

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

ARGUMENTAIRE Septembre 2021

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

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence Anomalies du développement et syndromes malformatifs de l'interrégion Est, le centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares du CHU de Dijon, le centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares de l'Hôpital Necker, le centre de compétence Maladies Vasculaires Rares des HCL. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS sur le syndrome MCAP.

Le PNDS et la liste des actes et prestations associée sont téléchargeables sur le site de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	6
Méthode de travail	6
Rédaction du PNDS	6
Argumentaire	7
1 Recherche documentaire	7
1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	7
1.2 Autres sources	7
1.3 Stratégie de recherche	7
1.4 Critères de sélection des articles	8
2 Tableau des articles sélectionnés	8
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	24
Annexe 2. Liste des participants	25
Références bibliographiques	27

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	Hémimégalencéphalie
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
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

Préambule

Le PNDS sur le syndrome MCAP 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). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Rares « Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs » de l'InterRégion Est, le Centre de référence constitutif « Déficiences Intellectuelles de causes rares » du CHU de Dijon, le Centre de référence constitutif « Déficiences Intellectuelles de causes rares » de l'Hopital Necker-Enfants Malades, et le le Centre de compétence « Maladies Vasculaires Rares » des HCL. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé une première version du PNDS qui a été soumise à un groupe de relecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Le groupe de relecture a été sollicité par mail et a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a rédigé la version finale du PNDS. Des réunions par visioconférences ou physiques ont été organisées lorsque cela s'est avéré nécessaire.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.
Centre de référence Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs de l'Interrégion Est
Centre de référence Déficience Intellectuelle de Causes Rares
Centre de compétence Maladies Vasculaires Rares
Septembre 2021

Argumentaire

1 Recherche documentaire

1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

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

- Megalencephaly capillary malformation polymicrogyria syndrome (MCAP)
- Macrocephaly capillary malformation (M-CM);
- Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita (M-CMTC)

Il n'a pas été indiqué d'années limites, puisqu'il s'agit d'une pathologie rare, **mais la bibliographie antérieure à 2012, année de l'identification du gène *PIK3CA*, a été prise avec plus de réserve compte tenu des différents diagnostics différentiels.**

1.2 Autres sources

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

1.3 Stratégie de recherche

Compte tenu du nombre d'article limité disponible pour cette entité rare, il n'a pas été nécessaire de définir des mots clefs en plus du nom utilisé pour cette même entité lors de la recherche bibliographique.

Tableau. Stratégie de recherche documentaire

	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale
Megalencephaly Capillary malformation Polymicrogyria syndrome	33	33	28
Macrocephaly Capillary Malformation	14	14	5
Macrocephaly-Cutis Marmorata Telangiectatica Congenita	22	22	7

1.4 Critères de sélection des articles

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

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

2 Tableau des articles sélectionnés

Tableau 1. Recommandations de bonnes pratiques

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Scott et al. Arch Dis Child 2006;91:995-9. UK	Déterminer les situations pour lesquelles un dépistage des tumeurs de Wilms serait justifié	Oui	Oui	Non	Avis d'experts et synthèse de la littérature	La surveillance devrait être proposée aux enfants présentant un risque >5% de tumeur de Wilms. Dans ce cas, la surveillance doit être effectuée par échographie rénale tous les 3-4 mois. La surveillance devrait se poursuivre jusqu'à l'âge de 5 ans dans toutes les pathologies prédisposantes, à l'exception du syndrome de Beckwith-Wiedemann, du syndrome de Simpson-Golabi-Behmel et de certaines formes familiales de tumeurs de Wilms, où elle devrait se poursuivre jusqu'à l'âge de 7 ans.
Mirzaa et al. Am J Med Genet A. 2013;161A:2115-6. USA	Justifier le fait de rebaptiser le syndrome M-CMTC et M-CM en MCAP	Non	Oui	Non	Avis d'experts	Ce syndrome unique a été rebaptisé plusieurs fois, principalement en raison de l'évolution de la compréhension de ses caractéristiques distinctives. Initialement appelé macrocéphalie-cutis marmorata telangiectatica congenita (M-CMTC), le nom a ensuite été raccourci en "syndrome de macrocéphalie-cutis marmorata" (M-CM). Des experts en dermatologie, dysmorphologie et chirurgie vasculaire ont ensuite reconnu que le terme cutis marmorata était un erreur d'appellation car il s'agit de malformations capillaires simples, et ont proposé le terme de syndrome de "malformation macrocéphalie-capillaire". Mirzaa et al a ensuite cherché à intégrer la caractéristique la plus frappante

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

						de ce syndrome qui est la surcroissance cérébrale ou mégalencéphalie, qui est le plus souvent congénitale et progressive, malgré d'éventuelles interventions neurochirurgicales si nécessaire. La mégalencéphalie est une caractéristique spécifique observée dans un beaucoup plus petit groupe de syndromes que le groupe hétérogène de syndromes avec macrocéphalie.
Mirzaa et al, American Journal of Medical Genetics Part C 2013; 163C:122–130 USA	Décrire les différences entre le syndrome MCAP et MPPH	Oui	Oui	Non	Avis d'experts	Les syndromes mégalencéphalie-polymicrogyrie-polydactylie-hydrocéphalie (MPPH) et mégalencéphalie-malformation capillaire (MCAP) sont des troubles de la croissance cérébrale avec mégalencéphalie très reconnaissables et qui se chevauchent partiellement. Les deux syndromes sont caractérisés par une mégalencéphalie congénitale ou post-natale précoce, avec un risque élevé de ventriculomégalie progressive conduisant à une hydrocéphalie et une ectopie des amygdales cérébelleuses entraînant une malformation de Chiari, et des anomalies du cerveau cortical, en particulier la polymicrogyrie. Le syndrome MCAP est en particulier caractérisé par des malformations capillaires cutanées distinctes, une syndactylie des doigts ou des orteils, une polydactylie post-axiale, une dysplasie variable du tissu conjonctif et une légère surcroissance focale ou segmentaire du corps. Ce syndrome est secondaire à des mutations germinales postzygotiques, en mosaïque dans PIK3CA. Le syndrome MPPH en revanche, ne présente pas de manifestations vasculaires ou somatiques en dehors de la

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

						polydactylie post-axiale chez près de la moitié des patients. Ce syndrome est secondaire à des mutations germinales <i>de novo</i> dans PIK3R2 et AKT3 chez des individus atteints de MCAP. Ces 3 gènes sont membres de la voie critique de la phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), impliquée dans la croissance, la prolifération, la survie et l'apoptose des cellules.
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet A. 2015;167A:287-95. USA	Détermination des critères d'éligibilité pour les tests moléculaires et l'examen préliminaire des approches techniques des tests. Recommandations préliminaires pour une approche uniforme d'un évaluation clinique du PROS	Non	Oui Workshop de 2 jours au NIH, Bethesda, USA, Septembre 2013	Oui	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Le terme PROS pour PIK3CA-related overgrowth spectrum a été déterminé pour englober l'ensemble des entités cliniques connues et émergentes associées aux mutations somatiques PIK3CA. Les principales caractéristiques cliniques et les critères d'indication de test ont été proposés. Des recommandations préliminaires pour l'évaluation initiale et de suivi ont été déterminés, tant au niveau de l'hypercroissance, la prise en charge médicale et chirurgicale des anomalies tissulaires et vasculaires, ainsi que les thérapies pharmacologiques disponibles et en développement.
Mirzaa et al. Genereviews 2020 https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK153722/ USA	Recommandations de bonnes pratiques dans les syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA	Non	Non mentionné	Non mentionné	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Conseil de bilan initial, surveillance, prise en charge et traitement dans les syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA (PROS)

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

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Robertson et al., Clin Dymorphol. 2000;9:1-9. Australie	Description de l'histoire naturelle du syndrome M-CMTC chez cinq nouveaux patients, dont le plus âgé de 22 ans, et revue de la littérature, portant le nombre total à 28 patients, pour préciser le phénotype et la fréquence des manifestations cliniques.	Oui	Oui	Bibliographie antérieure	Diagnostic clinique	Ajout de quelques associations cliniques supplémentaires à celles décrites précédemment, notamment des anomalies de la croissance, des cheveux et des dents, des défauts de migration neuronale, luxation de hanche et stridor.
Francescini et al. Am. J. Med. Genet. 90:265-269, 2000. Italie	Revue des cas rapportés de M-CMTC et proposition de nouveaux critères diagnostiques	Non	Non mentionné	Bibliographie antérieure et rapport de 2 cas	Non mentionné	Une condition nécessaire pour le diagnostic de M-CMTC est la présence d'une macrocéphalie associée à au moins deux de ces signes reportés : macrosomie, cutis marmorata, angiome, polydactylie, syndactylie, asymétrie.
Lapunzina et al., Am J Med Genet A. 2004;130A:45-51. Espagne	Description de la fréquence des signes cliniques du syndrome M-CMTC chez six nouveaux patients, et revue de la littérature, portant le nombre total à 69 patients.	Oui	Oui	Bibliographie antérieure	Diagnostic clinique	Sur la base des résultats obtenus, les auteurs classent les signes en très fréquents (observés chez >75 %), fréquents (25 à 75 %) et moins fréquents (>25 %) du syndrome.
Kang et al. J Pediatr. 2015;167:957-62 USA	Revue des aspects diagnostiques des syndromes d'hypercroissance en lien avec des mutations somatiques de PIK3CA	Non	Non mentionné	Bibliographie antérieure	Non mentionnés	La reconnaissance de la nouvelle entité PROS, ainsi que l'accessibilité de tests génétiques, permet désormais de reconnaître et de confirmer le diagnostic de la maladie et de mieux anticiper les complications. Les progrès récents dans le séquençage permettent de mesurer systématiquement le niveau de mosaïsme somatique. La clé du traitement de la maladie réside dans la compréhension des causes moléculaires sous-jacentes.
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet C Semin	Description des caractéristiques cliniques et physiopathologiques des	Non	Non mentionné	Expérience d'experts et bibliographie	Non mentionnés	Les manifestations cliniques peuvent et atteindre une ou plusieurs lignées cellulaires (adipeuse, squelettique, musculaire, cérébrale, vasculaire ou lymphatique). Le

Tableau 2. Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Med Genet. 2016;172:402-421. USA	syndromes d'hypercroissance en mosaïque, dans le but d'identifier des stratégies de traitement et réduire ou prévenir les complications.					risque potentiel de tumorigenèse est à évaluer. Il existe un chevauchement phénotypique entre les différentes entités cliniques. Elles sont toutes associées à une morbidité importante avec des options thérapeutiques limitées autres que les thérapies symptomatiques et les chirurgies. Des molécules inhibitrices ciblant la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR sont en cours d'investigation clinique.

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

Tableau 3. Etudes cliniques						
Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Clayton-Smith et al. Clin Dysmorphol 1997;6:291-302 Royaume-Uni	Description d'un nouveau syndrome	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	9 patients	Description clinique	Analyse descriptive	Les 9 patients rapportés présentent un pattern similaire de caractéristiques cliniques incluant une macrocéphalie, un cutis marmorata telangiectasia congenita, une macrosomie, un angiome plan médio-facial, une hydrocéphalie progressive, un retard de développement, une asymétrie corporelle, des malformations artérioveineuses internes et une syndactylie. Ce pattern de signes est facilement reconnaissable qui sera nommé M-CMTC.
Moore et al. Am J Med Genet 1997;70:67-73 Etats-Unis	Description des caractéristiques cliniques de 13 patients avec des signes distinctifs cérébraux du M-CMTC	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	13 patients	Description clinique et radiologique	Analyse descriptive	Les auteurs s'interrogent sur une entité différente du M-CMTC compte tenu de l'existence d'un risque élevé d'anomalies neurologiques, notamment un retard de développement, une déficience intellectuelle, une mégalencéphalie et une hydrocéphalie.
Giuliano et al. Am J Med Genet A. 2004;126A:99-103. France	Extension du spectre Clinique du syndrome M-CM	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	7 patients	Description clinique et radiologique	Analyse descriptive	Description de sept nouveaux patients, dont deux présentent des manifestations cérébrales inhabituelles et une issue gave. Un patient avait une malformation cardiaque congénitale complexe et une dysplasie corticale généralisée et est décédé pendant la période néonatale. L'autre patient a présenté un accident vasculaire cérébral à l'âge de 14 ans, avec artériographie anormale, en faveur d'une vasculopathie généralisée.
Conway et al. Am J Med Genet A. 2007;143A:2981-3008. USA	Description de résultats de neuro-imagerie d'une nouvelle cohorte de patients atteints de syndrome M-CM	Faible Mutation <i>PIK3CA</i> non prouvée à cette période	17 patients atteints de syndrome M-CM	Description neurologique et neuroradiologique	Analyse descriptive avec comparaison de la littérature	Les anomalies de la substance blanche particulièrement visibles en T2 sont les résultats les plus fréquemment observés. Plus de la moitié des patients ont une hernie des amygdales cérébelleuses associée à une croissance cérébrale rapide et à un élargissement progressif de la fosse postérieure pendant la petite enfance. Dans quatre cas, les auteurs ont confirmé le caractère acquis de la hernie amygdalienne. Parallèlement, une ventriculomégalie souvent obstructive et des sinus veineux durs dilatés ont

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

						été observés en conjonction avec des espaces de Virchow-Robin proéminents chez des patients avec hernie amygdalienne cérébelleuse. Ces éléments suggèrent un processus dynamique au niveau de la fosse postérieure, potentiellement en raison d'une croissance rapide du cervelet. Les auteurs rapportent également de nombreuses anomalies de morphogenèse corticale, comprenant dysplasie corticale focale, polymicrogyrie principalement périsylvienne et insulaire, et surcroissance asymétrique cérébrale et/ou cérébelleuse. Il a également été observé une fréquence élevée de cavum septum pellucidum ou vergae, un épaississement du corps calleux, des gaines de nerf optique proéminentes et un cas unique de thrombose du sinus veineux. Un patient présentait un possible méningiome à l'âge de 5 ans, ce qui serait la deuxième observation dans la littérature.
Conway et al. J Neurosurg. 2007;106:296-301. USA	Rapporter la possibilité de séquelles neurologiques associées à une hernie des amygdales cérébelleuses et le caractère évolutif en lien avec une surcroissance cérébrale	Faible	3 patients	Suivi radiologique et chirurgical	Suivi de cas cliniques	Chez deux de ces patients, les auteurs documentent une surcroissance cérébrale postnatale qui a contribué à une descente récurrente des amygdales cérébelleuses et a compliqué le traitement chirurgical chez l'un des patients. Les auteurs abordent les problèmes neurochirurgicaux liés à ce syndrome en accordant une attention particulière à l'ectopie amygdalienne acquise et postulent que certains patients peuvent être à risque d'une hernie amygdalienne progressive et de symptômes neurologiques consécutifs dus à une surcroissance cérébelleuse. Des cas d'amygdales cérébelleuses ectopiques ont déjà été signalés dans des cas de M-CMTC, et ce phénomène pourrait être un événement secondaire associé à une surcroissance cérébrale plutôt que dû à une fosse postérieure congénitale de petite taille.
Wright et al. Arch Dermatol. 2009;145:287-93. USA	Meilleure description des anomalies cutanées du syndrome rebaptisé M-CM	Faible	12 patients	Description clinique	Etude descriptive	Aucun patient ne présente de cutis marmorata telangiectasique congénital, menant à proposer de rebaptiser le syndrome comme macrocéphalie-malformations capillaires
Martinez-Glez, Am J Med Genet A.	Proposition de modifications aux critères cliniques	Faible	13 patients	Description clinique et radiologique	Etude descriptive	Les auteurs rapportent les résultats de CGH-array, en l'absence de bases génétiques connues dans le syndrome M-CM. Ils proposent aussi l'inclusion de

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

2010;152A:3101-6 Espagne						l'hypertrophie/asymétrie corporelle et les signes de neuroimagerie dans les critères diagnostiques
Rivière et al. Nat Genet. 2012;44:934-40. USA	Identifier les bases moléculaires du syndrome MCAP et MPPH	Fort	3 familles index, autres individus faisant partie de la cohorte de réplication	Séquençage de l'exome, séquençage Sanger, séquençage profond ciblé.	Identification des mutations dans un même gène pour les différents patients	Identification des mutations germinales ou postzygotiques de novo dans trois gènes différents de la voie de la phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)-AKT : AKT3 et PIK3R2 chez 11 familles non apparentées atteintes de MPPH, de la PIK3CA essentiellement postzygotiques chez 23 personnes atteintes de MCAP et 1 personne atteinte de MPPH.
Mirzaa et al. Am J Med Genet A. 2012;158A:269-91 USA	Description des caractéristiques cliniques et de neuroimagerie des syndromes MCAP et MPPH	Modéré	42 patients atteints	Analyse clinique et radiologique	Analyse descriptive	Sur la base des anomalies vasculaires du développement (principalement des malformations capillaires), des anomalies des membres distaux (telles que la syndactylie et la polydactylie), des malformations du cerveau cortical (plus spécifiquement la polymicrogyrie) et une dysplasie variable du tissu conjonctif, les auteurs proposent des critères diagnostiques pour différencier le syndrome MCAP du syndrome MPPH, deux syndromes avec megalencéphalie.
Mirzaa et al. Nat Genet. 2014;46:510-515. USA	Identification d'un nouveau gène responsable du syndrome MPPH	Fort	3 cas index, 12 individus faisant partie de la cohorte de réplication	Séquençage de l'exome et séquençage Sanger	Identification des mutations dans un même gène pour les différents patients	Identification de mutations du gène CCND2 chez les patients MPPH sans mutation PIK3CA, AKT3 et PIK3R2
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet A. 2014;164A:1713-33 USA	Affiner la compréhension du spectre clinique et de l'histoire naturelle des phénotypes liés à PIK3CA	Modéré	35 patients avec hypertrophie segmentaire liée à PIK3CA	Description clinique, radiologique et moléculaire	Fréquence des signes cliniques, description de nouveaux signes cliniques	Les données phénotypiques montrent que ces entités pathologiques décrites précédemment se chevauchent considérablement et représentent finalement un spectre clinique. Bien que ce spectre recoupe celui du syndrome de Proteus, il peut être distingué par l'absence de naevus de tissu conjonctif cérébral dans les syndromes liés à <i>PIK3CA</i> et une histoire naturelle distincte. Des malformations vasculaires ont été constatées chez 43% des patients et des naevus épidermiques chez 11% des patients. Contrairement au syndrome de Protée, 89 % des patients <i>PIK3CA</i> présentaient une hypertrophie congénitale, et chez 100%, cette hypercroissance était asymétrique et disproportionnée. La progression postnatale était faible chez la plupart des patients, tandis que chez d'autres, elle était sévère et progressive, nécessitant de multiples interventions.

Argumentaire PNDs Syndrome MCAP

Tapper et al. PLoS One. 2014;9:e86940.	Description du chevauchement clinique et radiologique entre différentes entités avec mégalencéphalie	Modéré	3 patients avec mégalencéphalie ayant bénéficié d'un séquençage en profondeur	Séquençage de l'exome profond	Stratégie moléculaire	Trois patients atteints de mégalencéphalie ont bénéficié d'un séquençage de l'exome profond qui a identifié une mutation de PIK3CA dans deux cas et une mutation de PIK3R2 dans le troisième cas. Le patient présentant la mutation PIK3R2, considérée comme responsable de la MPPH, présentait une hétérotopie marquée de la bande bifrontale, qui est une caractéristique de la MCAP. Ces résultats suggèrent que le chevauchement entre la MCAP et la MPPH pourrait être plus important que ne le suggèrent les études disponibles avant la confirmation moléculaire. La mutation PIK3CA chez l'un de nos patients n'avait pas pu être détectée à l'aide d'une analyse standard de l'exome, car la mutation a été observée à une faible fréquence. Des stratégies bio-informatiques ont été mises en place pour rechercher des mutations causales avec faible niveau de lecture.
Parker et al. Lancet. 2015;385 Suppl 1:S77. UK	Etude de l'intérêt des inhibiteurs de mTOR à partir de fibroblastes dermiques de patients atteints	Modéré	Fibroblastes dermiques issus de patients présentant des mutations PIK3CA	Expériences après exposition d'Everolimus : ELISA, immunoblotting, tri cellulaire activé par fluorescence (FACS)	Bénéfice d'un inhibiteur de mTOR sur les cellules de patients atteints	Les résultats suggèrent que des inhibiteurs de mTOR pourraient être bénéfiques, mais ces inhibiteurs devront faire l'objet d'une évaluation formelle dans le cadre d'essais cliniques.
Jansen LA et al. Brain. 2015; 138:1613-28 USA	Démonstration de l'implication des gènes de la voie PIK3CA dans les anomalies de développement cérébral cortical	Fort	33 enfants qui ont subi une résection chirurgicale du cortex dysplasique pour le traitement de l'épilepsie réfractaire	Séquençage multiplex ciblé de 10 gènes de la voie PI3K/AKT sur le tissu cérébral	Identification de mutation en mosaïque dans des gènes de la voie PIK3CA	Identification de mutations activatrices en mosaïque de PIK3CA et AKT3 dans la mégalencéphalie dysplasique, l'hémimégale encéphalie et la dysplasie corticale focale de type lia ; d'une mutation germinale PTEN chez un homme atteint d'hémimégale encéphalie sans aucune autre manifestation du spectre PTEN. Les résultats identifient les mutations de la voie PI3K/AKT comme une cause importante de malformations cérébrales épileptogènes et établissent la mégalencéphalie, l'hémimégale encéphalie et la dysplasie corticale focale comme faisant partie d'un seul spectre pathogène.

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

Loconte et al. PLoS One. 2015;10:e0123092 Italie	Réponse thérapeutique à des inhibiteurs de PIK3CA in vitro	Modéré	Cellules d'1 patient avec syndrome MCAP et 2 avec FAO	Tests in vitro de 2 inhibiteurs de PIK3CA (wortmannin and LY294002)	Etude de la réponse thérapeutique	Les cellules des patients ont montré une activation constitutive de la voie PI3K/Akt. Le blocage pharmacologique de la PI3K a entraîné une réduction significative du taux de prolifération en culture, ce qui suggère que l'inhibition de la PI3K pourrait s'avérer bénéfique dans les futures thérapies pour les patients atteints de PROS.
Mirzaa G et al. JCI Insight. 2016 Jun 16;1:e87623 USA	Recherche d'une corrélation entre les caractéristiques moléculaires et les manifestations cliniques des PROS	Modéré	60/181 patients avec variant <i>PIK3CA</i>	NGS ciblé par 2 méthodes indépendantes en profondeur dans une cohorte de 241 échantillons provenant de 181 individus présentant une surcroissance cérébrale et/ou corporelle.	Etude de la corrélation entre le phénotype clinique et la gravité et la distribution des mutations	Des mutations de <i>PIK3CA</i> ont été identifiées chez 60 individus. Sur la base des caractéristiques cliniques et moléculaires, cette cohorte a été divisée en trois groupes distincts : (a) l'hypertrophie focale sévère due à des mutations activatrices (hotspot), (b) l'hypertrophie cérébrale et corporelle moins sévère due à des mutations moins activatrices, et (c) les phénotypes intermédiaires avec des mutations à activation intermédiaire. Seize des 29 mutations <i>PIK3CA</i> étaient nouvelles. Des mutations <i>PIK3CA</i> constitutionnelles ont été identifiées chez 10 patients. Les auteurs concluent que leurs données moléculaires, combinées à une revue de la littérature, montrent que les hypertrophies liées à <i>PIK3CA</i> comprennent un spectre de gravité qui sont en corrélation avec la distribution des mutations.
Segal et al. J Neurosurg Pediatr. 2016;18:79-82. USA	Description d'un patient avec syndrome MCAP et syringomyélie	Faible	Un patient MCAP	Description clinique	Description clinique	Un garçon de 3 ans atteint du syndrome MCAP s'est présenté avec une faiblesse de la jambe droite pendant plusieurs mois, avec aggravation de la scoliose et de l'épilepsie. Une IRM cérébrale a mis en évidence une malformation de Chiari I et une syringomyélie massivement dilatée s'étendant de C-2 au cône médullaire. Le patient a subi une craniectomie suboccipitale urgente avec des laminectomies C1-3 pour soulager l'obstruction de l'écoulement du LCR avec une amélioration clinique significative. La chirurgie a été compliquée par une hémorragie due à des malformations vasculaires intracrâniennes. Cette complication n'avait jamais été rapportée dans le syndrome MCAP et doit être envisagée chez tout patient MCAP affecté présentant un déclin neurologique progressif, même si les résultats précédents de l'imagerie de la colonne vertébrale étaient normaux. Les

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

						complications chirurgicales dues à l'hémorragie doivent également être envisagées dans cette malformation cérébrale vasculaire.
Chang et al. J Mol Diagn. 2017;19:613-624. USA	Validation d'un panel de séquençage de nouvelle génération ciblant les gènes associés au PROS	Modéré	50 cas dont 2 cas prénatal	Séquençage par panel des gènes PIK3CA, PIK3R2, AKT1	Nombre de patient avec mutation dans l'un des 3 gènes, % de cellules mutées suivant les tissus, corrélation génotype-phénotype	Un variant pathogène du gène PIK3CA, PIK3R2 ou AKT1 a été identifié dans 28 des 50 cas avec des fréquences alléliques des variants allant de 1% à 49%. Ces variants n'étaient présents que dans les tissus atteints que dans la plupart des cas. La culture cellulaire in vitro a montré un enrichissement significatif des cellules mutées, suggérant que ces variants apportent des avantages de croissance aux cellules mutées. L'analyse de corrélation phénotype-génotype a montré des points chauds dans PIK3CA plus préférentiellement associés au phénotype CLOVES ou MCAP.
Peterman et al. J Am Acad Dermatol. 2017;77:874-878. USA	Evaluer la fréquence de la tumeur de Wilms chez les patients avec syndrome M-CM	Faible	17 patients avec syndrome M-CM	Etude rétrospective des patients enregistrés dans la base de données du Vascular Anomalies Center à Boston	Etude de la fréquence des tumeurs de Wilms dans une population de patients	Aucun cas de tumeur de Wilms a été retrouvé dans les syndromes M-CM de la cohorte. Deux cas auraient été rapportés dans la littérature (Voir Lapuzina 2004 et Wright 2009, avant identification des bases moléculaires).
Kuentz et al. Genet Med. 2017;19:989-997. France	Etude du rendement diagnostique du séquençage du gène PIK3CA dans les suspicions de PROS.	Modéré	Prélèvements de 162 patients adressés au laboratoire expert du CHU de Dijon pour diagnostic moléculaire de syndrome PROS	Séquençage haut débit profond ciblé sur l'étude de PIK3CA dans différents tissus	Etude du rendement diagnostique en fonction du phénotype et du tissu testé	Nous avons identifié des mutations pathogènes chez 67% (108/162) des patients, avec des niveaux d'allèles mutants aussi faible que 1%. Le rendement diagnostique était plus élevé (74%) dans les formes plus étendues que dans les atteintes très localisées (35,5 % ; $p=9,03 \times 10^{-5}$). 40 mutations différentes ont été identifiées, et les mutations identifiées en cancérologie sont plus fréquemment chez les patients sans hypercroissance cérébrale (51%) que chez ceux avec une hypercroissance cérébrale (15% ; $p=0,00055$). Les taux d'allèles mutés étaient plus élevés dans la peau et les tissus atteints que dans les échantillons de sang et les écouvillonnages buccaux ($p=3,9 \times 10^{-25}$), quel que soit le phénotype.
McDernott et al, Clin Genet.	Etude de 6 patients atteints du	Faible	5 patients atteints du	Description clinique	Analyse descriptive	Cinq patients avec syndrome MCAP ont présenté une hypoglycémie, néonatale pour certains. Les auteurs

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

2018;93:687–692 UK	syndrome MCAP ou MPPH qui ont développé une hypoglycémie clinique significative		syndrome MCAP			recommandent de surveiller la glycémie et d'orienter vers un endocrinologue si une hypoglycémie est détectée chez les patients avec hémihypertrophie.
Venot et al. Nature. 2018;558:540-546 France	Etude de l'efficacité du BYL719, inhibiteur de PIK3CA, dans l'amélioration du phénotype clinique des patients PROS	Modéré	19 patients PROS présentant un risque vital ou une chirurgie mutilante programmée (2 patients MCAP rapportés)	Prescription sous ATU de BYL719 pendant 3 mois à la dose de 250 mg/j chez les adultes et 50 mg/j chez les enfants	Mesure de la circonférence de la zone atteinte cible avant et après 3 mois de traitement, photographies des lésions cutanées, étude de la consommation des antalgiques, de la fatigue, des saignements, du traitement par héparine, de la scoliose, des fonctions cognitives et comportementales.	Le médicament a amélioré les symptômes de la maladie chez tous les patients. Les tumeurs vasculaires ont diminué, l'insuffisance cardiaque congestive s'est améliorée, l'hémihypertrophie a diminué et les scolioses ont été atténuées, la consommation des antalgiques a été diminuée, la sensation de fatigue a été réduite, les saignements ont diminué, et parfois le traitement par héparine arrêté, les fonctions cognitives et comportementales semblent d'être améliorées. Le traitement n'a été associé à des effets secondaires importants.
Ranieri et al. Neurogenetics. 2018;19:77-91. USA	Evaluation des effets du blocage de la voie en amont de mTOR sur les cellules dérivées des patients PROS en utilisant l'ARQ 092, inhibiteur puissant d'AKT	Modéré	Cellules de 6 patients PROS, 4 MCAP, 1 CLOVES, 1 hémihyperplasie lipomatose multiple	Evaluation du statut de phosphorylation d'AKT et ses cibles en aval, évaluation de l'effet anti-prolifératif d'ARQ092 comparativement à celui d'autres inhibiteurs	Etude du bénéfice de l'inhibition d'AKT sur les cellules de patients	Il a été observé que les patients PROS bénéficient plus de l'inhibition d'AKT que de mTOR, ce qui a entraîné le développement d'essai clinique avec ARQ092 chez les patients PROS.
Keppler-Noreuil et al. Am J Med Genet C Semin	Identification des facteurs de risques thrombotiques dans	Modéré	22 patients avec syndrome de Protée et	Etude pilote prospective d'évaluations	Etude des facteurs de risques de la thrombose	Les échographies doppler et les angiographies/vénographies par résonance magnétique ont permis d'identifier des malformations vasculaires dans le PS et le

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

Med Genet. 2019 ;181:571-581. USA	le PROS et le syndrome de Protée		10 patients avec PROS	cliniques et de laboratoire dans le but d'identifier les facteurs de risque potentiels de thrombose, avec réalisation d'échographies doppler et d'IRM vasculaire, étude des D-Dimères et de marqueurs endothéliaux		PROS qui n'ont pas été identifiées à l'examen clinique. Des D-dimères anormaux sont apparus chez la moitié des individus, beaucoup ayant des malformations vasculaires, mais pas de thromboses. Les marqueurs endothéliaux vasculaires solubles étaient significativement plus élevés chez les patients PS/PROS que chez les témoins. Cependant, aucun facteur unique n'a été identifié pour expliquer le risque de thrombose. La prédisposition à la thrombose est probablement multifactorielle avec des facteurs de risque comprenant la stase chronique au sein des malformations vasculaires, la stase due à une mobilité réduite (par exemple, après une chirurgie), une diminution des protéines anticoagulantes et les effets des variants AKT1 et PIK3CA sur l'endothélium vasculaire.
Parker et al. Genet Med. 2019;21:1189-1198. USA, UK, France	Etude de la sécurité et de l'efficacité du sirolimus, un inhibiteur de mTOR, chez les patients atteints de PROS	Modéré	39 PROS avec mutation PIK3CA prouvée, inclus dans 3 centres référents d'inclusion (Bethesda, Cambridge, Dijon)	Etude clinique, par imagerie (DXA et IRM volumétrique), de la qualité de vie avant traitement, pendant 6 mois de suivi sans traitement et après 6 mois de traitement, étude des effets secondaires tout au long du traitement	Evaluation des effets secondaires potentiellement liés au traitement ; évaluation de la réduction du volume dans les zones cibles et de l'amélioration de la qualité de vie.	Trente participants ont terminé les 6 mois de traitement. Le sirolimus a entraîné une réduction du volume total des tissus de -7,2% sur les sites affectés, mais pas sur les sites non affectés (+1,7%) sur 23 patients évaluable. 28/39 (72%) participants ont subi ≥1 événement indésirable lié au sirolimus, dont 37% étaient de grade 3 ou 4. 7/39 (18%) participants ont arrêté l'étude en lien avec un effet secondaire du traitement. Cette étude suggère que le sirolimus à faible dose peut réduire modestement la surcroissance, mais met en garde contre le fait que les effets secondaires sont significatifs, ce qui nécessite une évaluation du rapport bénéfice-risque individualisé.
Lalonde et al. Mol Genet Genomic Med. 2019;7:e536. Allemagne	Expérience de diagnostic moléculaire dans le PROS	Modéré	80 patients évalués pour suspicion de PROS	Séquençage en profondeur d'un panel de 8 gènes	Taux de diagnostic positif moléculaire	Le rendement diagnostique était de 45%, avec une forte influence du tissu à l'étude et du phénotype. 3 diagnostics prénatals ont été réalisés, un variant pathogène a été identifié dans 2 cas sur 3 sur liquide amniotique, mais pour un 3ème patient, il a été seulement identifié dans les tissus post-nataux.
Davis et al., Am J Med Genet	Décrire les manifestations	Modéré	11 patients avec un	Description endocrinologique	Analyse descriptive	Onze patients ont un déficit en GH confirmé. Sept d'entre eux ont eu des réponses insuffisantes au test de stimulation

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

Part A. 2020;182:162-168 Etats-Unis	endocrinologiques des patients MCAP, et en particulier le déficit en GH		syndrome MCAP et un déficit en GH, dont 9 avec une variation <i>PIK3CA</i> prouvée			à la GH et cinq ont été traité par GH. D'autres endocrinopathies ont été retrouvées chez 7/11 patients. L'étude indique qu'un déficit en GH et autres endocrinopathies doit être recherché chez les patients MCAP avec hypoglycémies et/ou un retard de croissance postnatal. Un traitement du déficit en GH doit être considéré au cas par cas.
Park et al. Orphanet J Rare Dis. 2020; 15:205 Corée du Sud	Etude de 12 patients atteints du syndrome MCAP avec étude descriptive	Modéré	12 patients coréens avec syndrome MCAP et porteurs d'une variation pathogène <i>PIK3CA</i>	Description clinique et radiologique	Analyse descriptive	L'âge moyen des patients est de 7,6 ans. Les principales manifestations cliniques retrouvées dans cette cohorte sont : macrocéphalie (92 %), malformations vasculaires cutanées (83 %), hypertrophie segmentaire (100 %), mégalencéphalie ou hémimégalencéphalie (100 %), malformation de Chiari (91 %). Un retard de développement est retrouvé chez 42 %, et une polymicrogyrie chez 18 %. Tous les patients présentent une variation pathogène ou probablement pathogène dans le gène <i>PIK3CA</i> . La fraction allélique est de 6,3 à 35,3 % mais il n'a pas été retrouvé de corrélation entre la fraction allélique et la sévérité des anomalies associées.
Garde et al. Clin Genet. 2021 ; 99:650-661 France	Etude clinique et radiologique de 33 patients avec syndrome MCAP et mutation <i>PIK3CA</i>	Modéré	33 patients français avec syndrome MCAP et mutation <i>PIK3CA</i> en mosaïque	Description clinique et radiologique	Analyse descriptive dans le but d'identifier des critères d'évaluation en prévision de l'arrivée des essais thérapeutiques	Les 33 patients comprenaient 21 femmes, 12 hommes, avec un âge médian de 9,9 ans. Les principales caractéristiques cliniques étaient une macrocéphalie à la naissance (20/31), une macrocéphalie postnatale (31/32), une asymétrie corporelle/faciale (21/33), des malformations capillaires cutanées (naevus flammeus 28/33, cutis marmorata 17/33). Une déficience intellectuelle était présente chez 15 patients. Parmi les 21 patients avec IRM réévaluée, les résultats étaient les suivants : mégalencéphalie (20/21), épaississement du corps calleux (16/21), malformation de Chiari (12/21), ventriculomégalie/hydrocéphalie (10/21), asymétrie cérébrale (6/21) et polymicrogyrie (2/21). En tenant compte de l'hétérogénéité phénotypique des patients MCAP, dans le contexte des essais cliniques émergents, nous suggérons que les patients soient évalués sur la base de la principale expression neurocognitive de chaque patient.
Alamar et al. Childs Nerv Syst.	Description de patients et revue de	Modéré	4 patients espagnols et	Revue de dossiers	Analyse des dossiers et de la	Parmi les patients traités par dérivation ventriculo-péritonéale, l'un d'entre eux a nécessité une révision

Argumentaire PNDIS Syndrome MCAP

2021;37:2441-2449. Espagne	la littérature afin d'évaluer le traitement optimal de l'hydrocéphalie associée au syndrome MCAP.		revue de la littérature		littérature pour synthèse des causes à l'origine de l'hydrocéphalie et des différents types de traitements proposés.	chirurgicale de la dérivation. Les patients traités par troisième ventriculostomie endoscopique ont vu leur symptomatologie s'améliorer et n'ont présenté aucune complication liée à l'hydrocéphalie après cette chirurgie. Cette intervention semble être à faible taux de complications, et serait recommandée.
-------------------------------	---	--	-------------------------	--	--	---

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet : PubMed
Période de recherche	Non limitée
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	MCAP syndrome ; M-CM syndrome ; M-CMTC syndrome
Nombre d'études recensées	69
Nombre d'études retenues dans la bibliographie finale	40

Critères de sélection des articles

Voir 1.4

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr. Laurence Olivier-Faivre, Centre de référence "Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs" de l'Inter région Est, 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
- Dr. 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, Pédiopsychiatre, Hôpital Le Vinatier, Lyon
- Pr. Federico 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 Le Boulanger, 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.

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physiques du groupe de rédaction les 15/04/2020, 30/09/2020 et 15/11/2020 et différents échanges par mail.

Envoi par mail au groupe de relecture le 28/03/2021, dernière relance 07/09/2021. Validation par mail de la dernière version le 21/09/2021.

Finalisation du document pour envoi à la HAS le 27/09/2021.

Références bibliographiques

1. 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.
2. 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.
3. 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
4. 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.
5. 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.
6. 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
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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, Edery P, Chehadeh SE, Francannet C, Geneviève D, Goldenberg A, Haye D, Isidor B, Jacquemont ML, Khau Van Kien P, Lacombe D, Martin L, Martinovic J, Maruani A, Mathieu-Dramard M, Mazereeuw-Hautier J, Michot C, Mignot C, Miquel J, Morice-Picard F, Petit F, Phan A, Rossi M, Touraine R, Verloes A, Vincent M, Vincent-Delorme C, Whalen S, Willems M, Marle N, Lehalle D, Thevenon J, Thauvin-Robinet C, Hadj-Rabia S, Faivre L, Vabres P, Rivière JB. Molecular diagnosis of PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS) in 162 patients and recommendations for genetic testing. *Genet Med.* 2017;19:989-997.
 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, Steinrath 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, Boccuto 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.