

Le retard statural et syndrome de NOONAN

A.LABIED, S.SELLAY, M.ELMOKHTARI, A.GAOUZI

Unité d'endocrinologie pédiatrique, Service de pédiatrie II/A, Hôpital d'enfant, , Rabat, MAROC

Introduction [1]:

Le syndrome de Noonan (NS) est une maladie génétique, dont l'incidence est évaluée à 1/1000 à 2500 naissances. Le diagnostic est surtout clinique, associant une dysmorphie faciale à des anomalies congénitales dont la plus constante, est une cardiopathie. Le diagnostic génétique par recherche de la mutation *PTPN11* ne permet de la retrouver que dans 50% des cas. D'autres mutations ont été décrites touchant les gènes *KRAS*, *RAF1*, *SOS1*, *NRAS* et *SHOC2*.

Une petite taille est observée dans le syndrome de Noonan dans plus de 70% des cas. Ce retard statural est plus fréquent chez les patients présentant des mutations dans le gène *PTPN11*, avec une taille moyenne à l'âge adulte qui varie de 145 à 162,5cm pour les hommes et de 135-151 cm pour les femmes.

Observations :

Il s'agit de 3 garçons, âgés respectivement de 11ans, 11ans 8mois et 6ans6mois. Ayant comme antécédents une sténose de l'artère pulmonaire pour le premier cas, et une cardiopathie congénitale pour les 2 autres. Ils consultent pour un retard statural à moins 3 déviation standard, avec à l'examen clinique dans les trois cas, une dysmorphie faciale caractéristique du syndrome de Noonan. Quoique l'étude génétique réalisée pour le troisième enfant ne révèle pas la mutation de *PTPN11*, le diagnostic de syndrome de Noonan a été retenu devant le visage typique.

Discussion [2 ;3]:

La cause de la petite taille dans le syndrome de NOONAN n'est pas claire, elle pourrait être liée à une sécrétion insuffisante en GH (mais la plupart des patients ont une réponse normale de la GH sous stimulation), une dysfonction neurosécrétoire en GH ou une résistance à la GH. Un déficit partiel en hormone de croissance est observé dans certains cas.

Le traitement par hormone de croissance reste toujours sujet de controverse, Il y'a de longues discussions, si un tel traitement est adéquat pour les enfants avec NS, et la crainte est justifiée par le caractère à risque de ces patients (atteintes cardiaques, risque d'hémopathies).

Par ailleurs, il semble être efficace sur la croissance staturale, même si peu d'études ont évalué la taille finale. Ainsi des analyses rétrospectives ont montré l'efficacité du traitement par Gh chez les enfants porteurs du syndrome de Noonan (voir le tableau).

Cette réponse est variable selon les patients, en particulier selon qu'ils sont ou non porteurs de mutation de *PTPN11*, d'autres facteurs pourraient être impliqués dans la réponse au traitement par GH: sexe, statut pubertaire, âge d'instauration du traitement, la posologie.

En 2007, la FDA a donc approuvé GH pour le traitement de la petite taille chez les enfants avec NS. Cependant, des études contrôlées font encore défaut et l'utilisation GH pour NS n'est pas encore autorisée par les organismes de santé japonais ou européens.

Tableau : Devenir des patients avec syndrome de Noonan, traités par GH

Patients n	Mean age at Start	Mean height SD at start	GH dose mg/kg/Day	Mean duration of treatment years	Estimated height gain SD	Ref
18	8.2	-2.9	0.033-0.066	7.5	1.7	Dahlgren et al
24	7	-3.2	0.025-0.11	7.6	0.6	Raaijmakers R
29	11	2.7	-0.050	6.4	1.3	Noordam et al

Conclusion :

Des questions restent donc en suspens: Existe-t-il une réelle efficacité sur le pronostic de taille finale ? Quels sont les risques à long terme d'un traitement par GH chez des patients à risque d'hémopathie ou de cardiopathie sévère ?

Références :

[1]Loche S, et al. • Growth hormone treatment in non-growth hormone-deficient children. Ann Pediatr Endocrinol Metab 2014;19:1-7

[2]R. Pfaffle. Hormone replacement therapy in children: The use of growth hormone and IGF-I. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism 29 (2015) 339e352

[3]F. Castinetti. Syndrome de Noonan et hormone de croissance. Annales d'Endocrinologie Volume 69, n° S1. pages 2-5 (septembre 2008)