

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

### **Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale**

#### **Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay**

Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes  
Malformatifs de l'Interrégion Est  
Filière AnDDI-Rares

Centre de référence Maladies Dermatologiques Rares interrégion  
Est  
Filière FIMARAD

Centre de compétence Maladies Vasculaires Rares de Lyon  
Filière FAVA-MULTI

## **Argumentaire**

**Novembre 2020**

Coordonnateurs : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE  
Pr Pierre VABRES  
Pr Laurent GUIBAUD

## Sommaire

<b>Liste des abréviations .....</b>	<b>3</b>
<b>Préambule .....</b>	<b>5</b>
<b>Méthode de travail .....</b>	<b>5</b>
Rédaction du PNDS	5
<b>Argumentaire .....</b>	<b>6</b>
<b>1 Recherche documentaire .....</b>	<b>6</b>
1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	6
1.2 Autres sources	6
1.3 Stratégie de recherche	7
1.4 Critères de sélection des articles	7
<b>2 Tableau des articles sélectionnés .....</b>	<b>8</b>
<b>Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles .....</b>	<b>27</b>
<b>Annexe 2. Liste des participants .....</b>	<b>28</b>

## Liste des abréviations

AAH	Allocation aux adultes handicapés
ADN	Acide désoxyribonucléique
AEEH	Allocation d'éducation de l'enfant handicap
AESH	Accompagnant des Elèves en Situation de Handicap
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AKT1/2	Serine/threonine-protein kinases 1 /2
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
AOD	Anticoagulants Oraux Directs
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AnDDI-Rares	Filière de Santé pour les Anomalies du Développement et la Déficience Intellectuelle de causes rares
AVK	Antagonistes de la Vitamine K
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée
CIVL	Coagulation IntraVasculaire Localisée
CLAD	Centre Labellisé Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
CLOVES	Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk, lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal and spinal anomalies
CM-AVM	Capillary malformation-arteriovenous malformation
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic PréNatal
CRM	Centre de Référence Maladies Rares
DPNI	Diagnostic prénatal non-invasif
EPHB4	Ephrin Type-B Receptor 4
FAVA-MULTI	Filière de Santé pour les maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique
FIMARAD	Filière de Santé pour les maladies dermatologiques de causes rares
HAS	Haute Autorité de Santé
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
KTS	Klippel-Trenaunay Syndrome
MCAP	Megalencephaly-Capillary malformation-Polymicrogyria
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
mmol/l	Millimole par litre
MPPH	Mégalencéphalie-Polymicrogyrie-Polydactylie-Hydrocéphalie
mTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI	Projet d'Accueil Individualisé

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

PCH	Prestation de compensation du handicap
PDF	Produit de Dégradation du Fibrinogène
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-Kinase Catalytic Alpha
PIK3R2	Phosphatidylinositol -3-Kinase Regulatory Subunit 2
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
PPS	Plan Personnalisé Scolarisation
PROS	PIK3CA Related Overgrowth Syndrome
PTEN	Phosphatase and TENsin homolog
PUT	Protocole Utilisation Thérapeutique
RASA1	Ras GTPase-Activating Protein 1
SHD	Séquençage Haut Débit
SOLAMEN	Segmental Overgrowth, Lipomatosis, Arteriovenous Malformation and Epidermal Nevus
TVS	Thromboses veineuses superficielles
TVP	Thromboses veineuses profondes

## Préambule

Le PNDS sur le syndrome CLOVES a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Cet argumentaire a servi de base à l'élaboration du PNDS sur les syndromes CLOVES et Klippel Trenaunay. Le PNDS et la liste des actes et prestations associée sont téléchargeables sur le site de la Haute Autorité de Santé [www.has-sante.fr](http://www.has-sante.fr)

## Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »<sup>1</sup>. Elle 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.

## Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de l'InterRégion Est, le Centre de référence Maladies Dermatologiques Rares du CHU de Dijon, et le le Centre de référence des Maladies Vasculaires Rares des HCL. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé une première version du PNDS qui a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Le groupe de relecture a été sollicité par mail et a donné 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 ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a rédigé la version finale du PNDS. Des réunions physiques ont été organisées lorsque cela s'est avéré nécessaire.

---

<sup>1</sup> Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

# Argumentaire

## 1 Recherche documentaire

### 1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- PIK3CA-related disorders (PROS) and management ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and treatment ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and clinical trial ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and review ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and follow-up ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and growth ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and death ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and cancer ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and vascular ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and skin ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and skeletal ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and bleeding ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and coagulation ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and surgery ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and pregnancy ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and pain ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and quality of life
- PIK3CA-related disorders (PROS) and PIK3CA ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) genotype-phenotype ;
- PIK3CA-related disorders (PROS) and prenatal diagnosis ;

La même recherche a été réalisée avec les principaux autres noms donnés pour le spectre de syndromes liés à *PIK3CA* (CLOVES, syndrome de Klippel-Trenaunay). Les articles ne traitant que du syndrome MCAP ont été exclus, faisant l'objet d'un autre PNDS.

Il n'a pas été indiqué d'années limites, puisqu'il s'agit de pathologies rares, **mais la bibliographie antérieure à 2007, date de la définition du syndrome CLOVES comme une entité distincte doit être prise avec beaucoup de réserve, compte tenu des diagnostics différentiels. Il en est de même pour la littérature inférieure à 2012, année de l'identification du gène *PIK3CA*.**

### 1.2 Autres sources

GeneReviews (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1482/>)

Clinical Practice Guidelines for CLOVES syndrome, CLOVES Syndrome Work Group, Vascular Anomalies Center, Boston Children Hospital  
[https://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES\\_Syndrome\\_Management\\_Guidelines\\_For\\_Families\\_6-21-2014-2.pdf](https://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES_Syndrome_Management_Guidelines_For_Families_6-21-2014-2.pdf)

Clinical Practice Guidelines for Klippel-Trenaunay syndrome, Klippel-Trenaunay Syndrome Work Group, Vascular Anomalies Center, Boston Children Hospital <https://k-t.org/assets/images/content/BCH-Klippel-Trenaunay-Syndrome-Management-Guidelines-1-6-2016.pdf>

### 1.3 Stratégie de recherche

**Tableau. Stratégie de recherche documentaire**

	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale
Management	18	15	9
Treatment	596	165	14
Clinical trial	3	3	2
Review	215	74	33
Follow-up	104	23	6
Growth	69	21	11
Death	19	7	0
Cancer	31	15	3
Vascular	603	178	41
Skin	165	33	24
Skeletal	56	19	15
Bleeding	160	16	6
Coagulation	64	16	4
Surgery	429	136	26
Pregnancy	109	27	5
Pain	97	25	5
Quality of life	11	5	4
<i>PIK3CA</i>	52	41	26
Genotype-phenotype	7	5	4
Prenatal diagnosis	24	16	1

### 1.4 Critères de sélection des articles

- Recommandations de bonnes pratiques
- Articles de revue
- Séries de cas d'au moins 5 patients
- Cas unique si patient génotypé ou diagnostic clinique certain et apportant des informations complémentaires à celle des séries de cas
- Articles en français ou en anglais

La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve (aucune étude comparative, la plupart sont des études rétrospectives de séries de cas, absence de confirmation moléculaire pour les plus anciennes, ne permettant pas d'avoir l'assurance d'une cohorte homogène de patients). Les études avec une série de témoins ou avec confirmation moléculaire ont été classées selon un niveau de preuve modéré.

Parmi les articles relatant du syndrome de Klippel-Trenaunay, il existe de nombreux articles très anciens, avec des critères cliniques très discutables et des diagnostics erronés. De nombreux patients avec malformations capillaires et/ou veineuses et/ou lymphatiques sans hypertrophie ont

longtemps été décrits comme syndrome de Klippel-Trenaunay, devant entraîner une prudence sur l'évaluation de la littérature.

## **2 Tableau des articles sélectionnés**



Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

<b>Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*</b>	<b>Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)</b>	<b>Recueil de l'avis des patients (non, oui)</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Résultats (avec grade des recommandations si disponible)</b>
Mirzaa et al. Genereviews 2013 <a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/</a> USA	Recommandations de bonnes pratiques dans les syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA	Non	Non mentionné	Non mentionné	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Conseil de bilan initial, surveillance, prise en charge et traitement dans les syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA (PROS)
Uller et al. Semin Pediatr Surg. 2014 Aug;23(4):208-15 USA	Recommandations de bonnes pratiques dans les principaux syndromes avec hypercroissance et anomalies vasculaires complexes	Non	Non mentionné	Non	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Recommandations de prise en charge et de suivi des patients avec syndrome de Klippel-Trenaunay et syndrome CLOVES
Alomari et al. 2014 <a href="https://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES_Syndrome_Management_Guidelines_For_Families_6-21-2014-2.pdf">https://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES_Syndrome_Management_Guidelines_For_Families_6-21-2014-2.pdf</a> USA	Enumération de lignes directrices de prise en charge du syndrome de CLOVES, fondées sur les données les plus fiables disponibles de la littérature, pourtant insuffisantes, et expérience du centre référent.	Oui	Oui Experts du Centre référent des anomalies vasculaire du Boston Children's Hospital	Non	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Recommandations éditées selon le type et la localisation des atteintes. Ces recommandations concernent le bilan initial, de suivi, le diagnostic génétique, ainsi que la prise en charge générale, nutritionnelle et psychologique.
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet A. 2015;167A:287-95. USA	Détermination des critères d'éligibilité pour les tests moléculaires et l'examen préliminaire des approches techniques des tests. Recommandations	Non	Oui Workshop de 2 jours au NIH, Bethesda, USA, September 2013	Oui	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Le terme PROS pour PIK3CA-related overgrowth spectrum a été déterminé pour englober l'ensemble des entités cliniques connues et émergentes associées aux mutations somatiques PIK3CA. Les principales caractéristiques cliniques et les

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

	préliminaires pour une approche uniforme d'un évaluation clinique du PROS					critères d'indication de test ont été proposés. Des recommandations préliminaires pour l'évaluation initiale et de suivi ont été déterminés, tant au niveau de l'hypercroissance, la prise en charge médicale et chirurgicale des anomalies tissulaires et vasculaires, ainsi que les thérapies pharmacologiques disponibles et en développement.
Alomari et al. 2016 <a href="https://k-t.org/assets/images/content/BCH-Klippel-Trenaunay-Syndrome-Management-Guidelines-1-6-2016.pdf">https://k-t.org/assets/images/content/BCH-Klippel-Trenaunay-Syndrome-Management-Guidelines-1-6-2016.pdf</a> USA	Enumération de lignes directrices de prise en charge du syndrome de Klippel-Trenaunay, fondées sur les données les plus fiables disponibles de la littérature, pourtant insuffisantes, et expérience du centre référent.	Oui	Oui Experts du Centre référent des anomalies vasculaire du Boston Children's Hopital	Non	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Recommandations éditées selon le type et la localisation des atteintes. De manière générale, une prise en charge préventive doit être préconisée, nécessitant un bilan et une prise en charge en centre spécialisé pour les syndromes d'hypercroissance et les anomalies vasculaires compte tenu de la rareté et la complexité du syndrome. Une confirmation diagnostique, une évaluation interdisciplinaire, une évaluation des risques et des complications sont nécessaires pour une bonne gestion et coordination des soins.
Bisdorff-Bresson et al. Fiche orphanet urgences 2017 <a href="https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeAngioOsteoHypertrophique_FR_fr_EMG_ORPHA2346.pdf">https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeAngioOsteoHypertrophique_FR_fr_EMG_ORPHA2346.pdf</a> France	Définir les recommandations pour les urgentistes pour le syndrome de Klippel-Trenaunay	Non	Non mentionné	Non mentionné	Expérience d'experts et synthèse de la littérature	Définition des problématiques d'urgence, recommandations en urgence, orientation, précautions médicamenteuses, précautions anesthésiques, don d'organes, numéros en cas d'urgence
George et al. Fiche anesthésie orphanet 2017 Inde	Définir les recommandations pour les anesthésistes dans le syndrome de Klippel-Trenaunay	Non	Non mentionné	Non mentionné	Expérience d'experts et synthèse de la littérature	Procédures anesthésiques préopératoires, préparation particulière pour la gestion des voies aériennes, l'administration de produits sanguins, la préparation particulière pour

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

						l'anticoagulation, le positionnement, le transport ou la mobilisation, interaction probable entre les agents anesthésiques et la médication à long terme du patient
Ishikawa et al. Adv Wound Care. 2019;8:246-255 Japon	Définir les recommandations de prise en charge du syndrome de Klippel-Trenaunay	Non	Non mentionné	Non mentionné	Expérience d'experts et synthèse de la littérature	Le syndrome de Klippel-Trenaunay doit être distingué du syndrome de Parkes Weber comme une malformation vasculaire à débit rapide combinée à une hypercroissance des membres. Une prise en charge individualisée est nécessaire et doit être axée sur le traitement des symptômes. Les thérapies ciblées qui inhibent la voie de signalisation de la phosphoinositide 3-kinase sont une option thérapeutique potentielle.
Fereydooni et al. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2020 Feb 20. pii: S2213-333X(19)30639-0. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.12.003. USA	Définir la prise en charge de la veine marginale latérale trouvée chez moins de 20% des patients atteints du syndrome de Klippel-Trénaunay et autres syndromes d'hypercroissance liés au PIK3CA, associée à une morbidité et une mortalité significatives.	Non	Non mentionné	Non mentionné	Expérience d'experts et synthèse de la littérature	Le traitement d'une veine marginale latérale superficielle est toujours justifié mais uniquement en cas de système veineux profond intact car une ablation veineuse superficielle pourrait avoir des répercussions néfastes sur des veines profondes hypoplasiques. Tous les patients doivent bénéficier d'un bilan radiologique pour écarter une compression veineuse concomitante qui justifierait une intervention précoce. Une évaluation et le traitement des coagulopathies et lymphœdèmes ou malformations lymphatiques associées est essentielle.

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

<b>Tableau 2. Revues systématiques de la littérature</b>						
<b>Auteur, année, référence, pays</b>	<b>Objectif</b>	<b>Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*</b>	<b>Critères de sélection des études</b>	<b>Populations et techniques (ou produits) étudiées</b>	<b>Critères d'évaluation</b>	<b>Résultats et signification</b>
Kang et al. J Pediatr. 2015;167:957-62 USA	Revue des aspects diagnostiques des syndromes d'hypercroissance en lien avec des mutations somatiques de PIK3CA	Non	Non mentionné	Bibliographie antérieure	Non mentionnés	La reconnaissance de la nouvelle entité PROS, ainsi que l'accessibilité de tests génétiques, permet désormais de reconnaître et de confirmer le diagnostic de la maladie et de mieux anticiper les complications. Les progrès récents dans le séquençage permettent de mesurer systématiquement le niveau de mosaïsme somatique. La clé du traitement de la maladie réside dans la compréhension des causes moléculaires sous-jacentes.
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2016;172:402-421. USA	Description des caractéristiques cliniques et physiopathologiques des syndromes d'hypercroissance en mosaïque, dans le but d'identifier des stratégies de traitement et réduire ou prévenir les complications.	Non	Non mentionné	Expérience d'experts et bibliographie	Non mentionnés	Les manifestations cliniques peuvent et atteindre une ou plusieurs lignées cellulaires (adipeuse, squelettique, musculaire, cérébrale, vasculaire ou lymphatique). Le risque potentiel de tumorigenèse est à évaluer. Il existe un chevauchement phénotypique entre les différentes entités cliniques. Elles sont toutes associées à une morbidité importante avec des options thérapeutiques limitées autres que les thérapies symptomatiques et les chirurgies. Des molécules inhibitrices ciblant la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR sont en cours d'investigation clinique.
Martinez-Lopez et al. Clin Genet 2017; 91: 14–21 Espagne	Revue des connaissances de la littérature sur le syndrome CLOVES pour faciliter le diagnostic et la prise en charge des patients.	Non	Non mentionné	Bibliographie antérieure	Non mentionnés	L'identification des caractéristiques cliniques et génétiques du syndrome CLOVES est cruciale pour le diagnostic différentiel avec d'autres syndromes avec hypercroissance en mosaïque, tels que les syndromes de Protée ou de Klippel-Trenaunay, et pour la prise en charge thérapeutique des différentes entités.
Wang et al. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2017;5:587-595. USA	Revue des aspects diagnostiques et de prise en charge du KTS.	Oui	Exclusion des cas cliniques uniques et critères de qualité	Bibliographie Medline	Critères de qualité à discrétion des auteurs	Le diagnostic est porté cliniquement, et complété par IRM et tomodensitométrie. Bien que ce syndrome soit associé à des comorbidités importantes, le traitement est le plus souvent de nature non chirurgicale. Il doit parfois être complété par des procédures chirurgicales idéalement peu invasives, endovasculaires, et plus rarement invasives pour les cas réfractaires.

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

**Tableau 2. Revues systématiques de la littérature**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Chadha et al. Case Rep Obstet Gynecol. 2018 ;2018:6583562. Canada	Revue de la prise en charge prepartum, per partum, et postpartum du KTS.	Non	Non mentionnée	Situations pre, per et postpartum	Revue de la littérature	Des conseils préconceptionnels doivent être accordés, notamment en matière de génétique, de pronostic et de contraception. En cas de grossesse évolutive, des consultations prénatales comprenant consultation d'anesthésie, chirurgie générale, radiologie interventionnelle et médecine interne doivent être organisée avant l'accouchement, en prévision de toutes les complications possibles.
John. Tech Vasc Interv Radiol. 2019;22:100634. Canada	Revue de la prise en charge multidisciplinaire spécialisée du KTS pour une prise en charge vasculaire optimale	Non	Non mentionnée	Patients avec KTS	Expérience d'experts et revue de la littérature	Certains patients peuvent présenter des problèmes aigus mettant en jeu le pronostic vital, souvent à la suite d'événements thromboemboliques, en particulier après des interventions chirurgicales et radiologiques invasives. La prise de conscience de ces problématiques est essentielle, tout comme les mesures prophylactiques visant à réduire ces risques. Le radiologue interventionnel est essentiel, en particulier pour la fermeture endovasculaire d'anomalies veineuses importantes prédisposantes. Toutefois, les résultats de ces interventions nécessitent des études à long terme qui ne sont pas disponibles à ce jour.

\* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

**Tableau 3. Etudes cliniques**

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Enjolras et al. J Am Acad Dermatol 1997 ; 36 : 219-25. France	Caractérisation des atteintes vasculaires et musculaires chez des patients avec	Faible	Série de 27 patients avec une malformation	Publication de référence qui décrit les investigations	Analyse des données radiologiques et des dosages d'hémostase	Première publication mentionnant les troubles de coagulation associés à ces malformations veineuses étendues, avec le concept de « coagulation intravasculaire localisée » ou CIVL chronique

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

	malformation veineuse étendue		veineuse étendue	radiologiques et biologiques	(plaquettes, fibrinogène, PDF)	
Noel et al. J Vasc Surg. 2000 Nov;32(5):840-7. USA	Mise à jour de l'expérience des équipes dans la prise en charge chirurgicale des malformations veineuses du KTS, en particulier des veines embryonnaires, des agénésies, hypoplasies, incompetences valvulaires, anévrismes des veines profondes secondaires à un drainage veineux anormal.	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	20 patients avec KTS et prise en charge chirurgicale de malformations veineuses entre 1987 et 2000.	Etude de l'anatomie veineuse (scanner, IRM, phlébographie), des procédures opératoires et des complications.	Revue des examens radiologiques, procédures opératoires et complications, ainsi que les données de suivi moyen était de 63,6 mois.	Les patients avec prise en charge chirurgicale des malformations veineuses représentaient 6,9 % des 290 patients atteints de KTS pris en charge dans les 12,5 années d'étude. L'âge moyen était de 23,4 ans. 20 patients ont subi 30 interventions de chirurgie vasculaire sur 21 membres inférieurs. Ils avaient tous des varices ou des malformations veineuses, 65 % avaient des taches lie de vin et 90 % une hypertrophie des membres. Des douleurs étaient présentes chez 80% des patients, un œdème chez 75%, un saignement chez 40%, et une thrombophlébite superficielle avec cellulite chez 15%. Une imagerie a confirmé la présence de veines profondes chez 90% des patients, et des grosses veines sciatiques persistantes 20 %. Le stripping des grosses veines latérales, l'ablation des varicosités ont été effectués sur tous les membres, parfois de façon échelonnée. D'autres interventions ont été réalisées au cas par cas. Aucun patient n'a eu de thrombose veineuse profonde ou d'embolie pulmonaire postopératoire. Tous les patients ont signalé une amélioration initiale, mais certaines varicosités sont réapparues chez 50% des patients, avec une réintervention chez 3 d'entre eux. Au total, bien que le taux de récurrence soit élevé, l'amélioration clinique est significative et des reprises chirurgicales peuvent être pratiquées si nécessaire. Comme le KTS est rare, une prise en charge multidisciplinaires dans des centres vasculaires qualifiés est préconisée.
Mazoyer et al. Clin Lab Haem 2002 : 24 :243-51. France	Caractérisation des troubles de coagulation chez les patients avec une malformation veineuse étendue	Faible	24 patients avec malformation vasculaire du membre inférieur (10), membre supérieur (12) membres	Revue de dossiers médicaux	Analyse des troubles de coagulation en fonction de la gravité de la malformation veineuse et des traitements anticoagulants prescrits	Troubles de coagulation présents chez la majorité des patients, dont la sévérité augmente avec la gravité de l'atteinte vasculaire (score de gravité proposé) : chiffre plaquettaire normal ou légèrement diminué, taux de fibrinogène souvent abaissé (et parfois < 0.5 g/L), taux de dimères élevé avec présence de monomères de fibrine. Parmi les traitements anticoagulants, seules les HBPM sont efficaces sur les douleurs (phlébolithes), les saignements. Les antiplaquettaires et les AVK sont sans effet.

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

			inférieur et supérieur (2)			
Peng et al. Prenat Diagn. 2006;26:825-30. Taiwan	Analyse rétrospective des présentations prénatales et périnatales de KTS, dans un but de conseil prénatal.	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	2 cas institutionnels et 19 cas issus de la littérature avec KTS de présentation anténatale.	Etude Medline, avec analyse rétrospective des cas fœtaux avec étude de l'étendue des lésions	Etendue de l'hypercroissance, des complications et du devenir de la grossesse	L'atteinte était préférentielle au niveau de la cuisse droite et le sex-ratio équilibré. 72% présentaient des lésions étendues au niveau du bassin, abdomen, rétropéritoine ou thorax. Une asymétrie des membres était retrouvée dans 95% des cas, un polyhydramnios dans 38%, une cardiomégalie dans 19%, un placenta épaissi dans 10%, un hydrops fœtal dans 10%, un oligohydramnios dans 5%. 48% des cas ont fait l'objet d'une interruption de grossesse. En cas de poursuite de la grossesse, un syndrome de Kasabach-Merritt a été retrouvé dans 37% des cas, ainsi qu'un taux de mortalité élevé de 45% en période néonatale par CIVD, insuffisance cardiaque, septicémie et prématurité.
Sapp et al. Am J Med Genet A. 2007;143A:2944-58. USA	Identification des premiers patients atteints de syndrome CLOVES et définition de cette nouvelle entité, différente du syndrome de Protée	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	7 patients du NIH ne répondant pas aux critères cliniques du syndrome de Protée	Description différentielle clinique et radiologique	Critères cliniques du syndrome de Protée non remplis, et identification d'une nouvelle entité	Les auteurs décrivent les premiers patients atteints du syndrome CLOVES, pour Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, and Epidermal nevi Syndrome. Ce nouveau phénotype comprend des malformations vasculaires tronculaires progressives, complexes et mixtes, une dysrégulation des tissus adipeux, des scolioses à divers degrés et une hypercroissance osseuse. On ne retrouve pas la distorsion osseuse progressive caractéristique du syndrome de Protée.
Alomari. Clin Dysmorphol. 2009;18:1-7. USA	Première série de 18 patients porteurs de syndrome CLOVES avec étude descriptive	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	18 patients identifiés au sein du Children's Hospital Boston and Harvard Medical School	Description clinique et radiologique	Analyse descriptive	Les masses tronculaires de taille variable étaient composées d'une malformation lymphatique. Des malformations capillaires et des lésions à haut débit étaient fréquemment décrites. Les masses lipomateuses s'infiltraient généralement dans les espaces anatomiques adjacents et étaient associées à des malformations vasculaires capillaires, lymphatiques, veineuses et artérioveineuses. L'extension paraspinale et intraspinale, lorsque présente, s'associait à des séquelles morbides. Les anomalies des extrémités comprenaient des pieds et des mains larges et larges, une macrodactylie et un espace élargi entre le gros orteil et les autres orteils. La scoliose et d'autres malformations musculosquelettiques, neurologiques, rénales et cutanées ont également été décrites. Les séquelles morbides peuvent être déformantes et

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

						invalidantes, nécessitant diagnostic rapide et une prise en charge multidisciplinaire spécialisée.
Alomari et al. J Thorac Cardiovasc Surg. 2010;140:459-63. USA	Etude de la présence de phlébectasies centrales et thoraciques chez les patients atteints du syndrome de CLOVES et leurs conséquences cliniques.	Faible	Patients suivis au Children's Hospital de Boston entre 1999 et 2008 pour syndrome CLOVES	Recherche exhaustive des bases de données, puis analyse des dossiers médicaux, photographies et imageries	Nombre d'évènements et leurs conséquences	L'examen des données cliniques et des études d'imagerie de 11 patients atteints du syndrome de CLOVES avec phlébectasies centrales et thoraciques ont révélé une complication de type embolie pulmonaire périopératoire grave chez 2 d'entre eux, dont un est décédé. Les auteurs concluent que les phlébectasies centrales et thoraciques sont fréquentes chez les patients atteints du syndrome CLOVES et augmentent le risque d'embolie pulmonaire. Des mesures prophylactiques doivent être envisagées avant toute intervention majeure.
Oduber et al. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010;63:603-9. Pays bas	Evaluation de la qualité de vie chez les patients atteints de KTS.	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	78 patients KTS ayant répondu à un questionnaire proposé par deux hôpitaux des pays bas et l'association de patients.	Utilisation du SF-36 et du Skindex-29, avec détermination de 3 niveaux de sévérité selon les scores obtenus.	Etude des questionnaires de qualité de vie, et comparaison à une population contrôle et une population atteinte d'autres maladies chroniques issus du même pays pour les questionnaires investigués	Sur 78 patients, 44% étaient des hommes avec un âge moyen de 39 ans. Le groupe KTS a obtenu des résultats nettement inférieurs à ceux de la population néerlandaise sur toutes les échelles SF-36, à l'exception de la santé mentale et du statut émotionnel. De plus, ils ont obtenu des scores significativement plus bas que les autres pathologies chroniques sur les échelles de fonctionnement physique et de douleur. Les médecins doivent être attentifs non seulement aux aspects physiques, mais aussi aux aspects psychologiques et sociaux dans le KTS.
Alomari et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2011;32:1812-7.	Analyse Clinique et radiologique de 6 patients avec lésions complexes spinales et para spinales à flux rapide avec CLOVES	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	6 patients parmi 26 patients suivis pour CLOVES	Analyse rétrospective des données cliniques et d'imagerie	Identification de lésions complexes spinales et para spinales à flux rapide et données de suivi	Cette analyse rétrospective montre que tous les sujets de la cohorte CLOVES n'ont pas été évalués pour la présence de shunts para-spinaux. En effet, les études diagnostiques pertinentes, telles que l'angiographie spinale et l'IRM, n'ont pas été réalisées chez tous les patients. La présence d'autres anomalies vertébrales, telles que des masses para spinales, une compression des nerfs et de la moelle, une cyphoscoliose, des anomalies squelettiques, etc.) pourrait également expliquer certains des signes et symptômes des patients. Ces manifestations pourraient entraîner une sous-estimation de l'incidence réelle des lésions para spinales vasculaires chez ces patients.



Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène *PIK3CA* (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

Barbara et al. Anesth Analg. 2011;113:98-102. USA	Etude rétrospective de la prise en charge anesthésique des patients atteints de KTS	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	82 patients KTS ayant bénéficié d'une prise en charge anesthésique pour chirurgie.	Etude des dossiers médicaux électroniques de la Mayo Clinic pour identifier les patients ayant bénéficié d'une prise en charge anesthésique pour chirurgie.	Recueil du type de chirurgie, technique d'anesthésie, intubation et prise en charge ventilatoire, médicaments utilisés, besoins transfusionnels, perfusions, complications postopératoires.	Les 82 patients KTS identifiés ont subi 134 anesthésies générales et 2 anesthésies péridurales pour des opérations liées à leur maladie. Cette technique ne peut être envisagée que si la possibilité d'un traumatisme lié à des malformations neurovasculaires a été exclue grâce à une imagerie récente de la colonne vertébrale. Avant intervention, 27% avaient des antécédents d'hémorragie récurrente, 24% de cellulite récurrente, 9% de thrombose veineuse profonde et 2% d'embolie pulmonaire. L'âge moyen au moment de l'opération était de 21 ± 15 ans. La majorité des interventions chirurgicales impliquaient une coagulation laser, une sclérothérapie des varices ou un stripping. Les 74 intubations trachéales ont toutes été réalisées sans difficulté lors de la première tentative. La ventilation par masque a été possible chez les 131 patients pour lesquels cela a été tenté, un seul nécessitant une voie respiratoire orale. Les pertes de sang estimées documentées allaient de 20 à 18 000 ml, avec une moyenne de 740 ± 2739 ml. L'utilisation d'un garrot n'a pas permis d'éviter une perte de sang importante. La seule complication postopératoire importante était un hématome du mollet après dénudation de la veine et avulsion qui a nécessité le retour à la salle d'opération pour évacuation.
Kurek et al. Am J Hum Genet. 2012;90:1108-15. USA	Démontrer que le syndrome CLOVES est secondaire à une mutation somatique survenue pendant la période de développement embryonnaire précoce	Modéré	6 individus atteints de syndrome CLOVES, avec disponibilité de tissu atteint	Séquençage haut débit d'exome pour recherche de mutations en mosaïque somatique à partir de tissu frais, congelé ou fixé	Identification de variants et du % de cellules mutées	Une mutation <i>PIK3CA</i> a été identifiée chez les six individus, avec des fréquences alléliques entre 3 à 30 % dans les tissus atteints provenant de lignées embryonnaires différentes. Ces mêmes mutations ont été identifiées dans des tumeurs malignes, dans lesquelles elles entraînent une hyperactivation de la phosphoinositide-3-kinase. Les auteurs concluent que des mutations activatrices post-zygotiques dans <i>PIK3CA</i> sont responsables du syndrome CLOVES.
Oduber et al. Neth J Med. 2013;71:246-52. Pays Bas	Explorer la fréquence des pathologies thromboemboliques	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée	75 patients originaires des pays bas, sans étude moléculaire	Echographie doppler éventuellement complétée par une IRM	Fréquence des pathologies thromboemboliques veineuses et comparaison des	39 % des patients KTS présentaient des signes de pathologie thromboembolique veineuse actuelle ou antérieure, dont 8%) une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire. Par rapport à 105 témoins, les patients KTS avaient des taux plasmatiques plus élevés de D-dimères

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

	veineuses dans le KTS				paramètres de coagulation par rapport à une population témoin	(p<0,001), et une tendance à avoir des taux de protéines C et S plus faible, ces résultats étant significatifs chez les jeunes adultes seulement. Une éducation des patients sur les signes évoquant des complications thromboemboliques est indispensable
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet A. 2014;164A:1713-33 USA	Affiner la compréhension du spectre clinique et de l'histoire naturelle des phénotypes liés à PIK3CA	Modéré	35 patients avec hypertrophie segmentaire liée à PIK3CA	Description clinique, radiologique et moléculaire	Fréquence des signes cliniques, description de nouveaux signes cliniques	Les données phénotypiques montrent que ces entités pathologiques décrites précédemment se chevauchent considérablement et représentent finalement un spectre clinique. Bien que ce spectre recoupe celui du syndrome de Proteus, il peut être distingué par l'absence de naevus de tissu conjonctif cérébral dans les syndromes liés à PIK3CA et une histoire naturelle distincte. Des malformations vasculaires ont été constatées chez 43% des patients et des naevus épidermiques chez 11% des patients. Contrairement au syndrome de Protée, 89 % des patients PIK3CA présentaient une hypertrophie congénitale, et chez 100%, cette hypercroissance était asymétrique et disproportionnée. La progression postnatale était faible chez la plupart des patients, tandis que chez d'autres, elle était sévère et progressive, nécessitant de multiples interventions.
Limaye et al. Am J Hum Genet. 2015;97:914-2015 Belgique	Décrire le spectre de malformations veineuses en lien avec PIK3CA	Modéré	50 patients avec malformation veineuse sans malformation de TEK	Description du spectre de mutation et recherche de corrélations génotype-phénotype	Nombre de patients avec mutation PIK3CA et spectre de mutation	Les mutations somatiques de PIK3CA sont responsables de 54% (27 sur 50) des malformations veineuses sans mutation TEK. Les mutations récurrentes p.Glu542Lys, p.Glu545Lys, et p.His1047Arg) représentent plus de 92 % des individus. Des corrélations génotype-phénotype significatives dans la localisation des lésions et l'histologie sont observées entre les individus présentant des mutations PIK3CA ou TEK, ce qui indique des effets spécifiques aux gènes.
Luks et al 2015. J Pediatr. 2015;166:1048-54. USA	Tester l'hypothèse que des mutations somatiques PIK3CA pourraient être trouvées chez des patients présentant une malformation lymphatique isolée	Modéré	Patiens avec malformation lymphatique isolée (n = 17), KTS (n = 21), anomalie vasculaire fibro-adipeuse (n = 8), ou	Recherche des mutations somatiques PIK3CA dans les tissus affectés de patients vus à l'hôpital d'enfants de Boston	Pourcentage de patients avec mutation PIK3CA selon la présentation clinique	La plupart des personnes de l'hôpital d'enfants de Boston avec une malformation lymphatique isolée (16/17) ou KTS (19/21), ou une anomalie vasculaire fibro-adipeuse (5/8) ou CLOVES (31/33), avaient une mosaïque somatique PIK3CA. 5 mutations récurrentes PIK3CA spécifiques représentant ~ 80% des cas. De nombreux échantillons de tissus affectés des deux cohortes contenaient moins de 10 % de cellules mutantes. Les auteurs concluent que les mutations somatiques PIK3CA sont la cause la plus fréquente des

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

	et le syndrome de Klippel-Trenaunay		CLOVES (n = 33)			malformations lymphatiques isolées et des pathologies avec malformations lymphatiques. La recherche de mutations nécessite un prélèvement des tissus atteints et des techniques capables de détecter un mosaïcisme somatique faible car le taux de cellules mutées peut être faible.
Malgor et al. Phlebology. 2016;31:209-15. USA	Evaluer les résultats chirurgicaux chez les patients atteints de KTS en comparaison avec la thérapie endovasculaire.	Faible Mutation PIK3CA non recherchée	79 patients KTS consécutifs ayant subi un traitement chirurgical par voie veineuse ouverte entre janvier 1987 et décembre 2008 (27 femmes et 22 hommes, âge moyen 26,5 ans, [7,7-55,8])	Les données démographique, la présentation clinique, les données opératoires et les résultats cliniques ont été obtenues à partir des dossiers médicaux, de questionnaires envoyés par courrier et des appels téléphoniques	Des analyses statistiques descriptives ou utilisant la méthode Kaplan-Meier et du Log-rank ont été utilisées	Tous les patients présentaient des varices, 73% une hypertrophie des membres et 67% des malformations capillaires. Le symptôme le plus fréquent était la douleur (88%). 49 patients ont subi des opérations sur 53 membres. Le stripping de veines principales, des petites saphènes, des saphènes accessoires et des veines embryonnaires latérales accessoires a été effectué respectivement sur 32 %, 19 %, 17 % et 28% des membres. Deux patients ont développé une thrombose veineuse profonde, un embolie pulmonaire et un paralysie du nerf péronier. L'absence de douleur invalidante à 1, 3 et 5 ans était de 95%, 77% et 59%, respectivement, et l'absence de procédures secondaires était de 78% à 3 ans et 74% à 5 ans. Lors de la dernière visite de suivi, le score de gravité clinique veineuse avait diminué, passant de 9,48 ± 3,27 à 6,07 ± 3,20 (P < 0,001). Le traitement chirurgical ouvert est durable chez la plupart des patients, les 3/4 ne présentent plus de douleurs invalidantes après 5 ans, mais des procédures secondaires sont nécessaires chez 1/4 des patients. Ces données peuvent servir de comparaison par rapport au traitement endoveineux chez les patients KTS.
Mirzaa G et al. JCI Insight. 2016 Jun 16;1:e87623 USA	Recherche d'une corrélation entre les caractéristiques moléculaires et les manifestations cliniques des PROS	Modéré	60/181 patients avec variant PIK3CA	NGS ciblé par 2 méthodes indépendantes en profondeur dans une cohorte de 241 échantillons provenant de 181 individus présentant une surcroissance	Etude de la corrélation entre le phénotype clinique et la gravité et la distribution des mutations	Des mutations de <i>PIK3CA</i> ont été identifiées chez 60 individus. Sur la base des caractéristiques cliniques et moléculaires, cette cohorte a été divisée en trois groupes distincts : (a) l'hypertrophie focale sévère due à des mutations activatrices (hotspot), (b) l'hypertrophie cérébrale et corporelle moins sévère due à des mutations moins activatrices, et (c) les phénotypes intermédiaires avec des mutations à activation intermédiaire. Seize des 29 mutations <i>PIK3CA</i> étaient nouvelles. Des mutations <i>PIK3CA</i> constitutionnelles ont été identifiées chez 10 patients. Les auteurs concluent que leurs données moléculaires,

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

				cérébrale et/ou corporelle.		combinées à une revue de la littérature, montrent que les hypertrophies liées à PIK3CA comprennent un spectre de gravité qui sont en corrélation avec la distribution des mutations.
Chang et al. J Mol Diagn. 2017;19:613-624. USA	Validation d'un panel de séquençage de nouvelle génération ciblant les gènes associés au PROS	Modéré	50 cas dont 2 cas prénatal	Séquençage par panel des gènes PIK3CA, PIK3R2, AKT1	Nombre de patient avec mutation dans l'un des 3 gènes, % de cellules mutées suivant les tissus, corrélation génotype-phénotype	Un variant pathogène des gènes <i>PIK3CA</i> , <i>PIK3R2</i> ou <i>AKT1</i> a été identifié dans 28 des 50 cas avec des fréquences alléliques des variants allant de 1% à 49%. Ces variants n'étaient présents que dans les tissus atteints dans la plupart des cas. La culture cellulaire a montré un enrichissement significatif des cellules mutées, suggérant que ces variants apportent des avantages de sélection aux cellules mutées. L'analyse de corrélation phénotype-génotype a montré des points chauds dans <i>PIK3CA</i> plus préférentiellement associés au phénotype CLOVES ou MCAP.
Horbach et al. BJOG. 2017;124:1780-1788. Pays Bas	Etude des grossesses chez les patients KTS	Faible Pas de recherche de mutation PIK3CA systématique et étude menée à partir des réponses des patients	60 femmes KTS suivi dans 2 centres experts ou adhérentes à l'association pour le KTS aux pays bas	Questionnaire en ligne renseigné par les femmes atteintes, et relatant leur histoire obstétricale, le devenir de la grossesse, les complications éventuelles	Prévalence des complications, en particulier thromboemboliques et hémorragique, en comparaison à des grossesses de femmes non KTS, recueillies à partir de cohortes de la littérature	17/60 répondantes n'ont pas été enceintes, dont 3 compte tenu de leur maladie. Au total, 97 grossesses et 86 accouchements ont été signalés chez 43 patientes. Les symptômes de la maladie ont été aggravés pendant la grossesse chez 43 % des patientes. Une thrombose veineuse profonde était présente dans 5,8% des cas et une embolie pulmonaire dans 2,3% des grossesses, ce qui était extrêmement élevé par rapport à la population de référence (P < 0,0001), avec un risque relatif de 108,9 (intervalle de confiance de 95%, IC de 95% 46,48-255,03) et 106,2 (IC de 95% 26,97-418,10), respectivement. Une hémorragie grave du post-partum est survenue dans 11 % des grossesses KTS, contre 5,8 % des grossesses dans la population de référence (risque relatif, RR 1,81, IC à 95 % 0,97-3,37, P = 0,06) Devant une augmentation des risques thromboemboliques, hémorragiques et d'aggravation des symptômes pendant la grossesse et au début de la période post-partum, les femmes atteintes doivent recevoir ces informations en préconceptionnel. Une prophylaxie antithrombotique doit être discutée dans la prise en charge obstétrique des patientes atteintes de KTS.
Peterman et al. Pediatr Blood	Evaluation d'un surrisque de tumeur	Modéré	122 patients avec CLOVES	Etude rétrospective des	Patients avec CLOVES avec ou	Les 122 patients atteints du syndrome CLOVES au sein de la base de données du centre référent de Boston ont un âge

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

Cancer. 2017;64(12). USA	de Wilms dans le CLOVES dans le but d'évaluer si une surveillance échographique doit être intégrée dans le suivi		suivi au Vascular Anomalies Center du Boston Children's Hospital entre 1998 et 2016	dossiers et étude bibliographique PubMed	sans tumeur de Wilms	moyen de 7,7 ans [0-53 ans]. Quatre patients ont développé une tumeur de Wilms, diagnostiquée avant l'âge de 2 ans. Cette incidence de 3,3% était significativement plus importante que l'incidence de la population générale (1/10 000) (P < 0,001). Quatre autres patients CLOVES présentant une tumeur de Wilms ont été identifiés dans la revue de la littérature. Les auteurs suggèrent de proposer une échographie abdominale trimestrielle jusqu'à l'âge de 7 ans, en particulier pour les patients de moins de 3 ans.
Hammer et al. Orphanet J Rare Dis. 2018;13:191. Belgique	Evaluation de l'efficacité et la sécurité du sirolimus chez les patients souffrant de malformations vasculaires à débit lent, étendues ou complexes	Faible (pas de recherche systématique de mutation PIK3CA)	19 patients, âgés de 3 à 64 ans, atteints de malformations lymphatiques, veineuses ou complexes à flux lent, réfractaires aux soins courants	Sirolimus administré par voie orale avec un niveau de concentration sérique cible guidé par la pharmacocinétique (10-15 ng/ml).	Sécurité et efficacité du médicament, sur la base d'évaluations cliniques, biologiques, radiologiques, et qualité de vie	16/19 patients ont pu bénéficier de 12 mois de suivi. Une amélioration significative et rapide de leurs symptômes et de leur qualité de vie a été rapportée chez tous les patients. Chez deux patients, le traitement au sirolimus a permis une sclérothérapie et une chirurgie, initialement jugées irréalisables. Le sirolimus a été bien toléré, une infection mycotique a été l'effet indésirable de grade 3 le plus fréquent (10 % des patients). Les auteurs concluent que le sirolimus a été efficace et bien toléré sur la cohorte étudiée.
Piacitelli et al. Am J Med Genet 2018;176:2301-2308. USA	Evaluation des difficultés du diagnostic moléculaire du PROS compte tenu de l'hétérogénéité phénotypique et des difficultés à détecter le faible mosaïsme.	Modéré	Etude postmortem de 27 tissus d'un patient PROS et d'une série de 22 patients	Recherche de mutation PIK3CA sur tissu par droplet digital PCR	Corrélation entre le % de mutation et l'atteinte clinique	Cinq des 27 tissus analysés présentaient une mutation <i>PIK3CA</i> , avec des taux de mutation allant de 3 à 20 % dans les tissus atteints. Les auteurs n'ont trouvé aucune corrélation entre la gravité de l'atteinte tissulaire et le % de mutation. 9 des 22 autres individus présentant une hypertrophie segmentaire et/ou des malformations vasculaires-lymphatiques sont porteurs d'une mutation <i>PIK3CA</i> en utilisant un panel de séquençage ciblé.
Steiner et al. JAMA Dermatol. 2018;154:452-455. USA	Etude de la cicatrisation chez les patients PROS.	Faible	24 patients avec mutation PIK3CA suivis dans divers centres référents	Etude rétrospective de dossiers de patients porteurs de mutations PIK3CA et ayant subi une ou plusieurs	Evaluation d'une cicatrisation excessive	24 % des patients PIK3CA avaient déjà subi une ou plusieurs interventions chirurgicales, et 67% ont développé une cicatrisation excessive (3 femmes et 1 homme, avec un âge médian de 8,5 ans). Toutes les cicatrices anormales sont apparues dans les tissus affectés par la surcroissance. Le risque de cicatrice anormale doit donc être discuté en préopératoire. Les auteurs suggèrent que la cicatrisation excessive peut être due en partie à une régulation positive de

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

				interventions chirurgicales par 2 chirurgiens, avec étude de photographies pour évaluer la cicatrisation		la voie PI3K-Akt-mTOR. Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer les résultats de la cicatrisation chez d'autres patients.
Michel et al. Clin Genet. 2018;93:1075-1080. USA	Evaluation de l'ADN extrait d'urine pour recherche de mutation PIK3CA.	Modéré	17 CLOVES et 24 individus KTS	Recherche des 5 mutations récurrentes PIK3CA par droplet digital PCR	Corrélation entre la présence d'une mutation PIK3CA dans l'urine et les tissus atteints	Parmi les 8 individus chez lesquels une mutation avait été précédemment identifiée dans un tissu atteint, 4 présentaient l'allèle mutant dans l'urine. L'un d'eux avait été traité pour une tumeur de Wilms. Aucun échantillon d'urine provenant d'un patient atteint de KTS ne présentait de mutation PIK3CA détectable dans les urines. Les auteurs suggèrent que l'urine, qui a l'avantage d'être recueillie de manière non invasive, peut permettre l'identification d'une mutation PIK3CA chez les personnes atteintes du syndrome CLOVES, bien que moins sensible que l'étude sur tissu atteint.
Venot et al. Nature. 2018;558:540-546 France	Etude de l'efficacité du BYL719, inhibiteur de PIK3CA, dans l'amélioration du phénotype clinique des patients PROS	Modéré	19 patients PROS présentant un risque vital ou une chirurgie mutilante programmée	Prescription sous ATU de BYL719 pendant 3 mois à la dose de 250 mg/j chez les adultes et 50 mg/j chez les enfants	Mesure de la circonférence de la zone atteinte cible avant et après 3 mois de traitement, photographies des lésions cutanées, étude de la consommation des antalgiques, de la fatigue, des saignements, du traitement par héparine, de la scoliose, des fonctions cognitives et comportementales.	Le médicament a amélioré les symptômes de la maladie chez tous les patients. Les tumeurs vasculaires ont diminué, l'insuffisance cardiaque congestive s'est améliorée, l'hémihypertrophie a diminué et les scolioses ont été atténuées, la consommation des antalgiques a été diminuée, la sensation de fatigue a été réduite, les saignements ont diminué, et parfois le traitement par héparine arrêté, les fonctions cognitives et comportementales semblent être améliorées. Le traitement n'a été associé à des effets secondaires importants.
Reis et al. J Vasc Surg	Déterminer l'incidence des	Modéré	96 KTS et 110 CLOVES suivis	Etude rétrospective de	% de patients développant une	12,5% des patients KTS et 9% des patients CLOVES ont présenté une EP. 64% ont développé une EP après une

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

Venous Lymphat Disord. 2018;6:511-516 USA	embolies pulmonaires symptomatiques dans les PROS et le lien avec les phlébectasies présentées chez les patients.		au sein du Vascular Anomalies Center Boston Children's Hospital et Harvard Medical School	patients KTS and CLOVES sur une période de 21 ans.	embolie pulmonaire et étude des facteurs favorisants	chirurgie ou une sclérothérapie. Tous les patients avaient des veines centrales anormalement dilatées ou des veines embryonnaires persistantes. 20 patients ont été traités par anticoagulation après une EP, et 66% patients ont subi un traitement endovasculaire ultérieur. Cinq patients ont développé une EP récurrente malgré l'anticoagulation. Deux des patients sont morts d'une EP. Aucun patient traité par fermeture endovasculaire de veines dilatées n'a présenté de signes ultérieurs d'EP.
Harvey et al. 2018. J Am Acad Dermatol. 2018;79(5):899-903 USA	Déterminer la prévalence des douleurs et leur impact psychosocial chez les patients KTS.	Faible	410 patients KTS évalués durant la période 1976-2012	Etude rétrospective basée sur les variables données par le praticien sur la douleur, la présence de comorbidités, et les facteurs de stress psychosociaux.	Relation entre les symptomatologies liées au KTS et l'impact psychosocial	La douleur a été signalée par 260 patients (63%) et a été associée à toute complication du KTS (p<0,0001) et à des malformations veineuses des membres inférieurs (p=0,0008) et des pieds (p=0,0007). 95 patients présentaient un état psychiatrique diagnostiqué (23%), le plus souvent une dépression (15%) et de l'anxiété (5%). La douleur (p=0,0016), la thrombose superficielle (p=0,0269), les événements emboliques/thrombotiques profonds (p=0,0005), les complications gastro-intestinales (p=0,0085), les complications génito-urinaires (p=0,0163) et la malformation capillaire des mains (p=0,0040) étaient associés à un diagnostic psychiatrique. La douleur et les troubles psychiatriques, en particulier la dépression et l'anxiété, sont fréquents chez les patients atteints de KTS. Il est important de prendre conscience de l'impact psychosocial du KTS et de procéder à un dépistage approprié.
Parker et al. Genet Med. 2019;21:1189-1198. USA, UK, France	Etude de la sécurité et de l'efficacité du sirolimus, un inhibiteur de mTOR, chez les patients atteints de PROS	Modéré	39 PROS avec mutation PIK3CA prouvée, inclus dans 3 centres référents d'inclusion (Bethesda, Cambridge, Dijon)	Etude clinique, par imagerie (DXA et IRM volumétrique), de la qualité de vie avant traitement, pendant 6 mois de suivi sans traitement et après 6 mois de traitement, étude des effets	Evaluation des effets secondaires potentiellement liés au traitement ; évaluation de la réduction du volume dans les zones cibles et de l'amélioration de la qualité de vie.	Trente participants ont terminé les 6 mois de traitement. Le sirolimus a entraîné une réduction du volume total des tissus de -7,2% sur les sites affectés, mais pas sur les sites non affectés (+1,7%) sur 23 patients évaluable. 28/39 (72%) participants ont subi ≥1 événement indésirable lié au sirolimus, dont 37% étaient de grade 3 ou 4. 7/39 (18%) participants ont arrêté l'étude en lien avec un effet secondaire du traitement.  Cette étude suggère que le sirolimus à faible dose peut réduire modestement la surcroissance, mais met en garde contre le fait que les effets secondaires sont significatifs, ce

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

				secondaires tout au long du traitement		qui nécessite une évaluation du rapport bénéfice-risque individualisé.
Blatt et al. Lymphat Res Biol. 2019;17:630-636. USA	Evaluation d'un potentiel excès de risque de cancer dans le KTS.	Faible	223 patients KTS interrogés à partir de l'association du KTS et étude de la littérature.	Les dossiers des patients atteints de cancers ont été analysés pour confirmation du diagnostic de KTS, du type de tumeur, de sa localisation et l'âge de présentation. Les mots clefs pour l'analyse PubMed étaient "Klippel Trenaunay Syndrome" et "cancer."	Pourcentage de cancer associé au syndrome KTS pour évaluation de l'intérêt d'une surveillance spécifique	Sur les 223 répondants, 24 (11%) ont déclaré 26 tumeurs cérébrales malignes ou bénignes (diagnostiquées entre 6 mois et 68 ans, la médiane étant de 41 ans), dont 3 avaient moins de 18 ans (2 avec une tumeur de Wilms). 9 des 26 cancers étaient des carcinomes basocellulaires (4% des répondants). Sur 475 articles, 11 cancers ou tumeurs cérébrales ont été identifiés chez 10 individus KTS. Quatre d'entre eux concernaient des enfants (tumeur de Wilms n=2; rhabdomyosarcome n=1; tumeur séreuse borderline n=1). Chez les adultes, les tumeurs comprenaient le carcinome basocellulaire (n=1), le carcinome épidermoïde de la peau (n=2) et l'angiosarcome (n=1), la maladie de Hodgkin (n=1), le glioblastome (n=1), l'hémangiopéritoine malin (n=1). Le risque de cancer embryonnaire autre que la tumeur de Wilms chez les enfants KTS ne semble pas être plus élevé que dans la population générale. L'incidence de la tumeur de Wilms est inférieure à 5 %, et selon les auteurs, une surveillance de routine n'est pas indiquée. Chez les adultes, une attention particulière doit être accordée à la peau dans la zone des malformations. Ces conclusions peuvent ne pas s'appliquer à tous les syndromes de surcroissance avec malformations vasculaires.
Schoch et al. J Child Orthop. 2019;13:457-462 USA	Etude de la prévalence des diagnostics orthopédiques dans une large cohorte de patients KTS et des interventions chirurgicales associées.	Modéré	410 patients répondant les critères stricts du KTS suivis au sein d'une seule institution entre 1976 et 2012.	Revue des dossiers de patients pour informations démographiques, évaluation clinique orthopédique et interventions chirurgicales.	Analyse multivariée pour évaluer les facteurs de risques d'atteinte orthopédiques dans le KTS	264 des 410 patients (64%) avec KTS confirmé ont bénéficié d'une évaluation orthopédique. Sur ces 264 patients, 84 % présentaient une différence de longueur de membre documentée. Les autres diagnostics orthopédiques étaient les suivants : anomalies angulaires (10%), scoliose (9%), ostéopénie/ostéoporose (7%), fractures pathologiques (6%), contracture articulaire (5%), autres anomalies articulaires (4%) et douleurs aux membres/articulations (4%). Sur les 264 patients évalués, 133 patients (50%) ont subi 169 opérations chirurgicales. La chirurgie était le plus souvent pratiquée pour une différence de longueur des membres (62%). Une analyse



Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

						multivariée a confirmé qu'une anomalie orthopédique était plus probable chez les patients présentant une malformation lymphatique (odds ratio (OR) 3,78 ; p < 0,001), ainsi que chez ceux présentant une hypertrophie osseuse et/ou des tissus mous du membre inférieur (OR 7,51 ; p < 0,001) ou du pied (OR 3,23 ; p < 0,001).
Lalonde et al. Mol Genet Genomic Med. 2019;7:e536. Allemagne	Expérience de diagnostic moléculaire dans le PROS	Modéré	80 patients évalués pour suspicion de PROS	Séquençage en profondeur d'un panel de 8 gènes	Taux de diagnostic positif moléculaire	Le rendement diagnostique était de 45%, avec une forte influence du tissu à l'étude et du phénotype. 3 diagnostics prénatals ont été réalisés, un variant pathogène a été identifié dans 2 cas sur 3 sur liquide amniotique, mais pour un 3 <sup>ème</sup> patient, il a été seulement identifié dans les tissus post-nataux.
Kuentz et al. Genet Med. 2017;19:989-997. France	Etude du rendement diagnostique du séquençage du gène PIK3CA dans les suspicions de PROS.	Modéré	Prélèvements de 162 patients adressés au laboratoire expert du CHU de Dijon pour diagnostic moléculaire de syndrome PROS	Séquençage haut débit profond ciblé sur l'étude de PIK3CA dans différents tissus	Etude du rendement diagnostique en fonction du phénotype et du tissu testé	Nous avons identifié des mutations pathogènes chez 67% (108/162) des patients, avec des niveaux d'allèles mutants aussi faible que 1%. Le rendement diagnostique était plus élevé (74%) dans les formes plus étendues que dans les atteintes très localisées (35,5 % ; p=9,03×10 <sup>-5</sup> ). 40 mutations différentes ont été identifiées, et les mutations identifiées en cancérologie sont plus fréquemment chez les patients sans hypercroissance cérébrale (51%) que chez ceux avec une hypercroissance cérébrale (15% ; p=0,00055). Les taux d'allèles mutés étaient plus élevés dans la peau et les tissus atteints que dans les échantillons de sang et les écouvillonnages buccaux (p=3,9×10 <sup>-25</sup> ), quel que soit le phénotype.
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2019 ;181:571-581. USA	Identification des facteurs de risques thrombotiques dans le PROS et le syndrome de Protée	Modéré	22 patients avec syndrome de Protée et 10 patients avec PROS	Etude pilote prospective d'évaluations cliniques et de laboratoire dans le but d'identifier les facteurs de risque potentiels de thrombose, avec réalisation d'échographies doppler et d'IRM	Etude des facteurs de risques de la thrombose	Les échographies doppler et les angiographies/vénographies par résonance magnétique ont permis d'identifier des malformations vasculaires dans le PS et le PROS qui n'ont pas été identifiées à l'examen clinique. Des D-dimères anormaux sont apparus chez la moitié des individus, beaucoup ayant des malformations vasculaires, mais pas de thromboses. Les marqueurs endothéliaux vasculaires solubles étaient significativement plus élevés chez les patients PS/PROS que chez les témoins. Cependant, aucun facteur unique n'a été identifié pour expliquer le risque de thrombose. La prédisposition à la thrombose est probablement multifactorielle avec des facteurs de risque

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

				vasculaire, étude des D-Dimères et de marqueurs endothéliaux		comprenant la stase chronique au sein des malformations vasculaires, la stase due à une mobilité réduite (par exemple, après une chirurgie), une diminution des protéines anticoagulantes et les effets des variants AKT1 et PIK3CA sur l'endothélium vasculaire.
--	--	--	--	--	--	---

## Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

### Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet : PubMed
Période de recherche	Non limitée
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	PIK3CA-related overgrowth syndrome et désignations apparentées (CLOVES et Klippel Trenaunay), à l'exclusion du syndrome MCAP qui fait l'objet d'un autre PNDS
Nombre d'études recensées	1475
Nombre d'études retenues dans la bibliographie finale	51

### Critères de sélection des articles

Voir 1.4

## Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Laurence Olivier-Faivre, Centre de référence “Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs” de l’Inter région Est (AnDDI-Rares), le Pr. Pierre Vabres, Centre de référence « Anomalies dermatologiques rares » du CHU de Dijon (FIMARAD), le Pr. Laurent Guibaud, coordinateur de la consultation multidisciplinaire lyonnaise des angiomes et du centre de compétence pour les malformations vasculaires superficielles (FAVA-Multi) des Hospices Civils de Lyon

Ont participé à l’élaboration du PNDS :

### Rédacteurs

- Pr Laurence Olivier-Faivre, généticienne, Dijon
- Pr Pierre Vabres, dermatologue, Dijon
- Pr Laurent Guibaud, radiologue, Lyon

### Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr. Ludovic Martin, Dermatologue, CHU Angers
- Pr. Smail Hadj-Rabia, Dermatologue, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Olivia Boccara, Dermatologue, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Christine Chiaverini, Dermatologue, CHU Nice
- Dr. Fanny Morice-Picard, Dermatologue, CHU Bordeaux
- Dr. Christine Labreze, Dermatologue, CHU Bordeaux
- Dr Sebastien Barbarot, Dermatologue, CHU Nantes
- Pr. Anne-Claire Burzstejn, Dermatologue, CHU Nancy
- Pr. Annabel Maruani, Dermatologue, CHU Tours
- Pr Didier Bessis, Dermatologue, CHU Montpellier
- Pr Anne Dompmartin, Dermatologue, CHU Caen
- Dr Sylvie Freitag, Anatomopathologiste, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr. Alain Verloes, Génétique médicale, CHU R. Debré, Paris
- Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- Pr. Didier Lacombe, Génétique médicale, CHU Bordeaux
- Pr. Nicole Philip, Génétique médicale, CHU Marseille
- Dr Massimiliano Rossi, Génétique médicale, CHU Lyon
- Pr Jeanne Amiel, Génétique médicale, APHP, Institut Imagine, Paris
- Pr. Valérie Cormier-Daire, Génétique Médicale, APHP, Institut Imagine, Paris
- Dr. Florence Petit, Génétique médicale, CHU Lille
- Dr. Marjolaine Willems, Génétique médicale, CHU Montpellier
- Dr. Arthur Sorlin, Génétique Médicale, CHU Dijon
- Dr. Marie Line Jacquemont, Génétique médicale, CHU La réunion
- Pr. Arnaud Picard, chirurgien maxillo-facial, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Nathalie Degardin, chirurgien plasticien, AP-HM
- Dr. Michèle Bigorre, Chirurgie pédiatrique, Clinique Saint Roch, Montpellier
- Dr. Isabelle James, Chirurgie pédiatrique plastique, clinique du Val d’Ouest, Écully
- Pr. Sylvie Testelin, Chirurgie maxillo-faciale, CHU Amiens
- Dr. Claude Laurian, Chirurgie vasculaire, St Joseph, Paris
- Dr. Hervé Brisse, Oncoradiologue, Institut Curie
- Dr. Annouk Bisdorff-Bresson, Neuroradiologue, APHP, Centre Européen Georges Pompidou
- Pr. Romaric Loffroy, Radiologue interventionnel, CHU Dijon
- Pr. Philippe Petit, Radiopédiatre, APHM
- Pr. Denis Herbreteau, Neuroradiologie interventionnelle, CHU Tours
- Dr. Caroline Chopinet, Explorations fonctionnelles cardiologiques, CHRU Lille

- Pr. Isabelle Quéré, Médecine interne à orientation vasculaire, CHU Montpellier
- Dr. Goerges Rodèche, CRMR cerveau et moelle, Neuroradiologie interventionnelle, Hôpital Rotschild
- Dr. Béatrice Terriat, Angiologue, CHU Dijon
- Dr. Tristan Mirault, Médecin interniste et vasculaire, APHP, Centre Européen Georges Pompidou
- Pr. Guillaume Canaud, néphrologue, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Stéphanie Pannier, chirurgien orthopédiste, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr. Nadia Bahi-Buisson, neuropédiatre, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Emmanuel de Maistre, Médecin spécialiste de l'hémostase, CHU Dijon
- Dr. Hélène Desmurs Clavel, Médecine interne et médecine vasculaire, hémostase clinique, CHU Lyon
- Dr. Nicolas Bourgon, Gynécologue-Obstétricien, APHP, Hôpital Necker-Enfants Malades
- Dr. Marie Bournez, Pédiatre endocrinologue, CHU Dijon
- Dr. Paul Kuentz, Biologiste Moléculaire, CHU Besançon
- Pr. Xavier Jeunemaitre, Biologiste Moléculaire, Centre Européen Georges Pompidou
- Pr. Marc Bardou, gastroentérologue et pharmacologue, CHU Dijon
- Dr. Maxime Luu, Pharmacologue, CHU Dijon
- Dr. Camille Fleck, Pharmacienne, CHU Dijon
- Mme Virginie Carmignac, Ingénieur de recherche, CHU Dijon
- Mme Lou Augustyniak, ergothérapeute, CHU Dijon
- Mme Lorraine Joly, Psychologue, CHU Dijon
- Mme Isabelle Gueneau, Assistante sociale, CHU Dijon
- Mme Annick Steinmetz, Infirmière Puéricultrice, CHU Dijon
- Mme Caroline Sawka, Conseiller en génétique, CHU Dijon
- Dr. Pierre-Henri Roux-Levy, médecin généraliste, Dijon
- Mme Anne-Sophie Lefeuvre, Association Vivre avec le syndrome CLOVES
- Mme Frédérique Saint-Aubin, Association A.M.L.A - Agir pour les Malformations Lymphatiques en Alliance
- Mme Maryvone Chardon, Association AVML - Vivre Mieux le Lymphoedème

### **Déclarations d'intérêt**

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le syndrome CLOVES/KTS ont rempli une déclaration d'intérêt transmise à la HAS.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

### **Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire**

Réunions du groupe de rédaction les 4/06/2018, 3/12/2018, 4/03/2019, 7/10/2019, 3/02/2020, 05/05/2020.

Envoi de la première version par mail au groupe de relecture le 14/06/2020, envoi de la deuxième version par mail au groupe de relecture le 15/09/2020.

Validation de la dernière version par les coordonnateurs le 28/11/2020.

Finalisation du document pour envoi à la HAS le 10/12/2020.

## Références bibliographiques

1. Alomari AI, Burrows PE, Lee EY, Hedequist DJ, Mulliken JB, Fishman SJ. CLOVES syndrome with thoracic and central phlebectasia: increased risk of pulmonary embolism. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140:459–63.
2. Alomari AI. Characterization of a distinct syndrome that associates complex truncal overgrowth, vascular, and acral anomalies: a descriptive study of 18 cases of CLOVES syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2009a;18:1–7.
3. Alomari AI, Chaudry G, Rodesch G, Burrows PE, Mulliken JB, Smith ER, Fishman SJ, Orbach DB. Complex spinal-paraspinal fast-flow lesions in CLOVES syndrome: analysis of clinical and imaging findings in 6 patients. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2011a;32:1812–7.
4. Alomari AI. Clinical practice guidelines for CLOVES syndrome. 2014. [http://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES\\_Syndrome\\_Management\\_Guidelines\\_For\\_Families\\_6-21-2014-2.pdf](http://www.clovessyndrome.org/sites/default/files/CLOVES_Syndrome_Management_Guidelines_For_Families_6-21-2014-2.pdf)
5. Alomari AI. Clinical practice guidelines for Klippel-Trenaunay syndrome. 2016. <https://k-t.org/assets/images/content/BCH-Klippel-Trenaunay-Syndrome-Management-Guidelines-1-6-2016.pdf>
6. Barbara DW, Wilson JL. Anesthesia for surgery related to Klippel-Trenaunay syndrome: a review of 136 anesthetics. *Anesth Analg.* 2011;113:98-102.
7. Bisdorff-Bresson A. Fiche Orphanet urgences syndrome de Klippel-Trenaunay : [https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeAngioOsteoHypertrophique\\_FR\\_fr\\_EMG\\_ORPHA2346.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Emg/Int/fr/SyndromeAngioOsteoHypertrophique_FR_fr_EMG_ORPHA2346.pdf)
8. Blatt J, Finger M, Price V, Crary SE, Pandya A, Adams DM. Cancer Risk in Klippel-Trenaunay Syndrome. *Lymphat Res Biol.* 2019;17:630-636.
9. Chadha R. Management of Pregnancy with Klippel-Trenaunay-Weber Syndrome: A Case Report and Review. *Case Rep Obstet Gynecol.* 2018;2018:6583562. doi: 10.1155/2018/6583562. eCollection 2018
10. Chang F, Liu L, Fang E, Zhang G, Chen T, Cao K, Li Y, Li MM. Molecular Diagnosis of Mosaic Overgrowth Syndromes Using a Custom-Designed Next-Generation Sequencing Panel. *J Mol Diagn.* 2017;19:613-624.
11. Enjolras O, Ciabrini D, Mazoyer E, Laurian C, Herbreteau D. Extensive pure venous malformations in the upper or lower limb: a review of 27 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:219-25.
12. Fereydooni A, Nassiri N. Evaluation and management of the lateral marginal vein in Klippel-Trénaunay and other PIK3CA-related overgrowth syndromes. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8:482-493.
13. Fraissenon A, Cabet S, Fichez A, Abel C, Canaud G, Guibaud L. Prenatal imaging diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) disorders in the first trimester with emphasis on the extremities. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 9 déc 2019. doi: 10.1002/uog.21942).
14. George E. Fiche Orphanet anesthésie syndrome de Klippel Trenaunay : [https://www.orpha.net/data/patho/Ans/en/Klippel-TrenaunaySyndrome\\_IN\\_en\\_ANS\\_ORPHA2346.pdf](https://www.orpha.net/data/patho/Ans/en/Klippel-TrenaunaySyndrome_IN_en_ANS_ORPHA2346.pdf)
15. Hammer J, Seront E, Duez S, Dupont S, Van Damme A, Schmitz S, Hoyoux C, Chopinet C, Clapuyt P, Hammer F, Vikkula M, Boon LM. Sirolimus is efficacious in treatment for extensive and/or complex slow-flow vascular malformations: a monocentric prospective phase II study. *Orphanet J Rare Dis.* 2018;13:191.
16. Harvey JA, Nguyen H, Anderson KR, Schoch JJ, Bendel EC, Driscoll DJ, Palmer BA, Tollefson MM. Pain, psychiatric comorbidities, and psychosocial stressors associated with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Am Acad Dermatol.* 2018 Nov;79(5):899-903.
17. Horbach SE, Lokhorst MM, Oduber CE, Middeldorp S, van der Post JA, van der Horst CM. Complications of pregnancy and labour in women with Klippel-Trénaunay syndrome: a nationwide cross-sectional study. *BJOG.* 2017;124:1780-1788.
18. Ishikawa K, Yamamoto Y, Funayama E, Furukawa H, Sasaki S. Wound-Healing Problems Associated with Combined Vascular Malformations in Klippel-Trenaunay Syndrome. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2019;8:246-255

Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

19. John PR. Klippel-Trenaunay Syndrome. *Tech Vasc Interv Radiol.* 2019;22:100634.
20. Kang HC, Baek ST, Song S, Gleeson JG. Clinical and Genetic Aspects of the Segmental Overgrowth Spectrum Due to Somatic Mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015;167:957-62.
21. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker VE, Blumhorst C, Darling T, Tosi LL, Huson SM, Whitehouse RW, Jakkula E, Grant I, Balasubramanian M, Chandler KE, Fraser JL, Gucev Z, Crow YJ, Brennan LM, Clark R, Sellars EA, Pena LD, Krishnamurthy V, Shuen A, Braverman N, Cunningham ML, Sutton VR, Tasic V, Graham JM Jr, Geer J Jr, Henderson A, Semple RK, Biesecker LG. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A.* 2014 Jul;164A(7):1713-33.
22. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, Ezaki M, Dobyns W, Biesecker LG. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb;167A(2):287-95.
23. Keppler-Noreuil KM, Parker VE, Darling TN, Martinez-Agosto JA. Somatic overgrowth disorders of the PI3K/AKT/mTOR pathway & therapeutic strategies. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2016;172:402-421
24. Keppler-Noreuil KM, Lozier J, Oden N, Taneja A, Burton-Akright J, Sapp JC, Biesecker LG. Thrombosis risk factors in PIK3CA-related overgrowth spectrum and Proteus syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019 Dec;181(4):571-581.
25. Kuentz P, St-Onge J, Duffourd Y, Courcet JB, Carmignac V, Jouan T, Sorlin A, Abasq-Thomas C, Albuissou J, Amiel J, Amram D, Arpin S, Attie-Bitach T, Bahi-Buisson N, Barbarot S, Baujat G, Bessis D, Boccara O, Bonnière M, Boute O, Bursztejn AC, Chiaverini C, Cormier-Daire V, Coubes C, Delobel B, Edery P, Chehadah SE, Francannet C, Geneviève D, Goldenberg A, Haye D, Isidor B, Jacquemont ML, Khau Van Kien P, Lacombe D, Martin L, Martinovic J, Maruani A, Mathieu-Dramard M, Mazereeuw-Hautier J, Michot C, Mignot C, Miquel J, Morice-Picard F, Petit F, Phan A, Rossi M, Touraine R, Verloes A, Vincent M, Vincent-Delorme C, Whalen S, Willems M, Marle N, Lehalle D, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Hadj-Rabia S, Faivre L, Vabres P, Rivière JB. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet Med.* 2017;19:989-997.
26. Kurek KC, Luks VL, Ayturk UM, Alomari AI, Fishman SJ, Spencer SA, Mulliken JB, Bowen ME, Yamamoto GL, Kozakewich HP, Warman ML. Somatic Mosaic Activating Mutations in PIK3CA Cause CLOVES Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012. 90(6): 1108-15.
27. Lalonde E, Ebrahimzadeh J, Rafferty K, Richards-Yutz J, Grant R, Toorens E, Marie Rosado J, Schindewolf E, Ganguly T, Kalish JM, Deardorff MA, Ganguly A. Molecular diagnosis of somatic overgrowth conditions: A single-center experience. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7:e536.
28. Limaye N, Kangas J, Mendola A, Godfraind C, Schlögel MJ, Helaers R, Eklund L, Boon LM, Vikkula M. Somatic Activating PIK3CA Mutations Cause Venous Malformation. *Am J Hum Genet.* 2015 Dec 3;97(6):914-21
29. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JV, Rialon KL, Guevara CJ, Alomari AI, Greene AK, Fishman SJ, Kozakewich HP, Maclellan RA, Mulliken JB, Rahbar R, Spencer SA, Trenor CC 3rd, Upton J, Zurakowski D, Perkins JA, Kirsh A, Bennett JT, Dobyns WB, Kurek KC, Warman ML, McCarroll SA, Murillo R. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr.* 2015;166:1048-54.e1-5.
30. Malgor RD, Gloviczki P, Fahrni J, Kalra M, Duncan AA, Oderich GS, Vrtiska T, Driscoll D. Surgical treatment of varicose veins and venous malformations in Klippel-Trenaunay syndrome. *Phlebology.* 2016;31:209-15.
31. Martinez-Lopez A, Blasco-Morente G, Perez-Lopez I, Herrera-Garcia JD, Luque-Valenzuela M, Sanchez-Cano D, Lopez-Gutierrez JC, Ruiz-Villaverde R, Tercedor-Sanchez J. CLOVES syndrome: review of a PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Clin Genet.* 2017 Jan;91(1):14-21.
32. Mazoyer E, Enjolras O, Laurian C, Houdart E, Drouet L. Coagulation abnormalities associated with extensive venous malformations of the limbs: differentiation from Kasabach-Merritt syndrome. *Clin Lab Haematol.* 2002;24:243-51.
33. Michel ME, Konczyk DJ, Yeung KS, Murillo R, Vivero MP, Hall AM, Zurakowski D, Adams D, Gupta A, Huang AY, Chung BHY, Warman ML. Causal somatic mutations in urine DNA from

- persons with the CLOVES subgroup of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Clin Genet.* 2018;93:1075-1080.
34. Mirzaa G, Conway R, Graham JM Jr, Dobyns WB. PIK3CA-Related Segmental Overgrowth. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020. 2013 Aug 15.
  35. Mirzaa G et al. PIK3CA-associated developmental disorders exhibit distinct classes of mutations with variable expression and tissue distribution. *JCI Insight* 2016;1(9). doi:10.1172/jci.insight.87623
  36. Noel AA, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, Rooke TW, Stanson AW, Driscoll DJ. Surgical treatment of venous malformations in Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg.* 2000;32:840-7.
  37. Oduber CE, Khemlani K, Sillevs Smitt JH, Hennekam RC, van der Horst CM. Baseline Quality of Life in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2010;63:603-9
  38. Oduber CE, van Beers EJ, Bresser P, van der Horst CM, Meijers JC, Gerdes VE. Venous thromboembolism and prothrombotic parameters in Klippel-Trenaunay syndrome. *Neth J Med.* 2013;71:246-52.
  39. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, Luu M, Oden NL, De Silva L, Sapp JC, Andrews K, Bardou M, Chen KY, Darling TN, Gautier E, Goldspiel BR, Hadj-Rabia S, Harris J, Kounidas G, Kumar P, Lindhurst MJ, Loffroy R, Martin L, Phan A, Rother KI, Widemann BC, Wolters PL, Coubes C, Pinson L, Willems M, Vincent-Delorme C; PROMISE Working Group, Vabres P, Semple RK, Biesecker LG. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med.* 2019;21:1189-1198.
  40. Peng HH, Wang TH, Chao AS, Chang YL, Shieh SC, Chang SD. Klippel-Trenaunay-Weber syndrome involving fetal thigh: prenatal presentations and outcomes. *Prenat Diagn.* 2006;26:825-30.
  41. Peterman CM, Fevurly RD, Alomari AI, Trenor CC 3rd, Adams DM, Vadeboncoeur S, Liang MG, Greene AK, Mulliken JB, Fishman SJ. Sonographic screening for Wilms tumor in children with CLOVES syndrome. *Pediatr Blood Cancer.* 2017 Dec;64(12)
  42. Piacitelli AM, Jensen DM, Brandling-Bennett H, Gray MM, Batra M, Gust J, Thaker A, Paschal C, Tsuchiya K, Pritchard CC, Perkins J, Mirzaa GM, Bennett JT. Characterization of a severe case of PIK3CA-related overgrowth at autopsy by droplet digital polymerase chain reaction and report of PIK3CA sequencing in 22 patients. *Am J Med Genet A.* 2018;176:2301-2308.
  43. Reis J 3rd, Alomari AI, Trenor CC 3rd, Adams DM, Fishman SJ, Spencer SA, Shaikh R, Lillis AP, Surnedi MK, Chaudry G. Pulmonary thromboembolic events in patients with congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, epidermal nevi, and spinal/skeletal abnormalities and Klippel-Trénaunay syndrome. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2018;6:511-516.
  44. Sapp JC, Turner JT, van de Kamp JM, van Dijk FS, Lowry RB, Biesecker LG. Newly delineated syndrome of congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi (CLOVE syndrome) in seven patients. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:2944-58.
  45. Schoch JJ, Nguyen H, Schoch BS, Anderson KR, Stans AA, Driscoll D, Tollefson M. Orthopaedic diagnoses in patients with Klippel-Trenaunay syndrome. *J Child Orthop.* 2019;13:457-462.
  46. Scott RH, Walker L, Olsen ØE, Levitt G, Kenney I, Maher E, Owens CM, Pritchard-Jones K, Craft A, Rahman N. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child.* 2006;91:995-9.
  47. Steiner JE, Cottrell CE, Streicher JL, Jensen JN, King DM, Burrows PE, Siegel DH, Tollefson MM, Drolet BA, Püttgen KB. Scarring in Patients With PIK3CA-Related Overgrowth Syndromes. *JAMA Dermatol.* 2018;154:452-455.
  48. Uller W, Fishman SJ, Alomari AI. Overgrowth syndromes with complex vascular anomalies. *Semin Pediatr Surg.* 2014;23:208-15.
  49. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol.* 2016 Jan; 25(1):17-9.
  50. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong JP, Blanc E, Johnson SC, Huguin C, Boccara O, Sarnacki S, Boddaert N, Pannier S, Martinez F, Magassa S, Yamaguchi J, Knebelmann B, Merville P, Grenier N, Joly D, Cormier-Daire V, Michot C, Bole-Feysot C, Picard A, Soupre V, Lyonnet S, Sadoine J, Slimani L, Chaussain C, Laroche-Raynaud C, Guibaud L, Broissand C, Amiel J, Legendre C, Terzi F, Canaud G. Targeted therapy in patients



Argumentaire - PNDS Syndromes hypertrophiques liés au gène PIK3CA (PROS) sans atteinte cérébrale  
Les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay

with PIK3CA-related overgrowth syndrome.  
Nature. 2018 Jun;558(7711):540-546.  
51. Wang SK, Drucker NA, Gupta AK, Marshalleck  
FE, Dalsing MC. Diagnosis and management of

the venous malformations of Klippel-Trénaunay  
syndrome. J Vasc Surg Venous Lymphat  
Disord. 2017;5:587-595.