

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome MCAP (Megalencephaly-Capillary malformation-Polymicrogyria)

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

**Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares,
Filière DéfiScience**

**Centre de compétence Maladies Vasculaires Rares,
Filière FAVA-Multi**

TEXTE DU PNDS

Septembre 2021

Coordonnateurs : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE
Pr Christel THAUVIN
Pr Laurent GUIBAUD
Pr Nadia BAHY-BUISSON

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.....	10
3.1 Objectifs	10
3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	10
3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique	11
3.4 Confirmation du diagnostic et diagnostic différentiel	12
3.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	14
3.6 Recherche de contre-indications au traitement	16
3.7 Annonce du diagnostic et information du patient	16
3.8 Conseil génétique	17
4 Prise en charge thérapeutique.....	17
4.1 Objectifs	17
4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	18
4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	18
4.4 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie	22
4.5 Recours aux associations de patients	23
5 Suivi.....	23
5.1 Objectifs	23
5.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	23
5.3 Rythme et contenu des consultations	24
5.4 Examens complémentaires	25
Annexe 1. Liste des participants.....	27
Annexe 2. Coordonnées des centres de référence, de compétence et des associations de patients.....	29
Annexe 3. Le principe d'une mutation en mosaïque	35
Annexe 4. Signes cliniques du syndrome MCAP	36
Annexe 5. Schéma de la voie PI3K/mTOR.....	39
Références bibliographiques	40

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
AG	Anesthésie générale
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien
AKT2/3	AKT Serine/Threonine Kinase 2/3
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ATU	Autorisation Temporaire d'Utilisation
AnDDI-Rares	Filière de Santé pour les Anomalies du Développement et la Déficience Intellectuelle de causes rares
CCMR	Centre de Compétence Maladies Rares
CCND2	Cyclin D2
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
DI	Déficience Intellectuelle
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
HMEG	Hemimégalencéphalie
HTIC	Hypertension Intracrânienne
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
LCR	Liquide céphalo-rachidien
KTS	Klippel-Trenaunay Syndrome
MCAP	Megalencephaly-Capillary malformation-Polymicrogyria
M-CM	Macrocephaly Capillary Malformation
M-CTM	Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita
MEG	Mégalencéphalie
MPPH	Megalencephaly-Polydactyly-Polymicrogyria-Hydrocephaly
mTOR	Mechanistic Target Of Rapamycin
ORL	Oto-Rhino-Laryngologiste
PAI	Projet d'Accueil Individualisé
PC	Périmètre crânien
PCH	Prestation de compensation du handicap

PNDS Syndrome MCAP

PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-Kinase Catalytic Alpha
PIK3R2	Phosphatidylinositol -3-Kinase Regulatory Subunit 2
PMG	Polymicrogyrie
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
SHD	Séquençage Haut Débit
SNC	Système nerveux central
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention Hyperactivité
TSA	Trouble du Spectre Autistique
TSC1/TSC2	TSC Complex Subunit 1 / TSC Complex Subunit 2

Synthèse à destination du médecin traitant

Les syndromes hypertrophiques associés à *PIK3CA* comprennent diverses présentations cliniques en fonction de la localisation ou du type d'atteinte prédominante. Ils sont maintenant regroupés sous le terme générique de PROS ou « *PIK3CA* related overgrowth spectrum ». Ces syndromes sont secondaires à une mutation hétérozygote en mosaïque - dite aussi post-zygotique - du gène *PIK3CA*, survenue précocement au cours du développement embryonnaire. Ce terme doit être utilisé en cas de variation *PIK3CA* identifié parmi les trois principaux syndromes :

1. Le terme **MCAP** est utilisé pour Megalencephaly - CApillary malformation - Polymicrogyria si le tableau est dominé par une hypertrophie cérébrale (mégalencéphalie) ;
2. Le terme **CLOVES** est utilisé pour « *Congenital Lipomatous Overgrowth, Vascular malformations, Epidermal nevi, Scoliosis/Skeletal/Spinal anomalies* » si le tableau est dominé par une hypertrophie segmentaire (focale ou plurifocale) ;
3. Le terme **Klippel-Trenaunay** est 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 un membre inférieur.

Il a été proposé de parler de :

- **PROS** en cas d'identification d'un variant en mosaïque *PIK3CA* en l'absence d'un phénotype clinique très spécifique ;
- **PIK3CA-related MCAP syndrome** en cas de confirmation moléculaire et un tableau clinique bien spécifique ;
- **MCAP syndrome** devant un phénotype convainquant sans confirmation moléculaire.

La mégalencéphalie quasi constante dans la plupart des syndromes d'hypercroissance est caractérisée par un développement excessif du périmètre crânien au-delà de +2 déviations standard, comme la macrocéphalie. Contrairement à la macrocéphalie, la mégalencéphalie est secondaire avec une hypercroissance des structures cérébrales en lien avec un excès de prolifération des neurones ou de migration, ou encore des anomalies de régulation de la substance blanche. En revanche, la macrocraînie également associée, est liée à différents facteurs de la croissance du crâne, des collections liquidiennes sous-durales, à des malformations artérioveineuses, ou encore à une masse intracrânienne.

Bien que ces syndromes soient tous secondaires à une mutation du gène *PIK3CA*, ayant conduit à leur regroupement sous le terme chapeau de PROS, les spécificités cliniques du syndrome MCAP, liées à l'atteinte cérébrale avec potentiel retentissement cognitif, ont justifié l'élaboration d'un PNDS spécifique. Les syndromes CLOVES et Klippel-Trenaunay (KTS) ayant précédemment fait l'objet d'un PNDS dédié :

https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2020-12/pnds_pros_hors_mcap_dec2020_1.pdf .

Certains patients vont présenter une forme chevauchante avec une atteinte cérébrale et une atteinte vasculaire importantes. Dans ce cas, il conviendra de se référer au PNDS « syndromes CLOVES et Klippel-Trenaunay » pour la prise en charge vasculaire.

Le diagnostic clinique du syndrome MCAP (OMIM # 602501) est évoqué devant l'association d'une mégalencéphalie, de troubles neurologiques comportant :

- Une hypotonie diffuse, un retard moteur, une déficience intellectuelle inconstante de sévérité variable (pouvant aller de légère à sévère, et une épilepsie inconstante ;
- De malformations corticales à type de dysgyrie et de polymicrogyrie, d'étendue variable (forme focale à hémimégalencéphalie voire diffuse) ;
- De malformations capillaires cutanées (angiomes plans pâles et réticulés) avec hypertrophie localisée ou plus généralisée.

Cette entité peut également comporter des anomalies des extrémités (syndactylie, polydactylie).

À noter que ce syndrome a initialement été nommé Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (M-CMTC), puis rebaptisé M-CM (Macrocephaly-Capillary Malformation) car les lésions dermatologiques comprenaient non seulement des cutis marmorata mais plus largement d'autres types de malformations capillaires. Secondairement, le syndrome a été rebaptisé MCAP pour Megalencephaly - CAPillary malformation - Polymicrogyria pour que l'entité rejoigne les syndromes avec mégalencéphalie, beaucoup plus rares que les syndromes avec macrocéphalie, et fait introduire la notion d'anomalies cérébrales souvent associées.

Le diagnostic peut être confirmé par la mise en évidence d'une mutation de *PIK3CA* en mosaïque, idéalement à partir d'un prélèvement cutané d'une zone hypertrophique ou d'une malformation vasculaire (zone atteinte) sans culture préalable. A noter que contrairement aux autres entités syndromiques du PROS, la mutation peut être parfois identifiée à partir d'un prélèvement sanguin ou salivaire. Etant donné le faible taux habituel de mosaïcisme, un séquençage à haut débit en profondeur doit préférentiellement être effectué.

Du fait de la diversité des atteintes, la prise en charge du patient atteint de syndrome MCAP repose sur une coopération pluridisciplinaire, principalement entre le neuropédiatre, le neurologue, le pédopsychiatre, le psychiatre, le neuroradiologue, le rééducateur fonctionnel, le neurochirurgien, le chirurgien orthopédiste, le chirurgien maxillo-facial, le dermatologue, le généticien, le médecin vasculaire, le pédiatre, le médecin interniste, le médecin traitant, et les paramédicaux intervenant dans cette prise en charge.

La prise en charge thérapeutique du syndrome MCAP consiste actuellement essentiellement à dépister, prévenir et traiter les complications, ce qui correspond à une prise en charge spécifique selon les cas :

- Des troubles du neurodéveloppement (troubles des apprentissages, déficience intellectuelle, troubles du comportement) ;
- De troubles moteurs combinant hypotonie et hyperlaxité des membres ;
- D'un polyhandicap s'il existe et de ses conséquences (difficultés de déglutition, d'alimentation, troubles orthopédiques, troubles respiratoires) ;
- De l'épilepsie ;
- Chirurgicale
 - o Neurochirurgicale en cas d'hypertension intracrânienne liée à une hydrocéphalie obstructive, une ectopie amygdalienne cérébelleuse ou malformation de Chiari progressive et/ou symptomatique, ou en cas d'épilepsie non contrôlée liée à une zone dysplasique localisée ;
 - o Orthopédique en cas de polydactylie ou syndactylie fonctionnellement gênantes, d'inégalité de longueur des jambes ou de scoliose ;
 - o En cas de masses lipomateuses ou d'hypertrophie segmentaire avec impact fonctionnel, voire demande esthétique (risques de récurrence) ;
- En médecine physique et réadaptation pour l'adaptation des appareillages en cas de limitation fonctionnelle liée à l'hypertrophie, à l'hypotonie ou aux conséquences de la chirurgie ;
- Des malformations capillaires par laser (colorant pulsé, YAG long-pulse) en cas de malformations esthétiquement gênantes.

Le dépistage d'éventuelles complications repose sur des examens cliniques réguliers, en particulier dans la petite enfance. L'indication et la nature des examens paracliniques sont variables d'un patient à l'autre et dépendent des éléments d'orientation cliniques. Un examen clinique est proposé tous les 6 mois jusqu'à l'âge de 2 ans, puis tous les ans jusqu'à l'âge de 8 ans, pour dépistage des complications associées.

Une IRM cérébrale précoce est recommandée au moment du diagnostic, essentiellement pour attester de l'existence d'une malformation du cortex cérébral (dysgyrie, dysplasie corticale, polymicrogyrie) et de son étendue (focale, multifocale, hémimégalencéphalie, généralisée). L'IRM permet d'évaluer la présence et la gravité d'une éventuelle ventriculomégalie et le risque d'hydrocéphalie obstructive (présence d'une malformation de Chiari). L'IRM sera répétée en fonction des lésions retrouvées sur l'examen initial et de l'évolution neurologique. Un suivi

électroencéphalographique en cas d'épilepsie est requis, à une fréquence variable en fonction du type et de la sévérité de l'épilepsie.

En fonction du degré de handicap intellectuel et moteur, un bilan cognitif ou fonctionnel peut être proposé pour orienter la scolarité et adapter la prise en charge rééducative.

Un bilan polymalformatif doit faire partie de l'évaluation initiale. Les autres examens complémentaires sont dépendants des manifestations cliniques au diagnostic et au cours du suivi. Le dépistage de tumeur de Wilms n'est pas justifié devant un risque inférieur à 5%.

Un traitement étiologique pourrait être potentiellement envisagé avec le développement de médicaments inhibiteurs de la voie PI3K-AKT-mTOR, au vu des résultats encourageants obtenus dans le syndrome CLOVES/Klippel-Trenaunay, sur la base d'un protocole d'utilisation thérapeutique (PUT) fourni à l'ANSM par le laboratoire Novartis pour une autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative en cas de pronostic vital engagé, ou pour éviter une chirurgie programmée. Cependant, le passage de la barrière hémato-méningée est sûrement incomplet, et leur action sur des anomalies de développement cérébral, comme les dysplasies corticales épileptogènes, n'a pas encore été démontrée. La mise en place d'essais thérapeutiques spécifiques est en cours de discussion.

L'hétérogénéité clinique étant importante, pouvant aller d'une atteinte mineure, avec impact limité sur le développement, jusqu'à une encéphalopathie sévère, avec ou sans épilepsie en cas de dysplasie corticale étendue ou d'autres malformations associées, il est bien entendu que les complications possiblement décrites dans ce PNDS ne sont pas attendues chez tout patient présentant un syndrome MCAP. Il est en effet important que ce PNDS ne génère pas d'inquiétude inutile pour les patients présentant des atteintes mineures.

Les rôles du médecin généraliste sont :

1. D'assurer la confirmation diagnostique et le plan de suivi par un centre de référence ou de compétence ;
2. De veiller à ce que le suivi du patient soit réalisé par une équipe habilitée ;
3. D'assurer la surveillance et 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 M-CM (<https://fr-fr.facebook.com/mcmfrance/>).

Texte du PNDS

1 Introduction

Au cours des quinze dernières années, des efforts significatifs ont été faits pour mieux décrire et différencier cliniquement les syndromes en mosaïque et/ou avec 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. Les bases moléculaires de ces syndromes étaient inconnues avant l'arrivée des technologies de séquençage haut débit, car les méthodes d'analyse préexistantes ne permettaient pas d'identifier des mutations en mosaïque à faible taux (correspondant en une coexistence dans le corps de cellules normales et de cellules porteuses d'une mutation, suite à un accident post-zygotique, c'est-à-dire survenu après la conception, voir figure 1). Plusieurs gènes ont été décrits en 2012 dans les syndromes en mosaïque avec hypertrophie segmentaire : *PIK3CA* tout d'abord dans le syndrome Megalencephaly - CApillary malformation – Polymicrogyria (MCAP) puis dans les divers phénotypes avec hypertrophie segmentaire dont le syndrome CLOVES et Klippel-Trenaunay, *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 de ces gènes appartient à la voie phosphatidylinositol/AKT/mTOR.

Des mutations postzygotiques dans le gène *PIK3CA* ont été identifiées chez des patients ayant des manifestations cliniques diverses, partiellement chevauchantes, plus ou moins sévères et étendues. Il a été proposé un terme générique, PROS (*PIK3CA related overgrowth spectrum*), pour nommer ces pathologies au sein d'un groupe, essentiellement divisé schématiquement en syndrome MCAP en cas d'atteinte cérébrale et CLOVES et Klippel-Trenaunay dans les situations sans atteinte cérébrale.

Le spectre clinique et l'histoire naturelle du syndrome MCAP ont été décrits chez plus de 150 patients avant l'identification des bases moléculaires de la pathologie en 2012, et des critères cliniques ont été définis. Les critères de diagnostic les plus récents comprennent cinq caractéristiques essentielles : (1) mégalencéphalie progressive, (2) malformations vasculaires des parties molles, (3) anomalies morphologiques distales des membres, (4) malformations corticales, (5) dysplasie du tissu conjonctif. Le syndrome MCAP est diagnostiqué en présence d'une mégalencéphalie (critère 1) associé au critère 2 ou 3 [Mirzaa et al., 2012]. Depuis 2012, la littérature s'est principalement concentrée sur l'aspect moléculaire du syndrome, et il existe peu de descriptions cliniques de patients présentant une variation pathogène confirmée de *PIK3CA*.

Au sein d'une série française menée en 2019 chez 33 patients avec mutation *PIK3CA* en mosaïque, une macrocéphalie est notée à la naissance dans 65% des cas, au cours du suivi dans 97% des cas (périmètre moyen à la naissance de +2.6 DS, et de +4,7 DS au dernier suivi, avec une majoration dans les deux premières années de vie), une hypertrophie hémicorporelle ou hémifaciale dans 64% des cas (avec asymétrie de longueur des jambes chez 54% des patients), des malformations vasculaires cutanées dans 100% des cas, avec un angiome plan dans 85% des cas ou un cutis marmorata dans 52% des cas (les anomalies veineuses et lymphatiques sont rares), une peau souple dans 56% des cas, une hyper-élasticité cutanée dans 43% des cas, une hyperlaxité articulaire dans 55% des cas, une syndactylie des deuxièmes et troisièmes orteils dans 42% des cas, une polydactylie dans 21% des cas, une écartement exagéré entre le premier et deuxième orteil dans 31% des cas, un retard moteur dans 60% des cas, un retard de langage dans 65% des cas, une épilepsie dans 18% des cas, des troubles du comportement dans 37% des cas, une déficience intellectuelle dans 52% des cas.

Certaines particularités faciales sont récurrentes, en particulier un front haut, une saillie des bosses frontales, une dolichocéphalie, un enfoncement bitemporal, un hypertélorisme, un épicanthus, des oreilles basses, une racine du nez plate, des lèvres épaisses et une asymétrie faciale. Il peut exister des anomalies de réfraction oculaire.

D'autres manifestations, comme des malformations cardiaques, anomalies rénales, urogénitales et endocriniennes sont plus rares. Il en est de même des lipomes, anomalies vasculaires internes et hamartomes épidermiques.

Sur le plan des malformations cérébrales, la fréquence de la ventriculomégalie varie entre 47% et 71% des cas suivant les séries, de l'asymétrie cérébrale entre 23% à 52% des cas, des anomalies du corps calleux entre 5% à 71% des cas, de la polymicrogyrie entre 9% à 71% des cas, de la malformation de Chiari entre 23% à 86% des cas, et des anomalies de la substance blanche entre 24% à 65% des cas. En revanche, il n'a pas été recherché de mutation *PIK3CA* dans tous les cas. Il ne semble pas y avoir de corrélation évidente entre la présence d'anomalies cérébrales et d'une éventuelle déficience intellectuelle. De façon surprenante, la fréquence des anomalies corticales est très variable suivant les séries.

Les principales complications sont les troubles cognitifs, un handicap moteur, le risque d'épilepsie, et un risque d'hydrocéphalie obstructive, impliquant un monitoring neuroradiologique régulier dans les huit premières années de vie (en particulier les deux premières années). D'éventuelles complications vasculaires et infectieuses seront dépendantes de la présentation clinique. Le risque tumoral semble faible, ne plaidant pas en faveur d'une surveillance spécifique, mais un suivi attentif de la littérature sur le sujet à l'avenir est proposé. Les endocrinopathies sont rares, et peuvent comprendre des hypothyroïdies, déficit en hormone de croissance, insuffisance surrénalienne centrale, diabète de type 1, hypoglycémies.

Les principaux diagnostics différentiels sont essentiellement le syndrome MPPH secondaire à une mutation *de novo* du gène *PIK3R2*, *AKT3* ou *CCND2*, et le syndrome de Smith-Kingsmore secondaire à une mutation en mosaïque du gène *MTOR*. La présence d'anomalies du développement vasculaire dans le syndrome MCAP constitue l'élément principal pour le diagnostic différentiel avec ces syndromes. Il n'existe pas d'asymétrie dans le syndrome MPPH. Le retard de développement et l'épilepsie sont habituellement plus sévères dans les syndromes MPPH et de Smith-Kingsmore. De façon beaucoup plus exceptionnelle, des variants *de novo* de *TSC1/TSC2* et *PTEN* peuvent être responsables d'un phénotype avec macrocéphalie.

2 Objectifs du protocole national de diagnostic et de soins

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome MCAP. 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'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

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 hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas 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 MCAP. Il doit être 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 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 de la HAS (www.has-sante.fr), des filières AnDDI-Rares (www.anddi-rares.org), DéfiScience (www.defiscience.org) et FAVA-Multi (www.favamulti.fr).

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

- Savoir évoquer le diagnostic de syndrome MCAP ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Identifier les manifestations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique
- Dépister les complications.

3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic peut être évoqué pendant la période anténatale, devant la présence d'une mégalencéphalie, avec ou sans malformation du cortex cérébral, plus ou moins associée à une malformation vasculaire, notamment malformation lymphatique, des anomalies des extrémités associées ou non à une hypertrophie segmentaire. Le dossier sera dans ce cas discuté dans le cadre d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), où l'avis des gynécologues-obstétriciens, des échographistes, des radiopédiatres et des généticiens sera sollicités. La confirmation moléculaire est rarement réalisée en urgence pendant la période anténatale, mais sera proposée en postnatal (après foetopathologie en cas de décision des parents d'interruption de grossesse, ou après la naissance).

Le diagnostic peut être soulevé précocement après la naissance devant la présence d'une mégalencéphalie ou une hémimégalencéphalie, parfois associée à des anomalies vasculaires et/ou des anomalies des extrémités, associées ou non à une hypertrophie segmentaire. Le pédiatre va solliciter le neuropédiatre, le neuroradiologue, le dermatologue et/ou le généticien clinicien, qui vont évoquer cliniquement le diagnostic ou 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 et compétence maladies rares spécialisé dans les anomalies du développement, du neurodéveloppement, dans les anomalies vasculaires, et font intervenir, selon les manifestations associées, des médecins de plusieurs disciplines : neuropédiatre, pédopsychiatre, psychiatre, pédiatre, neurologue, dermatologue, généticien, radiologue, neuroradiologue, médecin vasculaire, neurochirurgien, chirurgien orthopédiste, chirurgien plastique, chirurgien maxillo-facial, chirurgien pédiatre, médecin de rééducation fonctionnelle, anesthésiste, ORL, ophtalmologiste, biologiste moléculaire.

D'autres médecins peuvent être sollicités en fonction des complications associées : stomatologue, gastroentérologue, endocrinologue, urologue, cardiologue, chirurgien cardio-vasculaire, pneumologue, pharmacologue, hématologue, réanimateur...

Les patients atteints de syndrome MCAP présentent des complications qui nécessitent par ailleurs l'intervention de différents professionnels : infirmier.ère, psychomotricien.ne, orthophoniste, ergothérapeute, psychologue, assistant.e social.e, kinésithérapeute, orthoprothésiste, chirurgien-dentiste, orthodontiste, podologue, éducateur spécialisé, orthoptiste, diététicien.ne, ...

Ces professionnels travaillent conjointement avec le médecin généraliste, le pédiatre/neuropédiatre/neurologue, et/ou le généticien pour une prise en charge globale du patient.

3.3 Circonstances de découverte / Suspicion diagnostique

Compte tenu de sa description récente et l'absence de spécificité de certains signes à révélation anténatale, le diagnostic est encore rarement évoqué en prénatal. Il pourra être évoqué devant l'existence d'une hypertrophie cérébrale symétrique (mégalencéphalie) ou asymétrique (hémimégalencéphalie) souvent associée à une mégalencéphalie, et à des malformations cérébrales, et/ou anomalies des extrémités, et/ou hypertrophie segmentaire. Les anomalies extra-cérébrales associées regroupent des anomalies des extrémités (macroductylie, syndactylie, sandal gap toe), des malformations vasculaires, notamment lymphatiques et une hypertrophie segmentaire. Une IRM cérébrale fœtale sera proposée pour dépister, ou mieux caractériser les malformations cérébrales associées, notamment les éventuelles anomalies du cortex cérébral après 30 SA. Le diagnostic est évoqué dans la majorité des cas au 3^{ème} trimestre de grossesse. Si le diagnostic est évoqué sur l'imagerie fœtale, une consultation de neurologie fœtale s'impose pour évoquer le pronostic neurodéveloppemental du syndrome MCAP. Compte tenu du caractère non curable de la maladie neurologique et de sa particulière gravité, ce syndrome est éligible à l'interruption médicale de grossesse selon la loi française. Néanmoins, le diagnostic est rarement évoqué en pré-natal, car la mégalencéphalie peut être tardive et n'apparaître qu'après 32 SA, et les polymicrogyries ne sont souvent pas vues en échographie anténatale.

Compte tenu du diagnostic tardif de ce complexe malformatif, le diagnostic génétique prénatal est complexe. Il est techniquement possible d'effectuer une recherche de mutation *PIK3CA* sur liquide amniotique cultivé afin de ne pas méconnaître une mutation à faible taux (la culture cellulaire conduisant à une sélection du clone muté) ou le sang fœtal. La négativité du séquençage ciblé en profondeur du gène *PIK3CA* en prénatal n'élimine pas le syndrome MCAP. Toutefois, cette confirmation génétique est rarement attendue par les couples pour prendre leur décision pour la poursuite ou non de la grossesse. En effet, le dépistage de malformations cérébrales dès la période anténatale oriente plutôt vers une présentation clinique de mauvais pronostic neurologique.

A la naissance, les circonstances de découverte de la maladie sont une mégalencéphalie symétrique ou non, associée ou non à des malformations cérébrales et parfois une hypotonie axiale et une hyperlaxité des membres. D'autres anomalies, telles que des malformations capillaires, des anomalies des extrémités (polydactylies, syndactylies, sandal gap), l'hypertrophie segmentaire ou la dysplasie du tissu conjonctif, peuvent être retrouvées.

L'avis d'un centre de référence ou de compétence impliqué dans le diagnostic et la prise en charge de ces affections, doit être sollicité à l'évocation du diagnostic afin de discuter des modalités du diagnostic moléculaire et exclure des diagnostics différentiels, souvent associés à un pronostic plus sévère.

3.4 Confirmation du diagnostic et diagnostic différentiel

Le diagnostic peut être évoqué en présence de **critères cliniques édités pour le syndrome MCAP**, d'après GeneReviews (Mirzaa et al., 2013).

	Critères majeurs	Critères mineurs	Critères secondaires
Hypercroissance segmentaire	Mégalencéphalie progressive (MEG) ou hémimégalencéphalie (HMEG)	Ventriculomégalie ou hydrocéphalie Ectopie des amygdales cérébelleuses ou malformation de Chiari 1 Corps calleux épais Hypercroissance segmentaire Asymétrie crânienne	Hypotonie Retard de développement Particularités faciales (saillie des bosses frontales, dolichocéphalie)
Anomalies du développement vasculaire	Malformations capillaires cutanées : <ul style="list-style-type: none"> de la partie médiane de la face (type nævus flammeus) du corps : malformation capillaire ou cutis marmorata 	Anévrismes veineux / motif veineux de premier plan Vascularisation aberrante / anneaux vasculaires	
Anomalies des extrémités	Syndactylies (2-3, 3-4, 2-3-4) : <ul style="list-style-type: none"> Orteils : 2-3 > autres Doigts : 3-4 > autres 	Polydactylie postaxiale Polysyndactylie Espacement exagéré entre les deux orteils	
Malformations corticales	Polymicrogyrie (PMG)		Convulsions Retard de développement
Dysplasie du tissu conjonctif	Hyperélasticité de la peau Hypermobilité articulaire Souplesse du tissu sous-cutané		Hypotonie

Le syndrome MCAP est diagnostiqué cliniquement devant la présence de deux critères majeurs, à savoir une MEG/HMEG, associée à des malformations capillaires. Compte tenu des diagnostics différentiels, une confirmation moléculaire est nécessaire pour évaluer le pronostic, adapter la prise en charge et envisager le conseil génétique.

Le diagnostic du syndrome MCAP répond également aux **critères cliniques édités pour les syndromes PROS** qui sont valables quelle que soit la présentation clinique, et comprennent des données cliniques et paracliniques. Ces critères ont été établis à partir de l'observation de dizaines de patients avec diagnostic moléculaire affirmé.

Critères obligatoires :
Présence d'une mutation en mosaïque <i>PIK3CA</i> *
Début des manifestations cliniques à la naissance ou rapidement après la naissance
Présence d'une hypertrophie segmentaire (non généralisée)
<i>Présence de signes cliniques faisant partie de la catégorie A ou B</i>

A. Spectre Clinique (deux signes ou plus)
Hypertrophie : adipeuse, musculaire, nerveuse, squelettique
Malformations vasculaires : capillaires, veineuses, artérioveineuses, lymphatiques
Nævus épidermiques
B. Anomalies isolées
Malformation lymphatique large isolée
Macroductylie isolée, ou hypertrophie d'une extrémité ou d'un membre
Hypertrophie adipeuse du tronc
Hémimégalencéphalie/ mégalencéphalie/ dysplasie focale corticale
Nævus épidermique

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

Le diagnostic comprend une étude en biologie moléculaire, par l'analyse du gène *PIK3CA*, qui permet d'établir ou de confirmer le diagnostic, et d'écarter des diagnostics différentiels. Cette confirmation va être importante pour la prise en charge thérapeutique, compte tenu du développement d'essais thérapeutiques ciblés sur la protéine. Comme il s'agit de mutations post-zygotiques en mosaïque, il est nécessaire de réaliser un prélèvement en tissu atteint pour pouvoir identifier la mutation responsable, qui sera souvent détectable dans le sang. Ce prélèvement sera réalisé de façon préférentielle au niveau d'une lésion cutanée identifiée comme en rapport avec la pathologie. En l'absence de manifestation cutanée, une biopsie cutanée en zone hypertrophique ou un écouvillonnage buccal pourront être proposés. L'absence de mutation sur un prélèvement ne permet pas d'exclure le diagnostic, et peut conduire à proposer un nouveau prélèvement tissulaire en cas de phénotype clinique très en faveur de la mutation. A noter également qu'il existe quelques cas de syndrome MCAP secondaires à une mutation constitutionnelle de *PIK3CA*.

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, ne rendant pas performante la technologie de séquençage Sanger. Suivant les équipes, il pourra être proposé un séquençage en profondeur ciblé sur le gène *PIK3CA*, ou un séquençage par panel de gènes, permettant aussi de détecter des diagnostics différentiels.

Les mutations retrouvées sont dans plus de 50% des cas des mutations faux-sens récurrentes, également connues comme mutations somatiques en cancérologie. Quelques rares délétions-insertions en phase ont été décrites. Aucune mutation tronquante n'a été rapportée à ce jour. Un mécanisme gain de fonction a été évoqué.

Les principaux diagnostics différentiels comprennent d'autres syndromes avec macrocéphalie/MEG/HMEG :

- Le principal diagnostic différentiel est le syndrome MPPH (mégalencéphalie-polymicrogyrie-polydactylie-hydrocéphalie) secondaire à une mutation *de novo* des gènes *PIK3R2*, *AKT3* ou *CCND2*. Le syndrome MPPH se différencie principalement par l'absence d'asymétrie cérébrale, de malformations vasculaires, d'hypercroissance segmentaire et de dysplasie du tissu conjonctif.
- Le syndrome de Smith-Kingsmore secondaire à une mutation en mosaïque du gène *mTOR*, associant une macrocéphalie avec HMEG, une déficience intellectuelle, une épilepsie, et des particularités faciales, plus ou moins associées à des anomalies de la pigmentation cutanée, le plus souvent hypopigmentées selon les lignes de Blaschko. Les troubles du neurodéveloppement sont en général plus sévères que dans le syndrome MCAP.
- De façon beaucoup plus exceptionnelles, des variations *de novo* des gènes *TSC1/TSC2* et *PTEN* peuvent être responsables d'un phénotype avec macrocéphalie et l'hémimégalencéphalie.

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 lien avec le nombre et l'étendue de tissus touchés par la mutation en mosaïque. L'extension des zones atteintes n'est parfois révélée que par l'apparition de complications. Un bilan d'extension initial est donc préconisé en cas de forme étendue. L'évolution d'un individu est relativement imprévisible dans l'enfance, certains enfants présentant des formes peu évolutives en termes d'hypertrophie, d'autres très sévèrement évolutives, mais toujours en rapport avec l'étendue initiale des lésions. Par exemple, il n'est pas à craindre une étendue secondaire des lésions en cas de macrodactylie limitée et isolée, et un bilan d'extension ne sera dans ce cas pas indiqué.

- **L'atteinte neurologique** fait la gravité de la maladie, et est au premier plan en cas de syndrome MCAP. Elle comprend :
 - Des anomalies de l'examen neurologique : hémiplégie, hypotonie de l'axe ou plus souvent de la face avec bavage, troubles de la déglutition. Ces anomalies sont souvent en lien avec une malformation du développement cérébral (polymicrogyrie, hémimégalencéphalie, etc.) ou plus rarement des séquelles d'hydrocéphalie ou de malformation de Chiari compliquée.
 - Des troubles du neurodéveloppement de sévérité variable : troubles cognitifs responsables de troubles des apprentissages ; troubles de la communication, en particulier du langage oral ; déficience intellectuelle de degré variable ; troubles du spectre de l'autisme et troubles du comportement.
 - Une épilepsie souvent en lien avec une malformation / lésion cérébrale identifiée, dont l'incidence est variable en fonction de l'étendue et la topographie de la malformation. Elle est quasi constante chez les enfants avec une hémimégalencéphalie. De sévérité variable, elle peut nécessiter une prise en charge hautement spécialisée (chirurgie de l'épilepsie en particulier). Les crises peuvent se présenter sous des formes diverses, pouvant comprendre des mouvements toniques, cloniques, tonico-cloniques, mouvements de flexion/extension du tronc et des extrémités, pertes de tonus musculaire ou absences. La recrudescence de crises peut parfois être secondaire à une pression intracrânienne élevée ou une hypoglycémie, qu'il faut savoir rechercher.
 - Les complications chirurgicales nécessitent un suivi spécialisé. Une malformation de Chiari 1 doit être recherchée par une IRM cérébrale systématique. Sa surveillance doit être conduite par un neurochirurgien pédiatre. Le risque d'hydrocéphalie secondaire implique une surveillance clinique adaptée (explication des signes d'hypertension intracrânienne (HTIC) à la famille). Il peut également exister des complications (déficit moteur et sensitif allant jusqu'à la paraplégie complète avec ou sans troubles sphinctériens) en lien avec une extension directe de l'hypertrophie lipomateuse dans les espaces paravertébraux et intramédullaires, avec des risques de compression de la moelle épinière, du sac dural et des racines nerveuses. Il peut également exister un risque de moelle attachée et anomalies du tube neural.
- **Les anomalies squelettiques** sont également à surveiller. Les plus courantes sont la scoliose progressive, de sévérité variable, et l'excès de croissance osseuse, pouvant entraîner une asymétrie de longueur des membres inférieurs. Certaines de ces anomalies peuvent nécessiter une ou des interventions chirurgicales répétées, avec volontiers des épiphysiodèses pour correction de l'anisomélie. Les syndactylies, polydactylies ou polysyndactylies peuvent nécessiter une prise en charge chirurgicale.
- **Les malformations vasculaires** à bas débit (capillaires, lymphatiques, veineuses) doivent être évaluées, souvent localisées en regard d'une éventuelle zone hypertrophique et/ou de lésions cutanées. Les malformations veineuses peuvent concerner autant le réseau profond que superficiel, et peuvent être à risque thrombotique et embolique. Les malformations lymphatiques peuvent être de deux types, macro ou microkystiques, ces dernières se compliquant volontiers d'inflammations ou infections récurrentes.
- **Des malformations viscérales** sont rares, leur présence est à évaluer.

- **Un risque tumoral est discuté.** Malgré la présence de variations *PIK3CA* en même position que les variations identifiées en oncologie, un risque augmenté de cancer par rapport à la population générale reste discuté, ainsi que la nécessité ou non d'une surveillance clinique et échographique ciblée dans les premières années de vie devant le léger surrisque de tumeur de Wilms. Néanmoins, les recommandations internationales éditées en 2006 plaident en faveur d'une surveillance à partir d'un risque de tumeur de Wilms supérieur à 5%. Le risque de tumeur de Wilms étant inférieur à 5% quelles que soient les études, une surveillance à l'heure actuelle, n'est pas recommandée.
- **Un risque de maladie parodontale associée** (saignement et inflammation gingivale) dès l'enfance et l'adolescence. Un aspect particulier de la gencive est souvent rapporté.

Le bilan initial, effectué pour rechercher les manifestations et complications associées au syndrome et guider la prise en charge, peut comprendre :

De façon systématique :

- **Interrogatoire systématique** approfondi à la recherche des principales manifestations en lien avec l'affection (retentissement de la maladie dans le quotidien, évaluation des troubles cognitifs et des complications neurologiques, gêne fonctionnelle/cosmétique occasionnée, antécédents d'intervention chirurgicale, perception de l'image corporelle, existence des poussées inflammatoires / infections / saignements / douleurs , etc.).
- **Examen clinique systématique**, comprenant un examen neurologique attentif, prise du poids, de la taille et du périmètre crânien, à rapporter sur une courbe de croissance contenant une courbe du périmètre crânien, dont l'évolutivité est à suivre avec les paramètres de naissance (évaluation en centile ou dérivation standard), un examen dermatologique, une évaluation musculosquelettique, un examen cardiaque, abdominal; prise de photographies et mensurations pour pouvoir juger de l'évolutivité.
- **IRM cérébrale initiale systématique**, répétée en urgence en cas de signe d'HTIC (croissance trop rapide du PC, signes cliniques d'HTIC, épilepsie débutante). Les séquences proposées sont les suivantes :
 - Séquence 3DT1 (inframillimétrique) indispensable pour analyser correctement la gyration
 - Séquence 3 plan T2, axial FLAIR si >2ans pour dépister les hyperintensités de la substance blanche
 - Discussion d'une séquence T1 injectée (3D dans la mesure du possible) : recherche d'anomalies vasculaires, en particulier l'aspect du réseau vasculaire arachnoïdial, pour une meilleure analyse des sinus veineux cérébraux, en particulier en fosse postérieure
 - Lorsque cela est possible, une séquence de susceptibilité magnétique (SWIP) ou T2* et une séquence de perfusion sans injection par marquage de spins artériels pour apporter des éléments pour un retentissement d'anomalies vasculaires sous-jacentes.
- **Evaluation multidisciplinaire complète des fonctions** cognitives, de communication, de socialisation, de comportement et de motricité, pour élaborer un plan de suivi et de prise en charge individualisée en fonction des caractéristiques neurodéveloppementales (par exemple en fonction de l'existence d'une DI, de TSA, d'un TDAH, d'une anxiété, etc.).
- **Bilan malformatif** avec échocardiographie, électrocardiogramme, échographie rénale et génito-urinaire.
- **Examen ophtalmologique** pour bilan initial de référence, avec étude de la poursuite oculaire, de l'oculomotricité, recherche d'un strabisme, d'un trouble oculomoteur intermittent (exophorie, ésoptorie, insuffisance de convergence), de la réfraction et examen du fond d'œil.
- **Examen ORL** avec étude de l'audition pour bilan de référence.
- **Examen de la cavité buccale.**

En fonction de la présentation clinique :

- IRM médullaire en cas de point d'appel clinique pour rechercher une moelle attachée ou une anomalie de fermeture du tube neural ou en cas de malformation de Chiari 1.
- Radiographies osseuses en cas d'hypertrophie segmentaire, radiographie de la colonne vertébrale, radiographie en charge en cas d'anisomélie, en favorisant une imagerie peu irradiante de type système EOS.
- Bilan de coagulation, en particulier en cas de rares malformations veineuses étendues. Une recherche de prédisposition aux thromboses peut être discuté, car elle pourrait représenter un facteur de risque supplémentaire.
- Echographie-doppler de première intention en cas de suspicion de lésion vasculaire ou d'hypertrophie segmentaire sous-jacente aux lésions capillaires, ou à distance de celles-ci, éventuellement complété dans un deuxième temps d'une IRM. Une échographie-doppler de cartographie veineuse pour le dépistage des malformations veineuses tronculaires n'est proposé qu'à partir de 4-5 ans si cette documentation n'est pas indispensable plus tôt.
- IRM thoracique, abdominale, du pelvis, et des membres, de la face, en cas d'atteinte clinique de ces régions (zone hypertrophique ou suspicion de malformation vasculaire), permettant de dépister l'existence de malformations profondes, de type lymphatiques ou veineuses, et caractériser l'hypertrophie et son extension dans les tissus profonds.
Le moment idéal pour la réalisation de cette imagerie peut être discuté en fonction de l'âge, qui pourrait nécessiter la réalisation d'une anesthésie générale.
- Les recommandations en termes de séquences sont basées sur une identification des tissus graisseux pathologiques en séquence T1, des malformations vasculaires à flux lent, lymphatiques ou veineuses en T2 avec saturation de graisse (fat-sat). Un exemple de protocole serait le suivant : séquence T1 dans deux plans, séquence T2 fat-sat dans deux plans, (face, extrémités), plus ou moins associées à des séquences injectées, à des séquences d'angiographie veineuse.
- Bilan endocrinien en cas de point d'appel évocateur d'une hypothyroïdie ou d'un déficit en hormone de croissance.
- Radiographie panoramique dentaire et bilan parodontal.

3.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'existe à ce jour pas de traitement spécifique ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans ces pathologies, mais certains inhibiteurs de la voie PI3K sont disponibles par le biais d'Autorisation Temporaire d'Utilisation (ATU) ou d'essais thérapeutiques en construction. Si un essai thérapeutique est ouvert et si les patients rentrent dans les critères d'inclusion de cet essai, une inclusion dans ce dernier sera toujours à privilégier, afin d'obtenir la meilleure évaluation possible de l'efficacité et de la sécurité du médicament, et participer à l'évolution des connaissances et des possibilités thérapeutiques futures.

En cas d'inhibiteurs de PI3K, les contre-indications au traitement sont :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ;
- Femme enceinte ;
- Glycémie à jeun ≥ 140 mg/dl ($\geq 7,7$ mmol/l) et 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 généticien et/ou le neuropédiatre, et/ou le neurochirurgien, et/ou le médecin vasculaire, et/ou le dermatologue, évoquant cliniquement le diagnostic, ou le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de confirmer le diagnostic. Une prise en charge psychologique est vivement recommandée dans les suites de cette annonce.

L'objectif est de donner au patient, et/ou ses parents si mineur, les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi. Sont également abordés le mode de transmission et le conseil génétique (cf. chapitre 3.8). Les coordonnées de l'association de patients sont communiquées aux parents (cf. chapitre 4.5). Un soutien psychologique pourra être proposé au patient et/ou aux parents si mineur.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge le patient pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

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 - difficiles à assimiler compte tenu de leur complexité. Cette démarche peut se faire en 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 identifié pour faciliter l'accompagnement. L'accompagnement des parents et des soignants de proximité par l'équipe pluridisciplinaire est indispensable et 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 grande majorité des syndromes MCAP, 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 a eu lieu après la fécondation dans une cellule de l'embryon multicellulaire. Un schéma explicatif peut être montré (cf. annexe). Un diagnostic prénatal n'est généralement pas indiqué pour les parents ayant eu un enfant atteint, en raison du risque supérieur de fausse-couche secondaire au prélèvement invasif, mais celui-ci pourrait être réalisé pour réassurance en cas de forte demande parentale. Une surveillance échographique de référence dans un CPDPN lors d'une prochaine grossesse peut être proposée.

Dans les rares cas de mutation constitutionnelle, le risque de mosaïque germinale est évalué à 1%. Une récurrence au sein d'une fratrie a déjà été rapportée par mosaïque germinale pour le syndrome MCAP. Un diagnostic prénatal sur villosités choriales ou un prélèvement de liquide amniotique peut dans ce cas être proposé.

Aucune transmission n'a été rapportée d'un parent atteint à un enfant. Plusieurs explications peuvent expliquer ce phénomène :

- 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 ;
- La descendance est plus rare en cas de forme sévère.

Un diagnostic prénatal peut être proposé en cas de grossesse chez un parent atteint d'un syndrome MCAP. La surveillance échographique peut être une autre alternative en l'absence d'observation de transmission verticale dans la littérature.

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.

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Les patients atteints d'un syndrome MCAP doivent être adressés dans un centre de référence spécialisé dans la gestion des pathologies du neurodéveloppement. La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence. Le neuropédiatre est souvent au cœur de ce suivi. Les anomalies vasculaires et la gestion de l'hypertrophie segmentaire sont rarement au premier plan de la prise en charge.

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).

4.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)

Traitements pharmacologiques

• Traitements symptomatiques

- **Traitement de l'épilepsie** : il n'a pas été rapportée de classe médicamenteuse particulièrement indiquée. Le choix de la molécule dépend du type d'épilepsie, de l'âge du patient, de l'EEG intercritique et des antécédents. La prescription de plusieurs antiépileptiques peut s'avérer nécessaire. Une chirurgie de l'épilepsie peut-être indiquée, après avis d'un centre expert.
- Traitement psychotrope en cas de comportement-problèmes, de troubles déficitaires, de troubles de l'attention ou du sommeil ;
- Traitement par inhibiteur de la pompe à proton en cas de reflux gastro-œsophagien ;
- Traitement médicamenteux en cas de constipation ;
- Traitement par hormone de croissance en cas de déficit en hormone de croissance ;
- Antalgiques en cas de douleur ;
- Dans certaines formes avec atteinte vasculaire importante, se référer au [PNDS CLOVES/Klippel-Trenaunay](#).

• Traitements hors AMM

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. La prescription du médicament dans le cadre d'une ATU nominative est actuellement réservée aux formes sévères compromettant le pronostic vital ou en cas de chirurgie mutilante programmée. La diffusion cérébrale de ce médicament est sûrement incomplète.

• Essais thérapeutiques

En cas de disponibilité d'un essai thérapeutique et si le patient correspond aux critères d'inclusion, il est nécessaire de préférer l'inclusion dans de futurs essais thérapeutiques, étape indispensable pour conduire à une future autorisation de mise sur le marché, pouvant permettre de bénéficier aux patients sur le plan international. Un essai thérapeutique est en cours de discussion, visant à tester la tolérance et l'efficacité d'inhibiteurs de *PIK3CA* dans le syndrome MCAP.

Autres traitements et prestations

• Prises en charge chirurgicales

- Chirurgie de décompression en cas de **malformation de Chiari 1** entraînant une obstruction symptomatique de l'écoulement du LCR, et/ou l'apparition d'une cavité syringomyélique. La procédure peut comprendre une ventriculostomie endoscopique, une

procédure de dérivation ventriculopéritonéale ou ventriculoatriale, une décompression sous-occipitale. Le risque de dysrégulation vasculaire et/ou d'anomalies vasculaires intracrâniennes doit être pris en compte par équipe multi spécialisée bien rodée, et de façon individualisée au cas par cas.

- Prise en charge **neurochirurgicale de l'épilepsie**, dans le cadre d'une évaluation pluridisciplinaire dans un centre expert, en cas d'épilepsie pharmacorésistante. L'épilepsie pharmacorésistante est définie par l'absence de contrôle de l'épilepsie après deux stratégies thérapeutiques bien menées. Une IRM normale ou la présence d'un trouble du neurodéveloppement ne contre-indiquent pas la réalisation d'un bilan pré-chirurgical, comprenant au minimum l'enregistrement des crises par EEG-Vidéo prolongé, une imagerie morphologique et fonctionnelle et une évaluation neuropsychologique. Un bilan pré-chirurgical précoce, dans un centre expert de niveau IIIb est recommandé en cas d'épilepsie active.
- Prise en charge neurochirurgicale d'une masse vasculaire et graisseuse péri-médullaire en cas de **compression médullaire** (faiblesse musculaire, incontinence urinaire, constipation sévère), malgré un risque de récurrence compte tenu d'une résection habituellement partielle.
- Prise en charge chirurgicale en cas d'**asymétrie maxillofaciale et malocclusion dentaire** en lien avec une prolifération des tissus mous et/ou osseux, en cas de répercussions esthétiques et/ou fonctionnelles, par un chirurgien plasticien ou maxillofacial.
- Prise en charge chirurgicale en cas de scoliose sévère, devant être réalisée en cas d'échec du traitement par corset.
- **Epiphysiodèse** en cas d'hypertrophie hémicorporelle avec inégalité de longueur des membres inférieurs 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 dépend 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 des 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.
- Prise en charge chirurgicale de **syndactylie ou polydactylie** en fonction de la demande fonctionnelle.
- Chirurgie de réduction de volume en cas de **malformation lymphatique de grande taille**, associée à une hypertrophie pour améliorer la mobilité, la qualité de 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. 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.
- Liposuction 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.

- Prise en charge chirurgicale de **malformations veineuses/lymphatiques** non accessibles aux techniques de radiologie interventionnelle (ligature des veines embryonnaires persistantes, dénudation des veines, phlébectomies).

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. Se référer au [PNDS CLOVES/KTS](#) en cas de symptomatologie veineuse importante.*

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

- **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.

- **Autres prises en charge non chirurgicales**

- Les malformations capillaires peuvent être prises en charge par laser à colorant pulsé pour les atténuer en cas de demande à titre esthétique ;
- 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.

- **Mesures d'accompagnement dans le cadre d'un trouble du neurodéveloppement.**

La présence d'un trouble du neurodéveloppement justifie une prise en charge adaptée au bilan fonctionnel. Cette prise en charge doit être organisée autour d'objectifs réalistes et son utilité / acceptabilité doivent être réévaluées de manière régulière. Les prises en charges possibles sont : l'orthophonie, la psychomotricité, l'ergothérapie, la kinésithérapie, le suivi psychologique. L'indication de ces prises en charge est posée par le médecin coordonnateur des soins. Cet accompagnement peut faire appel à des professionnels en libéral, dans un CAMSP, un CMP ou une maison médicale. L'évaluation régulière de l'enfant par des bilans est indispensable.

- **Prise en charge orthophonique**

- Adaptée au bilan fonctionnel en cas de troubles des apprentissages ou déficience intellectuelle ;
- En cas d'hypertrophie hémifaciale avec troubles de l'articulation ou de la déglutition ;
- Pour la mise en place d'une communication alternative si absence de langage ;
- Pour la prise en charge de troubles de la déglutition et du bavage.

- **Prise en charge en psychomotricité**

- Adapté au bilan fonctionnel en cas de retard des acquisitions avec troubles moteurs ;
- En cas de d'absence d'acquisition de la marche.

- **Prise en charge ergothérapique**

- En cas de troubles de la motricité fine en lien avec des troubles des apprentissages ;
 - 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'une aide technique en milieu scolaire (ordinateur, etc.) ;
 - Pour aider à mieux utiliser une prothèse suite à une amputation le cas échéant.
- **Prise en charge kinésithérapique**
- Pour prise en charge de scoliose ;
 - Pour prise en charge de douleurs ;
 - Pour éviter les rétractions musculaires ;
 - Drainages lymphatiques proposés en cas de lymphœdème avéré avec signe du godet qui traduit un œdème mobilisable (non efficaces en cas de malformations lymphatiques kystiques en l'absence de circulation de la lymphhe).
- **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 potentiellement traumatisante et plus généralement à l'impact que la maladie va avoir dans leur vie. Il s'agit d'appréhender cette situation pour pouvoir se construire et dépasser les événements complexes (quotidien pesant du fait de la lourdeur de la pathologie, etc.), en leur permettant d'exprimer les difficultés inhérentes à la pathologie et à ses effets et leurs ressources pour y faire face.
 - L'accompagnement du patient (enfant, adolescent, adulte), de la fratrie, des aidants doit considérer plusieurs autres aspects : le cheminement de vie avec le handicap, comment aborder et faire face aux situations de stress avec les surveillances rapprochées dans l'enfance, le risque d'interventions chirurgicales, le risque d'épilepsie, la prise en charge rééducative du retard des acquisitions, la mise en place d'une scolarité adaptée...
 - Une prise en charge psychologique peut être proposée en cas de Troubles du Spectre Autistique, TDAH, et/ou d'anxiété.
 - Une aide psychosociale peut également être apportée par les associations de patients.
- **Prise en charge bucco-dentaire et orthodontique**
- En cas de hypercroissance faciale asymétrique ou de lipomatose faciale infiltrante ;
 - En cas de troubles de croissance des maxillaires ;
 - En cas de maladie parodontale.
- **Prise en charge podologique ou orthoprothétique**
- En cas d'inégalité de longueur des membres, et de nécessité de mise en place de semelles ou chaussures orthopédiques ;
 - En cas de nécessité de corset ;
 - En cas de nécessité de prothèse suite à une amputation ;
 - Pour discuter de la mise en place d'une aide technique en cas d'hypertrophie focale.

● **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 être informés 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, etc.) ou à l'orientation nécessaire (structures

spécialisées, orientation professionnelle, etc.) afin d'obtenir une 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 de Scolarisation) et/ou la possibilité d'accompagner l'enfant par un.e AESH. Les familles doivent être informées, sur leurs droits et le chemin à construire pour l'avenir du patient.

En fonction des conséquences de l'atteinte cérébrale et d'éventuels troubles des apprentissages associés, l'enfant peut être pris en charge en milieu spécialisé. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

- **Prise en charge endocrinienne et nutritionnelle**

- Mise en place d'une gastrostomie en cas de troubles de la succion déglutition sévère, entraînant un déficit nutritionnel ;
- Prise en charge diététique pour support nutritionnel en cas d'hypotrophie ;
- Prise en charge d'éventuelles hypoglycémies le cas échéant (rare) ;
- Prise en charge en cas de déficit en hormone de croissance (rare) ;
- Prise en charge en cas d'hypothyroïdie (rare) ;
- Un régime cétogène peut être discuté en cas de crises résistantes à au moins deux antiépileptiques.

- **Prise en charge par contention**

- Cf. [PNDS syndrome CLOVES et de Klippel-Trenaunay](#).

- **Autres types de prise en charge**

- Hygiène renforcée nécessaire en cas de vésicules lymphatiques et muqueuses ;
- Prises en charge non médicamenteuses de la douleur en cas de besoin ;
- Patches de scopolamine pour prise en charge d'un éventuel bavage invalidant.

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 de la maladie, de ses complications, de son suivi, des limites des prises en charge proposées, afin que le patient puisse comprendre l'intérêt des évaluations régulières, dont la fréquence est déterminée en fonction de la sévérité de l'atteinte. En particulier, le patient doit être amené à reconnaître tout signe évocateur d'événement intercurrent, qui nécessiterait une consultation immédiate en urgence.

L'éducation thérapeutique pourra se concentrer sur l'apprentissage des aidants aux particularités des troubles neurocognitifs et/ou sur la prise en charge d'une épilepsie, ou du patient suivant sa présentation clinique.

Le recours aux associations de patients est systématiquement proposé, le choix devant rester au patient et ses parents. 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

L'association M-CM France peut accompagner la famille dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins, etc. L'association CLOVES peut être sollicitée en cas de forme étendue, frontière entre le syndrome CLOVES et MCAP.

5 Suivi

5.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prise en charge des comorbidités ;
- Surveiller la tolérance des traitements ;
- Informer les patients et leur famille 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 neuropédiatre ou le généticien 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. Le neurologue sera le référent pour la prise en charge des adultes.

De nombreux spécialistes seront nécessaires pour la prise en charge du patient, de façon variable en fonction de la présentation clinique et de son évolution : neurochirurgien, pédopsychiatre, psychiatre, radiologue, médecin de rééducation fonctionnelle, anesthésiste, chirurgien maxillo-facial, chirurgien orthopédiste, chirurgien plastique, médecin vasculaire, dermatologue, chirurgien digestif, chirurgien pédiatre, radiologue interventionnel, hématologue, biologiste moléculaire, ORL, stomatologue, endocrinologue, gastroentérologue, urologue, néphrologue, cardiologue, chirurgien cardio-vasculaire, chirurgien-dentiste (odontologie pédiatrique, orthopédie dento-faciale, parodontologie), etc..

Cette prise en charge se fera en lien avec d'autres professionnels de santé, également non systématique, mais en fonction de l'atteinte présentée : infirmier.ère, kinésithérapeute, ergothérapeute, psychologue, orthoprothésiste, podologue, diététicien.ne, psychomotricien, orthophoniste, etc..

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

Le médecin scolaire et l'assistante sociale participent à la résolution des difficultés médico-sociales. Cette dernière 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.

5.3 Rythme et contenu des consultations

Examen systématique dans un centre de référence ou de compétence au moins deux fois par an jusque l'âge de 8 ans, puis tous les ans ; plus souvent en cas de complication(s) associée(s) évolutive(s).

- **Interrogatoire**
 - Pour évaluer le neurodéveloppement (évolution motrice, du langage, évaluation des troubles du sommeil, de troubles du comportement) ;
 - Pour identifier d'éventuelles complications et des éléments d'évolutivité de la maladie (existence de signes évocateurs d'épilepsie, de régression des acquisitions, d'hypertension intra crânienne, en particulier céphalées rebelles, douleurs cervicales, épisodes de faiblesse des membres, problèmes de déglutition, anomalies respiratoires, vomissements, des troubles visuels, troubles respiratoires diurnes ou nocturnes (ronflement, apnées), recherche de régurgitations, difficultés alimentaires, pleurs, constipation, fausses-routes), qui justifieront des consultations spécialisées ;
 - Pour évaluer la tolérance des médicaments le cas échéant ;
 - Pour évaluer la perception de la maladie par le patient et sa famille, et dépister des troubles de l'estime de soi, en raison de l'impact possible sur la qualité de vie quotidienne et relationnelle.

- **Examen clinique pour le dépistage des complications**
 - Mesure du poids, de la taille, du périmètre crânien, à rapporter sur une courbe de croissance. Le suivi de la courbe du périmètre crânien est un point de suivi fondamental, avec une mesure idéalement réalisée par le même opérateur, et les mesures rapportées sur une courbe de périmètre crânien. Il existe en général une évolution rapide au cours des premières à deuxièmes années de vie, pour aboutir à un périmètre crânien supérieur au 97ème percentile. Ce suivi est particulièrement important compte tenu du risque d'hydrocéphalie obstructive, d'augmentation de la pression intracrânienne, d'ectopie amygdalienne cérébelleuse progressive et/ou de malformation de Chiari symptomatique ;
 - Examen neurologique avec recherche d'HTIC, évaluation du neurodéveloppement, étude du tonus, de la force musculaire, des réflexes ostéotendineux avec recherche de signes pyramidaux, de la coordination et de l'équilibre, de l'oculomotricité et des anomalies des autres paires crâniennes, des signes de syringomyélie ;
 - Recherche de déformations orthopédiques ;
 - Examen des anomalies cutanées, avec mesures et prise de photographies ;
 - Mesure des zones hypertrophiques, en prenant soin de noter les repères utilisés pour une meilleure reproductibilité, et prise de photographies, idéalement également standardisées ;
 - Suivi de l'asymétrie de longueur des membres ;
 - Auscultation cardiaque et prise de la tension artérielle ;
 - Palpation abdominale à la recherche d'une masse ;
 - Evaluation musculo-squelettique ;
 - Testing musculaire en cas d'apparition de rétractions ou de faiblesse musculaire ;
 - Recherche de complications orthopédiques, en particulier de troubles de la statique vertébrale.

- **Évaluation de la connaissance de la maladie** par les patients et/ou leur entourage.

- **Rappel de l'intérêt du lien associatif** (soutien, échange d'expérience, et contribution à l'éducation thérapeutique).

- Si nécessaire, organisation de consultations auprès des spécialistes ou autres spécialités médicales, en fonction de l'examen clinique.
A la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

5.4 Examens complémentaires

- En fonction de l'IRM cérébrale initiale et de l'évolution de la courbe du périmètre crânien, la réalisation d'un suivi par IRM cérébrale pourrait être recommandée pour surveiller spécifiquement une ventriculomégalie / hydrocéphalie progressive, et/ou une malformation de Chiari. Même si une sédation pourrait être nécessaire, la répétition de l'IRM sera justifiée devant une ventriculomégalie évolutive, devant une malformation de Chiari 1 symptomatique, ou devant une épilepsie si l'IRM initiale n'a pas révélé de dysplasie corticale. Une IRM cérébrale pourra aussi être renouvelée lorsqu'un foyer épileptogène focal est confirmé sans atteinte évidente du cortex retrouvée sur l'IRM initiale, a fortiori si cette première IRM a été faite avant l'âge de 3 ans (fin approximative de la myélinisation). La réalisation d'une IRM médullaire en complément pour dépistage d'une syringomyélie doit être discutée, en particulier en cas de malformation de Chiari ou d'hernie progressive des amygdales cérébelleuses avec obstruction de l'écoulement du LCR. Une IRM cérébrale et/ou médullaire serait à demander en urgence en cas de modification / aggravation des symptômes neurologiques, de régression du développement, qui pourraient être associés à des causes traitables (par exemple, un dysfonctionnement d'un shunt, une moelle attachée, une aggravation d'une malformation de Chiari avec le risque associé de développer une syringomyélie ou une hydrocéphalie).
- Evaluation neuropsychologique à renouveler et à adapter en fonction de l'âge. Pour les nourrissons et les tout-petits, des programmes d'intervention précoce peuvent évaluer et prendre en charge un éventuel trouble du développement. Les périodes de transition de l'enfance à l'âge adulte peuvent impliquer un changement de comportement, qui doit être pris en considération en même temps que l'éventail des capacités cognitives de la personne et des stratégies d'adaptation sociale.

Les autres examens ne sont pas systématiques et seront proposés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- EEG pour suivi d'une épilepsie et de son traitement. Parfois, l'enregistrement de crises en vidéo/EEG est recommandé en cas de doute sur la nature des événements paroxystiques. Un EEG de sommeil peut être envisagé en cas de régression, surtout s'il y a régression du langage, car certaines malformations peuvent être associées à une encéphalopathie épileptique avec pontes ondes continues pendant le sommeil lent.
- Examen ophtalmologique en fonction du bilan initial, et/ou des plaintes ou signes cliniques. La prescription de potentiels évoqués visuels peut se discuter.
- Examen ORL en fonction du bilan initial et/ou de doutes sur l'audition, ou en cas de suspicion de problèmes laryngés.
- Polysomnographie nocturne devant une suspicion d'apnée du sommeil.
- Orthopantomogramme en cas d'asymétrie faciale et de nécessité de prise en charge orthodontique.
- Radiographies pour surveillance de l'asymétrie de longueur des membres si nécessaire.
- Echographie cardiaque en cas de suivi d'une cardiopathie congénitale connue.
- Echographie vasculaire à une fréquence à déterminer en fonction de la présentation clinique, pour étude anatomique, ou évaluation de suspicion de thrombose ou poussées inflammatoires. Une angio-IRM peut être prescrite en complément pour le dépistage et la surveillance de la progression des lésions.
- Monitoring de troubles de la coagulation, dont D-dimères.
- Numération formule sanguine en cas de malformation vasculaire à l'origine de phénomènes hémorragiques.
- Coloscopie en cas d'anémie et de saignement digestif ; échographie de l'arbre vésico-urinaire, IRM pelvienne, et/ou cystoscopie en cas d'hématurie ; arthroscopie dans le cadre du bilan d'anomalies articulaires en lien avec des malformations vasculaires péri- et intra-articulaires ; échographie ou IRM pelvienne en cas de saignements vaginaux anormaux.
- Suivi annuel par IRM médullaire en cas de lésion paraspineale hypervascularisée et lipomateuse.

- Suivi par échodoppler en cas de phlébites.
- IRM abdominale en cas d'apparition d'une masse abdominale.
- Imagerie en coupes en préopératoire avant l'intervention de malformations vasculaires.
- Bilan endocrinien devant une cassure de la courbe de croissance staturo-pondérale, pour éliminer déficit hypophysaire, hypoglycémie et déficit en hormone de croissance, bilan thyroïdien en cas de prise de poids, de troubles de l'humeur et de diminution d'activité.
- Bilan phosphocalcique (sang et urine) et ostéodensitométrie tous les deux ans en cas d'encéphalopathie.
- TOGD et/ou fibroscopie en cas de RGO compliqué.
- Suivi dentaire pour conseils de bonne hygiène bucco-dentaire et dépistage des complications, soins dentaires idéalement à réaliser sous MEOPA suivant le degré de handicap, tous les deux ans en l'absence de signes.

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, le Pr. Nadia Bahi-Buisson, Centre de référence « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares » de l’Hôpital Necker-Enfants Malades, APHP, le Pr. Christel Thauvin, Centre de référence « Déficiences Intellectuelles de Causes Rares » du CHU de Dijon, et le Pr. Laurent Guibaud, Centre de Compétence « Maladies Vasculaires Rares » des HCL.

Ont participé à l’élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Laurence Olivier-Faivre, généticienne, Dijon
- Pr Laurent Guibaud, neuroradiologue pédiatre, Lyon
- Pr. Nadia Bahi-Buisson, Neuropédiatre, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr Christel Thauvin, généticienne, Dijon

Groupe de relecture

- Pr. Mathieu Milh, Neuropédiatre, APHM, Hôpital La Timone, Marseille
- Dr. Stéphanie Valence, Neuropédiatre, APHP, Hôpital Trousseau, Paris
- Pr. Agathe Roubertie, Neuropédiatre, CHU Montpellier
- Dr. Claire Bar, Neuropédiatre, APHP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris
- Dr. Anne De Saint Martin, Neuropédiatre, CHRU Strasbourg
- Dr Caroline Demily, Pédopsychiatre, Hôpital Le Vinatier, Lyon
- Pr. Fédérico Di Rocco, Neurochirurgien pédiatre, HCL, Hôpital Femme Mère Enfants, Lyon
- Pr. Michel Zerah, Neurochirurgien pédiatre, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr Nathalie Boddaert, Neuroradiologie pédiatrique, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr Charles-Joris Roux, Neuroradiologie pédiatrique, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr. Nicolas Leboulanger, Chirurgien Maxillo-Facial, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr. Arnaud Lafon, Odontologie, HCL
- Pr Agnès Bloch-Zupan, Chirurgien Dentiste, CHRU Strasbourg
- Dr. Aurore Garde, Génétique Médicale, CHU Dijon
- Pr. Alain Verloes, Génétique médicale, CHU R. Debré, Paris
- Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- Pr. Didier Lacombe, Génétique médicale, CHU Bordeaux
- 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. Hervé Brisse, Oncoradiologue, Institut Curie
- Dr. Guillaume Canaud, Néphrologue, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Stéphanie Pannier, Chirurgien orthopédiste, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Pr. Pierre Vabres, Dermatologue, CHU Dijon
- Pr. Smail Hadj-Rabia, Dermatologue, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Olivia Boccara, Dermatologue, APHP, Hôpital Necker Enfants Malades, Paris
- Dr. Fanny Morice-Picard, Dermatologue, CHU Bordeaux
- 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. Marc Bardou, gastroentérologue et pharmacologue, CHU Dijon
- Dr. Maxime Luu, Pharmacologue, CHU Dijon
- Dr. Camille Fleck, Pharmacienne, 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 Muelle Helias, Association M-CM France, Douarnenez
- Mme Anne-Sophie Lefeuvre, Association Vivre avec le syndrome CLOVES

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 compétences 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-referance-et-de-competences.html>

Centres de référence

– Région Ile de France :

- CRMR coordonnateur : Pr Alain VERLOES, Département de Génétique, GHU Paris-Nord - Hôpital Robert Debré, 37 bd SERURIER, 75019 PARIS - Tel 01 40 03 53 42
- CRMR constitutif : Pr Jeanne AMIEL, Service de Génétique Médicale, GHU Paris-Centre - Hôpital Necker-Enfants Malades, 149 Rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 53
- CRMR constitutif : Dr Rodolphe DARD, Service de Génétique Médicale et Biologie de la Reproduction, Centre Hospitalier Intercommunal Poissy-Saint-Germain-en-Laye, 10 Rue du Champ Gaillard 78303 POISSY – Tel 01 39 27 47 00
- CRMR constitutif : 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
- CRMR constitutif : Pr Judith MELKI, Unité de Génétique Médicale, GHU Paris-Sud - Hôpital de Bicêtre, 78 Rue du Général Leclerc 97270 LE KREMLIN-BICETRE - Tel 01 49 59 53 70

– Région Sud-Ouest Occitanie Réunion :

- CRMR coordonnateur : Pr Didier LACOMBE, Service de Génétique Médicale, CHU de Bordeaux -Groupe hospitalier Pellegrin, Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 57 82 03 63
- CRMR constitutif : Pr David GENEVIEVE, Département de Génétique Médicale, CHU Montpellier - Hôpital Arnaud de Villeneuve, 371 Avenue du Doyen Gaston Giraud 34295 MONTPELLIER Cedex 15 – Tel 04 67 33 65 64
- CRMR constitutif : Pr Bérénice DORAY, Service de Génétique, CHU de la Réunion - Hôpital Félix Guyon Bellepierre, Allée Topazes 97405 SAINT-DENIS Cedex – Tel 02 62 90 64 00

– Inter région Nord-Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Florence PETIT, Pôle de Biologie Pathologie Génétique, CHRU de Lille - Hôpital J de Flandre - Clinique de Génétique Guy Fontaine, Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France – Tel 03 20 44 49 11
- CRMR constitutif : Pr Gilles MORIN, Service de Génétique Clinique et Oncogénétique, CHU Amiens-Picardie - Site Sud, Avenue René Laënnec - Salouël - D408 80054 AMIENS – Tel 03 22 08 75 80
- CRMR constitutif : Dr Marion GERARD, Service de Génétique, CHU de Caen - Hôpital Clémenceau, Avenue Georges Clémenceau 14033 CAEN – Tel 02 31 27 25 69
- CRMR constitutif : Dr Alice GOLDENBERG, Unité de Génétique Clinique, CHU de Rouen - Hôpital Charles Nicolle, 1 Rue de Germont 76031 ROUEN – Tel 02 32 88 87 47

– Région Ouest :

- CRMR coordonnateur : Pr Sylvie ODENT, Service de Génétique Clinique - Pôle Femme-Enfant, CHU de RENNES - Hôpital Sud, 16, boulevard de Bulgarie- 35203 RENNES – Tel 02 99 26 67 44
- CRMR constitutif : Dr Bertrand ISIDOR, Service de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Nantes - Hôtel Dieu, 1 Place Alexis Ricordeau 44093 NANTES – Tel 02 40 08 32 45

- CRMR constitutif : Pr Annick TOUTAIN, Service de Génétique Clinique - Pôle Gynécologie obstétrique - Médecine foetale - Reproduction et génétique, CHRU de Tours - Hôpital Bretonneau, 2 Boulevard Tonnelé 37044 TOURS – Tel 02 47 47 47 99
 - CRMR constitutif : Pr Dominique BONNEAU, Service de Génétique, CHU d'Angers, 4 Rue Larrey 49933 ANGERS – Tel 02 41 35 38 83
- **Région Est :**
- CRMR coordonnateur : Pr Laurence OLIVIER-FAIVRE, Centre de Génétique, CHU de Dijon - Hôpital d'enfants, 14 Rue Paul Gaffarel 21000 DIJON – Tel 03 80 29 53 13
 - CRMR constitutif : 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
 - CRMR constitutif : Dr Elise SCHAEFER, Service de Génétique Médicale, CHU Strasbourg - Hôpital de Hautepierre, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG – Tel 03 88 12 81 20
 - CRMR constitutif : Pr Martine DOCO-FENZY, Service de Génétique, CHU Reims - Hôpital Maison Blanche, 45 Rue Cognacq-Jay 51092 REIMS – Tel 03 26 78 90 03
- **Région Sud-Est :**
- CRMR coordonnateur : Pr Patrick EDERY, Service de Génétique, CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME), 59 boulevard Pinel 69 677 BRON - Tel 04 27 85 55 73
 - CRMR constitutif : Dr Julien THEVENON, Service de Génétique Clinique, CHU Grenoble site Nord - Hôpital Couple-Enfant, Quai Yermolof - Cs 10217 38043 GRENOBLE – Tel 04 76 76 72 85
 - CRMR constitutif : Dr Christine FRANCANNET, Pôle de pédiatrie - Service de Génétique Médicale, CHU de Clermont-Ferrand - Hôpital d'Estaing, 1 Place Lucie Aubrac 63003 CLERMONT-FERRAND – Tel 04 73 75 06 53
 - CRMR constitutif : Dr Sabine SIGAUDY, Département de génétique médicale - Unité de Génétique Clinique, CHU de Marseille - Hôpital de la Timone AP-HM, 264 Rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE – Tel 04 91 38 67 49

Centres de compétences :

- **Région Ile de France :**
- CCMR : 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
 - CCMR : 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
 - CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, Unité de génétique clinique, CHU de Pointe à Pitre-Abyes, Route de Chauvel 97159 POINTE À PITRE - Tel 05 90 89 14 81
 - CCMR : 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**
- CCMR : 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
 - CCMR: Pôle de biologie Service de génétique médicale, CHU de Toulouse - Hôpital Purpan, Place du Docteur Baylac 31059 TOULOUSE CEDEX 9 - Tel 05 61 77 90 55
 - Martinique
 - CCMR : Dr Philippe KHAU VAN KIEN, Pôle Biologie - Unité de génétique médicale et cytogénétique, CHU de Nîmes - Hôpital Caremeau, Place du Professeur Robert Debré 30029 NÎMES CEDEX 9 -Tel 04 66 68 41 60
- **Inter région Nord-Ouest**

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

– **Région Ouest**

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

– **Région Est**

- CCMR : Dr Juliette VAN PIARD, Pôle Biologie et Anatomie Pathologique - Centre de génétique humaine, CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX - Tel 03 81 21 81 87

– **Région Sud-Est**

- CCMR : Dr Renaud TOURAINE, Pôle Couple Mère-Enfant - Service de génétique clinique, CHU de Saint-Etienne - Hôpital Nord, Avenue Albert Raimond 42270 SAINT-PRIEST-EN-JAREZ - Tel 04 77 82 91 12
- CCMR : Dr Maude GRELET, Service de Génétique Médicale, CHI Toulon - Hôpital Sainte Musse, Avenue Henri Sainte Claire Deville 83056 TOULON - Tel 04 94 14 50 05

► **Centre de Référence et centres de compétences Déficiences Intellectuelles de causes rares**

Site de la filière de santé Defiscence : <https://deficience.org/>

Centre de référence :

- CRMR coordonnateur : Dr Delphine HERON, APHP - Hôpital Pitié-Salpêtrière, Consultation de Génétique, 47-83 boulevard de l'Hôpital 75013 PARIS – Tel 01 42 16 13 47
- CRMR constitutif : Pr Vincent DES PORTES, CHU de Lyon HCL - Hôpital Femme Mère Enfant, Service de neuropédiatrie, 59 Boulevard Pinel 69677 BRON CEDEX – Tel 04 27 85 54 58
- CRMR constitutif : Dr Stéphanie Valence, APHP - Hôpital Armand-Trousseau, Service de Neuropédiatrie - Unité de neuropédiatrie et pathologie du développement de l'enfant, 26 avenue du Docteur Arnold Netter Bâtiment Brissaud, porte 3 75571 PARIS CEDEX 12 – Tel 01 44 73 61 41
- CRMR constitutif : Pr Mathieu MILH, APHM - CHU TIMONE, Service de neurologie pédiatrique / Aix-Marseille Université GMGF UMR 910, 265 Rue Saint Pierre 13005 Marseille – Tel 04 91 38 55 80
- CRMR constitutif : Pr Christel THAUVIN-ROBINET, CHU Dijon Bourgogne, Centre de génétique Hôpital d'enfants 14 rue Paul Gaffarel 21079 DIJON Cedex – Tel 03 80 29 53 13
- CRMR constitutif : Dr Sylviane PEUDENIER, CHRU de Brest - Hôpital Morvan, Département de pédiatrie et génétique médicale, 2 avenue Foch 29609 Brest – Tel 02 98 22 33 89
- CRMR constitutif : Dr Salima EL CHEHADEH, CHRU de STRASBOURG - Hôpital de HautePierre, Service de génétique médicale, 1 Avenue Molière 67200 STRASBOURG Cedex – Tel
- CRMR constitutif : Dr Nadia BAHU BUISSON, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de neurologie pédiatrique, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 42 19 26 99
- CRMR constitutif : Dr Marlène RIO, APHP - Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de Génétique Médicale - Institut Imagine 1er étage, 149 rue de Sèvres 75743 PARIS – Tel 01 44 49 51 58

- CRMR constitutif : Dr Laurent PASQUIER, Hôpital Sud - CHU Rennes, Service de Génétique Médicale, 16 boulevard de Bulgarie 35203 RENNES cedex 2 – Tel
- CRMR constitutif : Dr David GERMANAUD, APHP - Hôpital Robert Debré Service de Neurologie, 48 boulevard Sérurier 75019 Paris – Tel 01 40 03 53 91

Centres de compétences :

- CCMR : Pr Patrick BERQUIN, CHU AMIENS-PICARDIE – SITE SUD 80054 AMIENS Cedex 1- Tel 03 22 08 76 75
- CCMR : CHRU de Besançon - Hôpital Saint-Jacques Pavillon Saint-Paul, 2 Place Saint-Jacques 25030 BESANÇON CEDEX – Tel 03 81 21 81 87
- CCMR : Pr Annick TOUTAIN, CHRU de Tours – Hôpital Bretonneau, Service de Génétique, Bâtiment Olympe de Gouges, 2 Boulevard Tonnellé 37044 TOURS CEDEX 9 – Tel 02 47 47 88 50
- CCMR : Dr Pierre MEYER, CHU MONTPELLIER - HOPITAL GUI DE CHAULIAC, Pédiatrie spécialisée - Consultation de neuropédiatrie, 80 Avenue AUGUSTIN FLICHE 34295 – MONTPELLIER – Tel 04 67 33 74 22
- CCMR : Dr Nathalie BEDNAREK, CHU de Reims - American Memorial Hospital, Pole Femme parents enfant - médecine néo natale et réanimation pédiatrique, 47 Rue Cognacq Jay 51092 Reims – Tel 03 26 78 36 03
- CCMR : Dr Marilyn LACKMY-PORT-LIS, CHU de Pointe à Pitre – Abymes, Unité de génétique clinique, Route de Chauvel - BP 465 97159 POINTE À PITRE – Tel 05 90 89 10 10
- CCMR : CHU de Nice - Hôpital de l'Archet 2, Service de Génétique, 151 route de Saint-Antoine-de-Ginestière 06202 NICE CEDEX 3 – Tel 04 92 03 62 43
- CCMR : Dr Cyril GOIZET, CHU de Bordeaux - Groupe hospitalier Pellegrin, Service de Génétique Médicale, Ecole de sages-femmes, Place Amélie Raba-Léon 33076 BORDEAUX Cedex – Tel 05 56 79 59 52
- CCMR : Dr Caroline KARSENTY, CHU de Toulouse - Hôpital des Enfants, Unité de Neuropédiatrie, 330 Avenue de Grande-Bretagne 31059 TOULOUSE Cedex 9 – Tel 05 34 55 87 05
- CCMR : Dr Laetitia LAMBERT, CHU de Nancy - Hôpital de Brabois enfants, Service de pédiatrie médicale - Unité d'endocrinologie et diabétologie pédiatrique, Rue du Morvan 54511 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY CEDEX – Tel 03 83 15 45 00
- CCMR : Dr Bertrand ISIDOR, CHU Nantes - Hôtel Dieu Service de génétique médicale, 1 place Alexis Ricordeau 44093 NANTES cedex 1 – Tel 02 40 08 32 45
- CCMR : Dr Anya ROTHENBUHLER, APHP Kremlin Bicêtre, Service d'Endocrinologie Pédiatrique, 78 rue du général Leclerc 94270 Le Kremlin Bicêtre – Tel 01 45 21 78 53

► Centres de référence et de compétences 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.hadj@inserm.fr
- CRMR constitutif : 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
- CRMR constitutif : 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
- CRMR constitutif : 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

- CRMR constitutif : 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
- CRMR constitutif : 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.

– **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 constitutif : 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
- CRMR constitutif : 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 compétences des maladies rares de la peau et des muqueuses d'origine génétique (MAGEC)**

- CCMR 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
- CCMR 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, Hôtel 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 compétences 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 : Pr Xavier Jeunemaître, Hôpital Européen Georges Pompidou – Paris, Tél: 01 56 09 50 41
- CRMR constitutif du lymphœdème primaire: Dr Stéphane VIGNES; Hôpital Cognacq Jay – Paris, Tél: 01 45 30 81 35 – Mail: stephane.vignes@cognacq-jay.fr
- CRMR constitutif du lymphœdème et des malformations lymphatiques, Pr Isabelle QUERE; Hôpital Saint-Eloi – Montpellier, Tél: 04 67 33 70 28/77 02/76 86 – Mail: i-quere@chu-montpellier.fr
- CRMR constitutif des malformations artérioveineuses superficielles, Dr Annouk BILDORFF-BRESSON, Hôpital Lariboisière – Paris, Tel : 01 49 95 83 59 – E-mail : annouk.bisdorff@aphp.fr

– **Centres de Compétences 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 BURA-RIVIERE; Tours – Pr Loïc VAILLANT

- **Centre de Référence Anomalies vasculaires neurologiques et crâniofaciales (AVANCE)**
 - CRMR coordonnateur : Pr Laurent Spelle, Hôpital Kremlin-Bicêtre, 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 Compétences Anomalies vasculaires neurologiques et crâniofaciales (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 Jacques SEDAT; Paris (Necker) – Dr Thomas BLAUWBLOMME; Toulouse – Pr Christophe COGNARD

► **Association de patients**

- **Association M-CM**

Page Face book : <https://fr-fr.facebook.com/mcmfrance/>

- **Association Syndrome CLOVES**

Mme. Anne-Sophie LEFEUVRE - Association Syndrome CLOVES - 13, chemin de la Solvardière - 44800 SAINT-HERBLAIN

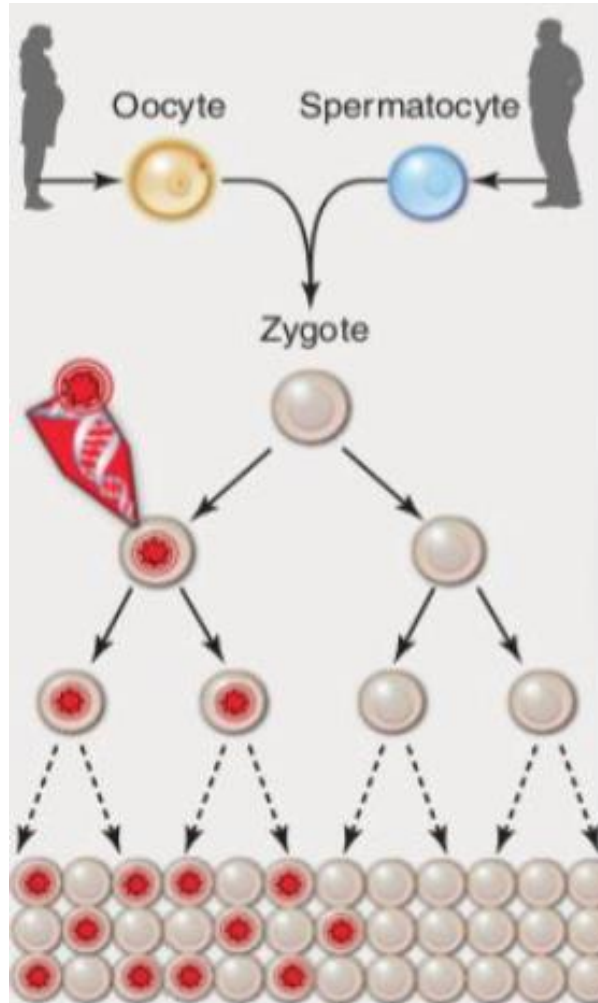
Tel : 33 (0)6 19 51 16 48

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

► **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 du syndrome MCAP

Image 1 : Evolution des courbes de périmètres crâniens à partir d'une série Française de patients avec syndrome MCAP (Garde et al., 2021;99:650-661).

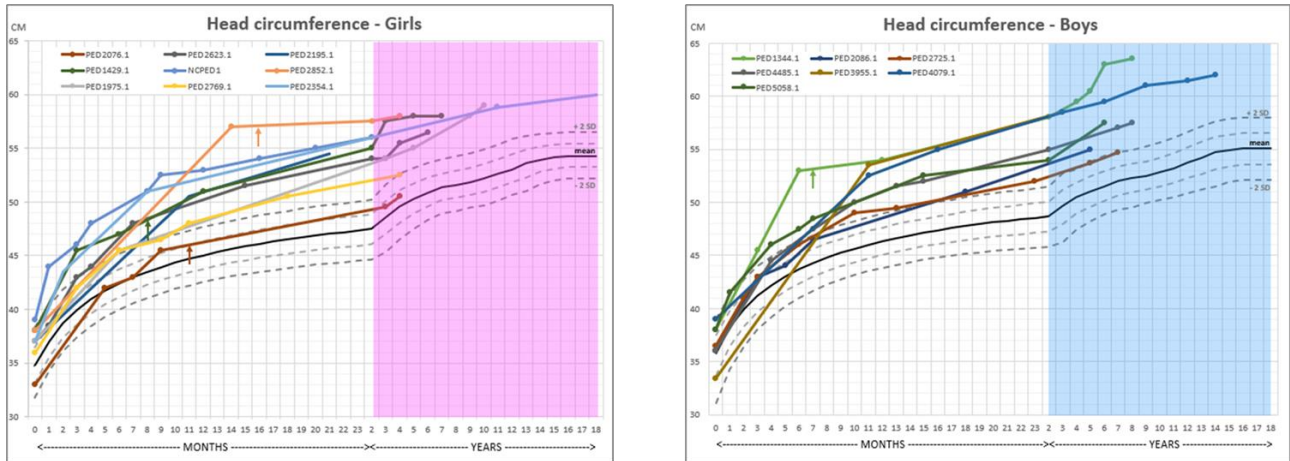
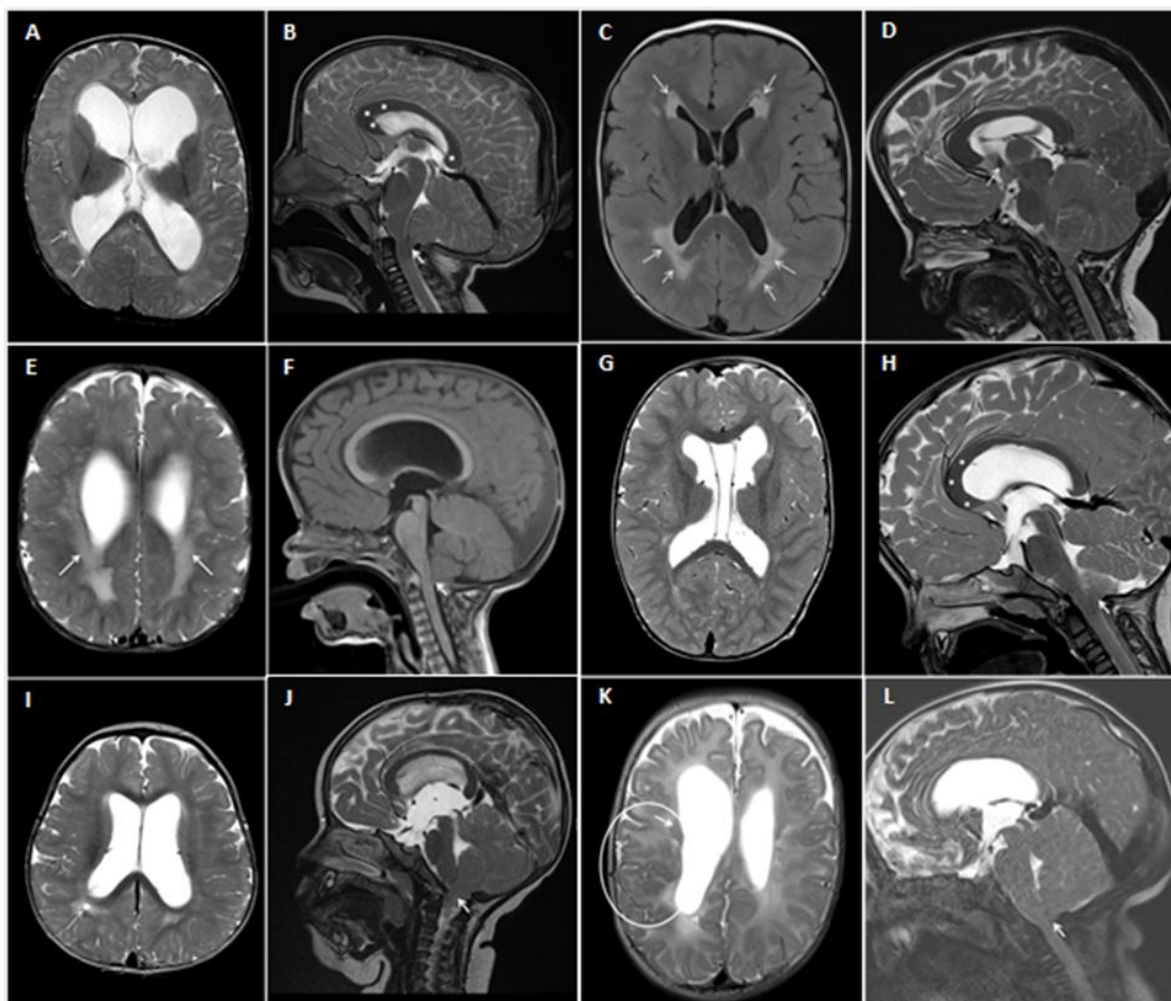


Image 2 : Malformations capillaires/vasculaires et hypertrophies segmentaires dans le syndrome MCAP. Reproduit avec autorisation des patients/familles.



Notez la macrocéphalie, l'hémihypertrophie, la différence de longueur des jambes, les malformations capillaires et l'écart entre les orteils. Un patient présente une ectasie vasculaire du pli du coude.

Image 3 : IRM cérébrale de patients avec syndrome MCAP, montrant une certaine hétérogénéité dans les atteintes radiologiques



A-B) Images RM axiales et mi-sagittales pondérées T2 chez un enfant de 5 mois (A) et 21 mois (B). L'image axiale a montré une dilatation ventriculaire marquée triventriculaire associée à une légère hyperintensité périventriculaire, principalement en regard de la corne occipitale droite (flèches). Sur l'image sagittale, notez l'épais rostre, le genu, le splenium et la partie antérieure du corps du corps calleux (*), l'aqueduc patent ainsi qu'une hernie des amygdales (flèche) représentant la malformation de Chiari 1.

C-D) Images RM axiales et mi-sagittales pondérées T2 chez un enfant de 8 mois après shunt du LCR. L'image axiale a montré une diminution de la dilatation ventriculaire associée à des hyperintensités périventriculaires bilatérales et symétriques (flèches). Sur l'image sagittale, notez l'épaisseur du corps calleux, surtout au niveau du rostre, du genu et du splenium ainsi qu'une épaisse commissure interhémisphérique antérieure (flèche) et une malformation de Chiari 1. E-F) Images RM axiales et mi-sagittales pondérées T2 chez un enfant de 14 mois. L'image axiale montre une dilatation ventriculaire obstructive marquée associée à des hyperintensités périventriculaires bilatérales et symétriques (flèches) ainsi qu'un cortex frontal et pariétal bilatéral lisse et épais suggérant une polymicrogyrie sous-jacente. Sur l'image mi-sagittale, notez le corps calleux normal et l'aqueduc patent ainsi que la malformation de Chiari 1 qui était très probablement responsable de la dilatation ventriculaire sous-jacente.

G-H) Images RM axiales et mi-sagittales pondérées T2 chez un enfant de 2 ans et 9 mois. L'image axiale a montré une asymétrie entre les deux hémisphères cérébraux, celui de gauche présentant un volume légèrement supérieur à celui de droite ainsi qu'une légère distorsion de la persistance du cavum septum pellucidum, qui aurait dû disparaître à cet âge. Le système ventriculaire est légèrement prééminent. Sur l'image sagittale, notez l'épaisseur anormale du corps calleux, en particulier dans sa partie antérieure (*) et la malformation de Chiari 1 (flèche).

I-J) Images RM axiales et mi-sagittales pondérées T2 chez un enfant de 11 mois. L'image axiale a montré une dilatation ventriculaire ainsi que la dilatation des espaces de Virchow-Robin (flèche). Sur l'image sagittale, on note un corps calleux légèrement épais (sans amincissement au niveau de l'isthme) et une malformation de Chiari 1 (flèche).

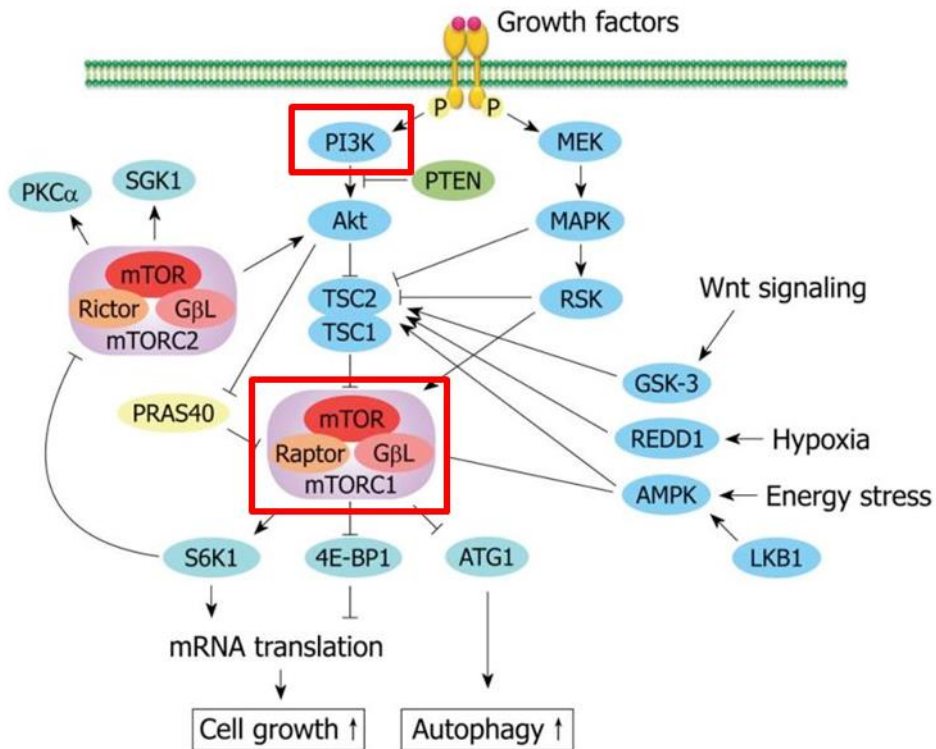
K-L) Images RM axiales et mi-sagittales pondérées T2 chez un enfant de 5 mois. L'image axiale a montré une polymicrogyrie pariétale droite focale (cercle blanc) et une hétérotopie périventriculaire nodulaire droite (flèche). Sur l'image sagittale, notez le corps calleux normal et la malformation de Chiari 1 (flèche).

Image 4 : Images d'IRM anténatales de syndrome MCAP et d'autopsie (d'après Bourgon et al., soumis)



Annexe 5. Schéma de la voie PI3K/mTOR

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



Références bibliographiques

- Alamar M, Candela S, Flor-Goikoetxea A, Salvador H, Martinez-Monseny AF, Muchart J, Hinojosa J. Megalencephaly-capillary malformation syndrome and associated hydrocephalus: treatment options and revision of the literature. *Childs Nerv Syst.* 2021 Aug;37(8):2441-2449.
- 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.
- Clayton-Smith J, Kerr B, Brunner H, Tranebjaerg L, Magee A, Hennekam RCM, et al. Macrocephaly with cutis marmorata, haemangioma and syndactyly – a distinctive overgrowth syndrome. *Clinical Dysmorphology.* 1997;6:291–302
- Conway RL, Pressman BD, Dobyns WB, Danielpour M, Lee J, Sanchez-Lara PA, Butler MG, Zackai E, Campbell L, Saitta SC, Clericuzio CL, Milunsky JM, Hoyme HE, Shieh J, Moeschler JB, Crandall B, Lauzon JL, Viskochil DH, Harding B, Graham JM Jr. Neuroimaging findings in macrocephaly-capillary malformation: a longitudinal study of 17 patients. *Am J Med Genet A.* 2007;143A:2981-3008.
- Conway RL, Danielpour M, Graham JM Jr. Surgical management of cerebellar tonsillar herniation in three patients with macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita. Report of three cases. *J Neurosurg.* 2007;106:296-301.
- Davis S, Ware MA, Zeiger J, et al. Growth hormone deficiency in megalencephaly-capillary malformation syndrome: An association with activating mutations in PIK3CA. *Am J Med Genet Part A.* 2020;182:162-168
- Franceschini P, Licata D, Di Cara G, Guala A, Franceschini D, Genitori L. Macrocephaly-Cutis marmorata telangiectatica congenita without cutis marmorata? *Am J Med Genet.* 2000 Feb 14;90(4):265–9.
- Giuliano F, David A, Edery P, Sigaudy S, Bonneau D, Cormier-Daire V, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: seven cases including two with unusual cerebral manifestations. *Am J Med Genet A.* 2004;126A:99–103.
- Garde A, Guibaud L, Goldenberg A, Petit F, Dard R, Roume J, Mazereeuw-Hautier J, Chassaing N, Lacombe D, Morice-Picard F, Toutain A, Arpin S, Boccara O, Touraine R, Blanchet P, Coubes C, Willems M, Pinson L, Van Kien PK, Chiaverini C, Giuliano F, Alessandri JL, Mathieu-Dramard M, Morin G, Bursztejn AC, Mignot C, Doummar D, Di Rocco F, Cornaton J, Nicolas C, Gautier E, Luu M, Bardou M, Sorlin A, Philippe C, Edery P, Rossi M, Carmignac V, Thauvin-Robinet C, Vabres P, Faivre L. Clinical and neuroimaging findings in 33 patients with MCAP syndrome: A survey to evaluate relevant endpoints for future clinical trials. *Clin Genet.* 2021 Jan 7. doi: 10.1111/cge.13918.
- Jansen LA, Mirzaa GM, Ishak GE, O'Roak BJ, Hiatt JB, Roden WH, Gunter SA, Christian SL, Collins S, Adams C, Rivière JB, St-Onge J, Ojemann JG, Shendure J, Hevner RF, Dobyns WB. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia. *Brain.* 2015 Jun;138(Pt 6):1613-28.
- 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.
- 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.
- Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, Alomari A, Ezaki M, Dobyns W, Biesecker LG. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A.* 2015 Feb;167A(2):287-95.
- 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
15. 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.
 16. 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, Ederly 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.
 17. 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.
 18. Lapunzina P, Gairí A, Delicado A, Mori MA, Torres ML, Goma A, Navia M, Pajares IL. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: report of six new patients and a review. *Am J Med Genet A.* 2004;130A:45-51.
 19. Loconte DC, Grossi V, Bozzao C, Forte G, Bagnulo R, Stella A, Lastella P, Cutrone M, Benedicenti F, Susca FC, Patruno M, Varvara D, Germani A, Chessa L, Laforgia N, Tenconi R, Simone C, Resta N. Molecular and Functional Characterization of Three Different Postzygotic Mutations in PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) Patients: Effects on PI3K/AKT/mTOR Signaling and Sensitivity to PIK3 Inhibitors. *PLoS One.* 2015;10:e0123092.
 20. Martínez-Glez V, Romanelli V, Mori MA, Gracia R, Segovia M, González-Meneses A, et al. Macrocephaly-capillary malformation: Analysis of 13 patients and review of the diagnostic criteria. *Am J Med Genet A.* 2010 Dec;152A(12):3101-6.
 21. Marty M, Bonnaud C, Jones N, Longy M, Vaysse F, Bieth E, Bailleul-Forestier I. Gingival Biopsy to Detect Mosaicism in Overgrowth Syndromes: Report of Two Cases of Megalencephaly-Capillary Malformation Syndrome with Periodontal Anomalies. *Case Rep Dent.* 2020 Sep 12;2020:8826945.
 22. McDermott JH, Hickson N, Banerjee I, Murray PG, Ram D, Metcalfe K, Clayton-Smith J, Douzgou S. Hypoglycaemia represents a clinically significant manifestation of PIK3CA- and CCND2-associated segmental overgrowth. *Clin Genet.* 2018;93:687-692.
 23. Mirzaa GM, Conway RL, Gripp KW, Lerman-Sagie T, Siegel DH, deVries LS, et al. Megalencephaly-capillary malformation (MCAP) and megalencephaly-polydactyly-polymicrogyria-hydrocephalus (MPPH) syndromes: two closely related disorders of brain overgrowth and abnormal brain and body morphogenesis. *Am J Med Genet A.* 2012;158A:269-91.
 24. Mirzaa GM, Dobyns WB. The "megalencephaly-capillary malformation" (MCAP) syndrome: the nomenclature of a highly recognizable multiple congenital anomaly syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013;161A:2115-6.
 25. Mirzaa GM, Rivière JB, Dobyns WB. Megalencephaly syndromes and activating mutations in the PI3K-AKT pathway: MPPH and MCAP. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163C:122-30.
 26. Mirzaa G, Parry DA, Fry AE, Giamanco KA, Schwartzentruber J, Vanstone M, Logan CV, Roberts N, Johnson CA, Singh S, Kholmanskikh SS, Adams C, Hodge RD, Hevner RF, Bonthron DT, Braun KPJ, Faivre L, Rivière JB, St-Onge J, Gripp KW, Mancini GM, Pang K, Sweeney E, van Esch H, Verbeek N, Wiczorek D, Steinraths M, Majewski J; FORGE Canada Consortium, Boycot KM, Pilz DT, Ross ME, Dobyns WB, Sheridan EG. De novo CCND2 mutations leading to stabilization of cyclin D2 cause megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome. *Nat Genet.* 2014;46:510-515.
 27. Mirzaa G, Timms AE, Conti V, Boyle EA, Girisha KM, Martin B, Kircher M, Olds C, Juusola J, Collins S, Park K, Carter M, Glass I, Krägeloh-Mann I, Chitayat D, Parikh AS,

- Bradshaw R, Torti E, Braddock S, Burke L, Ghedia S, Stephan M, Stewart F, Prasad C, Napier M, Saitta S, Straussberg R, Gabbett M, O'Connor BC, Keegan CE, Yin LJ, Lai AHM, Martin N, McKinnon M, Addor MC, Boccutto L, Schwartz CE, Lanoel A, Conway RL, Devriendt K, Tatton-Brown K, Pierpont ME, Painter M, Worgan L, Reggin J, Hennekam R, Tsuchiya K, Pritchard CC, Aracena M, Gripp KW, Cordisco M, Van Esch H, Garavelli L, Curry C, Goriely A, Kayserilli H, Shendure J, Graham J Jr, Guerrini R, Dobyns WB. 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
28. 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.
 29. Moore CA, Toriello HV, Abuelo DN, Bull MJ, Curry CJ, Hall BD, et al. Macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita: a distinct disorder with developmental delay and connective tissue abnormalities. *Am J Med Genet.* 1997 May 2;70(1):67–73.
 30. Park HJ, Shin CH, Yoo WJ, Cho TJ, Kim MJ, Seong MW, Park SS, Lee JH, Sim NS, Ko JM. Detailed analysis of phenotypes and genotypes in megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndrome caused by somatic mosaicism of PIK3CA mutations. *Orphanet J Rare Dis.* 2020;15:205.
 31. Parker VER, Knox RG, Zhang Q, Wakelam MJO, Semple RK. Phosphoinositide 3-kinase-related overgrowth: cellular phenotype and future therapeutic options. *Lancet.* 2015;385:S77.
 32. Peterman CM, Vadeboncoeur S, Mulliken JB, Fishman SJ, Liang MG. Wilms tumor screening in diffuse capillary malformation with overgrowth and macrocephaly-capillary malformation: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77:874-878.
 33. Ranieri C, Di Tommaso S, Loconte DC, Grossi V, Sanese P, Bagnulo R, et al. In vitro efficacy of ARQ 092, an allosteric AKT inhibitor, on primary fibroblast cells derived from patients with PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Neurogenetics.* 2018;19:77–91.
 34. Rivière J-B, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M, Alcantara D, Conway RL, et al. De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet.* 2012;44:934–40.
 35. Robertson SP, Gattas M, Rogers M, Adès LC. Macrocephaly--cutis marmorata telangiectatica congenita: report of five patients and a review of the literature. *Clin Dysmorphol.* 2000 Jan;9(1):1–9.
 36. 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.
 37. Segal D, Heary RF, Sabharwal S, Barry MT, Ming X. Severe holocord syrinx in a child with megalencephaly-capillary malformation syndrome. *J Neurosurg Pediatr.* 2016;18:79-82.
 38. Tapper WJ, Foulds N, Cross NC, Aranaz P, Score J, Hidalgo-Curtis C, Robinson DO, Gibson J, Ennis S, Temple IK, Collins A. Megalencephaly syndromes: exome pipeline strategies for detecting low-level mosaic mutations. *PLoS One.* 2014 Jan 31;9(1):e86940.
 39. 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.
 40. Wright DR, Frieden IJ, Orlow SJ, Shin HT, Chamlin S, Schaffer JV, et al. The misnomer "macrocephaly-cutis marmorata telangiectatica congenita syndrome": report of 12 new cases and support for revising the name to macrocephaly-capillary malformations. *Arch Dermatol.* 2009 Mar;145(3):287–93.