

PROS : PIK3CA Related Overgrowth Syndromes :

Syndromes hypertrophiques en rapport avec PIK3CA

- Le terme de « PROS » recouvre l'ensemble des anomalies malformatives souvent hypertrophiques, mais pas toujours, en rapport avec un variant pathogène du gène PIK3CA. Il s'agit de pathologies sporadiques, c'est-à-dire non héréditaires, en rapport avec des variants non hérités, survenant après la fécondation, pendant le développement embryonnaire, et touchant donc une seule partie de l'organisme. Il en résulte donc des pathologies dites en mosaïque : une partie de l'organisme est saine, alors qu'une autre partie est touchée par l'anomalie. La sévérité des manifestations peut dépendre de la nature du variant, du type de cellule touché, mais surtout de la précocité de sa survenue : plus le variant apparaît tôt dans le développement, plus le risque qu'il touche une partie importante de l'organisme est grand.
- Le gène PIK3CA appartient à une voie de signalisation intra-cellulaire appelée voie « PIK3CA-AKT-mTOR », impliquée dans la prolifération et la survie cellulaire notamment. Ainsi le terme de PROS s'applique aussi aux manifestations cliniques souvent très voisines, en rapport avec des variants pathogènes touchant d'autres gènes de cette voie de signalisation. Les principaux sont TEK, AKT, et PTEN. Il s'agit encore d'anomalies en mosaïque. Dans la majorité des cas, le variant entraîne un gain de fonction, autrement dit une activation permanente de la voie de signalisation. Le cas du gène PTEN est une exception : il s'agit d'une mutation perte de fonction ; il faut donc que les 2 allèles du gène soient mutés pour que la maladie s'exprime ; la 1ère mutation est le plus souvent héritée ; la 2e survient après la fécondation, pendant le développement embryonnaire, et pendant toute la vie ; il en résulte des manifestations très variées en terme de nature et/ou de sévérité.
- Malgré certains cas chevauchants ou difficiles à classer, il existe une assez bonne corrélation entre les manifestations cliniques observées et le gène impliqué:
Le gène PIK3CA, est associé à un syndrome hypertrophique touchant le tissu adipeux (masses lipomateuses) le squelette (scoliose, macrodactylie, hypertrophie hémicorporelle et/ou faciale et/ou des extrémités), des malformations vasculaires capillaires, veineuses, et lymphatiques, des hamartomes épidermiques. Ces manifestations peuvent être associées, il s'agit du syndrome CLOVES (Congenital, Lipomatous, Overgrowth, Vascular, Epidermal, Skeletal anomalies), ou isolées. Le syndrome de Klippel-Trenaunay, associe une héli-hypertrophie de membre, une malformation vasculaire capillaro-veino-lymphatique, et est donc une forme de syndrome CLOVES incomplet.
D'autres mutations de ce même gène entraîne un phénotype similaire, souvent plus modéré, associé à une atteinte cérébrale de type mégalencéphalie, dont les manifestations neurologiques sont d'intensité variable ; il s'agit du syndrome M-CAP (megalencephaly-malformation capillaire, polymicrogyrie).
Le gène TEK entraîne exclusivement des malformations veineuses, de présentations variées. Il en existe de très rares présentations héréditaires.
En fonction de la sous-unité concernée, les variations d'AKT sont responsable du syndrome de Protée dominé par les anomalies squelettiques, ou bien entraînent des manifestations à prédominance neurologique (hémimégalencéphalie, épilepsie, retard de développement).

PROS : PIK3CA Related Overgrowth Syndromes :

- Compte tenu de la bonne corrélation entre les manifestations cliniques observées et le gène responsable, et du fait qu'un même gène voire une même mutation peut donner des manifestations très variées, en fonction du moment de survenue de cette mutation, le diagnostic syndromique ne nécessite pas la mise en évidence du variant responsable ; Le diagnostic repose sur l'analyse des signes cliniques, aidée parfois d'examens d'imagerie et/ou biologiques.
Cependant la mise en évidence du gène responsable peut être nécessaire pour la prise en charge thérapeutique ; en effet le traitement reste actuellement symptomatique, adapté aux symptômes et à la demande des patients (antalgiques, contention veineuse, appareillage orthopédique, etc). Si les traitements physiques restent d'actualité (chirurgie, radiologie interventionnelle, laser), des traitements médicamenteux ciblés ont montré leur intérêt, notamment le sirolimus, inhibiteur de mTOR. L'alpelisib, inhibiteur de PIK3CA est actuellement en cours de développement dans cette indication (essais thérapeutiques en cours).

Association de patients : Association Syndrome CLOVES

