

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

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

**Septembre 2021**

Synthèse à destination du médecin traitant

## 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 embryonnaire (cœur, croissance), 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 et la cascade de signalisation intracellulaire RAS→MAPK→ERK qu'elle commande, ce qui explique pourquoi le syndrome de Noonan, le syndrome cardio-facio-cutané et quelques autres syndromes rares apparentés à ces derniers ont été regroupés sous le terme de RASopathies.

**Les RASopathies** partagent à des degrés divers un retard statural postnatal, des malformations cardiaques (typiquement sténose pulmonaire), une cardiomyopathie hypertrophique, des particularités faciales (hypertélorisme, ptosis, oreilles basses, épaisses et basculées en arrière), des anomalies cutanées (hyperkératose, chevelure et sourcils clairsemés), des déformations squelettiques (*pectus excavatum* ou *carinatum*, scoliose), un retard des acquisitions psychomotrices puis des apprentissages ou une déficience intellectuelle. Leur suivi est pluridisciplinaire et doit être assuré tout au long de la vie, y compris à l'âge adulte. Les RASopathies présentent, pour la plupart, une propension au développement de tumeurs pédiatriques, bénignes et malignes. Ce dernier risque, encore imparfaitement évalué, serait 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 au syndrome de Noonan sont nettement moins communes. Leurs incidences sont inférieures à une naissance sur 20.000. Le syndrome cardio-facio-cutané est quasiment toujours sporadique.

**Le diagnostic** peut être évoqué par le médecin traitant ou le pédiatre chez un enfant présentant une sténose pulmonaire et/ou une cardiomyopathie hypertrophique, des difficultés alimentaires et une insuffisance pondérale dans les premières années de vie puis un retard statural, ou devant un retard psychomoteur associé à une dysmorphie faciale. Ce diagnostic est toutefois difficile à poser dans les formes modérées, et dans l'enfance.

**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 nécessitent une prise en charge rééducative spécifique. Un test génétique permet de confirmer le diagnostic clinique dans 80 à 90% des cas.

**Le suivi des patients atteints de RASopathies est multidisciplinaire.** La prise en charge comporte le dépistage et le traitement des différentes atteintes (anomalies cardiaques, problèmes alimentaires et insuffisance pondérale, retard statural, atteintes orthopédiques, déficience intellectuelle ...). 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, y compris à l'âge adulte. 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 « anomalies du développement » de la filière Maladies Rares AnDDI-Rares, disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire. Chez le sujet adulte, ce suivi systématique peut être espacé tous les 3 à 5 ans (mais il peut être plus rapproché selon les besoins). Le pédiatre ou le médecin traitant assure le suivi habituel en relation avec l'un des centres de référence ou de compétence de la filière AnDDI-Rares.

### **Rôle du pédiatre ou du médecin traitant est essentiel dans :**

- la surveillance de l'état nutritionnel et de la croissance
- la surveillance du développement psychomoteur et 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 et contacts utiles**

#### *Les Centres de Référence (CRMR) et de Compétence (CCMR)*

Maladies Rares des Anomalies du Développement cérébral avec ou sans Déficience Intellectuelle de causes Rares, peuvent être sollicités par le patient, la famille ou tout professionnel impliqué pour un avis ou l'obtention d'informations spécifiques sur le syndrome.

Le Centre de Référence (CRMR) coordonnateur des Anomalies du développement et syndromes malformatifs – Ile de France: AHP Robert Debré, Coordonateur Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

#### *La Filière de Santé AnDDI-Rares*

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

#### *Les Associations*

- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané
  - 48, rue Chouiney – 33170 Gradignan, France
  - Site : <http://afs-costello-cfc.asso.fr>
  - Contact : [contact@afs-costello-cfc.asso.fr](mailto:contact@afs-costello-cfc.asso.fr)
- Association Noonan France
  - 31 rue de la Vanne 92120 Montrouge
  - Site <http://www.assonoonan.fr>
  - Contact : [assonoonan@gmail.com](mailto:assonoonan@gmail.com)

- Alliance Maladies Rares
  - 96 rue Didot 75014 Paris, France
  - <https://www.alliance-maladies-rares.org>
  - Contact : [contact@maladiesrares.org](mailto:contact@maladiesrares.org)
  
- Maladies Rares Info Service
  - 96 rue Didot 75014 Paris, France
  - Site : <https://www.maladiesraresinfo.org/>
  
- TOUS à l'Ecole
  - Site : <http://www.tousalecole.fr/>
  
- Association Grandir
  - 24 rue Hector G. Fontaine, 92600 Asnières-sur-Seine, France
  - Site : <https://www.grandir.asso.fr/>
  - Contact : [president\[at\]grandir.asso.fr](mailto:president[at]grandir.asso.fr)