

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

Texte du PNDS

Novembre 2020

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

Sommaire

Liste des abréviations	3
Synthèse à destination du médecin traitant	5
Texte du PNDS	8
1 Introduction.....	8
2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins	9
3 Diagnostic et évaluation initiale.....	9
3.1 Objectifs	9
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique	10
3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	11
3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic	13
3.6 Recherche de contre-indications à un traitement spécifique	15
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	16
3.8 Conseil génétique	16
4 Prise en charge thérapeutique.....	17
4.1 Objectifs	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	18
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	23
4.5 Recours aux associations de patients	24
5 Suivi.....	24
5.1 Objectifs	24
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	24
5.3 Rythme et contenu des consultations	25
5.4 Examens complémentaires	26
Annexe 1. Liste des participants	27
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients	29
▶ Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs	29
▶ Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement des membres	32
▶ Centres de référence et de compétence maladies dermatologiques rares :	33
▶ Centres de référence et de compétence maladies vasculaires rares :	35
▶ Centres de référence et de compétence maladies osseuses constitutionnelles	36
▶ Association de patients	36
Annexe 4. Signes cliniques évocateurs	38

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
CRMR	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

CRMR Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est

CRMR Maladies Dermatologiques Rares interrégion Est

CCMR Maladies Vasculaires Rares de Lyon

Novembre 2020

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	PhosphatidyInositol 3-Kinase Catalytic Alpha
PIK3R2	PhosphatidyInositol -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

Synthèse à destination du médecin traitant

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 (mégaloencéphalie).

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.

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 mégaloencéphalie ou hémimégaloencéphalie,
- 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.

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.

Le rôle du médecin généraliste est :

1. 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 ;
2. de veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée ;
3. d'assurer un premier recours pour la prise en charge des complications de la maladie, en coordination avec les équipes référentes.

Pour se procurer des informations complémentaires, il est possible de consulter les sites orphanet (<http://www.orpha.net>), genereviews (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/>) ou le site de l'association de patients Vivre avec le syndrome CLOVES (<http://www.syndrome-cloves.fr/>), ou sa page Facebook (<https://fr-fr.facebook.com/Association-Syndrome-Cloves-1202453779845122/>) via internet.

Texte du PNDS

1 Introduction

La compréhension et la description ces dernières années des syndromes en mosaïque (état dans lequel deux ou plusieurs populations de cellules avec des génotypes différents coexistent chez un même individu) a permis de mieux caractériser plusieurs entités cliniques caractérisés par une hypertrophie segmentaire. De nombreuses descriptions cliniques et terminologies ont émergé dans la littérature, en fonction des manifestations cliniques associées, ayant mené à des confusions entre les différents syndromes décrits. Jusqu'à une période toute récente, les bases moléculaires de ces syndromes sont restées inconnues avant l'arrivée des technologies de séquençage haut débit. En effet, les méthodes d'analyse préexistantes ne permettaient pas l'identification de mutations en mosaïque à faible taux (correspondant en une coexistence dans le corps de cellules normales et de cellules porteuses d'une mutation, après un accident post-zygotique, c'est-à-dire survenu après la conception, voir figure 1). La preuve de principe a été portée en 2011 par la démonstration de l'existence d'une mutation dans le gène *AKT1* présente sur l'ADN extrait de tissus atteints non cultivés et non retrouvée sur ADN extrait du sang, en utilisant la technologie de séquençage haut débit de l'exome (partie codante du génome, représentant 1.5% du génome) chez des patients atteints d'un syndrome de Protée. Suivant la même méthodologie, plusieurs gènes ont été identifiés en 2012 dans les syndromes en mosaïque avec hypertrophie segmentaire : *PIK3CA* dans les divers phénotypes avec hypertrophie segmentaire, *AKT2* dans le syndrome hypertrophie-hypoglycémie, *PIK3R2* et *AKT3* dans le syndrome Mégalencéphalie-Polymicrogyrie-Polydactylie-Hydrocéphalie (MPPH) mais également dans un large spectre de mégalencéphalies ou d'hémimégalencéphalies associées ou non à d'autres malformations cérébrales, puis *mTOR* (hémimégalencéphalie plus ou moins associée à une hypomélanose de Ito et hypertrophie segmentaire). L'ensemble des produits de ces gènes appartient à la voie phosphatidylinositol/AKT/mTOR.

Des mutations post-zygotiques dans le gène *PIK3CA* ont été identifiées chez des patients ayant des manifestations diverses, partiellement chevauchantes, plus ou moins sévères et étendues, ayant mené au départ à l'apparition de plusieurs noms pour mieux décrire les manifestations cliniques : le syndrome CLOVES, le syndrome de Klippel Trenaunay (KTS), l'hyperplasie fibro-adipeuse, la lipomatose multiple avec héli hyperplasie, le syndrome macrodactylie et hypertrophie musculaire, le syndrome MCAP, les hémimégalencéphalies, et les naevus épidermiques. Plusieurs synthèses ont ensuite souligné le continuum clinique entre ces différentes entités syndromiques fonction essentiellement de la distribution anatomique de la mutation. Le terme générique, PROS (*PIK3CA Related Overgrowth Spectrum*), a été proposé pour rassembler ces pathologies au sein d'un groupe, essentiellement divisé schématiquement en syndrome CLOVES et KTS dans les situations sans atteinte cérébrale, et MCAP en cas d'atteinte cérébrale. Dans le KTS, la composante vasculaire est au premier plan avec atteinte segmentaire préférentielle d'un membre.

Le spectre clinique et l'histoire naturelle du syndrome CLOVES ont été décrits à partir d'une centaine de patients. L'hypertrophie, souvent asymétrique et disproportionnée, est déjà présente à la naissance chez la grande majorité des patients. La progression postnatale des lésions est le plus souvent modérée. Cependant, certains patients peuvent présenter une hypertrophie sévère et évolutive. Les hypertrophies concernent le plus souvent le membre inférieur. Une dysrégulation du tissu adipeux apparaît constante, avec une réduction du tissu adipeux hypodermique dans les zones non atteintes dans les formes les plus sévères. Des anomalies vasculaires associées sont présentes chez près de la moitié des patients, et les hamartomes épidermiques sont plus rares. Des prises en charge chirurgicales multiples peuvent être nécessaires quand une hypertrophie est sévère en l'absence d'autre alternative. Des essais thérapeutiques avec des inhibiteurs de mTOR et de PI3K sont en cours d'évaluation.

Le principal diagnostic différentiel est le syndrome Protée (environ 100 fois plus rare). L'absence de manifestations congénitales, l'apparition d'un hamartome cutané plantaire cérébriforme pathognomonique, et l'évolution naturelle sont des éléments d'orientation importants vers un syndrome de Protée.

Depuis sa description en 1900, le KTS a fait l'objet de nombreuses publications, parfois confuses, qui ont conduit à le confondre avec le syndrome de Parkes-Weber, son principal diagnostic différentiel, secondaire à des mutations des gènes *RASA1* et de *EPHB4*, caractérisé par des anomalies vasculaires à haut débit, et en particulier par la présence de fistules artério-veineuses.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de proposer aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de syndrome CLOVES ou KTS. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de ces maladies rares appartenant à un même spectre clinique sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'AMM ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste notamment au moment d'établir le protocole de soins, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection de longue durée hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager toutes les situations spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de syndrome CLOVES ou KTS. Il doit être régulièrement mis à jour en fonction des nouvelles données validées.

Le présent PNDS 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).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site des filières AnDDI-Rares (www.anddirares.org) et FIMARAD (www.fimarad.org).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de syndrome CLOVES et KTS ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Identifier les manifestations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic est parfois évoqué pendant la période anténatale, devant l'association d'une hypertrophie segmentaire et/ou d'une malformation lymphatique étendue, et/ou la présence d'anomalies des extrémités. Le dossier sera dans ce cas présenté à un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN).

Après la naissance, le diagnostic sera soulevé devant l'association ou non d'une hypertrophie segmentaire à des anomalies cutanées, vasculaires et des extrémités. Le pédiatre va solliciter le spécialiste dermatologue, le médecin vasculaire et/ou le généticien clinicien, qui vont évoquer et confirmer cliniquement le diagnostic ou l'un de ses diagnostics différentiels.

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, en centre de référence ou compétence maladies rares spécialisé pour les anomalies du développement, les maladies de la peau ou les malformations vasculaires, et font intervenir, selon les manifestations associées: pédiatre, dermatologue, généticien, médecin vasculaire, chirurgien orthopédiste, chirurgien plasticien, chirurgien digestif, chirurgien pédiatre, médecin de rééducation fonctionnelle, radiologue, radiologue interventionnel, anesthésiste, hématologue, médecin spécialiste de l'hémostase, biologiste moléculaire, anatomo-pathologiste.

Plus rarement, d'autres médecins peuvent être sollicités en fonction des complications associées : ORL, stomatologue, gastroentérologue, chirurgien thoracique, endocrinologue, neurologue, urologue, néphrologue, cardiologue, chirurgien maxillo-facial, neurochirurgien, chirurgien cardio-vasculaire, pharmacologue, psychiatre...

Les patients atteints de syndrome CLOVES ou KTS présentent des complications qui nécessitent par ailleurs l'intervention de différents professionnels paramédicaux: infirmier(ère), kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, orthoprothésiste, dentiste, orthodontiste, podologue, diététicien(ne), psychomotricien(ne), orthophoniste...

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique

Compte tenu de sa description récente, le diagnostic est encore rarement évoqué en prénatal. Il pourra l'être devant l'existence d'une hypertrophie tissulaire segmentaire, souvent étendue ou disséminée, avec identification de lésions kystiques, éventuellement associée à des anomalies des extrémités. Une macrocéphalie peut également être retrouvée en cas de forme étendue, représentant une forme frontière entre le syndrome CLOVES et MCAP. Le diagnostic génétique peut être difficile en prénatal dans la mesure où il s'agit d'une mutation en mosaïque. Si le diagnostic est évoqué, une mutation de *PIK3CA* peut être recherchée sur liquide amniotique (non cultivé et cultivé si l'amniocentèse est réalisée à cet effet, cultivé si l'amniocentèse a été réalisée antérieurement). Les mutations semblent préférentiellement identifiées sur les cultures de liquide amniotique, potentiellement compte tenu de l'avantage clonal que la mutation confère lors de la culture. Une recherche négative n'exclut pas le diagnostic. Les syndromes CLOVES, KTS et leurs principaux diagnostics différentiels n'étant pas associés à un handicap neurologique dans la majorité des cas, l'évaluation du pronostic sera basée sur l'importance de l'hypertrophie et l'étendue des malformations vasculaires objectivées en imagerie prénatale (échographie et IRM fœtale), et permettra d'orienter le conseil prénatal au sein du CPDPN, en particulier en cas de demande d'interruption médicale de grossesse.

Le diagnostic va être évoqué précocément après la naissance devant l'hypertrophie plus ou moins étendue d'un segment corporel, associée ou non à des anomalies cutanées, vasculaires ou des extrémités. Avant l'identification des bases moléculaires des syndromes CLOVES, KTS et Protée,

le diagnostic retenu était le plus souvent celui d'un syndrome de Protée ou Protée-like. L'identification des bases moléculaires a permis de mieux définir le spectre de ces entités, et l'analyse moléculaire appropriée est rapidement demandée par le centre de référence ou de compétence impliqué dans le diagnostic et la prise en charge de ces maladies.

3.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le diagnostic peut être affirmé en présence de critères cliniques performants, définis pour le PROS, et donc valables pour les syndromes CLOVES et KTS. Ces critères, comprenant des données cliniques et paracliniques (Keppler-Noreuil *et al.* ; 2015), ont été établis à partir de l'observation de dizaines de patients avec mutation identifiée. Ils sont également valables pour le syndrome MCAP avec manifestations cérébrales, qui fait l'objet d'un autre PNDS.

- **Critères obligatoires :**

- Présence d'une mutation en mosaïque *PIK3CA*¹
- Manifestations cliniques avant la naissance ou rapidement après la naissance
- Présence d'une hypertrophie segmentaire (non généralisée)
- Présence de signes cliniques faisant partie de la catégorie A ou B
 - A. Spectre Clinique (2 signes ou plus)
 - Hypertrophie : adipeuse, musculaire, nerveuse, squelettique
 - Malformations vasculaires : capillaires, veineuses, lymphatiques
 - Hamartome épidermique
 - B. Anomalies isolées
 - Malformation lymphatique de grande taille isolée
 - Macrodactylie isolée, ou hypertrophie d'une extrémité ou d'un membre
 - Hypertrophie adipeuse du tronc
 - Hemimégalencéphalie/ mégalencéphalie/ dysplasie focale corticale
 - Naevus épidermique

Les kératoses séborrhéiques et les kératoses lichénoïdes bénignes font partie des anomalies isolées mentionnées dans l'article de Keppler-Noreuil *et al.* (2015). Elles peuvent comporter des mutations *PIK3CA*. Ces manifestations ne sont pas classiques dans les syndromes PROS.

Il est vraisemblable que la meilleure connaissance des pathologies permettra d'ajouter progressivement à ces critères d'autres signes fréquents, tels que les syndactylies et un élargissement du premier espace inter-orteil aux extrémités (ou « sandal-gap »).

La description du syndrome PROS a permis de définir les critères cliniques devant conduire à rechercher une mutation *PIK3CA*. De façon plus spécifique, le syndrome CLOVES est défini par son acronyme (hypertrophie (O) segmentaire, associée à des anomalies squelettiques (S), surtout rachidiennes, une lipomatose (L) segmentaire, des malformations vasculaires (V), et des naevus épidermiques (E)). Le syndrome de Klippel-Trenaunay est défini par l'association de malformations vasculaires à flux lent (capillaires, lymphatiques et veineuses) et d'une hypertrophie, le plus souvent d'un membre. Le membre atteint ne présente aucun signe d'hyperdébit, avec une température normale ou légèrement augmentée quand la stase veineuse est importante. L'existence d'un système veineux marginal est caractéristique, coexistant avec un système veineux profond qui peut être dysplasique (hypo ou hypertrophique). Ces réseaux veineux embryonnaires incompetents et persistants prennent généralement naissance dans la face dorsale du pied et remontent sur la face latérale du mollet, la face externe ou postéro externe de la cuisse

¹ * En l'absence d'identification d'une mutation, une présomption diagnostique sera portée

pour se jeter le plus souvent dans les vaisseaux fémoraux ou iliaques. La veine marginale latérale se termine parfois dans la veine iliaque interne. Le système veineux marginal latéral dysplasique est incontinent (système non valvulé), le flux est très lent voire stagnant, entraînant alors des thromboses (thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse profonde) à potentiel embolique. Ces complications concernent environ 10% des patients, en particulier dans des contextes de grossesse, de chirurgie et de procédure vasculaire. Des épisodes douloureux aigus liés à la présence de phlébolithes dans les malformations veineuses cavitaires sont fréquents et sont soulagés par la prescription temporaire d'anti-inflammatoires voire d'héparine plutôt que d'antalgiques. Il peut exister des épisodes de phlébalgies traduisant une inflammation de la paroi veineuse.

L'analyse du gène *PIK3CA* en biologie moléculaire permet d'établir ou de confirmer le diagnostic, et d'écarter les diagnostics différentiels. La confirmation diagnostique est aussi importante en termes de prise en charge thérapeutique, compte tenu du développement d'essais thérapeutiques ciblés sur le gène *PIK3CA*. Comme il s'agit de mutations post-zygotiques en mosaïque, le prélèvement du tissu atteint est nécessaire. Cette mutation n'est dans la majorité des cas pas retrouvée dans l'ADN leucocytaire issue de la prise de sang. Ce prélèvement sera réalisé de façon préférentielle sur une lésion cutanée identifiée comme pathologique. En l'absence de manifestation cutanée, une biopsie cutanée en zone hypertrophique ou une biopsie échoguidée d'une lésion plus souvent vasculaire profonde pourra être proposée. Ce prélèvement pourra également être organisé à l'occasion d'une résection chirurgicale le cas échéant. L'absence de mutation sur un prélèvement ne peut permettre d'exclure le diagnostic, et peut conduire à un nouveau prélèvement tissulaire en cas de phénotype clinique très évocateur.

Le séquençage du gène doit être réalisé à l'aide d'une technologie de séquençage haut débit, compte tenu du niveau le plus souvent bas de mosaïcisme (séquençage en profondeur ciblé sur le gène *PIK3CA*, ou séquençage par panel de gènes, permettant aussi d'identifier des diagnostics différentiels).

Chez plus de 50% des patients, les mutations sont des mutations faux sens récurrentes, également décrites comme mutations somatiques dans les cancers. Quelques rares délétions-insertions en phase ont été rapportées. Un mécanisme « gain de fonction » a été évoqué.

Les principaux diagnostics différentiels comprennent d'autres syndromes avec hypertrophie segmentaire et/ou malformations vasculaires.

- Le syndrome de Protée est le principal diagnostic différentiel du syndrome CLOVES, caractérisé par une hypertrophie segmentaire sévère, progressive et asymétrique, en lien avec une prolifération somatique d'apparition uniquement postnatale, comprenant une hypertrophie squelettique et adipeuse, des naevus épidermiques, des malformations vasculaires, mais surtout de façon caractéristique, des naevus/hamartomes cérébriformes du tissu conjonctif, considérés comme pathognomoniques de la maladie. Le pronostic est en général sévère. Le syndrome de Protée est secondaire à la présence de mutations du gène *AKT1* en mosaïque.
- Le syndrome de Parkes-Weber (malformation vasculaire hypertrophiante à haut débit) et le syndrome Capillary malformation-arteriovenous malformation (CM-AVM) sont des diagnostics différentiels du KTS, en lien avec des mutations germinales autosomiques dominantes du gène *RASA1* ou du gène *EPHB4*. Les lésions vasculaires sont à haut débit, de type fistules artérioveineuses superficielles multiples ou parfois profondes pouvant intéresser aussi le système nerveux central (cerveau et moelle). Contrairement au syndrome de Parkes-Weber, les malformations vasculaires du PROS sont très rarement à haut débit.
- Plusieurs entités secondaires à une mutation germinale du gène *PTEN* peuvent être des diagnostics différentiels du syndrome CLOVES :
 - o le syndrome SOLAMEN, variant du syndrome de Cowden, caractérisé par une hypertrophie segmentaire, une lipomatose, la présence de malformations

artérioveineuses et de naevus épidermiques, pouvant s'associer à des tumeurs bénignes de l'ovaire, du sein, de la thyroïde. Une inactivation bi allélique de *PTEN* est en général trouvée au niveau des tumeurs

- le syndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba, caractérisé par une macrocéphalie, un retard de développement, une lipomatose multiple, une polypose hamartomateuse intestinale, des macules pigmentées du pénis, et parfois des malformations capillaires. Néanmoins, ce syndrome ne comprend en général pas d'hypertrophie segmentaire en dehors des zones lipomateuses.

Tous les KTS ne semblent pas résulter d'une mutation en mosaïque de *PIK3CA*. Ces patients pourraient être inclus dans des programmes de recherche visant à identifier les bases moléculaires de patients KTS sans mutation *PIK3CA* le cas échéant. La prise en charge proposée est la même qu'il s'agisse d'un KTS avec ou sans mutation *PIK3CA*.

3.5 Evaluation de la sévérité / extension de la maladie / recherche de comorbidités / évaluation du pronostic

La présentation clinique de la maladie peut être extrêmement variable en fonction du type de tissus touchés par la mutation et de son extension. L'atteinte de certaines zones n'est parfois révélée que par l'apparition de complications. Un bilan d'extension initial présenté dans ce chapitre est donc proposé en cas de forme étendue. En cas d'atteinte limitée, comme une macrodactylie isolée, les explorations se limiteront au segment atteint. A noter que l'évolution lésionnelle est relativement imprévisible: certains patients présentent des formes peu évolutives en terme d'hypertrophie, d'autres des formes très sévèrement évolutives.

- **Les malformations vasculaires** sont le plus fréquemment des malformations à bas débit (capillaires, lymphatiques, veineuses) intéressant le plus souvent la zone hypertrophique avec souvent une présentation cutanée. Les malformations lymphatiques peuvent être de deux types, macro ou microkystiques, ces dernières se compliquant volontiers d'inflammation récurrente. Les malformations veineuses peuvent concerner autant le réseau profond que le superficiel. Les thromboses veineuses profondes sont rares, l'ectasie de la veine poplitée haute est fréquente dans les KTS, et rarement symptomatique. La stagnation sanguine dans les malformations vasculaires, et/ou l'hyperactivité de la voie mTOR au sein des cellules endothéliales potentiellement responsable d'une endothéliopathie spécifique, peuvent entraîner une activation de la coagulation conduisant à un tableau de coagulation intravasculaire localisée chronique (CIVL), avec taux élevé des D-dimères (> 500 ng/mL) dans 50% des cas. Dans les malformations étendues, l'activation de la coagulation peut être majeure et conduire à une consommation du fibrinogène (et d'une façon moindre des plaquettes sanguines), comme dans la coagulation intravasculaire disséminée (CIVD).
- **Les anomalies squelettiques** sont également à surveiller. La plus courante est la scoliose progressive, de sévérité variable. Des malformations des corps vertébraux, des risques de chondromalacie rotulienne, de luxation du genou, de macrodactylie, de malformations des extrémités, de divergences digitales, de blocs de syndactylies, de pied bot varus équin, de dysplasie de hanche, d'excès de croissance osseuse pouvant entraîner une importante asymétrie de longueur des membres inférieurs sont décrits. Certaines de ces anomalies peuvent nécessiter une ou des intervention(s) chirurgicale(s) répétée(s), incluant volontiers une épiphysiodèse pour correction de l'inégalité de longueur des membres. De façon très occasionnelle, pectus excavatum et polydactylie postaxiale ont été rapportés.
- **Des complications neurologiques** peuvent résulter d'une extension directe de l'hypertrophie lipomateuse dans les espaces paravertébraux et intramédullaires, impliquant des risques de

compression de la moelle épinière, du sac dural et des racines nerveuses. Un risque de moëlle attachée basse et des anomalies du tube neural sont possibles. Quelques patients peuvent présenter une forme étendue, avec les caractéristiques du syndrome CLOVES et MCAP. Dans ces cas, il peut exister une macrocéphalie, associée ou non à des malformations cérébrales à type de polymicrogyrie, dysplasie corticale, hémimégalencéphalie, ventriculomégalie, malformation de Chiari 1, dysplasie du corps calleux, pouvant être responsables de complications cérébrales, incluant une déficience intellectuelle de degré variable, une épilepsie.

- **Des malformations viscérales** peuvent comprendre agénésies / hypoplasies rénales, calculs rénaux, hématurie. Des lésions spléniques ont également été décrites. Des anomalies viscérales peuvent être en lien avec une hypertrophie lipomateuse ou des anomalies lymphatiques et/ou veineuses profondes.
- **Un risque tumoral est discuté.** Malgré la présence de variant *PIK3CA* en même position que les variants identifiés en oncologie, restent discutés un risque augmenté de cancer par rapport à la population générale et le dépistage des tumeurs de Wilms. Les recommandations internationales éditées en 2006 proposent une surveillance à partir d'un risque de tumeur de Wilms supérieur à 5%. Ici, le risque de tumeur de Wilms étant inférieur à 5% quelles que soient les études, une surveillance n'est donc pas particulièrement recommandée.

Le bilan initial, la recherche de manifestations et complications associées au syndrome, guident la prise en charge, et peuvent comprendre, **en fonction de l'étendue de la présentation clinique** :

- Interrogatoire approfondi systématique à la recherche des principales manifestations en lien avec l'affection (gêne fonctionnelle/esthétique occasionnée, antécédents d'interventions chirurgicales, fréquence des poussées inflammatoires/infections, évaluation de la douleur et d'éventuels saignements, perception de l'image corporelle, retentissement de la maladie dans le quotidien...)
- Examen clinique, comprenant une évaluation attentive de la peau, examen cardiaque, abdominal, musculosquelettique, neurologique ; prise de photographies et mensurations pour pouvoir juger l'évolutivité, en particulier une mensuration des membres inférieurs (une inégalité de longueur peut être quasi-physiologique jusqu'à 1,5 cm)
- Bilan de coagulation, en particulier en cas de malformations veineuses étendues, avec la recherche de signes de consommation (fibrinogène, plaquettes, D-dimères).
- Echographie - Doppler de première intention en cas de lésion vasculaire, complétée ensuite par une IRM. A noter que l'échographie peut être moins informative et plus difficile à interpréter chez les tout-petits.
- IRM centrée sur les zones hypertrophiques ou suspectes de malformations vasculaires (cervico-faciale, thoracique, abdomino-pelvienne, membres) permettant
 - de dépister l'existence de malformations profondes, de type lymphatique ou veineuse, digestive, génito-urinaire, qui pourraient nécessiter une prise en charge thérapeutique ;
 - de caractériser l'hypertrophie et son extension dans les tissus profonds.

A noter qu'en pédiatrie, le moment idéal pour la réalisation de cette IRM sera discuté en fonction de la clinique et de son implication en termes de prise en charge thérapeutique si l'examen impose une anesthésie générale chez les enfants en bas âge.

Les recommandations en termes de séquences sont basées sur une identification des tissus graisseux pathologiques en séquence T1, des malformations à flux lent lymphatiques ou veineuses en T2 avec saturation de graisse (fat-sat). Un exemple de protocole serait le suivant : séquence T1 dans 2 plans, séquence T2 fat-sat dans 2 plans (visage, extrémités), plus ou moins associées à des séquences T1 après injection. Des séquences d'angiographie veineuse pourront être réalisées en cas d'ectasie du système veineux

profond. A noter que les séquences d'angiographie artérielles sous dans l'immense majorité des cas inutiles dans la mesure où les lésions à haut débit sont rares.

- IRM cérébrale, en cas de macrocéphalie ou de troubles cognitifs en cas de forme étendue CLOVES/MCAP
- IRM médullaire pour rechercher une moelle attachée ou une anomalie de fermeture du tube neural en cas de point d'appel clinique (fossette sacrée, anomalie du pli fessier, anomalie de l'examen neurologique). Une échographie médullaire peut se discuter en période néonatale.
- Radiographies osseuses focalisées sur le membre atteint en cas d'hypertrophie segmentaire, radiomensurement des membres inférieurs, notamment en période pré-pubertaire, radiographies du rachis, radiographies en charge en cas d'anisomélie, en favorisant une imagerie peu irradiante de type système EOS (système d'imagerie médicale permettant l'acquisition simultanée de deux images radiographiques, face et profil, en limitant la dose de rayons X absorbée par le patient).
- Evaluation cardiovasculaire, avec échocardiographie de base et électrocardiogramme afin de dépister des malformations cardiovasculaires et des anomalies du rythme en cas de point d'appel ou pour surveiller les pressions droites dans ces anomalies veineuses à potentiel embolique.

3.6 Recherche de contre-indications à un traitement spécifique

Il n'y a à ce jour pas de traitement spécifique ayant une AMM dans ces pathologies, mais il existe plusieurs inhibiteurs de la voie PI3K, disponibles par le biais d'ATU et/ou d'essais thérapeutiques. Si les patients remplissent les critères d'inclusion d'un essai thérapeutique, cette option sera toujours à privilégier, en raison du suivi de la sécurité du médicament qu'il procure, ainsi que la participation à l'évolution des connaissances et des possibilités thérapeutiques futures.

Deux classes thérapeutiques font l'objet d'intérêt dans ces cadres pathologiques : les inhibiteurs de mTOR et les inhibiteurs de PIK3CA. Quel que soit leur cadre de prescription, il conviendra de rechercher les contre-indications et précautions d'emploi à ces traitements.

L'utilisation d'inhibiteurs de mTOR est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Femme enceinte ou allaitante,
- Homme ou femme en âge de procréer sans contraception efficace pendant la période de traitement et jusqu'à 12 semaines après l'arrêt du traitement,
- Hypersensibilité au principe actif ou aux excipients,
- Antécédent ou investigations en cours pour une tumeur maligne,
- Infection active nécessitant des traitements antibiotiques/antiviraux,
- Infection non contrôlée,
- Infection active par un virus des hépatites B, C, précaution d'emploi en cas d'infection ancienne par un virus des hépatites B, C,
- Infection active par le VIH,
- Antécédent d'infection active à Mycobacterium tuberculosis, précaution d'emploi en cas d'infection ancienne,
- Pneumopathie active,
- Atteinte chronique du foie (ASAT ou ALAT > 3 fois la normale),
- Insuffisance rénale chronique de stade 3 (ou plus) (eGFR < 60ml/min),
- Neutropénie (Neutrophiles < $1.0 \times 10^9/L$),
- Dyslipidémie non contrôlée.

En cas d'utilisation d'inhibiteurs de PIK3CA, les principales contre-indications sont :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients,

- Grossesse en cours,
- Glycémie à jeun ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,7$ mmol/l) ou taux d'hémoglobine glyquée $> 6,4\%$.

3.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée par le médecin spécialiste ayant évoqué cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de le confirmer.

L'objectif est de donner au patient - et/ou ses représentants légaux s'il est mineur - les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi. Sont également abordés le caractère sporadique de l'affection et ainsi le conseil génétique (cf. chapitre 3.8). Les coordonnées de l'association de patients sont communiquées au patient/ses parents s'il est mineur (cf. chapitre 4.5). Un soutien psychologique, vivement recommandé, leur sera proposé.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents points discutés lors de la consultation.

L'organisation d'une consultation quelques semaines après l'annonce du diagnostic peut s'avérer très utile pour reprendre avec la famille les informations de la première consultation - compte tenu de leur complexité. Ceci peut être proposé dans le cadre d'un hôpital de jour, pour présenter l'équipe pluridisciplinaire de suivi et réaliser les examens du bilan d'extension. Un médecin référent qui coordonnera le suivi sera choisi pour faciliter l'accompagnement. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable. L'association de patients peut être extrêmement utile.

3.8 Conseil génétique

La consultation de génétique doit expliquer dès la suspicion diagnostique le principe de mutation post-zygotique (mosaïcisme somatique), retrouvé dans la totalité des cas des syndromes CLOVES et dans la majorité des cas de KTS, puis le réexpliquer après la confirmation moléculaire. Compte tenu de cette caractéristique, ce syndrome n'est pas hérité de l'un des parents puisque la mutation survient, après la fécondation, dans une cellule de l'embryon multicellulaire. Un schéma explicatif peut être montré (cf annexe). Pour une grossesse ultérieure, le risque de récurrence pour le couple ayant un enfant atteint n'est a priori pas supérieur à celui de la population générale, ce qui implique qu'un diagnostic prénatal n'est généralement pas indiqué. Celui-ci pourrait toutefois être réalisé en cas de forte demande parentale. Une surveillance échographique de référence dans un CPDPN doit pouvoir rassurer la famille.

Aucune transmission n'a été rapportée d'un parent atteint à un enfant. Plusieurs explications sont possibles :

- La mutation peut ne pas être présente dans la lignée germinale
- La transmission à un enfant sous une forme germinale (non en mosaïque) pourrait être létale précocement au cours de la grossesse, et entraîner une fausse couche spontanée précoce
- La descendance est rare en cas de forme sévère

Un diagnostic prénatal peut être proposé en cas de grossesse chez un parent atteint d'un syndrome CLOVES ou de KTS, même si la surveillance échographique peut être une alternative en l'absence d'observation de transmission verticale dans la littérature. A l'avenir, il est possible que puisse se développer dans de tels cas la mise au point de diagnostic prénatal non-invasif (DPNI), qui consiste à effectuer la recherche de la mutation sur l'ADN fœtal circulant d'origine trophoblastique circulant dans le sang maternel. Cette technique n'est actuellement pas proposée

en France pour des indications géniques rares, mais est susceptible de se développer au cours des années à venir.

En dehors de la question de la transmission, les femmes présentant une symptomatologie vasculaire, et en particulier du spectre KTS, ont un risque augmenté d'accidents thromboemboliques veineux pendant la grossesse et au début de la période post-partum, d'hémorragies du post-partum. Ainsi, les femmes atteintes doivent être informées et accompagnées pendant la période préconceptionnelle. Une prophylaxie anticoagulante doit être discutée dans la prise en charge obstétricale des patientes atteintes de KTS, surtout s'il existe des anomalies de coagulation de type CIVL.

En cas de contraception orale, des progestatifs seuls doivent être préférés en cas de présentation clinique à risque thromboembolique.

4 Prise en charge thérapeutique

4.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales ;
- Assurer une prise en charge précoce, pluridisciplinaire et spécialisée, afin de diminuer les répercussions de la maladie ;
- Assurer une éducation thérapeutique et une prise en charge globale du patient et de sa famille.

Les points importants :

- Les décisions thérapeutiques doivent être prises au sein de réunions de concertation pluridisciplinaires spécialisées ;
- La chirurgie de réduction n'est plus l'option incontournable ;
- Certaines prises en charge inadaptées pourraient avoir des conséquences graves, ce qui nécessite un suivi au sein de consultations dédiées.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Compte tenu de la rareté et de la complexité de ces affections, les patients atteints d'un syndrome CLOVES ou KTS doivent être référés dans un centre de référence ou de compétence spécialisé ayant une expérience dans la gestion des pathologies avec hypertrophie segmentaire et anomalies vasculaires complexes. La prise en charge globale du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant ou le pédiatre (cf § 3.2).

L'assistant(e) social(e) interviendra dès le diagnostic, aidant à identifier les ressources et les besoins de la famille pour une meilleure prise en charge dans le quotidien.

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique² et autre)

➤ Traitements pharmacologiques

• **Traitements symptomatiques**

- Devant des phénomènes douloureux, il est important de différencier une poussée inflammatoire, une infection, une thrombose superficielle ou profonde, un phénomène hémorragique dans une composante lymphatique macrokystique. Une échographie peut s'imposer pour identifier la cause du phénomène douloureux, éventuellement à compléter par une IRM. S'il s'agit d'une poussée douloureuse sur inflammation de composantes lymphatiques microkystiques ou d'une thrombose superficielle d'ectasie veineuse, un traitement anti-inflammatoire (AINS le plus souvent) est indiqué sur 3 à 5 jours. Même s'il s'agit souvent d'une composante inflammatoire primitive, il est indispensable d'éliminer une infection sous jacente, qui nécessiterait la prescription d'une antibiothérapie. Un traitement par HBPM peut soulager les douleurs en cas d'échec des AINS. En cas de douleurs chroniques, une recherche de CIVL (par dosage des D-Dimères et fibrinogène) est recommandée pour mettre en place un traitement prolongé par HBPM si CIVL avérée, afin de limiter la consommation de fibrinogène.
- Antalgiques de différentes classes en fonction du niveau de douleur, à coordonner par un centre antidouleur en cas de besoin de combinaison de différents antalgiques ou d'antalgiques de palier 2 ou plus pour soulager la douleur. Une prise en charge de la douleur non médicamenteuse peut également être proposée au patient.
- Anticoagulants (HBPM) en cas de thrombose veineuse profonde ou superficielle ou d'embolie pulmonaire (rare). La prescription d'AOD n'est pas recommandée en l'absence de données sur l'efficacité et la sécurité de ces molécules à ce jour
- Si syndrome fébrile et suspicion d'érysipèle, prélèvement avec hémocultures, et prescription d'une antibiothérapie.
- Si hémorragie intrakystique, antalgique +/- AINS et rarement ponction évacuatrice sont discutés, en sachant que cette hémorragie intrakystique est le plus souvent à l'origine d'une involution secondaire du kyste.
- Antibiothérapie orale, en général prolongée (14 à 21 jours) recommandée en cas d'infections des malformations lymphatiques, en sachant que les poussées inflammatoires aseptiques sont beaucoup plus fréquentes que les infections. Les beta-lactamines seront prescrites de préférence. Les macrolides ou la synergistine pourront être proposés en cas d'allergie. Certains patients auront besoin d'une antibiothérapie par voie veineuse.
- Compression pour soulager l'hyperpression veineuse
- Traitement par bandages multicouches des troubles trophiques secondaires à l'hyperpression veineuse ou lors de poussées oedémateuses non contrôlées par l'orthèse de compression.
- Traitement anti-épileptique en cas de forme avec atteinte cérébrale et convulsions dans les formes étendues CLOVES/MCAP
- Supplémentation en fer en cas d'anémie en lien avec des saignements chroniques

• **Traitements préventifs**

- Une antibioprophylaxie au long cours peut être proposée chez les patients avec infections récidivantes de leurs malformations lymphatiques (beta-lactamines de préférence; si allergies, macrolides ou synergistine). Il est néanmoins important de ne pas confondre des épisodes infectieux avec des épisodes auto-inflammatoires récidivants liés à l'hyperactivité de la voie PIK3CA-AKT-mTOR.

- Anticoagulation prophylactique par HBPM en per-opératoire en cas de malformation veineuse ou de risque augmenté de thrombose. Une anticoagulation prophylactique peut également être proposée au long cours en cas de thromboses à l'origine de poussées inflammatoires récidivantes associées à des D-dimères élevés et à un abaissement du fibrinogène (CIVL). Seules les héparines, et tout particulièrement les héparines de bas poids moléculaires (HBPM), sont efficaces, les antagonistes de la vitamine K (AVK) et les antiplaquettaires étant sans effet. L'expérience est encore limitée pour les anticoagulants oraux directs (AOD), mais la correction des signes biologiques de CIVL semble moindre par rapport aux HBPM.
- La prise en charge par compression est indispensable pour améliorer l'hémodynamique veineuse, les symptômes associés, et potentiellement prévenir le risque de thrombose superficielle. Une compression en tricotage circulaire ou rectiligne sur mesure est nécessaire avec des pressions d'autant plus élevées que le volume du membre est important, adaptée en fonction de la composante veineuse ou lymphatique prédominante, au minimum de classe III, avec des superpositions pour obtenir des pressions plus élevées si besoin. Le renouvellement doit être plus fréquent qu'habituellement du fait des suintements lympho-sanguins. Une surélévation du membre et sa mobilisation est à conseiller en particulier en cas de trajet assis prolongé, de type vol moyen ou long courrier.
- Les drainages lymphatiques peuvent être proposés en cas de lymphoedème avéré avec signe du godet qui traduit une œdème mobilisable, mais n'est pas efficace en cas de malformations lymphatiques kystiques puisque la lymphe ne circule pas
- Hygiène renforcée nécessaire en cas de vésicules lymphatiques et muqueuses

- **Traitements hors AMM**

- Plusieurs publications rapportent l'intérêt du sirolimus (rapamycine) dans les malformations lymphatiques et veineuses avec ou sans hypertrophie, avec des résultats potentiellement prometteurs. Elles semblent indiquer que le sirolimus a une efficacité sur la douleur, mais peu sur le volume du membre hypertrophié. Le diagnostic moléculaire des patients n'a pas toujours été cherché, la méthodologie utilisée dans ces publications ne permet pas toujours de tirer des conclusions sur l'efficacité du Sirolimus. Seul un essai thérapeutique ouvert rapporte la sécurité et l'efficacité du Sirolimus chez 39 patients atteints de syndrome CLOVES. Une réduction de 7% de la zone hypertrophiée a été notée après 6 mois de traitement, sans changement sur la qualité de vie de façon générale, et a entraîné des effets secondaires importants. Dans cette étude, la balance bénéfice-risque n'est pas complètement satisfaisante. Dans les formes avec malformations lymphatiques et vasculaires, et en l'état actuel des connaissances, la proposition d'un traitement par sirolimus doit être discutée par une équipe pluridisciplinaire de référence, avec le patient et ses représentants légaux si mineurs. Les propositions seront fonction des autres alternatives thérapeutiques. Sa mise en place, le cas échéant, implique une surveillance renforcée.
- Plusieurs publications rapportent une efficacité de l'alpelisib, un inhibiteur alpha de PIK3CA, sur la réduction des zones hypertrophiques, l'amélioration des scolioses, les douleurs, la qualité de vie dans les syndromes PROS. Une prescription dans le cadre d'une ATU nominative peut être considérée en cas de forme sévère compromettant le pronostic vital ou de chirurgie mutilante prévue.
- Des cas cliniques ont discuté un intérêt d'une préparation topique à base de sirolimus à visée suspensive sur les lymphangiectasies ; un essai clinique contrôlé randomisé est en cours, et un suivi de la littérature devra être poursuivi pour en évaluer l'intérêt.

- **Essais thérapeutiques**

En cas de disponibilité d'un essai thérapeutique et si le patient correspond aux critères d'inclusion, il est nécessaire de proposer au patient sa participation. Les essais thérapeutiques constituent l'étape indispensable aux futures autorisations de mise sur le marché, pouvant permettre de bénéficier à un maximum de patients sur le plan international. Plusieurs inhibiteurs de *PIK3CA* sont à l'essai par différents groupes pharmaceutiques dans le domaine de l'oncologie. Plusieurs

essais thérapeutiques visant à tester la tolérance et l'efficacité d'inhibiteurs de *PIK3CA* dans les syndromes PROS sont en prévision.

➤ Autres traitements et prestations

- **Prises en charge interventionnelles non chirurgicales**

- Prise en charge par radiologie interventionnelle**

- Sclérothérapies percutanées de malformations veineuses ou lymphatiques en cas de lésion focale douloureuse responsable de douleurs récurrentes
 - Oblitération de veines marginales par voie percutanée avec embolisation, photo coagulation au laser endo veineux
 - L'ablation endovasculaire par radiofréquence de la veine marginale latérale est peu efficace
 - L'occlusion de volumineuses veines ectasiques du réseau veineux profond (plus souvent ectasie de la veine poplitée sus articulaire) est discutable car ces ectasies fréquentes dans le KTS sont peu responsables de complications thrombo-emboliques, et ce geste peut considérablement aggraver certains patients.

- Autres prises en charge non chirurgicales**

- Les vésicules lymphatiques cutanées et muqueuses peuvent être traitées par sclérothérapie, par laser à CO2, par cautérisation ou par excision, pour réduire le risque de suintement et d'infection
 - Les malformations capillaires peuvent être prises en charge par laser à colorant pulsé pour les atténuer en cas de demande à titre esthétique
 - Supplémentation martiale en cas d'anémie, transfusions sanguines en cas d'anémie sévère
 - Coagulation par laser de lésions veineuses vésicales en cas d'hématurie

- **Prises en charge chirurgicales**

- Attention, en cas de malformation vasculaire étendue, en particulier veineuse :**

- **en cas d'intervention chirurgicale concernant un territoire atteint par la malformation vasculaire, il convient de bien évaluer le rapport bénéfice / risque compte tenu du contrôle parfois difficile des hémorragies.**
 - **avant toute procédure chirurgicale, une évaluation attentive du risque hémorragique et thrombotique est nécessaire. Le risque hémorragique est lié à la coagulopathie, et pas seulement à la nature veineuse de la malformation. La prophylaxie par HBPM a un but double, la prévention de la thrombose et la prévention de l'hémorragie par le contrôle de la CIVD secondaire à l'intervention chirurgicale. Un bilan de coagulation est requis, comprenant en plus du bilan préopératoire habituel (hémogramme, TP, TCA), un dosage du fibrinogène et des D-Dimères. Une prévention post-opératoire par HBPM entre 15 j et 4 semaines sera prescrite dans tous les cas. En cas de D-Dimères augmentés, cette prévention sera préconisée également en préop et per opératoire. La découverte de stigmates biologiques de CIVD attestée tout particulièrement par une baisse du fibrinogène doit conduire à la mise en place de concentrés en fibrinogène en peropératoire, et à discuter le démarrage d'un traitement HBPM en cas d'hémorragie non contrôlée par la transfusion sanguine et l'apport de fibrinogène et autres produits hémostatiques. En effet le traitement HBPM va contrôler l'activation de la coagulation et donc la CIVD qui consomme en priorité le fibrinogène et les plaquettes sanguines. Un avis spécialisé en hémostase doit être requis. Le risque hémorragique per-opératoire doit être anticipé, avec la disponibilité de culots globulaires en salle opératoire. La prévention anticoagulante sera ajustée en fonction des antécédents thrombotiques personnels et familiaux, des complications hémorragiques per- et post-opératoires et du suivi des paramètres d'hémostase.**

L'indication de certaines interventions chirurgicales, notamment les plus mutilantes doit maintenant être mises en balance avec la possibilité de mettre en place des thérapies médicamenteuses prometteuses, qui pourraient parfois les éviter.

- Chirurgie de réduction de volume en cas de malformation lymphatique de grande taille, associée à une hypertrophie pour améliorer la mobilité, la qualité de la vie, les plaintes esthétiques, et/ou éviter une compression qui compromettrait le développement des structures musculosquelettiques sous-jacentes ou de proximité. Le patient doit être prévenu du risque de récurrence de la masse au niveau de la région opérée, de la nécessité d'interventions multiples pour aboutir à un résultat correct, et de la cicatrisation souvent chéloïde et rétractile secondaire. Les chirurgies de réduction de volume et de longueur au niveau des pieds doivent commencer préférentiellement avant l'âge de la marche, mais les indications actuelles de chirurgie pourraient être fortement remises en cause avec la mise en place des thérapies ciblées.
- Chirurgie de réduction de volume en cas d'hypertrophie adipeuse pour aboutir à des améliorations fonctionnelles et/ou esthétiques. Dans ces cas, une prise en charge chirurgicale en plusieurs temps est souvent nécessaire. Ces gestes sont particulièrement difficiles lorsqu'ils impliquent les extrémités, en particulier la paume ou la plante, compte tenu de la présence de structures neurovasculaires et de tendons.
- Prise en charge chirurgicale de malformations veineuses/lymphatiques non accessibles aux techniques de radiologie interventionnelle (ligature des veines embryonnaires persistantes, dénudation des veines, phlébectomies).
- Prise en charge chirurgicale en cas de scoliose sévère, en cas d'échec du traitement par corset.
- Prise en charge chirurgicale en cas d'asymétrie maxillofaciale et malocclusion dentaire en lien avec une prolifération de tissu mou et/ou osseux, en cas de répercussions esthétiques et/ou fonctionnelles, par un chirurgien plasticien ou maxillofacial.
- Epiphysiodèse en cas d'hypertrophie hémicorporelle avec inégalité de longueur des jambes ou gigantisme des doigts, entraînant des conséquences fonctionnelles. Cette chirurgie de blocage des cartilages de croissance du membre hypertrophié doit se prévoir avant la fin de la croissance ; la date de l'intervention dépendant à la fois de l'âge osseux et de l'importance de l'inégalité à corriger.
- Ostéotomie de réaxation, amputation partielle (avec résection d'un rayon) ou complète, peuvent être considérées en cas d'hypertrophie majeure de doigts, d'une extrémité ou d'un membre, responsable d'une déformation importante avec des douleurs chroniques graves à l'origine d'un handicap physique. La réduction en longueur de certains rayons digitaux peut être une alternative à l'amputation complète de la colonne digitale afin de permettre un chaussage adéquat. La prise en charge chirurgicale d'une déviation du pouce est importante à la main pour favoriser la pince pollici-digitale et également au pied pour permettre un chaussage adéquat.
- La prise en charge chirurgicale de syndactylie ou polydactylie doit être réalisée en fonction de la demande fonctionnelle.
- Prise en charge neurochirurgicale en cas de complications dans les situations avec atteinte cérébrale, telles qu'une hydrocéphalie obstructive, une ectopie progressive ou symptomatique des amygdales cérébelleuses (malformation de Chiari 1).
- Prise en charge neurochirurgicale d'une masse vasculaire et graisseuse péri médullaire en cas de complications à type de faiblesse musculaire, incontinence urinaire, constipation sévère, malgré un risque de récurrence compte tenu d'une résection habituellement partielle.
- Prise en charge chirurgicale en cas de hernie inguinale et d'ectopie testiculaire, en prenant en compte le fait qu'il peut parfois s'agir de malformations lymphatiques s'étendant au rétropéritoine, rendant la chirurgie beaucoup plus complexe avec résection méticuleuse et longue compte tenu de la proximité des cordons spermatiques.

- En cas de saignement digestif réfractaire, certaines interventions chirurgicales peuvent être proposées : colectomie partielle, mucoséctomie anorectale, ligature de veines ectasiques
- Liposuccion de masses graisseuses discutable compte tenu d'une graisse très dense avec une vascularisation importante rendant difficile le geste, et du risque d'embolie graisseuse et d'infection.

Il est à noter que la cicatrisation peut être de moins bonne qualité que dans la population générale.

- **Prise en charge dentaire et orthodontique :**

- en cas d'atteinte hypertrophique atteignant le visage.

- **Prise en charge ergothérapique**

- en cas d'atteinte des extrémités, et en particulier de macrodactylie,
- mise en place d'aide pour une meilleure utilisation des mains,
- discussion de l'intérêt d'aide technique en milieu scolaire (ordinateur...),
- pour aider à mieux utiliser une prothèse après une amputation.

- **Prise en charge podologique**

- en cas d'inégalité de longueur des membres,
- mise en place de semelles ou chaussures orthopédiques.

- **Prise en charge ortho prothétique**

- en cas de nécessité de corset,
- en cas de prothèse après une amputation,
- pour discuter une aide technique en cas d'hypertrophie focale.

- **Prise en charge kinésithérapique**

- pour prise en charge de scoliose,
- pour prise en charge de douleurs,
- pour éviter les rétractions musculaires,
- pour drainage lymphatique.

- **Prise en charge psychologique**

Une proposition d'entretiens psychologiques est indispensable pour permettre au patient et à sa famille d'être accompagnés suite à l'annonce diagnostique au potentiel traumatique et plus généralement à l'impact que la maladie va avoir dans leur vie. Il s'agit d'appivoiser cette situation pour pouvoir se construire et dépasser les événements complexes (gestion du regard des autres, quotidien pesant du fait de la lourdeur de la pathologie, etc.).

L'accompagnement du patient (enfant, adolescent, adulte, femme enceinte), de la fratrie, des aidants doit considérer plusieurs autres aspects : la gestion du stress, de la douleur, des inflammations chroniques, la régulation des émotions, des troubles du sommeil, la préparation de l'intégration scolaire...

Cet accompagnement pourra ensuite permettre au patient plus âgé d'apprendre à vivre avec une maladie évolutive pouvant s'aggraver du fait des complications, d'optimiser l'insertion socio-professionnelle, de discuter des projets de parentalité. Des stratégies de « coping » (ensemble des procédures et des processus qu'un individu peut imaginer et installer entre lui et un événement qu'il juge inquiétant, voire dangereux, afin d'en maîtriser les conséquences potentielles sur son bien-être physique et psychique...) pourront être proposées, éventuellement par le biais des programmes d'éducation thérapeutique mis en place par les filières AnDDI-Rares et FIMARAD.

Une aide psychosociale peut également être apportée par les associations de patients.

- **Prise en charge orthophonique**

- en cas d'atteinte cérébrale avec troubles des apprentissages,

- en cas d'hypertrophie hémifaciale avec troubles de l'articulation ou de la déglutition.
- **Prise en charge en psychomotricité**
- en cas d'atteinte cérébrale avec troubles moteurs et des apprentissages.

- **Prise en charge sociale**

Un protocole de soin doit être rempli par le médecin référent ou le médecin traitant lorsque la prise en charge s'avère complexe en vue d'une reconnaissance au titre de l'ALD, et ce parfois dès la naissance.

Les patients doivent être orientés dès le diagnostic vers un(e) assistant(e) social(e) pour les informer de leurs droits, qui peuvent évoluer au fur et à mesure du parcours. Un dossier MDPH est le plus souvent réalisé, et permettra aux patients et aux aidants, selon leur situation, d'accéder aux droits (AEEH, AAH, PCH, carte mobilité inclusion...) ou à l'orientation nécessaire (professionnelle, structures spécialisées...) afin d'obtenir compensation des difficultés rencontrées au titre du handicap.

Des aides pédagogiques doivent être réfléchies au sein d'un projet scolaire. Un Projet d'Accueil Individualisé (PAI) pourra être mis en place en cas de besoin, de même qu'un PPS (Plan Personnalisé Scolarisation) et/ou la possibilité d'accompagner l'enfant par des AESH. Ces familles doivent être informées, sur leurs droits et le chemin à construire pour l'avenir du patient.

En cas de forme avec atteinte cérébrale, l'enfant sera le plus souvent pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles des apprentissages. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

- **Prise en charge nutritionnelle**

Certains patients peuvent avoir des difficultés à prendre du poids, avec un véritable contraste entre une zone hypertrophique et une zone hypotrophique, sans que ce phénomène soit expliqué. Un support nutritionnel peut s'avérer utile dans ces situations. Ces manifestations semblent s'améliorer avec l'âge, et parfois après la réduction chirurgicale de larges masses lipomateuses.

Exceptionnellement, certains patients avec un syndrome CLOVES sévère peuvent avoir des manifestations métaboliques comme des hypoglycémies qu'il convient de prendre en charge.

4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

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

L'éducation thérapeutique est principalement centrée sur la connaissance du caractère évolutif de la maladie, de ses complications, de son suivi, des limites des prises en charge proposées, avec potentiellement risque de récurrence pour certaines d'entre elles. Elle vise à ce que le patient puisse consulter l'équipe référente de façon rapide en cas de besoin, en plus des évaluations régulières, dont la fréquence est déterminée par la sévérité de l'atteinte. En particulier, le patient doit être amené à reconnaître tout signe évocateur d'une thrombose veineuse ou embolie pulmonaire, qui nécessiterait une consultation en urgence. Le savoir être avec sa maladie est également un point à ne pas négliger.

Suivant les traitements proposés, l'éducation thérapeutique pourra également concerner l'utilisation des anticoagulants, des antalgiques, et de l'antibioprophylaxie.

Suivant sa présentation clinique, l'éducation thérapeutique pourra se concentrer sur l'adaptation de la vie quotidienne aux troubles fonctionnels du patient.

Ces actions d'éducation thérapeutique requièrent le concours de différents professionnels de santé, qui peuvent intervenir au moyen d'actes individuels auprès des patients ou par une éducation de groupe. La coordination des différents professionnels est préférable à la juxtaposition d'interventions isolées.

Les associations peuvent participer activement à l'éducation thérapeutique en informant, orientant, aidant, soutenant le patient et ses proches,

4.5 Recours aux associations de patients

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix de les solliciter ou non devant rester le choix du patient, et de ses parents s'il s'agit d'un enfant. Elles ont souvent un rôle d'information, de partage d'expérience, d'orientation, de soutien, en particulier sur l'accès aux droits.

Les associations de patients et d'usagers, comme l'Association Syndrome CLOVES, peuvent accompagner la famille dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins...

L'association M-CM France pourra être contactée dans les formes étendues avec syndrome CLOVES et manifestations cérébrales de type MCAP.

L'association AMLA s'engage dans la sensibilisation des pathologies avec atteintes lymphatiques, le soutien de la recherche, l'information sur les droits. Elle soutient également les médecines complémentaires comme des ressources fondamentales en complément de la médecine conventionnelle, et le libre arbitre du patient sur les méthodes, thérapies qui lui apportent du bien-être, en complément de sa prise en charge médicale conventionnelle. En particulier, la pratique de l'hypnose pour les examens ou les soins, les méthodes de relaxation/lâcher-prise/méditation pour accompagner au quotidien le patient atteint d'une malformation lymphatique, les traitements homéopathiques en complément des traitements allopathiques, les cures thermales sont mises en avant. L'association est membre de France Assos Santé / la voix des usagers Médecines Complémentaires, qui informe sur les médecines dites non conventionnelles.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients et leurs familles sur l'évolution des connaissances ;
- Informer le médecin traitant ;
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte.

5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le généticien ou le dermatologue du centre de référence ou de compétence. L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes, en lien avec le centre de référence ou de compétence.

De nombreux spécialistes seront nécessaires pour la prise en charge du patient, dont la sollicitation ne sera pas systématique, mais en fonction de la présentation clinique et de son évolution: médecin vasculaire, chirurgien orthopédiste, chirurgien plasticien, chirurgien digestif, chirurgien pédiatre, médecin de rééducation fonctionnelle, radiologue, radiologue interventionnel, anesthésiste, hématologue, médecin spécialiste de l'hémostase, biologiste moléculaire, ORL, stomatologue, gastroentérologue, chirurgien thoracique, neurologue, urologue, néphrologue, cardiologue, chirurgien maxillo-facial, neurologue, neurochirurgien, chirurgien cardio-vasculaire...

Cette prise en charge se fera en lien avec d'autres professionnels de santé en fonction de l'atteinte présentée: infirmier(ère), kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, orthoprothésiste, dentiste, orthodontiste, podologue, diététicien(ne), psychomotricien, orthophoniste...

Les professionnels des centres de référence resteront disponibles comme interlocuteurs privilégiés du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant / au patient.

Le médecin scolaire et l'assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales. L'assistant(e) social(e) intervient notamment pour l'aide aux démarches administratives, le lien avec les instances administratives et le service social du secteur si elle n'en fait pas partie, le suivi de l'intégration scolaire, l'orientation professionnelle, et l'information sur la législation par rapport au handicap, si la situation clinique le nécessite. La connaissance de la structure familiale, de ses forces et ses freins est essentielle pour l'observance, l'adhésion au traitement et à la prise en charge.

5.3 Rythme et contenu des consultations

- Examen systématique au moins 1 fois par an
- Plus fréquent en fonction des complications associées évolutives et en fonction de l'âge.
- Interrogatoire pour identifier d'éventuelles complications et des éléments d'évolutivité de la maladie, incluant également la tolérance des médicaments et l'évaluation de la douleur et des saignements
- Examen clinique pour le dépistage des complications comprenant :
 - courbe de croissance avec mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien
 - mesure des zones hypertrophiques, en prenant soin de noter les repères utilisés pour une meilleure reproductibilité, et prise de photographies, idéalement standardisées. Suivi de l'asymétrie de longueur des membres (mesure des 2 membres inférieurs au mètre ruban ; radiomensuration en cas de besoin)
 - examen des anomalies cutanées, avec mesures et prise de photographies
 - auscultation cardiaque et mesure de la pression artérielle
 - palpation abdominale à la recherche d'une masse
 - évaluation musculo-squelettique et recherche de complications orthopédiques, en particulier de troubles de la statique vertébrale
 - évaluation neurologique
 - testing musculaire en cas d'apparition de rétractions ou de faiblesse musculaire
- Évaluation de la connaissance de la maladie par les patients et/ou leur entourage
- Evaluation de la qualité de vie et de la perception de la maladie par le patient
- Rappel de l'intérêt du lien associatif (soutien, échange d'expérience, et contribution à l'éducation thérapeutique)
- Si nécessaire, organisation de consultations auprès des autres spécialités médicales, en fonction de l'examen clinique.

A la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être organisée pour éviter l'interruption du suivi.

5.4 Examens complémentaires

Il n'existe pas d'examen à réaliser systématiquement de façon annuelle quelle que soit la présentation clinique du patient. Les examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- Imageries à une fréquence à déterminer en fonction de la présentation clinique. L'échographie-Doppler est un outil d'évaluation dynamique qui fournit une imagerie en temps réel de l'anatomie et de la dysplasie veineuse (par exemple, ectasie et incompetence veineuses, stagnation du flux et thrombose veineuse) ainsi que des malformations lymphatiques. Elle est particulièrement utile pour l'évaluation initiale des épisodes douloureux car elle permet de différencier thrombose ou poussée inflammatoire de type cellulite. Elle peut être limitée dans l'évaluation des veines pelvi-abdominales et des veines profondes des membres dans le cas de membres fortement touchés. L'IRM est l'examen le plus performant, et doit être préférée à l'angioscanner qui est irradiant.
- Surveillance de troubles de la coagulation
- Numération formule sanguine et ferritine en cas de malformation vasculaire à l'origine de phénomènes hémorragiques
- Coloscopie en cas d'anémie et de saignement digestif
- Echographie de l'arbre vésico-urinaire, IRM pelvienne, et/ou cystoscopie en cas d'hématurie
- Radiographies pour surveillance de l'asymétrie de longueur des membres si un traitement est envisagé (radiomensurement des membres inférieurs avec le système d'imagerie EOS et âge osseux)
- Arthroscopie pour explorer des anomalies articulaires liées à d'éventuelles malformations vasculaires péri- et intra-articulaires en cas d'hémarthroses répétées
- Suivi annuel par IRM médullaire en cas de lésion para-spinale hypervascularisée et lipomateuse
- Echographie ou IRM pelvienne en cas de saignements vaginaux inexpliqués
- Suivi par échodoppler en cas de thromboses veineuses profondes et/ou superficielles
- Echographie et IRM abdominale en cas d'apparition d'une masse abdominale
- Echographie cardiaque en cas de cardiopathie dépistée lors du bilan initial ou en cas de point d'appel
- Bilan thyroïdien en cas de prise de poids, de troubles de l'humeur et de diminution d'activité
- IRM cérébrale en cas d'évolution anormale de la courbe du périmètre crânien ou d'apparition de troubles neurologiques .

Annexe 1. 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 Dompmmartin, 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 ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet du(des) centre(s) de référence.

Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients

► Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs

Site de la filière de santé « anomalies du développement et syndromes malformatifs » :
<http://anddi-rares.org/annuaire/centres-de-reference-et-de-competences.html>

Centres de référence

– Région Ile de France (Coordonnateur Pr VERLOES):

► CRMR coordonnateur:

- **APHP Robert Debré**, Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

► CRMR constitutifs:

- **APHP Necker**, Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale - GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades - 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS CEDEX 16, Tel 01 44 49 51 53
- **Poissy**, Dr Rodolphe DARD, Hôpital Intercommunal de Poissy - St-Germain-10 rue du Champ Gaillard 78303 POISSY CEDEX, Tel 01 39 27 47 00
- **APHP P. Salpêtrière - Armand Trousseau**, Dr Sandra WHALEN, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, GHU Paris-Sorbonne Université - Hôpital Pitié Salpêtrière - Armand-Trousseau - site AT 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27
- **APHP K. Bicêtre**, Pr Judith MELKI, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre - 78 Rue du Général Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre, Tel 01 49 59 53 70

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion (Coordonnateur Pr LACOMBE):

► CRMR coordonnateur:

- **CHU de Bordeaux**, Pr Didier LACOMBE, CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63

► CRMR constitutifs:

- **CHU Montpellier**, Pr David GENEVIEVE, Service de Génétique Médicale - Hôpital Arnaud de Villeneuve - 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER CEDEX 6, Tel 04 67 33 65 64
- **CHU de la Réunion**, Dr Beatrice DORAY, Service de Génétique clinique, Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée des Topazes, 97400, La Réunion, Tel 02 62 90 64 00

– Inter-région Nord-Ouest (Coordonnateur Pr MANOUVRIER):

► **CRMR coordonnateur:**

- **CHRU de Lille**, Pr Sylvie MANOUVRIER, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, Hôpital J de Flandre, Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoulx, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Amiens**, Dr Gilles MORIN, CHU Amiens Picardie, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique Site Sud - Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 Amiens Cedex 1, Tel 03 22 08 75 80
- **CHU Caen**, Dr Marion GERARD, Service de Génétique Clinique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14000 CAEN, Tel 02 31 27 25 69
- **CHU Rouen**, Dr Alice GOLDENBERG, Service de Génétique clinique, GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU Rouen, Tel 02 32 88 87 47

– **Région Ouest (Coordonnateur Pr ODENT):**

► **CRMR coordonnateur:**

- **CHU de Rennes**, Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique -Hôpital Sud -16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2 – Tel 02 99 26 67 44

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Nantes**, Dr Bertrand ISIDOR, Service de Génétique clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES, Tel 02 40 08 32 45
- **CHRU Tours**, Pr Annick TOUTAIN, Service de génétique médicale, CHRU de Tours, Hôpital Bretonneau - 2 Boulevard Tonnelle 37044 TOURS CEDEX 9, Tel 02 47 47 47 99
- **CHU Angers**, Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique Clinique, CHU d'Angers, 4, Rue Larrey 49933 ANGERS, Tel 02 41 35 38 83

– **Région Est (Coordonnateur Pr FAIVRE):**

► **CRMR coordonnateur:**

- **CHU de Dijon**, Pr Laurence FAIVRE, Centre de Génétique -Hôpital d'enfants - 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON CEDEX – Tel 03 80 29 53 13

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Nancy**, Dr Laëtizia LAMBERT, Service de Génétique Médicale, CHU Nancy - Hôpital d'Enfants, 10 Rue du Docteur Heydenreich CS 74213 54042 NANCY CEDEX, Tel 03 83 34 43 76
- **CHU Strasbourg**, Dr Elise SCHAEFFER, -Service de Génétique Médicale – CHU de Strasbourg Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67098 STRASBOURG CEDEX, Tel 03 88 12 81 20

- **CHU Reims**, Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique - CHRU Hôpital Maison Blanche - 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS CEDEX, Tel 03 26 78 90 03

– **Région Sud-Est (Coordonnateur Pr EDERY):**

▸ **CRMR coordonnateur:**

- **CHU de LYON**, Pr Patrick EDERY, Service de génétique - Groupement Hospitalier Est - Hôpital Femme Mère Enfant- 59 boulevard Pinel – 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73

▸ **CRMR constitutifs:**

- **CHU Grenoble**, Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE CEDEX 10, Tel 04 76 76 72 85
- **CHU Clermont-Ferrand**, Dr Christine FRANCANET- Service de Génétique Médicale CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 Clermont-Ferrand CEDEX 2, Tel 04 73 75 06 53
- **CHU Marseille**, Dr Sabine SIGAUDY-Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE CEDEX 06, Tel 04 91 38 67 49

Centres de compétence :

– **Région Ile de France :**

- **APHP R Poincaré**: Dr Dominique GERMAIN, Service de génétique médicale, GHU Paris-Université Paris Saclay – Hôpital Raymond Poincaré, 104 Boulevard Raymond Poincaré 92380 GARCHES, Tel 01 47 10 44 38
- **APHP J Verdier**: Dr Andrée DELAHAYE-DURIEZ, Service de pédiatrie, GHU Paris- Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis - Hôpital Jean Verdier, Avenue du 14 juillet, 93140 BONDY, Tel 01 48 02 62 45
- **Pointe à Pitre**: Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre, Morne Chauvel, 97110 POINTE À PITRE, Tel 05 90 89 14 81
- **Créteil**: Dr Benoit FUNALOT, Unité de génétique clinique, Centre Hospitalier Intercommunal de Créteil, 40 Avenue de Verdun, 94010 CRÉTEIL, Tel 01 45 17 55 77

– **Région Sud-Ouest Occitanie Réunion**

- **CHU Poitiers**: Pr Brigitte GILBERT-DUSSARDIER, Service de génétique médicale, CHU de Poitiers, 2 Rue de la Milétrie - CS 90577, 86000 POITIERS, Tel 05 49 44 39 22
- **CHU Toulouse**: Dr Nicolas CHASSAING, Service de génétique médicale, Pôle de biologie, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac - TSA 40031, 31059 TOULOUSE CEDEX 9, Tel 05 61 77 90 55
- **CHU de la Martinique** : Dr Elisabeth Sarrazin, Unité de neuromyologie. Hôpital P. Zobda-Quitman, Route de Chateauboeuf. CS 90632. 97261 Fort de France Cedex, Tel : 05 96 75 84 00
- **CHU Nîmes**: Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Unité de génétique médicale et cytogénétique, Pôle Biologie, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré, 30029 NÎMES CEDEX 9, Tel 04 66 68 41 60

– **Inter-région Nord-Ouest**

- **CH Le Havre:** Dr Valérie LAYET, Unité de génétique, Service de génétique médicale, GH du Havre - Hôpital Jacques Monod, 29 Avenue Pierre Mendès France - BP 24, 76083 LE HAVRE CEDEX, Tel 02 32 73 37 90

– **Région Ouest**

- **CHU Brest:** Dr Séverine AUDEBERT-BELLANGER, Département de pédiatrie, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, 2 Avenue Foch, 29609 BREST CEDEX, Tel 02 98 22 34 77
- **CH Le Mans:** Dr Radka STOEVA, Service de génétique, Centre hospitalier du Mans, 194 Avenue Rubillard, 72037 LE MANS CEDEX, Tel 02 44 71 01 84
- **CH Vannes:** Dr Florence DEMURGER, Génétique Médicale – Consultation, CHBA Centre hospitalier Bretagne Atlantique - CH Chubert, 20 boulevard du Général Maurice Guillaudot - BP 70555, 56017 VANNES CEDEX, Tel 02 97 01 42 03

– **Région Est**

- **CHU Besançon:** Pr Lionel VAN MALDERGEM, Centre de génétique humaine, Pavillon Saint-Paul, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques, 25030 BESANÇON CEDEX, Tel 03 81 21 81 87

– **Région Sud-Est**

- **CHU Saint-Etienne:** Dr Renaud TOURAINE, Service de génétique clinique, Pôle Couple Mère-Enfant, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond, 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 91 12
- **CH Toulon:** Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon La Seyne-sur-Mer - Hôpital Font-Pré, 1208 Avenue Colonel Picot BP 1412, 83056 TOULON CEDEX, Tel 04 94 14 50 05

► **Centres de référence et de compétence pour les anomalies du développement des membres**

Centres de référence :

▸ **CRMR coordonnateur:**

- **APHP Robert Debré,** Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42

▸ **CRMR constitutifs:**

- **Hôpitaux de Saint-Maurice,** Dr Nathaly QUINTERO-PRIGENT, Service Rééducation Orthopédique de l'Enfant, Pôle Soins de Suite et Réadaptation Enfants Hôpitaux de Saint-Maurice, 14 Rue du Val d'Osne 94415 SAINT-MAURICE, Tel 01 43 96 63 50
- **APHP Trousseau,** Pr Franck FITOUSSI, Service de Génétique et d'Embryologie Médicale, CHU Paris Est - Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau, 26 Avenue du Docteur Arnold Netter 75571 PARIS, Tel 01 44 73 67 27

Centres de compétence :

- ▶ **APHP Necker** : Pr Stéphanie PANNIER, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Paris - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS, Tel 01 44 49 51 53
- ▶ **APHP Robert Debré** : Pr Brice ILHARREBORDE, Service de Chirurgie infantile à orientation orthopédique, Hôpital Robert Debré 37 Boulevard Sérurier 75019 PARIS, Tel 01 86 46 82 16
- ▶ **Institut Robert Merle d'Aubigne** : Dr Florence GUILLOU, Service d'Hôpital de Jour, Institut Robert Merle d'Aubigne, 2 Rue Emilion Michaud et Lucien Rabeux 94460 VALENTON, Tel 01 45 10 80 80
- ▶ **CHU d'Amiens** : Dr Céline KLEIN, Service d'Orthopédie Pédiatrique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS, Tel 03 22 08 75 80
- ▶ **CHU de Brest** : Dr Laetitia HOUX, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU Brest Site Hôpital Morvan 5 Avenue Maréchal Foch 29200 BREST, Tel 02 98 22 34 77
- ▶ **CHU de Marseille** : Dr Franck LAUNAY, Chirurgie Orthopédique et Pédiatrique, Hôpital de la Timone - Hôpital Nord Chemin des Bourrely 13015 MARSEILLE, Tel 04 91 96 86 33
- ▶ **CHU de Lyon** : Dr Marie-Doriane MORARD, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pédiatriques, Hôpital Femme Mère Enfant 59 Boulevard Pinel 69677 BRON, Tel 04 72 12 95 04
- ▶ **CHU de Nancy** : Dr Pierre JOURNEAU, Service d'Orthopédie, CHRU Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue Du Morvan 54500 VANDOEUVRE LES NANCY, Tel 03 83 85 85 85
- ▶ **CHU de Saint-Etienne** : Pr Vincent GAUTHERON, Service de Médecine Physique et Réadaptation Pôle Couple Mère-Enfant CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PIERRE-EN-JAREZ, Tel 04 77 82 87 29
- ▶ **CHU de Tours** : Dr Benoit DE COURTIVRON, Service d'Orthopédie et de Traumatologie, CHU de Tours, 49 Boulevard Beranger 37000 TOURS, Tel 02 47 47 38 22
- ▶ **CHU de Toulouse** : Pr Jérôme SALES DE GAUZY, Pédiatrie - Chirurgie Orthopédique, Traumatologie et Plastique, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants 330 Avenue de Grande Bretagne 31059 TOULOUSE, Tel 05 34 55 85 26
- ▶ **CHU de Lille** : Dr Alice TAQUET, Service de Médecine Physique et Réadaptation, CHRU de Lille - Hôpital Jeanne de Flandre, 2 Avenue Oscar Lambret 59000 LILLE, Tel 03 20 44 59 62

► Centres de référence et de compétence maladies dermatologiques rares :

Site de la filière de santé FIMARAD : <https://fimarad.org/les-centres-de-reference/>

- **Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique – Nord (MAGEC)**
 - ▶ **CRMR coordonnateur :**

- **Hôpital Necker-Enfants Malades**, Service de dermatologie, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, Tél. : 01 44 49 43 37, email : dermatologie.rdv.nck@aphp.fr ; olivia.boccara@aphp.fr; smail.hadi@inserm.fr

► **CRMR constitutifs:**

- **CHU Angers**, Service de dermatologie, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, Email : dermatologie@chu-angers.fr, Email : HeHumeau@chu-angers.fr, Site Web : www.chu-angers.fr
- **Hôpital Cochin**, Service de dermatologie - Pavillon TARNIER, 89 rue d'Assas, 75006 Paris, Tél. : 01 58 41 18 06 - 01 58 41 18 12 - 01 58 41 17 81, Fax : 01 58 41 17 65, Email : maria.geay@aphp.fr, Email : marieodile.grison@aphp.fr
- **CHU Dijon**, Service de dermatologie, Bâtiment François Mitterrand - Hall A - 2ème étage, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, Tél. : 03 80 29 33 36, Fax : 03 80 29 30 28, Email : secret.dermato@chu-dijon.fr
- **CHU Tours**, 1) Adultes : Hôpital Trousseau, service de dermatologie, avenue de la République, 37170 Chambray-les-Tours, Tél. : 02 47 47 47 65, Fax : 02 34 38 95 15 ; 2) Enfants : Hôpital pédiatrique Gatien de Clocheville, 49 boulevard Béranger, 37000 Tours, Tél. : 02 47 47 47 06, Site Web : www.dermatologie-tours.fr
- **Hôpital Saint Louis**, Polyclinique de dermatologie, 1 avenue Claude Vellefaux, 75 475 PARIS Cedex 10, Tél. : 01 42 49 98 16, Fax : 01 42 49 45 22, Email : sls@aphp.fr, Site Web : www.hopital-saintlouis.aphp.fr

– **Centre de référence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique – Sud (MAGEC)**

► **CRMR coordonnateur :**

- **CHU Bordeaux**, 1) adultes : Hôpital Saint-André - Service de dermatologie, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux Cedex, Tél : 05 56 79 49 62, Fax : 05 56 79 49 75 ; 2) Enfants : Groupe Hospitalier Pellegrin, Service de dermatologie pédiatrique, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, Tél. : 05 56 79 49 62, Fax : 05 56 79 49 75, Email : sec.dermatogenerale@chu-bordeaux.fr, Site Web : www.dermatobordeaux.fr

► **CRMR constitutifs :**

- **CHU Nice**, Hôpital Archet II - Service de dermatologie, 151 route Saint-Antoine de Ginestière, CS 23079, 06202 Nice Cedex 3, Tél. : 04 92 03 92 11, Tél. : 04 92 03 93 98, Fax : 04 92 03 93 68, Email : crmrp-sud@chu-nice.fr, Site Web : www.crmrpsud-nice.fr
- **CHU Toulouse**, Hôpital Larrey - Service de dermatologie, 24 chemin de Pouvoirville - 5ème étage, TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex 09, Tél. : 05 67 77 81 41, Fax : 05 67 77 81 42, Email : maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr, Email : Larreycrmr.sec@chu-toulouse.fr, Site Web: www.dermatologietoulouse.fr

– **Centres de compétence des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC)**

- **CHU Brest**, Hôpital Morvan, Service de dermatologie, 2 avenue Foch, 29200 Brest, Tél. : 02 98 22 33 15 ou 02 98 22 33 82, Email : dermatologie@chu-brest.fr, Site Web : www.chu-brest.fr
- **CHU Lille**, Hôpital Claude Huriez, Service de dermatologie, rue Michel Plonovski, 59037 Lille, Tél. : 03 20 44 48 68, Fax : 03 20 44 59 16

- CCMR CHU Nantes, Hotel Dieu, Service de dermatologie, place Ricordeau, 44093 Nantes, Tél. : 02 40 08 31 16, Email : secretariat.dermatologie@chu-nantes.fr, Site Web : www.chu-nantes.fr

► Centres de référence et de compétence maladies vasculaires rares :

Site de la filière FAVAmulti : <https://www.favamulti.fr/qui/acteurs-de-la-filiere/les-centres-de-reference/>

– Centre de Référence Maladies Vasculaires Rares

► CRMR coordonnateur :

- Hôpital Européen Georges Pompidou, Pr Xavier Jeunemaitre, – Paris, Tél: 01 56 09 50 41

► CRMR constitutifs :

- **Hôpital Cognacq Jay – Paris**, CRMR constitutif du lymphœdème primaire: Dr Stéphane VIGNES, Tél: 01 45 30 81 35 – Mail: stephane.vignes@cognacq-jay.fr
- **Hôpital Saint-Eloi – Montpellier**, CRMR constitutif du lymphœdème et des malformations lymphatiques, Pr Isabelle QUERE, Tél: 04 67 33 70 28/77 02/76 86 – Mail: i-quere@chu-montpellier.fr
- **Hôpital Lariboisière – Paris**, CRMR constitutif des malformations artério-veineuses superficielles, Dr Annouk BISSORFF-BRESSON, Tel : 01 49 95 83 59 – E-mail : annouk.bissdorff@aphp.fr

– Centres de Compétence Maladies Vasculaires Rares

- Centres de compétences d'Angers – Dr Cristina BELIZNA – Bordeaux – Pr Joël CONSTANS; Brest – Pr Luc BRESSOLLETTE; Caen – Dr Damien LANEELLE; Clermont-Ferrand – Pr Louis BOYER; Grenoble – Dr Christophe SEINTURIER; Lille – Pr Marc LAMBERT; Limoges – Pr Philippe LACROIX; Lyon – Pr Laurent GUIBAUD; Lyon – Pr Arnaud HOT; Marseille – Dr Bernard VAISSE; Nancy – Pr Denis WAHL; Nantes – Pr Marc-Antoine PISTORIUS; Rouen – Dr Ygal BENHAMOU; Saint-Etienne – Pr Claire LE HELLO; Strasbourg – Pr Dominique STEPHAN; Toulouse – Pr Alessandra BURARIVIERE; Tours – Pr Loïc VAILLANT

– Centre de Référence Anomalies vasculaires neurologiques et craniofaciales (AVANCE)

► CRMR coordonnateur :

- **Hôpital Kremlin-Bicêtre**, Pr Laurent Spelle, , Tél: 01 45 21 73 80/81 – Mail: laurent@spelle.fr

► CRMR constitutif :

- **Fondation ophtalmologique Rothschild** – Dr Michel PIOTIN; Suresnes Hôpital Foch – Dr Georges RODESCH

– Centre de Compétence Anomalies vasculaires neurologiques et craniofaciales (AVANCE)

- Centres de compétences d'Angers – Dr Matthieu DELION; Guadeloupe – Dr Laurent DO; Lille – Dr Sylvie JORIOT; Limoges – Pr Charbel MOUNAYER; Lyon – Pr Francis TURJMAN; Marseille – Pr Nadine GIRARD; Nancy – Pr Serge BRACARD; Nice – Dr

CRMR Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est

CRMR Maladies Dermatologiques Rares interrégion Est

CCMR Maladies Vasculaires Rares de Lyon

Novembre 2020

Jacques SEDAT; Paris (Necker) – Dr Thomas BLAUWBLOMME; Toulouse – Pr
Christophe COGNARD

► Centres de référence et de compétence maladies osseuses constitutionnelles

► Centre coordonnateur :

- **AP-HP - Hôpital Necker - Enfants Malades**, Pr Valérie Cormier-Daire, 149, rue de Sèvres, 75015 Paris, Tél : 01 42 19 27 13, e-mail : cr.moc@nck.aphp.fr

► Association de patients

► Association Syndrome CLOVES

Mme. Anne-Sophie LEFEUVRE - Association Syndrome de CLOVES - Carré des Services Publics - 15 Rue d'Arras - Boîte aux lettres n°30 - 44800 SAINT-HERBLAIN

Tel : 33 (0)6 19 51 16 48

Site : <https://fr-fr.facebook.com/Association-Syndrome-Cloves-1202453779845122/>

► Association A.M.L.A - Agir pour les Malformations Lymphatiques en Alliance

Mme. Frédérique Saint-Aubin - 12 rue Abel Leblanc - 77220 PRESLES-EN-BRIE

Tel : 33 (0)9 54 56 16 02

Site : <http://asso-aml.org/fr/>

► Association AVML - Vivre Mieux le Lymphœdème

Mme. Maryvonne Chardon - Service de médecine interne et maladies vasculaires - CHU de Montpellier - Hôpital Saint-Eloi - 80 avenue Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER

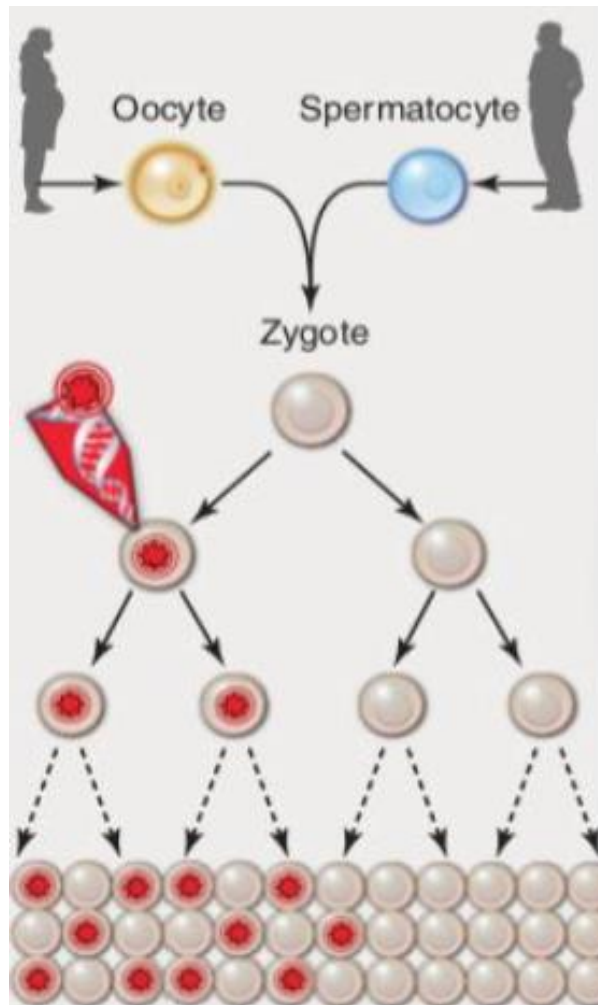
Tel : 33 (0) 6 71 74 57 54

Site : <http://www.avml.fr/>

► Informations générales : <http://www.orpha.net>

Annexe 3. Le principe d'une mutation en mosaïque

(d'après Poduri A, Evrony GD, Cai X, Walsh CA. Somatic mutation, genomic variation, and neurological disease. Science. 2013 Jul 5;341(6141):1237758)



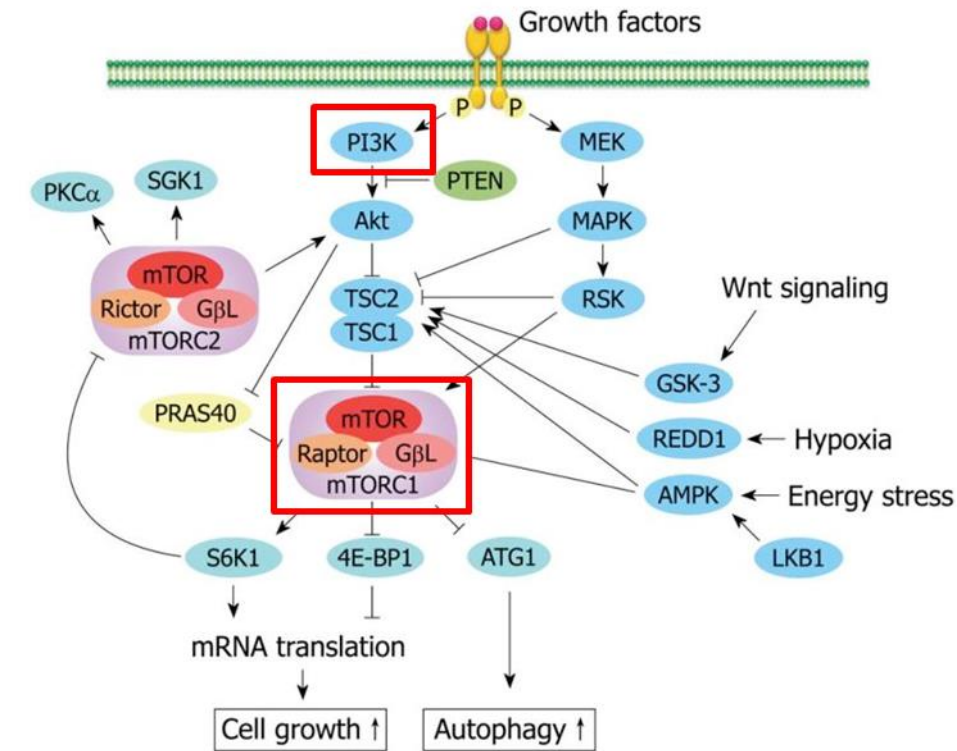
Annexe 4. Signes cliniques évocateurs

Photo 1 : Hétérogénéité clinique des PROS (A : syndrome KTS ; B : syndrome CLOVES).
Reproduit avec autorisation des patients/familles.



Annexe 5 : Schéma de la voie PI3K-MTOR

(d'après Itamochi H. World J Biol Chem 2010)



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
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_EM_G_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, Ciabrin 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
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
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):

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

- 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, Chehadeh 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-Trenaunay 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

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

- 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 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.