



AVERTISSEMENT

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

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

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

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

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

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

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

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

Université Henri Poincaré, Nancy 1
2011

Faculté de médecine de Nancy
N°

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

Dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

Par

Maud BOLLAERT

Le 27 Juin 2011

**EFFICACITE DE L'ACITRETINE DANS LE TRAITEMENT
DES MANIFESTATIONS DERMATOLOGIQUES CHEZ UN
PATIENT ATTEINT DE SYNDROME DE COSTELLO**

Examineurs de la thèse :

Monsieur le Professeur J-L. SCHMUTZ

Président

Monsieur le Professeur B. LEHEUP

}

Madame le Professeur A. BARBAUD

}

Juges

Madame le Docteur A-C. BURSZTEJN

}

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Jean-Pierre FINANCE

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Henry COUDANE

Vice Doyen Mission « sillon lorrain » : Professeur Annick BARBAUD

Vice Doyen Mission « Campus » : Professeur Marie-Christine BÉNÉ

Vice Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Vice Doyen Mission « Recherche » : Professeur Jean-Louis GUÉANT

Assesseurs :

- Pédagogie :	Professeur Karine ANGIOÏ-DUPREZ
- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bernard FOLIGUET
- « Première année commune aux études de santé (PACES) et universitarisation études para-médicales »	M. Christophe NÉMOS
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	
« DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques »	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
« DES Spécialité Médecine Générale »	Professeur Francis RAPHAËL
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Commission de Prospective :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX

Professeur Jacques ROLAND – Professeur Patrick NETTER

PROFESSEURS HONORAIRES

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

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Professeur Gilles GROSDIDIER

Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

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

Professeur Bernard FOLIGUET

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

Professeur François PLENAT – Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

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

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

Professeur Denis REGENT – Professeur Michel CLAUDON

Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM – Professeur Jacques FELBLINGER

Professeur René ANXIONNAT

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

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

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

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Professeur François MARCHAL – Professeur Bruno CHENUÉL – Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : (Nutrition)

Professeur Olivier ZIEGLER – Professeur Didier QUILLIOT

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

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

Professeur Alain LE FAOU – Professeur Alain LOZNIEWSKI

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

Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

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

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

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON – Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER – Professeur François ALLA

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

Professeur Christophe PARIS

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

Professeur Henry COUDANE

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

Professeur François KOHLER – Professeur Éliane ALBUISSON

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

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

Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Jean-François STOLTZ – Professeur Pierre FEUGIER

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

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Didier PEIFFERT – Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

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

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie et réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ

Professeur Paul-Michel MERTES – Professeur Gérard AUDIBERT

2^{ème} sous-section : (Réanimation médicale ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT

Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

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

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

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

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

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

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI

Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE

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

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE

Professeur Thierry CIVIT

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

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

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

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

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

Professeur Jean PAYSANT

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

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeur Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

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

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD

Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

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

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

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

Professeur François DAP – Professeur Gilles DAUTEL

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

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

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

Professeur Christian de CHILLOU

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

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT - Professeur Jean-Pierre CARTEAUX

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

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

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

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

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-
BIROULET

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

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

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

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Gisèle KANNY – Professeur Christine PERRET-GUILLAUME

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

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

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

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER

Professeur François FEILLET - Professeur Cyril SCHWEITZER

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

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

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

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

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

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

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI – Professeur Cécile PARIETTI-WINKLER

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

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

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

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeur Etienne SIMON

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeuse Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (*Anatomie*)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteur Manuela PEREZ

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

Docteur Edouard BARRAT - Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

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

Docteur Aude BRESSENOT

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

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

Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER

Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE

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

Docteur Damien MANDRY

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

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

Docteur Jean STRACZEK – Docteur Sophie FREMONT

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

Docteur Shyue-Fang BATTAGLIA

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

Docteur Véronique DECOT-MAILLERET

4^{ème} sous-section : (*Nutrition*)

Docteur Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

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

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

Docteur Francine MORY – Docteur Véronique VENARD

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

Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU – Madame Marie MACHOUART

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

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

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteur Frédérique CLAUDOT

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

Docteur Laurent MARTRILLE

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

Docteur Nicolas JAY

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

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

Docteur Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteur Céline BONNET

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

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

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

50^{ème} Section : RHUMATOLOGIE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteur Anne-Christine RAT

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

Docteur Anne-Claire BURSZTEJN

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

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

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

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} section : SCIENCE ÉCONOMIE GÉNÉRALE

Monsieur Vincent LHUILLIER

40^{ème} section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

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

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK – Monsieur Walter BLONDEL

64^{ème} section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Mademoiselle Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Mr Nick RAMALANJAONA

65^{ème} section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY

Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE – Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA

Madame Nathalie MERCIER

66^{ème} section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

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

Madame Nadine MUSSE

=====

PROFESSEURS ASSOCIÉS

Médecine Générale

Professeur associé Alain AUBREGE

Professeur associé Francis RAPHAEL

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteur Jean-Marc BOIVIN

Docteur Jean-Louis ADAM

Docteur Elisabeth STEYER

Docteur Paolo DI PATRIZIO

Docteur Sophie SIEGRIST

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Jean-Marie ANDRÉ - Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Pierre BEY - Professeur Michel BOULANGÉ Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE - Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ

Professeur Simone GILGENKRANTZ - Professeur Henri LAMBERT - Professeur Alain LARCAN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD
Professeur Michel PIERSON - Professeur Jacques POUREL - Professeur Jacques ROLAND – Professeur Michel STRICKER Professeur Gilbert THIBAUT - Professeur Hubert UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT -
Professeur Colette VIDAILHET
Professeur Michel VIDAILHET

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

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

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

Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Vous nous faites l'honneur de juger et de présider cette thèse.

Nous vous remercions pour votre accueil dans votre service, au sein d'une équipe compétente, dynamique et bienveillante. Merci pour la confiance que vous avez su nous accorder tout au long de l'internat pour que nous puissions avancer, guidés par votre savoir médical et vos qualités humaines. Nous vous sommes également reconnaissant de nous avoir fait partager tout au long de ces années votre grande expérience professionnelle.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Bruno LEHEUP

Professeur de Génétique

Chevalier dans l'ordre des Palmes Académiques

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter de faire partie du jury de cette thèse.
Etudiant hospitalier dans votre service, nous avons apprécié votre très grande
compétence et l'étendue de vos qualités humaines.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre plus grand respect et de
notre sincère admiration.

A NOTRE MAITRE ET JUGE

Mademoiselle le Professeur Annick Barbaud

Professeur de Dermatologie et Vénérologie

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Vous nous avez accueilli en nous transmettant votre savoir impressionnant en dermato-allergologie avec beaucoup de dynamisme et de passion.

Veillez trouver ici l'expression de toute notre admiration quant à votre rigueur scientifique, votre professionnalisme et vos brillantes capacités intellectuelles.

Nous vous remercions pour l'enseignement que vous avez su nous prodiguer avec grande pédagogie.

Permettez nous au travers de ce travail de vous témoigner notre profonde considération et notre sincère respect.

A NOTRE JUGE

Madame le Docteur Anne-Claire BURZSTEJN

Docteur en Dermatologie et Vénéréologie

Tu me fais l'immense honneur d'être parmi les membres du jury de ce travail que tu m'as confié. J'ai, j'ai toujours eu et j'aurai toujours une grande admiration pour toi, ton travail, ton esprit de synthèse et ta rigueur. Merci de nous avoir fait confiance, d'avoir su nous écouter, nous aider et nous encadrer tout au long de ces années avec patience et constance.

Merci également de nous avoir fait partager tes connaissances en dermatologie, dermato-pédiatrie et génétique avec toujours beaucoup d'enthousiasme et de disponibilité.

Trouve ici l'expression de mes sincères remerciements, de ma profonde reconnaissance et de toute mon amitié.

Au Docteur Jean-François CUNY

Merci pour toute l'énergie que vous employez à nous faire partager votre grand savoir en dermatologie. Trouvez ici l'expression de mon admiration envers votre travail et votre rigueur et de toute ma gratitude pour vos enseignements.

Au Docteur TRUCHETET

Merci pour tout le savoir que vous m'avez transmis. J'ai pour votre travail et votre humanisme une grande admiration. Votre disponibilité et vos qualités professionnelles sont hors normes. Recevez ici le témoignage de tout mon respect et de toute ma gratitude.

A Florence

Travailler avec toi est toujours un plaisir. Merci de nous apprendre la cancérologie dermatologique, pour ta disponibilité et ta gentillesse.

A Myriam

D'abord co-interne puis chef et maintenant voisine en plus ! Merci pour ton aide et tous les services que tu es prête à rendre, toujours disponible et à l'écoute. Reçois ici le témoignage de mon amitié.

A Julie

Pour tous tes précieux conseils de dermato-allergologie (entre autres !)

A Anne-Lise

Pour tes compétences, ta bonne humeur et ton sourire en toutes circonstances.

A Philippe MULLER, Fadia DOUMAT-BATCH, Jean POUAHA, Céline CHOLEZ , Amandine LAMARRE, Estelle REDON

J'ai eu le plaisir de travailler avec vous et de bénéficier de toutes vos connaissances. Merci beaucoup.

Au Docteur Philippe Tréchet

Merci pour vos capacités d'écoute, votre aide et toutes vos connaissances grandement enrichissantes.

A toutes les secrétaires : Aurélie, Laurence, Nicole, Ingrid, Isabelle, Claire, Chantal et Joëlle

Merci pour votre patience admirable !

A toute l'équipe paramédicale allerge, traitement, phlébo, « secteur 1 » et plus particulièrement Claudie, Marie-Christine, Joëlle, Martine, Chantal, Christelle, Gaëlle, Sylvie, Florence et Béatrice

Pour votre dynamisme, vos compétences et votre soutien dans les moments difficiles mais aussi pour tous les moments de joie partagés avec vous.

A l'équipe de l'ancien secteur II et plus particulièrement Maryline, Françoise, Emilie Robert et Gauthier

A toutes les infirmières, secrétaires et aide-soignant(es) de Thionville

Ce semestre avec vous fut l'un des meilleurs.

A mes parents

Merci de m'avoir tout au long de ma vie permis de devenir ce que je suis aujourd'hui, de m'avoir toujours soutenue, d'avoir supporté les moments de doute et de panique en toutes circonstances, d'avoir cru en moi. Je vous dédie cette thèse.

A mes frères Guillaume et Augustin (Mitre)

Merci de m'avoir supportée durant toutes ces années d'études (et avant !) je sais que ça n'a pas dû être facile tous les jours... Recevez ici, mes deux « petits » frères, l'expression de toute mon affection et de la force du lien qui nous unit. Au passage, Mitre, que penses-tu de tout ça ?! Guillaume et Claire, merci pour votre précieuse aide...

A Granny

Ta Maudtt Docteur, voilà une bonne chose de faite ! Le reste suivra... Reçois ici le témoignage de tout mon amour et de notre complicité.

A Claire et Marina

Bienvenues dans la famille !

A Elo

Mon âme sœur de moteur. A tout ce que nous avons déjà vécu, toutes les improbabilités à venir, au présent surtout ! Ne descend jamais en reculant...

A Véro

Fac, D4, BM, Véranda, coloc, Spiderman, la cève, Poux'tra et tant d'autres choses... A notre amitié si précieuse.

A Arnonounet

Ta fidèle Maüüd te témoigne ici par écrit tout ce que tu sais déjà.

A Vivi

Un petit clin d'oeil aux instants mythiques chez les Ch'tis au lever du jour... souvenir impérissable ! et à toutes les autres aventures à venir

A Stephane, Mama, Baila, Laetus, Booze

Merci d'exister ! Et d'avoir toujours été présents dans tous les moments importants (et moins importants) de la vie. Parfois loin des yeux mais jamais loin du cœur.

A Amélie-mélo

Connexion synaptique, staff bicéphale, anxiété et j'en passe, à tous nos éclats de rires, nos coups de stress, merci pour ton écoute et tes bons conseils. A ces 6 mois et notre complicité immédiate.

A France

Voilà où nous ont mené nos durs après-midi d'intenses révisions ensemble entre le 22 et le 24 : un travail acharné, jamais de pause, aucun dérapage, zéro papotage, la discipline en toutes circonstances ! A notre amitié depuis l'enfance, notre parcours en translation de véranda à véranda.

A Juju, Marine et Ricardo

A tout ce que nous avons déjà partagé et tout ce qui arrive ! Juju, voilà la thèse, ça, c'est fait !

A Vincent

Une pensée toute particulière, merci pour ton soutien dans cette dernière ligne droite mouvementée !

Aux dermtogirls ! A toutes les phrases, mots et expressions que l'on pense toutes très fort mais qui ne peuvent être écrites...

Pau : à mon tour... à tous les bons souvenirs des moments de loose, des p'tits jus, de la boîte à c... sur l'ordi du secteur 1, des pique-niques à Fournier, des recettes de béchamel... aux pleurs (de joie) et aux prochaines étapes !

Claire : à ta générosité, ton optimisme, ta spontanéité, ton énergie et ton amitié !

Marie : ou comment tempérer avec brio le tout noir ou tout blanc...

Mathilde : TROP GENIALISSIME !!! heureusement que tu rentres souvent...

A Anaïs

A ta joie de vivre et ta gentillesse, nos chemins parallèles jusqu'à demain !

A mes autres co-internes : Clotilde, Cécile, Laurent, Beranger(e) , Delphine, Marie, Aude, Axelle, Héli, Irina, Christina

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux;

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même

sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

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

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

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

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

PLAN

1. INTRODUCTION	23
2. OBSERVATION	24
2.1 Antécédents	24
2.1.1 Personnels	24
2.1.2 Familiaux	24
2.2 Découverte de la maladie génétique	24
2.3 Présentation clinique	25
2.4 Examens complémentaires	30
2.4.1 Explorations endocrinologiques	30
2.4.2 Biologie standard	30
2.4.3 Evaluation cardiologique	30
2.4.4 Explorations radiologiques	31
2.5 Histologie des lésions dermatologiques	31
2.6 Analyse génétique	32
2.7 Prise en charge thérapeutique	33
2.7.1 Traitement des troubles endocrinologiques	33
2.7.1.1 Traitement du déficit en GH	33
2.7.1.2 Traitement de la puberté précoce	33
2.7.2 Traitement des lésions dermatologiques	33
2.7.3 Prise en charge globale	37
2.8 Evolution et surveillance	37
3. LE SYNDROME DE COSTELLO (SC)	39
3.1 Historique	39
3.2 Définition	41
3.3 Phénotype clinique	41

3.3.1 Histoire naturelle	41
3.3.2 Manifestations dermatologiques	42
3.3.2.1 Aspect cutané	42
3.3.2.2 Anomalies des phanères	43
3.3.2.3 Tumeurs cutanées bénignes	43
3.3.3 Manifestations extra-cutanées	44
3.3.3.1 Dysmorphie cranio-faciale	44
3.3.3.2 Anomalies musculo-squelettique	44
3.3.3.3 Anomalies cardio-vasculaires	45
3.3.3.4 Anomalies neurologiques et du développement psychomoteur	46
3.3.3.5 Aspects psychologiques, comportementaux et sociaux	46
3.3.3.6 Développement pubertaire et anomalies génitales	47
3.3.4 Prédisposition aux tumeurs	48
3.4 Examens complémentaires	49
3.4.1 Explorations biologiques standard, endocrinologiques et imagerie	49
3.4.2 Caractéristiques histologiques des lésions dermatologiques	49
3.5 Génétique	51
3.5.1 La voie de signalisation Ras/MAPK	51
3.5.1.1 généralités	51
3.5.1.2 Molécules impliquées	51
3.5.1.2.1 Structure et fonction de Ras	51
3.5.1.2.2 Activation de Ras par la GEF Sos1	53
3.5.1.2.3 Régulation négative de Ras par les GAPs	53
3.5.1.2.4 Cascade de signalisation Ras/Mek/erk	54
3.5.1.3 Régulation de l'activation de la voie Ras/MAPK	55
3.5.2 Mutation du gène <i>HRAS</i> : généralités	55
3.5.3 Les différentes mutations de <i>HRAS</i> dans le SC	56
3.5.4 Influence de l'origine parentale des mutations de <i>HRAS</i>	57
3.5.5 Mosaïcisme germlinal et somatique	57
3.5.6 Corrélation génotype/phénotype	58
3.5.6.1 Mutations des codons 12 et 13	58
3.5.6.2 Mutations des autres codons	59

3.5.6.3 Phénotype des mutations en mosaïques	60
3.5.6.4 Corrélation génotype/prédisposition aux tumeurs	61
3.6 Physiopathologie des manifestations cliniques	63
3.6.1 Déficit fonctionnel de l'Elastin-Binding-Protein (EBP)	63
3.6.2 Régulation de l'expression des chémokines par la tropoélastine dans les fibroblastes	64
3.6.3 Prolongement du signal PI3K en réponse à l'Epidermal Growth Factor causée par les mutations HRAS	66
3.7 Pronostic, évolution et qualité de vie	68
3.8 Prise en charge thérapeutique	70
3.8.1 Thérapeutiques actuelles	70
3.8.2 Thérapeutiques futures	71
3.9 Surveillance et suivi des patients	72
3.9.1 Surveillance néonatale	72
3.9.2 Surveillance cardio-vasculaire	72
3.9.3 Surveillance du risque tumoral	73
3.9.4 Surveillance des anomalies osseuses	74

4. LES MALADIES DE LA VOIE DE SIGNALISATION RAS OU « RASOPATHIES »

74

4.1 Difficultés nosologiques et émergence du concept de « syndrome neuro-cardio-facio-cutané »	75
4.2 Le syndrome de Noonan	75
4.2.1 Définition et génétique	75
4.2.2 Phénotype	77
4.3 Le syndrome L.E.O.P.A.R.D	77
4.3.1 Définition et génétique	77
4.3.2 Phénotype	78
4.4 Le syndrome cardio-facio-cutané	79
4.4.1 Définition et génétique	79
4.4.2 Phénotype	80
4.4.2.1 Manifestations dermatologiques	80

4.4.2.2 Autres traits phénotypiques	82
4.5 La neurofibromatose de type 1 et le syndrome de Legius (ou syndrome « NF1-like »)	82
4.5.1 La neurofibromatose de type 1	82
4.5.2 Le syndrome de Legius ou « NF1-like »	83
4.6 Les autres anomalies génétiques de la voie de signalisation Ras/MAPK	83
4.6.1 RASA1 et le syndrome malformations capillaires et malformations arterio-veineuses (MC-MAV)	83
4.6.2 NRAS et le syndrome auto-immun lymphoprolifératif	84
4.6.3 SOS1 et la fibromatose gingivale héréditaire	84
4.7 Chevauchements entre les différents syndromes	85
 5 DISCUSSION : ORIGINALITÉ DU CAS, EFFICACITÉ DU TRAITEMENT PAR ACITRETINE	 87
 6 CONCLUSION	 91
 BIBLIOGRAPHIE	 92

1. INTRODUCTION

Le syndrome de Costello est un syndrome génétique rare qui se manifeste dans les premiers mois de la vie par un retard de croissance, une dysmorphie faciale, des anomalies dermatologiques et cardio-vasculaires et un retard mental de sévérité variable. Il a été décrit pour la première fois en 1971 par Costello mais la mutation responsable du syndrome n'a été identifiée qu'en 2005. Il s'agit d'une mutation du gène *HRAS*, localisé en 11p15.5. Par la suite, plusieurs mutations de ce même gène ont été identifiées comme responsables du syndrome de Costello mais pouvant être à l'origine de phénotypes différents. Le syndrome de Costello appartient à la famille des RASopathies avec le syndrome de Noonan, le syndrome L.E.O.P.A.R.D, le syndrome cardio-facio-cutané et la neurofibromatose de type 1. Ces syndromes génétiques sont regroupés sous ce nom car ils sont tous la conséquence de mutations de gènes impliqués dans la voie de signalisation intracellulaire Ras/MAP kinases (voie de signalisation des MAP kinases médiée par l'oncogène RAS) qui est connue depuis des décennies pour ses implications dans la cancérogenèse. Nous présentons un cas de syndrome de Costello pour lequel nous avons pu observer une nette efficacité d'un traitement par acitrétine des lésions dermatologiques entrant dans le cadre des manifestations de cette maladie génétique rare.

1. OBSERVATION

Le jeune R a été adressé à la consultation de dermatologie à l'âge de 16 ans pour une évaluation dermatologique dans le cadre d'un syndrome de Costello avec mutation du gène *HRAS*.

2.1 Antécédents

2.1.1. Personnels

Il est né à 35 semaines d'aménorrhée, de deux parents non consanguins (agés de 34 ans pour la mère et 35 ans pour le père) par voie basse. L'enfant présentait d'emblée une macrosomie. La grossesse avait été marquée par un important hydramnios dont l'étiologie n'a jamais été définie, ainsi qu'une toxémie gravidique transitoire sans albuminurie. Les échographies cérébrales et abdominales réalisées en période néonatale étaient normales ainsi que le caryotype sur amniocentèse. L'adaptation néonatale était convenable avec un enfant pesant 3280 grammes, une taille de 47,5 cm et un périmètre crânien de 35,5 cm. L'évolution était marquée par un ictère néonatal récidivant à 12 jours ayant nécessité une photothérapie. La courbe de poids à la sortie de la maternité était régulièrement ascendante.

2.1.2. Familiaux

R. est le deuxième enfant d'une fratrie de 2, on note un antécédent d'atopie chez le père (rhinite saisonnière) et chez la mère un goitre euthyroïdien ainsi que des antécédents de troubles du comportement alimentaire à type d'anorexie mentale dans l'enfance.

Sa sœur n'a pas d'antécédent notable.

2.2 Découverte de la maladie génétique

A l'âge de 4 mois, le jeune R est hospitalisé en raison d'une stagnation pondérale. A noter que dès sa naissance l'enfant présentait une dysmorphie faciale, le diagnostic de syndrome de Wiedmann-Beckwith avait été évoqué devant l'hydramnios, la macrosomie et la dysmorphie faciale mais il n'y avait pas de signe caractéristique de ce syndrome. Vers l'âge de deux mois, l'enfant commençait à présenter des difficultés d'alimentation avec des régurgitations fréquentes et importantes. L'alimentation était cependant adaptée en terme de quantité. On notait un infléchissement de la courbe pondérale dès l'âge de un mois, en plateau à partir de 2 mois et demi. A l'examen clinique, il existait un aspect dysmorphique du visage avec une

ensellure nasale très prononcée, un nez retroussé, des oreilles basses implantées légèrement basculées vers l'arrière avec une mollesse du cartilage auriculaire. Il existait également des anomalies des mains, trapues, carrées avec accentuation des plis palmaires. On notait une disparition très nette du panicule adipeux et un météorisme abdominal. Sur le plan neurologique étaient constatés une discrète hypotonie axiale et une hyperexcitabilité. Les examens complémentaires biologiques (NFS, VS, CRP, ionogramme sanguin, fonction rénale, bilan hépatique, bilan thyroïdien, glycémie, ammoniémie, lactates plasmatiques, acide folique, screening des acides aminés plasmatiques, biochimie urinaire, IgG, A, M, RAST aux protéines de lait de vache, vitamines A,D,E) étaient normaux, le zinc plasmatique était discrètement abaissé justifiant une supplémentation, le test de la sueur était négatif, le caryotype était normal. D'un point de vue neurologique, l'échographie cérébrale, la ponction lombaire, le fond d'œil et l'électroencéphalogramme étaient normaux. Sur le plan digestif, l'échographie abdominale était normale, ainsi que la fibroscopie œsogastroduodénale, le transit œsogastroduodéal montrait un reflux sous carinaire avec une béance cardiale, le lavement baryté était normal et une biopsie du grêle ne montrait pas d'atrophie mais une diminution importante des disaccharidases. Sur le plan cardiologique, l'ECG et l'échographie cardiaque étaient normaux. Au total, Il existait donc une dysmorphie faciale avec stagnation pondérale et difficultés d'alimentation sans étiologie retrouvée et non évocatrice d'un syndrome connu. Après renutrition durant l'hospitalisation l'enfant présentait une croissance tout juste satisfaisante et on notait dans l'évolution un retard des acquisitions psychomotrices.

C'est à l'âge de 3 ans qu'est évoqué le diagnostic de syndrome de Costello devant la dysmorphie faciale associée à une macrosomie à la naissance, des plis cutanés palmo-plantaires marqués un retard staturo-pondéral et un retard psychomoteur (Dr Laruelle, Pr Vidailhet).

2.3 Présentation clinique

Le jeune R. nous a été adressé pour la première fois en consultation de dermatologie en janvier 2008 soit à l'âge de 15 ans et demi (figure 1). Il présentait alors une kératodermie palmo-plantaire malodorante avec un aspect jaunâtre (figure 2 et 3) accompagnée d'une dyshidrose plantaire intense. Il présentait également de multiples naevi sur le corps et particulièrement sur le tronc, qui ne semblaient pas anormaux. On notait par ailleurs un acanthosis nigricans cervical postérieur (figure 4), au niveau des plis axillaires, de l'abdomen et des plis inguinaux ainsi qu'un papillome sous nasal. Enfin, on retrouvait une lésion sous

cutanée molle de 3cm de diamètre sur le haut du dos, mobile et non fixée en profondeur dont l'exérèse a été réalisée et l'examen histologique confirmait qu'il s'agissait d'un lipome. Par la suite apparaissaient des lésions papillomateuses génitales (figure 5) et mamelonnaires (figure 6) ainsi qu'une formation verruqueuse du conduit auditif externe. On constatait également la dysmorphie faciale avec des mains trapues et carrées, des plis palmaires marqués (figure 2), une antéversion nasale avec ensellures nasales très marquées (figure 1), une hypertrophie des lobules auriculaires (figure 1). Enfin, on mettait en évidence un retard staturo-pondéral (taille à -2,5DS) avec des troubles de la statique rachidienne et un effacement des courbures en particulier de la cyphose, un pli de taille plus marqué à gauche dans le plan frontal, correspondant à une scoliose droite thoraco-lombaire T8-L2. Enfin il présentait une légère spasticité du triceps gauche avec clonus de cheville responsable d'une marche sur la pointe des pieds. Sur le plan psychomoteur, on notait un retard avec affects conservés mais des difficultés praxiques importantes.



Figure 1. Aspect général du patient : petite taille, cou court, ptérygium colli, ensellures nasales marquées, hypertrophie des lobules auriculaires.

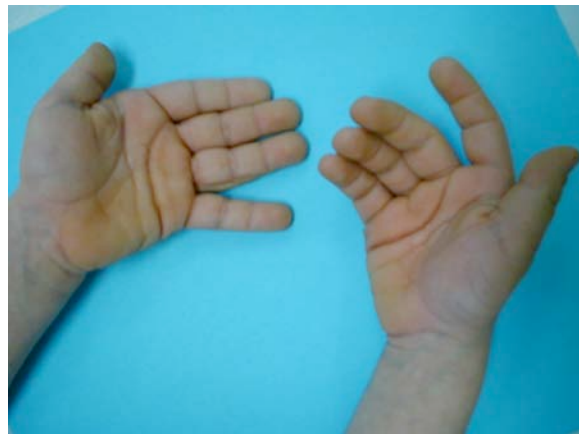


Figure 2. Mains larges trapues
Plis palmaires profonds
Kératodermie palmaire jaunâtre





Figure 3. Plis plantaires profonds, aspects de kératodermie plantaire jaunâtre



Figure 4. Acanthosis nigricans cervical postérieur

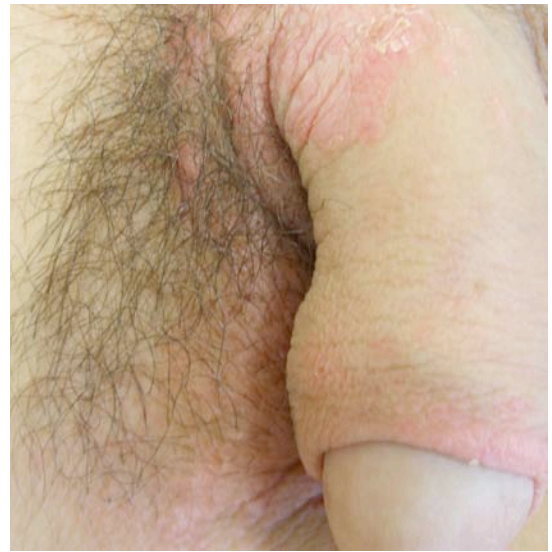


Figure 5. Lésions papillomateuses génitales



Figure 6. Lésions papillomateuses mamelonnaires

2.4 Examens complémentaires

2.4.1 Explorations endocrinologiques

Lorsque le diagnostic de syndrome de Costello a été suspecté, des explorations endocrinologiques ont été pratiquées à la recherche d'anomalies endocriniennes associées à ce syndrome. A noter qu'il n'existait pas d'hypoglycémie néonatale. Les isoformes de la transferrine ont été contrôlées afin d'éliminer un trouble de la glycosylation des glycoprotéines, et se sont avérées normales. Un test à la clonidine fait en mai 2002 (soit à l'âge de 10 ans) montrait un déficit de sécrétion de somatotropine. Un deuxième test dynamique d'évaluation de la sécrétion en hormone de croissance par KERLONE-GLUCAGON couplé à des stimulations TSH et LH pharmacologiques de l'hormone de croissance mettait en évidence un taux de base GH à 2,2 mU/ml et à 3,3mU/ml après stimulation confirmant le déficit en hormone de croissance GH (l'ascension normale après stimulation devant être supérieure à 20 mU/ml). Le taux d'IGF1 (Insulin Like Growth Factor 1) était bas à 67 ng/ml (normale comprise entre 108 et 238 ng/ml) allant dans le sens du déficit en hormone de croissance et le taux d'IGF-BP3 (Insulin Growth factor binding protein) était mesuré à 1,5 ng/ml (normale comprise entre 1,2 et 2,3 ng/ml). Le bilan thyroïdien était normal.

2.4.2 Biologie standard

Les explorations biologiques standards (numération formule sanguine, ionogramme sanguin, urémie, créatininémie, bilan hépatique, glycémie à jeun) étaient normales jusqu'en 2006 où apparaissait une hyperéosinophilie modérée (750 /mm³ ; N< 500/mm³) contrôlée en 2007 à 710/mm³ et non retrouvée sur les NFS de 2003 et 2005, hyperéosinophilie fluctuante constatée lors de la surveillance du traitement par acitrétine (entre juin 2010 et mars 2011)

2.4.3 Evaluation cardiologique

La première évaluation réalisée en 2002 à l'âge de 10 ans mettait en évidence à l'échocardiographie doppler une myocardiopathie hypertrophique du ventricule gauche à type d'hypertrophie septale asymétrique non obstructive à l'état basal, associée à une insuffisance mitrale fonctionnelle peu importante de type I-II. L'ECG était normal.

2.4.4 Explorations radiologiques

La radiographie du rachis dorso-lombaire réalisée en 2006 mettait en évidence une scoliose droite thoraco-lombaire T8-L2 sommet T11 d'un peu plus de 10°.

L'IRM cérébro-médullaire réalisée en 2007 ne montrait pas d'anomalie au niveau de la moëlle dorsale ou cervicale. Les radiographies du crâne centrées sur la selle turcique réalisées à l'âge de 1 mois ne montraient pas d'anomalie.

2.5 Histologie des lésions dermatologiques

Une biopsie cutanée a été réalisée au niveau d'une lésion papillomateuse kératosique génitale. L'examen anatomopathologique mettait en évidence une lésion cutanée caractérisée par une hyperplasie épidermique avec acanthose et papillomatose. L'épiderme était hyperkératosique avec, focalement une parakératose. Le derme papillaire recélait quelques infiltrats lymphocytaires périvasculaires peu spécifiques. Au total, il s'agissait d'une papillomatose cutanée avec hyperkératose non spécifique compatible avec des lésions entrant dans le cadre du syndrome de Costello (Figures 7 et 8).

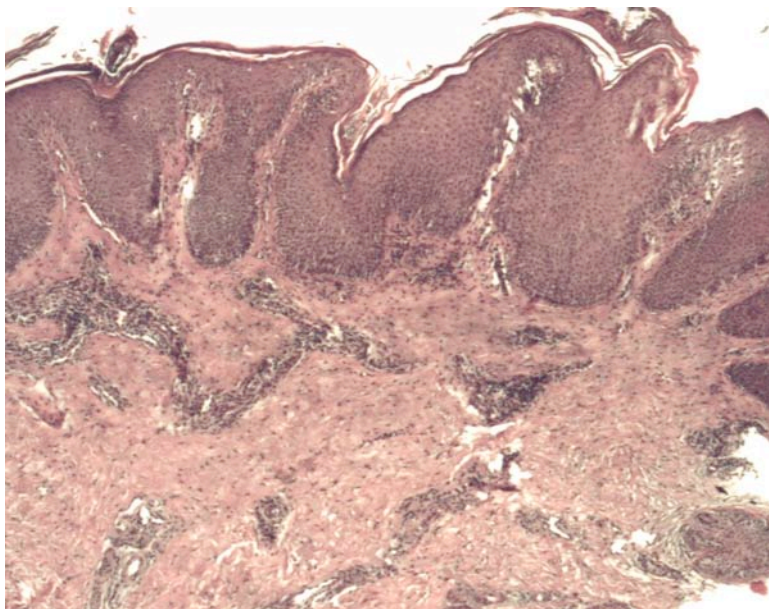


Figure 7. Histologie d'une lésion génitale, HES x 5 hyperplasie épidermique, acanthose et papillomatose, infiltrat lymphocytaire périvasculaire du derme papillaire

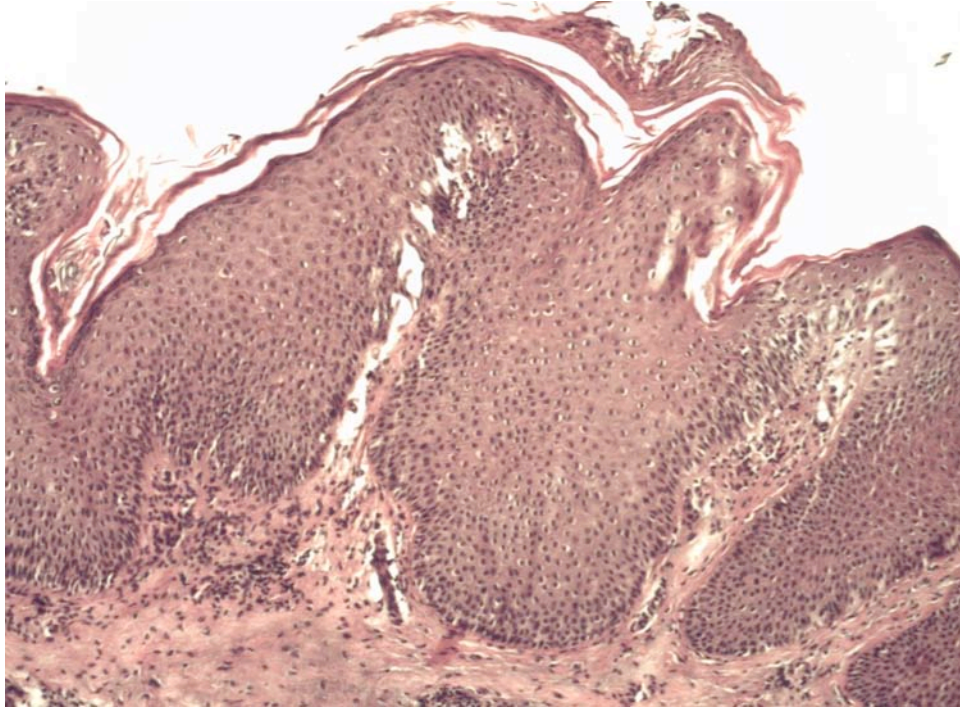


Figure 8. Histologie cutanée d'une lésion génitale, HES x 10, épiderme hyperkératosique avec focalement parakératose

2.6 Analyse génétique

La recherche de mutation dans le gène *HRAS* responsable du syndrome de Costello a été réalisée en 2006 chez le jeune R. soit à l'âge de 14 ans après recueil du consentement éclairé parental ; l'enfant étant mineur. L'analyse en biologie moléculaire du gène *HRAS* a été réalisée sur ADN à partir d'un prélèvement sanguin sur EDTA (laboratoire de Biologie Moléculaire, Professeur Arveiler). L'analyse était réalisée par PCR et séquençage des 4 exons codants du gène *HRAS* et mettait en évidence la mutation commune de l'exon 1 p.Gly12Ser déjà décrite par Aoki et al en 2005 [1] confirmant le diagnostic de syndrome de Costello. Par ailleurs il s'agit d'une mutation *de novo* (non détectée sur les ADN parentaux).

2.7 Prise en charge thérapeutique

2.7.1 Traitement des troubles endocrinologiques

2.7.1.1 Traitement du déficit en GH

En 2002, à l'âge de 10 ans, était débuté un traitement par somatotropine (ZOMACTON®). Les données cliniques étaient les suivantes : taille à 115,9 cm (-3,62 DS) poids à 24,4 kg, IMC à 18,2 kg/m² (0,87 DS pour l'âge chronologique) vélocité à 1,7 cm/an et état pubertaire à P1. Ce traitement était poursuivi jusqu'en octobre 2009 et stoppé à ce moment là en raison du ralentissement statural et de la maturation squelettique. Au moment de l'arrêt, la taille est à 156 cm (-2,51 DS) la vitesse de croissance est à 3,13 cm/an, le poids à 46,6 kg soit un IMC à 19,1 kg/m² (-0,86 DS). Durant toute la durée du traitement par hormone de croissance, le patient était suivi en hôpital de jour tous les 6 mois pour une évaluation clinique de l'efficacité du traitement (mesure de la taille, poids, vitesse de croissance) et des contrôles biologiques (LH, FSH, cortisol, testostérone, glycémie, hémoglobine glyquée, insulinémie et dosage d'IGF1)

2.7.1.2 Traitement de la puberté précoce

En 2005 un traitement freinateur de puberté par ENANTONE® 3,75 mg toutes les 4 semaines était débuté mais stoppé au bout d'un an en raison d'un ralentissement statural pouvant être lié à une freination pubertaire excessive.

2.7.2 Traitement des lésions dermatologiques

Lorsque le jeune patient est vu pour la première fois en consultation de dermatologie, il présentait de nombreuses lésions cutanées. Les lésions de kératodermie palmo-plantaire et de papillomatose génitale ont été traitées initialement par topiques à base d'urée à 5% et les lésions de type acanthosis nigricans par topiques à base d'acide salicylique et d'acide lactique. Ces traitements ne se sont avérés que très partiellement efficaces en raison de l'importance de l'aspect kératosique et des problèmes d'observance liés au retard psychomoteur.

En raison de l'extension des lésions papillomateuses verruqueuses avec hyperkératose constatée lors des examens histologiques, nous avons proposé un traitement par acitrétine SORIATANE® à faible dose (10 mg/j) associé à la poursuite des soins locaux. Une

surveillance clinico-biologique du traitement était réalisée tous les mois (NFS, bilan lipidique, bilan hépatique). Au bout de 3 mois de traitement, on notait déjà une amélioration manifeste de la kératodermie palmo-plantaire (figures 9 et 11) et des lésions papillomateuses génitales (figure 10). Malgré tout, il persistait certaines zones localisées, verruqueuses. Etant donné l'excellente tolérance de l'acitrétine, nous avons proposé en septembre 2010 l'augmentation de la posologie quotidienne d'acitrétine à 25 mg/J. En octobre 2010, lors de la consultation de contrôle, nous avons constaté des lésions de grattage importantes au niveau du dos de R. ; sa mère nous signalait par ailleurs l'apparition depuis un mois d'une sensation de prurit à recrudescence nocturne touchant toute la famille. Dans l'hypothèse d'une scabiose, nous avons alors instauré un traitement par benzoate de benzyle (ASCABIOL[®]) sans modifier le traitement de R. par acitrétine. Les prélèvements à la recherche de sarcoptes étaient négatifs. Un mois plus tard, soit début novembre 2010, le prurit n'avait pas cédé malgré le traitement d'épreuve par benzoate de benzyle et la majoration du prurit avait conduit les parents à arrêter le traitement par acitrétine le 29/10/10. Suite à l'arrêt du SORIATANE[®], les lésions de kératodermie palmo-plantaire, ainsi que l'hyperkératose ichtyosiforme diffuse sur le corps s'étaient majorées. Nous avons alors préconisé l'application de topiques émollients type codexial cold cream, le prurit étant sans doute accentué par la xérose et la kératodermie ichtyosiforme. Les topiques à l'urée étaient également poursuivis. L'arrêt de l'acitrétine n'a pas modifié cette sensation de prurit ni l'hyperéosinophilie fluctuante (518/mm³ en juin 2010, 938/mm³ en septembre 2010, 720/mm³ en février 2011) déjà constatée sur une NFS en 2006 soit bien avant l'introduction du traitement. Le jeune patient présentant à nouveau une kératodermie palmo-plantaire jaunâtre, malodorante malgré les traitements locaux. En l'absence d'éléments particulier retenu par la pharmacovigilance concernant l'association entre SORIATANE[®], prurit et hypereosinophilie, nous avons proposé la reprise à faible dose de l'acitrétine (10mg/j), l'utilisation d'un traitement émollient plus gras et la poursuite des topiques à l'urée sur les lésions kératosiques en complément. Suite à la reprise du SORIATANE[®] on constatait une évolution tout à fait nette des lésions de kératodermie palmo-plantaire avec une amélioration de leur caractère kératosique et surtout, une absence de caractère malodorant qui était constaté lors de la consultation antérieure. On notait également une nette amélioration de lésions génitales avec quasi disparition de l'aspect inflammatoire et kératosique de ces lésions. La poursuite du traitement à faible dose et sous couvert d'émollients était bien tolérée tant sur le plan clinique que biologique avec un maintien de l'efficacité quel que soit le degré d'observance pour l'utilisation des topiques kératolytiques.

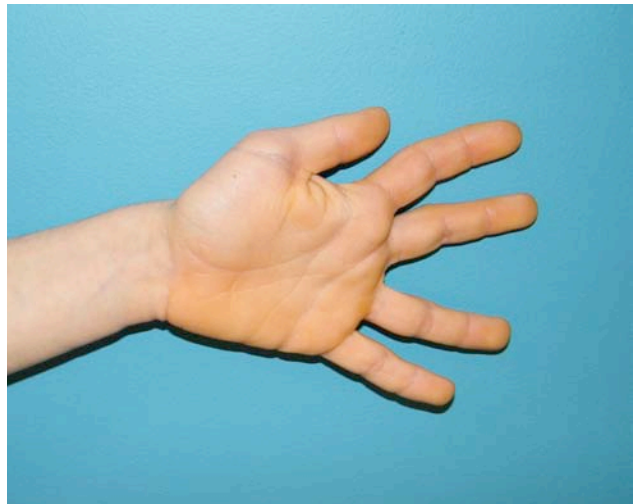
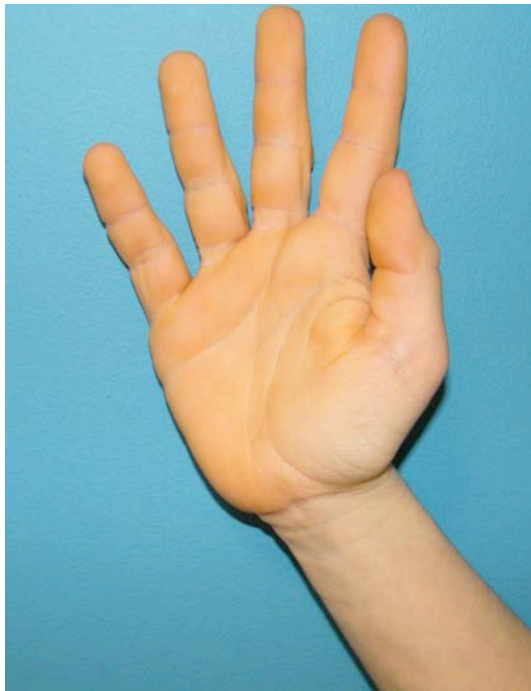


Figure 9. Amélioration de la kératodermie palmaire après traitement par acitrétine, déviation cubitale des poignets



Figure 10. Disparition des lésions papillomateuses génitales après traitement par acitrétine



Figure 11. Amélioration de la kératodermie plantaire après traitement par acitrétine

2.7.3 Prise en charge globale

Dès le diagnostic de syndrome de Costello porté chez le jeune R., un suivi régulier par le service de soins et d'éducation spécialisés à domicile a été mis en place. Un suivi régulier par un médecin rééducateur dans le cadre des troubles de la statique rachidienne et de l'hypertonie des triceps suraux a été mis en place avec des séances régulières de kinésithérapie. Afin de favoriser son développement psychomoteur, l'enfant bénéficiait d'un suivi éducatif par semaine à domicile, d'un suivi ergothérapeutique par semaine à l'école, d'un atelier contes et découverte par semaine et d'ateliers travaux manuels et détente-relaxation tous les 15 jours.

2.8 Evolution et surveillance

Le jeune R est actuellement âgé de 18 ans et travaille en CAT (centre d'aide par le travail) après avoir été scolarisé en classe IMPRO (Institut Médico-professionnel). Il bénéficie d'une prise en charge combinée dermatologique, cardiologique, de médecine physique et de génétique clinique.

De 2002 à 2009, durant le traitement par hormone de croissance, R. était suivi en hôpital de jour d'endocrino-pédiatrie tous les 6 mois afin d'évaluer l'efficacité (vitesse de croissance, taille et poids) la tolérance et l'observance du traitement (la surveillance des taux d'IGF1 est utile pour la sécurité du traitement et la vérification de l'observance, il faut surveiller que les valeurs soient maintenues dans la fourchette normale pour l'âge).

Sur le plan dermatologique, il est nettement amélioré depuis l'introduction du traitement par acitrétine.

En 2006 une scoliose droite thoraco-lombaire T8-L2 était mise en évidence qui n'a pas nécessité de traitement orthopédique, la prise en charge de cette scoliose reposait sur des séances de kinésithérapie régulières associées à une surveillance radiologique semestrielle. Actuellement, il n'y a plus de phénomène douloureux rachidien, la kinésithérapie a été arrêtée il y a 2 ans et R. pratique des activités physiques variées.

Une surveillance cardiologique est réalisée tous les deux ans (examen clinique, échocardiographie doppler et ECG).

Une ostéodensitométrie osseuse a été réalisée à l'âge de 16 ans en raison d'une fréquence plus élevée d'ostéoporose et d'ostéopénie observées chez les patients atteints de syndrome de Costello avec déficit en GH. L'examen réalisé sur la colonne entre L1 et L4 montrait une valeur moyenne de 0,597 g/cm² d'hydroxyapatite. Le Z-Score est à -2,7 avec une valeur moyenne de 0,674 g/cm² d'hydroxyapatite cadrant avec un syndrome de masse osseuse basse. En l'absence de contexte fracturaire, le jeune homme est traité uniquement par supplémentation en vitamine D (UVEDOSE® , 2 fois 100 000 unités pendant l'hiver)

En raison de l'augmentation du risque tumoral lié au syndrome de Costello, une surveillance régulière est réalisée selon un protocole standardisé dont nous verrons les modalités détaillées ultérieurement par échographie abdominale tous les ans, ainsi qu'une surveillance par bandelette urinaire annuelle depuis l'âge de 10 ans à la recherche d'une hématurie pour prévention d'un éventuel risque de cancer de la vessie.

1. LE SYNDROME DE COSTELLO (SC)

3.1 Historique

Le syndrome de Costello (SC) a été décrit pour la première fois par Costello en 1971 [2] puis en 1977 [3] chez 2 patients non apparentés présentant un retard mental, un retard staturopondéral, une dysmorphie faciale associée à des papillomes nasaux, des cheveux bouclés et une hyperpigmentation cutanée. Par la suite, 3 cas similaires sont décrits en 1991 et 1992 dans la littérature [4, 5, 6] et une nouvelle entité clinique est décrite sous le terme de syndrome de Costello. Les nouveaux cas publiés apportent au fur et à mesure des informations supplémentaires sur les manifestations cliniques venant enrichir le tableau comme les anomalies cardiaques [7, 8, 9] et les prédispositions aux tumeurs [10]. Le gène responsable de ce syndrome ne sera identifié qu'en 2005 soit 34 ans après la première description par Costello [1]. Avant la découverte du gène *HRAS*, l'hypothèse de la responsabilité d'une mutation autosomique récessive était soulevée par Zampino *et al* en 1993 [11] suite à la découverte de cas de syndromes de Costello chez deux membres d'une même fratrie. Par ailleurs, en 1992, Borochowitz *et al* décrivaient 2 enfants atteints de syndrome de Costello nés de parents consanguins [12]. Cette hypothèse d'une origine autosomique récessive sera cependant rapidement remise en cause par Lurie *et al* en 1994 [13] qui réalisent l'étude de 20 familles d'enfants présentant un syndrome de Costello. Cette revue mettait en évidence seulement 2 frère et sœur atteints sur les 39 membres de fratrie des 20 familles. Par ailleurs, il était constaté une augmentation significative de l'âge paternel et de la différence d'âge entre les parents d'enfants atteints. Ceci, en plus de remettre en cause l'origine autosomique récessive soulevait l'hypothèse d'un mode de transmission sporadique autosomique dominant avec mutations *de novo*. Les cas de syndrome de Costello chez 2 membres d'une même fratrie ou nés de parents consanguins seraient alors plutôt expliqués par un mosaïcisme gonadique ou une hétérogénéité génétique avec une très faible proportion de transmission autosomique récessive. La description de syndrome de Costello chez deux jumeaux monozygotes en 2002 est un argument de plus pour une origine génétique à ce syndrome [14]. En 1995, un cas isolé est décrit avec une translocation t(1;22)(q25;q11) [15]. Dans les années qui suivent, un nombre significatif d'associations entre tumeurs malignes et syndrome de Costello sont rapportées dans la littérature : cancers vésicaux [16, 17]

ganglioneuroblastomes [10, 11], un cas de Schwannome vestibulaire [18] et des rhabdomyosarcomes embryonnaires [19, 20] suggérant l'implication d'un gène suppresseur de tumeur dans la pathogénie soit par délétion soit par mutation. En 2003, Kerr *et al* [21] réalisent une étude génétique sur 5 tissus de rhabdomyosarcomes embryonnaires de patients atteints de syndrome de Costello. A la recherche d'une perte d'hétérozygotie de plusieurs gènes suppresseurs de tumeur, ils mettent alors en évidence sur les 5 tissus une perte d'hétérozygotie en 11p15.5. Cette altération allélique est la plus fréquemment observée dans les rhabdomyosarcomes embryonnaires, ce qui a soulevé l'hypothèse de l'implication de gènes de la région distale de 11p impliqués dans le syndrome de Costello. Ce n'est finalement qu'en 2005 qu'Aoki *et al* font état de la mutation du gène *HRAS* responsable du syndrome de Costello [1]. De par les similitudes phénotypiques avec le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Noonan, l'hypothèse des mêmes allèles responsables de ces 3 syndromes était évoquée [12, 22]. En 2001 une étude menée par Tartaglia *et al* [23] met en évidence que 50% des individus affectés par le syndrome de Noonan présentent une mutation faux sens de *PTPN11* codant pour une protéine phosphatase SHP-2 alors que cette mutation n'est pas retrouvée chez les patients présentant un syndrome de Costello ou un syndrome cardio-facio-cutané. Cette étude suggère alors une origine génétique différente pour les 3 syndromes. Aoki *et al* émettent alors l'hypothèse que le ou les gènes mutés dans le syndrome de Costello pourraient coder pour des molécules agissant en amont ou en aval de la protéine SHP-2 dans la même voie de signalisation intracellulaire, notamment des protéines codées par les proto-oncogènes de la famille Ras. Parmi ces molécules, Aoki *et al* séquencent donc l'intégralité des régions codantes pour les 4 gènes *RAS* (*HRAS*, *KRAS*, *NRAS* et *ERAS*) sur l'ADN génomique de 13 patients atteints du syndrome de Costello et identifient alors 4 mutations *de novo* au niveau du gène *HRAS* responsables de ce syndrome. Ces mutations n'étaient pas retrouvées chez les patients atteints de syndrome de Noonan *PTPN11* négatifs ni chez les patients atteints de syndrome cardio-facio-cutané confirmant qu'il s'agit de 3 entités clinico-génétiques bien distinctes. L'étude d'Aoki *et al* fut la première reportant des mutations du gène *RAS* en cause dans une pathologie humaine. Des études ultérieures confirmeront la présence d'une mutation de *HRAS* au niveau des codons 12 et 13 chez 85-90% des patients atteints de syndrome de Costello [24, 25].

3.2 Définition

Le syndrome de Costello est un syndrome polymalformatif rare d'origine génétique, qui se manifeste dans les premiers mois de la vie par un surpoids à la naissance suivi d'un retard de croissance staturopondéral, des difficultés alimentaires dans les premiers mois de vie, une dysmorphie faciale caractéristique (visage « grossier »), des cheveux bouclés, des anomalies cutanées et des tissus musculo-squelettiques, cardiaques, un retard psychomoteur variable, des anomalies articulaires et osseuses et une prédisposition aux tumeurs. La prévalence exacte est inconnue, environ 150 cas ont été publiés dans la littérature mais ce nombre ne reflète pas le nombre total de personnes atteintes. Ce syndrome est lié à des mutations hétérozygotes germinales *de novo* du gène *HRAS*, il est d'occurrence sporadique. Cependant, si les patients atteints ne sont pas stériles, l'occurrence sporadique est lié au fait que leur déficit intellectuel conduit généralement à l'absence de projet parental. Mais dans l'absolu, la mutation peut être transmise à la descendance avec un risque de 1/2.

3.3 Phénotype clinique

3.3.1 Histoire naturelle

La période anténatale est marquée par la survenue fréquente d'un hydramnios [26] (plus de 90% des cas) accompagné d'une augmentation de l'épaisseur nuquale [27]. Les mensurations du fœtus sont parfois légèrement supérieures à la normale et on peut constater sur les échographies anténatales la déviation ulnaire des poignets [28, 29]. Les caractéristiques anténatales n'étant pas spécifiques et du fait de sa rareté, le syndrome de Costello n'est souvent pas diagnostiqué en période anténatale. L'hypertrophie cardiaque n'est pas rapportée mais on peut retrouver des épisodes de tachycardie atriale qui peuvent être un argument de plus pour la suspicion diagnostique [27].

A la naissance, le nouveau-né est généralement macrosome avec un aspect oedématié. Les épisodes d'hypoglycémies néonatales sont fréquents. L'évolution se fait alors en deux phases distinctes [30]. La première phase dite de « marasme » est caractérisée par un retard de croissance sévère (troubles de la succion, anomalies du système nerveux central dans le contrôle de la déglutition, souplesse excessive locale des tissus et hypotonie). Par ailleurs, les sténoses du pylore semblent être plus fréquentes que dans la population générale [31]. Le

recours à la nutrition entérale est souvent nécessaire mais les enfants gardent un déficit de croissance malgré les apports hypercaloriques. Dans une seconde phase, le poids croît régulièrement mais reste inférieur à la normale [32]. Les manifestations somatiques surviennent par la suite au cours du développement à des âges variables mais souvent tôt dans la petite enfance.

Durant l'adolescence, on constate souvent des désordres pubertaires (retard pubertaires majoritairement) et les adolescents paraissent plus âgés que leur âge chronologique du fait de l'aggravation de cyphoscoliose, d'un vieillissement cutané prématuré et des cheveux clairsemés [32].

Chez l'adulte, on note des anomalies de densité osseuse et dans une série de 17 adultes âgés de 16 à 40 ans, 8 patients ayant bénéficié d'une oséodensitométrie osseuse avaient des résultats en faveur d'une ostéoporose ou d'une ostéopénie. Trois avaient des douleurs osseuses, des fractures vertébrales et une diminution de taille [33]. La taille moyenne à l'âge adulte se situe entre 135 et 150 cm [34].

3.3.2 Manifestations dermatologiques

Les manifestations cutanées du syndrome de Costello sont peu décrites dans la littérature dermatologique. Ainsi ces traits phénotypiques sont souvent décrits de manière succincte dans la littérature non dermatologique.

3.3.2.1 Aspect cutané

Nguyen *et al* ont réalisé en 2007 une description des anomalies cutanées caractéristiques et des manifestations plus rares [35]. Les patients atteints du syndrome de Costello ont une peau épaisse et lâche, douce au toucher au niveau du dos des mains, des pieds et du cou avec des plis palmaires et plantaires très marqués. L'aspect lâche de la peau peut également se retrouver au niveau des extrémités distales des membres, sur les doigts et les orteils donnant l'aspect de « mains fripées ». Ils présentent également des kératodermies des extrémités (palmo-plantaire surtout) malodorantes et jaunâtres, un acanthosis nigricans (sans hyperpigmentation diffuse). Cependant, certains auteurs rapportent une coloration particulière des téguments chez ces patients avec une peau plus foncée que la normale (« couleur olive ») généralement au niveau des mains et des pieds mais également parfois à distance comme autour de la bouche [34]. Des papillomes essentiellement périnasaux et périanaux sont

rapportés [35]. Dans la littérature des naevi mais sans documentation anatomopathologique sont fréquemment décrits [4, 34, 36]. D'autres aspects sont également rapportés de manière plus rare comme une hyperhidrose [37], des hémangiomes multiples [38], des anomalies mamelonnaires (mamelon surnuméraire) [5, 39] , ou hypertrophie mammaire [5, 16]. Une répartition anormale des tissus graisseux a également été décrite chez 3 patients [15, 26].

3.3.2.2 Anomalies des phanères

Les cheveux des patients atteints de syndrome de Costello sont frisés avec un aspect en microscopie de torsions multiples du cheveu, une alternance de bandes sombres et claires et un petit diamètre en lumière polarisée réalisant un aspect trichothiodystrophique-like des cheveux [40]. On peut également retrouver une hypertrichose généralisée ou faciale [5, 22]. Dans une série de cas publiés en 2005, deux patientes présentaient une calvitie précoce fronto-temporale [33]. On peut également retrouver des anomalies unguéales comme des dépressions ponctuées, des ongles hypoplasiques et fins [29].

3.3.2.3 Tumeurs cutanées bénignes

Les tumeurs bénignes d'origine ectodermique constituent un aspect important du syndrome de Costello : les papillomes périnasaux et périanaux mais que l'on peut également retrouver au niveau axillaire, des genoux, de l'abdomen, des coudes et autour des yeux [34, 41] sont un critère diagnostique caractéristique. Ils apparaissent cependant plus tardivement, classiquement entre 2 et 15 ans [42]. La pathogénie de ces lésions papillomateuses est obscure. La friction ou la pression ont été évoquées comme facteur causal mais leur fréquent développement dans des zones non sujettes à un stress mécanique suggère un autre mécanisme physiopathologique. Le rôle de certains Human papilloma virus (HPV) a été également évoqué [30, 36] et Nguyen *et al* ont rapporté sur un examen anatomopathologique de papillome nasal chez un patient atteint de syndrome de Costello une koïlocytose atypique focale supposée d'origine virale malgré l'absence d'ADN HPV [35]. Ces papillomes peuvent également se localiser sur les cordes vocales entraînant une raucité de la voix [11].

D'autres tumeurs bénignes ont été décrites de manière plus rare comme des épithéliomes calcifiés [4, 40] des kystes dermoïdes [43] des fibroadénomes mammaires et des syringomes [35].

3.3.3. Manifestations extra-cutanées

3.3.3.1 Dysmorphie crânio-faciale

Les patients atteints de syndrome de Costello ont une dysmorphie faciale caractéristique avec une macrocéphalie toujours présente à la naissance mais qui peut dans certains cas régresser avec l'âge [6]. Le cou est court, les traits du visage sont « grossiers » et cet aspect s'accroît avec le temps [34]. Le front et la bouche sont larges et les lèvres sont épaisses. Le front peut être hirsute [6, 12, 22]. Les sourcils sont également épais et on note un épicanthus avec une fente palpébrale inclinée vers le bas. Le nez est large avec un aspect déprimé de la racine nasale et les narines sont antéversées. Le palais est souvent très arqué avec une langue large et épaisse une hyperplasie gingivale des anomalies dentaires. Parfois les veines du scalp sont proéminentes [44, 45]. Une asymétrie faciale a été observée dans un cas [46] ainsi qu'une hypoplasie médiofaciale [44]. Un cas d'atrésie des choanes a été décrit [38].

Des anomalies oculaires ont également été rapportées parmi lesquelles le strabisme est la plus fréquente. Des cas de kératocône, de myopie ou de nystagmus [39, 43] sont rapportés mais peuvent correspondre à des associations fortuites. Un cas de cataracte congénitale a été décrit [47].

3.3.3.2 Anomalies musculo-squelettiques

Plusieurs anomalies thoraciques sont retrouvées dans le syndrome de Costello : scoliose, élargissement du diamètre antéro-postérieur [44, 45], pectus excavatum [48] ou carinatum. Il existe une hyperlaxité des doigts et souvent un élargissement des phalanges distales [11, 43, 45]. Des syndactylies ont été décrites [5, 44]. Les mains et les pieds sont décrits comme petits et larges [45, 48]. La tension excessive des tendons d'Achille est un signe clinique important et nécessite souvent une correction chirurgicale. D'autres symptômes caractéristiques sont une limitation de la mobilité articulaire au niveau des coudes et des poignets, avec une déviation ulnaire à ce niveau [49]. On retrouve également cette limitation de mobilité au niveau des hanches et des genoux (Borochowitz 92, Zampino 93). Presque tous les patients ont des défauts de positionnement des pieds (varus équin, talus vertical) et des (sub)luxations des hanches et des coudes ont été décrites [11, 39, 43]. Beaucoup de patients ont un retard d'âge osseux et une ostéoporose [15, 43, 45, 50]. Des anomalies plus rares ont été décrites comme une spina bifida occulta [17, 30, 51].

3.3.3.3 Anomalies cardio-vasculaires

Les anomalies cardiovasculaires sont importantes pour le diagnostic et la prise en charge du syndrome de Costello puisqu'elles étaient déjà rapportées chez 65 à 70% des patients avant la découverte de la mutation responsable de ce syndrome. Deux principales publications font état d'une revue exhaustive de la littérature concernant les anomalies cardio-vasculaires retrouvées dans le syndrome de Costello [8, 52]. L'étude la plus récente [52] porte sur 61 patients présentant un syndrome de Costello confirmé par la mutation du gène *HRAS* et démontre la haute fréquence des anomalies cardiovasculaires et la survenue fréquente de tachycardies sévères. Près de la moitié des patients présentaient une anomalie cardiaque congénitale dans cette étude. Parmi elles, les sténoses pulmonaires habituellement valvulaires sont les plus fréquentes. De rares cas de sténoses sous pulmonaires ont été décrits réalisant un aspect de « double chambre ventriculaire droite ». Des anomalies de la valve mitrale sont retrouvées dans 3,5% des cas (prolapsus valvulaire mitral). Les cardiomyopathies hypertrophiques sont très fréquentes, chroniques et sévères et s'aggravent avec le temps chez 1/3 des patients. Mais chez 41% des patients, la progression ralentit avec le temps. La résolution ou la régression significative avec l'âge de l'épaisseur du septum interventriculaire associée aux cardiomyopathies hypertrophiques a été interprétée comme un phénomène de remodelage généralisé conduisant à soulever l'hypothèse que la cardiomyopathie hypertrophique associée au syndrome de Costello n'est pas une maladie statique [53]. Les épisodes de tachycardies atriales multifocales sont le plus souvent idiopathiques chez l'enfant mais peuvent survenir dans un contexte de pathologie pulmonaire ou en post-opératoire dans les cardiopathies congénitales [54, 55]. D'après l'étude de Lin et al [52] le syndrome de Costello semble être celui qui est le plus fréquemment associé à ces épisodes d'arythmies cardiaques. La cause en est inconnue mais elle paraît être indépendante des autres anomalies cardiovasculaires comme les cardiomyopathies hypertrophiques et les sténoses pulmonaires sévères. Les études autopsiques ne retrouvaient pas de fibrose atriale. Par ailleurs, l'étude de Mori et al [37] ne montrait pas d'anomalies des voies de conduction intracardiaques à type de microdissections par exemple. D'autres anomalies plus rares ont été décrites dans la littérature comme une fibrose modérée du faisceau de His [24, 56] ou des dysplasies fibromusculaires des artères coronaires [57].

3.3.3.4 Anomalies neurologiques et du développement psychomoteur

Les anomalies neurologiques et du développement constituent un aspect important du syndrome de Costello. Tous les patients présentent un retard de développement psychomoteur avec notamment un retard d'acquisition de la marche et du langage. Le retard mental est moyen à léger avec un quotient intellectuel moyen se situant selon les études entre 25 et 50 dans une série [34] et entre 47 et 85 dans une autre série [30]. Le quotient intellectuel moyen serait de 60 selon Kawane *et al* [58]. Les anomalies électroencéphalographiques seraient présentes chez 1/3 des patients avec seulement 20% de crises d'épilepsie [59]. Ces crises sont variables allant de la crise généralisée tonico-clonique [17, 47] aux crises partielles [60] en passant par les spasmes infantiles avec hâpsarythmie [61], un cas de syndrome de Lennox-Gastaut après un syndrome de West a également été décrit [60]. Les malformations du système nerveux central sont également fréquemment mentionnées avec des cas d'hydrocéphalies nécessitant parfois une dérivation ventriculo-péritonéale [11, 44, 61]. La malformation d'Arnold-Chiari de type 1 est la plus fréquente des anomalies [20, 61] et pourrait contribuer au retard d'acquisition de la marche. Les anomalies fréquemment décrites en imagerie sont l'atrophie cérébrale [36, 44], la dilatation ventriculaire [11], l'hypodensité de la substance blanche [11] la leucomalacie [59], et les anomalies cérébelleuses [43]. On peut retrouver de manière plus rare une démyélinisation des nerfs optiques et une atrophie du tronc cérébral cette dernière pouvant expliquer en partie l'apraxie oropharyngée conduisant aux difficultés d'alimentation et aux troubles du langage. La macrocraîne n'est pas rare avec un retard de fermeture de la fontanelle.

3.3.3.5 Aspects psychologiques, comportementaux et sociaux

La majorité des patients ont un comportement joyeux et sociable ce qui a d'ailleurs été utilisé comme critère diagnostique [29]. Cependant l'étude rétrospective réalisée par Kawame *et al* en 2003 [58] sur les anomalies neurologiques et comportementales chez 10 patients atteints de syndrome de Costello tendait à montrer une irritabilité avec une hypersensibilité aux sons et aux stimuli tactiles dans la petite enfance avec un excès de timidité envers les étrangers. Les troubles du sommeil sont également retrouvés chez la plupart des patients avec principalement des insomnies [58].

Axelrad *et al* ont réalisé un suivi longitudinal des caractéristiques cognitives, adaptatives et comportementales de 18 patients atteints de syndrome de Costello à l'aide d'échelles standardisées d'auto et d'hétéro-évaluation [62]. Cette étude mettait en évidence un développement plus rapide des capacités non verbales à la fin de l'enfance et au début de l'adolescence alors que pendant l'adolescence, il semble que l'apprentissage verbal s'accélère. Ces faits ont permis d'établir des méthodes d'apprentissage et d'éducation différentes selon les périodes de la vie. Par ailleurs, il semblerait que les femmes aient des capacités d'adaptation et d'indépendance meilleures que les hommes [62]. En 2005, Galera *et al* ont mené une étude comparative sur l'aspect comportemental et le tempérament des enfants atteints de syndrome de Costello [63]. Contrairement à l'étude de Kawane *et al* de 2003 limitée par l'absence d'utilisation d'échelles psychométriques standardisées, l'équipe de Galéra *et al* a réalisé une étude comparative en utilisant 2 échelles validées : le CBCL (Child Behavior Checklist) pour évaluer les problèmes psychologiques et les problèmes comportementaux et l'échelle EAS (Emotionality, Activity, Sociability) évaluant plutôt les problèmes comportementaux et sociaux. Cette étude menée sur 44 patients mettait en évidence un quotient intellectuel variant de 41 à 58 soit un retard mental léger à modéré avec des difficultés psychologiques plus importantes chez les patients atteints de syndrome de Costello (troubles anxio-dépressifs, plaintes somatiques) statistiquement significatives surtout avant l'âge de 4 ans. Ces problèmes tendraient à diminuer avec l'âge. Concernant le tempérament, les patients atteints auraient une hyperémotivité statistiquement plus marquée que le groupe témoin.

Il est intéressant de noter que les difficultés psychologiques sont plus importantes avant l'âge de 4 ans quand les troubles de l'alimentation et de la déglutition imposent fréquemment le recours à une nutrition entérale par sonde naso-gastrique constituant des conditions de stress et de douleur pouvant largement contribuer aux troubles anxieux. Les problèmes psychologiques s'atténueraient à l'âge où les problèmes d'alimentation s'amoindrissent soulevant l'hypothèse d'une association possible.

3.3.3.6 Développement pubertaire et anomalies génitales

Chez les femmes, on peut noter un retard de puberté [33], une aménorrhée primaire [30] ou un développement pubertaire normal [17]. Chez les hommes, le retard pubertaire est fréquemment retrouvé [18, 33, 47, 58]. Un cas de puberté précoce a été décrit [57]. Des anomalies génitales peuvent également être présentes comme une cryptorchidie [3, 6, 44,

45] ; des cas d'hypoplasie scrotale [45] ou pénienne [44] sont également décrits. Cependant, peu d'études font état des anomalies pubertaires et génitales dans la littérature.

3.3.4 Prédisposition aux tumeurs

Le syndrome de Costello est associé à un risque tumoral particulièrement élevé [64]. Dans la littérature, des tumeurs ont été rapportées dans plusieurs observations de syndrome de Costello [10, 11, 16, 17, 19, 20]. Une première étude récente réalisée après la découverte de la mutation responsable montrait une fréquence de tumeurs s'élevant à 11% chez les patients avec mutation positive [57]. Cette même étude tendait à prouver que le risque était variable selon le type de mutation observée. Ceci était confirmé par une étude ultérieure menée sur 93 patients [65] et qui retrouvait 11% d'associations à des tumeurs malignes. Dans la plupart des cas ces tumeurs étaient diagnostiquées sur des points d'appel cliniques (douleur abdominale, masse palpable, hématurie micro- ou macroscopique). Les plus fréquemment rapportées sont les rhabdomyosarcomes [19, 20, 25, 58, 65], les neuroblastomes [10, 11, 65] qui surviennent généralement jusqu'à l'âge de 4 ans et les cancers de la vessie [16, 17, 65] qui surviennent après l'âge de 10 ans. Si les neuroblastomes sont la plus fréquente tumeur maligne extracrânienne chez l'enfant, les carcinomes vésicaux sont des cancers de l'adulte dont l'incidence augmente avec l'âge et qui sont favorisés par le tabagisme, ce qui en fait une particularité du syndrome de Costello d'autant qu'il n'y a pas de fréquence accrue des carcinomes vésicaux dans les autres syndromes de prédisposition aux cancers. Le syndrome de Costello serait la seule maladie génétique qui prédispose les individus à la survenue d'un cancer vésical à un jeune âge. Ceci pourrait être expliqué par le fait que les mutations somatiques du gène *HRAS* sont un événement majeur dans la cancérogénèse vésicale sporadique [66]. Par ailleurs, il existe un chevauchement entre les mutations de *HRAS* observées dans le syndrome de Costello et les mutations somatiques de ce même gène observées dans certains cancers [67]. Initialement, les mutations de *HRAS* ont été identifiées sur des lignées cellulaires vésicales cancéreuses [68, 69]. Des mutations des codons 12,13 et 61 ont été identifiées dans les cancers somatiques comme les cancers de la vessie, les cancers du rein ou les cancers de la thyroïde [70]. D'autres associations ont été décrites de manière plus rare : schwannome vestibulaire [18], épithéliome calcifié [4], adénome parathyroïdien [71], carcinome urétral papillaire de bas grade [65].

Il est à noter que l'association de tumeurs malignes chez les patients avec mutation *HRAS*

paraît être moins fréquente que ce qui était antérieurement décrit quand l'analyse de la mutation n'était pas encore découverte (17%) [20]. Finalement, une étude très récente basée sur une revue exhaustive de la littérature sur 268 patients atteints de syndrome de Costello entre 1937 et 2010 met en évidence une incidence cumulative de tumeurs de 15% à l'âge de 20 ans avec un pic d'incidence dans l'enfance et une répartition du type de tumeur suivante : 19/268 rhabdomyosarcomes, 4/268 cancers de la vessie, 5/268 neuroblastomes [72].

En raison de la fréquence élevée de tumeurs associées au syndrome de Costello, un protocole de dépistage paraclinique doit donc compléter l'examen clinique régulier. Un protocole de surveillance a été proposé par Gripp *et al* en 2002 [20] dont nous détaillerons les modalités ultérieurement.

3.4 Examens complémentaires

3.4.1 Explorations biologiques standard, endocrinologiques et imagerie

Aucune exploration biologique ou d'imagerie n'est nécessaire au diagnostic de syndrome de Costello. Le diagnostic repose sur un faisceau d'arguments cliniques associés au diagnostic moléculaire mettant en évidence une mutation de gène *HRAS*. Les examens complémentaires sont surtout réalisés pour la recherche des complications et anomalies endocrinologiques, cardio-vasculaires, musculosquelettiques et neurologiques associées. Par exemple, la recherche d'un déficit en hormone de croissance sera réalisée lorsqu'on envisage un traitement substitutif. Une évaluation cardio-vasculaire est réalisée dès le diagnostic établi afin de ne pas méconnaître des anomalies cardio-vasculaires infra-cliniques dont la prise en charge précoce pourrait ralentir l'évolution. Les autres examens sont réalisés sur points d'appel cliniques. Des examens complémentaires sont nécessaires à la surveillance et la prévention des complications cardio-vasculaires et osseuses par exemple. Par ailleurs, la prédisposition aux tumeurs impose en plus du suivi clinique une surveillance paraclinique. Nous détaillerons leurs modalités dans la partie surveillance et suivi des patients.

3.4.2 Caractéristiques histologiques des lésions dermatologiques

Les caractéristiques histologiques des manifestations dermatologiques associées au syndrome de Costello font l'objet de très peu d'études. Villa Tores *et al* [39] ont réalisé une étude du tissu élastique sur biopsies cutanées multiples au niveau de zones sans lésion dermatologique spécifique (tronc, membres, dos) d'une patiente atteinte de syndrome de Costello en

comparant les anomalies à celles retrouvées dans d'autres pathologies du tissu élastique à savoir la maladie d'Ehlers-Danlos, le syndrome de cutis laxa et à la peau normale. Dans le syndrome de Costello et le cutis laxa les fibres élastiques sont plus fines et fragmentées. Il n'y avait pas d'autres anomalies détectées dans les autres structures de la peau (épiderme, vaisseaux, tissu collagénique,...). Dans le syndrome de Costello l'étude structurelle des fibres élastiques mettait en évidence des bords irréguliers avec une zone poreuse centrale. Les fibres apparaissaient seulement partiellement entourées d'élastine donnant une impression d'immaturité. Les fibres de collagène étaient normales. Il existerait donc dans le syndrome de Costello une structure anormale du tissu élastique avec une fragmentation accrue et une perte des points d'anastomose (nœuds) au niveau des fibres élastiques. Ces caractéristiques se rapprochent de celles retrouvées dans le cutis laxa mais sont différentes de celles retrouvées dans le syndrome d'Ehlers-Danlos où il existe un déficit des fibres collagéniques. Cette étude portait cependant sur un petit nombre de patients et il était donc difficile d'en tirer des conclusions statistiquement significatives.

Parfois, dans certains cas rapportés, des biopsies cutanées ont été réalisées. Nguyen et al ont décrit 2 cas de syndrome de Costello avec manifestations dermatologiques et ont réalisé plusieurs biopsies cutanées chez ces patients. Il rapportaient sur un examen anatomopathologique de papillome nasal une koïlocytose atypique focale (ADN HPV négatif) additionnée à une papillomatose, une hyperkératose et une parakératose focale avec une accentuation de la couche granuleuse [35]. Par ailleurs, l'étude histologique d'un fragment de peau dépourvu de toute anomalie dermatologique visible mettait en évidence une très discrète infiltration lymphocytaire périvasculaire dans le derme papillaire avec un épiderme normal, une fragmentation excessive des fibres élastiques au sein du derme réticulaire. Ces fibres avaient une largeur variable mais semblaient avoir des contours réguliers. Les fibres de collagène dans le derme réticulaire n'étaient pas particulièrement compactes. L'analyse histologique d'une macule pigmentée plantaire retrouvait une épaisse couche de kératine recouvrant un épiderme avec acanthose et papillomatose, une pigmentation excessive des kératinocytes basaux et un petit nombre de cellules dendritiques pigmentées dans la portion basale de l'épiderme. Aucun mélanocyte n'était observé faisant conclure à un lentigo.

3.5 Génétique

Dans le syndrome de Costello, des mutations germinales constitutives du gène *HRAS* codant pour des molécules impliquées dans la voie Ras/Mitogen Activated Protein Kinase (MAPK) ont été décrites ces dernières années.

3.5.1 La voie de signalisation Ras/MAPK

La voie de signalisation Ras/MAPK joue un rôle majeur dans la régulation du cycle cellulaire, la prolifération, la différenciation, la survie et la mort cellulaires [73]. Cette voie transduit les signaux extracellulaires, véhiculés sous la forme de facteurs de croissance, d'hormones ou de petites molécules, à l'environnement intracellulaire. Elle a été particulièrement étudiée dans le contexte de l'oncogénèse puisque sa dérégulation est une des premières causes de cancers.

3.5.1.1 Généralités

Dans les cellules de mammifères, il existe 4 principales voies de signalisation MAPK qui ont été bien caractérisées [74]. Ces cascades de signalisation comportent 3 protéines kinases qui sont activées séquentiellement, en partie par des phosphorylations : une MAPK kinase kinase (MAPKKK), une MAPK kinase (MAPKK) et une MAPK. La voie de signalisation extracellular signal-regulated kinase (erk)/MAPK est activée par des facteurs de croissance et est particulièrement importante dans l'oncogénèse humaine.

3.5.1.2 Molécules impliquées

3.5.1.2.1 Structure et fonction de Ras

Les protéines Ras sont les membres fondateurs de la superfamille Ras. Il s'agit de petites protéines G monomériques à activité guanosine triphosphate hydrolase (GTPase). Cette superfamille est constituée de 150 membres chez l'homme répartis dans 5 branches principales en fonction de leur similarité de séquence et de fonction : Ras, Rho, Rab, Ran et Arf [75]. Les protéines Ras sont des modulateurs de processus cellulaires divers et complexes. Des mutations de RAS sont retrouvées dans de nombreuses tumeurs chez l'homme [73]. Un autre aspect important de ces protéines est leur implication dans les processus neuronaux comme les apprentissages, la mémoire et la plasticité synaptique [76].

Il existe 3 isoformes de Ras qui partagent 85% de leur séquence d'acides aminés : Harvey-Ras (HRas), Kirsten-Ras (KRas) et Neuroblastoma-Ras (NRas). Ces 3 isoformes sont

exprimées de manière ubiquitaire, KRas étant exprimé pratiquement dans tous les tissus [77]. Ces différentes isoformes présentent 2 régions différentes : une région conservée en N-terminal (résidus 5-166) qui constitue le domaine catalytique, et une région hypervariable en C-terminal (résidus 167-188/189) qui constitue la séquence d'adressage membranaire [75]. Le domaine catalytique contient différentes régions fonctionnellement importantes permettant la liaison aux groupements phosphates des nucléotides, la liaison à la guanine des nucléotides, la liaison avec les effecteurs (boucle « Switch I ») et la liaison aux activateurs de Ras (boucle « Switch II »). La séquence de cette région est partagée par les membres de la superfamille Ras mais aussi les protéines Gs α et d'autres GTPases. La région hypervariable contient un motif CAAX (C=cystéine, A=alanine) qui va permettre la modification post transcriptionnelle des protéines Ras et leur adressage membranaire. En effet, le motif CAAX est la séquence de reconnaissance d'enzymes qui catalysent l'addition covalente de lipides au niveau du résidu cystéine de ce motif (Figure 12).

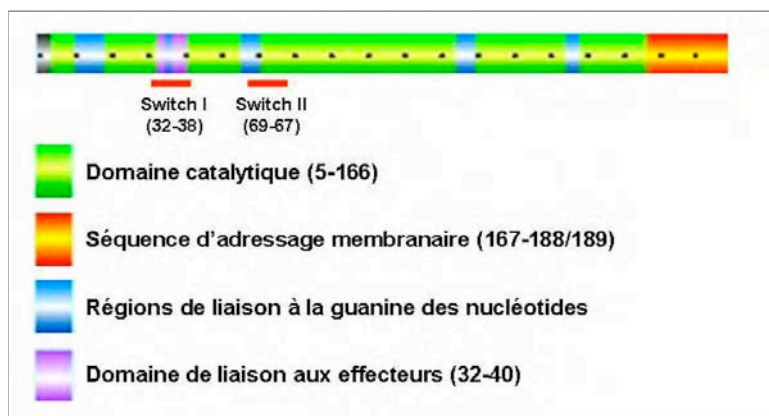


Figure 12 : structure de la protéine G Ras

Les protéines Ras fonctionnent comme des « switches » moléculaires, régulées par leur liaison à la guanosine diphosphate (GDP) ou à la guanosine triphosphate (GTP) [78]. Ainsi, elles

alternent entre une forme inactive liée au GDP et une forme active liée au GTP, cette dernière permettant la transduction du signal en interagissant avec des protéines situées en aval. Les petites GTPases présentent une haute affinité de liaison pour le GTP et le GDP, mais possèdent de faibles activités intrinsèques pour l'échange GDP/GTP et l'hydrolyse du GTP. Le cycle GDP/GTP est donc contrôlé par 2 types de protéines régulatrices : les facteurs d'échange de nucléotides à guanine (guanosine nucléotides exchange factors GEFs) qui facilitent les remplacements du GDP par le GTP et stimulent la formation de la forme active de Ras liée au GTP alors que les protéines activatrices de GTPases (GTPases activating proteins GAPs) stimulent la formation de la forme inactive liée au GDP. Les deux états de liaison aux nucléotides (Ras-GDP ou Ras-GTP) entraînent des changements conformationnels au niveau des régions Switch I et II. C'est principalement à travers ces changements conformationnels de Ras que les protéines régulatrices et les effecteurs reconnaissent le statut nucléotidique de la GTPase intrinsèque de Ras [78].

3.5.1.2.2 Activation de Ras par la GEF Sos1

Les protéines Ras sont situées en aval de nombreux récepteurs transmembranaires : les récepteurs à activité tyrosine kinase (*receptor tyrosine kinase* RTKs), récepteurs aux cytokines, intégrines, récepteurs couplés aux protéines G hétérotrimériques et canaux calciques. L'activation de Ras par les RTKs, notamment le récepteur à l'EGF est une des plus importantes. Elle fait intervenir le module Grb2/Sos. L'activation en aval du RTK survient lors de la liaison d'un ligand (facteur de croissance) entraînant la dimérisation et l'autophosphorylation du récepteur au niveau des résidus tyrosines du domaine cytoplasmique. Ces tyrosines phosphorylées servent alors de site d'ancrage pour des protéines possédant des domaines phosphotyrosine binding ou *src-homology-2* (SH2) telle que la molécule adaptatrice Grb2. Grb2 est associée de façon constitutive à la GEF *son of sevenless-1* qui est alors recrutée au niveau de la membrane plasmique à proximité de son substrat Ras [79].

3.5.1.2.3 Régulation négative de Ras par les GAPs

Les deux GAPs de Ras les mieux caractérisées sont la p120 RasGAP et la neurofibromine (Nf). Ces deux molécules, co-exprimées de manière ubiquitaire, semblent jouer des rôles différents dans l'inactivation de Ras. La p120RasGAP possède deux domaines SH2 qui lui permettent d'être recrutée au niveau de récepteurs activés ou de protéines adaptatrices. Au

contraire, la Nf, qui ne possède pas de domaine SH2, présente une haute affinité pour de faibles niveaux de Ras lié au GTP. Ainsi la Nf serait responsable du maintien de Ras sous sa forme inactive en l'absence de stimulation cellulaire alors que p120RasGAP régulerait de manière négative Ras en réponse à des facteurs de croissance.

3.5.1.2.4 Cascade de signalisation Ras/Mek/erk (figure 13)

La forme active de Ras interagit avec de nombreuses molécules cibles (effecteurs), incluant notamment Raf, phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K), RAL-guanine nucléotide dissociation stimulator (RAL-GDS) et la phospholipase C ϵ (PLC ϵ). La voie de signalisation classique est la voie Ras/Raf/Mek/Erk impliquée dans la prolifération et la différenciation médiées par les facteurs de croissance. La liaison d'un ligand (facteur de croissance) à son récepteur (récepteur tyrosine kinase par exemple) entraîne la dimérisation et l'autophosphorylation du récepteur au niveau des résidus tyrosine du domaine cytoplasmique. Ces tyrosines phosphorylées servent alors de site d'ancrage pour des protéines possédant des domaines phosphotyrosine binding (PTB) ou SH2 telle que Grb2. Sos1, associée de façon constitutive à Grb2, est alors recrutée au niveau de la membrane plasmique à proximité de son substrat Ras. En facilitant le remplacement du GDP par le GTP, Sos1 stimule la formation de la forme active de Ras liée au GTP. Ras activé active alors Raf qui active à son tour la protéine kinase MAPK/Erk Kinase (Mek) 1/2 qui active alors Erk 1/2. La protéine Erk 1/2 activée est transloquée au niveau du noyau où elle phosphoryle et régule divers facteurs de transcription, conduisant à des changements de l'expression des gènes cibles.

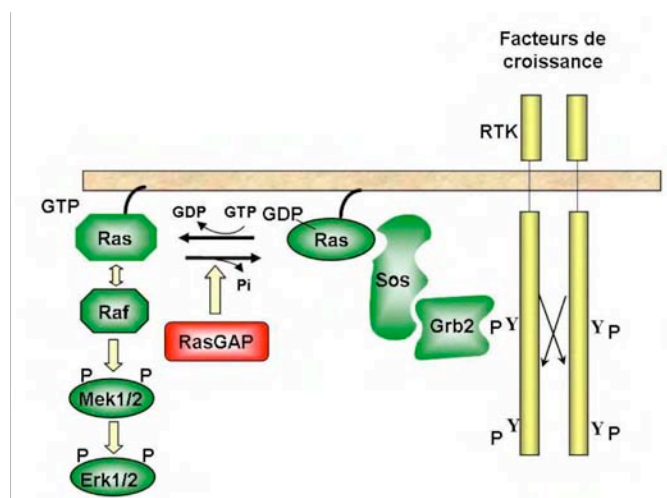


Figure 13: Activation de la voie Ras/MAPK

3.5.1.3 Régulation de l'activation de la voie Ras/MAPK

L'activation de la voie Ras/MAPK jouant un rôle majeur dans des processus clés comme la différenciation et la prolifération, elle doit donc être précisément régulée pour permettre une réponse physiologique appropriée. Il existe divers mécanismes de contrôle permettant de moduler cette activation. La tyrosine phosphatase Shp2, codée par le gène *PTPN11*, est une protéine tyrosine phosphatase non récepteur exprimée de manière ubiquitaire et qui joue un rôle fondamental dans la régulation des voies de signalisation majeures (en particulier la voie Ras/MAPK) activées en réponse à de nombreux facteurs de croissance, cytokines et hormones. Les protéines Sprouty et Spred auraient également une activité inhibitrice. Il existe 4 isoformes des protéines Sprouty (Spry 1 à 4) ces protéines Spry pourraient interagir, par un résidu tyrosine phosphorylé avec la molécule adaptatrice Grb2. Un autre mode d'action serait l'interaction des protéines Spry, par leur domaine riche en cystéine, avec le domaine catalytique de Raf. Cette interaction bloquerait l'activation de Raf par la protéine kinase Cδ mais pas l'activation de Raf dépendante de Ras [80]. Les protéines Spred semblent agir principalement en aval de Ras en inhibant la phosphorylation et l'activation de Raf [81]. Ainsi, Spred s'associe à Ras ce qui n'empêche pas l'activation de Ras ni le recrutement membranaire de Raf. Par contre, Spred prolonge l'association de Raf à Ras ce qui pourrait diminuer son activation en altérant sa distribution cellulaire.

3.5.2 Mutations du gène *HRAS* : généralités

Le gène *HRAS* (v-Ha-ras-Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog) est composé de 6 exons d'une taille de 6,5 kb. Il code pour une petite protéine de 21 kd membre de la superfamille des protéines liant le GTP. Il existe 2 variants d'épissage. La transcription des exons 2 à 5 entraîne la synthèse de p21-HRAS. Un exon localisé entre les exons 4 et 5 permet un processus d'épissage alternatif entraînant la synthèse d'une protéine p19-HRAS qui est un régulateur négatif de p21-RAS [65]. Des mutations germinales hétérozygotes *de novo* du gène *HRAS* localisées en 11p15.5 ont été identifiées par Aoki *et al* en 2005 sur une cohorte de 12 patients présentant un diagnostic clinique de syndrome de Costello. Tous les patients ont la mutation sous la forme hétérozygote, indiquant un mode de transmission autosomique dominant. Les mutations ont été identifiées à la fois sur les leucocytes sanguins et les cellules issues de frottis buccaux suggérant qu'il s'agit de mutations germinales et non somatiques [1].

3.5.3 Les différentes mutations de *HRAS* dans le syndrome de Costello

Une approche par gène candidat a permis d'identifier chez les patients atteints de syndrome de Costello des mutations du gène *HRAS* localisées en 11p15.5 [1]. Plusieurs études ont permis de préciser les données moléculaires et 13 mutations faux-sens ont été rapportées jusqu'à maintenant [1, 24, 25, 31, 57, 82, 83]. Les mutations de *HRAS* sont retrouvées chez 85% des patients présentant un syndrome de Costello. Dans l'étude d'Aoki *et al* de 2008 sur 93 patients [65], la mutation la plus fréquente est c.34G>C (p.G12S) (73/94). La deuxième mutation la plus fréquente est p.G12A (7/93). Les autres sont plus anecdotiques p.G12C, p.G13D ont été retrouvées chez 2 patients sur 93 et p.G12V, p.G12E, p.G13C, p.K117R et p.A146T chacune chez 1 patient. Presque toutes les mutations affectent donc un des résidus glycine en position 12 ou 13 [1]. Ces mutations des codons 12 et 13 sont des mutations « gain de fonction », du fait de l'inactivation de l'activité GTPase intrinsèque nécessaire à l'inactivation de Ras-GTP et stabilisent donc la protéine dans une conformation qui lie le GTP sans le transformer en GDP. Ceci entraîne une activation constitutive d'aval de la voie MAPK, probablement à l'origine des différents éléments phénotypiques dominés par des anomalies de la croissance cellulaire. Des études à partir de fibroblastes cutanés de patients ont montré une augmentation de la prolifération cellulaire induite par des facteurs de croissance pouvant expliquer les hypertrophies d'organes souvent constatées et la prédisposition aux tumeurs [1]. Les anomalies de développement retrouvées dans le syndrome de Costello sont causées par des mutations gain de fonction moins fortes que dans la pathologie tumorale acquise. Un petit nombre d'individus ont des mutations affectant d'autres acides aminés par exemple p.T58I et p.A146V conduisant à un phénotype atténué [31, 83].

Des mutations plus rares de *HRAS* p.K117R et p.A146T affectant une portion différente de la protéine sont observées chez certains patients [57, 83]. Les analyses fonctionnelles ont montré que le mutant K117R avait une activité GTPase intrinsèque mais également en réponse aux GAPs normale. Cependant, le taux de dissociation nucléotidique est augmenté ce qui entraîne une nette augmentation de la forme active liée au GTP du fait de la concentration intracellulaire plus importante de GTP [84].

3.5.4 Influence de l'origine parentale des mutations *HRAS* dans le syndrome de Costello

La mutation du gène *HRAS* dans le syndrome de Costello est une mutation germinale *de novo* touchant dans la majorité des cas le codon Glycine en position 12 ou 13. Les mutations hétérozygotes provoquant une activation constitutive de protéines surviennent souvent au niveau de la lignée germinale paternelle faisant évoquer une accumulation d'erreurs de réplication dans les mitoses des cellules germinales masculines. Un lien avec un âge paternel avancé (38-43 ans) est retrouvé dans le syndrome de Costello : ceci résulte de la survenue de néo-mutations lors de la synthèse de l'ADN, mécanisme d'autant plus probable que le nombre de divisions cellulaires est grand et donc que l'âge paternel est élevé (allèle paternel retrouvé dans 25 familles sur 27) [1, 57, 83, 85, 86].

Cet âge paternel avancé (5,1 ans de plus que l'âge moyen de paternité pour la même année de naissance [83] suggère une origine germinale paternelle de la mutation [13] et a amené l'équipe de Sol-Church *et al* à étudier l'origine parentale de la mutation de *HRAS* en cause dans ce syndrome à l'aide de marqueurs polymorphes. Dans cette étude [87], une mutation *HRAS* était mise en évidence chez 42 patients et sur 16 familles informatives, 14 patients portait la mutation causale sur le chromosome paternel. Même si on ne mettait pas en évidence une origine exclusivement paternelle, ces résultats montrent une différence statistiquement significative de probabilité de survenue de la mutation entre les deux lignées germinales avec un biais paternel. Ceci serait lié à une méthylation plus importante dans la spermatogonie que dans l'ovogonie conduisant à un plus haut degré de mutation sur le dinucléotides CpG. Or dans le syndrome de Costello le degré de méthylation joue certainement un rôle important car la mutation la plus fréquente pG12S résulte de la substitution d'une guanine par une adénine sur un site CpG.

3.5.5 Mosaïcisme germinale et somatique

Le mosaïcisme germinale est défini par la présence d'une double population de cellules germinales, certaines étant porteuses d'une mutation, d'autres étant sauvages. Par définition, le parent porteur d'une mutation germinale en mosaïque peut la transmettre à sa descendance. Si cette mutation est absente des cellules somatiques, la maladie ne s'exprimera pas chez le parent porteur mais pourra être transmise à sa descendance. Si cette mutation est présente

dans les cellules somatiques, on parle alors de mosaïcisme somatique. La mutation survient plus tôt dans l'embryogénèse dans le mosaïcisme germinale. Avant la découverte des mutations de *HRAS*, Bodkin *et al* avaient suspecté un mosaïcisme somatique chez le père d'un enfant présentant un syndrome de Costello [88]. Le père avait en effet des antécédents de difficultés alimentaires, des anomalies des cheveux et de la peau et des papillomes nasaux. Trois cas de mosaïcisme somatique avéré avec syndrome de Costello ont été décrits. La première patiente [89] présentait un phénotype atténué de syndrome de Costello, la recherche de mutation de *HRAS* dans l'ADN des leucocytes sanguins était négative mais on retrouvait la mutation p.G12S dans l'ADN des cellules issues de frottis de la muqueuse buccale. La mutation était présente sur 20 à 30% des allèles cellulaires. Un cas de transmission paternelle a été décrit en 2009 par Sol-Church *et al*. L'enfant était un jeune homme de 21 ans chez qui le diagnostic de syndrome de Costello a été posé dans la petite enfance. Son père présentait des traits atténués de syndrome de Costello. La même mutation hétérozygote p.G12S de *HRAS* était retrouvée chez le fils et en mosaïque chez le père (7-8% des allèles) témoignant donc d'une transmission de la mutation du père à son fils atteint de syndrome de Costello avec un mosaïcisme paternel pour la mutation de *HRAS*. Le troisième cas a été décrit par Girisha *et al* en 2011 [90] chez un enfant présentant une mosaïque somatique pour la mutation p.G12S de *HRAS* avec une hyperlaxité cutanée inhabituelle.

Comme nous le verrons par la suite le mosaïcisme est à l'origine de variabilités phénotypiques pouvant rendre le diagnostic clinique difficile et souligne l'importance de l'étude génétique chez les patients avec un phénotype atypique. Ces notions sont également importantes notamment pour le conseil génétique.

3.5.6 Corrélation génotype/phénotype

Il existe des variabilités phénotypiques dans le syndrome de Costello. Ces variabilités paraissent liées au type de mutation de *HRAS* retrouvée ou à la mise en évidence d'un mosaïcisme. Les données des principales études récentes sont résumées dans le tableau 1 [1, 24, 25, 57, 83, 85].

3.5.6.1 Mutations des codons 12 et 13

L'étude des corrélations génotype/phénotype est limitée par la dominance des 2 mutations p.G12S et p.G12A retrouvées respectivement chez 81% et 7% des individus atteints de syndrome de Costello [86]. La mutation la plus fréquemment retrouvée pG12S serait associée

à un phénotype « typique » généralement homogène [83] de syndrome de Costello comme décrit ci-dessus. Une étude récente a été réalisée sur le phénotype de 12 patients avec mutation p.G13C [91]. Les effets phénotypiques de cette mutation semblent être qualitativement similaires à ceux résultant de la mutation p.G12S mais sont moins sévères concernant le retard de croissance staturo-pondéral et probablement la nécessité de recours à une nutrition entérale. Le visage paraît être moins grossier, la dysmorphie faciale est moins marquée et le retard mental plus léger. Les lésions papillomateuses sont moins fréquentes chez ces patients

De manière générale, seul un petit nombre de malades ont une mutation n'affectant pas les acides aminés 12 ou 13 du gène. Ces patients ont un phénotype inhabituel, habituellement plus sévère que celui associé à la mutation c.34G>A (p.G12S) [57]. Enfin, Lo et al ont décrit 2 mutations rares de *HRAS* (c.35G>A, p.G12D et c.34G>T, p.G12C) à l'origine d'un phénotype inhabituel et sévère associant hypoglycémie néonatale profonde, anomalies rénales, cardiomyopathies sévères précoces, anomalies pulmonaires et des voies aériennes supérieures, épanchements pleuraux et péricardiques, ascite chyleuse, et lymphangiectasies pulmonaires [92].

Les corrélations génotypes/phénotypes sont cependant difficiles à établir de manière formelle concernant ces mutations rares étant donné le trop petit nombre de patients atteints.

3.5.6.2 Mutations des autres codons

Peu d'études font état de la corrélation entre les mutations de *HRAS* ne touchant pas les codons 12 et 13 et les traits phénotypiques du syndrome de Costello qui en résultent. Ceci est lié à la fréquence beaucoup moins importante de ces mutations ne permettant pas non plus d'études sur un grand nombre de patients. Il s'agit essentiellement de description de cas cliniques isolés qui tendent à montrer qu'il existe bien des variabilités phénotypiques dépendantes du type de mutation. Denayer *et al* ont décrit un patient avec mutation c.350A>G (p.K117R), soit une substitution lysine par arginine en position 117, présentant un phénotype identique à celui des patients avec mutation p.G12S avec cependant des anomalies craniofaciales moins marquées [84]. Kerr *et al* avaient décrit antérieurement un patient avec la même mutation mais des traits phénotypiques inhabituels (microretrognathisme, plis palmaires et plantaires moins marqués, comportement autistique) [57]. Les patients présentant

une mutation de *HRAS* sur un autre codon que le 12 et 13 auraient un phénotype atténué : Gripp *et al* ont décrit deux patients présentant chacun un syndrome de Costello avec pour l'un une mutation au codon 58 c.173C>T sur l'exon 3 (p.T58I) entraînant la substitution d'une thréonine par une isoleucine et pour l'autre une mutation sur l'exon 4 c.437C>T (p.A146V) entraînant la substitution d'une alanine par une valine. Ces deux patients avaient un faciès moins grossier, des plis palmaires et plantaires peu marqués et ne présentaient pas de lésions papillomateuses, ni de déviation ulnaire des poignets et des doigts [31]. Très récemment une nouvelle mutation a été mise en évidence chez 2 patients avec phénotype de syndrome de Costello [93]. Il s'agit d'une duplication de l'acide glutamique en position 37 sur l'exon 2 (p.E37dup) le génotypage parental ne retrouvait pas la mutation confirmant le caractère *de novo*. Cette mutation entraîne une activation de la voie de signalisation Ras/MAPK par la stimulation via des facteurs de croissance de la voie de signalisation Mek-erk et PI3K-AKT. Cette mutation entraîne une augmentation de la dissociation GDP/GTP, une baisse de l'activité intrinsèque GTPase et une résistance à la neurofibromine 1 GTPase-activating protein (GAP). Les affinités de liaison de la protéine mutante sont diminuées entraînant une inefficacité de liaison aux protéines effectrices et ainsi malgré une prédominance de la protéine mutée sous forme active liée au GTP, une faible hyperactivation de la voie de signalisation en aval. Malgré cette faible hyperactivation en rapport avec la mutation p.E37dup il existe une traduction phénotypique qui serait donc liée à une balance entre une profonde insensibilité aux GAPs et l'inefficacité de liaison aux protéines effectrices. Les traits phénotypiques associés à cette duplication étaient sensiblement identiques à ceux retrouvés dans le phénotype « classique » mais avec des anomalies musculo-squelettiques moins importantes.

3.5.6.3 Phénotype des mutations en mosaïque

Un phénotype inhabituel est constaté chez les patients porteurs de la mutation *HRAS* en mosaïque. Ces patients peuvent avoir des traits atténués de syndrome de Costello pouvant faire évoquer d'autres syndromes avec anomalies génétiques en mosaïque. Ainsi, on peut par exemple retrouver des anomalies cutanées (hyper et hypo-pigmentations) et phanériennes irrégulières localisées à des endroits bien délimités [89]. Dans le cas décrit par Sol-church *et al* [86] le père porteur de la mutation p.G12S en mosaïque avait des antécédents de difficultés alimentaires dans la petite enfance, une hyperkératose palmo-plantaire unilatérale, des

papillomes péri-anaux unilatéraux également ainsi que des cheveux frisés et une hyperpigmentation cutanée à certains endroits uniquement. Par ailleurs il n'avait pas d'anomalies cardiaques.

Il est cependant à noter que les mutations en mosaïque peuvent être responsables de traits phénotypiques plus sévères comme dans le cas décrit par Girisha *et al* où l'enfant présentait un mosaïcisme somatique pour la mutation p.G12S avec un cutis laxa très marqué, une hyperlaxité des téguments et un aspect excessivement plissé de la peau sur tout le corps. En plus de ce caractère atypique non retrouvé dans le phénotype habituel du syndrome de Costello, il présentait les traits phénotypiques typiques avec une sévérité accentuée.

3.5.6.4 Corrélations génotype/prédisposition aux tumeurs

D'après l'étude de Kerr *et al* en 2006 [57] la mutation p.G12A (la deuxième plus fréquente) serait corrélée à une prédisposition plus importante aux tumeurs (4/7 ou 57%) comparée à la mutation pG12S (4/65 ou 7%). Cependant, il s'agit de données hypothétique le nombre de patients étant très réduit.

	Costello (mutation <i>HRAS</i>)
Fréquence (nombre patients)	88% (147)
Cardiopathie	26%(31/117)
Sténose pulmonaire	23% (11/48)
HCM	51% (60/118)
Arythmie	35% (42/118)
Macrosomie	88% (36/41)
Macrocéphalie	82% (37/45)
Hypoglycémie	20% (14/70)
Difficultés à grossir	100% (122/122)
Retard statural	100% (118/118)
Retard développement	100% (118/118)
Convulsions	15% (7/45)
Anomalies SNC	27% (32/111)
Anomalies oculaires	86% (28/33)
Nystagmus	41% (17/41)
Tumeurs solides	14% (17/119)
Peau capitonnée	100% (118/118)
Faciès épais	100% (118/118)
Papillomes	60% (68/116)

Tableau 1 : Corrélation phénotype/génotype dans le syndrome de Costello

3.6 Physiopathologie des manifestations cliniques

La physiopathologie des manifestations cliniques est encore incomplètement comprise. Les mutations du gène *HRAS* entraînent une augmentation de la prolifération cellulaire. L'étude d'échantillons tissulaires de patients atteints de syndrome de Costello a mis en évidence des anomalies qualitatives des fibres élastiques entraînant un assemblage défectueux de la trame du tissu élastique [39]. Ces constatations ont orienté les études physiopathologiques sur la recherche de défauts d'élastogénèse.

3.6.1 Déficit fonctionnel de l'Elastin-Binding-Protein (EBP)

Les fibres élastiques dans les tissus conjonctifs et la paroi des vaisseaux sont faites de polymères de tropoélastine (ELN) entourés d'un assemblage de microfibrilles correspondant à des glycoprotéines. Hinek *et al* [94, 95] ont montré que le taux de production d'EBP (tropoelastin-binding protein) qui est une protéine chaperonne de 67 Kd empêchant l'agrégation intracellulaire et la dégradation prématurée de la tropoélastine, était identique dans les cellules des patients avec syndrome de Costello et dans les cellules des personnes indemnes. Mais les fibroblastes de patients porteurs du syndrome de Costello perdent rapidement cette EBP dans un milieu conditionné. Or les études immunohistochimiques mettent en évidence une accumulation de chondroïtines-6-sulfates liées aux protéoglycanes suggérant que la disparition de l'EBP des fibroblastes dans le syndrome de Costello serait liée au contact entre cette protéine et l'accumulation des chondroïtines sulfates. Cette conclusion était fondée sur des observations antérieures que la liaison de galactosucres (comme les chondroïtines sulfates ou les dermatanes sulfates) au domaine galactoelectin d'EBP entraînait des modifications structurales de cette protéine à l'origine d'une dissociation de celle-ci des membranes cellulaires et d'une perte d'affinité pour la tropoélastine. De plus, l'addition de galactosucres exogènes (chondroïtines sulfates et dermatanes sulfates) à des cultures de fibroblastes normaux entraîne une déplétion d'EBP et l'interruption de la production de fibres élastiques. Le défaut de production des fibres extracellulaires entraînerait une nette diminution du taux d'élastine insoluble dans les tissus des patients atteints de syndrome de Costello. Des études ont montré que l'ARNm de la tropoélastine était exprimé tôt au cours du développement et les fibres élastiques sont présentes dès les stades précoces de la morphogénèse. Les tissus élastiques auraient un rôle important dans le développement embryonnaire [96] ce qui pourrait expliquer les traits phénotypiques précoces des patients atteints. Les fibroblastes du syndrome de Costello, qui sont incapables d'assemblage normal

des fibres élastiques auraient par contre un taux de prolifération beaucoup plus important que la normale. Ceci serait dû à la diminution du taux d'élastine insoluble qui exerce normalement un rôle de modulation négative des signaux mitogènes et régule ainsi la prolifération cellulaire.

En résumé, la disparition d'EBP à la surface des cellules, dépendante de l'accumulation des chondroïtines sulfates, empêche le recyclage et interrompt la sécrétion de la tropoélastine et perturbe l'assemblage extracellulaire normal des fibres élastiques. La diminution du taux d'élastine insoluble qui en découle entraîne une augmentation de la prolifération cellulaire et conduit au développement des traits phénotypiques cardinaux du syndrome de Costello. Par ailleurs, Hinek *et al* ont montré récemment un déséquilibre dans la sulfation des chondroïtines sulfates avec une diminution du taux de chondroïtine-4-sulfates et une augmentation du taux de chondroïtines-6-sulfates par rapport aux cellules de patients indemnes. Des similarités phénotypiques ont été observées entre le syndrome de Costello et une souris porteuse de mutations hétérozygotes du gène *Chondroitin-4-sulfotransferase-1 (C4st-1)* [97]. Le signal oncogénique de HRAS entraîne une régulation négative directe de l'expression du gène *C4st-1* et inhibe la synthèse de chondroïtines-4-sulfates dans les fibroblastes des patients atteints de syndrome de Costello. La balance déséquilibrée entre le taux de chondroïtines-4-sulfates et le taux de chondroïtines-6-sulfates, à l'origine de l'accumulation de chondroïtines-6-sulfates et de la déplétion en chondroïtines-4-sulfates, paraît donc être un point clé expliquant les manifestations phénotypiques. De plus, cette même équipe a analysé la région régulatrice aux environs du site de départ transcriptionnel du locus *C4ST-1*, et ont identifié une délétion hétérozygote hautement associée au syndrome de Costello. Cet élément régulateur délété stimule normalement la transcription du gène *C4ST-1* et le polymorphisme observé chez les patients Costello pourrait jouer un rôle important dans la prédisposition à ce syndrome et la sévérité des manifestations cliniques.

3.6.2 Régulation de l'expression des chémokines par la tropoélastine dans les fibroblastes

D'autres études ont montré une sécrétion défectueuse par les fibroblastes de tropoélastine (ELN), précurseur monomérique de l'élastine insoluble dans le syndrome de Costello et une réduction de l'expression du gène codant pour ELN [98]. Tatano *et al* ont mené récemment une étude montrant pour la première fois la régulation positive des cytokines et chémokines inducteurs de prolifération et la régulation négative de la production de collagène et de

protéoglycanes par les fibroblastes dans le syndrome de Costello [99]. Cette étude était réalisée sur des cultures de fibroblastes dermiques d'un patient japonais atteint du syndrome de Costello. Une biopsie cutanée réalisée chez ce patient au niveau de lésions kératosiques et papillomateuses palmaires montrait en microscopie électronique une baisse quantitative de l'élastine et l'analyse moléculaire de culture de fibroblastes dermiques montrait une réduction de l'ARNm de l'élastine suggérant une diminution de la production d'élastine à ce niveau [98]. Tatano *et al* ont mis en évidence une régulation positive et donc un excès de synthèse de cytokines et de chemokines incluant Gro- α , Gro- β , Gro- γ , IL-8, MCP-1 et IL-1 β .

Gro- α , Gro- β et Gro- γ sont des chémokines appartenant à la famille des oncogènes régulateurs de croissance (growth-regulated oncogènes = Gro). IL-8 est impliqué dans l'angiogénèse tumorale et métastatique et a une structure très similaire à celle des chémokines Gro.

MCP-1 est une des chémokines de la famille C-C et est un chémoattracteur potentiel des monocytes/macrophages impliqué non seulement dans la migration de ces cellules mais aussi dans la prolifération musculaire de la paroi vasculaire. Cette étude tend à prouver que ces chémokines produites et sécrétées de manière dérégulée par les fibroblastes dans le syndrome de Costello stimulent la prolifération cellulaire dans les systèmes autocrine et paracrine pouvant être au moins en partie à l'origine des symptômes cardiovasculaires et de la tumorigénèse.

D'un autre côté était mise en évidence une régulation négative de la production des composants de la matrice extracellulaire comme le collagène et les protéoglycanes [99]. Ils mettaient notamment en évidence une diminution quantitative de la protéine collagène 1A1 (COL1A) intervenant dans la synthèse de la matrice extracellulaire via la fibrillogénèse du collagène. La régulation négative de ces gènes entrainerait donc une fibrillogénèse défectueuse du collagène.

Il y aurait par ailleurs une régulation positive de la production d'IL1 β au niveau des fibroblastes due à une faible expression de l'ARNm ELN. Cette surproduction d'IL1 β serait réversible avec l'introduction d'ADN d'un gène *ELN* non défectueux [99]. Le défaut d'expression d'ELN serait donc responsable de la régulation positive avec surexpression d'IL1 β suivie de l'induction d'expression des protéines Gro et de MCP-1 et de la régulation négative de l'expression de COL1A1, ICAM-1 et PGE synthase 2 dans les fibroblastes à

l'origine de l'élastogénèse défectueuse et des traits phénotypiques du syndrome de Costello.

Les Agrecan et Versican sont de larges protéoglycanes contenant des chaînes de chondroïtines sulfates qui interagissent avec les hyaluronanes et s'associent ainsi à la surface de nombreuses cellules [100]. Versican interagit avec la fibrillin-1 et les microfibrilles (fibulin-1 et-2) via son domaine lectin-like et participe à la formation du tissu conjonctif cutané. Dans le syndrome de Costello un défaut d'expression des Agrecan et des Versican a été mise en évidence qui entrainerait non seulement une élastogénèse défectueuse mais aussi une dérégulation de la prolifération cellulaire. Hinek *et al* rapportaient par ailleurs que la surexpression de l'isoforme V3 du protéoglycane versican, qui ne possède pas de domaine de liaison aux chondroïtines sulfates, rétablit dans les fibroblastes de Costello une élastogénèse et une prolifération cellulaire normales [95]. V3 pourrait agir en se liant à la surface cellulaire à la place des isoformes de versican contenant des chondroïtines sulfates (par un mécanisme de compétition). Ainsi, la restauration d'une élastogénèse normale serait due à la disparition des chondroïtines sulfates de la surface cellulaire par ce mécanisme de compétition entraînant une restauration d'EBP à la surface des cellules et en conséquence une normalisation de la synthèse de tropoélastine.

3.6.3 Prolongement du signal Phosphatidylinositol-3-OH Kinase (PI3K) en réponse à l'Epidermal Growth Factor causé par les mutations de *HRAS*

Rosenberger *et al* ont montré une phosphorylation normale à l'état basal de MEK et ERK dans les fibroblastes du syndrome de Costello mais augmentée après stimulation par l'Epidermal Growth Factor (EGF) ainsi qu'une phosphorylation d'AKT accrue à l'état basal [101]. La voie de signalisation PI3K/AKT est une voie de signalisation située à la convergence des récepteurs tyrosine kinase, tels EGFR et IGFR, et de la voie RAS/MAPK (figure 14). La forme de HRAS liée au GTP activerait PI3K entraînant une phosphorylation de la sérine/thréonine kinase AKT [102]. L'étude de Rosenberger *et al* [101] tend à montrer que les mutations hétérozygotes de *HRAS* dans les fibroblastes du syndrome de Costello auraient un effet prédominant sur la voie de signalisation dépendant de PI3K par un prolongement du signal d'activation de la voie d'aval ligand-dépendant en réponse à l'EGF. Une altération de la voie de signalisation PI3K-AKT pourrait donc être à l'origine de manifestations phénotypiques du syndrome de Costello en conséquence d'une réponse

cellulaire défectueuse aux facteurs de croissance plutôt qu'à une activation constitutive de la voie de signalisation en aval de HRAS.

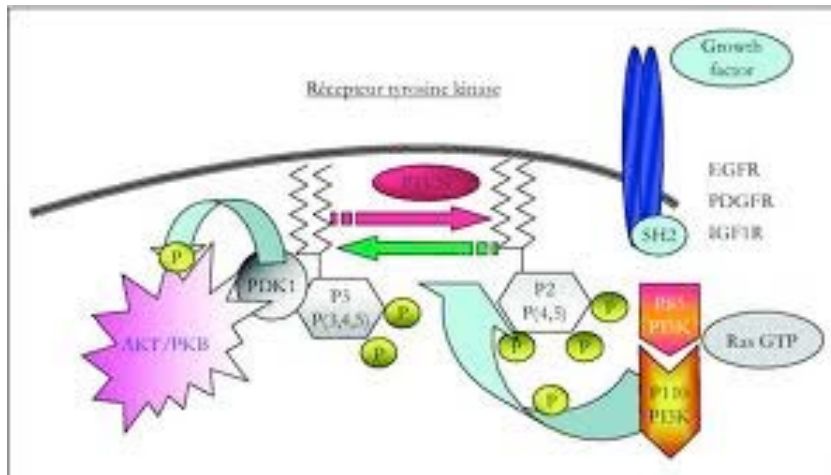


Figure 14. Voie PI3-kinase/Akt : voie de signalisation située à la convergence des récepteurs tyrosine kinase, tels EGFR et IGFR, et voie RAS [103]

Par ailleurs, la voie de signalisation PI3K/AKT régule des mécanismes centraux pour la cellule cancéreuse comme l'apoptose, la réparation de l'ADN, le cycle cellulaire et l'angiogenèse (figure 15). Cette voie de signalisation joue donc un rôle important dans la tumorigénèse médiée par RAS. Ceci est démontré par la mise en évidence d'une activation constitutive d'AKT dans les lignées cellulaires de rhabdomyosarcomes [104]. Cette dérégulation de la voie RAS pourrait expliquer la prédisposition aux tumeurs malignes (et notamment aux rhabdomyosarcomes) des patients atteints de syndrome de Costello.

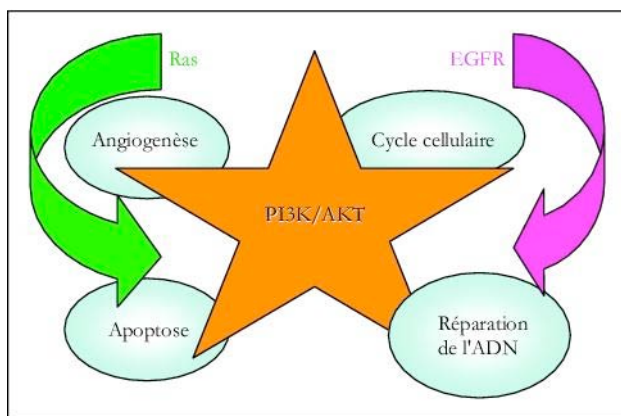


Figure 15. Fonctions de la voie de signalisation PI3K/Akt régulation des mécanismes centraux pour la cellule cancéreuse [103]

En conclusion, les mutations de *HRAS* auraient plusieurs conséquences sur les cellules et notamment les fibroblastes dans le syndrome de Costello pouvant expliquer les manifestations cliniques.

- Tout d'abord (1) la perte d'EBP à la surface cellulaire des fibroblastes due à l'accumulation de chondroïtines sulfates entraînant un défaut de recyclage de cette tropoélastine chaperonne, (2) une sécrétion défectueuse de tropoélastine insoluble, (3) une élastogénèse anormale et (4) une augmentation de la prolifération cellulaire.
- Ensuite, une surexpression de cytokines et chémokines inductrices de prolifération cellulaire et en conséquences un défaut de synthèse des composants de la matrice extracellulaire par les fibroblastes.
- Enfin, un prolongement du signal d'activation de la voie PI3K/AKT en réponse à l'EGF.

Cependant, toutes ces hypothèses physiopathologiques sont encore incomplètement élucidées et nécessitent d'être précisées par des études ultérieures.

3.7 Pronostic, évolution et qualité de vie

Peu d'études sur un grand nombre de patients font état de données statistiques concernant le pronostic et l'évolution des patients atteints de syndrome de Costello. L'espérance de vie est

conditionnée par les complications cardio-vasculaires, les troubles du rythme paroxystiques peuvent être à l'origine de morts subites et les cardiomyopathies hypertrophiques sévères peuvent évoluer vers une insuffisance cardiaque rapidement évolutive. La prédisposition aux tumeurs joue également un rôle dans le pronostic, l'évolution et l'espérance de vie de ces patients.

Concernant la qualité de vie, une étude a été réalisée par Hopkins *et al* chez des adultes présentant un syndrome de Costello âgés de 16 ans et plus afin d'évaluer la qualité de vie à l'aide de 2 questionnaires l'un d'auto-évaluation et l'autre d'hétéro-évaluation [105]. Ces questionnaires avaient pour but d'évaluer la façon dont les patients se perçoivent, perçoivent leur vie, leurs relations à autrui, leur indépendance pour les activités de la vie courante (se nourrir, préparer un repas, gérer un budget...) ou pour prendre des décisions personnelles, leur capacité à exercer des hobbies, à s'intégrer dans un réseau social et à entretenir des relations interhumaines. La majorité des patients réalisaient un large éventail d'activités « basiques » de la vie courante sans ou avec une aide minime (utiliser la salle de bain, se brosser les dents) mais nécessitaient une aide ou étaient incapables de réaliser des activités plus évoluées comme préparer un repas ou gérer un budget. Cependant la plupart des individus s'avéraient très actifs et motivés concernant la pratique de hobbies et la participation à des activités récréatives au sein d'un groupe ainsi que pour les activités « technologiques » comme l'utilisation d'un ordinateur, d'une télévision ou du téléphone. L'un des points important altérant la qualité de vie est la confrontation au regard d'autrui pour les adultes dans la vie active, socialement intégrés au sein d'une communauté qui sont parfois victimes de réactions négatives, désobligeantes engendrées par leur retard mental ou leur apparence physique.

Finalement, ces patients demeurent dans la plupart des cas incapables de vivre de manière indépendante en raison du retard mental compromettant leur sécurité et vivent ainsi dans leur famille mais il est important de favoriser au maximum l'indépendance au sein du foyer et de stimuler les patients pour la réalisation des activités de vie courante qu'ils sont capables de réaliser seuls afin d'améliorer la sociabilisation, la communication et l'autonomie.

3.8 Prise en charge thérapeutique

3.8.1 Thérapeutiques actuelles

Il n'existe pas encore de traitement spécifique des pathologies de la voie Ras/MAPK. La prise en charge est donc celle des complications s'intégrant au sein d'une prise en charge globale, multidisciplinaire qu'impose une maladie génétique rare.

La plupart des patients ont besoin dans la petite enfance d'une nutrition par sonde nasogastrique ou gastrostomie en raison des troubles de la déglutition.

Les sténoses du pylore sont traitées chirurgicalement.

Les anomalies cardiaques sont traitées de la même manière que dans la population générale et la chirurgie est parfois utilisée pour traiter les cardiomyopathies sévères. Le port d'un bracelet médical d'alerte est recommandé pour les patients avec cardiopathies sévères.

Les anomalies musculo-squelettiques sont traitées par séances de kinésithérapie et par chirurgie dans les cas sévères.

En cas de crises d'épilepsie, une cause doit être recherchée et traitée (hydrocéphalie, hypoglycémie, hypocortisolémie,...).

Sur le plan cognitif, les patients doivent bénéficier d'une prise en charge précoce avec des programmes d'intervention et des stratégies d'apprentissage individualisées. Le retard et les limitations de langage doivent être pris en charge précocement avec des thérapies appropriées et plus tard avec un plan d'éducation adapté. L'apprentissage d'autres moyens de communication doit être envisagé en cas de retard sévère de langage (langage des signes)

Le traitement par hormone de croissance doit être réservé aux patients avec un déficit prouvé en raison de ses effets anabolisant sur le myocarde et de la fréquence des cardiomyopathies hypertrophiques chez ces patients.

Il existe peu d'études sur le traitement des manifestations dermatologiques. Les papillomes peuvent être le siège d'irritations et d'inflammation dans certaines régions du corps. Les papillomes faciaux récurrents seraient traités avec succès par cryothérapie.

3.8.2 Thérapeutiques futures

Les découvertes physiopathologiques récentes permettent d'orienter la recherche vers d'éventuelles thérapeutiques futures. La démonstration par Hinek *et al* [97] de la régulation positive de C4ST-1, de la restauration de la production normale des fibres élastiques et de la normalisation de la prolifération cellulaire par le transforming growth factor beta (TGF-beta) dans les cellules de patients porteurs de syndrome de Costello ouvre la voie à une possibilité thérapeutique par TGF-beta. Un effet bénéfique similaire sur l'élastogénèse et la prolifération cellulaire a été observé après exposition aux chondroïtinases ABC (enzyme entraînant la dégradation des chondroïtines sulfates) et après transduction d'ADN codant pour le Versican V3 (protéoglycane avec faible proportion de chondroïtines sulfates) dans les fibroblastes Costello entraînant une perte de chondroïtines sulfates à la surface des cellules par un mécanisme de compétition avec les autres isoformes de versican et un rétablissement d'EBP à ce niveau.

Par ailleurs, Hinek *et al* ont montré également que l'exposition de cultures de fibroblastes de patients atteints de syndrome de Costello aux sels de manganèse et à une hyperthermie modérée (39-40°C) inhibait la production de protéoglycanes contenant des chondroïtines-6-sulfates et coïncidait avec une restauration d'EBP à la surface cellulaire. Ces résultats encouragent le développement de nouvelles méthodes thérapeutiques basées sur une hyperthermie systémique modérée qui pourrait favoriser l'assemblage des fibres élastiques cutanées chez les nouveaux-nés affectés.

L'équipe de Kieran *et al* [97] a soulevé l'intérêt d'orienter les recherches vers une potentielle utilité des inhibiteurs de farnesyltransferases (FTIs). Les petites protéines qui permettent l'association de Ras (et de nombreuses autres molécules) à la membrane cellulaire font partie du groupe farnesyl. Elles séquestrent la protéine sur la membrane cellulaire par des enzymes appelées farnesyltransferase. Les FTIs ont une activité anti-tumorale sur des modèles tumoraux de souris transgéniques et sur de multiples modèles de xénogreffes tumorales humaines exprimant une mutation de Ras. Les FTIs ont été développés pour agir contre l'oncogène Ras et pourraient par conséquent avoir une utilité potentielle dans le syndrome de Costello.

Enfin, Tatano *et al* [97] ont suggéré un potentiel effet bénéfique d'une thérapie génique par

transfert de gène *ELN* normal qui pourrait prévenir la synthèse de chémokines et cytokines impliquées dans la progression des lésions du syndrome de Costello.

3.9 Surveillance et suivi des patients

La surveillance des patients atteints de syndrome de Costello n'est pas standardisée mais un suivi régulier sur plusieurs plans est indispensable.

3.9.1 Surveillance néonatale

En période néonatale, le risque d'hypoglycémie étant élevé, une surveillance glycémique rapprochée doit être mise en place en cas de suspicion clinique précoce. Dans les jours qui suivent la naissance les troubles de la déglutition peuvent apparaître et nécessiter le recours à une nutrition entérale ou parentérale.

Enfin il faut être attentif aux signes cliniques évoquant une sténose du pylore (vomissements en jet, abondants, post prandiaux tardifs) nécessitant une prise en charge chirurgicale.

3.9.2 Surveillance cardio-vasculaire

Sur le plan cardio-vasculaire, l'étude récente de Lin *et al* [52] a permis de proposer un protocole de suivi des patients atteints de syndrome de Costello. Une évaluation cardiologique complète chez un spécialiste doit être réalisée dès le diagnostic porté. La présence ou non d'une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) est importante pour le suivi.

En cas de CMH précoce, une évaluation rapprochée doit être réalisée les 2 premières années de vie dans l'hypothèse d'une CMH rapidement progressive pouvant être à l'origine de complications sévères (la fréquence dépend de la sévérité de l'hypertrophie) ensuite une évaluation annuelle est réalisée jusqu'à la puberté ou une stratification du risque est effectuée permettant de guider la fréquence et les modalités de surveillance ultérieures.

La survenue plus tardive de CMH est souvent asymptomatique mais peut aussi entraîner des complications.

En l'absence de CMH à l'évaluation initiale une réévaluation est faite 2 à 3 ans plus tard puis une évaluation annuelle durant la puberté avec stratification du risque.

La survenue d'une tachycardie fœtale nécessite une surveillance par Holter-ECG en période néonatale [27]. La présence de troubles du rythme cardiaques ou d'anomalies cardiaques

congénitales impose une surveillance régulière dont les modalités dépendent du type et de la sévérité.

Ainsi, en raison du risque de mort subite associé aux CMH et de la survenue potentielle d'autres anomalies cardio-vasculaires tardives, une surveillance cardiologique régulière doit donc être réalisée à vie même chez la minorité des patients indemnes d'anomalies cardio-vasculaires [52]. Le rythme et les modalités de surveillance dépendent des anomalies retrouvées initialement. Les familles des malades et les médecins traitants doivent être informés du risque de collapsus cardio-vasculaire brutal chez ces patients, les épisodes de troubles du rythme étant une cause majeure de décès même sans anomalie cardiaque structurale sous jacente.

3.9.3 Surveillance du risque tumoral

En raison de la prédisposition aux tumeurs associée au syndrome de Costello et d'une amélioration du pronostic quand la prise en charge est précoce, une surveillance doit être mise en place dans ce cadre.

Un premier protocole associant échographie abdomino-pelvienne et recherche d'hématurie et de métabolites des catécholamines urinaires a été proposé par Gripp *et al* en 2002 [20]. Cependant une étude ultérieure de Gripp *et al* en 2004 montrant une augmentation du taux de métabolites des catécholamines urinaires chez des patients atteints de syndrome de Costello sans tumeur identifiable rendait compte de l'inutilité de cet examen [106]. Gripp *et al* proposaient donc finalement en 2005 un protocole de surveillance basé sur une échographie abdomino-pelvienne tous les 3 à 6 mois jusqu'à l'âge de 8-10 ans à la recherche d'un rhabdomyosarcome et une analyse d'urine à la recherche d'une hématurie tous les ans à partir de 10 ans pour rechercher un cancer de vessie [64]. Malgré cette approche paraclinique de surveillance, le plus important reste la surveillance clinique et donc l'information et la sensibilisation des familles et des intervenants médicaux et paramédicaux des patients à cette prédisposition pour la détection précoce des tumeurs.

3.9.4 Surveillance des anomalies osseuses

L'ostéoporose étant fréquente chez les jeunes adultes atteints de syndrome de Costello [33] une ostéodensitométrie osseuse de référence est recommandée avec un suivi dépendant des résultats initiaux.

2. LES MALADIES DE LA VOIE DE SIGNALISATION RAS OU « RASOPATHIES »

Des mutations germinales constitutives de gènes codant pour les molécules impliquées dans la voie Ras/MAPK sont retrouvées dans le syndrome de Noonan et les syndromes apparentés (Figure 16). Ainsi il a été proposé de regrouper l'ensemble de ces syndromes sous le nom de « syndromes Neuro-Cardio-Facio-Cutanés » (NCFC) [107]

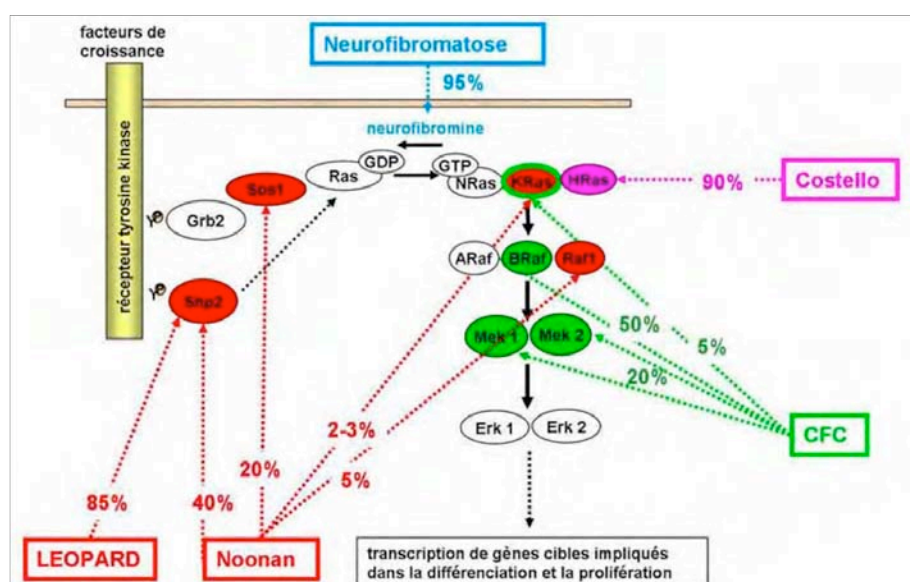


Figure 16 : Les anomalies constitutives des molécules impliquées dans la voie Ras/MAPK à l'origine des syndromes Neuro-Cardio-Facio-Cutanés

4.1 Difficultés nosologiques et émergence du concept de « syndrome neuro-cardio-facio-cutané »

La classification nosologique des syndromes NCFC englobant le syndrome de Noonan (NS), le syndrome L.E.O.P.A.R.D (LS) le syndrome de Costello, la neurofibromatose de type 1 (NF1) et le syndrome cardio-facio-cutané (CFC) continue à être discutée. Les distinctions phénotypiques entre les différents syndromes peuvent être très ténues. Les signes distinctifs sont plus marqués et caractéristiques dans la petite enfance pour le syndrome de Noonan alors qu'ils deviennent pathognomoniques avec l'avance en âge pour les patients porteurs du syndrome LEOPARD (surdité, troubles de la conduction et lentiginose), pour les patients porteurs du syndrome de Costello (retard mental, difficultés alimentaires majeures, anomalies cutanéo-phanériennes, anomalies orthopédiques des membres inférieurs, déviation cubitale des mains, cutis laxa, tachyarythmie) et pour les patients présentant le syndrome CFC (incidence accrue des retards de développement psychomoteur, intellectuel, de croissance et hyperkératose, hypotrichose). Cette perception clinique couplée aux connaissances des gènes de la voie RAS permet de considérer une continuité moléculaire entre ces syndromes [108, 109]. Ainsi, le concept de syndromes « neuro-cardio-facio-cutané » a été utilisé afin de regrouper sous un même terme les patients aux manifestations syndromiques incombant à une modification sur un des éléments de la voie RAS et de décrire les connaissances intégrées des cohortes de patients au phénotype similaire. De manière générale, les mutations responsables des syndromes Neuro-Cardio-Facio-Cutanés semblent être de type gain de fonction c'est-à-dire qu'elles conduisent à une activation de la voie Ras/MAPK supérieure à la normale.

4.2 Le syndrome de Noonan (NS)

4.2.1 Définition et génétique

Le syndrome de Noonan est une maladie génétique autosomique dominante affectant 1/1000 à 1/2500 nouveaux-nés environ. A l'heure actuelle, 7 gènes principaux harborant des mutations hétérozygotes germinales ont été identifiés comme potentiellement responsables de ce syndrome [110] : *PTPN11*, *KRAS*, *SOS1*, *RAF1*, *BRAF* et *MEK1* (*MAP2K1*) et *MEK2* (*MAP2K2*) codant pour des éléments de la voie de signalisation Ras/MAPK. Le g ne le plus fréquemment impliqué est *PTPN11* localisé en 12q24 (environ la moitié des cas). La protéine cod e par ce gène est SHP2, une protéine tyrosine phosphatase composée de 2 domaines N-

terminal et C-terminal SH2 et un domaine catalytique protéique tyrosine phosphatase (PTP). La fonction catalytique de la protéine est inhibée par le blocage des interactions entre les domaines N-SH2 et PTP [111]. La majorité des mutations faux-sens de *PTPN11* en cause dans le syndrome de Noonan se trouve au niveau des résidus impliqués dans ces interactions entre les domaines N-SH2 et PTP. Les mutations dans cette région interfèrent avec la stabilité de la forme inactive de la protéine catalytique de SHP2 entraînant un défaut dans le passage de la forme conformationnelle active à la forme inactive entraînant une activation excessive de la voie de signalisation d'aval [112].

Les mutations faux-sens de *SOS1* sont les secondes plus fréquentes dans le syndrome de Noonan (approximativement 13% des cas) [113, 114]. *SOS1* est localisé en 2p22-p21 et code pour la protéine Ras-GEF qui est responsable de la conversion de Raf de la forme inactive liée au GDP à la forme active liée au GTP. La majorité des mutations faux-sens touchant *SOS1* est localisée sur les codons codant pour des résidus responsables de la stabilisation de la protéine dans sa forme inactive. Ces mutations interrompent l'activité inhibitrice de RasGEF *SOS1* entraînant un gain de fonction de *SOS1* et une augmentation de la forme active de Ras elle-même responsable d'une stimulation de la voie Ras/MAPK d'aval.

Les mutations de *KRAS* concernent 2% des individus atteints de syndrome de Noonan [115]. Ce gène code pour 2 variants d'épissage *KRASA* et *KRASB*. Ces mutations activent la voie Ras/MAPK par deux mécanismes réduisant l'activité GTPase intrinsèque et l'activité GTPase médiée par les GAP [115, 116]. Les mutations induisent l'augmentation de la forme active de *KRAS* liée au GTP entraînant une activation incontrôlée de la voie Ras/MAPK.

Les mutations de *RAF1* peuvent également être en cause [117]. Le gène *RAF1* code pour la protéine raf1 une sérine/thréonine kinase qui est un des effecteurs d'aval de Ras. La majorité des mutations de *RAF1* associées au syndrome de Noonan se produisent sur 2 régions. La première contient le résidu Sérine 259 qui permet l'auto-inhibition de Raf1. L'expression de ces mutants entraîne, par rapport à la forme sauvage, une augmentation de l'activité kinase, de manière basale et sous stimulation par EGF responsable d'une activation constitutive de Mek et de Erk plus forte [117]. La deuxième région se trouve au niveau du segment d'activation de raf1. L'expression de ces mutants entraîne, par rapport à la forme sauvage, une diminution de l'activité kinase de Raf et par conséquent de l'activation de Erk.

Les mutations des gènes *BRAF*, *MEK1*, *MEK2* sont plus anecdotiques et peuvent être à

l'origine d'un phénotype de NS. Ces 3 gènes sont majoritairement associés au phénotype du syndrome CFC [113].

4.2.2 Phénotype

Les patients atteints de syndrome de Noonan ont une dysmorphie crânio-faciale avec un faciès caractéristique (ptosis, hypertélorisme oculaire, oreilles basses implantées avec rotation postérieure, un faciès « en triangle inversé » large au niveau des tempes avec un petit menton et un cou court et large). Cette dysmorphie évolue cependant au cours du temps, généralement plus marquée dans l'enfance qu'à l'âge adulte. On retrouve également un retard statural, des anomalies cardiaques (sténose pulmonaire, cardiopathies hypertrophiques, communications inter-atriales ou inter-ventriculaires) des troubles hématologiques (anomalies de la coagulation et ecchymoses), des dysplasies lymphatiques, des anomalies squelettiques et orthopédiques (déformations thoraciques à type de pectus carinatum et de pectus excavatum, cubitus valgus), souvent une surdité (mutations *PTPN11*) une cryptorchidie et enfin un degré variable de retard mental [118]. Les anomalies dermatologiques ne sont pas décrites de manière courante dans le syndrome de Noonan contrairement au syndrome Cardio-facio-cutané et au syndrome LEOPARD qui seront détaillés par la suite. Par contre on retrouve, comme dans le syndrome de Costello, une prédisposition aux tumeurs associée au syndrome de Noonan. L'étude de Kratz *et al* [72] parue en 2011 recensait sur 1051 syndromes de Noonan, 8 neuroblastomes, 8 leucémies aiguës lymphoblastiques, 6 gliomes de bas grade, 6 rhabdomyosarcomes portant l'incidence des cancers dans le syndrome de Noonan à 4%.

4.3 Le syndrome L.E.O.P.A.R.D (LS)

4.3.1 Définition et génétique

Le syndrome L.E.O.P.A.R.D (LS) est une maladie génétique rare autosomique dominante avec un phénotype très proche de celui du syndrome de Noonan. Cet acronyme définit les caractéristiques cliniques des patients qui présentent des **L**entigines multiples, des troubles de la conduction **E**lectrocardiographiques, un hypertélorisme **O**culaire, une sténose valvulaire **P**ulmonaire des **A**nomalies génitales, un **R**etard de croissance et une « **D**eafness »-surdité neurosensorielle. Les gènes mutés dans le syndrome L.E.O.P.A.R.D sont les mêmes que dans le syndrome de Noonan à savoir *PTPN11* [119, 120] et *RAF1* [121]. Les mutations les plus fréquentes touchent le gène *PTPN11*, se situent sur les exons 7, 12 et 13 et affectent des acides aminés sur le domaine catalytique PTP entraînant une réduction de l'activité

catalytique de SHP2 [122] ce qui contraste avec les mutations de *PTPN11* associées au syndrome de Noonan qui entraînent un gain de fonction de SHP2. La raison pour laquelle des mutations gain de fonction (syndrome de Noonan) et perte de fonction (LS) du même gène peuvent être responsables de phénotypes similaires est à ce jour obscur. Cependant il a récemment été proposé que l'activité catalytique résiduelle du mutant SHP2 dans le LS soit suffisante pour entraîner un phénotype « gain de fonction like » dû à la dérégulation de la protéine responsable d'une activation de la voie Ras/MAPK durant le développement [123].

4.3.2 Phénotype

Le phénotype du LS est proche de celui du syndrome de Noonan hormis les atteintes cutanées non retrouvées dans le syndrome de Noonan [124]. Pour poser le diagnostic de LS chez un patient, celui-ci doit présenter des lentigines multiples et au moins deux des signes cliniques suivants : troubles de la conduction cardiaque, des symptômes cardiaques, une surdité, des troubles endocriniens, neurologiques ou psychiatriques, un retard de croissance, une dysmorphie crânio-faciale et des anomalies squelettiques. En l'absence de lentigines, un patient doit alors présenter 3 signes cliniques parmi ceux répertoriés ci-dessus et avoir un apparenté du premier degré porteur de signes du syndrome [125]. La dysmorphie faciale est essentiellement caractérisée par un hypertélorisme oculaire, un ptosis et une implantation basse des oreilles. Les anomalies cardiaques peuvent être multiples (cardiopathie hypertrophique, sténose valvulaire pulmonaire, prolapsus valvulaire mitral et moins souvent des anomalies septales). La cryptorchidie bilatérale est retrouvée chez 50% des patients et on peut également retrouver des hypoplasies génitales. Chez la femme, le retard pubertaire et les ovaires hypoplasiques sont fréquents.

Sur le plan dermatologique, les lentigines multiples sont très caractéristiques, elles peuvent être congénitales mais apparaissent souvent vers l'âge de 4-5 ans et se multiplient au cours de la puberté [126]. Ces lésions se présentent sous la forme de macules planes de couleur brun-noir que l'on peut retrouver sur l'ensemble du revêtement cutané mais prédominant souvent sur la face, le cou et la partie supérieure du tronc. On retrouve également des taches café au lait (« large dark café-noir spots ») présentes seules ou associées aux lentigines [127].

4.4 Le syndrome Cardio-facio-cutané (CFC)

4.4.1 Définition et génétique

Le syndrome Cardio-facio-cutané est rare et présente de nombreux traits phénotypiques communs avec le syndrome de Costello et le syndrome de Noonan. Quatre gènes codant pour des protéines de la voie Ras/MAPK sont impliqués : *BRAF* [128], *MAP2K1*, *MAP2K2* [128] et *KRAS* [129].

Les mutations hétérozygotes de *BRAF* (gène localisé en 7q34) sont retrouvées chez environ 75% des patients atteints de CFC. *BRAF* est une protéine sérine/thréonine kinase et également un des effecteurs direct de Ras. La majorité des mutations de *BRAF* se trouvent sur l'exon 6 au niveau d'un domaine riche en cystéine (p.Q257R) et au niveau des exons 11, 12, 14, 15 sur le domaine protéine kinase. Plus rarement des mutations au niveau de la boucle riche en glycine, du domaine catalytique ou du segment d'activation sont retrouvées. Les analyses fonctionnelles in vitro des mutations de *BRAF* ont montré que la plupart conduisent à une augmentation de l'activité kinase de la protéine mais un petit nombre de protéines mutantes ont cependant une activité kinase défectueuse [128, 129]. L'expression des mutants activateurs de *BRAF* dans les cultures cellulaires entraîne une activation de Erk1/2 et l'activation du facteur de transcription Elk situé en aval, alors que l'expression des mutants perte de fonction ont un effet opposé [130, 108]

Environ 20% des patients CFC présentent des mutations faux-sens hétérozygotes des gènes *MAP2K1* (MEK1) et *MAP2K2* (MEK2) localisés respectivement en 15q22 et 19p13.3 [130]. Les mutations de *MEK1* sont deux fois plus fréquentes que les mutations de *MEK2*. Ces mutations sont préférentiellement localisées dans la région régulatrice et la région adjacente N-terminale du domaine catalytique. MEK1 et MEK2 sont des thréonine/tyrosine kinases qui activent ERK1 et ERK2. Ces mutations sont de type gain de fonction.

4.4.2 Phénotype

4.4.2.1 Manifestations dermatologiques

Les manifestations cutanées sont un point clé pour différencier le CFC des autres RASopathies. Elles sont présentes chez tous les individus atteints et si certaines sont également retrouvées dans le syndrome de Costello, d'autres sont plus spécifiques permettant parfois de distinguer ces deux syndromes qui partagent de nombreux traits phénotypiques communs.

Siegel et al ont très récemment mené une étude sur une cohorte de 61 patients présentant un CFC confirmé par la présence de mutations sur *BRAF*, *MAP2K1*, *MAP2K2* ou *KRAS* [131].

L'une des caractéristiques importante est la présence de nombreux naevi mélanocytaires se développant souvent tard dans l'adolescence. Le nombre de patients CFC ayant plus de 100 naevi mélanocytaires entre 14 et 18 ans semble beaucoup plus important que dans la population générale (36% contre 5,4%) [132]. Ces naevi sont retrouvés sur toute la surface corporelle sans prédilection pour les zones photoexposées.

Par ailleurs, Terao *et al* [133] ont décrit un patient avec CFC et mutation de *MAP2K2* (p.Y134H) présentant de multiples lésions pigmentées planes de coloration brune à noire correspondant histologiquement à des lentigos simplex en association à de nombreux naevi. Des fibroblastes provenant de lésions biopsiées chez ce même patient (naevus mélanocytaire et lentigo simplex) ont été mis en culture en présence d'Epidermal Growth Factor et Terao *et al* [133] mettaient en évidence une phosphorylation prolongée de ERK par rapport aux fibroblastes cutanés d'un volontaire sain. L'hyperactivation de la voie Ras/MAPK conséquence de la phosphorylation prolongée de ERK serait donc à l'origine des manifestations dermatologiques.

Les kératoses pilaires sur la face et les extrémités sont retrouvées chez 80% des patients [131] et l'ulérythème ophryogène chez la majorité des patients (papules kératosiques inflammatoires du visage prédominant au front et pouvant évoluer vers des cicatrices disgracieuses, une atrophie et une alopecie). L'étude histologique des kératoses pilaires met en évidence une dilatation folliculaire avec des bouchons de kératine et un infiltrat inflammatoire non spécifique autour du follicule. Au niveau des lésions d'ulérythème ophryogène une inflammation chronique intense de la peau avec disparition des follicules est

constatée. L'hyperkératose palmo-plantaire est également un aspect important de ce syndrome et se développe surtout au niveau des zones d'appui.

Dans la cohorte de Siegel *et al* [131] l'incidence des hémangiomes infantiles (26%) est plus importante que celle de la population générale (5%) [134]. L'évolution naturelle de ces hémangiomes chez les patients CFC est la même que dans la population générale caractérisée par une phase de croissance durant les 1ers mois de vie puis une phase d'involution lente. La fréquence des hémangiomes infantiles ne semble pas être accrue dans les autres Rasopathies.

Les papillomes ne semblent pas être un trait phénotypique cutané du CFC. De rares papillomes étaient rapportés dans la cohorte de Siegel *et al* mais les lésions étaient assez hétérogènes et ne semblaient pas similaires à celles observées dans le syndrome de Costello [131]. Trois patients avaient des lésions isolées localisées pour deux d'entre eux sur les jambes et pour un sur le nez mais ces lésions paraissaient être des verrues vulgaires. Un seul individu avait des papillomes péri-anaux mais semblant plutôt correspondre à des papules pseudo-verruqueuses dans le cadre d'une dermite des langes bien distinctes des papillomes observés dans le syndrome de Costello.

Les lésions papillomateuses semblent donc être un trait phénotypique important pour distinguer le CFC du syndrome de Costello.

L'hyperpigmentation cutanée et l'excès de plis palmaires et plantaires sont classiquement décrits dans le syndrome de Costello mais peuvent également être observés dans le CFC [108].

Les cheveux frisés ou ondulés sont rapportés chez 93% des patients [131] avec un aspect clairsemé au niveau des tempes dans 59% des cas. Une lenteur de pousse au niveau du scalp était notée chez 43% des patients et seulement 5% d'entre eux avaient des cheveux épais. Les sourcils étaient rares ou absents et normaux dans seulement 8% des cas.

D'autres traits phénotypiques plus anecdotiques sont décrits comme des taches café au lait mais jamais plus de 2 réalisant un aspect important pour le diagnostic différentiel avec la neurofibromatose de type 1. Par ailleurs la moitié des patients de la cohorte de Siegel *et al* rapportaient une odeur corporelle forte, une pousse rapide des ongles et une xérose généralisée. Des aspects ichtyosiformes avec une xérose cutanée majeure et une lichenification des faces d'extension des membres réalisant un tableau proche d'une dermatite atopique

sévère ont également été décrits [135].

L'évolution des manifestations dermatologiques a été étudiée grâce à un suivi de 20 ans de quelques patients atteints de CFC et tend à montrer que les kératoses pilaires et la xérose généralisée s'amendent avec le temps permettant aux cheveux une meilleure pousse au niveau du scalp tandis que l'hyperkératose palmo-plantaire et le lymphoedème ont plutôt tendance à s'accroître. Aucune transformation maligne ou complication au niveau des naevi mélanocytaires n'a été rapportée à ce jour [136].

4.4.2.2 Autres traits phénotypiques

Le CFC est caractérisé par un faciès particulier associant un front haut, un aspect de constriction bitemporale, une chute des fentes palpébrales, un petit nez avec une racine nasale large et déprimée, un hypertélorisme, l'absence de sourcils, des oreilles basses implantées à angulation postérieure et une macrocéphalie. Cette dysmorphie faciale présente des similarités avec celle observée chez les enfants atteints de syndrome de Noonan particulièrement avant l'âge de 5-6 ans [114]. Le retard mental, en général modéré à sévère, est retrouvé chez tous les patients et les anomalies cardiaques congénitales chez 84% d'entre eux dans une série de 56 patients [108]. On note également des difficultés d'alimentation, des troubles de la déglutition et de la succion en période néonatale nécessitant souvent une nutrition entérale. A noter enfin la fréquence des anomalies oculaires : en plus des anomalies faciales oculo-palpébrales, on observe souvent un nystagmus, un strabisme ou un déficit visuel [136]

4.5 La neurofibromatose de type 1 (NF1) et le syndrome de Legius (ou syndrome « NF1-like »)

4.5.1 La neurofibromatose de type 1 (NF1)

La NF1 est une maladie autosomique dominante affectant environ 1/3000 naissances. Le diagnostic clinique de cette affection est fondé sur la présence d'au moins deux critères parmi les suivants (1) au moins 6 taches café au lait de plus de 5 mm de diamètre avant la puberté et au moins 15 mm de diamètre après la puberté, (2) au moins 2 neurofibromes de n'importe quel type ou 1 neurofibrome plexiforme, (3) aspect moucheté (éphélides) de la peau dans les plis axillaires ou inguinaux, (4) 2 nodules iriens de Lisch (hamartomes iriens) ou plus, (5) gliome des voies optiques (6) dysplasie osseuse, (7) diagnostic de NF1 chez un apparenté au premier degré.

Par ailleurs, ces patients peuvent avoir un faciès « Noonan like », des altérations neurocognitives modérées et ont une prédisposition au développement de certains cancers.

La NF1 est liée à une mutation germinale du gène *NF1* localisée en 17q11.2 137, la moitié survenant *de novo*. Ce gène code pour la neurofibromine 1. La plupart des mutations de *NF1* (90-95%) sont des mutations intragéniques, les mutations restantes (5-10%) sont des microdélétions contenant le gène *NF1* et les gènes contigus [138]. Les mutations faux-sens de *NF1* sont responsables d'une perte de fonction de la GAP entraînant une réduction de l'activité GTPase de Ras et par conséquent une augmentation de la forme active de Ras liée au GTP et une activation de la voie Ras/MAPK.

4.5.2 Le syndrome de Legius ou syndrome « NF1-like »

Le syndrome de Legius est une maladie autosomique dominante d'individualisation récente [139] qui partage de nombreux traits phénotypiques avec la neurofibromatose de type 1. Les individus atteints peuvent avoir des taches café au lait, des éphélides inguinales et axillaires, un déficit neurocognitif léger et une macrocéphalie ainsi que pour certains, un faciès « Noonan-like ». Cependant les traits phénotypiques retrouvés dans la NF1 tels que les neurofibromes, les nodules iriens de Lisch et les tumeurs du système nerveux central ne sont pas retrouvés dans le syndrome de Legius. Le syndrome de Legius est lié à des mutations hétérozygotes du gène *SPRED1* [139]. *SPRED1* code pour la protéine SPRED1 qui appartient à la famille des SPROUTY/SPRED protéines. SPRED1 est un régulateur négatif de Ras et inhibe la phosphorylation de Raf [81]. Les mutations de *SPRED* associées au syndrome de Legius sont responsables du clivage de la protéine entraînant une perte de fonction de SPRED1 et par conséquent, une activation de signal d'aval de la voie Ras/MAPK.

4.6 Les autres anomalies génétiques de la voie de signalisation Ras/MAPK

4.6.1 *RASA1* et le syndrome malformations capillaires et malformations artério-veineuses (capillary malformation-arteriovenous malformation, CM-AVM)

Le syndrome CM-AVM est une maladie autosomique dominante caractérisée par des malformations capillaires multifocales qui peuvent être associées à des malformations et des fistules artérioveineuses [140]. Ces malformations peuvent survenir dans de nombreux tissus incluant la peau, les muscles, les os et des organes internes comme le cerveau et le cœur. Ce syndrome est associé à des mutations inactivatrices du gène *RASA1* qui code pour

p120RasGAP [141]. Des mutations de *RASA1* ont également été associées au syndrome de Parkes Weber (associant des flushs cutanés en rapport avec de multiples microfistules) et aux malformations de la veine de Galien [142]. Les mutations inactivatrices de *RASA1* sont responsables d'une diminution de l'hydrolyse de Ras lié au GTP et donc d'une activation de la voie Ras/MAPK. Les patients CM-AVM ne semblent pas à risque de développer des tumeurs, mais des mutations somatiques de *RASA1* ont été retrouvées dans des carcinomes basocellulaires [143].

4.6.2 *NRAS* et le syndrome autoimmun lymphoprolifératif

Le syndrome autoimmun lymphoprolifératif (*autoimmune lymphoproliferative syndrome*, ALPS) est caractérisé par une anomalie de l'apoptose des lymphocytes, une accumulation de lymphocytes non malins et une augmentation du risque de développer des hémopathies malignes [144]. La plupart des cas d'ALPS sont liés à des mutations au niveau de la voie CD95 et entraînent une anomalie de l'apoptose médiée par le récepteur Fas extrinsèque [144]. Cependant, récemment, une mutation germinale de *NRAS*, non impliquée dans la voie CD95, a été identifiée chez un patient présentant un ALPS [144]. Cette mutation est responsable d'une stabilisation de la forme active de Ras liée au GTP entraînant une activation de la voie Ras/MAPK. L'augmentation de la phosphorylation de Erk inhibe l'expression d'une protéine stimulant l'apoptose (*BCL-2-interacting mediator of cell death*, BIN) dans les lymphocytes, inhibant ainsi l'apoptose mitochondriale intrinsèque [144]. Contrairement aux mutations de *HRAS* et *KRAS*, les mutations activatrices de *NRAS* ne sont pas associées à des anomalies du développement soulignant les fonctions différentes de ces isoformes.

4.6.3 *SOS1* et la fibromatose gingivale héréditaire

La fibromatose gingivale héréditaire (*hereditary gingival fibromatosis*, HGF) est caractérisée par une fibrose progressive et bénigne de la gencive kératinisée. Il s'agit d'une maladie génétique hétérogène avec une transmission qui peut être autosomique dominante ou récessive. Une mutation par insertion du gène *SOS1* a été identifiée dans une forme autosomique dominante [145]. Cette insertion est responsable d'un décalage du cadre de lecture qui entraîne l'apparition de 22 nouveaux acides aminés avant un codon stop prématuré ce qui abolit 4 domaines de liaison SH3 riches en proline impliqués dans la liaison à Grb2 [145]. Les études fonctionnelles ont montré que la protéine tronquée, qui est localisée à la membrane en l'absence de stimulation par un facteur de croissance, active Ras et la voie

Ras/MAPK. Contrairement aux mutations de *SOS1* retrouvées dans le syndrome de Noonan, ces mutations associées à HGF ne sont pas associées à des anomalies du développement.

4.7 Chevauchement entre les différents syndromes

Comme nous l'avons vu, les différentes RASopathies partagent de nombreux traits phénotypiques communs (anomalies ectodermiques, retard mental, retard de croissance et cardiopathies) rendant parfois le diagnostic clinique difficile particulièrement dans l'enfance. On parle alors de « chevauchement » entre les différents syndromes.

Bien que certains traits phénotypiques paraissent être liés à la mutation d'un gène spécifique, il n'existe pas de règle simple pour distinguer le CFC du syndrome de Costello ou le CFC du syndrome de Noonan. D'ailleurs, antérieurement, le CFC était considéré comme un variant sévère du NS.

Cependant, quelques signes cliniques sont très utiles pour différencier ces 3 entités cliniques [109]. Les cheveux et sourcils clairsemés, les kératoses folliculaires, l'ulérythème ophryogène, l'hyperkératose palmo-plantaire des points d'appui caractérisent le CFC ; tandis que l'excès de plis palmaires et plantaires, les troubles de la pigmentation cutanée, les papillomes, la déviation ulnaire des mains et la dystrophie unguéale sont plutôt caractéristiques du syndrome de Costello.

Qualitativement, la dysmorphie faciale est globalement similaire dans les 3 syndromes mais les patients CFC ont un faciès plus large que les patients NS. La bouche des patients avec syndrome de Costello est plus large avec des lèvres plus épaisses ; l'aspect « grossier » du visage est retrouvé dans le CFC et dans le syndrome de Costello.

Les anomalies cardiaques congénitales sont retrouvées dans les 3 syndromes. L'incidence des anomalies cardiaques congénitales et des cardiopathies hypertrophiques est la même dans le CFC et le syndrome de Costello. Les arythmies cardiaques graves sont retrouvées chez 1/3 des patients avec syndrome de Costello alors qu'elles sont rares dans le syndrome de Noonan et le CFC.

Dans l'enfance, les difficultés alimentaires et les troubles de la déglutition sont plus fréquents et sévères dans le CFC et le syndrome de Costello que dans le NS.

Le syndrome de Costello et le CFC sont associés à un retard mental plus sévère que dans le

NS. Le syndrome de Costello est associé à une prédisposition aux tumeurs plus importante que le syndrome de Noonan et il ne semble pas exister cette prédisposition dans le CFC.

Par ailleurs, certains patients NF1 présentent des caractéristiques de NS et un syndrome appelé « neurofibromatosis-Noonan syndrome » a même été décrit comme une entité clinique à part [146]. Toutefois, on retrouvait chez quasiment tous les patients présentant ce syndrome une mutation du gène *NF1* [146] en faisant plutôt un variant phénotypique de NF1.

La distinction entre ces différents syndromes a été facilitée par les découvertes moléculaires récentes. Différentes mutations touchant des gènes impliqués dans la voie Ras/MAPK correspondent à chaque entité clinique mais comme nous l'avons vu, il existe des variabilités phénotypiques selon le type de mutation au sein d'un même syndrome. La découverte de ces mutations a permis de revoir le diagnostic clinique porté chez certains patients et de se rendre compte d'erreurs diagnostiques tant les similitudes sont parfois trompeuses. Dans une série comprenant 40 patients CFC, 20 patients avec syndrome de Costello sans mutation *HRAS* et 70 patients avec syndrome de Noonan sans mutation de *PTPN11* ou *SOS1*, des analyses moléculaires à la recherche de mutations de *KRAS*, *BRAF*, *MEK1*, *MEK2*, *PTPN11*, et *HRAS* ont été réalisées après le diagnostic clinique établi [109]. Cette étude montrait une mutation de *BRAF*, *KRAS*, ou *MEK1* chez 70% des patients initialement diagnostiqués syndrome de Costello sans mutation *HRAS* alors que la mutation *HRAS* n'était pas retrouvée chez des patients diagnostiqués initialement CFC. Ceci souligne le caractère clinique très proche de ces 2 syndromes au point que la distinction est parfois impossible sans analyse moléculaire surtout chez les jeunes enfants. Par ailleurs, cette étude tendait à montrer que les mutations de *BRAF* au niveau du domaine riche en cystéine seraient associées à un phénotype plus proche de celui du syndrome de Costello. Les mutations de *KRAS* dans le CFC entraîneraient moins de manifestations dermatologiques [115, 129] et les mutations de *KRAS* dans le NS seraient à l'origine de phénotypes variés allant d'un syndrome de Noonan atténué à des traits phénotypiques marqués et sévères avec dans certains cas des traits caractéristiques de CFC et de syndrome de Costello [147, 148]. Les patients NS avec mutation de *SOS1* auraient des anomalies ectodermiques avec absence de cils et de sourcils et une peau ichtyosique faisant évoquer des traits phénotypiques de CFC alors que les anomalies cutanées et phanériennes sont généralement absentes en cas de SN associé à une mutation *PTPN11*.

D'autre part, l'équipe de Tartaglia a rapporté l'implication de mutations du gène *SHOC2* chez moins de 5% de patients porteurs du syndrome de Noonan ou du syndrome CFC. Le

phénotype des patients identifiés porteurs d'une mutation de *SHOC2* semble être commun à ces deux syndromes. Une atteinte particulière des cheveux est notée : les cheveux sont épars, de croissance lente, tombant facilement correspondant au « loose anagen hair ». Le gène *SHOC2* code pour une protéine composée presque exclusivement de résidus riches en leucine et qui interviendrait soit en parallèle, soit juste en amont de RAF dans l'activation de la voie RAS [128].

5.DISCUSION :ORIGINALITÉ DU CAS :EFFICACITÉ DU TRAITEMENT DES LÉSIONS DERMATOLOGIQUES PAR ACITRETINE

Nous rapportons un cas typique de syndrome de Costello avec de nombreuses manifestations dermatologiques invalidantes qui ont pu être nettement améliorées par un traitement kératolytique systémique (acitrétine). Même si les lésions dermatologiques retrouvées dans le syndrome de Costello sont bénignes, elles sont parfois affichantes et leur prise en charge est importante en raison de la gêne esthétique occasionnée qui peut perturber la qualité de vie. Par ailleurs, ces symptômes cutanés peuvent avoir des répercussions fonctionnelles comme les lésions de kératodermie palmo-plantaire qui peuvent occasionner des troubles proprioceptifs. Alors qu'il existe une prise en charge standardisée des troubles hormonaux ou concernant la prédisposition aux tumeurs, aucun consensus thérapeutique n'existe et aucune étude n'a été réalisée jusqu'à maintenant concernant la prise en charge des manifestations cutanées chez ces patients.

R. était essentiellement gêné dans sa vie sociale par des lésions d'acanthosis nigricans et de kératodermie palmo-plantaire jaunâtre et malodorante occasionnant notamment des commentaires désobligeants de la part des autres enfants et ainsi une appréhension du milieu scolaire. Or comme nous l'avons vu antérieurement, l'entourage qu'il soit familial ou extra-familial joue un rôle essentiel de stimulation intellectuelle et de développement chez ces patients ayant un retard mental. De plus, l'hyperémotivité observée chez les enfants et les adolescents atteints de ce syndrome [63] accentue certainement l'altération de la qualité de vie pouvant générer ou aggraver des troubles anxio-dépressifs auxquels ils sont sujets.

Les topiques à l'urée avaient eu initialement un effet bénéfique sur les lésions d'acanthosis

nigricans mais un effet discret sur la kératodermie palmo-plantaire ; le caractère jaunâtre et malodorant n'étant que très partiellement amélioré. Par analogie aux kératodermies palmo-plantaires et aux troubles de la kératinisation, nous avons donc décidé d'instaurer un traitement par acitrétine à faibles doses afin d'améliorer les lésions palmo-plantaires et pour agir sur le caractère jaunâtre et malodorant à l'origine du retentissement social. Par ailleurs l'intérêt de ce traitement était également de faciliter l'observance thérapeutique chez un patient présentant un retard mental avec déficit intellectuel et chez qui l'observance des traitements topiques était aléatoire. Ce traitement s'est révélé non seulement efficace mais bien toléré à faibles doses tant sur le plan clinique que biologique.

Les rétinoïdes régulent la croissance, la prolifération et l'apoptose cellulaire. Ils exercent leur action biologique et pharmacologique en influant sur la transcription de gènes cibles après liaison à des récepteurs nucléaires spécifiques (récepteurs nucléaires de l'acide rétinoïque, RNR) liés eux mêmes à des fragments d'ADN. L'effet de la liaison du ligand au RNR sur le gène cible est variable : activation ou répression. L'action régulatrice sur le gène cible peut être directe ou indirecte et plus de 500 gènes sont considérés comme des cibles de régulation par les RNR [149]. Un nombre significatif de ces gènes code pour la synthèse de protéines impliquées dans la prolifération ou la différenciation cellulaire (protéines de transport, proto-oncogènes, protéines impliquées dans l'apoptose, facteurs de croissance) ; or nous avons vu que les manifestations cliniques du syndrome de Costello sont liées à une hyperprolifération cellulaire faisant intervenir également des facteurs de croissance comme l'Epidermal Growth Factor (EGF). Les rétinoïdes seraient donc efficaces par leur action anti-proliférative sur l'EGF.

Cette observation est originale car aucun cas de syndrome de Costello dont les manifestations dermatologiques ont été traitées par acitrétine n'est à ce jour rapporté dans la littérature. Etant donné le petit nombre de patients atteints de ce syndrome, il serait difficile de réaliser une étude prospective, comparative d'évaluation d'efficacité thérapeutique mais l'utilisation d'acitrétine mérite d'être retenue pour traiter ces lésions dermatologiques parfois affichantes et responsables d'une altération de la qualité de vie.

Notre observation est également originale car ce patient présentait une puberté précoce ce qui a rarement été décrit dans la littérature (un cas sur une série de 43 patients) [57]. Le syndrome de Costello est généralement associé à des retards pubertaires.

Cette observation souligne par ailleurs l'importance des lésions dermatologiques et le rôle que peut jouer le dermatologue dans la découverte de pathologies avec anomalies du développement et notamment les maladies génétiquement déterminées. Comme nous l'avons vu, dans les RASopathies, il existe d'importantes variabilités phénotypiques et parfois des phénotypes très atténués pour lesquels le diagnostic est porté tardivement. Ces syndromes sont associés à des manifestations cutanées nombreuses et variées. Ces lésions dermatologiques, même si elles ne sont pas spécifiques, peuvent être un élément déterminant du diagnostic positif et différentiel. Un cas de syndrome de Costello découvert chez une patiente de 15 ans lors d'une consultation en dermatologie est d'ailleurs signalé dans la littérature [40]. Elle présentait des papillomes périanaux, vulvaires et des régions naso-labiales associés à des lésions d'acanthosis nigricans et un aspect palmo-plantaire jaunâtre avec des zones hyperkératosiques, des ongles fragiles avec des stries longitudinales. Par ailleurs était noté un faciès « grossier » avec une dysmorphie crânio-faciale caractéristique et des anomalies musculo-squelettiques. Ce sont les manifestations dermatologiques qui ont amené les parents à consulter et qui ont fait découvrir le syndrome de Costello.

Avant les découvertes moléculaires permettant de distinguer les différentes RASopathies et notamment le syndrome cardio-facio-cutané, le syndrome de Costello et le syndrome de Noonan, les manifestations cutanées apportaient des arguments en faveur de l'un ou l'autre des syndromes. Par exemple, les nombreux naevi, les lésions de kératoses pilaires, l'ulérythème ophryogène et les hémangiomes infantiles sont caractéristiques du CFC alors que la kératodermie palmo-plantaire jaunâtre et malodorante et les papillomes nasaux, génitaux et péri-anaux ne sont classiquement pas retrouvés dans le CFC et sont des traits phénotypiques du syndrome de Costello. Même à l'ère de la biologie moléculaire permettant souvent de « trancher » entre ces différents syndromes, leur diagnostic reste fondé sur un faisceau d'arguments cliniques, dont les manifestations cutanées, qui ont une place déterminante. C'est également le cas pour différencier le syndrome L.E.O.P.A.R.D du syndrome de Noonan puisque ces 2 pathologies partagent également de nombreux traits phénotypiques communs et que les lentigines multiples et les éphélides des plis inguinaux et axillaires sont un des critères diagnostique du LS.

Finalement, la décortication des données moléculaires concernant le syndrome de Costello, le CFC et le syndrome de Noonan soulève des problèmes nosologiques. Faut-il fonder le diagnostic sur des critères cliniques et accepter l'hétérogénéité génétique comme une

« curiosité » ou doit-on définir ces entités sur des bases moléculaires ? Pour autant, on ne retrouve pas de mutations chez tous les patients testés et le diagnostic moléculaire n'est pas facile à réaliser sur le plan pratique (coût et faisabilité). Il faut donc accepter que 2 patients avec le même phénotype clinique puissent avoir deux diagnostics syndromiques différents et que chaque syndrome défini par une ou des mutations puissent avoir des expressivités très variables et des traits phénotypiques communs avec les autres syndromes. Une définition moléculaire paraît cependant indispensable quand les risques et les complications dépendent du génotype et non pas du phénotype. C'est le cas du syndrome de Costello qui nécessite un protocole de surveillance clinique et paraclinique en raison d'une importante prédisposition aux tumeurs, du risque d'arythmies cardiaques graves et d'anomalies vasculaires liées aux mutations du gène *HRAS*. Pour cela, le diagnostic de syndrome de Costello est uniquement réservé aux patients porteurs de mutations du gène *HRAS*. Ainsi, il a été décidé de modifier le diagnostic clinique de syndrome de Costello sans mutation *HRAS* en CFC [109].

6. CONCLUSION

Notre observation souligne l'importance d'intégrer les manifestations dermatologiques observées dans certains syndromes génétiques rares dans leur contexte et le rôle que peut jouer le dermatologue ; d'une part, pour la prise en charge de lésions parfois gênantes sur le plan esthétique par leur caractère affichant pouvant avoir des conséquences sur les rapports sociaux et donc le développement psychomoteur dont l'amélioration est conditionnée par les stimulations extérieures et l'entourage (famille, milieu scolaire,...) ; d'autre part, pour parfois distinguer les différentes RASopathies, pathologies actuellement au cœur de nombreux travaux de recherche avec les découvertes moléculaires récentes, distinction qui peut être parfois complexe en raison des nombreux chevauchements phénotypiques. Une revue de la littérature a permis de se rendre compte qu'il n'existe aucun traitement ayant fait la preuve d'une quelconque efficacité dans le traitement des manifestations dermatologiques du syndrome de Costello pourtant nombreuses. Nous avons pu montrer à travers cette observation l'efficacité des traitements topiques à l'urée et surtout des thérapeutiques kératolytiques systémiques sur des lésions perturbant la qualité de vie des patients. Par ailleurs, l'usage d'un traitement en une prise par voie orale permet une meilleure observance chez ces personnes présentant dans la très grande majorité des cas un retard mental entravant la compréhension et donc l'observance de l'application de traitements topiques. Les différentes mutations découvertes ces dernières années dans les RASopathies permettent certes de faciliter la différenciation entre les syndromes, nécessaire en raison d'une prise en charge spécifique imposée notamment par la prédisposition aux tumeurs associée au syndrome de Costello. Mais il faut garder à l'esprit que ces maladies génétiques rares restent diagnostiquées en premier lieu par un faisceau d'arguments cliniques, dont font partie les manifestations cutanées, d'autant plus que l'accès au diagnostic moléculaire reste limité par son coût et sa faisabilité dans certains centres hospitaliers.

BIBLIOGRAPHIE

1. Aoki Y, Niihori T, Kawame H et al., *Germline mutations in HRAS proto-oncogene cause Costello syndrome*. Nat Genet. 2005, **37**(10):1038-40.
2. Costello JM., *A new syndrome*. N Z Med J, 1971. **74** :397
3. Costello JM., *A new syndrome: mental subnormality and nasal papillomata*. Aust Paediatr J, 1977. **13**(2):114-8.
4. Martin RA, Jones KL., *Delineation of the Costello syndrome*. Am J Med Genet, 1991. **41**(3):346-9
5. Borochowitz Z, Pavone L, Mazor G et al., *New multiple congenital anomalies: mental retardation syndrome (MCA/MR) with facio-cutaneous-skeletal involvement*. Am J Med Genet, 1992. **43**(4):678-85.
6. Der Kaloustian VM, Moroz B, McIntosh N et al., *Costello syndrome*. Am J Med Genet, 1991. **41**(1):69-73.
7. Izumikawa Y, Naritomi K, Tohma T, et al., *The Costello syndrome: a boy with thick mitral valves and arrhythmias*. Jpn J Hum Genet, 1993. **38**(3):329-34.
8. Lin AE, Grossfeld PD, Hamilton RM, et al., *Further delineation of cardiac abnormalities in Costello syndrome*. Am J Med Genet, 2002. **111**(2):115-29.
9. Fukao T, Sakai S, Shimozawa N, et al., *Life-threatening cardiac involvement throughout life in a case of Costello syndrome*. Clin Genet. 1996. **50**(4):244-7.
10. Moroni I, Bedeschi F, Luksch R et al., *Costello syndrome: a cancer predisposing syndrome?* Clin Dysmorphol, 2000. **9**(4):265-8.
11. Zampino G, Mastroiacovo P, Ricci R et al., *Costello syndrome: further clinical delineation, natural history, genetic definition, and nosology*. Am J Med Genet, 1993. **47**(2):176-83.
12. Borochowitz Z, Pavone L, Mazor G et al., *New multiple congenital anomalies: mental retardation syndrome (MCA/MR) with facio-cutaneous-skeletal involvement*. Am J Med Genet, 1992. **43**(4):678-85.
13. Lurie IW., *Genetics of the Costello syndrome*. Am J Med Genet, 1994. **52**(3):358-9.
14. Van den Bosch T, Van Schoubroeck D, Fryns JP et al., *Prenatal findings in a monozygotic twin pregnancy with Costello syndrome*. Prenat Diagn, 2002. **22**(5):415-7.
15. Czeizel AE, Tímár L. *Hungarian case with Costello syndrome and translocation t(1,22)*. Am J Med Genet, 1995. **57**(3):501-3.

-
16. Franceschini P, Licata D, Di Cara G et al., *Bladder carcinoma in Costello syndrome: report on a patient born to consanguineous parents and review*. Am J Med Genet, 1999. **86**(2):174-9.
 17. Gripp KW, Scott CI Jr, Nicholson L et al., *Second case of bladder carcinoma in a patient with Costello syndrome*. Am J Med Genet, 2000. **90**(3):256-9.
 18. Suri M, Garrett C. *Costello syndrome with acoustic neuroma and cataract. Is the Costello locus linked to neurofibromatosis type 2 on 22q?* Clin Dysmorphol, 1998. **7**(2):149-51.
 19. Kerr B, Eden OB, Dandamudi R et al., *Costello syndrome: two cases with embryonal rhabdomyosarcoma*. J Med Genet, 1998. **35**(12):1036-9.
 20. Gripp KW, Scott CI Jr, Nicholson L et al., *Five additional Costello syndrome patients with rhabdomyosarcoma: proposal for a tumor screening protocol*. Am J Med Genet, 2002. **108**(1):80-7.
 21. Kerr B, Mucchielli ML, Sigaudy S et al., *Is the locus for Costello syndrome on 11p?* J Med Genet, 2003. **40**(6):469-71.
 22. Der Kaloustian VM., *Not a new MCA/MR syndrome but probably Costello syndrome?* Am J Med Genet, 1993. **47**(2):170-1.
 23. Tartaglia M, Cotter PD, Zampino G et al., *Exclusion of PTPN11 mutations in Costello syndrome: further evidence for distinct genetic etiologies for Noonan, cardio-facio-cutaneous and Costello syndromes*. Clin Genet, 2003. **63**(5):423-6.
 24. Estep AL, Tidyman WE, Teitell MA et al., *HRAS mutations in Costello syndrome: detection of constitutional activating mutations in codon 12 and 13 and loss of wild-type allele in malignancy*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(1):8-16.
 25. Gripp KW, Lin AE, Stabley DL et al., *HRAS mutation analysis in Costello syndrome: genotype and phenotype correlation*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(1):1-7.
 26. Fryns JP, Devlieger H, Gewillig M et al., *Polyhydramnios and paroxysmal atrial tachycardia as first clinical signs in Costello syndrome*. Genet Couns, 1996. **7**(3):237-9.
 27. Lin AE, O'Brien B, Demmer LA et al., *Prenatal features of Costello syndrome: ultrasonographic findings and atrial tachycardia*. Prenat Diagn, 2009. **29**(7):682-90.
 28. Smith LP, Podraza J, Proud VK., *Polyhydramnios, fetal overgrowth, and macrocephaly: prenatal ultrasound findings of Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2009. **149A**(4):779-84.
 29. Philip N, Sigaudy S., *Costello syndrome*. J Med Genet, 1998. **35**(3):238-40.
 30. Van Eeghen AM, van Gelderen I, Hennekam RC., *Costello syndrome: report and review*. Am J Med Genet, 1999. **82**(2):187-93.

-
31. Gripp KW, Innes AM, Axelrad ME et al., *Costello syndrome associated with novel germline HRAS mutations: an attenuated phenotype?* Am J Med Genet A, 2008. **146A**(6):683-90.
32. Gripp K, Lin E *Costello Syndrome*. GeneReviews [internet] Pagon RA, Bird TD, Dolan CR et al., editors Seattle (WA) : University of Washington, Seattle ; 1993-.
33. White SM, Graham JM Jr, Kerr B et al., *The adult phenotype in Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2005. **136**(2):128-35.
34. Hennekam RC., *Costello syndrome: an overview*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2003. **117C**(1):42-8.
35. Nguyen V, Buka RL, Roberts BJ et al., *Cutaneous manifestations of Costello syndrome*. Int J Dermatol, 2007. **46**(1):72-6.
36. Torrelo A, López-Avila A, Mediero IG et al., *Costello syndrome*. J Am Acad Dermatol, 1995. **32**(5 Pt 2):904-7.
37. Mori M, Yamagata T, Mori Y et al., *Elastic fiber degeneration in Costello syndrome*. Am J Med Genet, 1996. **61**(4):304-9.
38. Boente MC, Carrero-Valenzuela RD, Frontini MV et al., *Costello syndrome: report of a new case with choanal atresia and fatal outcome*. Eur J Dermatol, 2001. **11**(5):453-7.
39. Vila Torres J, Pineda Marfa M, González Enseñat MA et al., *Pathology of the elastic tissue of the skin in Costello syndrome. An image analysis study using mathematical morphology*. Anal Quant Cytol Histol, 1994. **16**(6):421-9.
40. Nasca MR, Strano L, Musumeci ML et al., *What syndrome is this? Costello syndrome*. Pediatr Dermatol, 2003. **20**(5):447-50.
41. Stein RI, Legault L, Daneman D et al., *Growth hormone deficiency in Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2004. **129A**(2):166-70.
42. Yoshida R, Fukushima Y, Ohashi H et al., *The Costello syndrome: are nasal papillomata essential?* Jpn J Hum Genet, 1993. **38**(4):437-44.
43. Di Rocco M, Gatti R, Gandullia P et al., *Report on two patients with Costello syndrome and sialuria*. Am J Med Genet, 1993. **47**(7):1135-40.
44. Pratesi R, Santos M, Ferrari I., *Costello syndrome in two Brazilian children*. J Med Genet, 1998. **35**(1):54-7.
45. Fryns JP, Vogels A, Haegeman J et al., *Costello syndrome: a postnatal growth retardation syndrome with distinct phenotype*. Genet Couns, 1994. **5**(4):337-43.
46. Philip N, Mancini J., *Costello syndrome and facio-cutaneous-skeletal syndrome*. Am J Med Genet, 1993. **47**(2):174-5.
47. Johnson JP, Golabi M, Norton ME et al., *Costello syndrome: phenotype, natural history, differential diagnosis, and possible cause*. J Pediatr, 1998. **133**(3):441-8.

-
48. Davies SJ, Hughes HE., *Costello syndrome: natural history and differential diagnosis of cutis laxa*. J Med Genet, 1994. **31**(6):486-9.
49. Popa M, Ioan DM, Fryns JP., *Costello syndrome: report of an 8-month-old marasmic boy*. Genet Couns, 1996. **7**(1):27-30.
50. Patton MA, Baraitser M., *Cutis laxa and the Costello syndrome*. J Med Genet, 1993. **30**(7):622.
51. Szalai S, Becker K, Török E., *Costello syndrome with decreased glucose tolerance*. Eur J Dermatol, 1999. **9**(7):533-6.
52. Lin AE, Alexander ME, Colan SD et al., *Clinical, pathological, and molecular analyses of cardiovascular abnormalities in Costello syndrome: A Ras/MAPK pathway syndrome*. Am J Med Genet A, 2011 Feb 22. doi: 10.1002/ajmg.a.33857
53. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, et al., *American College of Cardiology/European Society of Cardiology clinical expert consensus document on hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines*. J Am Coll Cardiol, 2003. **42**(9):1687-713.
54. Dodo H, Gow RM, Hamilton RM et al., *Chaotic atrial rhythm in children*. Am Heart J, 1995. **129**(5):990-5.
55. Wang JN, Wu JM, Tsai YC et al., *Ectopic atrial tachycardia in children*. J Formos Med Assoc, 2000. **99**(10):766-70.
56. Hinek A, Teitell MA, Schoyer L et al., *Myocardial storage of chondroitin sulfate-containing moieties in Costello syndrome patients with severe hypertrophic cardiomyopathy*. Am J Med Genet A, 2005. **133A**(1):1-12.
57. Kerr B, Delrue MA, Sigaudy S et al., *Genotype-phenotype correlation in Costello syndrome: HRAS mutation analysis in 43 cases*. J Med Genet, 2006. **43**(5):401-5.
58. Kawame H, Matsui M, Kurosawa K et al., *Further delineation of the behavioral and neurologic features in Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2003. **118A**(1):8-14.
59. Delrue MA, Chateil JF, Arveiler B et al., *Costello syndrome and neurological abnormalities*. Am J Med Genet A, 2003. **123A**(3):301-5.
60. Fujikawa Y, Sugai K, Fukumizu M et al., *Three cases of Costello syndrome presenting with intractable epilepsy and profound psychomotor retardation/regression*. No To Hattatsu, 2001. **33**(5):430-5.
61. Say B, Güçsavaş M, Morgan H et al., *The Costello syndrome*. Am J Med Genet, 1993. **47**(2):163-5.

-
62. Axelrad ME, Schwartz DD, Fehlis JE et al., *Longitudinal course of cognitive, adaptive, and behavioral characteristics in Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2009. **149A**(12):2666-72.
63. Galéra C, Delrue MA, Goizet C et al., *Behavioral and temperamental features of children with Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(9):968-74.
64. Gripp KW., *Tumor predisposition in Costello syndrome*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2005. **137C**(1):72-7.
65. Aoki Y, Niihori T, Narumi Y, et al., *The RAS/MAPK syndromes: novel roles of the RAS pathway in human genetic disorders*. Hum Mutat, 2008. **29**(8):992-1006.
66. Jebar AH, Hurst CD, Tomlinson DC, et al., *FGFR3 and Ras gene mutations are mutually exclusive genetic events in urothelial cell carcinoma*. Oncogene, 2005. **24**(33):5218-25.
67. Schubert S, Shannon K, Bollag G., *Hyperactive Ras in developmental disorders and cancer*. Nat Rev Cancer, 2007. **7**(4):295-308.
68. Tabin CJ, Bradley SM, Bargmann CI, et al. *Mechanism of activation of a human oncogene*. Nature, 1982. **300**(5888):143-9.
69. Reddy EP, Reynolds RK, Santos E, et al., *A point mutation is responsible for the acquisition of transforming properties by the T24 human bladder carcinoma oncogene*. Nature, 1982. **300**(5888):149-52.
70. Downward J., *Targeting RAS signalling pathways in cancer therapy*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(1):11-22.
71. Cakir M, Arici C, Tacoy S, et al., *A case of Costello with parathyroid adenoma and hyperprolactinemia*. Am J Med Genet A, 2004. **124A**(2):196-9.
72. Kratz CP, Rapisuwon S, Reed H, et al., *Cancer in Noonan, Costello, cardiofaciocutaneous and LEOPARD syndromes*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2011. **157**(2):83-9.
73. Malumbres M, Barbacid M., *RAS oncogenes: the first 30 years*. Nat Rev Cancer, 2003. **3**(6):459-65.
74. Johnson GL, Lapadat R., *Mitogen-activated protein kinase pathways mediated by ERK, JNK, and p38 protein kinases*. Science, 2002. **298**(5600):1911-2.
75. Wennerberg K, Rossman KL, Der CJ., *The Ras superfamily at a glance*. J Cell Sci, 2005. **118**(Pt 5):843-6..
76. Selcher JC, Atkins CM, Trzaskos JM, et al., *A necessity for MAP kinase activation in mammalian spatial learning*. Learn Mem, 1999. **6**(5):478-90.
77. Johnson L, Greenbaum D, Cichowski K, et al., *K-ras is an essential gene in the mouse with partial functional overlap with N-ras*. Genes Dev, 1997. **11**(19):2468-81.

-
78. Mitin N, Rossman KL, Der CJ., *Signaling interplay in Ras superfamily function*. Curr Biol, 2005. **15**(14):R563-74.
79. Buday L, Downward J., *Epidermal growth factor regulates p21ras through the formation of a complex of receptor, Grb2 adapter protein, and Sos nucleotide exchange factor*. Cell, 1993. **73**(3):611-20.
80. Sasaki A, Taketomi T, Kato R, et al. *Mammalian Sprouty4 suppresses Ras-independent ERK activation by binding to Raf1*. Cell Cycle, 2003. **2**(4):281-2.
81. Wakioka T, Sasaki A, Kato R, et al., *Spred is a Sprouty-related suppressor of Ras signalling*. Nature, 2001. **412**(6847):647-51.
82. Van Steensel MA, Vreeburg M, Peels C, et al., *Recurring HRAS mutation G12S in Dutch patients with Costello syndrome*. Exp Dermatol, 2006. **15**(9):731-4.
83. Zampino G, Pantaleoni F, Carta C, et al., *Diversity, parental germline origin, and phenotypic spectrum of de novo HRAS missense changes in Costello syndrome*. Hum Mutat, 2007. **28**(3):265-72.
84. Denayer E, Parret A, Chmara M, et al., *Mutation analysis in Costello syndrome: functional and structural characterization of the HRAS p.Lys117Arg mutation*. Hum Mutat, 2008. **29**(2):232-9.
85. Schulz AL, Albrecht B, Arici C, et al., *Mutation and phenotypic spectrum in patients with cardio-facio-cutaneous and Costello syndrome*. Clin Genet, 2008. **73**(1):62-70.
86. Sol-Church K, Stabley DL, Demmer LA, et al., *Male-to-male transmission of Costello syndrome: G12S HRAS germline mutation inherited from a father with somatic mosaicism*. Am J Med Genet A, 2009. **149A**(3):315-21.
87. Sol-Church K, Stabley DL, Nicholson L, et al., *Paternal bias in parental origin of HRAS mutations in Costello syndrome*. Hum Mutat, 2006. **27**(8):736-41.
88. Bodkin NM, Mortimer ES, Demmer La., *Male-to-male transmission of Costello syndrome consistent with autosomal dominant inheritance*. Am J Hum Genet, 1999. **65** :A143
89. Gripp KW, Stabley DL, Nicholson L, et al., *Somatic mosaicism for an HRAS mutation causes Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2006. **140**(20):2163-9.
90. Girisha KM, Lewis LE, Phadke SR, et al. *Costello syndrome with severe cutis laxa and mosaic HRAS G12S mutation*. Am J Med Genet A, 2010. **152A**(11):2861-4.
91. Gripp KW, Hopkins E, Sol-Church K, et al., *Phenotypic analysis of individuals with Costello syndrome due to HRAS p.G13C*. Am J Med Genet A, 2011 Mar 15. doi: 10.1002/ajmg.a.33884. [Epub ahead of print]
92. Lo IF, Brewer C, Shannon N, et al., *Severe neonatal manifestations of Costello syndrome*. J Med Genet, 2008. **45**(3):167-71.

-
93. Gremer L, De Luca A, Merbitz-Zahradnik T, et al., *Duplication of Glu37 in the switch I region of HRAS impairs effector/GAP binding and underlies Costello syndrome by promoting enhanced growth factor-dependent MAPK and AKT activation*. Hum Mol Genet, 2010. **19**(5):790-802.
94. Hinek A, Smith AC, Cutiongco EM, et al., *Decreased elastin deposition and high proliferation of fibroblasts from Costello syndrome are related to functional deficiency in the 67-kD elastin-binding protein*. Am J Hum Genet, 2000. **66**(3):859-72.
95. Hinek A, Braun KR, Liu K, et al., *Retrovirally mediated overexpression of versican v3 reverses impaired elastogenesis and heightened proliferation exhibited by fibroblasts from Costello syndrome and Hurler disease patients*. Am J Pathol, 2004. **164**(1):119-31.
96. Hurle JM, Corson G, Daniels K, et al., *Elastin exhibits a distinctive temporal and spatial pattern of distribution in the developing chick limb in association with the establishment of the cartilaginous skeleton*. J Cell Sci, 1994. **107** (Pt 9):2623-34.
97. Rauen KA, Hefner E, Carrillo K, et al., *Molecular aspects, clinical aspects and possible treatment modalities for Costello syndrome: Proceedings from the 1st International Costello Syndrome Research Symposium 2007*. Am J Med Genet A, 2008. **146A**(9):1205-17.
98. Hatamochi A, Nagayama H, Kuroda K, et al., *Costello syndrome with decreased gene expression of elastin in cultured dermal fibroblasts*. Dermatology, 2000. **201**(4):366-9.
99. Tatano Y, Fujinawa R, Kozutsumi Y, et al., *Tropoelastin regulates chemokine expression in fibroblasts in Costello syndrome*. Biochem Biophys Res Commun, 2008. **372**(4):681-7.
100. Wight TN., *Versican: a versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology*. Curr Opin Cell Biol, 2002. **14**(5):617-23.
101. Rosenberger G, Meien S, Kutsche K., *Oncogenic HRAS mutations cause prolonged PI3K signaling in response to epidermal growth factor in fibroblasts of patients with Costello syndrome*. Hum Mutat, 2009. **30**(3):352-62.
102. Rodriguez-Viciana P, Warne PH, Dhand R, et al., *Phosphatidylinositol-3-OH kinase as a direct target of Ras*. Nature, 1994. **370**(6490):527-32.
103. Deutsch E, Huguet F., *Perspectives in biological modulation of radiotherapy*. Bull Cancer, 2005. **92**(1):90-6.
104. Rodriguez-Viciana P, Warne PH, Khwaja A, et al., *Role of phosphoinositide 3-OH kinase in cell transformation and control of the actin cytoskeleton by Ras*. Cell, 1997. **89**(3):457-67.
105. Hopkins E, Lin AE, Krepkovich KE, et al., *Living with Costello syndrome: quality of life issues in older individuals*. Am J Med Genet A, 2010. **152A**(1):84-90.
106. Gripp KW, Kawame H, Viskochil DH, et al., *Elevated catecholamine metabolites in patients with Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2004. **128A**(1):48-51.

-
107. Bentiress-Alj M, Kontaridis MI, Neel BG., *Stops along the RAS pathway in human genetic disease*. Nat Med, 2006. **12**(3):283-5.
108. Narumi Y, Aoki Y, Niihori T, et al., *Molecular and clinical characterization of cardio-facio-cutaneous (CFC) syndrome: overlapping clinical manifestations with Costello syndrome*. Am J Med Genet A, 2007. **143A**(8):799-807.
109. Nava C, Hanna N, Michot C, et al., *Cardio-facio-cutaneous and Noonan syndromes due to mutations in the RAS/MAPK signalling pathway: genotype-phenotype relationships and overlap with Costello syndrome*. J Med Genet, 2007. **44**(12):763-71.
110. Tartaglia M, Zampino G, Gelb BD., *Noonan syndrome: clinical aspects and molecular pathogenesis*. Mol Syndromol, 2010. **1**(1):2-26.
111. Hof P, Pluskey S, Dhe-Paganon S, et al., *Crystal structure of the tyrosine phosphatase SHP-2*. Cell, 1998. **92**(4):441-50.
112. Tartaglia M, Martinelli S, Stella L, et al., *Diversity and functional consequences of germline and somatic PTPN11 mutations in human disease*. Am J Hum Genet, 2006. **78**(2):279-90.
113. Tartaglia M, Pennacchio LA, Zhao C, et al., *Gain-of-function SOS1 mutations cause a distinctive form of Noonan syndrome*. Nat Genet, 2007. **39**(1):75-9.
114. Roberts AE, Araki T, Swanson KD, et al., *Germline gain-of-function mutations in SOS1 cause Noonan syndrome*. Nat Genet, 2007. **39**(1):70-4.
115. Schubbert S, Zenker M, Rowe SL, et al., *Germline KRAS mutations cause Noonan syndrome*. Nat Genet, 2006. **38**(3):331-6.
116. Schubbert S, Bollag G, Lyubynska N, et al., *Biochemical and functional characterization of germ line KRAS mutations*. Mol Cell Biol, 2007. **27**(22):7765-70.
117. Razzaque MA, Nishizawa T, Komoike Y, et al., *Germline gain-of-function mutations in RAF1 cause Noonan syndrome*. Nat Genet, 2007. **39**(8):1013-7.
118. Shaw AC, Kalidas K, Crosby AH, et al., *The natural history of Noonan syndrome: a long-term follow-up study*. Arch Dis Child, 2007. **92**(2):128-32.
119. Legius E, Schrander-Stumpel C, Schollen E, et al., *PTPN11 mutations in LEOPARD syndrome*. J Med Genet, 2002. **39**(8):571-4.
120. Digilio MC, Conti E, Sarkozy A, et al., *Grouping of multiple-lentigines/LEOPARD and Noonan syndromes on the PTPN11 gene*. Am J Hum Genet, 2002. **71**(2):389-94.
121. Pandit B, Sarkozy A, Pennacchio LA, et al., *Gain-of-function RAF1 mutations cause Noonan and LEOPARD syndromes with hypertrophic cardiomyopathy*. Nat Genet, 2007. **39**(8):1007-12.
122. Kontaridis MI, Swanson KD, David FS, et al., *PTPN11 (Shp2) mutations in LEOPARD syndrome have dominant negative, not activating, effects*. J Biol Chem, 2006. **281**(10):6785-92.

-
123. Oishi K, Zhang H, Gault WJ, et al., *Phosphatase-defective LEOPARD syndrome mutations in PTPN11 gene have gain-of-function effects during Drosophila development*. Hum Mol Genet, 2009. **18**(1):193-201.
124. Sarkozy A, Digilio MC, Dallapiccola B., *Leopard syndrome*. Orphanet J Rare Dis, 2008. **3**:13.
125. Voron DA, Hatfield HH, Kalkhoff RK., *Multiple lentigines syndrome. Case report and review of the literature*. Am J Med, 1976. **60**(3):447-56.
126. Kaley I, Muru K, Teek R, et al., *LEOPARD syndrome with recurrent PTPN11 mutation Y279C and different cutaneous manifestations: two case reports and a review of the literature*. Eur J Pediatr, 2010. **169**(4):469-73.
127. Sarkozy A, Conti E, Digilio MC, et al., *Clinical and molecular analysis of 30 patients with multiple lentigines LEOPARD syndrome*. J Med Genet, 2004. **41**(5):e68.
128. Rodriguez-Viciana P, Tetsu O, Tidymann WE, et al., *Germline mutations in genes within the MAPK pathway cause cardio-facio-cutaneous syndrome*. Science, 2006. **311**(5765):1287-90.
129. Niihori T, Aoki Y, Narumi Y, et al., *Germline KRAS and BRAF mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome*. Nat Genet, 2006. **38**(3):294-6.
130. Rodriguez-Viciana P, Rauen KA., *Biochemical characterization of novel germline BRAF and MEK mutations in cardio-facio-cutaneous syndrome*. Methods Enzymol, 2008. **438**:277-89.
131. Siegel DH, McKenzie J, Frieden IJ, et al., *Dermatological findings in 61 mutation-positive individuals with cardiofaciocutaneous syndrome*. Br J Dermatol, 2011. **164**(3):521-9.
132. Csoma Z, Erdei Z, Bartusek D, et al., *The prevalence of melanocytic naevi among teenagers*. Orv Hetil, 2008. **149**(46):2173-82.
133. Terao M, Sakai N, Higashiyama S, et al., *Cutaneous symptoms in a patient with cardiofaciocutaneous syndrome and increased ERK phosphorylation in skin fibroblasts*. Br J Dermatol, 2010. **163**(4):881-4.
134. Kilcline C, Frieden IJ., *Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature*. Pediatr Dermatol, 2008. **25**(2):168-73.
135. Weiss G, Confino Y, Shemer A, et al., *Cutaneous manifestations in the cardiofaciocutaneous syndrome, a variant of the classical Noonan syndrome. Report of a case and review of the literature*. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2004. **18**(3):324-7.
136. Roberts A, Allanson J, Jadico SK, et al., *The cardiofaciocutaneous syndrome*. J Med Genet, 2006. **43**(11):833-42.
137. Legius E, Marchuk DA, Collins FS, et al., *Somatic deletion of the neurofibromatosis type 1 gene in a neurofibrosarcoma supports a tumour suppressor gene hypothesis*. Nat Genet, 1993. **3**(2):122-6.

-
138. Kluwe L, Siebert R, Gesk S, et al., *Screening 500 unselected neurofibromatosis 1 patients for deletions of the NF1 gene*. Hum Mutat, 2004. **23**(2):111-6.
139. Brems H, Chmara M, Sahbatou M, et al., *Germline loss-of-function mutations in SPRED1 cause a neurofibromatosis 1-like phenotype*. Nat Genet, 2007. **39**(9):1120-6.
140. Boon LM, Mulliken JB, Viskula M., *RASA1: variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations*. Curr Opin Genet Dev, 2005. **15**(3):265-9.
141. Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, et al. *Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations*. Am J Hum Genet, 2003. **73**(6):1240-9.
142. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al., *Parkes Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations*. Hum Mutat, 2008. **29**(7):959-65.
143. Friedman E, Gejman PV, Martin GA, et al., *Nonsense mutations in the C-terminal SH2 region of the GTPase activating protein (GAP) gene in human tumours*. Nat Genet, 1993. **5**(3):242-7.
144. Oliveira JB, Bidère N, Niemela JE, et al. *NRAS mutation causes a human autoimmune lymphoproliferative syndrome*. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007. **104**(21):8953-8.
145. Hart TC, Zhang Y, Gorry MC, et al., *A mutation in the SOS1 gene causes hereditary gingival fibromatosis type 1*. Am J Hum Genet, 2002. **70**(4):943-54.
146. De Luca A, Bottillo I, Sarkozy A, et al., *NF1 gene mutations represent the major molecular event underlying neurofibromatosis-Noonan syndrome*. Am J Hum Genet, 2005. **77**(6):1092-101.
147. Denayer E, Legius E., *What's new in the neuro-cardio-facial-cutaneous syndromes?* Eur J Pediatr, 2007. **166**(11):1091-8.
148. Zenker M, Lehmann K, Schulz AL, et al., *Expansion of the genotypic and phenotypic spectrum in patients with KRAS germline mutations*. J Med Genet, 2007. **44**(2):131-5.
149. Blomhoff R, Blomhoff HK., *Overview of retinoid metabolism and function*. J Neurobiol, 2006. **66**(7):606-30.

VU

NANCY, le 8 juin 2011
Le Président de Thèse

NANCY, le 10 juin 2011
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur J.L. SCHMUTZ

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE/3654

NANCY, le 16 juin 2011

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1
Par délégation

Madame C. CAPDEVILLE-ATKINSON

RESUME DE LA THESE

Le syndrome de Costello est un syndrome polymalformatif lié à des mutations du gène *HRAS*. Il associe un retard mental, une dysmorphie faciale, des anomalies cardiaques, musculosquelettiques, un retard de croissance, des anomalies ectodermiques parmi lesquelles de nombreuses manifestations cutanées et une prédisposition aux tumeurs. A travers le cas du jeune R. présentant un syndrome de Costello avec mutation p.Gly12Ser du gène *HRAS* dont les manifestations cutanées ont pu être améliorées grâce à des topiques à l'urée et un traitement par acitrétine, nous discutons l'importance de la prise en charge des lésions dermatologiques et de les intégrer dans leur contexte. R. présentait de nombreuses lésions cutanées : naevi dermiques, lésions papillomateuses péri-nasales, génitales et péri-mamelonnaires, un aspect d'acanthosis nigricans cervical postérieur et péri-ombilical, des lésions kératosiques ainsi qu'une kératodermie palmo-plantaire jaunâtre et malodorante. Un traitement topique à l'urée permettait une évolution partiellement favorable de l'acanthosis nigricans et de la kératodermie palmo-plantaire tandis qu'un traitement par acitrétine a permis une amélioration considérable de la kératodermie palmo-plantaire et des lésions papillomateuses et verruqueuses avec une bonne tolérance clinico-biologique. Le syndrome de Costello appartient aux RASopathies, de même que le syndrome de Noonan, le syndrome LEOPARD, la neurofibromatose de type 1, le syndrome cardio-facio-cutané et le syndrome de Legius. Ces syndromes pour lesquels il existe des chevauchements phénotypiques peuvent être difficiles à distinguer les uns des autres. Les manifestations cutanées associées à ces syndromes peuvent permettre d'évoquer ces diagnostics voire de les distinguer. Dans le syndrome de Costello, les manifestations cutanées sont nombreuses et peuvent être à l'origine d'une gêne fonctionnelle : troubles de la proprioception liés aux lésions kératosiques, lésions hyperpigmentées, papillomateuses ou malodorantes parfois affichantes pouvant être responsables d'une gêne esthétique et d'un véritable handicap social. A notre connaissance, aucun traitement n'a montré de particulière efficacité pour le traitement de ces lésions cutanées. Nous montrons ici l'intérêt des topiques mais surtout d'un traitement systémique kératolytique favorisant l'observance afin d'améliorer le confort de vie de ces patients.

TITRE EN ANGLAIS : Usefulness of acitretin to treat skin lesions in a Costello syndrome patient.

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2011

MOTS CLÉS :

Syndrome de Costello, traitement, acitrétine, RASopathies

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

UNIVERSITÉ HENRI-POINCARÉ, NANCY-1

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la forêt de Haye