

## Le syndrome de Costello : un trouble de l'élastogénèse

Parmi les maladies dues à une anomalie des fibres élastiques, à côté de syndromes très connus comme ceux de Marfan [1], de Williams (*m/s* 1997, n° 3, p. 406) et de Hurler [2], le syndrome de Costello est longtemps resté mal défini et de transmission incertaine. La clinique est pourtant caractéristique : faciès grossier, voix rauque, petite taille et retard mental, comme dans le syndrome de Hurler, excès de peau comme dans la *cutis laxa*, hyperlaxité des doigts, hyperpigmentation avec *acanthosis nigricans*\*, apparition de papillomes autour de la bouche et des narines, et risque de cardiomyopathie hypertrophique (ce qui nécessite une surveillance dès que le diagnostic est posé). Son histoire naturelle se déroule en deux temps : hydramnios et poids de naissance élevé, puis installation d'un retard staturo-pondéral et psychomoteur avec dysmorphie craniofaciale ressemblant à celle des maladies qui constituaient jadis le groupe des mucopolysaccharidoses.

On sait à présent que la maladie est autosomique récessive et, en analysant les principales étapes de l'élastogénèse en culture de fibroblastes provenant de six enfants atteints de syndrome de Costello, des chercheurs viennent de fournir une explication presque complète du mécanisme pathogénique de cette maladie [3]. L'étude a été réalisée par le groupe qui avait découvert la protéine EBP (*elastin binding protein*) dont la fonction est de transporter la tropoélastine à son site d'assemblage extra-cellulaire où elle formera, par des liaisons covalentes, des polymères insolubles d'élastine. L'EBP joue le

rôle de chaperon, empêchant l'agrégation et la dégradation des molécules très hydrophobes de tropoélastine et, en outre, semble faciliter son assemblage au sein des réseaux de microfibrilles des fibres élastiques. L'observation des fibroblastes en culture montre clairement qu'à la différence des fibroblastes normaux, les fibroblastes des patients ne produisent aucune fibre élastique en dépit d'une synthèse normale de tropoélastine. L'étude immunohistochimique de cultures de dix jours révèle que la quantité de fibrilline I est identique à celle des fibroblastes normaux et que celle du collagène de type I et de la fibronectine est un peu augmentée. On aurait pu s'attendre à une diminution de la production d'EBP. Il n'en est rien. Mais en revanche, l'EBP disparaît rapidement et l'on observe en outre une accumulation anormale de chondroïtine sulfate dans les lysosomes. Or, il a été démontré, en particulier dans le syndrome de Hurler, que des concentrations élevées de dermatan sulfate, un autre glycosaminoglycane, entraînent une séparation prématurée de la liaison de l'EBP à la tropoélastine, empêchant la formation normale des fibres élastiques [4]. L'hypothèse d'une accumulation de glycosaminoglycane qui, en se fixant sur le domaine galactoleptine de la protéine EBP, est responsable de la séparation EBP-tropoélastine et de leur dégradation ultérieure, apparaît d'autant plus probable que l'addition de chondroïtinase ABC (qui dégrade les protéoglycane portant des motifs chondroïtine sulfate) restaure une production normale de fibres élastiques dans les fibroblastes des malades.

Il est important de signaler aussi que ces fibroblastes prolifèrent de

manière beaucoup plus rapide que les témoins. Cette prolifération intense semble résulter de l'absence d'élastine insoluble, puisque l'adjonction d'élastine insoluble exogène dans le milieu de culture normalise la prolifération des fibroblastes de malades. Mais par quel(s) mécanisme(s) ? Les protéoglycane accumulés à la surface des fibroblastes dans le syndrome de Costello agissent-ils comme co-récepteurs de facteurs de croissance ? La disparition de la protéine EBP à la surface des cellules libère-t-elle certains récepteurs participant à la transduction du signal mitogène ? Autant de problèmes importants à résoudre car ils peuvent aussi concerner la tumorigénèse (des cas de rhabdomyosarcome ont été décrits dans certains syndromes de Costello). En attendant, et bien qu'on ignore encore le défaut primaire de ce syndrome, on peut d'ores et déjà le classer parmi les maladies génétiques caractérisées par un trouble de l'élastogénèse.

1. Collod G, Boileau C. Fibrillines et fibrillinopathies. *Med Sci* 1996; 12: 1077-86.

2. Praillet C, Grimaud J, Lortat-Jacob H. Les protéoglycane : rôles en pathologie. *Med Sci* 1998; 14: 421-8.

3. Hinek A, Smith AC, Cutiungco EM, et al. Decreased elastin deposition and proliferation of fibroblasts from Costello syndrome are related to a functional deficiency in the 67-kD elastin-binding protein. *Am J Hum Genet* 2000; 66: 859-72.

4. Hinek A, Wilson SE. Impaired elastogenesis in Hurler disease. *Am J Pathol* 2000; 156: 925-38.

**Simone Gilgenkrantz**

9, rue Basse, 54330 Clérey-sur-Brenon, France.

\* Dermatose avec plaques grisâtres le plus souvent symétriques touchant surtout le cou et les aisselles.