## Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

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

**Texte du PNDS**

**Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs**

**Octobre 2016**

# Sommaire

**Liste des abréviations** ..... **4**

**Synthèse à destination du médecin traitant** ..... **6**

**1 Introduction** ..... **8**
1.1 Cadre clinique des RASopathies 8
1.2 Le syndrome de Noonan 8
1.3 Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples 11
1.4 Le syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs 11
1.5 Le syndrome cardio-facio-cutané 11
1.6 Un diagnostic différentiel clinique difficile 12
1.7 Génétique et hérédité 13

**2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins** ..... **15**

**3 Diagnostic et évaluation initiale** ..... **15**
3.1 Objectifs 15
3.2 Professionnels impliqués 16
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic 16
3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel 16
3.5 Evaluation de la sévérité / du pronostic / extension de la maladie / recherche de comorbidités 17
3.6 Recherche de contre-indications au traitement 19
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient 19
3.8 Conseil génétique 19
3.9 Diagnostic prénatal 20

**4 Prise en charge thérapeutique** ..... **20**
4.1 Objectifs 20
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination) 20
4.3 Prise en charge thérapeutique et pharmacologique (par système) 21
4.4 Rythme, contenu des consultations et examens complémentaires 33
4.5 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie (au cas par cas) 33
4.6 Recours aux associations de patients 34
4.7 Grossesse 34

**5 Suivi** ..... **35**
5.1 Objectifs 35
5.2 Professionnels impliqués 35
5.3 Rythme et contenu des consultations 37
5.4 Examens complémentaires (tableau 1) 38

**6 Annexe 1 :** ..... **39**
6.1 Liste des participants 39
6.2 Déclarations d'intérêt 41
6.3 Stratégie de recherche documentaire 41
6.4 Référentiels préexistants 41

**7 Annexe 2. Coordonnées** ..... **42**

**8 Annexe 3. Autre** ..... **44**

8.1 Tableau 2 : Eléments du diagnostic différentiel des principales RASopathies 44
8.2 Tableau 3 : Relations génotype-phénotype 46
8.3 Figure 1a,b,c,d: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan (d'après NovoNordik ® 2007) 48

# Liste des abréviations

| | |
|---|---|
| ADI | Autism diagnostic interview |
| ADOS | Autism diagnostic observation schedule |
| AEEH | Allocation d'éducation de l'enfant handicapé |
| ALD | Affection de longue durée |
| AMM | Autorisation de mise sur le marché |
| AVS | Auxiliaire de vie scolaire |
| CAMSP | Centre d'action médico-social précoce |
| CARS | Childhood autism rating scale |
| CIA | Communication inter-auriculaire |
| CIV | Communication inter-ventriculaire |
| CLAD | Centre de référence maladies rares labellisé pour les anomalies du développement |
| CMH | Cardiomyopathie hypertrophique |
| CMP | Centre médico-psychologique |
| CPDPN | Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal |
| CRA | Centre ressource autisme |
| DI | Déficience intellectuelle |
| DPN | Diagnostic prénatal |
| ECG | Électrocardiogramme |
| EFR | Explorations fonctionnelles respiratoires |
| EMA | Agence européenne des médicaments |
| FDA | Food and drug administration |
| GH | Growth hormone, hormone de croissance |
| HAS | Haute autorité de santé |
| IME | Institut médico-éducatif |
| ITEP | Institut thérapeutique, éducatif et pédagogique |
| LAL | Leucémie aigüe lymphoblastique |
| LMMJ | Leucémie myélomonocytaire juvénile |
| MAPK | Mitogen activated protein kinase |
| MDPH | Maison départementale des personnes handicapées |
| NF1 | Neuofibromatose type 1 |
| NS-ML | Syndrome de Noonan avec lentigines multiples |

| | |
|---|---|
| PECS | Pyramid educational consultants |
| PNDS | Protocole national de diagnostic et de soins |
| PMR | Préparation magistrale remboursée |
| PPS | Projet personnalisé de scolarisation |
| QI, QIP, QIV | Quotient intellectuel, de performance, verbal |
| RAS | Rat sarcoma virus |
| SESSAD | Service d'éducation spéciale et de soins à domicile |
| SVP | Sténose valvulaire pulmonaire |
| TCA | Temps de céphaline activée |
| TO | Temps d'occlusion plaquettaire |
| TP | Temps de prothrombine |
| ULIS | Unités Localisées pour l'inclusion scolaire (école, collège et lycée) |
| UV | Ultra-violets |

# Synthèse à destination du médecin traitant

Le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané sont deux affections cliniquement proches, dues à la dysfonction de protéines importantes pour le contrôle du développement (en particulier cardiaque), la transmission synaptique entre les neurones et la réponse cellulaire à l'hormone de croissance. La protéine clé de ce contrôle est la protéine RAS, ce qui explique pourquoi syndrome de Noonan, syndrome cardio-facio-cutané et quelques autres syndromes rares apparentés à ces derniers ont été réunis sous le terme de RASopathies.

Les RASopathies partagent à des degrés divers un retard staturo-pondéral postnatal, des cardiopathies (typiquement une sténose pulmonaire) et/ou une cardiomyopathie hypertrophique, une dysmorphie (hypertélorisme, ptosis, oreilles basses, épaisses et basculées en arrière), des anomalies cutanées (hyperkératose, chevelure et sourcils clairsemés, anomalies de la pigmentation), des déformations squelettiques (pectus excavatum ou carinatum, scoliose), un syndrome hémorragique souvent présent dans le syndrome de Noonan et d'intensité variable, et des difficultés d'apprentissage ou une déficience intellectuelle. Leur suivi est pluridisciplinaire et doit être assuré jusqu'à l'âge adulte. Les RASopathies présentent, pour la plupart, une propension au développement de tumeurs pédiatriques, bénignes et malignes. Ce dernier risque est de l'ordre de 4% pour le syndrome de Noonan et de 1% pour le syndrome cardio-facio-cutané.

L'incidence du syndrome de Noonan est de l'ordre d'une naissance sur 2000. Il peut s'observer sur plusieurs générations. Le syndrome cardio-facio-cutané (et les formes exceptionnelles apparentées) sont nettement moins communes, et quasiment toujours sporadiques. Leur incidence est inférieure à 1/20000 naissances.

Le diagnostic peut être évoqué par le médecin traitant ou le pédiatre chez un enfant présentant une sténose pulmonaire ou une cardiomyopathie hypertrophique, un retard statural post-natal sans déficit en hormone de croissance ni retard de croissance *in utero*, ayant présenté des difficultés alimentaires majeures avant l'âge de un an, ou devant un retard psychomoteur associé à une dysmorphie faciale. Ce diagnostic est toutefois difficile dans les formes modérées.

Le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané sont cliniquement très proches et présentent le même spectre de complications. La différence la plus importante réside dans la présence quasi constante d'un retard psychomoteur et/ou d'une déficience intellectuelle, souvent grave, dans le syndrome cardio-facio-cutané, alors que moins de 20 % des patients atteints de syndrome de Noonan ont une déficience intellectuelle. Néanmoins, 30 à 40% de ces derniers ont des troubles des apprentissages qui nécessiteront une prise en charge rééducative spécifique. Pour les deux syndromes, le diagnostic peut être confirmé par un test génétique dans 70 à 80% des cas.

Le suivi des patients atteints de RASopathies est multidisciplinaire. La prise en charge comporte le traitement des problèmes alimentaires, le dépistage et la prise en charge de la déficience intellectuelle et le traitement des complications associées (notamment cardiaques, neurologiques, dermatologiques). La rééducation, le soutien psychologique et l'éducation thérapeutique font également partie de cette prise en charge.

Le tableau clinique est évolutif, justifiant une surveillance spécialisée tout au long de la vie. Le suivi des enfants atteints de syndrome de Noonan ou de syndrome cardio-facio-cutané doit se faire annuellement au niveau d'un centre de référence ou de compétence disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire. Chez le sujet adulte, ce suivi peut être espacé à une consultation tous les 3 à 5 ans en fonction des besoins. Le pédiatre ou le

médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec l'un des centres de référence ou de compétence « anomalies du développement » (CLAD) de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares.

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

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

## Informations utiles

- Site Web de la Fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : http://www.feclad.org
- Site Web de la Filière de soin AnDDI-Rares : http://www.anddi-rares.org
- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané : 48, rue Chouiney – 33170 Gradignan France, Tél. : 05 56 89 17 49, Site Internet : http://afs-costello-cfc.asso.fr
- Fédération d'associations française de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles UNAPEI : http://www.unapei.org/
- Fondation maladies rares : 96, rue Didot 75014 Paris, Tél. : 01.58.14.22.81, Site internet : http://www.fondation-maladiesrares.org

# PNDS RASopathies

## 1 Introduction

### 1.1 Cadre clinique des RASopathies

Décrit en 1963, le syndrome de Noonan est une affection dominante dont la pénétrance est quasi-complète, mais dont l'expressivité est assez variable. Son incidence est proche de 1/2000 naissances. Diverses affections dont le phénotype est proche du syndrome de Noonan ont été décrites par la suite : syndrome de Noonan avec lentigines multiples, syndrome cardio-facio-cutané, syndrome de Costello... De façon très schématique, le syndrome cardio-facio-cutané peut être décrit comme la forme sévère du syndrome de Noonan : cliniquement, ces deux syndromes forment un continuum qui s'explique par leur parenté biologique. Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples se distingue par des manifestations cutanées particulières. Quant au syndrome de Costello, qui fait l'objet d'un PNDS spécifique, il ressemble beaucoup au syndrome cardio-facio-cutané dans la petite enfance, mais s'en démarque ensuite par diverses particularités cliniques et par un risque spécifique de complications cancéreuses.

Définies à l'origine sur des critères exclusivement cliniques, les limites nosologiques de ces différents syndromes ont évolué avec la révélation de leurs bases moléculaires. Ces syndromes résultent en effet tous d'une dérégulation de la voie de signalisation intracellulaire médiée par les protéines RAS et leurs partenaires, que l'on désigne collectivement sous le nom de voie des RAS/MAP kinases. Le terme de RASopathie, avancé récemment, englobe l'ensemble de ses affections.

### 1.2 Le syndrome de Noonan

Les nouveau-nés atteints d'un syndrome de Noonan ont en général une taille, un poids et un périmètre crânien dans les limites de la normale. Le diagnostic à la naissance repose sur la combinaison d'une dysmorphie faciale souvent peu évidente, d'un cou court avec un excès de peau, d'anomalies cardiaques et, plus rarement, lymphatiques. Ces manifestations sont inconstantes et peuvent être discrètes, comme en témoigne un âge moyen au diagnostic de 9 ans.

#### 1.2.1 Caractéristiques dysmorphiques

Le tableau dysmorphique comporte plusieurs éléments. La région orbitaire et les oreilles sont les plus caractéristiques. Au niveau oculaire, on note un hypertélorisme (75 %), un ptosis dû à une redondance des paupières supérieures, et des fentes palpébrales obliques en bas et en dehors. Les oreilles sont bas implantées, en rotation postérieure, avec un hélix épais. Le lobule est saillant de face (90 %). Les piliers du philtrum sont très marqués (95 %). On peut observer une micrognathie (50 %). Le cou est court, avec un excès de peau (55 %). La dysmorphie évolue avec l'âge : le visage s'allonge et devient triangulaire ; le cou s'allonge rendant le ptérygium plus évident ; les traits s'épaississent, avec une accentuation des plis nasogéniens, mais la dysmorphie elle-même devient moins caractéristique.

#### 1.2.2 Croissance, nutrition et puberté (Figure 1a à 1d)

La croissance est souvent altérée dans le syndrome de Noonan, mais une taille normale n'exclut pas ce diagnostic. Plus de la moitié des enfants présentent des difficultés alimentaires précoces conduisant à un décrochage staturopondéral dans la première année. Quelques enfants ont des

troubles digestifs sévères qui justifient le recours à une nutrition par sonde nasogastrique, parfois pendant plusieurs mois. Même en l'absence de difficultés alimentaires, le retard statural est présent chez plus de 50% des patients. Un déficit en hormone de croissance est parfois retrouvé, mais en général le bilan hormonal est normal. Les patients ayant un syndrome de Noonan répondent de façon variable au traitement par l'hormone de croissance, mais montrent souvent une faible sensibilité à ses effets. La puberté et la maturation osseuse, fréquemment retardées, permettent un certain degré de « rattrapage » statural en fin d'adolescence. Chez les garçons, une cryptorchidie est commune (60 %).

La taille adulte moyenne se situe autour de 162 cm chez l'homme et 152 cm chez la femme. Près de la moitié des adultes ont une taille supérieure au 3ème percentile. La prise pondérale est souvent difficile, à tous les âges. Les patients atteints d'un syndrome de Noonan sont rarement obèses, et certains patients sont très maigres malgré des apports caloriques normaux.

Chez les filles, l'âge moyen des premières menstruations est de 14 ans et la fertilité est normale. Chez les garçons, une cryptorchidie est commune (60 %). Certains hommes peuvent présenter une infertilité avec oligo-azoospermie et hypogonadisme hypergonadotrope, même en l'absence de cryptorchidie.

### 1.2.3 Cardiologie et pathologies vasculaires

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

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

Des dilatations des coronaires et de l'aorte ascendante sont décrites chez les adultes. Des anomalies des vaisseaux à destinée cérébrale ont été rapportées. Elles peuvent conduire à des accidents vasculaires et/ou à un syndrome de moya-moya. Leur incidence n'est pas établie.

### 1.2.4 Neurologie et développement

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

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

### 1.2.5 Dermatologie

La peau est habituellement sèche, avec une kératose pilaire de la face et des membres (15 %), une hyperkératose des paumes et parfois des taches pigmentées (tache café-au-lait, nævus mélanocytaire), voire une lentiginose progressive (3 %). La présence de cette dernière permet de définir un variant clinique, le syndrome de Noonan avec lentigines multiples (NS-ML). Les cheveux sont souvent bouclés, cassants, parfois épars. Les sourcils sont le plus souvent peu fournis, parfois érythémateux. Un lymphœdème des membres est parfois présent à la naissance, ou peut apparaître avec le temps.

### 1.2.6 Vision et audition

L'audition est souvent altérée par des otites chroniques (surdité de transmission) ou par une surdité de perception (10%). Elle est beaucoup plus fréquente dans le NS-ML. Strabisme, troubles de réfraction (myopie) et amblyopie touchent plus de 90% des patients.

### 1.2.7 Orthopédie

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

### 1.2.8 Hématologie, immunologie et coagulation

Un tiers des sujets atteints de syndrome de Noonan présente une diathèse hémorragique d'intensité variable mais pouvant se révéler lors de chirurgies potentiellement hémorragiques (cardiaques, orthopédiques…) caractérisée par un allongement du TCA. L'anomalie la plus commune est un déficit en facteur XI, mais des anomalies des facteurs VII, IX, XII, VIII et facteur Von Willebrand (vWF) ont également été décrites. Des anomalies plaquettaires ont également été rapportées (thrombopénies et thrombopathies). Les déficits en facteur de coagulation n'exposent pas à un risque hémorragique majeur, mais sont responsables d'une prédisposition aux ecchymoses, épistaxis, saignement post-opératoire. En cas de chirurgie comportant un risque hémorragique élevé, une évaluation du bilan d'hémostase est recommandée.

Des manifestations auto-immunes sont fréquentes (30% d'auto-anticorps antithyroïdiens), avec un risque d'hypothyroïdie tardive de 5%. Des maladies auto-immunes ont été rapportées, en particulier un lupus érythémateux disséminé, mais leur incidence n'est pas connue.

### 1.2.9 Cancérologie

Les patients porteurs d'un syndrome de Noonan sont prédisposés au développement de myélodysplasies et de leucémies, en particulier la leucémie myélomonocytaire juvénile (LMMJ), qui survient avant 2 ans, et la leucémie aiguë lymphoblastique. D'autres tumeurs ont été rapportées (rhabdomyosarcome, neuroblastome, lymphangiome, carcinome testiculaire…). Le risque cumulé à 20 ans est de l'ordre de 4%. Le risque de cancer à l'âge adulte, en particulier de cancers précoces, n'est pas connu. Ce risque tumoral semble faible.

#### 1.2.10 Autres

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

## 1.3 Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples

Le syndrome de Noonan avec lentigines multiples a longtemps été appelé syndrome LEOPARD (Acronyme signifiant *Lentigines - ECG anomalies - Ocular hypertelorism - Pulmonar stenosis - Abnormal genitali - Retardation of growth* et *Deafness)*, une appellation dévalorisante, à bannir du discours médical. Il s'agit d'une variante du syndrome de Noonan. Il s'en distingue essentiellement par la présence d'une lentiginose profuse, d'apparition progressive, parfois associée à quelques taches café-au-lait et une fréquence plus élevée de surdité et de cardiomyopathie.

## 1.4 Le syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs

Il s'agit d'une entité clinique apparentée au syndrome de Noonan également connue sous le nom de syndrome de Mazzanti ou syndrome de Tosti. Le syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs est lié à une mutation du gène *SHOC2*. Un déficit somatotrope est fréquemment rencontré. La prise en charge et le suivi de ses patients ne diffèrent pas de ceux du syndrome de Noonan classique.

## 1.5 Le syndrome cardio-facio-cutané

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

### 1.5.1 Caractéristiques dysmorphiques

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

### 1.5.2 Croissance et nutrition

Le poids et la taille sont normaux à la naissance, mais un déficit statural s'installe souvent dès la petite enfance, comme dans le syndrome de Noonan. Les difficultés alimentaires sont l'un des éléments qui distinguent syndrome de Noonan et syndrome cardio-facio-cutané : elles sont beaucoup plus communes (> 70%) et nettement plus prononcées, nécessitant dans 20% des cas une alimentation entérale sur sonde nasogastrique de plusieurs mois, voire la pose d'une gastrostomie.

### 1.5.3 Cardiologie

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

### 1.5.4 Neurologie et développement

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

Une macrocéphalie (relative ou absolue) est très fréquente. L'IRM est anormale dans 50% : dilatation ventriculaire voire hydrocéphalie, atrophie corticale, anomalies de la substance blanche et du tronc cérébral… La malformation d'Arnold Chiari est plus commune que dans le syndrome de Noonan. L'épilepsie est beaucoup plus fréquente : elle concerne 40 à 50 % des enfants. Le type de crise est varié (absences, crises partielles ou généralisées), mais les spasmes infantiles sont particulièrement fréquents chez le nourrisson et constituent une urgence diagnostique et thérapeutique. L'épilepsie peut être pharmaco-résistante, nécessitant plusieurs antiépileptiques. Les troubles du sommeil sont fréquents, avec réveils nocturnes ou apnées du sommeil.

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

### 1.5.5 Dermatologie

Les anomalies cutanées sont comparables à celles du syndrome de Noonan, mais elles sont beaucoup plus communes et plus sévères. La peau est souvent sèche, avec une kératose pilaire des membres. Les plis palmaires et plantaires ont un aspect capitonné (un signe anciennement jugé caractéristique du syndrome de Costello). On observe souvent une kératodermie palmoplantaire. Il existe souvent de nombreux naevi pigmentés. Il peut y avoir une hyperhidrose. Les hémangiomes infantiles sont plus fréquents que dans la population générale.

Les cheveux sont bouclés, cassants, plus ou moins épars. Les sourcils sont le plus souvent épars ou absents. Après la puberté, la pilosité axillaire et pubienne est souvent peu développée, voire absente. La kératose pilaire rouge atrophiante et dépilante des sourcils (« ulérythème ophryogène ») est très commune.

### 1.5.6 Vision et audition

Une atrophie des nerfs optiques est présente dans au moins 1/3 des cas. De sévérité variable, elle peut s'accompagner de malvoyance et d'un nystagmus. Cette anomalie n'est pas décrite dans le syndrome de Noonan.

### 1.5.7 Orthopédie

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

### 1.5.8 Hématologie, immunologie et coagulation

Il n'y a pas de diathèse hémorragique.

### 1.5.9 Cancérologie

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

## 1.6 Un diagnostic différentiel clinique difficile

Il existe un véritable continuum clinique entre syndrome de Noonan et syndrome cardio-facio-cutané. Les 2 syndromes peuvent être difficiles à distinguer dans la petite enfance : la sévérité des troubles alimentaires, l'importance de la déficience intellectuelle, l'atrophie optique et l'absence de sourcils sont toutefois de bons indices.

Le syndrome de Costello, qui fait l'objet d'un PNDS spécifique (PNDS N°46), est une autre RASopathie. Il peut être facilement confondu avec le syndrome cardio-facio-cutané dans la petite enfance. Il associe une macrosomie néonatale, un retard de croissance postnatal avec macrocéphalie relative ou absolue, des traits épais, des lèvres charnues, une hyperlaxité

articulaire et une papillomatose périorificielle (inconstante et tardive). Les cheveux sont frisés, parfois épars, mais les sourcils ne sont pas clairsemés. Les mains sont tenues en déviation cubitale. La peau du dos des mains a un aspect redondant et une hyperlaxité très marquée que l'on ne retrouve pas dans le syndrome cardio-facio-cutané. Les anomalies cardiaques sont similaires au syndrome de Noonan, mais le syndrome de Costello peut se compliquer de troubles sévères du rythme. Contrairement aux syndromes de Noonan et au syndrome cardio-facio-cutané, dont le diagnostic est clinique, le diagnostic du syndrome de Costello est limité aux patients chez lesquels une mutation du gène *HRAS* est identifiée. Cette définition biologique du syndrome est justifiée par le risque tumoral spécifiquement associé aux mutations constitutionnelles du gène *HRAS*. Lorsqu'on consulte la littérature médicale, il faut se rappeler que le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Costello ont été régulièrement confondus avant 2005.

Le Tableau 2 (Annexe 3) résume le diagnostic différentiel entre les 3 syndromes.

La neurofibromatose de type 1 (NF1) ou maladie de Von Recklinghausen peut être confondue avec le syndrome de Noonan ou le syndrome NS-ML. Entre 10 et 15% des patients ont une dysmorphie comparable à celle du syndrome de Noonan (ces patients ont été désignés sous le terme Noonan-NF1) et un petit nombre de patients ont une sténose pulmonaire. Les troubles des apprentissages sont fréquents. La NF1 se distingue par l'apparition progressive de multiples taches café-au-lait, des lentigines axillaires, par le développement progressif de neurofibromes cutanés et sous-cutanés, et plus rarement de neurofibromes infiltrants (neurofibromes plexiformes). Ces lésions cutanées sont rares avant 6 ans : c'est donc chez le jeune enfant que la confusion est possible. Certaines complications tumorales de la NF1 sont similaires à celles du syndrome de Noonan, en particulier les LMMJ, mais la NF1 se caractérise par un risque particulier de développer des tumeurs bénignes du système nerveux, en particulier des gliomes du nerf optique et des tumeurs malignes du système nerveux central. Cette pathologie autosomique dominante est causée par des mutations du gène *NF1* qui est un inhibiteur de la voie de signalisation RAS.

Pour les filles atteintes de syndrome de Noonan, un diagnostic différentiel classique est le syndrome de Turner ou Monosomie X. Ce syndrome a de commun avec le syndrome de Noonan une possible augmentation de la clarté nucale ou un hygroma kystique au 1er trimestre de grossesse, une cardiopathie, un retard de croissance post-natal, une surdité et des éléments morphologiques similaires (cou cout, implantation basse des cheveux et des oreilles, thorax large, extrémités courtes avec lymphœdème transitoire). Le syndrome de Turner est dû à une anomalie chromosomique comportant la perte d'un gonosome aboutissant à une formule chromosomique 45,X. Dans un grand nombre de cas, il existe une mosaïque et les cellules 45,X peuvent coexister avec des cellules porteuses d'une formule chromosomique à 46 chromosomes dont les gonosomes peuvent être normaux (XX ou XY) ou remanié (anomalie de structure de l'un des X ou de l'Y). Le syndrome de Turner fait l'objet d'un PNDS spécifique (PNDS N° 9).

## 1.7 Génétique et hérédité

Le syndrome de Noonan, le syndrome NS-ML et le syndrome cardio-facio-cutané se transmettent selon un mode autosomique dominant, avec une expression variable. La proportion de cas sporadiques (néomutations) dépasse 80% pour le syndrome de Noonan. Elle est proche de 100% pour le syndrome cardio-facio-cutané. Les 3 syndromes résultent d'un dérèglement de la voie de signalisation RAS/MAPK (Annexe 3, Tableau 3).

Plusieurs gènes codant pour des activateurs directs ou indirects de la voie RAS/MAPK ont été identifiés dans le syndrome de Noonan: *PTPN11* (40-50% des cas), *SOS1* (15%), *KRAS*, *RAF1*, *RIT1* (3 à 5% chacun), et plus rarement *SHOC2*, *NRAS*, *RRAS*, *CBL*, *SOS2, RASA2 et LZTR1*. Ces gènes rendent compte d'environ 80 % des syndromes de Noonan.

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

Le syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs est causé par une mutation unique du gène *SHOC2*.

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

De rares patients mutés dans *BRAF* ou *MAP2K1/2* ont été rapportés avec un phénotype de syndrome de Noonan, sans déficience intellectuelle. Certains patients mutés pour *SOS1* ont des signes dermatologiques sévères qui suggèrent plutôt le diagnostic de syndrome cardio-facio-cutané. A contrario, les mutations de *PTPN11*, le gène principal du syndrome de Noonan, ne conduisent jamais au phénotype sévère du syndrome cardio-facio-cutané.

# 2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

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

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

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

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

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

Le présent PNDS 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 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Un document complémentaire comportant en particulier les sources bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet du centre de référence (http://www.XXX).

# 3 Diagnostic et évaluation initiale

## 3.1 Objectifs

- détecter la maladie ;
- confirmer le diagnostic ;
- en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités ;

- délivrer une information génétique et donner un conseil génétique ;
- préciser la prise en charge thérapeutique

## 3.2 Professionnels impliqués

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

## 3.3 Circonstances de découverte / Suspicion du diagnostic

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

a) **In utero** : clarté nucale augmentée chez un fœtus dont le caryotype est normal et dont la croissance intra-utérine est normale, en particulier en présence d'un hydramnios, d'épanchements pleuraux voire d'une anasarque, d'une cardiopathie malformative et/ou d'une cardiomyopathie hypertrophique. Ces anomalies sont toutefois non spécifiques.

b) **A la naissance** : hypotonie, troubles de l'oralité, sténose pulmonaire supravalvulaire ou dysplasie de la valve pulmonaire, cardiomyopathie hypertrophique, anasarque et/ou œdèmes lymphatiques.

c) **Dans la petite enfance** : difficultés alimentaires, parfois sévères, avec un décrochage statural et pondéral. Les signes cutanés et phanériens sont très évocateurs, mais inconstants de même que la dysmorphie qui devient plus évidente.

d) **Dans l'enfance et à l'âge adulte** : dysmorphie caractéristique, petite taille (surtout si elle est associée à une cardiopathie), cryptorchidie, hypotrichose associée à une kératose pilaire… Le diagnostic de syndrome de Noonan peut être révélé chez certains adultes par la naissance d'un enfant présentant une forme plus sévère.

e) Le retard psychomoteur et la déficience intellectuelle peuvent être une porte d'entrée.

f) La présence de lentigines oriente vers le syndrome de Noonan avec lentigines multiples.

g) Rarement, chez le très jeune enfant, le syndrome de Noonan se révèlera par une hépatosplénomégalie associée à un syndrome myéloprolifératif.

## 3.4 Confirmation du diagnostic / Diagnostic différentiel

Le diagnostic de syndrome de Noonan ou de syndrome cardio-facio-cutané est avant tout clinique. La distinction entre les 2 entités peut être difficile, voire impossible dans la petite enfance (on se limitera au terme « RASopathie »). La confirmation peut être obtenue par la recherche de mutation dans l'un des gènes décrits (Tableau 3), mais la sensibilité actuelle du génotypage (de l'ordre de 70 à 80%) ne permet pas d'exclure une suspicion diagnostique en cas de test génétique négatif.

## 3.5 Evaluation de la sévérité / du pronostic / extension de la maladie / recherche de comorbidités

### 3.5.1 Bilan initial chez un nouveau-né

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

### 3.5.2 Bilan initial chez l'enfant plus âgé

- Evaluation auxologiques et reconstitution de la courbe de croissance, avec bilan endocrinien en cas d'anomalie staturale (dosage d'IGF1, âge osseux et, si anormal, tests de stimulation de l'hormone de croissance) (cf. section 4.3.2.2);
- Evaluation cardiaque (échographie + ECG)
- Echographie rénale
- Bilan hématologique : NFS, plaquettes
- Bilan de coagulation (en cas de syndrome de Noonan) : TP, TCA, fibrinogène, dosage spécifique des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI et XII, étude du facteur Willebrand (activité) et temps d'occlusion plaquettaire (TO). En cas d'allongement du TO, une étude fonctionnelle des plaquettes est à envisager (agrégations plaquettaires et étude des plaquettes en cytométrie de flux).
- Evaluation du développement psychomoteur, à adapter à l'ampleur des problèmes observés et de l'âge de la première évaluation (évaluation psychométrique, bilan orthophonique…)
- Audiométrie (en cas de retard de langage, ou systématiquement chez l'enfant de moins de 2 ans)
- Bilan ophtalmologique (systématique avant l'entrée à l'école). Dans le syndrome cardio-facio-cutané, l'examen du fond d'œil est indispensable dès le diagnostic, en raison de la fréquence élevée d'atrophie du nerf optique
- IRM cérébrale et cervicale
    - Systématique, dans le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Noonan avec déficience intellectuelle, pour détecter une malformation d'Arnold-Chiari et ses complications (syringomyélie, hydrocéphalie), une hydrocéphalie isolée (plus commune avec *KRAS*), une leucopathie et/ou une atrophie corticale.
    - Dans le syndrome de Noonan sans déficience intellectuelle : uniquement en cas de signe d'appel neurologique (épilepsie, cervicalgies, céphalées... )

### 3.5.3 Bilan initial chez l'adulte

- Bilan malformatif : échographie cardiaque et abdomino-rénale

- Bilan hématologique : NFS, plaquettes
- Bilan de coagulation (en cas de syndrome de Noonan) : TP, TCA, fibrinogène, dosage spécifique des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI et XII, étude du facteur Willebrand (activité) et temps d'occlusion plaquettaire (TO). En cas d'allongement du TO, une étude fonctionnelle des plaquettes est à envisager (agrégations plaquettaires et étude des plaquettes en cytométrie de flux).
- IRM cérébrale et de la moelle haute
    - Systématique, dans le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Noonan avec déficience intellectuelle, pour détecter une malformation d'Arnold-Chiari et ses complications (syringomyélie, hydrocéphalie), une hydrocéphalie isolée (plus commune avec *KRAS*), une leucopathie et/ou une atrophie corticale.
    - En cas de signe d'appel neurologique ou de céphalées récurrentes dans le syndrome de Noonan,

### 3.5.4 Utilité du génotypage

A tous les âges, l'étude génétique peut être conseillée :

- Chez un enfant jeune, elle permet de différencier, avec une bonne fiabilité, syndrome de Noonan et syndrome cardio-facio-cutané et apporte donc une information pronostique.
- Chez le patient plus âgé, le diagnostic moléculaire n'est pas indispensable lorsque l'examen clinique est typique d'un syndrome de Noonan. Néanmoins, la confirmation du diagnostic de syndrome de Noonan par une étude génétique permet de mettre fin aux investigations étiologiques inutiles, d'aider au conseil génétique et renforce la nécessité d'une surveillance clinique au long cours, notamment cardiaque.
- Lorsqu'un diagnostic de syndrome cardio-facio-cutané est envisagé, une étude génétique est indispensable, car le syndrome de Costello doit être exclu en raison du suivi spécifique requis dans ce denier, du fait du risque élevé de cancer (cf PNDS spécifique N°46).

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

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

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

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

## 3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Sans objet

## 3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

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

Elle comprend :

- l'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques.
- l'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future (cf section 3.8) et ses complications associées.
- l'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification.
- l'explication concernant le ou les traitements envisagés, leurs modalités d'administration et leurs effets indésirables potentiels.

L'intervention d'un psychologue est utile, soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après et dans le cadre du suivi.

Une consultation à distance avec le médecin ou un suivi psychologique peuvent être proposés.

Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille. Il n'y a pas d'Association actuellement pour le syndrome de Noonan en France (mais il en existe dans plusieurs pays anglophones). Pour le syndrome cardio-facio-cutané : Association française du syndrome de Costello et CFC : afs-costello-cfc.asso.fr

## 3.8 Conseil génétique

Le syndrome de Noonan et le syndrome cardio-facio-cutané sont des maladies autosomiques dominantes.

Le syndrome de Noonan a une expression très variable et certains porteurs peuvent en avoir des signes très atténués, au point de ne pas avoir été diagnostiqués. Lorsqu'une mutation est identifiée chez le patient index, les parents pourront être génotypés. Si l'un des parents porte la mutation causale, le risque de transmettre cette mutation sera de 50% à chaque grossesse, mais la sévérité de l'expression phénotypique ne pourra pas être prédite. Si les 2 parents sont indemnes de la mutation, leur risque d'avoir un 2e enfant atteint est inférieur à 1%, ce qui correspond au risque résiduel de mosaïque germinale chez l'un des parents.

Dans l'immense majorité des cas, les mutations responsables d'un syndrome cardio-facio-cutané ont une expression phénotypique marquée et un retentissement significatif sur la cognition. Elles surviennent donc très généralement *de novo* : la probabilité d'identifier un sujet asymptomatique porteur d'une mutation de *BRAF, KRAS, MAP2K1, MAP2K2*… est très faible. Un risque faible de

récurrence doit cependant toujours être considéré en raison du risque de mosaïque germinale chez l'un des parents.

### 3.9 Diagnostic prénatal

Les manifestations échographiques anténatales les plus courantes sont un hygroma kystique cervical ou une augmentation de la clarté nucale au 1er trimestre, un excès de liquide ou un hydramnios (1/3 des cas), des épanchements pleuraux ou péricardiques et les manifestations anténatales des malformations cardiaques et rénales. Les anomalies lymphatiques précoces régressent habituellement *in utero*. Le caractère peu spécifique des signes anténataux, la complexité moléculaire des RASopathies et leur rareté expliquent pourquoi le diagnostic prénatal des syndromes de Noonan et cardio-facio-cutané est rarement envisagé en l'absence d'antécédents familiaux. Il est d'ailleurs probable que certains cas de RASopathies à révélation anténatale ayant une issue défavorable (mort fœtal ou interruption médicale de grossesse) restent sous diagnostiqués.

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

## 4 Prise en charge thérapeutique

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

Les recommandations sont résumées par tranche d'âge à la section 5.3 .

### 4.1 Objectifs

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

- lutter contre la dénutrition chez le nourrisson
- suivre la croissance et les anomalies cardiaques
- dépister précocement et traiter les complications médicales
- dépister les difficultés cognitives et organiser la prise en charge éducative

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

### 4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

| Professions médicales | Rôle dans la prise en charge |
|---|---|
| **Médecin généraliste et / ou pédiatre** | Suivi général de proximité et coordination |
| **Généticien clinicien** | Suivi général et coordination<br>Diagnostic et conseil génétique |
| **Néonatologue / réanimateur pédiatrique** | Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation en situation de soins intensifs (malnutrition, complications cardiologiques…) |
| **Cardiopédiatre / cardiologue** | Suivi pré- et postchirurgical des cardiopathies congénitales |

| | |
|---|---|
| | Suivi des cardiomyopathies et/ou des troubles du rythme |
| **Gastro-entérologue pédiatre et adulte** | Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et des nutritions par sonde |
| **Endocrinologue pédiatre et adulte** | Suivi et prise en charge éventuelle des problèmes de croissance<br>Prise en charge de la cryptorchidie |
| **Chirurgien** | Traitement de la cryptorchidie |
| **Neuropédiatre / neurologue / neurochirurgien / neuroradiologue** | Suivi développemental<br>Suivi des complications neurologiques (épilepsie, syringomyélie, hydrocéphalie, malformation d'Arnold-Chiari…) |
| **Dermatologue** | Prise en charge des troubles des phanères, de l'hyperkératose et de l'hyperhidrose<br>Prise en charge du lymphoedème. Suivi des naevus mélanocytaires |
| **Hématologue pédiatre et adulte** | Prise en charge des troubles de la coagulation |
| **Hémato-oncologue** | Prise en charge des leucémies et des tumeurs solides |
| **Pédopsychiatre** | Suivi des troubles comportementaux et des manifestations autistiques |
| **Orthopédiste pédiatre et adulte** | Suivi et prise en charge orthopédique ou chirurgicale des pieds bots et de la scoliose |
| **ORL** | Dépistage et suivi de la déficience auditive |
| **Ophtalmologiste** | Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, du strabisme ou du ptôsis<br>Dépistage et suivi d'une atrophie optique |
| **Nephrologue / urologue** | Prise en charge des malformations réno-urinaires ou reflux vesico-urétéraux |
| **Chirurgien-dentiste / orthodontiste** | Prise en charge bucco-dentaire, y compris les soins orthodontiques |
| **Chirurgien maxillo-facial** | Prise en charge du chérubisme |
| **Médecin de médecine physique et de rééducation** | Prise en charge des problèmes orthopédiques et moteurs |
| **Masseur-kinésithérapeute, audioprothésiste, orthoptiste, etc** | Prise en charge paramédiacale de diverses complications |
| **Psychomotricien, orthophoniste, éducateur spécialisé, etc.** | Prise en charge paramédiacale de la déficience intellectuelle |
| **Structures spécialisées de rééducation** | Prise en charge paramédiacale de la déficience intellectuelle |
| **Assistante sociale** | |

## 4.3 Prise en charge thérapeutique et pharmacologique (par système)

Il n'y a pas de recours systématique aux drogues sans AMM. Toutefois, un recours à de tels médicaments pourrait être indiqué pour traiter certaines complications rares/rebelles dans l'avenir.

### 4.3.1 Nutrition et gastroentérologie

#### 4.3.1.1 Suivi de base

Les enfants présentant une RASopathie (en particulier dans le syndrome cardio-facio-cutané) ont souvent un reflux gastro-oesophagien et/ou des troubles de l'oralité (faible appétit, refus alimentaire, troubles de la déglution) et une constipation. Ceux-ci doivent être objectivés par les moyens habituels (pHmétrie oesophagienne, scintigraphie oesophagienne, fibroscopie…) en collaboration avec un gastro-entérologue pédiatrique. Le recours à une exploration endoscopique est nécessaire en cas de diarrhée chronique associée. En effet, des anomalies des lymphatiques existent dans le syndrome de Noonan et il ne faut pas méconnaitre des lymphangectasies intestinales responsables de diarrhée chronique avec malabsorption et perte de poids.
En cas de difficultés alimentaires persistantes retentissant sur la croissance pondérale, une nutrition entérale par sonde nasogastrique est parfois requise dans le syndrome de Noonan. Elle est très souvent nécessaire dans le syndrome cardio-facio-cutané.
Une rééducation orthophonique spécialisée doit être proposée en cas de troubles de la déglution ou de dysfonctionnement plus complexe du tronc cérébral.

#### 4.3.1.2 Traitement du reflux et des troubles de l'oralité

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

#### 4.3.1.3 Indications de la pose d'une sonde nasogastrique

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

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

#### 4.3.1.4 Indications de la gastrostomie

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

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

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

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

### 4.3.2 Croissance & endocrinologie

#### 4.3.2.1 Suivi de base

Durant l'enfance, la croissance et sa vitesse doivent être évaluées tous les six mois dans les 2 syndromes. Un ralentissement statural précoce (avant 2 ans) est commun en cas de troubles alimentaires. La croissance doit être suivie sur une courbe standard (qui permet d'identifier les situations où un traitement par hormone de croissance peut être proposé) et sur les courbes spécifiques pour le syndrome de Noonan (Figure 1a à 1d). Il n'existe pas de courbe de référence pour le syndrome cardio-facio-cutané.

Un déficit de sécrétion en hormone de croissance est rare, sauf en cas de mutation dans le gène *SHOC2*. En cas d'infléchissement de la courbe de croissance à partir de 2 ou 3 ans ou d'hypoglycémies, un déficit en hormone de croissance doit être recherché par un dosage de l'IGF1, de l'IGF-BP3, et par les épreuves de stimulation adéquates.

Le dosage des hormones thyroïdiennes (TSH, T4 libre) est recommandé en cas de ralentissement de la croissance et systématiquement, tous les ans, en cas de positivité des anticorps anti thyroïdiens, dans les 2 syndromes. Les anticorps antithyroïdiens sont recherchés systématiquement, chaque année, à partir de l'âge de 10 ans.

#### 4.3.2.2 Déficit en hormone de croissance

En cas de déficit avéré en hormone de croissance, le traitement substitutif est justifié dans tous les cas. Selon les critères habituellement retenus, le déficit en hormone de croissance est confirmé si l'on observe des pics d'hormone de croissance inférieurs à 20 UI/ml sur deux tests, dont l'un couplé. Ces tests doivent être faits après "priming" par stéroïdes sexuels chez le grand enfant et l'adolescent, surtout dans le contexte de retard pubertaire qui est fréquent dans le syndrome de Noonan. Le traitement substitutif par hormone de croissance est indiqué dans le cadre de l'AMM, à la posologie de 0,025 à 0,035 mg/kg/j. Le traitement substitutif nécessite :

- Une information complète et objective des parents sur le bénéfice incertain dans le cadre des RASopathies et les risques du traitement
- Une IRM cérébrale initiale systématique (à la recherche d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire) et une recherche de panhypopituitarisme par les dosages hormonaux appropriés
- Un bilan cardiologique : la présence d'une cardiomyopathie hypertrophique bien tolérée ne contrindique pas le traitement mais, en cas de cardiomyopathie, une évaluation échographique est indispensable à l'initiation du traitement puis tous les 6 mois.

La surveillance du traitement est du ressort des endocrinologues pédiatres. L'IGF1, qui doit impérativement rester inférieure à + 2DS pour l'âge, est contrôlée tous les 6-12 mois en même temps que les paramètres auxologiques. Glycémie à jeun, lipidogramme et fonction thyroïdienne sont contrôlés chaque année, tout comme l'âge osseux.

#### 4.3.2.3 Retard statural sans déficit en hormone de croissance

Un traitement par l'hormone de croissance, en l'absence de déficit, a été évalué dans plusieurs publications pour le syndrome de Noonan. Deux méta-analyses ont été publiées en 2015 : il existe en général un effet positif à court terme, mais un bénéfice final limité à l'âge adulte (gain moyen de 0,6 à 1,4 DS). En Europe, l'EMA a refusé d'élargir le champ des indications du traitement par l'hormone de croissance au syndrome de Noonan en 2009. En revanche, aux USA, l'indication a

été retenue par la FDA en 2007 et la dose recommandée va jusqu'à 0,066 mg/kg/j. Les pratiques relatives au traitement par hormone de croissance dans le syndrome de Noonan sont variables entre les services d'endocrinologie pédiatrique, en l'absence de donnée documentant de façon claire l'effet de l'hormone de croissance sur la taille adulte. Il n'existe pas de recommandations pour le syndrome cardio-facio-cutané. En cas de retard cognitif important, ce traitement ne paraît pas justifié.

Il n'existe pas de données publiées qui indiquerait une augmentation du risque tumoral en cas de traitement par l'hormone de croissance dans le syndrome de Noonan ou le syndrome cardio-facio-cutané.

#### 4.3.2.4 Prise en charge de la cryptorchidie

La cryptorchidie doit être traitée selon les protocoles habituels.

#### 4.3.2.5 Prise en charge du retard pubertaire

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

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

#### 4.3.2.6 Prise en charge de l'infertilité

La prise en charge de l'infertilité se fait dans un centre de procréation médicalement assistée, selon des protocoles standards.

Le syndrome de Noonan n'est pas une contre-indication à la procréation médicalement assistée. la personne atteinte doit être informée du risque de transmission de son syndrome (50%) et de la grande variabilité d'expression de celui-ci, y compris au sein d'une même famille.

#### 4.3.2.7 Prise en charge de l'hypothyroïdie

L'hypothyroïdie peut être associée à une thyroïdite lymphocytaire chronique (thyroïdite de Hashimoto). Le traitement ne diffère pas de celui des autres causes d'hypothyroïdie et est indiqué lorsque la TSH est supérieure à 10 mUI/l. Lorsque l'hypothyroïdie est subclinique (TSH entre 5 et 10 mUI/l), la fonction thyroïdienne doit être surveillée et le traitement est indiqué en cas d'aggravation de la fonction thyroïdienne et/ou devant l'apparition de signes cliniques d'hypothyroïdie. Le traitement consiste en une prise quotidienne de Levothyrox® (entre 2 et 5 µg/kg/jour). L'objectif est de normaliser la TSH (entre 0.5 et 3.5 mUI/l) et les hormones thyroïdiennes libres.

### 4.3.3 Cardiologie

#### 4.3.3.1 Suivi de base

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

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

#### 4.3.3.2 Prise en charge de la cardiomyopathie

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

Une intervention chirurgicale (par exemple : myomectomie ou intervention de Konno modifiée) peut être indiquée en cas de CMH obstructive sévère : l'indication des traitements chirurgicaux est du ressort des centres cardiologiques spécialisés. La prise en charge de la CMH peut être effectuée selon les recommandations du PNDS consacré à cette pathologie (PNDS N°42).

#### 4.3.3.3 Prise en charge spécifique de la sténose pulmonaire

La surveillance est adaptée à la sévérité de l'obstacle. Moins de la moitié des cas nécessiteront un traitement invasif. Un contrôle échographique est proposé tous les 6 mois. Une intervention est indiquée si la pression ventriculaire droite dépasse 80 mm Hg. Le premier choix est la valvuloplastie percutanée qui est indiquée en cas de sténose valvulaire. En cas d'échec ou de sténose supravalvulaire pulmonaire, un traitement chirurgical sous circulation extracorporelle sera requis. L'indication des traitements chirurgicaux est du ressort des centres cardiologiques spécialisés.

#### 4.3.3.4 Prise en charge des autres malformations cardiaques

Le suivi des autres cardiopathies congénitales et leurs indications opératoires sont du domaine des services spécialisés. Le lecteur peut se référer aux PNDS N°15, 16 et 17, pour certaines cardiopathies complexes.

#### 4.3.3.5 Prévention de l'endocardite bactérienne

Le traitement préventif de l'endocardite d'Osler est indiquée chez les patients ayant des anomalies à risque. Il doit suivre les recommandations de la Société Française de Cardiologie.

#### 4.3.3.6 Prise en charge des arythmies

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

- Le traitement par bétabloquant peut être le traitement de choix en présence d'une CMH

- L'amiodarone doit être utilisée en tenant compte d'éventuels problèmes thyroïdiens

#### 4.3.3.7 Fréquence des examens paracliniques cardiologiques

| | |
|---|---|
| Si CMH ou sténose pulmonaire | Surveillance rapprochée au cours des 3 premières années, puis en fonction de la sévérité de la cardiomyopathie : au moins 1 fois par an, sans limite d'âge jusqu'à la fin de la croissance, puis tous les ans |
| En cas de troubles du rythme | surveillance régulière à adapter à la clinique : ECG, holter ECG |
| En l'absence de troubles du rythme et de CMH | ECG + échographie annuelle durant les 3 premières années de vie puis tous les 2 ou 3 ans (enfant) puis tous les 5 ans (adulte) |
| En cas de chirurgie | ECG + échographie systématique, en préopératoire en l'absence de suivi régulier par un cardiologue |

### 4.3.4 Neurologie

#### 4.3.4.1 Suivi de base

L'imagerie cérébrale est recommandée d'emblée en cas de syndrome cardio-facio-cutané et en présence d'une épilepsie, d'un examen neurologique anormal, d'une croissance excessive du périmètre crânien ou d'une notion de régression dans les acquisitions dans le syndrome de Noonan. La « malformation » d'Arnold Chiari se constitue au cours du temps en raison d'une hypertrophie tardive du cervelet. Elle est rapportée dans toutes les RASopathies, avec une incidence moindre que dans le syndrome de Costello.

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

Dans le syndrome cardio-facio-cutané, l'IRM doit faire partie du bilan initial. Cette IRM devrait être répétée tous les 2 ans lorsque l'imagerie initiale montre une malformation d'Arnold Chiari et tous les 5 ans jusqu'à l'âge adulte dans les autres cas, ou plus tôt en cas de symptomatologie neurologique nouvelle.

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

#### 4.3.4.2 Prise en charge de l'épilepsie

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

Chez le nourrisson atteint d'un syndrome cardio-facio-cutané, le risque élevé de syndrome de West doit être connu du pédiatre référent, pour être en alerte et repérer, dès leur apparition, les

salves de spasmes en flexion très caractéristiques qui justifient un EEG rapide. Le retard au diagnostic du syndrome de West est directement corrélé au risque de pharmacorésistance et aux séquelles neurocognitives. En cas de cardiomyopathie, l'utilisation de corticostéroïdes pour le traitement d'un syndrome de West doit être discutée entre le neuropédiatre et le cardiologue.

#### 4.3.4.3 Prise en charge de la malformation d'Arnold Chiari

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

### 4.3.5 Troubles neurodéveloppementaux

#### 4.3.5.1 Suivi de base

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

La détection et la prise en charge des difficultés d'apprentissage seront donc très précoces dans ces 2 syndromes. L'hypotonie des premiers mois justifie la mise en place de séances de psychomotricité ou kinésithérapie motrice. Un déficit auditif (central ou périphérique) doit être recherché en cas de retard de langage, en particulier si le langage n'est pas apparu à 18 mois. Une rééducation orthophonique sera souvent nécessaire.

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

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

#### 4.3.5.2 Evaluation précoce

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

#### 4.3.5.3 Prise en charge des troubles des apprentissages et du comportement

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

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

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

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

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

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

### 4.3.6 Dermatologie

#### 4.3.6.1 Suivi de base

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

- S'il existe un retentissement fonctionnel ou esthétique (sècheresse cutanée, kératodermie palmoplantaire, kératose pilaire, hyperhidrose…).

- S'il existe de nombreux naevi mélanocytaires (« grains de beauté ») pouvant nécessiter un suivi spécialisé.

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

Les nævi mélanocytaires sont souvent plus nombreux chez les patients atteints de RASopathies. Bien qu'un sur-risque de mélanome ne soit pas démontré dans cette population, la protection solaire chez les malades présentant une peau sensible aux UV (phototype clair) et le suivi des naevi mélanocytaires doivent être particulièrement rigoureux.

#### 4.3.6.2 Prise en charge de l'hyperkératose cutanée

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

La sécheresse cutanée et l'ichtyose doivent être traitées en cas de sensation d'inconfort ou de prurit. Les émollients dermo-cosmétiques disponibles en pharmacie ou parapharmacie pour peaux sèches et/ou atopiques sont souvent suffisants en cas de sécheresse simple. Le Dexeryl® est remboursé dans le cadre de l'AMM en cas d'« ichtyose » mais n'est pas toujours suffisant. L'utilisation d'émollients à forte concentration d'urée (3 à 10 %) est souvent plus efficace.

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

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

#### 4.3.6.3 Traitement de l'hyperhidrose palmo-plantaire

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

#### 4.3.6.4 Prise en charge de l'hypotrichose

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

#### 4.3.6.5 Prise en charge du lymphœdème

Les lymphœdèmes persistants des membres inférieurs sont rares. Le principal risque est la surinfection : une hygiène soigneuse des pieds et un traitement rapide de toute infection cutanée bactérienne ou fongique survenant sur un territoire œdématié est indispensable. Le port de bas de contention est recommandé. L'hygiène des membres atteints doit être rigoureuse en insistant dans les plis (espaces entre les orteils surtout) : ils doivent être séchés soigneusement après la toilette. En cas d'infections récurrentes, un traitement prophylactique antibiotique (Oracilline© au long cours) peut être indiqué.

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

### 4.3.7 Orthopédie & chirurgie maxillo-faciale

#### 4.3.7.1 Suivi de base

La statique rachidienne doit être systématiquement surveillée cliniquement, en particulier au début de la puberté et en cas de traitement par GH. Le risque de scoliose est particulièrement élevé chez les patients présentant un syndrome cardio-facio-cutané, souffrant d'une déficience intellectuelle sévère et non-ambulatoires. Le recours aux corsets (nocturnes le plus souvent), voire à des sièges moulés chez les non marchants est parfois nécessaire dans ce syndrome, lorsque la déficience intellectuelle et l'hypotonie sont importantes. Chez les patients non-ambulatoires, le centrage des têtes fémorales doit également être contrôlé tous les 2 ans par une radiographie du bassin.

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

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

#### 4.3.7.2 Prise en charge du pectus excavatum

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

#### 4.3.7.3 Prise en charge de la scoliose

En cas de courbure évolutive supérieure à 20°, un avis sera demandé à l'orthopédiste pédiatre. Chez l'enfant immature, le traitement sera orthopédique, à l'aide de corsets essentiellement nocturnes. En cas d'évolution malgré le traitement orthopédique, des corsets diurnes pourront être ajoutés, éventuellement relayés par des séries de plâtres (généralement 2x45 jours). La prise en charge n'est pas spécifique de la pathologie.

Les indications de traitement chirurgical seront portées par l'orthopédiste pédiatre, le plus souvent en fin de croissance, en fonction de l'angle de la déformation (> 45°), du déséquilibre clinique et de la demande cosmétique.

En cas de traitement chirurgical envisagé pour scoliose, une malformation de Chiari devra systématiquement être recherchée car elle augmente le risque de complication neurologique postopératoire.

#### 4.3.7.4 Prise en charge de la synovite villonodulaire

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

### 4.3.8 Stomatologie – Dentisterie

#### 4.3.8.1 Suivi de base

Les manifestations bucco-dentaires sont une micrognathie, une malocclusion des arcades dentaires, des dents incluses, une anomalie de position des incisives, une maladie des gencives (parodontopathie) et des tumeurs à cellules géantes des maxillaires (chérubisme).

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

Un bilan orthodontique précoce permet de prendre en charge les troubles de l'occlusion liés notamment à l'hypodéveloppement mandibulaire. Des thérapeutiques fonctionnelles pour stimuler la croissance mandibulaire pourront être utilisées.

En cas de soins dentaires, il faut prévoir la prévention d'une endocardite infectieuse en cas de cardiopathie (cf section cardiologie). La prévention des saignements excessifs en cas de trouble de la coagulation impliquant le facteur Willebrand est faite selon les recommandations utilisées pour la maladie de Willebrand.

#### 4.3.8.2 Prise en charge du chérubisme

En cas de gonflement des angles mandibulaires, de douleurs mandibulaires inexpliquées ou de dents instables, un examen dentaire et une radiographie panoramique (orthopantomogramme) est indispensable. La prise en charge de cette complication rare est du ressort des services de chirurgie maxillofaciale.

### 4.3.9 Ophtalmologie

#### 4.3.9.1 Suivi de base

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

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

Tout signe d'appel (strabisme, nystagmus, reflet anormal de la pupille…) implique un examen rapide sans suivre le calendrier classique.

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

#### 4.3.9.2 Prise en charge du ptosis

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

### 4.3.10 Audition

#### 4.3.10.1 Suivi de base

Il est indispensable de dépister les problèmes auditifs précocement en raison de leurs impacts sur l'acquisition du langage et le comportement de l'enfant. Les problèmes auditifs sont très fréquents, en particulier la surdité de perception, qui se rencontre dans toutes les RASopathies, chez 25 % des patients Noonan et encore plus fréquemment dans le syndrome de Noonan avec lentigines multiples. Une surdité de transmission est fréquemment notée, du fait de conduits auditifs étroits, de bouchons de cérumen obstructifs ou d'otites séromuqueuses pouvant nécessiter la pose d'aérateurs transtympaniques.

#### 4.3.10.2 Prise en charge

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

### 4.3.11 Néphrologie

#### 4.3.11.1 Suivi de base

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

#### 4.3.11.2 Prise en charge

Celle-ci n'est pas spécifique des RASopathies

### 4.3.12 Hématologie et immunologie

#### 4.3.12.1 Suivi de base

Le bilan de base initial doit comprendre une numération formule sanguine (NFS) et un bilan de coagulation comprenant un bilan standard : plaquettes, TP, TCA, fibrinogène, les dosages des

facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, étude du facteur Willebrand (VWF:RCo de 1ère intention) et éventuellement un temps d'occlusion plaquettaire (TO). La numération plaquettaire doit être monitorée tous les 6 mois en cas de traitement par l'acide valproïque.

#### 4.3.12.2 En cas de manifestations hémorragiques

En cas de diathèse hémorragique évidente (ecchymoses multiples, saignements muqueux ou post-opératoires) et allongement du TO, une étude des fonctions plaquettaires est indispensable (agrégations plaquettaires et étude des plaquettes par cytométrie de flux).

#### 4.3.12.3 Syndrome myélodysplasique

Ces anomalies surviennent chez 2 à 3% des syndromes de Noonan. Les manifestations initiales en sont une hyperleucocytose avec monocytose (>$10^9$/L), myélémie et blastose sanguine, souvent accompagné d'une hépato- ou d'une splénomégalie. Si ces anomalies sont détectées chez un nourrisson bien portant, il doit être référé en urgence vers une consultation spécialisée en hémato-oncologie pédiatrique.

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

### 4.3.13 Anesthésie – réanimation

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

## 4.4 Rythme, contenu des consultations et examens complémentaires

La prise en charge des RASopathies est pluridisciplinaire. Elle devrait être coordonnée par le pédiatre, le médecin traitant et/ou le généticien. Elle doit être adaptée aux problèmes associés : voir Tableau section 5.3.

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

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

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

- En cas de nutrition entérale par sonde nasogastrique à domicile ou de gastrostomie : éducation à la mise en place de la sonde, à la manipulation des appareils de perfusion, aux précautions contre les risques infectieux et aux gestes en cas d'arrachement du bouton de gastrostomie.
- En cas de cardiomyopathie hypertrophique ou troubles du rythme
    - connaissance des signes d'alerte : perte de connaissance, palpitations prolongées

  - surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sous traitement médicamenteux
  - pratique d'une activité sportive adaptée

- En cas de traitement par l'hormone de croissance : éducation à l'utilisation du stylo injecteur pour les injections sous cutanées quotidiennes.
- En cas d'épilepsie : éducation à la mise en sécurité du patient et à l'administration de traitement d'urgence en cas de crise prolongée ou répétée, connaître les gestes à éviter.
- En cas de lymphœdème : éducation aux soins cutanés et régime hypolipidique.
- De façon générale : éducation aux soins corporels habituels et à l'hygiène bucco-dentaire.

## 4.6 Recours aux associations de patients

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

En France, une Association est dédiée au syndrome cardio-facio-cutané et au syndrome de Costello. Au moment où paraît ce PNDS, il n'existe pas d'association dédiée au syndrome de Noonan. Les patients ayant un syndrome de Noonan présentant des difficultés cognitives importantes pourraient se rapprocher de l'association précédente.

Des associations existent pour les 3 syndromes dans de nombreux pays, notamment anglo-saxons. Ceux-ci ont souvent développé des sites internet et des blogs dédiés.

## 4.7 Grossesse

### 4.7.1 Précautions préliminaires

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

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

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

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

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

#### 4.7.2 Diagnostic prénatal ou préimplantatoire

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

En cas de demande de diagnostic préimplantatoire, le couple doit être orienté vers l'un des 4 centres agréés en France.

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

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

# 5 Suivi

## 5.1 Objectifs

Le suivi a pour objectif de :

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

## 5.2 Professionnels impliqués

Le suivi est le plus souvent coordonné par le généticien clinicien ou le pédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD) de la filière AnDDI-Rares. L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes. Le généticien clinicien ou le pédiatre du CLAD joue un rôle central dans la coordination du suivi. Il doit travailler en étroite relation avec le pédiatre traitant (ou médecin traitant chez l'adulte). Selon l'évolution et les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : Ils sont détaillés à la section 4.2.

Pour les patients présentant par ailleurs un retard global des acquisitions et/ou des complications neurologiques, l'enfant sera en général aussi pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (CAMSP, SESSAD, CMP, IME etc.). Dans ce cas, la coordination de la prise en charge médicale sera le plus souvent assurée par un neuropédiatre, un pédopsychiatre ou un généticien en lien avec l'un des centres de référence ou de compétence « Déficiences intellectuelles de causes rares » de la filière DéfiScience, dont l'expertise dans le champ du neurodéveloppement, des troubles cognitifs et des épilepsies sévères est complémentaire de celle des CLAD.

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

## 5.3 Rythme et contenu des consultations

| Période | 0-2 ans | Enfance | Adolescence/puberté | Adulte |
|---|---|---|---|---|
| **Examen systématique de proximité** | Suivi tous les mois jusqu'à 6 mois puis tous les 3 mois chez le pédiatre traitant :<br>• courbe de croissance<br>• état nutritionnel<br>• auscultation cardiaque<br>• recherche de signes d'hypoglycémies ou de convulsions<br>• développement psychomoteur<br>• calendrier vaccinal | Suivi habituel par le pédiatre traitant :<br>• calendrier vaccinal<br>• croissance<br>• développement psychomoteur | Suivi habituel par le pédiatre traitant :<br>• calendrier vaccinal<br>• croissance<br>• signes pubertaires<br>• surveillance du rachis | **Suivi par le médecin traitant.** |
| **Examen ophtalmologique** | – dans la 1e semaine de vie (à la maternité)<br>– à 9 mois | – à 2 ans et demi<br>– à 6 ans | – en fonction des besoins | – en fonction des besoins |
| **Examen cardiologique** | Consultation initiale et suivi spécifique si nécessaire | Consultation tous les 2 à 3 ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique. | Consultation tous les 3 à 5 ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique. | Consultation tous les 5 ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique |
| **Examen systématique en Centre de référence** | Consultation tous les 6 mois dans un centre de référence (consultations de préférence groupées géographiquement) :<br>• généticien/pédiatre<br>• neuropédiatre<br>• psychologue<br>• chirurgien-dentiste (dès l'apparition des dents) | Consultation annuelle dans un centre de référence :<br>• généticien/pédiatre<br>• neuropédiatre<br>• endocrinologue<br>• chirurgien-dentiste<br>• psychologue (évaluation neuropsychologique vers 5 ans)<br>• ORL entre 3 et 5 ans | Consultation annuelle dans un centre de référence :<br>• généticien/pédiatre<br>• neuropédiatre<br>• endocrinologue<br>• chirurgien-dentiste<br>• psychologue | Consultation tous les 2 à 5 ans dans un centre de référence :<br>• généticien : examen général, conseil génétique<br>• neurologue : recherche de signes d'apnées du sommeil ou de malformation de Chiari<br>• gynécologue : surveillance d'un éventuel traitement substitutif, contraception…<br>• psychologue. |
| **Selon besoin** | • gastro-entérologue<br>• orthopédiste<br>• diététicien<br>• ORL | • gastro-entérologue<br>• orthopédiste<br>• dermatologue | • ORL<br>• gastro-entérologue<br>• orthopédiste<br>• dermatologue<br>• ophtalmologue | • endocrinologue<br>• dermatologue<br>• orthopédiste, rhumatologue<br>• ophtalmologue<br>• chirurgien-dentiste<br>• neurochirurgien<br>• en cas de geste chirurgical : |

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | consultation d'anesthésie |

## 5.4 Examens complémentaires (tableau 1)

Tableau 1 – Examens complémentaires nécessaires au suivi

| | Systématique | Si nécessaire (liste non exhaustive) |
|---|---|---|
| **Bilan gastroentérologique** | | pHmétrie œsophagienne<br>Fibroscopie œso-gastro-duodénale |
| **Bilan hématologique**<br>**Bilan de coagulation** | NFS, plaquettes<br>TP, TCA, fibrinogène, dosage des facteurs II, V, VII, VIII, IX, X, XI, XII, étude du facteur Willebrand et TO | Agrégations plaquettaires et étude des plaquettes par cytométrie de flux |
| **Bilan cardiologique** | Echographie + ECG | Holter, Epreuve d'effort |
| **Bilan morphologique complémentaire** | Echographie abdomino-rénale | |
| **Bilan neurologique** | IRM cérébrale et de la moelle haute | IRM cérébrale avec séquence de flux<br>IRM médullaire en totalité<br>Électroencéphalogramme<br>Electromyogramme avec mesure des vitesses de conduction<br>Polysomnographie<br>Potentiels évoqués somesthésiques |
| **Bilan endocrinien** | Bilan thyroïdien (TSH, T4 libre)<br>Recherche d'anticorps anti-thyroïdiens | Recherche d'un déficit en hormone de croissance (IGF1, IGF-BP3 et épreuves de stimulation)<br>Age osseux<br>IRM hypothalamo-hypophysaire (à coupler éventuellement avec l'IRM cérébrale et de la moelle haute)<br>Recherche d'un hypogonadisme |
| **Bilan ophtalmologique** | Fond d'œil | |
| **Bilan auditif** | Audiométrie | Potentiels évoqués auditifs |
| **Bilan des anomalies bucco-dentaires et recherche de chérubisme** | | Radiographies panoramiques des maxillaires, téléradiographies (face et profil)<br>Cone Beam computed Tomography (CBCT)<br>Tomographie volumique à faiseau conique |
| **Bilan orthopédique** | | Radiographie de rachis entier (face et profil) |

# 6 Annexe 1 :

## 6.1 Liste des participants

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 – Tél. : 01 40 03 36 18).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

**Rédacteurs**

- Dr Yline CAPRI, pédiatre généticienne, Hôpital Robert DEBRE & CRMR « anomalies du développement – Ile de France », Paris
- Pr Alain VERLOES, généticien Hôpital Robert DEBRE, Paris

**Groupe de travail multidisciplinaire**

- Pr Jean-Claude CAREL et Pr Juliane LEGER, endocrinologues pédiatres, Hôpital Robert DEBRE & CRMR «maladies endocriniennes rares de la croissance », Paris
- 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 Vincent des PORTES, neuropédiatre, Hôpital Femme-Mère-Enfant & CRMR « déficience intellectuelle de causes rares », Bron (Lyon)
- Pr Hélène DOLLFUS, ophtalmologue, Hospices Civils & CRMR « affections ophtalmologiques d'origine génétique », Strasbourg
- Pr Hélène CAVE, généticienne moléculaire, Hôpital Robert DEBRE & CRMR « anomalies du développement – Ile de France », Paris
- Pr Brice ILHARREBORDE, orthopédiste pédiatrique, Hôpital Robert DEBRE, Paris
- Pr Lydie DA COSTA, biologiste hématologue, CRMR « aplasies médullaires rares » Hôpital Robert DEBRE, Paris
- Dr Marie-Françoise HURTAUD-ROUX, biologiste hématologue (CS adultes et enfants troubles de l'hémostase) & CRMR « pathologies plaquettaires », Hôpital Robert DEBRE, Paris
- Dr Thierry LEBLANC, hématologue pédiatre & CRMR « aplasies médullaires rares », Hôpital Robert DEBRE, Paris

- Pr Agnès BLOCH-ZUPAN, chirurgien-dentiste, CRMR Manifestations odontologiques de maladies rares, Pole de médecine et chirurgie bucco-dentaire, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg.

**Groupe de relecture**

- Pr Sylvie MANOUVRIER-HANU, généticienne, Hôpital Jeanne de Flandre & CRMR « anomalies du développement –Nord de France », Lille
- Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Hôpital d'Enfants & CRMR « anomalies du développement–Est », Dijon
- Pr. Patrick EDERY, Hôpital Femme-Mère-Enfant & CRMR « anomalies du développement Rhône-Alpes-Auvergne », Bron (Lyon)
- Dr Christine FRANCANNET, Hôtel Dieu & CRMR « anomalies du développement Rhône-Alpes-Auvergne », Clermont-Ferrand
- Pr Nicole PHILIP, Hôpital de La Timone & CRMR « anomalies du développement - Sud PACA », Marseille
- Pr Pierre SARDA, Hôpital A de Villeneuve & CRMR « anomalies du développement - Sud Languedoc-Roussillon », Montpellier
- Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, INSERM U1211 & CRMR « anomalies du développement - Sud-Ouest », Bordeaux
- Pr Sylvie ODENT, Hôpital Sud & CRMR « anomalies du développement - Ouest », Rennes
- Pr Bruno LEHEUP, pédiatre généticien, CHU Brabois & CRMR « anomalies du développement–Est », Nancy
- Pr Stanislas LYONNET, généticien, Hôpital Necker-Enfants Malades, & CRMR « anomalies du développement – Ile de France », Paris
- Dr Delphine HERON, Hôpital de la Pitié-Salpétrière & CRMR « déficiences intellectuelles de causes rares », Paris
- Pr Dominique BONNEAU, généticien, CHU d'Angers & CRMR « anomalies du développement - Ouest »
- Pr Brigitte GILBERT, généticienne, CHU de Poitiers & CRMR « anomalies du développement - Ouest »
- Pr Annick TOUTAIN, généticienne, CHU de Tours & CRMR « anomalies du développement - Ouest », Rennes
- Dr Bertrand ISIDOR, généticien, CHU de Nantes & CRMR « anomalies du développement - Ouest », Rennes

- Mr François DUPUY, Mr Serge ARNOULET et les familles de l'Association du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané.

## 6.2 Déclarations d'intérêt

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

## 6.3 Stratégie de recherche documentaire

Recherche documentaire via PubMed en utilisant les termes suivants : "Noonan, CFC, cardiofaciocutané, RASopathie, et les termes ciblant les anomalies par système

Période de recherche : depuis la description du syndrome (pas de limite) – septembre 2015.

## 6.4 Référentiels préexistants

Ce PNDS s'appuie notamment sur les publications de consensus suivantes :

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

2. 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.

3. 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.

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

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

# 7 Annexe 2. Coordonnées

- Centres de référence Maladies Rares « anomalies du développement et syndromes malformatifs »:
  - Région Île-de-France (Coordonnateur Pr VERLOES) : Département de Génétique, CHU Robert Debré, 37, boulevard Sérurier, 75019 Paris – Tél. : 01 40 03 53 42
  - Région Sud-Ouest (Coordonnateur Pr LACOMBE) : CHU de Bordeaux, Service de Génétique médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux CEDEX – Tél. : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52
  - Région Nord de France (Coordonnateur Pr MANOUVRIER) : Hôpital J de Flandre, rue Pierre Decoulx, 59037 Lille CEDEX France – Tél. : 03 20 44 49 11
  - Région Ouest (coordonnateur Pr ODENT) : CHU de Rennes - Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie - BP 90347 - 35203 Rennes CEDEX 2 – Tél. : 02 99 26 67 44
  - Région Sud-PACA (Coordonnateur Pr PHILIP) : Département de Génétique médicale - CHU Timone - Enfants - 7e étage -13385 Marseille CEDEX 05 – Tél. : 04 91 38 67 49
  - Région Sud-Languedoc-Roussillon (Coordonnateur Pr SARDA) : Hôpital Arnaud de Villeneuve - Service de Génétique médicale - 371, avenue du Doyen Gaston Giraud -34295 Montpellier CEDEX 5 – Tél. : 04 67 33 65 64
  - Région Est (Coordonnateur Pr OLIVIER-FAIVRE) : Centre de Génétique - Hôpital d'enfants -10, boulevard Maréchal de Lattre de Tassigny - BP 77908 - 21079 Dijon CEDEX – Tél. : 03 80 29 53 13
  - Région Centre-Est (Coordonnateurs Pr EDERY, Dr FRANCANNET) : CHU de Lyon - Groupement hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme-Mère-Enfant (HFME) – 59, boulevard Pinel – 69500 Bron – Tél. : 04 27 85 55 73 / 04 27 85 51 41

- Centres de compétence
  - Le Mans : Unité de génétique - Centre Hospitalier du Mans (Coordinatrice : Docteur Dominique Martin-Coignard) - Centre hospitalier - 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX - Tel : 02 43 43 27 39
  - Rouen : Fédération de Génétique - CHU de Rouen (Coordonnateur : Docteur Alice GOLDENBERG) - CHU Charles Nicolle, 1, rue de Germont, 76031 ROUEN - Tel : 02 32 88 88 58
  - Caen : Unité de Génétique - CHU de Caen (Coordonnatrice : Docteur Ghislaine PLESSIS) - CHU Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau, 14033 CAEN CEDEX - Tel : 02 31 27 25 69

- Toulouse : Service de Génétique – CHU de Toulouse (Coordonnateur : Professeur Patrick CALVAS) - CHU Hôpital Purpan , Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel : 05 61 77 90 55
- Toulon : Service de génétique – CHR de Toulon (Coordonnateur : Docteur Patrick Collignon) - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville, Centre Hospitalier Intercommunal, 83056 Toulon cedex - Tél: 04 94 14 50 05
- Antilles : Centre de compétence des Antilles (Coordonnatrice : Docteur Marylin PORT-LIS ; Co-coordonnatrice: Dr Elisabeth SARRAZIN).
  - Site Guadeloupe : , Service de pédiatrie, UF de Genetique Clinique (Coordonnatrice : Docteur Marylin PORT-LIS), CHU de Pointe à Pitre-Abymes, Morne Chauvel, 97110 Pointe à Pitre - Tel : 05 90 89 14 81
  - Site Martinique : Service de Pédiatrie, CHU de Fort de France (Co-coordonnatrice: Dr Elisabeth SARRAZIN), Centre Hospitalier La Meynard, 97200 Fort-de-France - Tel : 05 96 55 22 64
- La Réunion : Centre de compétence de la Réunion (Coordonnateur : Pr Béatrice DORAY)
  - Site de Saint-Denis : Service de Génétique (Dr Bérénice DORAY), CHR-CHD Bellepierre, Allée Topazes, 97405 Saint Denis Cedex - Tel 02 62 90 64 00
  - Site de Saint-Pierre : CHR - Groupe Hospitalier Sud Réunion (Dr Marie-Line JACQUEMONT), Avenue du Président Mitterand, BP 350, 97448 Saint Pierre Cedex - Tel 02 62 35 92 48

- Association

Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané : 48, rue Chouiney – 33170 Gradignan France, tel : 05 56 89 17 49, Site internet : http://afs-costello-cfc.asso.fr

# 8 Annexe 3. Autre

## 8.1 Tableau 2 : Eléments du diagnostic différentiel des principales RASopathies

Tableau 1: CMH : cardiomyopathie hypertrophique – SVP : sténose valvulaire pulmonaire – LAL : Leucémie lymphoblastique aigüe – LMMJ : leucémie myélomonocytaire juvénile – TED : troubles envahissants du développement

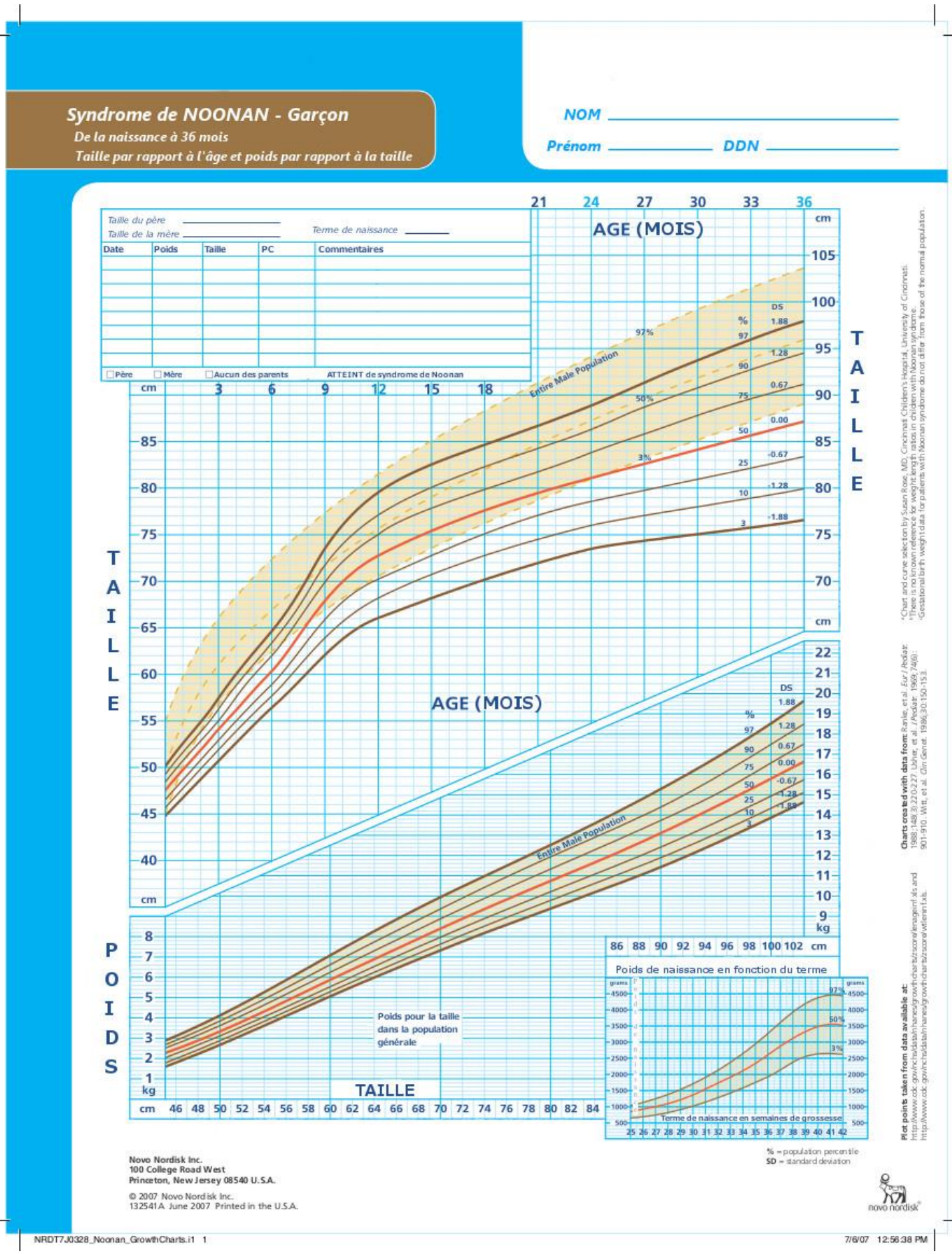
| | Noonan | Syndrome cardio-facio-cutané | Costello |
|---|---|---|---|
| Croissance | Retard statural > 50% | Retard statural > 80% | Retard statural > 90% |
| Retard psychomoteur et/ou Déficience intellectuelle | 15-35% léger | > 90%, sévère<br>TED | > 90% |
| Difficultés alimentaires dans la petite enfance | Inconstants modérés | Sévère | Sévère |
| Recours à une alimentation entérale (sonde naso-gastrique ou gastrostomie) | Rare et habituellement de courte durée | Fréquent (> 50%) et souvent prolongé (> 1 an) | Très fréquent (>80%) et souvent prolongé plusieurs années |
| Extrémités | Mains normales/courtes | Mains courtes + plis profonds | Mains courtes, plis profonds, mains en déviation cubitale, peau redondante sur le dos des mains |
| Cœur | Cardiopathie 75%<br>50% SVP<br>10% CMH | Cardiopathie 75%<br>40 % SVP<br>40% CMH | Cardiopathie 60%<br>45% SVP<br>45% CMH<br>30% arythmie ++ |
| Face | Visage triangulaire | Visage large | Grande bouche, lèvres charnues |
| Bouche/dents | Anomalies dentaires variées de forme et de nombre<br>Hypoplasie de l'émail<br>Dents incluses | Pas d'anomalies du développement dentaire spécifique<br>Malocclusion<br>Béance antérieure<br>Articulé croisé postérieur | Macroglossie<br>Hyperplasie gingivale<br>Retard d'éruption<br>Hypoplasie de l'email<br>Agénésies dentaires |
| Peau | Peau normale ou sèche<br>Kératose pilaire<br>(lentigines: syndrome de Noonan avec | Kératose folliculaire<br>Ichtyose, naevi | Peau lâche, hyperpigmentation diffuse |

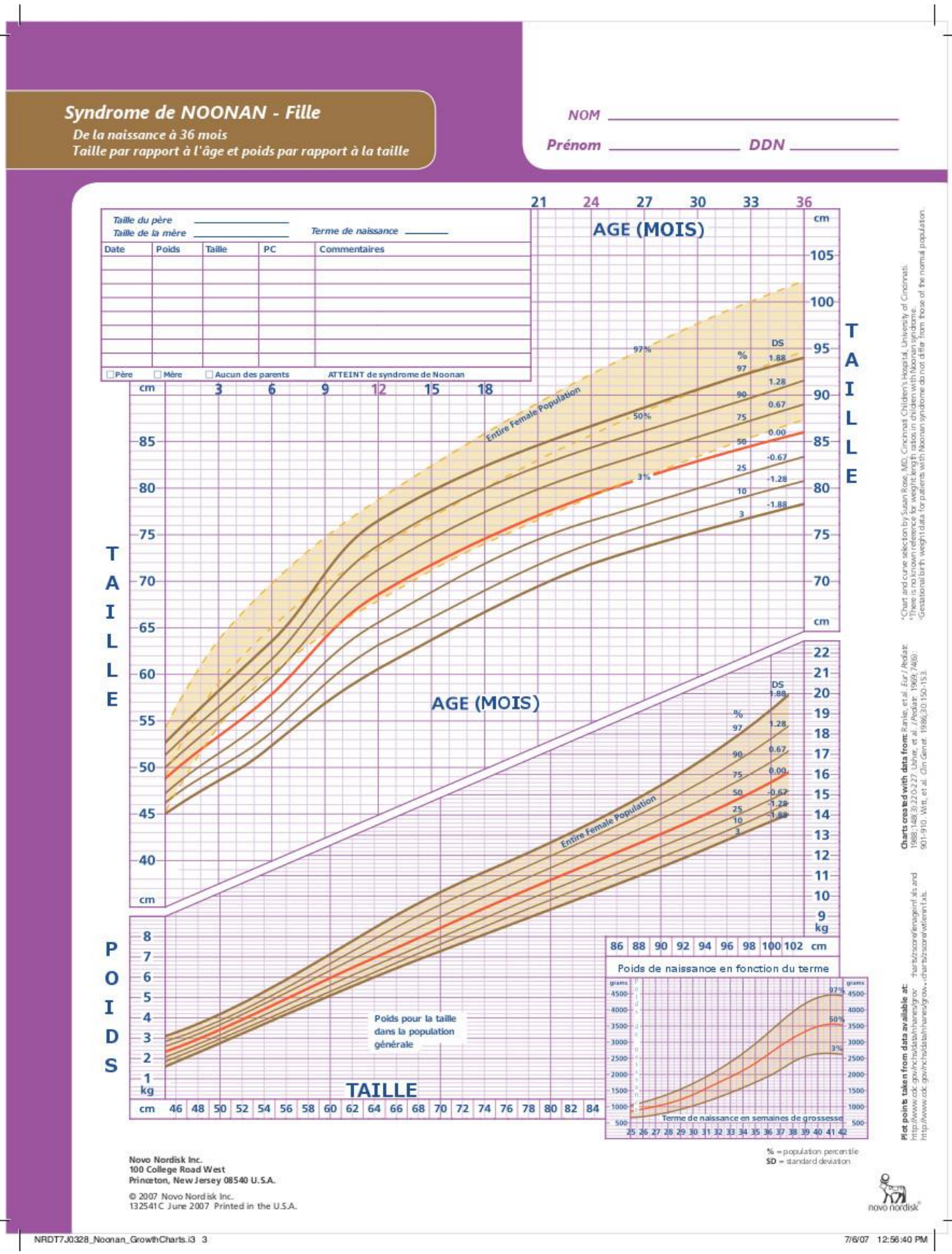
| | | | |
|---|---|---|---|
| | lentigines multiples) | | |
| Pilosité | Cheveux bouclés<br>Sourcils normaux/rares | Cheveux épars bouclés<br>Sourcils rares/absents | Cheveux bouclés +++<br>Sourcils normaux |
| Tumeurs bénignes | Tumeurs à cellules géantes | | Papillomes périorificiels |
| Cancers | 1-3% : LMMJ, LAL, neuroblastome, autres | LAL, hépatoblastome | Rhabdomyosarcome<br>Cancer vésical |
| Génotype | *PTPN11*<br>*SOS1*<br>*SOS2*<br>*RAF1*<br>*KRAS*<br>*NRAS*<br>*RRAS*<br>*SHOC2*<br>*CBL*<br>*RIT1*<br>*RASA2*<br>*LZTR1*<br>(*BRAF*: qques cas)<br>(duplication *PTPN11* : qques cas)<br>Inconnu: 30% | *BRAF*<br>*KRAS*<br>*MAP2K1 (MEK1)*<br>*MAK2K2 (MEK2)*<br>Inconnu : 20% | *HRAS* : 100% |

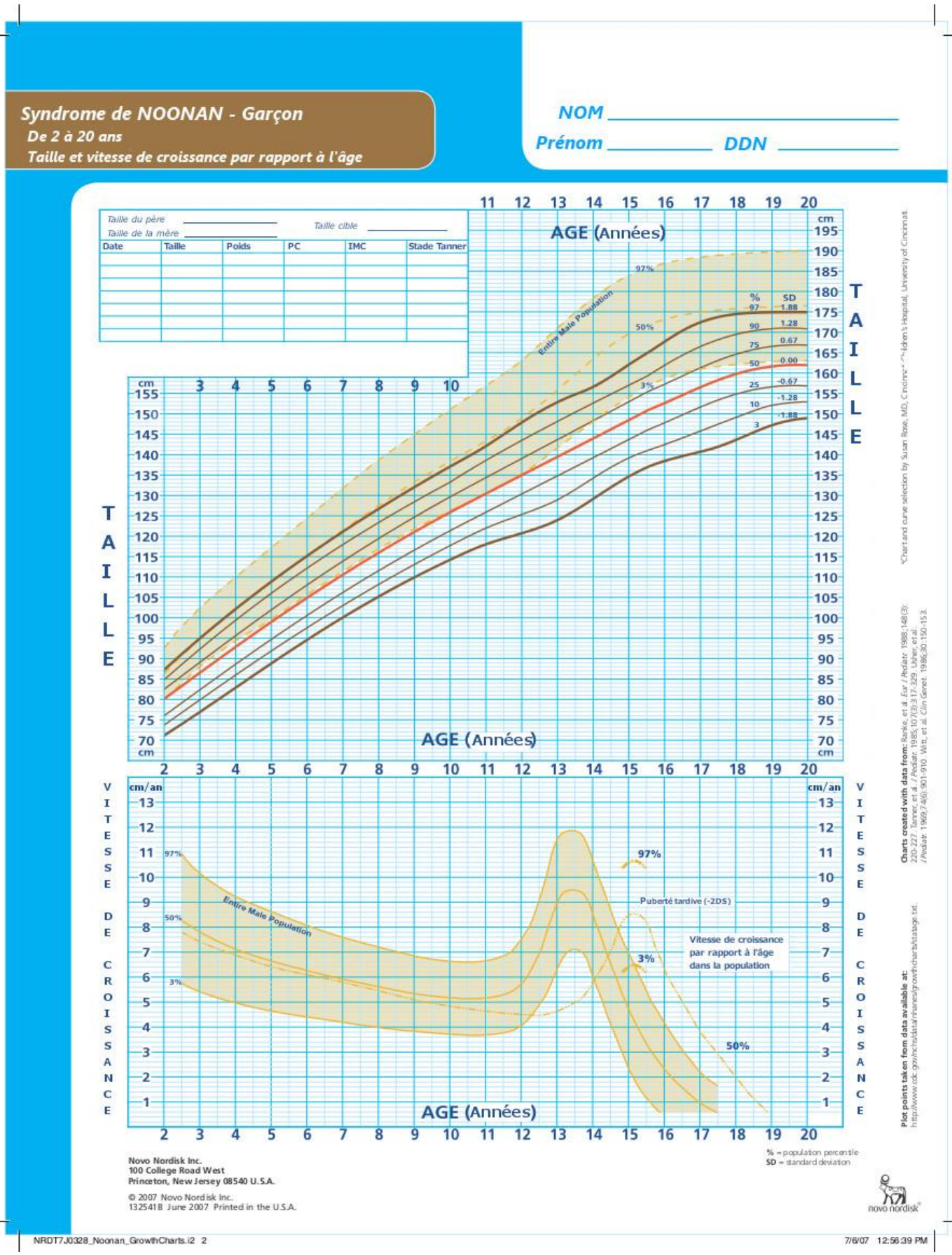
## 8.2 Tableau 3 : Relations génotype-phénotype

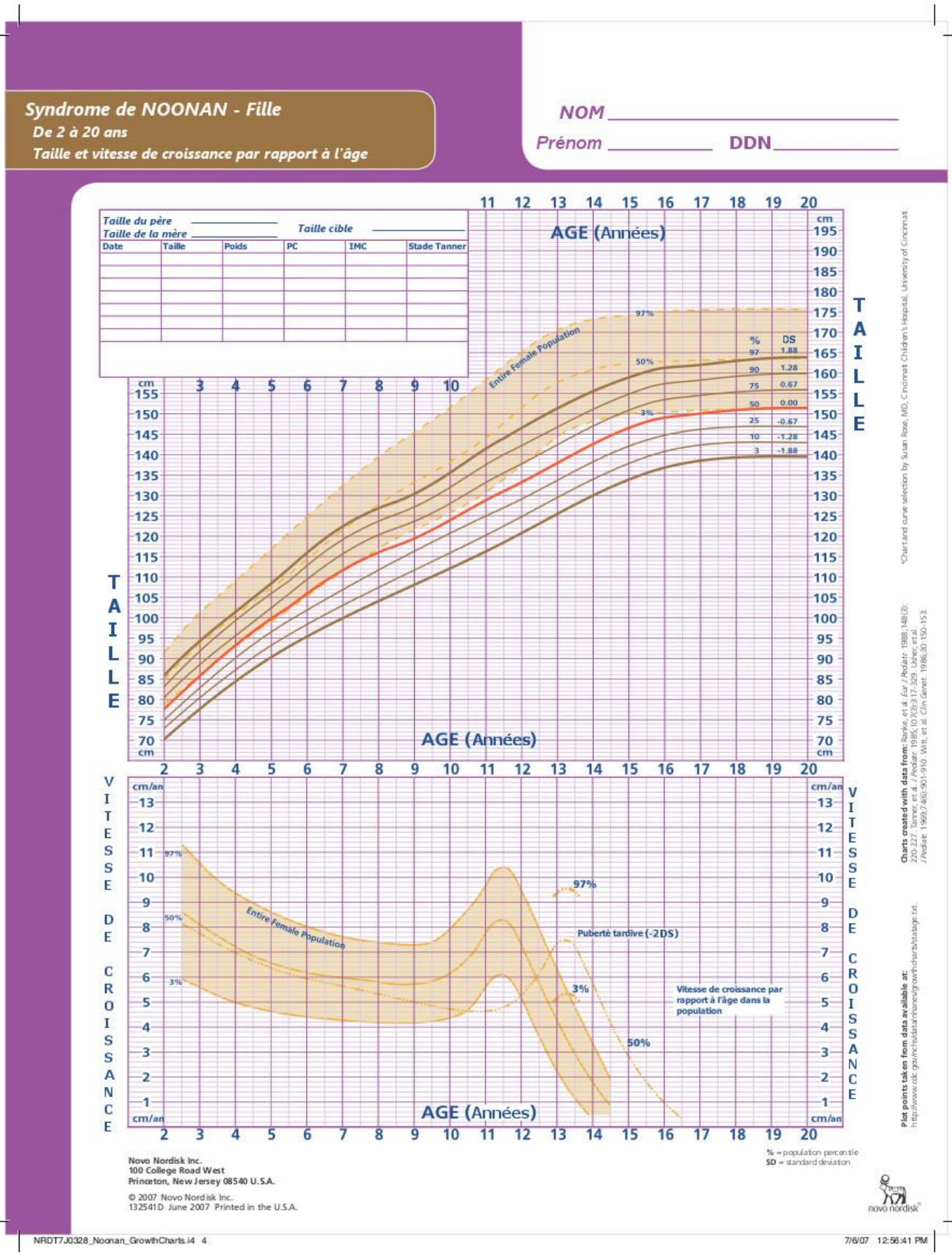
| Gène | Phénotype observé | Corrélations génotype/phénotype |
|---|---|---|
| PTPN11 | syndrome de Noonan<br>syndrome de Noonan-lentigines multiples (NS-ML) | 40% des syndromes de Noonan<br>Correspond au syndrome de Noonan « classique »<br>Deux mutations prédominantes (25%) : p.N308D, p.N308S<br>Quelques mutations spécifiques associées au syndrome de NS-ML |
| SOS1 | syndrome de Noonan<br>syndrome de NS-ML | 10% des syndromes de Noonan<br>Moins souvent associé à un déficit statural ou à une DI<br>Xérose/ichtyose plus commune (comme syndrome cardio-facio-cutané)<br>Association avec le syndrome de NS-ML |
| SOS2 | syndrome de Noonan | syndrome de Noonan typique |
| KRAS | syndrome de Noonan<br>syndrome cardio-facio-cutané | Phénotype variable, de syndrome cardio-facio-cutané au syndrome de Noonan<br>Xérose/ichtyose plus commune (comme syndrome cardio-facio-cutané)<br>Anomalies cérébrales et DI plus fréquentes |
| NRAS | syndrome de Noonan | syndrome de Noonan typique |
| RRAS | syndrome de Noonan | syndrome de Noonan typique |
| HRAS | syndrome de Costello | syndrome de Costello (par définition) |
| BRAF | syndrome cardio-facio-cutané (syndrome de Noonan) | syndrome cardio-facio-cutané typique<br>Rares patients sans DI |
| RAF1 | syndrome de Noonan | syndrome de Noonan typique ou syndrome de NS-ML<br>Fréquence élevée de cardiomyopathies |
| MAP2K1 | syndrome cardio-facio-cutané (syndrome de Noonan) | syndrome cardio-facio-cutané et rares cas de syndrome de Noonan |
| MAP2K2 | syndrome cardio-facio-cutané (syndrome de Noonan) | syndrome cardio-facio-cutané et rares cas de syndrome de Noonan |
| SHOC2 | syndrome de Noonan<br>syndrome Noonan-like avec cheveux anagènes caducs | syndrome de Noonan avec anomalie particulière mais inconstante des cheveux<br>Déficit en hormone de croissance<br>Hyperpigmentation diffuse<br>Nasonnement |
| CBL | syndrome de Noonan | Phénotype variable, souvent atténué<br>Microcéphalie plus commune |
| RIT1 | syndrome de Noonan | syndrome de Noonan avec taille normale et peu de problèmes cutanés. Cardiomyopathie dans > 1/3 des cas |

## 8.3 Figure 1a,b,c,d: Courbes de croissance spécifiques pour le syndrome de Noonan (d'après NovoNordik ® 2007)


Syndrome de NOONAN - Garçon
De la naissance à 36 mois
Taille par rapport à l'âge et poids par rapport à la taille
NOM
Prénom
DDN
Taille du père
Taille de la mère
Terme de naissance
Date
Poids
Taille
PC
Commentaires
Père
Mère
Aucun des parents
ATTEINT de syndrome de Noonan
AGE (MOIS)
TAILLE
Entire Male Population
97%
50%
3%
DS
%
1.88
1.28
0.67
0.00
-0.67
-1.28
-1.88
97
90
75
50
25
10
3
POIDS
Poids pour la taille dans la population générale
Poids de naissance en fonction du terme
Terme de naissance en semaines de grossesse
% = population percentile
SD = standard deviation
Charts and curve selection by Susan Rose, MD, Cincinnati Children's Hospital, University of Cincinnati.
There is no known reference for weight-length ratios in children with Noonan syndrome.
Gestational birth weight data for patients with Noonan syndrome do not differ from those of the normal population.
Charts created with data from: Ranke, et al. Eur J Pediatr. 1988;148:3:220-227. Usher, et al. J Pediatr. 1969;74(6):901-910. Witt, et al. Clin Genet. 1986;30:150-153.
Plot points taken from data available at:
http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/zscore/lengthinf.xls and
http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/zscore/wtlength.xls.
Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541A June 2007 Printed in the U.S.A.
novo nordisk
NRDT7J0328_Noonan_GrowthCharts.i1 1
7/6/07 12:56:38 PM


Syndrome de NOONAN - Fille
De la naissance à 36 mois
Taille par rapport à l'âge et poids par rapport à la taille
NOM
Prénom
DDN
Taille du père
Taille de la mère
Terme de naissance
Date
Poids
Taille
PC
Commentaires
Père
Mère
Aucun des parents
ATTEINT de syndrome de Noonan
AGE (MOIS)
TAILLE
Entire Female Population
97%
50%
3%
DS
1.88
1.28
0.67
0.00
-0.67
-1.28
-1.88
POIDS
Poids pour la taille dans la population générale
Poids de naissance en fonction du terme
Terme de naissance en semaines de grossesse
% = population percentile
SD = standard deviation
Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541C June 2007 Printed in the U.S.A.
novo nordisk
NRDT7J0328_Noonan_GrowthCharts.i3 3
7/6/07 12:56:40 PM


Syndrome de NOONAN - Garçon
De 2 à 20 ans
Taille et vitesse de croissance par rapport à l'âge
NOM
Prénom
DDN
Taille du père
Taille de la mère
Taille cible
Date
Taille
Poids
PC
IMC
Stade Tanner
AGE (Années)
TAILLE
Entire Male Population
97%
50%
3%
% SD
97 1.88
90 1.28
75 0.67
50 0.00
25 -0.67
10 -1.28
3 -1.88
VITESSE DE CROISSANCE
cm/an
Puberté tardive (-2DS)
Vitesse de croissance par rapport à l'âge dans la population
% = population percentile
SD = standard deviation
Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541B June 2007 Printed in the U.S.A.
novo nordisk
NRDT7J0328_Noonan_GrowthCharts.i2 2
7/6/07 12:56:39 PM


Syndrome de NOONAN - Fille
De 2 à 20 ans
Taille et vitesse de croissance par rapport à l'âge
NOM
Prénom
DDN
Taille du père
Taille de la mère
Taille cible
Date
Taille
Poids
PC
IMC
Stade Tanner
AGE (Années)
TAILLE
Entire Female Population
97%
50%
3%
% DS
97 1.88
90 1.28
75 0.67
50 0.00
25 -0.67
10 -1.28
3 -1.88
VITESSE DE CROISSANCE
cm/an
Puberté tardive (-2DS)
Vitesse de croissance par rapport à l'âge dans la population
Charts created with data from: Ranke, et al. Eur J Pediatr. 1988;148(3):220-227. Tanner, et al. J Pediatr. 1985;107(3):317-329. Uiber, et al. J Pediatr. 1969;74(6):901-910. Witt, et al. Clin Genet. 1986;30:150-153.
Plot points taken from data available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/stage.txt.
% = population percentile
SD = standard deviation
Novo Nordisk Inc.
100 College Road West
Princeton, New Jersey 08540 U.S.A.
© 2007 Novo Nordisk Inc.
132541D June 2007 Printed in the U.S.A.
novo nordisk
NRDT7J0328_Noonan_GrowthCharts.i4 4
7/6/07 12:56:41 PM

(basées sur les données de Ranke, et al. Eur J Pediatr. 1988;148(3):220-227, Usher, et al. J Pediatr. 1969;74(6):901-910, et Witt, et al. Clin Genet. 1986;30:150-153, reproduites avec l'autorisation de NovoNordisk ® , et mises en Français par les auteurs de ce PNDS. Les données de population normales sont tirées du site web du Centre for Disease Control (CDC) : http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/zscore/lenageinf.xls et htttp://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/growthcharts/zscore/wtleninf.xls.