

Synthèse à destination du médecin traitant

Extraite du 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

Décembre 2020

**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**

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

Sommaire

Synthèse à destination du médecin traitant	3
1. Introduction	3
2. Diagnostic	3
3. Prise en charge	4
4. Rôle du médecin traitant / généraliste	5
5. Informations et contacts utiles	5

Synthèse à destination du médecin traitant

1. Introduction

Les syndromes hypertrophiques liés à une mutation du gène *PIK3CA* comprennent diverses présentations cliniques en fonction de la localisation ou du type d'atteinte prédominante. La prévalence exacte de ces syndromes rares est inconnue. Parmi les trois types principaux :

- Le terme CLOVES sera utilisé pour « *Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Scoliosis/Skeletal/Spinal anomalies* » si le tableau est dominé par l'hypertrophie segmentaire (focale ou plurifocale).
- Le terme Klippel-Trenaunay (KTS) sera utilisé lorsque les malformations vasculaires, souvent au premier plan, s'associent à une hypertrophie des tissus mous et du tissu osseux, et intéressent un membre, le plus souvent le membre inférieur.
- Le terme MCAP sera utilisé pour *Megalencephaly - CApillary- malformation - Polymicrogyria* si le tableau est dominé par une hypertrophie cérébrale (mégalencéphalie).

Ces présentations cliniques sont habituellement secondaires à une mutation hétérozygote en mosaïque - dite aussi post-zygotique - du gène *PIK3CA*, survenue précocement au cours du développement embryonnaire. Ces syndromes sont souvent confondus avec le syndrome de Protée, qui se différencie par l'absence de manifestations congénitales, l'apparition d'un hamartome cérébriforme pathognomonique, et l'évolution naturelle rapidement progressive.

2. Diagnostic

Le diagnostic clinique de syndrome CLOVES repose sur l'association :

- d'une hypertrophie (O) segmentaire, associée à
- de manière variable à des anomalies squelettiques (S) surtout rachidiennes, une lipomatose (L) segmentaire, des malformations vasculaires (V), et des hamartomes épidermiques (E).

Le diagnostic clinique de syndrome de KTS repose sur une triade clinique :

- d'angiome(s) plan(s) (une ou des malformations capillaires)
- d'une malformation veineuse/veino-lymphatique tronculaire, le plus souvent d'un membre supérieur ou inférieur homolatéral
- d'une hypertrophie des tissus mous et du tissu osseux, de la région atteinte par la dysplasie vasculaire

Le diagnostic clinique du syndrome MCAP est évoqué devant l'association :

- d'une mégalencéphalie ou hémimégalencéphalie,
- de troubles neurologiques : hypotonie, convulsions, retard psychomoteur léger à sévère
- de malformations corticales à type de polymicrogyrie (anomalie de l'organisation corticale des neurones par un trouble de la migration des neurones des dernières couches cellulaires du cortex cérébral).
- de malformations capillaires cutanées (angiomes plans pâles et réticulés) avec hypertrophie localisée ou plus généralisée.

Ces 3 entités syndromiques peuvent comporter des anomalies des extrémités (syndactylie, polydactylie). L'hypertrophie d'un membre n'est pas toujours évidente chez le nouveau-né, l'hypertrophie d'un ou plusieurs doigts ou orteils (atteinte préférentielle des pieds) peut être notée plus facilement.

Le diagnostic peut être confirmé par l'identification d'une mutation PIK3CA en mosaïque, sur tissu atteint sans culture préalable par séquençage à haut débit en profondeur. En cas d'absence de confirmation moléculaire, les signes cliniques d'orientation feront poser le diagnostic.

Ces trois cadres syndromiques sont secondaires à une mutation du même gène PIK3CA. Néanmoins, pour le syndrome MCAP, les tissus atteints sont différents, impliquant une prise en charge spécifique, en particulier sur le plan cognitif. Ainsi, le syndrome MCAP fera l'objet d'un autre PNDS.

3. Prise en charge

Du fait de la diversité des atteintes, la prise en charge du patient atteint des syndromes CLOVES et KTS repose sur une coopération pluridisciplinaire, principalement entre les dermatologues, les généticiens, les médecins vasculaires, les médecins spécialistes en hémostase, les radiologues, les chirurgiens orthopédiques, les chirurgiens pédiatres à orientation plastique et les pédiatres des centres référents, le médecin traitant, des médecins de plusieurs disciplines médicales ou chirurgicales selon les atteintes associées, et pluriprofessionnelle : kinésithérapeute, podologue et l'ensemble des professionnels paramédicaux impliqués.

La prise en charge thérapeutique des syndromes CLOVES et KTS consiste essentiellement à en prévenir et traiter les complications, ce qui consiste selon les cas en :

- une prise en charge médicale des poussées inflammatoires ou douloureuses
- une prise en charge médicale des complications thrombo-emboliques
- une prise en charge des complications hémorragiques superficielles des angiokératomes
- une correction d'une inégalité de longueur des membres inférieurs
- une prise en charge d'une scoliose parfois associée
- une prise en charge radio-interventionnelle en cas de malformations vasculaires symptomatiques, veineuses et/ou lymphatiques, par sclérose percutanée
- une prise en charge par compression de malformations vasculaires des membres
- une chirurgie de réduction
 - en cas d'hypertrophie segmentaire ou masses lipomateuses, avec des risques de récurrence, en l'absence d'autre alternative
 - en cas de lésions vasculaires non accessibles à une sclérothérapie
- un traitement par laser cutané (colorant pulsé, YAG long-pulse) en cas de malformations vasculaires superficielles esthétiquement gênantes ou invalidantes (suintement de lésions lymphatiques microkystiques...)
- une prise en charge en médecine physique et réadaptation en cas de limitation fonctionnelle liée à l'hypertrophie ou aux conséquences de la chirurgie, ou à des flessus antalgiques.

Un traitement ciblé a récemment été rendu possible par l'identification du gène muté PIK3CA et le développement de médicaments inhibiteurs de la voie PI3K-mTOR. Toutefois aucun médicament n'a actuellement d'autorisation de mise sur le marché (AMM) dans cette

indication. Ils ne sont donc proposés que dans le cadre d'essais thérapeutiques ou à titre compassionnel, en prescription restreinte par une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative, selon un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) fourni à l'ANSM par le laboratoire pharmaceutique.

La recherche d'éventuelles complications repose sur des examens cliniques de suivi réguliers, en particulier dans l'enfance. La place et la nature des examens paracliniques sont variables d'un patient à l'autre et dépendent des éléments d'orientation clinique.

Un examen clinique annuel, parfois plus fréquent en fonction des manifestations et de leur évolutivité, est conseillé : suivi des malformations vasculaires, lymphatiques, veineuses, des manifestations cutanées, des masses lipomateuses, examen orthopédique complet incluant notamment la statique vertébrale, de l'hypertrophie, du risque thromboembolique, et parfois cardiaque.

L'intérêt d'éventuels examens biologiques complémentaires systématiques n'a pas été évalué. Une recherche de coagulopathie de consommation (plaquettes, fibrinogène, D-dimères) peut être proposée à titre systématique en cas d'atteinte vasculaire étendue, mais l'âge auquel elle doit être réalisée et son intérêt dans le dépistage et la prévention de manifestations thrombo-emboliques n'ont pas été évalués. Le dépistage de tumeur de Wilms (néphroblastome) ne semble pas justifié devant un risque inférieur à 5%.

L'hétérogénéité clinique de ces syndromes est majeure. Il est donc entendu que les complications décrites dans ce PNDS ne seront pas attendues dans toutes les situations, surtout celles au cours desquelles les atteintes sont très localisées. Il est important que ce PNDS ne génère pas d'inquiétude inutile pour les patients avec des atteintes mineures. De plus, les connaissances actuelles peuvent impliquer un listing non exhaustif des complications.

4. Rôle du médecin traitant / généraliste

Les rôles du médecin généraliste sont :

- d'assurer que le patient puisse bénéficier d'une confirmation diagnostique et d'un plan de suivi par un centre de référence ou de compétence à proximité ;
- de veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée ;
- d'assurer un premier recours pour la prise en charge des complications de la maladie, en coordination avec les équipes référentes.

5. Informations et contacts utiles

Pour se procurer des informations complémentaires il est possible de consulter :

- Site Orphanet : <http://www.orpha.net>
- Site Genereviews : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>
- Site de l'association de patients Vivre avec le syndrome CLOVES et sa page facebook : <http://www.syndrome-cloves.fr/>, <https://fr-fr.facebook.com/Association-Syndrome-Cloves-1202453779845122/>
- Site de la filière de santé AnDDI-Rares : <http://anddi-rares.org/>
- Site de la filière de santé FIMARAD : <https://fimarad.org/>
- Site de la filière de santé FAVA-MULTI : <https://www.favamulti.fr/>