS.	Série de cas	424 cas	Evaluation du phénotype et du génotype en période prénatale par NGS	Diagnostic prénatale	Ont été détectés 9.4% variants pathogènes. Les fœtus présentant une RASopathie en général présentent des anomalies échographiques multiples. Plus l'œdème nuchal est gros et plus il persiste, plus il est probable qu'il trouve un variant pathogène. Un test pour une RASopathie est recommandé lorsque le fœtus présente une augmentation isolée de l'œdème nuchal $\geq 5,0$ mm ou lorsque l'œdème nuchal $\geq 3,5$ mm et au moins l'un des éléments suivants l'échographiques sont présentes : hydrops fœtales, polyhydramnios, épanchement pleural, ascite, anomalies cardiaques et rénales.

2.3.14 Références complètes avec PMID/DOI

Addissie YA, Kotecha U, Hart RA, Martinez AF, Kruszka P, Muenke M, 2015. Craniosynostosis and Noonan syndrome with KRAS mutations: Expanding the phenotype with a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*, (167A), 2657–2663 167A, 2657–2663. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37259>

Alexander PMA, Nugent AW, Daubeney PEF, Lee KJ, Sleeper LA, Schuster T, Turner C, Davis AM, Semsarian C, Colan SD, Robertson T, Ramsay J, Justo R, Sholler GF, King I, Weintraub RG, 2018. Long-Term Outcomes of Hypertrophic Cardiomyopathy Diagnosed During Childhood: Results From a National Population-Based Study. *Circulation*, (138), 29–36 138, 29–36. PMID: 29490994

Alfieri P, Cumbo F, Serra G, Trasolini M, Frattini C, Scibelli F, Licchelli S, Cirillo F, Caciolo C, Casini MP, D'Amico A, Tartaglia M, Digilio MC, Capolino R, Vicari

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

- consequences of PTPN11 mutations. *Orphanet J. Rare Dis.*, (14), 163. PMID: 31277675
- Calcagni G, Gagliostro G, Limongelli G, Unolt M, De Luca E, Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo G, Marasini M, Cairello F, Madrigali A, Pacileo G, Russo MG, Milanese O, Formigari R, Brighenti M, Ragni L, Donti A, Drago F, Dallapiccola B, Tartaglia M, Marino B, Versacci P, 2020. Atypical cardiac defects in patients with RASopathies: Updated data on CARNET study. *Birth defects Res.*, (112), 725–731 112, 725–731. PMID: 32558384
- Calcagni G, Limongelli G, D'Ambrosio A, Gesualdo F, Digilio MC, Baban A, Albanese SB, Versacci P, De Luca E, Ferrero GB, Baldassarre G, Agnoletti G, Banaudi E, Marek J, Kaski JP, Tuo G, Russo MG, Pacileo G, Milanese O, Messina D, Marasini M, Cairello F, Formigari R, Brighenti M, Dallapiccola B, Tartaglia M, Marino B, 2017. Cardiac defects, morbidity and mortality in patients affected by RASopathies. CARNET study results. *Int. J. Cardiol.*, (245), 92–98 245, 92–98. PMID: 28768581
- Cavé H, Caye A, Strullu M, Aladjidi N, Vignal C, Ferster A, Méchinaud F, Domenech C, Pierri F, Contet A, Cacheux V, Irving J, Kratz C, Clavel J, Verloes A, 2016. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur. J. Med. Genet.*, (59), 173–178 59, 173–178. PMID: 26855057
- Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, Cammas B, Lacombe D, Coutant R, David A, Baron S, Weill J, Leheup B, Nicolino M, Salles JP, Verloes A, Tauber M, Cavé H, Edouard T, 2016. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: Correlation with age and genotype. *Eur. J. Endocrinol.*, (174), 641–650 174, 641–650. PMID: 26903553
- Christou EE, Zafeiropoulos P, Rallis D, Baltogianni M, Asproudis C, Stefanidou M, Giapros V, Asproudis I, 2021. A Narrative Review of the Ocular Manifestations in Noonan Syndrome. *Semin. Ophthalmol.*, 1–7 1–7. PMID: 34280068
- Cizmarova M, Hlinkova K, Bertok S, Kotnik P, Duba HC, Bertalan R, Polockova K, Kostalova L, Pribilincova Z, Hlavata A, Kovacs L, Ilencikova D, 2016. New Mutations Associated with Rasopathies in a Central European Population and Genotype-Phenotype Correlations. *Ann Hum Genet.*, (80), 50–62 80, 50–62. <https://doi.org/10.1111/ahg.12140>
- Costanzo F, Alfieri P, Caciolo C, Bergonzini P, Perrino F, Zampino G, Leoni C, Menghini D, Digilio MC, Tartaglia M, Vicari S, Carlesimo GA, 2021. Recognition Memory in Noonan Syndrome. *Brain Sci.*, (11) 11. PMID: 33572736
- Croonen EA, Essink M, van der Burgt I, Draaisma JM, Noordam C, Nijhuis-van der Sanden MWG, 2017. Motor performance in children with Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A.*, (173), 2335–2345 173, 2335–2345. PMID: 28627718
- Croonen EA, Harmsen M, Van der Burgt I, Draaisma JM, Noordam K, Essink M, Nijhuis-van der Sanden MW, 2016. Perceived motor problems in daily life: Focus group interviews with people with Noonan syndrome and their relatives. *Am J Med Genet A.* <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37814>
- Davico C, Borgogno M, Campagna F, D'Alessandro R, Ricci F, Amianto F, Mussa A, Carli D, Ferrero GB, Vitiello B, 2021. Psychopathology and Adaptive Functioning in Children, Adolescents, and Young Adults with Noonan Syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatr.* PMID: 34269737
- Delehaye C, Della Corte M, Ranucci G, Prestipino E, De Brasi D, Varone A, 2021. Acute disseminated encephalomyelitis in a patient with Noonan syndrome: A rare autoinflammatory complication or coincidence? *Eur. J. Med. Genet.*, (64), 104284 64, 104284. PMID: 34242782
- Dendrinou G-E, Zagarelou P, Sofronas A, Katsenos S, 2020. Primary pulmonary lymphangiectasia in Noonan syndrome: apropos of an extremely rare manifestation and a brief literature review. *Monaldi Arch. chest Dis. = Arch. Monaldi per le Mal. del torace*, (90) 90. PMID: 33305557
- Fowlkes JL, Thrailkill KM, Bunn RC, 2021. RASopathies: The musculoskeletal consequences and their etiology and pathogenesis. *Bone*, (152), 116060 152, 116060. PMID: 34144233
- Garg S, Brooks A, Burns A, Burkitt-Wright E, Kerr B, Huson S, Emsley R, Green J, 2017. Autism spectrum disorder and other neurobehavioural comorbidities in rare disorders of the Ras/MAPK pathway. *Dev. Med. Child Neurol.*, (59), 544–549 59, 544–549. PMID: 28160302
- Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S, 2015. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr.*, (83), 167–176 83, 167–176. <https://doi.org/10.1159/000371635>
- Guerin A, So J, Mireskandari K, Joughe-Doust S, Chisholm C, Klatt R, Richer J, 2015. Expanding the clinical spectrum of ocular anomalies in Noonan syndrome: Axenfeld-anomaly in a child with PTPN11 mutation. *Am J Med Genet A.*, (167A), 403–406 167A, 403–406. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36841>
- Gupta M, Choudhri OA, Feroze AH, Do HM, Grant GA, Steinberg GK, 2016. Management of moyamoya syndrome in patients with Noonan syndrome. *J Clin Neurosci.* <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2015.11.017>

- Han Y, Chen M, Wang H, 2021. Chiari I malformation in patients with RASopathies. *Child's Nerv. Syst. ChNS Off. J. Int. Soc. Pediatr. Neurosurg.*, (37), 1831–1836 37, 1831–1836. PMID: 33409618
- Happle R, 2019. Skin Lesions Suggesting Type 2 Segmental Mosaicism in Noonan Syndrome. *Acta Derm. Venereol.*, (99), 240–241 99, 240–241. PMID: 30320868
- Hemmati P, Dearani JA, Daly RC, King KS, Ammash NM, Cetta F, Schaff H V, 2019. Early Outcomes of Cardiac Surgery in Patients with Noonan Syndrome. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, (31), 507–513 31, 507–513. PMID: 30576779
- Horikawa R, Ogata T, Matsubara Y, Yokoya S, Ogawa Y, Nishijima K, Endo T, Ozono K, 2020. Long-term efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in Noonan syndrome: a 4-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr. J.*, (67), 803–818 67, 803–818. PMID: 32269181
- J Castagna, J Clerc, AS D, C L, 2017. [Multiple granular cell tumours in a patient with Noonan's syndrome and juvenile myelomonocytic leukaemia]. *Ann. Dermatol. Venereol.*, (144), 705–711 144, 705–711. PMID: 28728859
- Jafry M, Sidbury R, 2020. RASopathies. *Clin. Dermatol.*, (38), 455–461 38, 455–461. PMID: 32972603
- Jeong I, Kang E, Cho JH, Kim GH, Lee BH, Choi JH, Yoo HW, 2016. Long-term efficacy of recombinant human growth hormone therapy in short-statured patients with Noonan syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*, (21), 26–30 21, 26–30. <https://doi.org/10.6065/apem.2016.21.1.26>
- Jo KJ, Kim YM, Yoon JY, Lee YJ, Han YM, Yoo HW, Kim HS, Cheon CK, 2019. Comparison of effectiveness of growth hormone therapy according to disease-causing genes in children with Noonan syndrome. *Korean J. Pediatr.*, (62), 274–280 62, 274–280. <https://doi.org/10.3345/KJP.2018.06842>
- Johnson EM, Ishak AD, Naylor PE, Stevenson DA, Reiss AL, Green T, 2019. PTPN11 Gain-of-Function Mutations Affect the Developing Human Brain, Memory, and Attention. *Cereb. Cortex*, (29), 2915–2923 29, 2915–2923. PMID: 30059958
- Kakizaki S, Uehara D, Tojima H, Suga T, Yamazaki Y, Sato K, Kubo N, Shirabe K, Yokota T, Shibuya K, Maehara T, Yokoo H, Naganuma A, Uraoka T, 2021. The first reported case of Noonan syndrome complicated with hepatocellular carcinoma. *Clin. case reports*, (9), e04317. PMID: 34267897
- Kaltenecker E, Schleihauf J, Meierhofer C, Shehu N, Mkrtychyan N, Hager A, Kühn A, Cleuziou J, Klingel K, Seidel H, Zenker M, Ewert P, Hessling G, Wolf CM, 2019. Long-term outcomes of childhood onset Noonan compared to sarcomere hypertrophic cardiomyopathy. *Cardiovasc. Diagn. Ther.*, (9), S299–S309 9, S299–S309. PMID: 31737538
- Kane J, Berrebi K, McLean R, Petkiewicz S, Hay B, Martin M, Wiss K, 2017. Noonan syndrome with loose anagen hair associated with trichorrhexis nodosa and trichoptilosis. *Clin. case reports*, (5), 1152–1154. PMID: 28680615
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, Bier A, Eichhorn B, Blank C, Kraus C, Kohlhasse J, Pauli S, Wildhardt G, Kutsche K, Auber B, Christmann A, Bachmann N, Mitter D, Cremer FW, Mayer K, Daumer-Haas C, Nevinny-Stickel-Hinzpeter C, Oeffner F, Schluter G, Gencik M, Uberlacker B, Lissewski C, Schanze I, Greene MH, Spix C, Zenker M, 2015. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*, (112), 1392–1397 112, 1392–1397. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.75>
- Kriz C, Flores S, Villarreal EG, Bronicki RA, Loomba RS, 2019. Impact of noonan syndrome on admissions for pediatric cardiac surgery. *Minerva Pediatr*. PMID: 31264394
- Kruszka P, Porras AR, Addissie YA, Moresco A, Medrano S, Mok GTK, Leung GKC, Tekendo-Ngongang C, Uwineza A, Thong M-K, Muthukumarasamy P, Honey E, Ekure EN, Sokunbi OJ, Kalu N, Jones KL, Kaplan JD, Abdul-Rahman OA, Vincent LM, Love A, Belhassan K, Ouldin K, El Bouchikhi I, Shukla A, Girisha KM, Patil SJ, Sirisena ND, Dissanayake VHW, Paththinige CS, Mishra R, Klein-Zigelboim E, Gallardo Jugo BE, Chávez Pastor M, Abarca-Barriga HH, Skinner SA, Prijoles EJ, Badoe E, Gill AD, Shotelersuk V, Smpokou P, Kisling MS, Ferreira CR, Mutesa L, Megarbane A, Kline AD, Kimball A, Okello E, Lwabi P, Aliku T, Tenywa E, Boonchooduang N, Tanpaiboon P, Richieri-Costa A, Wonkam A, Chung BHY, Stevenson RE, Summar M, Mandal K, Phadke SR, Obregon MG, Linguraru MG, Muenke M, 2017. Noonan syndrome in diverse populations. *Am. J. Med. Genet. A*, (173), 2323–2334 173, 2323–2334. PMID: 28748642
- Lazzaro G, Caciolo C, Menghini D, Cumbo F, Digilio MC, Capolino R, Zampino G, Tartaglia M, Vicari S, Alfieri P, 2020. Defining language disorders in children and adolescents with Noonan Syndrome. *Mol. Genet. genomic Med.*, (8), e1069 8, e1069. PMID: 32059087
- Lee Y, Choi Y, Seo GH, Kim G-H, Choi IH, Keum C, Ko JM, Cheon CK, Jeon J, Choi J-H, Yoo H-W, Lee BH, 2020. Clinical and molecular spectra of BRAF-

- associated RASopathy. *J. Hum. Genet.* 2020 664, (66), 389–399 66, 389–399. <https://doi.org/10.1038/s10038-020-00852-3>
- Leung GKC, Luk HM, Tang VHM, Gao WW, Mak CCY, Yu MHC, Wong WL, Chu YWY, Yang WL, Wong WHS, Ma ACH, Leung AYH, Jin DY, Chan KYK, Allanson J, Lo IFM, Chung BHY, 2018. Integrating Functional Analysis in the Next-Generation Sequencing Diagnostic Pipeline of RASopathies. *Sci. Rep.*, (8), 2421 8, 2421. PMID: 29402968
- Linglart L, Gelb BD, 2020. Congenital heart defects in Noonan syndrome: Diagnosis, management, and treatment. *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.*, (184), 73–80 184, 73–80. PMID: 32022400
- Lissewski C, Kant SG, Stark Z, Schanze I, Zenker M, 2015. Copy number variants including RAS pathway genes-How much RASopathy is in the phenotype? *Am J Med Genet A.* <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37155>
- Lutz J-C, Nicot R, Schlund M, Schaefer E, Bornert F, Fioretti F, Ferri J, 2020. Dental and maxillofacial features of Noonan Syndrome: Case series of ten patients. *J. cranio-maxillo-facial Surg. Off. Publ. Eur. Assoc. Cranio-Maxillo-Facial Surg.*, (48), 242–250 48, 242–250. PMID: 32113883
- Malaquias AC, Jorge AAL, 2021. Activation of the MAPK pathway (RASopathies) and partial growth hormone insensitivity. *Mol. Cell. Endocrinol.*, (519), 111040 519, 111040. PMID: 33011209
- Malaquias AC, Noronha RM, Souza TTO, Homma TK, Funari MFA, Yamamoto GL, Silva FV, Moraes MB, Honjo RS, Kim CA, Nesi-França S, Carvalho JAR, Quedas EPS, Bertola DR, Jorge AAL, 2019. Impact of Growth Hormone Therapy on Adult Height in Patients with PTPN11 Mutations Related to Noonan Syndrome. *Horm. Res. Paediatr.*, (91), 252–261 91, 252–261. PMID: 31132774
- Martinelli S, Stellacci E, Pannone L, D'Agostino D, Consoli F, Lissewski C, Silvano M, Cencelli G, Lepri F, Maitz S, Pauli S, Rauch A, Zampino G, Selicorni A, Melancon S, Digilio MC, Gelb BD, De Luca A, Dallapiccola B, Zenker M, Tartaglia M, 2015. Molecular Diversity and Associated Phenotypic Spectrum of Germline CBL Mutations. *Hum Mutat.*, (36), 787–796 36, 787–796. <https://doi.org/10.1002/humu.22809>
- Matalon DR, Stevenson DA, Bhoj EJ, Santani AB, Keena B, Cohen MS, Lin AE, Sheppard SE, Zackai EH, 2021. Congenital polyvalvular disease expands the cardiac phenotype of the RASopathies. *Am. J. Med. Genet. A.*, (185), 1486–1493 185, 1486–1493. PMID: 33683002
- McCallen LM, Ameduri RK, Denfield SW, Dodd DA, Everitt MD, Johnson JN, Lee TM, Lin AE, Lohr JL, May LJ, Pierpont ME, Stevenson DA, Chatfield KC, 2019. Cardiac transplantation in children with Noonan syndrome. *Pediatr. Transplant.*, (23), e13535 23, e13535. PMID: 31259454
- McDonald BS, Pigors M, Kelsell DP, O'Toole EA, Burkitt-Wright E, Kerr B, Batta K, 2018. Noonan syndrome with multiple lentigines and associated craniosynostosis. *Clin. Exp. Dermatol.*, (43), 357–359 43, 357–359. PMID: 29356064
- McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C, 2016. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A.*, (170), 195–201 170, 195–201. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37379>
- Niemczyk J, Equit M, Borggreffe-Moussavian S, Curfs L, von Gontard A, 2015. Incontinence in persons with Noonan Syndrome. *J Pediatr Urol.*, (11), 201 e1–5 11, 201 e1–5. <https://doi.org/10.1016/j.jpuro.2015.06.002>
- Nugent DJ, Romano AA, Sabharwal S, Cooper DL, 2018. Evaluation of bleeding disorders in patients with Noonan syndrome: a systematic review. *J. Blood Med.*, (9), 185–192 9, 185–192. PMID: 30464668
- Ogihara Y, Fujimoto N, Ohashi H, Yamamoto N, Ito H, Mitani Y, Aoki Y, Imanaka-Yosida K, Ito M, Dohi K, 2019. Case of Noonan Syndrome With an Expanding Coronary Arterial Aneurysm. *Circ. Cardiovasc. Imaging.*, (12), e009429 12, e009429. PMID: 31451008
- Ozono K, Ogata T, Horikawa R, Matsubara Y, Ogawa Y, Nishijima K, Yokoya S, 2018. Efficacy and safety of two doses of Norditropin® (somatropin) in short stature due to Noonan syndrome: a 2-year randomized, double-blind, multicenter trial in Japanese patients. *Endocr. J.*, (65), 159–174 65, 159–174. PMID: 29109363
- Perez Botero J, Ho TP, Rodriguez V, Khan SP, Pruthi RK, Patnaik MM, 2017. Coagulation abnormalities and haemostatic surgical outcomes in 142 patients with Noonan syndrome. *Haemophilia.*, (23), e237–e240. PMID: 28520208
- Perrino F, Licchelli S, Serra G, Piccini G, Caciolo C, Pasqualetti P, Cirillo F, Leoni C, Digilio MC, Zampino G, Tartaglia M, Alfieri P, Vicari S, 2018. Psychopathological features in Noonan syndrome. *Eur. J. Paediatr. Neurol. EJPN Off. J. Eur. Paediatr. Neurol. Soc.*, (22), 170–177 22, 170–177. PMID: 29037749
- Pierpont ME, Digilio MC, 2018. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Curr. Opin. Pediatr.*, (30), 601–608 30, 601–608. PMID: 30024444

- Ranke MB, Lindberg A, Carlsson M, Camacho-Hübner C, Rooman R, 2019. Treatment with Growth Hormone in Noonan Syndrome Observed during 25 Years of KIGS: Near Adult Height and Outcome Prediction. *Horm. Res. Paediatr.*, (91), 46–55 91, 46–55. PMID: 30939478
- Riller Q, Rieux-Laucat F, 2021. RASopathies: from germline mutations to somatic and multigenic diseases. *Biomed. J.* PMID: 34175492
- Roelofs RL, Janssen N, Wingbermühle E, Kessels RP, Egger JI, 2016. Intellectual development in Noonan syndrome: a longitudinal study. e00479 e00479. <https://doi.org/10.1002/brb3.479>
- Roelofs RL, Wingbermühle E, Kessels RPC, Egger JIM, 2019. Social cognitive training for adults with Noonan syndrome: a feasibility study. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.*, (15), 611–626 15, 611–626. PMID: 30880986
- Roelofs RL, Wingbermühle E, van der Heijden PT, Jonkers R, de Haan M, Kessels RPC, Egger JIM, 2020. Personality and Psychopathology in Adults with Noonan Syndrome. *J. Clin. Psychol. Med. Settings*, (27), 256–267 27, 256–267. PMID: 31560100
- Rohrer TR, Abuzzahab J, Backeljauw P, Birkegård AC, Blair J, Dahlgren J, Júlíusson PB, Ostrow V, Pietropoli A, Polak M, Romano A, Ross J, Säwendahl L, Miller BS, 2020. Long-Term Effectiveness and Safety of Childhood Growth Hormone Treatment in Noonan Syndrome. *Horm. Res. Paediatr.*, (93), 380–395 93, 380–395. PMID: 33440388
- Ruiz-Llobet A, Isola I, Gassiot S, Català A, Díaz-Ricart M, Martínez-Monseny AF, Serrano M, Berruero R, 2020. Platelet Dysfunction in Noonan and 22q11.2 Deletion Syndromes in Childhood. *Thromb. Haemost.*, (120), 457–465 120, 457–465. PMID: 32135567
- Ryu HH, Lee YS, 2016. Cell type-specific roles of RAS-MAPK signaling in learning and memory: Implications in neurodevelopmental disorders. *Neurobiol Learn Mem.* <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2016.06.006>
- Schuhmacher AJ, Hernández-Porras I, García-Medina R, Guerra C, 2017. Noonan syndrome: lessons learned from genetically modified mouse models. *Expert Rev. Endocrinol. Metab.*, (12), 367–378 12, 367–378. PMID: 30058892
- Seo GH, Yoo H-W, 2018. Growth hormone therapy in patients with Noonan syndrome. *Ann. Pediatr. Endocrinol. Metab.*, (23), 176–181 23, 176–181. PMID: 30599478
- Siklar Z, Genens M, Poyrazoglu S, Bas F, Darendeliler F, Bundak R, Aycan Z, Savas Erdeve S, Cetinkaya S, Guven A, Abali S, Atay Z, Turan S, Kara C, Can Yilmaz G, Akyurek N, Abaci A, Celmeli G, Sari E, Yesilkaya E, Bolu S, Korkmaz HA, Simsek E, Catli G, Buyukinan M, Cayir A, Evliyaoglu O, Isguven P, Ozgen IT, Hatipoglu N, Elhan AH, Berberoglu M, 2016. The growth characteristics of patients with Noonan syndrome, and first 3 years results of GH treatment: A Nationwide multicenter study. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* <https://doi.org/10.4274/jcrpe.3013>
- Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML, 2015. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet*, (88), 516–522 88, 516–522. <https://doi.org/10.1111/cge.12568>
- Spatola M, Wider C, Kuntzer T, Croquelois A, 2015. PTPN11 mutation manifesting as LEOPARD syndrome associated with hypertrophic plexi and neuropathic pain. *BMC Neurol*, (15), 55 15, 55. <https://doi.org/10.1186/s12883-015-0310-8>
- Stuurman KE, Joosten M, van der Burgt I, Elting M, Yntema HG, Meijers-Heijboer H, Rinne T, 2019. Prenatal ultrasound findings of rasopathies in a cohort of 424 fetuses: update on genetic testing in the NGS era. *J. Med. Genet.*, (56), 654–661 56, 654–661. PMID: 31040167
- Tajan M, Paccoud R, Branka S, Edouard T, Yart A, 2018. The RASopathy Family: Consequences of Germline Activation of the RAS/MAPK Pathway. *Endocr. Rev.*, (39), 676–700 39, 676–700. PMID: 29924299
- Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, Fantini MP, Pession A, Tartaglia M, Mazzanti L, 2015. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A*, (167A), 2786–2794 167A, 2786–2794. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37260>
- Tokgoz-Yilmaz S, Turkyilmaz MD, Cengiz FB, Sjöstrand AP, Kose SK, Tekin M, 2016. Audiological findings in Noonan syndrome. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.*, (89), 50–54 89, 50–54. PMID: 27619028
- Ueda K, Yaoita M, Niihori T, Aoki Y, Okamoto N, 2017. Craniosynostosis in patients with RASopathies: Accumulating clinical evidence for expanding the phenotype. *Am. J. Med. Genet. A*, (173), 2346–2352 173, 2346–2352. PMID: 28650561
- van Trier DC, van der Burgt I, Draaijer RW, Cruysberg JRM, Noordam C, Draaisma JM, 2018. Ocular findings in Noonan syndrome: a retrospective cohort study of 105 patients. *Eur. J. Pediatr.*, (177), 1293–1298 177, 1293–1298. PMID: 29948256

- van Trier DC, van Nierop J, Draaisma JM, van der Burgt I, Kunst H, Croonen EA, Admiraal RJ, 2015. External ear anomalies and hearing impairment in Noonan Syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, (79), 874–878 79, 874–878. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.03.021>
- van Trier DC, Vos AMC, Draaijer RW, van der Burgt I, Draaisma JMT, Cruysberg JRM, 2016. Ocular Manifestations of Noonan Syndrome: A Prospective Clinical and Genetic Study of 25 Patients. *Ophthalmology*, (123), 2137–2146 123, 2137–2146. PMID: 27521173
- Wang N, Shi W, Jiao Y, 2020. A PTPN11 mutation in a woman with Noonan syndrome and protein-losing enteropathy. *BMC Gastroenterol.*, (20), 34 20, 34. PMID: 32054441
- Yamazawa K, Yamada Y, Kuroda T, Mutai H, Matsunaga T, Komiyama O, Takahashi T, 2018. Spontaneous intramural duodenal hematoma as the manifestation of Noonan syndrome. *Am. J. Med. Genet. A*, (176), 496–498. PMID: 29226542
- Yaoita M, Niihori T, Mizuno S, Okamoto N, Hayashi S, Watanabe A, Yokozawa M, Suzumura H, Nakahara A, Nakano Y, Hokosaki T, Ohmori A, Sawada H, Migita O, Mima A, Lapunzina P, Santos-Simarro F, Garcia-Minaur S, Ogata T, Kawame H, Kurosawa K, Ohashi H, Inoue S, Matsubara Y, Kure S, Aoki Y, 2016. Spectrum of mutations and genotype-phenotype analysis in Noonan syndrome patients with RIT1 mutations. *Hum Genet*, (135), 209–222 135, 209–222. <https://doi.org/10.1007/s00439-015-1627-5>
- Yart A, Edouard T, 2018. Noonan syndrome: An update on growth and development. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, (25), 67–73. PMID: 29120925
- Zavras N, Meazza C, Pilotta A, Gertosio C, Pagani S, Tinelli C, Bozzola M, 2015. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr*, (41), 71 41, 71. <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0183-x>

3 Annexe 1

3.1 Recherche documentaire

3.1.1 PubMed

Sources consultées	Bases de données: PubMed Sites internet: <ul style="list-style-type: none">• GeneReviews• OMIM (ncbi.nlm.nih.gov)• Orphanet (orpha.net)
Période de recherche	2015-2021
Langues retenues	Français, Anglais
Mots clés utilisés	Noonan[Title/Abstract] OR CFC[Title/Abstract] OR Costello[Title/Abstract] OR Rasopathies[Title/Abstract] OR Mazzanti[Title/Abstract] OR cardiofaciocutaneous[Title/Abstract] Puis tri sur les têtes des sections
Nombre d'études recensées	1314 dans PubMed
Nombre d'études retenues	96 après élimination des Case Reports et des patients non génotypés...

3.1.2 Autres sources

- Genereviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1124/>)
- OMIM (<https://www.omim.org/>)
- Orphanet (https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=648)
- HAS

3.2 Critères de sélection des articles

- Articles de revue
- Articles rapportant des observations remarquables
- Séries
- Recommandations de bonne pratique pour les syndromes du PNDS
- Recommandations de bonne pratique pour certaines situations cliniques

La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve (aucune étude comparative, la plupart des séries sont des études rétrospectives de séries de cas ne permettant pas d'avoir l'assurance d'une cohorte homogène de patients). Néanmoins tous les patients analysés avaient une confirmation génétique (les cas les plus anciens n'ayant pas été retenus).

4 Annexe 2. Argumentaire 2016 : bibliographie

Cette annexe reproduit la bibliographie incluse dans l'argumentaire déposé lors de la validation de la V1 du PNDP, avec le format imposé à cette époque.

A l'exception de quelques références générales, les références retenues dans cette section sont toutes postérieures à 1999 : elles sont donc pour la plupart accessibles en ligne.

4.1 Recommandations de bonne pratique

Plusieurs recommandations de bonne pratique ont été publiées depuis 2010. Ces recommandations sont toutes issues des Etats Unis ou du Royaume Uni.

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

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

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

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

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

4.2 Revues générales

4.2.1 Orientation clinique et diagnostique

Cf aussi les articles cités dans la section précédente

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2010/03/20.

- Rauen KA. The RASopathies. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2013;14:355-69.
- Roberts AE, Araki T, Swanson KD, Montgomery KT, Schiripo TA, Joshi VA, et al. Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome. *Nat Genet.* 2007;39(1):70-4.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet.* 2013;381(9863):333-42.
- Sharland M, Burch M, McKenna WM, Paton MA. A clinical study of Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 1992;67(2):178-83.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32.
- Smpokou P, Tworog-Dube E, Kucherlapati RS, Roberts AE. Medical complications, clinical findings, and educational outcomes in adults with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(12):3106-11.
- Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):161-79.
- Tramboo NA, Iqbal K, Dar MA, Malik RA, Naikoo BA, Andrabi MA. Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's syndrome: a brief review. *J Paediatr Child Health.* 2002;38(5):521-5.
- Turner AM. Noonan syndrome. *J Paediatr Child Health.* 2014;50(10):E14-20.
- van der Burgt I. Noonan syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 2007;2:4.
- Zenker M. Genetic and pathogenetic aspects of Noonan syndrome and related disorders. *Horm Res.* 2009;72 Suppl 2:57-63.
- Zenker M. Clinical manifestations of mutations in RAS and related intracellular signal transduction factors. *Curr Opin Pediatr.* 2011;23(4):443-51.

4.2.2 Orientation biologique

- Aoki Y, Niihori T, Inoue S, Matsubara Y. Recent advances in RASopathies. *J Hum Genet.* 2016;61(1):33-9.
- Frye RE. RASopathies: a window into the molecular mechanisms underlying neurodevelopmental disorders. *Dev Med Child Neurol.* 2015;57(4):315-6.
- Gelb BD, Tartaglia M. Noonan syndrome and related disorders: dysregulated RAS-mitogen activated protein kinase signal transduction. *Hum Mol Genet.* 2006;15 Spec No 2:R220-6.
- Jindal GA, Goyal Y, Burdine RD, Rauen KA, Shvartsman SY. RASopathies: unraveling mechanisms with animal models. *Dis Model Mech.* 2015;8(9):1167.
- Roberts AE, Allanson JE, Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome. *Lancet.* 2013;381(9863):333-42.
- Tartaglia M, Cordeddu V, Chang H, Shaw A, Kalidas K, Crosby A, et al. Paternal germline origin and sex-ratio distortion in transmission of PTPN11 mutations in Noonan syndrome. *Am J Hum Genet.* 2004;75(3):492-7.
- Tartaglia M, Gelb BD. Noonan syndrome and related disorders: genetics and pathogenesis. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2005;6:45-68.
- Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, Bocchinfuso G, Flex E, Cordeddu V, et al. Diversity and Functional Consequences of Germline and Somatic PTPN11 Mutations in Human Disease. *Am J Hum Genet.* 2006;78:279-90.
- Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD. Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis. *Mol Syndromol.* 2010;1(1):2-26.
- Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2011;25(1):161-79.
- Tidyman WE, Rauen KA. Pathogenetics of the RASopathies. *Hum Mol Genet.* 2016.

4.2.3 Prénatal / périnatal

- Bakker M, Pajkrt E, Mathijssen IB, Bilardo CM. Targeted ultrasound examination and DNA testing for Noonan syndrome, in fetuses with increased nuchal translucency and normal karyotype. *Prenat Diagn.* 2011;31(9):833-40.
- Bekker MN, Go AT, van Vugt JM. Persistence of nuchal edema and distended jugular lymphatic sacs in Noonan syndrome. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):245-8.

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

4.3 Bibliographie par système ou problème

4.3.1 Nutrition et gastroentérologie

- Bitton A, Keagle JN, Varma MG. Small bowel bezoar in a patient with Noonan syndrome: report of a case. *MedGenMed*. 2007;9(1):34.
- da Silva FM, Jorge AA, Malaquias A, da Costa Pereira A, Yamamoto GL, Kim CA, et al. Nutritional aspects of Noonan syndrome and Noonan-related disorders. *Am J Med Genet A*. 2016;170(6):1525-31.
- Keberle M, Mork H, Jenett M, Hahn D, Scheurlen M. Computed tomography after lymphangiography in the diagnosis of intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy in Noonan's syndrome. *Eur Radiol*. 2000;10(10):1591-3.
- Sarimski K. Developmental and behavioural phenotype in Noonan syndrome? *Genet Couns*. 2000;11(4):383-90.
- Shah N, Rodriguez M, Louis DS, Lindley K, Milla PJ. Feeding difficulties and foregut dysmotility in Noonan's syndrome. *Arch Dis Child*. 1999;81(1):28-31.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child*. 2007;92(2):128-32.

4.3.2 Croissance et endocrinologie

- Binder G. Response to growth hormone in short children with Noonan syndrome: correlation to genotype. *Horm Res*. 2009;72 Suppl 2:52-6.
- Cessans C, Ehlinger V, Arnaud C, Yart A, Capri Y, Barat P, et al. Growth patterns of patients with Noonan syndrome: correlation with age and genotype. *Eur J Endocrinol*. 2016.
- Chacko EM, Rapaport R. Short stature and its treatment in Turner and Noonan syndromes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012;19(1):40-6.
- Giacomozzi C, Deodati A, Shaikh MG, Ahmed SF, Cianfarani S. The impact of growth hormone therapy on adult height in noonan syndrome: a systematic review. *Horm Res Paediatr*. 2015;83(3):167-76.
- Kappelgaard AM, Laursen T. The benefits of growth hormone therapy in patients with Turner syndrome, Noonan syndrome and children born small for gestational age. *Growth Horm IGF Res*. 2011;21(6):305-13.

- Kelnar CJ. Growth hormone therapy in noonan syndrome. *Horm Res.* 2000;53 Suppl 1:77-81.
- Kirk JM, Betts PR, Butler GE, Donaldson MD, Dunger DB, Johnston DI, et al. Short stature in Noonan syndrome: response to growth hormone therapy. *Arch Dis Child.* 2001;84(5):440-3.
- Lee PA, Ross JL, Pedersen BT, Kotnik P, Germak JA, Christesen HT. Noonan syndrome and Turner syndrome patients respond similarly to 4 years' growth-hormone therapy: longitudinal analysis of growth-hormone-naïve patients enrolled in the NordiNet(R) International Outcome Study and the ANSWER Program. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):17.
- Limal JM, Parfait B, Cabrol S, Bonnet D, Leheup B, Lyonnet S, et al. Noonan syndrome: relationships between genotype, growth, and growth factors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(1):300-6.
- Loche S, Carta L, Ibba A, Guzzetti C. Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* 2014;19(1):1-7.
- MacFarlane CE, Brown DC, Johnston LB, Patton MA, Dunger DB, Savage MO, et al. Growth hormone therapy and growth in children with Noonan's syndrome: results of 3 years' follow-up. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(5):1953-6.
- Marcus KA, Sweep CG, van der Burgt I, Noordam C. Impaired Sertoli cell function in males diagnosed with Noonan syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2008;21(11):1079-84.
- Noonan JA, Raaijmakers R, Hall BD. Adult height in Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2003;123A(1):68-71.
- Noonan JA, Kappelgaard AM. The efficacy and safety of growth hormone therapy in children with noonan syndrome: a review of the evidence. *Horm Res Paediatr.* 2015;83(3):157-66.
- Noordam C, Draaisma JM, van den Nieuwenhof J, van der Burgt I, Otten BJ, Daniels O. Effects of growth hormone treatment on left ventricular dimensions in children with Noonan's syndrome. *Horm Res.* 2001;56(3-4):110-3.
- Noordam C, van dBI, Sweep CG, Delemarre-van de Waal HA, Sengers RC, Otten BJ. Growth hormone (GH) secretion in children with Noonan syndrome: frequently abnormal without consequences for growth or response to GH treatment. *ClinEndocrinol(Oxf).* 2001;54:53-9.
- Noordam C, Van der Burgt I, Sengers RC, Delemarre-van de Waal HA, Otten BJ. Growth hormone treatment in children with Noonan's syndrome: four year results of a partly controlled trial. *Acta Paediatr.* 2001;90(8):889-94.
- Noordam C, Span J, van Rijn RR, Gomes-Jardin E, van Kuijk C, Otten BJ. Bone mineral density and body composition in Noonan's syndrome: effects of growth hormone treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(1):81-7.
- Noordam C, Peer PG, Francois I, De Schepper J, van den Burgt I, Otten BJ. Long-term GH treatment improves adult height in children with Noonan syndrome with and without mutations in protein tyrosine phosphatase, non-receptor-type 11. *Eur J Endocrinol.* 2008;159(3):203-8.
- Noordam K, van der Burgt I, Brunner HG, Otten BJ. The relationship between clinical severity of Noonan's syndrome and growth, growth hormone (GH) secretion and response to GH treatment. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15(2):175-80.
- Ogata T, Sato S, Hasegawa Y, Kosaki K. Lymphostasis in a boy with Noonan syndrome: implication for the development of skeletal features. *Endocr J.* 2003;50(3):319-24.
- Osio D, Dahlgren J, Wikland KA, Westphal O. Improved final height with long-term growth hormone treatment in Noonan syndrome. *Acta Paediatr.* 2005;94(9):1232-7.
- Padidela R, Camacho-Hubner C, Attie KM, Savage MO. Abnormal growth in noonan syndrome: genetic and endocrine features and optimal treatment. *Horm Res.* 2008;70(3):129-36.
- Rogol AD, Hayden GF. Etiologies and early diagnosis of short stature and growth failure in children and adolescents. *J Pediatr.* 2014;164(5 Suppl):S1-14 e6.
- Romano AA, Dana K, Bakker B, Davis DA, Hunold JJ, Jacobs J, et al. Growth response, near-adult height, and patterns of growth and puberty in patients with noonan syndrome treated with growth hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(7):2338-44.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32.

- Tamburrino F, Gibertoni D, Rossi C, Scarano E, Perri A, Montanari F, et al. Response to long-term growth hormone therapy in patients affected by RASopathies and growth hormone deficiency: Patterns of growth, puberty and final height data. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(11):2786-94.
- Walton-Betancourth S, Martinelli CE, Thalange NK, Dyke MP, Acerini CL, White S, et al. Excellent growth response to growth hormone therapy in a child with PTPN11-negative Noonan syndrome and features of growth hormone resistance. *J Endocrinol Invest*. 2007;30(5):439-41.
- Zavras N, Meazza C, Pilotta A, Gertosio C, Pagani S, Tinelli C, et al. Five-year response to growth hormone in children with Noonan syndrome and growth hormone deficiency. *Ital J Pediatr*. 2015;41(1):71.

4.3.3 Courbes de croissance

- Dyscerne NSGDG-. Management of Noonan Syndrome: A Clinical Guideline 2010.
- Witt DR, Keena BA, Hall JG, Allanson JE. Growth curves for height in Noonan syndrome. *Clin Genet*. 1986;30(3):150-3.

4.3.4 Cardiologie & pneumologie

- Abadir S, Edouard T, Julia S. Severe aortic valvar stenosis in familial Noonan syndrome with mutation of the PTPN11 gene. *Cardiol Young*. 2007;17(1):95-7.
- Brown JR, Plotnick G. Pulmonary Artery Aneurysm as a Cause for Chest Pain in a Patient with Noonan's Syndrome: A Case Report. *Cardiology*. 2008;110(4):249-51.
- Colquitt JL, Noonan JA. Cardiac findings in Noonan syndrome on long-term follow-up. *Congenit Heart Dis*. 2014;9(2):144-50.
- Cornwall JW, Green RS, Nielsen JC, Gelb BD. Frequency of aortic dilation in Noonan syndrome. *Am J Cardiol*. 2014;113(2):368-71.
- Gelb BD, Roberts AE, Tartaglia M. Cardiomyopathies in Noonan syndrome and the other RASopathies. *Prog Pediatr Cardiol*. 2015;39(1):13-9.
- Gomez-Ospina N, Kuo C, Ananth AL, Myers A, Brennan ML, Stevenson DA, et al. Respiratory system involvement in Costello syndrome. *Am J Med Genet A*. 2016;170(7):1849-57.
- Hahn A, Lauriol J, Thul J, Behnke-Hall K, Logeswaran T, Schanzer A, et al. Rapidly progressive hypertrophic cardiomyopathy in an infant with Noonan syndrome with multiple lentiginos: palliative treatment with a rapamycin analog. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(4):744-51.
- Hopper RK, Feinstein JA, Manning MA, Benitz W, Hudgins L. Neonatal pulmonary arterial hypertension and Noonan syndrome: two fatal cases with a specific RAF1 mutation. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(4):882-5.
- Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Watkins H, Neubauer S. Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan Syndrome closely mimics familial hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric mutations. *IntJCardiovasclmaging*. 2006;22:493-5.
- Kelnar CJ. Growth hormone therapy in noonan syndrome. *Horm Res*. 2000;53 Suppl 1:77-81.
- Kelnar CJ. The role of somatotropin therapy in children with Noonan syndrome. *Treat Endocrinol*. 2003;2(3):165-72.
- Kurose A, Oyama K, Murakami Y, Ohyama K, Segawa I, Sawai T. Dilated cardiomyopathy in Noonan's syndrome: a first autopsy case. *Hum Pathol*. 2000;31(6):764-7.
- Leye M, Calcagni G, Brunelle F, Bonnet D, Sidi D, Ou P. Coronary myocardial bridging in Noonan syndrome: definitive diagnosis with high-resolution CT. *Br J Radiol*. 2009;82(973):e8-10.
- Marino B, Digilio MC, Toscano A, Giannotti A, Dallapiccola B. Congenital heart diseases in children with Noonan syndrome: An expanded cardiac spectrum with high prevalence of atrioventricular canal. *J Pediatr*. 1999;135(6):703-6.
- Ostman-Smith I. Beta-blockers in Pediatric Hypertrophic Cardiomyopathies. *Rev Recent Clin Trials*. 2014.
- Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, Carta C, Oishi K, Martinelli S, et al. Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy. *Nat Genet*. 2007;39(8):1007-12.
- Poterucha JT, Johnson JN, O'Leary PW, Connolly HM, Niaz T, Maleszewski JJ, et al. Surgical Ventricular Septal Myectomy for Patients With Noonan Syndrome and Symptomatic Left

- Ventricular Outflow Tract Obstruction. *Am J Cardiol.* 2015;116(7):1116-21.
- Prendiville TW, Gauvreau K, Tworog-Dube E, Patkin L, Kucherlapati RS, Roberts AE, et al. Cardiovascular disease in Noonan syndrome. *Arch Dis Child.* 2014;99(7):629-34.
- Raaijmakers R, Noordam C, Noonan JA, Croonen EA, van der Burgt CJ, Draaisma JM. Are ECG abnormalities in Noonan syndrome characteristic for the syndrome? *Eur J Pediatr.* 2008;167(12):1363-7.
- Ringle A, Rousse N, Toledano M, Lemahieu JM, Domanski O, Godart F, et al. Surgical management of giant coronary aneurysms in Noonan syndrome. *Int J Cardiol.* 2016;221:107-9.
- Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, Jeffery S, Patton MA. The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study. *Arch Dis Child.* 2007;92(2):128-32.
- Silverman BL, Friedlander JR. Is growth hormone good for the heart? *J Pediatr.* 1997;131(1 Pt 2):S70-4.
- Sznajder Y, Keren B, Baumann C, Pereira S, Alberti C, Elion J, et al. The spectrum of cardiac anomalies in Noonan syndrome as a result of mutations in the PTPN11 gene. *Pediatrics.* 2007;119(6):e1325-31.

4.3.5 Neurologie

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

4.3.6 Troubles neurodéveloppementaux

- Adviento B, Corbin IL, Widjaja F, Desachy G, Enrique N, Rosser T, et al. Autism traits in the RASopathies. *J Med Genet.* 2014;51(1):10-20.
- Alfieri P, Piccini G, Caciolo C, Perrino F, Gambardella ML, Mallardi M, et al. Behavioral profile in RASopathies. *Am J Med Genet A.* 2014;164A(4):934-42.
- Graf H, Brummer D, Abler B. Noonan-syndrome: a considerably prevalent but neglected psychiatric differential diagnosis. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2014;26(3):E30.
- Horiguchi T, Takeshita K. Neuropsychological developmental change in a case with Noonan syndrome: longitudinal assessment. *Brain Dev.* 2003;25(4):291-3.
- Johnson B, Goldberg-Strassler D, Gripp K, Thacker M, Leoni C, Stevenson D. Function and

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

4.3.7 Dermatologie

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

4.3.8 Lymphatique

- Baumann BC, MacArthur KM, Rosenbach M, Miller JC, Ben-Josef E. Effective palliation of intractable bleeding from Noonan syndrome-associated lymphatic malformations by radiotherapy. *Acta Derm Venereol*. 2015;95(8):1009-10.
- Cheng MF, Wu YW, Tzen KY, Yen RF. Usefulness of lymphoscintigraphy in demonstrating lymphedema in patients with Noonan syndrome. *Clin Nucl Med*. 2008;33(3):226-7.
- Joyce S, Gordon K, Brice G, Ostergaard P, Nagaraja R, Short J, et al. The lymphatic phenotype in Noonan and Cardiofaciocutaneous syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2016;24(5):690-6.
- Mizuochi T, Suda K, Seki Y, Yanagi T, Yoshimoto H, Kudo Y, et al. Successful diuretics treatment of protein-losing enteropathy in Noonan syndrome. *Pediatr Int*. 2015;57(2):e39-41.
- Ogata T, Sato S, Hasegawa Y, Kosaki K. Lymphstasis in a boy with Noonan syndrome: implication for the development of skeletal features. *Endocr J*. 2003;50(3):319-24.
- Pootrakul L, Nazareth MR, Cheney RT, Grassi MA. Lymphangioma circumscriptum of the vulva in a patient with Noonan syndrome. *Cutis*. 2014;93(6):297-300.

4.3.9 Orthopédie & chirurgie maxillofaciale et plastique

- Addissie YA, Kotecha U, Hart RA, Martinez AF, Kruszka P, Muenke M. Craniosynostosis and Noonan syndrome with KRAS mutations: Expanding the phenotype with a case report and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(11):2657-63.
- Butler MG, Kumar R, Davis MF, Gale DD, Dahir GA, Meaney FJ. Metacarpophalangeal pattern profile analysis in Noonan syndrome. *Am J Med Genet*. 2000;92(2):128-31.
- Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(10):1495-502.
- Mascheroni E, Digilio MC, Cortis E, Devito R, Sarkozy A, Capolino R, et al. Pigmented villonodular synovitis in a patient with Noonan syndrome and SOS1 gene mutation. *Am J Med Genet A*. 2008;146A(22):2966-7.
- Qian JG, Wang XJ. Noonan syndrome and correction of the webbed neck. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2007;60(3):316-9.
- Sinis N, Lanaras TI, Kraus A, Werdin F, Schaller HE, Peek A. Free latissimus dorsi flap with long venous grafts for closure of a soft tissue defect of the spine in a patient with Noonan's syndrome: a case report. *Microsurgery*. 2009;29(6):486-9.
- Takagi M, Miyashita Y, Koga M, Ebara S, Arita N, Kasayama S. Estrogen deficiency is a potential cause for osteopenia in adult male patients with Noonan's syndrome. *Calcif Tissue Int*. 2000;66(3):200-3.

4.3.10 Stomatologie – Dentisterie

- Emral ME, Akcam MO. Noonan syndrome: a case report. *J Oral Sci*. 2009;51(2):301-6.
- Mallineni SK, Yung Yiu CK, King NM. Oral manifestations of Noonan syndrome: review of the literature and a report of four cases. *Rom J Morphol Embryol*. 2014;55(4):1503-9.
- Okada M, Sasaki N, Kaihara Y, Okada R, Amano H, Miura K, et al. Oral findings in Noonan syndrome: report of a case. *J Oral Sci*. 2003;45(2):117-21.
- Uloopi KS, Madhuri V, Gopal AS, Vinay C, Chandrasekhar R. Multiple Unerupted Permanent Teeth Associated with Noonan Syndrome. *Ann Med Health Sci Res*. 2015;5(4):317-20.

4.3.11 Ophtalmologie

- Carvalho DR, Alves VV, Minare-Junior A, Peres LC, Pina-Neto JM, Ramos ES. Noonan syndrome associated with unilateral iris coloboma and congenital chylothorax in an infant. *Clin Dysmorphol*. 2003;12(2):143-4.
- Dollfus H, Cantenot L, Rouault F, Philipp N, Flament J. Bilateral iridoretinal colobomas in a child with a Noonan phenotype. *Clin Dysmorphol*. 2001;10(4):299-300.
- Elgohary MA, Bradshaw P, Ahmad N. Anterior uveitis and congenital fibrosis of the extraocular muscles in a patient with Noonan syndrome. *J Postgrad Med*. 2005;51(4):319-21.
- Gravholt CH, Warburg M, Friedrich U. Mild Noonan phenotype associated with coloboma of the iris and choroid. *Clin Dysmorphol*. 2002;11(1):75-7.
- Hill V, Griffiths W, Kerr-Muir M, Hardman-Lea S. Non-bullous congenital ichthyosiform erythroderma, with ocular albinism and Noonan syndrome. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25(8):611-4.
- Kerr NM, Vincent AL. The novel concurrence of Noonan syndrome and bilateral Duane-like synkinesis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus*. 2011;48 Online:e1-4.
- Reynolds DJ, Rubin SE, Fox J, Kodsí SR. Ocular manifestations of Noonan syndrome in the pediatric patient. *J AAPOS*. 2004;8(3):282-3.
- Tramboo NA, Iqbal K, Dar MA, Malik RA, Naikoo BA, Andrabi MA. Unusual dysmorphic features in five patients with Noonan's syndrome: a brief review. *J Paediatr Child Health*. 2002;38(5):521-5.

4.3.12 Audition

- Geelan-Hansen K, Anne S. Otolaryngologic manifestations of Noonan syndrome. *Ear Nose Throat J*. 2015;94(9):E4-6.
- Miura M, Sando I, Orita Y, Hirsch BE. Temporal bone histopathological study of Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2001;60(1):73-82.
- Scheiber C, Hirschfelder A, Grabel S, Peters H, Olze H. Bilateral cochlear implantation in children with Noonan syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2009;73(6):889-94.

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

4.3.13 Néphrologie

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

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

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

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

4.3.14 Immuno-hématologie

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

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

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

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

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

Briggs BJ, Dickerman JD. Bleeding disorders in Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2012;58(2):167-72.

Dineen RA, Lenthall RK. Aneurysmal sub-arachnoid haemorrhage in patients with Noonan syndrome: a report of two cases and review of neurovascular presentations in this syndrome. *Neuroradiology.* 2004;46:301-5.

Lisbona MP, Moreno M, Orellana C, Gratacos J, Larrosa M. Noonan syndrome associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2009;18(3):267-9.

Lopez-Rangel E, Malleson PN, Lirenman DS, Roa B, Wiszniewska J, Lewis ME. Systemic lupus erythematosus and other autoimmune disorders in children with Noonan syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;139(3):239-42.

Martin DM, Gencyuz CF, Petty EM. Systemic lupus erythematosus in a man with Noonan syndrome. *Am J Med Genet.* 2001;102(1):59-62.

Oliveira JB, Bidere N, Niemela JE, Zheng L, Sakai K, Nix CP, et al. NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2007;104(21):8953-8.

Quaio CR, Carvalho JF, da Silva CA, Bueno C, Brasil AS, Pereira AC, et al. Autoimmune disease and multiple autoantibodies in 42 patients with RASopathies. *Am J Med Genet A.* 2012;158A(5):1077-82.

Sgouros SN, Karamanolis G, Papadopoulou E, Papageorgiou G, Stefanides G, Nastos H, et al. Postbiopsy intramural hematoma of the duodenum in an adult with Noonan's syndrome. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19(10):1217-9.

Sharma PR, MacFadyen UM, Fung DE. Dental management of a child patient with Noonan's syndrome. *Dent Update.* 2007;34(2):117-8, 20.

Strullu M, Caye A, Lachenaud J, Cassinat B, Gazal S, Fenneteau O, et al. Juvenile myelomonocytic leukaemia and Noonan syndrome. *J Med Genet.* 2014.

Tofil NM, Winkler MK, Watts RG, Noonan J. The use of recombinant factor VIIa in a patient with Noonan syndrome and life-threatening bleeding. *Pediatr Crit Care Med.* 2005;6:352-4.

4.3.15 Tumeur et cancer

- Aggarwal A, Krishnan J, Kwart A, Perry D. Noonan's syndrome and seminoma of undescended testicle. *South Med J*. 2001;94(4):432-4.
- Aoki Y, Matsubara Y. Ras/MAPK syndromes and childhood hemato-oncological diseases. *Int J Hematol*. 2013;97(1):30-6.
- Cave H, Caye A, Strullu M, Aladjidi N, Vignal C, Ferster A, et al. Acute lymphoblastic leukemia in the context of RASopathies. *Eur J Med Genet*. 2016;59(3):173-8.
- Chantrain CF, Jijon P, De Raedt T, Vermeylen C, Poirel HA, Legius E, et al. Therapy-related acute myeloid leukemia in a child with Noonan syndrome and clonal duplication of the germline PTPN11 mutation. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(1):101-4.
- Cheong JL, Moorkamp MH. Respiratory failure, juvenile myelomonocytic leukemia, and neonatal Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(4):262-4.
- Conboy E, Dhamija R, Wang M, Xie J, Dyck PJ, Bridges AG, et al. Paraspinal neurofibromas and hypertrophic neuropathy in Noonan syndrome with multiple lentigines. *J Med Genet*. 2016;53(2):123-6.
- de Lange J, van der Akker HP. Noonan syndrome with giant cell lesions. *Int J Paediatr Dent*. 2006;16(1):69.
- Edwards PC, Fox J, Fantasia JE, Goldberg J, Kelsch RD. Bilateral central giant cell granulomas of the mandible in an 8-year-old girl with Noonan syndrome (Noonan-like/multiple giant cell lesion syndrome). *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):334-40.
- Fryssira H, Leventopoulos G, Psoni S, Kitsiou-Tzeli S, Stavrianeas N, Kanavakis E. Tumor development in three patients with Noonan syndrome. *Eur J Pediatr*. 2008;167(9):1025-31.
- Jung A, Bechthold S, Pfluger T, Renner C, Ehart O. Orbital rhabdomyosarcoma in Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(4):330-2.
- Karbach J, Coerdts W, Wagner W, Bartsch O. Case report: Noonan syndrome with multiple giant cell lesions and review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2012;158A(9):2283-9.
- Kondoh T, Ishii E, Aoki Y, Shimizu T, Zaitsumi M, Matsubara Y, et al. Noonan syndrome with leukaemoid reaction and overproduction of catecholamines: a case report. *Eur J Pediatr*. 2003;162(7-8):548-9.
- Kratz CP, Niemeyer CM, Castleberry RP, Cetin M, Bergstrasser E, Emanuel PD, et al. The mutational spectrum of PTPN11 in juvenile myelomonocytic leukemia and Noonan syndrome/myeloproliferative disease. *Blood*. 2005;106(6):2183-5.
- Kratz CP, Franke L, Peters H, Kohlschmidt N, Kazmierczak B, Finckh U, et al. Cancer spectrum and frequency among children with Noonan, Costello, and cardio-facio-cutaneous syndromes. *Br J Cancer*. 2015;112(8):1392-7.
- Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am*. 2001;83-A(10):1495-502.
- Lee SM, Cooper JC. Noonan syndrome with giant cell lesions. *Int J Paediatr Dent*. 2005;15(2):140-5.
- Matsubara K, Yabe H, Ogata T, Yoshida R, Fukaya T. Acute myeloid leukemia in an adult Noonan syndrome patient with PTPN11 mutation. *Am J Hematol*. 2005;79(2):171-2.
- McWilliams GD, SantaCruz K, Hart B, Clericuzio C. Occurrence of DNET and other brain tumors in Noonan syndrome warrants caution with growth hormone therapy. *Am J Med Genet A*. 2016;170(1):195-201.
- Moschovi M, Toulitatu V, Papadopoulou A, Mayakou MA, Nikolaidou-Karpathiou P, Kitsiou-Tzeli S. Rhabdomyosarcoma in a patient with Noonan syndrome phenotype and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29(5):341-4.
- Mutesa L, Pierquin G, Janin N, Segers K, Thomee C, Provenzi M, et al. Germline PTPN11 missense mutation in a case of Noonan syndrome associated with mediastinal and retroperitoneal neuroblastic tumors. *Cancer Genet Cytogenet*. 2008;182(1):40-2.
- Roti G, La Starza R, Ballanti S, Crescenzi B, Romoli S, Foa R, et al. Acute lymphoblastic leukaemia in Noonan syndrome. *Br J Haematol*. 2006;133(4):448-50.
- Schuettpelz LG, McDonald S, Whitesell K, Desruisseau DM, Grange DK, Gurnett CA, et al. Pilocytic astrocytoma in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;53(6):1147-9.

- Seeliger T, Voigt JU, Singer H, Daniel WG, Rupprecht H. Pulsating thoracic tumor caused by extragenital endometriosis in a patient with Noonan syndrome. *Ann Thorac Surg.* 2004;77(6):2204-6.
- Sherman CB, Ali-Nazir A, Gonzales-Gomez I, Finlay JL, Dhall G. Primary mixed glioneuronal tumor of the central nervous system in a patient with noonan syndrome: a case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2009;31(1):61-4.
- Sidwell RU, Rouse P, Owen RA, Green JS. Granular cell tumor of the scrotum in a child with Noonan syndrome. *Pediatr Dermatol.* 2008;25(3):341-3.
- Silvio F, Carlo L, Elena B, Nicoletta B, Daniela F, Roberto M. Transient abnormal myelopoiesis in Noonan syndrome. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2002;24(9):763-4.
- Smpokou P, Zand DJ, Rosenbaum KN, Summar ML. Malignancy in Noonan syndrome and related disorders. *Clin Genet.* 2015;88(6):516-22.
- Swanson KD, Winter JM, Reis M, Bentires-Alj M, Greulich H, Grewal R, et al. SOS1 mutations are rare in human malignancies: implications for Noonan Syndrome patients. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008;47(3):253-9.

4.3.16 Anesthésie

- Lee CK, Chang BS, Hong YM, Yang SW, Lee CS, Seo JB. Spinal deformities in Noonan syndrome: a clinical review of sixty cases. *J Bone Joint Surg Am.* 2001;83-A(10):1495-502.
- Macksey LF, White B. Anesthetic management in a pediatric patient with Noonan syndrome, mastocytosis, and von Willebrand disease: a case report. *AANA J.* 2007;75(4):261-4.
- McBain J, Lemire EG, Campbell DC. Epidural labour analgesia in a parturient with Noonan syndrome: a case report. *Can J Anaesth.* 2006;53(3):274-8.
- Ng CH, Singh B, Kang DS, Yeo JF, Fei YJ. Dental anaesthesia in a patient with Noonan syndrome. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2005;43(3):267-8.
- Sharma PR, MacFadyen UM, Fung DE. Dental management of a child patient with Noonan's syndrome. *Dent Update.* 2007;34(2):117-8, 20.

4.4 Recherche documentaire et sélection des articles (2016)

4.4.1 Recherche documentaire (2016)

Sources consultées	Bases de données : PubMed Sites internet Références des publications précédentes et des guides de bonne pratique
Période de recherche	En général : 2000-2016 Pour certains articles clé : 1968-2016
Langues retenues	Français et Anglais
Mots clés utilisés	Noonan syndrome, LEOPARD syndrome, CFC syndrome, cardio-facio-cutaneous syndrome, RASopathy
Nombre d'études recensées	1857
Nombre d'études retenues	209

4.4.2 Critères de sélection des articles (2016)

Selon le type de la publication et le thème traité.

- Articles de revue
- Articles rapportant des observations remarquables
- Séries
- Recommandations de bonne pratique pour les syndromes du PNDS
- Recommandations de bonne pratique pour certaines situations cliniques

5 Annexe 3. Liste des participants

5.1 Coordination

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

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

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

5.2 Rédacteurs

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

5.2.1 Bibliographie

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

5.2.2 Groupe de travail multidisciplinaire

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

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

5.2.3 Groupe de relecture

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

5.2.4 Groupe de relecture associatif

- Mr Serge ARNOULET, Président de l'Association du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané, Gradignan.
- Mr Joël DETTON, Président de l'Association Noonan France, Montrouge.

- Mr François DUPUY, membre Comité scientifique de l'Association du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané, Gradignan.

5.3 Déclarations d'intérêt

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

5.4 Stratégie de recherche documentaire

Se référer à la Partie 2 Argumentaire du PNDS.

Recherche documentaire via PubMed en utilisant les termes suivants : "Noonan, CFC, cardio-facio-cutané, RASopathie, et les termes ciblant les anomalies par système »

Période de recherche :

V 2016 : depuis la description du syndrome : 1968 – septembre 2015.

Revision : 2015-juin 2021

6 Coordonnées

Filière de Santé

6.1 Filière AnDDI-Rares

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

Centres de référence (CRMR) et de compétence (CCMR)

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

6.2.1 CRMR coordonnateur

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

6.2.2 CRMR constitutifs – secteur génétique médicale

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

6.2.3 CRMR constitutifs – secteur anomalies des membres (CEREFAM)

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

6.2.4 CCMR– secteur génétique médicale

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

6.2.5 CCMR secteur anomalies des membres (CEREFAM)

- 5 APHP Necker : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53

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

6.3 Autres CRMR de la filière AnDDI-Rares

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

6.3.1.1 CRMR coordonnateur:

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

6.3.1.2 CRMR constitutifs

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

6.3.1.3 CCMR

- CHU Poitiers: Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- CHU Toulouse: Dr Nicolas CHASSAING, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55

- CHU de la Martinique : Dr Elisabeth SARRAZIN, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- CHU Nîmes: Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

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

6.3.2.1 CRMR coordonnateur

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

6.3.2.2 CRMR constitutif

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

6.3.2.3 CCMR

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

6.3.3 Région Ouest (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT):

6.3.3.1 CRMR coordonnateur

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

6.3.3.2 CRMR constitutifs

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

6.3.3.3 CCMR

- CHU Brest: Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- CH Le Mans: Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- CH Vannes: Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

6.3.4 Région Est (Coordonnateur Pr Laurence FAIVRE):

6.3.4.1 CRMR coordonnateur

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

6.3.4.2 CRMR constitutifs

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

6.3.4.3 CCMR

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

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

6.3.5.1 CRMR coordonnateur

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

6.3.5.2 CRMR constitutifs

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

6.3.5.3 CCMR

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

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

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

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

6.5 Associations

- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané
48, rue Chouiney – 33170 Gradignan, France
Tél : 05 56 89 17 49,
Site : <http://afs-costello-cfc.asso.fr>
Contact : contact@afs-costello-cfc.asso.fr
- Association Noonan France
31 rue de la Vanne - 92120 Montrouge, France
Tél : 0616833159,
Contact : assonoonan@gmail.com
Site : <http://www.assonoonan.fr>
- UNAPEI
Fédération d'associations française de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles
Site : <http://www.unapei.org/>

6.6 Autres ressources

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