

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)
Syndrome de Costello

Mise à jour 2024

Texte du PNDS

Table des matières

Synthèse à destination des médecins traitants	3
Guide	6
1. Introduction	6
2. Objectifs du travail	7
3. Évaluation initiale.....	7
.3.1. Objectifs	7
.3.2. Professionnels impliqués.....	7
.3.3. Circonstances du diagnostic	8
.3.4. Confirmation du diagnostic	8
.3.5. Évaluation de la sévérité et des complications associées.....	9
.3.6. Recherche de déficit en hormone de croissance et de contre-indications au traitement.....	11
.3.7. Annonce du diagnostic et information du patient.....	11
.3.8. Conseil génétique.....	11
4. Prise en charge thérapeutique.....	11
.4.1. Objectifs	11
.4.2. Professionnels impliqués.....	12
.4.3. Traitements pharmacologiques.....	12
.4.4. Autres traitements	12
.4.5. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie.....	13
5. Suivi.....	13
.5.1. Objectifs	13
.5.2. Professionnels impliqués.....	14
.5.3. Rythme et contenu des consultations	14
.5.4. Examens complémentaires	16
Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire	17
1. Méthode d'élaboration du PNDS	17
.1.1. Rédaction du PNDS.....	17
.1.2. Validation par les instances de la HAS	17
.1.3. Gestion des conflits d'intérêts.....	17
2. Stratégie de recherche documentaire.....	17
.2.1. Bases de données/mots-clés.....	17
.2.2. Sites Internet	17
Annexe 2. Liste des participants	18

Synthèse à destination des médecins traitants

Le syndrome de Costello ([OMIM #218040](#)) est un syndrome génétique rare de transmission autosomique dominante lié à des variations pathogéniques *de novo* du gène *HRAS*.

Il est caractérisé par :

- Un syndrome dysmorphique avec des traits grossiers, des anomalies de position des extrémités, un épaissement kératosique des paumes et des plantes ;
- Une hypotonie, un retard des acquisitions psychomotrices et un déficit intellectuel variable, le plus souvent modéré ;
- Un retard de croissance post natal sévère ;
- Une risque d'atteinte cardiaque et musculo-squelettique ;
- Un risque tumoral accru.

Le diagnostic peut être évoqué avant l'âge de 1 an, chez un enfant présentant des difficultés alimentaires majeures conduisant à une dénutrition sévère pouvant justifier d'une alimentation entérale et contrastant avec des mensurations de naissance normales. Le diagnostic doit être confirmé sur le plan moléculaire par la mise en évidence d'un variant pathogène du gène *HRAS* après une évaluation initiale dans un centre de référence.

Une fois le diagnostic confirmé, la prise en charge thérapeutique est multidisciplinaire. Elle comporte le traitement de la dénutrition chez le nourrisson, le traitement substitutif d'un éventuel déficit en hormone de croissance, le dépistage et le traitement des complications associées (notamment dermatologiques, cardiaques, tumorales, neurologiques). La rééducation, le soutien psychologique et l'éducation thérapeutique font également partie de cette prise en charge.

Le tableau clinique est évolutif, justifiant une surveillance spécialisée tout au long de la vie. Cette surveillance doit se faire annuellement au niveau d'un centre de référence ou de compétence disposant de l'ensemble des spécialités nécessaires à une prise en charge multidisciplinaire.

Le pédiatre ou le médecin traitant assure le suivi régulier en relation avec le Centre de référence ou de compétences anomalies du développement et syndrome malformatif (CLAD).

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

- La surveillance de la croissance et de l'état nutritionnel ;
- La surveillance clinique de l'apparition de tumeurs (palpation abdominale systématique) ;
- Le dépistage des complications neurologiques, en particulier d'une malformation de Chiari ;
- Le soutien psychologique des familles au moment de l'annonce du diagnostic ou de l'apparition de complications sévères.

Informations utiles :

Centres de référence labellisés anomalies du développement (CLAD) regroupés au sein de la filière de santé Anomalie du Développement avec ou sans Déficience Intellectuelle de cause rare (AnDDI-Rare) – Site Internet : <https://anddi- rares.org/> :

- Centres de référence coordonnateurs anomalie du développement :
 - **CLAD Île-de-France** (Coordonnateur Dr Yline CAPRI) : Unité de Génétique Clinique, Département de Génétique, CHU Paris - Hôpital Robert Debré, 37 Boulevard Sérurier, 75019 PARIS – Tél. : 01 40 03 53 42
 - **CLAD SOOR** (Sud-Ouest, Occitanie et Réunion) (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE) : CHU de Bordeaux, Service de Génétique médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, place Amélie Raba-Léon, 33076 Bordeaux CEDEX – Tél. : 05 57 82 03 63 – Mail : sec-genetique@chu-bordeaux.fr
 - **CLAD Nord-Ouest** (Coordonnateur Pr Florence PETIT) : Service de génétique clinique, Pôle Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille, Hôpital Jeanne de Flandre, Avenue Eugène Avinée, 59037 Lille – Tél. : 03 20 44 49 11 – Mail : clad@chru-lille.fr
 - **CLAD Ouest** (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT) : Service de Génétique Clinique , Pôle de pédiatrie médico-chirurgicale et génétique clinique, CHU de Rennes Hôpital Sud, 16 Boulevard de Bulgarie, 35203 Rennes – Tél. : 02 99 26 67 44 – Mail : clad-ouest@chu-rennes.fr

- **CLAD Est** (Coordonnateur Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE) : Centre de Génétique, Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel, 21079 Dijon – Tél. : 03 80 29 53 13 – Mail : secretariat.genetique@chu-dijon.fr
- **CLAD Sud-Est** (Coordonnateurs Pr Charles-Patrick EDERY) : Service de Génétique, CHU de Lyon HCL, GH Est Hôpital Femme Mère Enfant, 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron – Tél. : 04 27 85 55 73
- Centres de référence constitutifs anomalie du développement :
 - **CLAD Île-de-France** (Coordonnateur Dr Yline CAPRI, Hôpital Robert Debré) :
 - Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, CHU Paris Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres, 75743 Paris – Tél. : 01 44 49 51 62 – Mail : rdv.genetique@nck.aphp.fr
 - Dr Solveig HEIDE-GUIHARD, Service de génétique médicale, Hôpital Pitié-Salpêtrière, 47-83 boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris – Tél. : 01 42 17 76 52
 - Dr Daphné LEHALLE, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter, 75571 Paris – Tél. : 01 44 73 67 27
 - Dr Denise MOLINA-GOMES, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, CHI Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard, 78303 Poissy – Tél. : 01 39 27 47 00
 - **CLAD SOOR** (Sud-Ouest, Occitanie et Réunion) (Coordonnateur Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux) :
 - Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHRU de Montpellier Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud, 34295 Montpellier Cedex 15 – Tél. : 04 67 33 65 64
 - Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes, 97405 Saint-Denis Cedex – Tél. : 02 62 90 64 00
 - **CLAD Nord-Ouest** (Coordonnateur Pr Florence PETIT, CHU de Lille) :
 - Dr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, 1 rond-point du Professeur Christian Cabrol, 80054 Amiens – Tél. : 03 22 08 75 80 – Mail : genetique.secretariat@chu-amiens.fr
 - Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen, Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont, 76031 Rouen – Tél. : 02 32 88 87 47 – Mail : genetique.clinique@chu-rouen.fr
 - Dr Aline VINCENT-DEVULDER, Service de Génétique CHU de Caen, Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau, 14033 Caen – Tél. : 02 31 27 25 69 – Mail : genetique-consult@chu-caen.fr
 - **CLAD Ouest** (Coordonnateur Pr Sylvie ODENT, CHU de Rennes) :
 - Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale, Centre hospitalier Bretagne Atlantique CH Chubert, 20 Boulevard du Général Maurice Guillaudot, BP 70555, 56017 Vannes – Tél. : 02 97 01 42 03
 - Dr Bertrand ISIDOR, Unité de Génétique Clinique, Service de génétique médicale, CHU de Nantes Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau, 44093 Nantes – Tél. : 02 40 08 32 45
 - Dr Estelle Colin, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey, 49933 Angers – Tél. : 02 41 35 38 83
 - Pr Jeanne MEDERIC, Service de Génétique Clinique, Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine fœtale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnellé, 37044 TOURS – Tél. : 02 47 47 47 99 – Mail : ce.genet@chu-tours.fr
 - **CLAD Est** (Coordonnateur Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, CHU de Dijon) :
 - Dr Céline POIRSIER, Service de Génétique, CHU de Reims Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay, 51092 Reims – Tél. : 03 26 78 90 03
 - Dr Laëtitia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, Hôpital d'Enfants CHU de Nancy Hôpitaux de Brabois, 10 Rue du Docteur Heydenreich, CS 74213, 54042 Nancy Cedex – Tél. : 03 83 34 43 76

- Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière, 67200 Strasbourg – Tél. : 03 88 12 81 20 – Mail : genmed@chru-strasbourg.fr
- Dr Juliette PIARD, Centre de Génétique Humaine Pôle Biologie et Anatomie Pathologique, CHRU de Besançon Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 Besançon – Tél. : 03 81 21 81 87
- **CLAD Sud-Est** (Coordonnateurs Pr Charles-Patrick EDERY, CHU de Lyon) :
 - Dr Fanny LAFFARGUE, Service de Génétique Médicale, Pôle de pédiatrie, CHU de Clermont-Ferrand Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand – Tél. : 04 73 75 06 53
 - Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU de Grenoble site Nord Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof, CS 10217, 38043 Grenoble – Tél. : 04 76 76 72 85
 - Dr Sabine SIGAUDY, Unité de Génétique Clinique, Département de génétique médicale, CHU de Marseille Hôpital de la Timone, 264 Rue Saint-Pierre, 13385 Marseille Cedex 5 – Tél. : 04 91 38 67 49 – Mail : rdv.genetiquemedicale@ap-hm.fr
- **Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané** : 48 rue Chouiney, 33170 Gradignan France – Tél. : 05 56 89 17 49 – Site Internet : afs-costello-cfc.asso.fr/

Guide

1. Introduction

Le syndrome de Costello ([OMIM #218040](#)) est un syndrome génétique rare de transmission autosomique dominante lié à des variations pathogéniques (ou probablement pathogénique) *de novo* du gène *HRAS*. Après la naissance d'un premier enfant atteint, le risque de récurrence pour un autre enfant du couple est faible (estimé à 0,5-1% lié au risque de mosaïque germinale). Ce syndrome est caractérisé par un syndrome dysmorphique, une hypotonie, une déficience intellectuelle, un retard de croissance post natal, une atteinte cardiaque et musculo-squelettique et un risque tumoral accru. Il n'existe aucune donnée sur la prévalence exacte. Plus de 600 cas ont été rapportés dans la littérature. Au niveau national, l'association compte XX familles concernées par le syndrome de Costello.

Le tableau clinique est évolutif :

- le diagnostic peut être suspecté *in utero* sur la présence d'une macrosomie avec macrocéphalie relative dans un contexte d'hydramnios ;
- il est souvent porté au cours des premiers mois devant une hypotonie et des difficultés alimentaires majeures conduisant à un état de dénutrition sévère qui peuvent justifier une alimentation entérale continue, voire une gastrostomie. Un reflux gastro-œsophagien (RGO) est souvent présent ;
- la taille adulte définitive est aux alentours de 140 cm en l'absence de traitement. La moitié des enfants a un déficit en hormone de croissance (GH). Le traitement substitutif par GH semble avoir un effet bénéfique sur la croissance bien que ces conclusions reposent sur des données de faible niveau de preuve ;
- l'atteinte cardiaque, présente chez environ deux tiers des patients, se manifeste classiquement par l'association d'une myocardiopathie hypertrophique, le plus souvent asymétrique, et des troubles du rythme supraventriculaire à type de tachycardie atriale chaotique ou multifocale. Il peut également exister une sténose valvulaire pulmonaire, qui est souvent modérée, et exceptionnellement d'autres atteintes des valves cardiaques, voire d'autres cardiopathies congénitales non spécifiques ;
- le risque de tumeurs malignes, qui concerne 13 % des patients, fait la gravité du syndrome. Ces tumeurs sont principalement des rhabdomyosarcomes ou des neuroblastomes dans l'enfance et des carcinomes vésicaux chez l'adolescent et l'adulte ;
- la déficience intellectuelle est constante, le plus souvent légère à modérée, rarement sévère. Des complications neurologiques tardives liées à une malformation de Chiari sont possibles ;
- des complications orthopédiques sont fréquentes : anomalies de position des mains et des pieds dès la naissance, scoliose ou rétraction du tendon d'Achille. Chez les patients adultes, l'ostéoporose concerne la moitié des patients et représente un élément important à surveiller ;
- la myopie peut être sévère et doit être dépistée précocement ;
- l'atteinte cutanée : chez les patients adultes, l'hyperkératose avec hyperhidrose palmoplantaire est parfois invalidante. Les papillomes cutanés apparaissent à partir de l'âge de 3 ans, parfois tardivement lors de la puberté. Ils prédominent sur les zones péri-orificielles du visage ;
- un hypogonadisme responsable d'un retard pubertaire est fréquent ;
- d'autres pathologies peuvent être retrouvées : apnées du sommeil ...

Le taux de mortalité est principalement dû aux complications cardiaques et tumorales.

En dépit d'une littérature abondante pour un syndrome très rare et de l'existence de cohortes significatives de patients, certaines questions restent non résolues dans la littérature :

- l'influence potentielle du traitement substitutif par hormone de croissance sur le développement tumoral et les complications cardiaques ;
- la stratification du risque d'arythmie chez l'adulte.

2. Objectifs du travail

L'objectif de ce protocole national de soins est de décrire pour les professionnels de santé la prise en charge optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Costello.

Ce PNDS est un outil pratique auquel le médecin traitant, en concertation avec le centre de référence, peut se référer, pour la prise en charge du syndrome de Costello, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec la famille du patient et le médecin-conseil.

Ce travail répond notamment aux questions suivantes :

- Quels sont les signes permettant d'évoquer le diagnostic de syndrome de Costello ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Comment confirmer le diagnostic ?
- Quelles sont les malformations associées et complications du syndrome de Costello et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités de surveillance en particulier des complications cardiaques et tumorales ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

Le PNDS a pour but d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités, toutes les particularités thérapeutiques, protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Ce protocole reflète cependant la structure essentielle de prise en charge d'un patient atteint du syndrome de Costello et sera mis à jour en fonction de la validation de données nouvelles.

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site de la HAS (Haute Autorité de la Santé).

3. Évaluation initiale

3.1. Objectifs

- détecter la maladie ;
- confirmer le diagnostic ;
- en apprécier la sévérité et identifier les comorbidités ;
- délivrer une information génétique et donner un conseil génétique ;
- préciser la prise en charge thérapeutique.

3.2. Professionnels impliqués

L'évaluation est le plus souvent coordonnée par le généticien clinicien ou le pédiatre du Centre de référence Anomalies du développement (CLAD) en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

Selon les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes : assistants sociaux, audioprothésistes, cardiologues et cardiopédiatres, chirurgiens-dentistes, dermatologues, endocrinologues pédiatres et adultes, gastro-entérologues pédiatres et adultes, gynécologues-obstétriciens, infirmiers, masseurs-kinésithérapeutes, médecins de médecine physique et de rééducation, néonatalogistes, neuropédiatres et neurologues adultes, neuroradiologues, oncologues pédiatres et adultes, ophtalmologistes, orthodontistes, orthopédistes pédiatres et adultes, orthoptistes, pédiatres, psychologues, radiologues pédiatres, urologues.

.3.3. Circonstances du diagnostic

In utero

Devant la découverte d'une macrosomie avec macrocéphalie relative contrastant avec un raccourcissement des fémurs dans un contexte d'hydramnios, de nuque épaisse ou de tachycardie fœtale.

Au cours de la première année de vie

Chez un enfant présentant des difficultés alimentaires majeures à type de troubles de la déglutition et de vomissements pouvant conduire à un état de dénutrition et une macrocéphalie dans un contexte d'anomalies morphologiques, +/- des malpositions des mains et des pieds, une peau lâche et une atteinte cardiaque, notamment une cardiomyopathie hypertrophique (CMH) et des troubles du rythme.

Chez l'enfant et l'adulte

Devant un tableau de déficience intellectuelle dans un contexte de d'anomalies morphologiques faciales (macrocéphalie relative, traits grossiers avec joues pleines, nez bulbeux, bouche large avec des lèvres épaisses. Les cheveux sont souvent bouclés). La présence de papillomes cutanés bénins est hautement évocatrice du diagnostic dans ce contexte syndromique.

.3.4. Confirmation du diagnostic

La présence d'une variation pathogénique (ou probablement pathogénique) dans le gène *HRAS* suffit à affirmer le diagnostic. La pathogénicité est établie selon les critères de l'ACMG¹. L'absence d'identification d'une variation pathogénique peut soit réfuter le diagnostic soit amener à des explorations complémentaires en fonction de la situation clinique.

La recherche d'une variation dans le gène *HRAS* se fait dans un laboratoire spécialisé soit selon des analyses ciblées (Sanger, analyse d'un panel de gènes) soit par des analyses pangénomiques (séquençage d'exome ou de génome). Les variations pathogéniques les plus fréquentes sont situées au niveau du même codon, la Glycine en position 12 avec notamment p.Gly12Ser (G12S) retrouvée dans 90% des cas qui donne un phénotype clinique très homogène. Le second locus particulièrement impliqué est la Glycine en position 13 et notamment la variation pathogénique p.Gly13Cys (G13C). Les autres variations pathogéniques, exceptionnelles, s'accompagnent en général d'un phénotype atténué ou atypique.

En présence d'un tableau clinique très évocateur de syndrome de Costello, l'absence de variation pathogénique détectée sur l'ADN extrait des cellules du sang circulant doit amener à évoquer un diagnostic de mosaïque somatique et rechercher la variation pathogénique dans d'autres tissus (frottis buccal, fibroblastes cutanés). Cependant, il peut être retrouvé des variations somatiques de *HRAS* dans d'autres pathologies comme le syndrome de Schimmelpenninck-Feuerstein-Mims ou le syndrome d'hypophosphatémie cutané-osseuse ou encore dans des tumeurs sporadiques : il convient alors de les différencier d'un authentique syndrome de Costello.

Le diagnostic différentiel peut se poser :

- *In utero* avec une macrosomie fœtale liée à un diabète maternel. L'existence d'un raccourcissement du fémur dans un contexte de macrosomie avec hydramnios doit faire évoquer le diagnostic de syndrome de Costello ;
- Chez l'enfant jeune avec d'autres syndromes liés à des variations pathogéniques de gènes codant pour des protéines impliquées dans la voie Ras/MAKPinase (RASopathies) et en particulier le syndrome cardio-facio-cutané (CFC). Les patients atteints de syndrome CFC peuvent présenter des troubles alimentaires majeurs et des anomalies de position des extrémités identiques au syndrome de Costello, mais ils n'ont pas de susceptibilité à développer des tumeurs malignes.
- La prescription de l'examen moléculaire de *HRAS* (examen ciblé ou pangénomique) doit se faire après avis d'un CLAD travaillant en collaboration avec un laboratoire de diagnostic référent.

¹ Richards, Sue, Nazneen Aziz, Sherri Bale, David Bick, Soma Das, Julie Gastier-Foster, Wayne W. Grody, et al. 2015. "Standards and Guidelines for the Interpretation of Sequence Variants: A Joint Consensus Recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology." *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics* 17(5): 405–24. doi: [10.1038/gim.2015.30](https://doi.org/10.1038/gim.2015.30) .

.3.5. Évaluation de la sévérité et des complications associées

L'objectif est d'évaluer les complications au moment du diagnostic, pour guider la prise en charge et permettre une orientation vers des spécialistes en cas de complications avérées.

La conduite du bilan initial au diagnostic est dépendante de l'âge (cf. [Tableau 1](#)).

Tableau 1 - Examens cliniques et paracliniques lors du diagnostic du syndrome de Costello

	Examen clinique	Bilan biologique	Examens paracliniques	Bilan paramédical
Nourrisson	• Auscultation cardiaque • Palpation abdominale • Examen neurologique • État nutritionnel (examen clinique, poids, taille, périmètre crânien, courbes de croissance) • Recherche de déformations des mains et des pieds pouvant justifier d'un traitement kinésithérapique et/ou de la pose d'attelles	• Monitoring de la glycémie chez le nouveau-né	• ECG² • Échocardiographie • Holter rythmique • Échographie abdomino-pelvienne • IRM³ cérébrale et médullaire	• Bilan orthophonique en cas de troubles de la succion/déglutition • Prise en charge psychologique de la famille
Enfant	• Auscultation cardiaque • Palpation abdominale • Examen neurologique • Développement psychomoteur • Examen orthopédique (dont recherche de scoliose) • Examen cutané et ano-génital à la recherche de papillome • Examen ophtalmologique • État nutritionnel et croissance, puberté	• Bandelette urinaire (hématurie) à partir de l'âge de 10 ans • Bilan hormonal à la recherche d'un déficit en GH⁴ ou d'un hypogonadisme	• ECG • Échocardiographie • Holter rythmique • IRM cérébrale et médullaire • Radiographies du rachis en cas de scoliose	• Évaluation psychomotrice • Bilan orthophonique • Prise en charge psychologique de la famille
Adulte	• Auscultation cardiaque • Prise de la pression artérielle • Examen neurologique complet • Examen ophtalmologique • Évaluation de l'état pubertaire • Recherche de signes de reflux gastro-œsophagien à l'interrogatoire	• Bandelette urinaire (hématurie) • Bilan hormonal sexuel	• ECG • Échocardiographie • Holter rythmique • IRM cérébrale et médullaire • Ostéodensitométrie • Cystoscopie en cas d'hématurie	• Entretien psychologique

² Electrocardiogramme

³ Imagerie par résonance magnétique

⁴ Hormone de croissance

.3.6. Recherche de déficit en hormone de croissance et de contre-indications au traitement
Un déficit en hormone de croissance (GHD) doit être recherché devant un ralentissement statural ou des hypoglycémies. Un test de stimulation de l'hormone de croissance est alors réalisé. En cas de déficit avéré, un traitement substitutif est justifié et nécessitera :

- Une information complète et objective des parents sur le bénéfice incertain et les risques du traitement, en particulier sur les conséquences éventuelles d'un tel traitement sur l'apparition de tumeurs ou de complications cardiaques ;
- Une imagerie systématique (IRM thoraco-abdominale à la recherche de tumeurs, IRM cérébrale initiale à la recherche d'une anomalie hypothalamo-hypophysaire à l'origine du GHD) ;
- Un bilan cardiologique.

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

Elle comprend :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques ;
- L'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie actuelle et future (cf. chapitre conseil génétique), ses complications associées, le traitement et ses modalités, ses effets indésirables potentiels ;
- L'information sur la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire et d'un suivi régulier et leur planification.

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

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

Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille : Association française du syndrome de Costello et CFC (afs-costello-cfc.asso.fr).

.3.8. Conseil génétique
Il peut être évoqué dès l'annonce du diagnostic. Il est cependant préférable qu'une consultation dédiée à la question du conseil génétique, en présence des parents sans l'enfant, soit proposée à distance.

L'absence de la variation pathogénique chez les parents permet d'en confirmer le caractère *de novo*.

Le risque de récurrence lié au risque de mosaïque germinale (estimé à 0,5-1%) doit être évoqué et peut justifier la proposition d'un diagnostic prénatal pour les grossesses suivantes.

L'existence de signes atténués du syndrome de Costello chez un parent peut être le signe d'une mosaïque somatique pour la variation pathogénique. La mise en évidence de cette variation somatique a des conséquences sur le conseil génétique (risque de récurrence élevé chez un autre enfant, voisin de 50 %) et la prise en charge du parent porteur de la mosaïque (risque tumoral possible).

4. Prise en charge thérapeutique

.4.1. Objectifs

En l'absence de traitement curatif spécifique du syndrome de Costello, les objectifs thérapeutiques sont :

- Lutter contre la dénutrition chez le nourrisson ;
- Traiter les complications ;
- Organiser la prise en charge éducative.

Le traitement des complications cardiaques (cardiomyopathie hypertrophique, troubles du rythme) et tumorales ne diffère pas de celui des enfants de la population générale et relève d'une prise en charge en milieu spécialisé.

Ne seront traités ici que les aspects spécifiques du syndrome de Costello.

.4.2. Professionnels impliqués

La prise en charge initiale est le plus souvent coordonnée par le généticien clinicien ou le pédiatre du Centre de référence anomalies du développement (CLAD), en relation avec le pédiatre ou le médecin traitant.

En fonction de l'âge du patient et des complications : assistants sociaux, cardiologues et cardiopédiatres, chirurgien-dentiste, dermatologues, diététiciens, éducateurs, endocrinologues pédiatres et adultes, ergothérapeutes, gastro-entérologues pédiatres et adultes, gynécologues-obstétriciens, infirmiers, masseur-kinésithérapeute, médecins de médecine physique et réadaptation (MPR), néonatalogistes, neuropédiatres et neurologues adultes, neuroradiologues, oncologues pédiatres et adultes, ophtalmologistes, ORL, orthodontistes, orthopédistes pédiatres et adultes, orthophoniste, pédiatres, podologues, psychologues, psychomotriciens, urologues.

.4.3. Traitements pharmacologiques

La prescription des traitements pharmacologiques est sous la responsabilité des praticiens prescripteurs, avec une coordination par le médecin référent (généticien clinicien, pédiatre du CLAD).

- Hormone de croissance (GH) : en cas de déficit avéré en hormone de croissance (selon les critères habituellement retenus), un traitement substitutif par GH est indiqué dans le cadre de l'AMM⁵ avec surveillance une à deux fois par an de l'IGF1, qui doit impérativement rester inférieure à + 2DS pour l'âge.
- En cas d'hypogonadisme, le traitement hormonal substitutif s'impose pour limiter l'ostéoporose.
- Vitamine D chez l'enfant et l'adolescent, puis à l'âge adulte selon les données de l'absorptiométrie.
- Dermatologie :
 - Traitement de l'hyperkératose, de la kératodermie palmoplantaire : émollients, kératolytiques, dans les formes sévères, prescription d'acitrétine avec surveillance biologique régulière;
 - Traitement de l'hyperhidrose palmoplantaire : antiperspirants ou séances d'ionophorèse.
- Traitement antibiotique préventif de l'endocardite oslérienne en cas d'atteinte valvulaire cardiaque (amoxicilline, ampicilline, clindamycine) : en cas d'intervention dentaire, chez les patients à haut risque, uniquement si intervention gingivale ou de la région péri-apicale de la dent, ou perforation de la muqueuse orale. Pour tous les autres gestes à risque, la prophylaxie de l'endocardite n'est pas recommandée.
- Antiarythmiques en fonction du trouble du rythme et de sa nature. Le traitement par bêtabloquant peut être le traitement de choix en présence d'une hypertrophie. L'amiodarone doit être utilisée en tenant compte d'éventuels problèmes thyroïdiens. En cas de résistance ou de contre-indications aux traitements antiarythmiques, le recours à une ablation par radiofréquence doit être privilégié.
- Traitement symptomatique du reflux gastro-œsophagien (anti-H2, inhibiteurs de pompe à protons) associé aux mesures hygiéno-diététiques.

A noter que des inhibiteurs de MEK (Trametinib) sont, à l'heure de la rédaction de ce PNDs, à l'étude pour le traitement de la cardiomyopathie hypertrophique compliquée d'insuffisance cardiaque en cas de résistance aux thérapeutiques classiques

.4.4. Autres traitements

En fonction des complications identifiées lors du suivi ([Tableau 2](#)) :

- Nutrition : alimentation entérale continue ou nocturne par sonde naso-gastrique ou gastrostomie en cas de dénutrition sévère, chirurgie du reflux gastro-œsophagien.
- Chirurgie cardiaque : intervention chirurgicale de myomectomie type Morrow en cas de CMH obstructive sous-aortique.
- Orthopédie : attelles précoces pour lutter contre les déformations des extrémités, kinésithérapie, chirurgie en cas de rétraction du tendon d'Achille, traitement de la scoliose (corset, chirurgie).
- Prise en charge des apnées du sommeil.

⁵ Se référer à l'AMM des spécialités à base de somatropine recombinante.

- Adénotonsillectomie.
- Dermatologie : traitement cryothérapique ou par électrocoagulation des papillomes cutanés, soins de pédicurie.
- Neurologie : en cas de malformations de Chiari symptomatique : décompression de la fosse postérieure, dérivation ventriculo-péritonéale.
- Prise en charge des complications tumorales et cardiaques.
- Prise en charge de la déficience intellectuelle : l'approche doit être globale et pluridisciplinaire : médicale, éducative, sociale et rééducative (orthophonie, psychomotricité, kinésithérapie, etc.). La scolarisation se fait habituellement en milieu spécialisé ou éventuellement en milieu scolaire ordinaire avec assistant de vie scolaire.
- Soutien psychologique de l'enfant et de sa famille (parents, fratrie). Au sein des nombreux syndromes génétiques associant une déficience intellectuelle et un syndrome malformatif, le syndrome de Costello occupe une place à part du fait du risque vital lié aux complications cardiaques et tumorales et plus généralement de la morbidité globale du syndrome. La mise en place d'un protocole de dépistage de tumeurs tous les six mois est souvent à l'origine d'une angoisse parentale majeure qui retentit sur la fratrie.
- Soins dentaires : en prévention d'une endocardite infectieuse.

.4.5. Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

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

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

- En cas de cardiomyopathie hypertrophique ou troubles du rythme :
 - connaissance des signes d'alerte : perte de connaissance, palpitations prolongées,
 - surveillance de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle sous traitement médicamenteux,
 - pratique d'une activité sportive adaptée ;
- En cas de traitement par GH : éducation à l'utilisation du stylo injecteur pour les injections sous cutanées quotidiennes.

D'un point de vue psycho-éducatif, des programmes d'éducation thérapeutique vise à accompagner les personnes porteuses d'un syndrome génétique comme « En route vers l'autonomie », « Moi et ma particularité génétique » ou encore « Être unique : en piste ... vers l'autonomie ... avec les aidants ». Les populations concernées sont les enfants de 11 à 15 ans atteints d'un handicap visibles afin de les aider à vivre avec la différence et les jeunes de 15 à 25 ans atteints de déficience intellectuelle en cours de transition enfant/adulte. Généralement ces ateliers d'Education Thérapeutique du Patient (ETP) sont proposés dans les CHU et CRMR.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant en rester au patient. Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches. Les associations favorisent les échanges entre des familles touchées par une même maladie en leur donnant la possibilité de partager en groupe autour d'un même vécu quotidien, mais aussi avec des médecins et/ou des accompagnants professionnels, psychologues entre autres. Concernant le syndrome de Costello, il existe une association française dédiée qui est un très bon support pour les familles et aidants, l'Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané (afs-costello-cfc.asso.fr).

5. Suivi

.5.1. Objectifs

Le suivi a pour objectif d'assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille :

- Surveiller l'état nutritionnel chez le nourrisson ;
- Dépister les complications cardiaques, tumorales, neurologiques et orthopédiques
- Faire le point sur le prise en charge psycho-éducative des jeunes enfants, enfants, adolescents voir des adultes

- Evaluer les capacités cognitives, communicationnelles, psychomotrices pour adapter les prises en charge et la scolarité des enfants, puis l'orientation à l'âge adulte.
- Surveiller l'état psychologique du patient et son suivi psychologique (anxiété, dépression, troubles du comportement...)

.5.2. Professionnels impliqués

Le généticien clinique ou pédiatre du CLAD joue un rôle central dans la coordination du suivi. Il doit travailler en étroite relation avec le pédiatre traitant (ou médecin traitant chez l'adulte).

Selon l'évolution et les complications associées, pourront intervenir d'autres spécialistes mentionnés en 4.2. Pour les patients atteints de syndrome de Costello présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser leurs apprentissages : psychomotriciens, orthophonistes, éducateurs spécialisés, etc.

Par ailleurs, l'enfant sera en général aussi pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (centre d'action médicosociale précoce [CAMSP], services d'éducation spécialisée et de soins à domicile [SESSAD], etc.). Le généticien restera disponible comme interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

.5.3. Rythme et contenu des consultations (cf. [Tableau 2](#))

Tableau 2 - Rythme et contenu des consultations de suivi en cas de syndrome de Costello

	De 0 à 2 ans	De 2 à 16-18 ans	Adulte
Suivi par médecin traitant	Suivi chez le pédiatre traitant selon le rythme des recommandations de la population générale : - auscultation cardiaque ; - palpation abdominale ; - courbes de croissance ; - état nutritionnel ; - recherche de signes évocateurs d'hypoglycémies (convulsions, malaises).	Suivi habituel par le pédiatre traitant : - palpation abdominale ; - croissance ; - signes pubertaires ; - surveillance du rachis ; - calendrier vaccinal.	Suivi par le médecin traitant en fonction des besoins.
En centre de référence	Une consultation tous les six mois dans un centre de référence (consultations de préférence groupées géographiquement dans un centre de référence) : - généticien clinicien/pédiatre ; - cardiologue ; - neuropédiatre ; - orthopédiste ; - psychologue.	Consultation annuelle dans un centre de référence : - généticien clinicien/pédiatre ; - orthopédiste ; - neuropédiatre ; - psychologue. Consultation de cardiologie tous les deux à trois ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique.	Consultation annuelle dans un centre de référence : - généticien : examen général, interrogatoire et examen neurologique, recherche de signes évocateurs d'apnées du sommeil ou de malformation de Chiari ; - cardiologue ; - orthopédiste ; - gynécologue pour les femmes (surveillance d'un éventuel traitement substitutif, discussion d'une éventuelle contraception) ; - psychologue. Consultation de cardiologie tous les deux à trois ans en l'absence de pathologie cardiaque avérée justifiant un suivi spécifique.
Selon besoin	Gastro-entérologue, diététicien, ORL, ophtalmologiste.	Endocrinologue pédiatre, ORL, gastro-entérologue, dermatologue, ophtalmologiste.	Dermatologue, neurologue, rhumatologue, ophtalmologiste. En cas de geste chirurgical : - consultation d'anesthésie ; - consultation de cardiologie, même en l'absence de pathologie cardiaque.

.5.4. Examens complémentaires ([Tableau 3](#))

Tableau 3 - Examens complémentaires dans le suivi du syndrome de Costello

Examen	Périodicité / indication
Échocardiographie + ECG⁶	- si CMH ⁷ ou sténose pulmonaire : surveillance rapprochée au cours des deux premières années, puis en fonction de la sévérité de la cardiomyopathie ; - en l'absence de CMH, surveillance tous les deux à trois ans jusqu'à la puberté. À partir de la puberté, surveillance annuelle ; - en cas de troubles du rythme, surveillance régulière à adapter au tableau clinique : ECG, holter rythmique ; - en l'absence de troubles du rythme, ECG annuel ; - en cas d'intervention chirurgicale.
Bilan endocrinien	Recherche d'un déficit en hormone de croissance +/- déficit cortisol en cas d'hypoglycémie ou de retard statural inférieur à - 2DS. Recherche d'hypogonadisme si puberté retardée ou incomplète.
Échographie abdominopelvienne	Recherche de tumeur. Tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 10 ans.
Bandelettes urinaires à la recherche d'une hématurie	Recherche de carcinome vésical. Tous les ans à partir de l'âge de 10 ans. Cytoscopie tous les 2 ans à discuter à partir de l'âge de 10 ans.
Ostéodensitométrie	Chez l'adulte à partir de 20 ans, répétée en fonction des résultats de l'examen initial.
Radiographies du rachis	En cas de scoliose clinique.
IRM⁸ cérébro-médullaire	- en cas de signe neurologique anormal, d'augmentation rapide du périmètre crânien chez l'enfant ; - chez l'adulte, devant des signes évoquant un Chiari (reflux gastro-œsophagien, céphalées) ; - avant traitement par hormone de croissance.
Mammographie	En cas d'écoulement mammaire.
Polysomnographie	En cas de ronflements, de dyspnée ou d'apnées
Cystoscopie	En cas d'hématurie.
IRM thoraco-abdominale	Avant traitement par hormone de croissance.

Le dosage des catécholamines urinaires n'est pas recommandé dans le syndrome de Costello.

⁶ Electrocardiogramme

⁷ Cardiomyopathie hypertrophique

⁸ Imagerie par résonance magnétique

Annexe 1. Méthode d'élaboration du PNDS et stratégie de recherche documentaire

1. Méthode d'élaboration du PNDS

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

.1.1. Rédaction du PNDS

Un groupe de travail multidisciplinaire et multiprofessionnel est constitué par le centre de référence. Il est composé de professionnels de santé impliqués dans la prise en charge de la maladie (professionnels appartenant aux centres de référence et de compétences, autres professionnels) et de représentants d'associations de patients. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de travail rédige une première mise à jour du PNDS qui est soumise à un groupe de lecture.

Le groupe de lecture est constitué par le centre de référence selon les mêmes critères que le groupe de travail. Il est consulté par courrier et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de travail qui rédige la version finale du PNDS.

.1.2. Validation par les instances de la HAS

La version finale du PNDS (accompagné de l'argumentaire scientifique) est validée par le Collège de la HAS qui autorise sa diffusion.

.1.3. Gestion des conflits d'intérêts

Tous les membres du groupe de travail ont rempli une déclaration d'intérêt.

2. Stratégie de recherche documentaire

.2.1. Bases de données/mots-clés

Mise à jour en 2024 de la recherche documentaire via PubMed en utilisant les termes suivants : "Costello syndrome" [MESH] OR "Costello syndrome" [Ti] OR "HRAS mutation" effectuée lors de la première rédaction du PNDS en 2012.

Période de recherche : depuis la description du syndrome – juin 2012 puis juin 2012 – juin 2024.

Compte tenu du nombre de références (168 en 2012 et 142 entre 2012 et 2024) et l'absence d'études de grandes séries liées à la rareté du syndrome, il n'a pas été effectué de recherche complémentaire associant plusieurs mots-clés.

.2.2. Sites Internet

- Association française du syndrome de Costello et cardio-facio-cutané – <http://afs-costello-cfc.asso.fr/>
- Orphanet – <https://www.orpha.net/fr/disease/detail/3071>
- Genereviews – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1507/>
- OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) database – <https://omim.org/entry/218040>
- MedGen – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/medgen/108454>
- Site du Costello syndrome support group – <http://costellokids.com/>
- Costello Program at the Alfred I. du Pont Hospital for Children – <http://www.nemours.org/service/medical/genetic/costello.html>
- <http://dermnetnz.org/systemic/costello.html>
- <http://waltersfamily.wordpress.com/micahs-journey/costello-syndrome/>

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Didier LACOMBE, Centre de référence des anomalies du développement et syndromes malformatifs SOOR en liaison avec Madame Layouni, cheffe de projet au service des bonnes pratiques professionnelles à la Haute Autorité de Santé.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

- Clément SAUVESTRE, Interne en Génétique Médicale, Bordeaux
- Pr Stéphane DUCASSOU, Oncologue pédiatrique, Bordeaux
- Pr Pascal BARAT, Endocrinologue pédiatre, Bordeaux
- Pr Didier BESSIS, Dermatologue, Montpellier
- Dr Emmanuelle TAUPIAC, Psychologue, Bordeaux
- L'ensemble des responsables des centres de référence des CLAD.