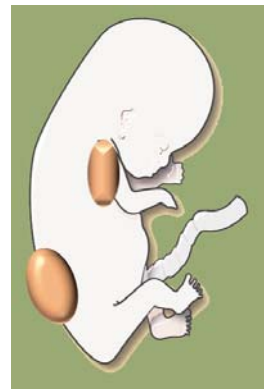


> Les syndromes de surcroissance sont un groupe de pathologies caractérisées par une croissance excessive généralisée ou segmentaire. Les syndromes de surcroissance segmentaires sont principalement dus à des anomalies génétiques apparaissant durant l'embryogenèse et aboutissant à un mosaïcisme. Le nombre de patients atteints d'un syndrome de surcroissance avec une mutation identifiée a fortement augmenté grâce à des avancées récentes en génétique moléculaire, en utilisant le séquençage de nouvelle génération (NGS). Cette revue détaille les différents syndromes de surcroissance segmentaire ainsi que les voies moléculaires impliquées et les options thérapeutiques envisageables. <

Les syndromes de surcroissance segmentaire et les stratégies thérapeutiques

Quitterie Venot¹, Guillaume Canaud¹⁻³



¹Inserm U1151, Institut Necker Enfants Malades, 75015 Paris, France.

²Service d'Hypercroissance Pathologique, Hôpital Necker-Enfants Malades, AP-HP, 149 rue de Sèvres, 75015 Paris, France.

³Université de Paris, Paris, France.

guillaume.canaud@inserm.fr

La régulation de la croissance tissulaire

La croissance d'un individu est un phénomène extrêmement complexe qui nécessite d'être finement régulé. Elle peut être influencée par de nombreux facteurs tels que l'environnement ou les déterminants génétiques.

Au niveau des tissus, la croissance est régulée par des hormones et des facteurs de croissance qui vont activer, à la membrane des cellules, des voies de signalisation intracellulaire [1]. La croissance peut se décomposer en plusieurs étapes. Tout d'abord, un effecteur moléculaire est produit (souvent une hormone ou un facteur de croissance) et libéré. Celui-ci va ensuite se lier à son récepteur spécifique à la surface cellulaire et déclencher la production de seconds messagers qui vont activer une cascade de signalisation permettant la transmission de l'information dans le noyau. Enfin, les différentes protéines permettant la régulation des voies de différenciation, de croissance et de prolifération cellulaire sont produites.

Mosaïcisme et surcroissance

Les syndromes de surcroissance segmentaire sont liés à un phénomène appelé mosaïcisme segmentaire. Celui-ci

se produit lorsqu'une cellule acquiert une mutation durant l'embryogenèse, après la fécondation, qui va affecter la régulation de la croissance tissulaire [2]. Les cellules, présentant ou non la mutation, continuent de se diviser durant le développement de l'embryon afin de former les différents organes et tissus de l'organisme. Ce phénomène aboutira à la formation d'un individu possédant deux populations cellulaires génétiquement distinctes, chez lequel la pathologie liée à la mutation n'affectera que certaines parties du corps (Figure 1). Ce mécanisme est appelé mosaïcisme segmentaire de type 1 [3]. Il existe un second type de mosaïcisme segmentaire. Le mosaïcisme segmentaire de type 2 correspond, lui, à un organisme portant une mutation post-zygotique, secondaire à un allèle muté hérité d'un parent hétérozygote. Il en résulte un individu présentant une mutation bi-allélique dans un certain nombre de cellules (Figure 1). Si la mutation hétérozygote est à l'origine d'une pathologie, le mosaïcisme segmentaire entraînera alors une aggravation localisée des symptômes.

La surcroissance peut être due soit à un accroissement de la taille des cellules (ou hypertrophie cellulaire), soit à une augmentation de la prolifération cellulaire (ou hyperplasie). La gravité des symptômes dépend en fait du gène qui porte la mutation et de son importance dans les voies de signalisation impliquées dans la régulation de la croissance, de la survie et/ou de la prolifération cellulaires. Les atteintes cliniques dépendent donc de l'impact de la mutation sur la fonction de la protéine atteinte, mais aussi de la localisation et de la temporalité de l'apparition post-zygotique de cette mutation : plus la mutation apparaît tardivement au cours de l'embryogénèse, plus le niveau de mosaïcisme sera faible, mais cela n'est pas toujours corrélé à la gravité du phénotype.

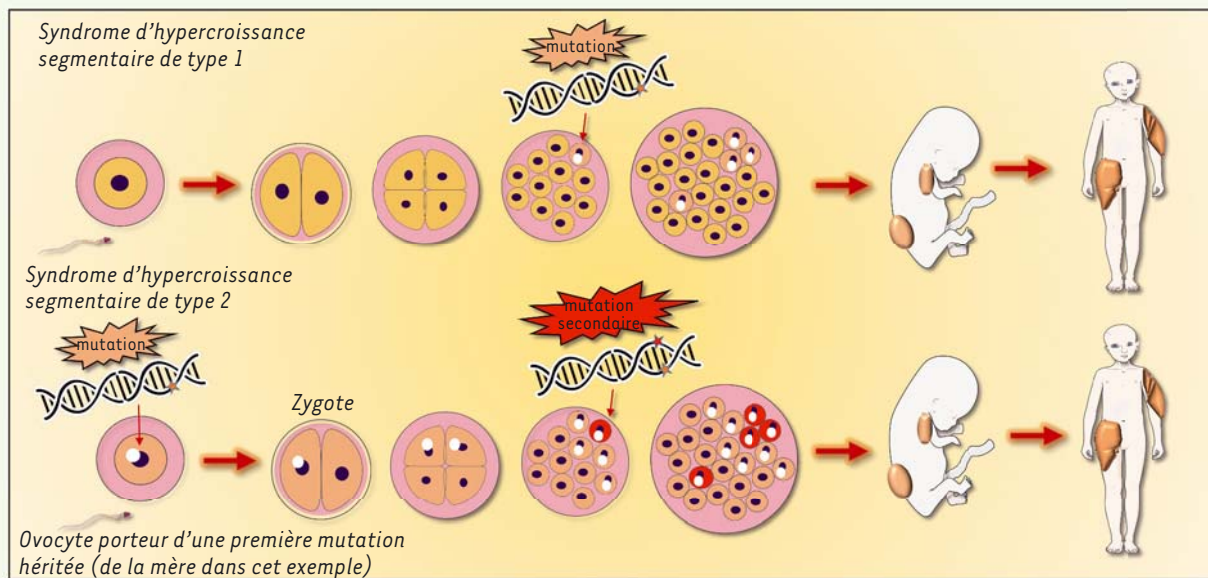


Figure 1. Mécanismes aboutissant au syndrome d'hypercroissance segmentaire. Le mosaïcisme peut avoir comme origine de deux mécanismes. Le mosaïcisme segmentaire de type 1 est issu d'une mutation qui survient pendant le développement embryonnaire dans une cellule et qui se transmet à la lignée cellulaire issue de cette cellule mère. Le mosaïcisme segmentaire de type 2 provient d'une mutation post-zygotique secondaire à un allèle muté hérité d'un parent hétérozygote (d'un spermatozoïde ou d'un ovocyte porteur de la première mutation).

Les récentes avancées technologiques dans le domaine du séquençage de génome entier ont permis le développement de nouveaux outils et techniques qui permettent dorénavant d'étudier le mosaïcisme dans de nombreux tissus avec plus de précision. Le diagnostic et la détection de mutations n'affectant que certaines cellules de l'organisme peut s'avérer particulièrement difficile. Une mutation peut également ne pas être retrouvée dans les échantillons sanguins qui sont traditionnellement utilisés dans les méthodes de séquençage. Les techniques plus récentes, comme le séquençage de nouvelle génération (NGS, ou séquençage haut débit) ou le séquençage de cellule unique, permettent désormais de détecter des niveaux de mosaïcisme très faibles, jusqu'à 1 %, et un certain nombre de gènes et de voies de signalisation impliqués dans les syndromes de surcroissance segmentaire ont ainsi pu être identifiés.

La voie des PI3-kinases

La voie de signalisation des PI3-kinases (phosphoinositide 3-kinases, PI3K) est une des principales voies qui participe à la régulation de la croissance cellulaire. Ces kinases transmettent les signaux provenant de nombreux récepteurs exprimés par la cellule, comme les récepteurs à tyrosine kinase (RTK) ou les récepteurs couplés aux protéines G (GPCR).

Les PI3-kinases constituent une vaste famille d'enzymes qui ont pour rôle la phosphorylation des phospholipides membranaires, ou phosphoinositides, au niveau de l'inositol. Chez l'homme, la famille des PI3-kinases est composée de huit membres qui sont regroupés en

trois classes selon leur structure, leur régulation et leur substrat : la classe I (composées de deux sous-familles Ia et Ib), la classe II et la classe III.

La première PI3-Kinase qui a été identifiée il y a plus de 30 ans par L. Cantley et ses collaborateurs, est la PI3-Kinase de classe Ia [4]. Elle est activée par l'insuline et d'autres facteurs de croissance. Elle catalyse la conversion du phosphatidylinositol (3,4)-bisphosphate (PIP2) en phosphatidylinositol (3,4,5)-triphosphate (PIP3). Les niveaux de ces seconds messagers lipidiques sont, en fait, strictement contrôlés par un équilibre établi entre les PI3-kinases, qui les synthétisent, et les phosphatases, qui les hydrolysent de façon spécifique [5] (→).

(→) Voir la Synthèse de J. Viaud et B. Payastre, m/s n° 11, novembre 2015, page 996

L'un des principaux régulateurs négatifs de cette voie est la phosphatase PTEN (*phosphatase and TENSin homolog*) qui déphosphoryle le PIP3.

Le PIP3 joue un rôle important dans la signalisation cellulaire. Il permet le recrutement à la membrane de la cellule de nombreuses protéines, toutes présentant un motif particulier : le domaine PH (*Pleckstrin homology*). Parmi ces protéines, l'une des plus étudiées est la sérine/thréonine kinase AKT (ou protéine kinase B). La liaison d'AKT au PIP3 entraîne la phosphorylation au niveau de la thréonine en position 308 (Thr308) de la protéine par une autre kinase, la *phosphatidylinositol*



3-dependent kinase 1 (PDK1), puis la phosphorylation sur la sérine en position 473 (Ser473) par mTORC2 (*mechanistic target of rapamycin complex 2*). Ainsi activée, AKT favorise la prolifération, la taille et la survie de la cellule, notamment *via* mTOR. L'importance de cette signalisation est soulignée par le fait que des mutations activatrices de gènes impliqués dans cette voie, sont responsables de nombreuses pathologies humaines. De telles altérations sont en effet retrouvées dans de multiples cancers (25 à 40 % des cancers du sein, 30 % des cancers colorectaux). Certaines de ces mutations ont été identifiées, en 2012, dans des cas d'hypertrophie segmentaire non cancéreuse. Ces mutations apparaissent à un stade post-zygotique, durant le développement embryonnaire, et sont à l'origine de syndromes dits en mosaïque.

Les syndromes de surcroissance liés au gène *PIK3CA*

Dans la plupart des cas où une mutation a été identifiée, les syndromes de surcroissance segmentaires sont liés à des mutations affectant des gènes codant différents acteurs de la voie PI3K-AKT-mTOR (Figure 2). Il est probable que des mutations germinales fortement activatrices de ces gènes soient majoritairement létales ; il n'existe en effet que de très rares cas répertoriés de mutations activatrices germinales touchant les gènes *PIK3CA* et *AKT1* [6]

Lors d'une conférence de consensus organisé par les *National Institutes of Health* (NIH) en 2014, les syndromes de surcroissance associés à des mutations du gène *PIK3CA* ont été regroupés dans une entité appelée PROS (*PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum*) [7]. Au cours de cette conférence, l'étude de 35 patients présentant des syndromes d'hypertrophie et des activations mosaïques du gène *PIK3CA* a en effet permis de regrouper un large spectre de syndromes déjà cliniquement décrits dans cette entité. Sous le terme syndrome de PROS ont ainsi été rassemblées plusieurs pathologies : le FAO (*fibroadipose overgrowth*), la HHML (*hemihyperplasia-multiple lipomatosis*), la DMEG (*dysplastic megalencephaly*), le MCAP (*megalencephaly-capillary malformation*), le CLOVES (*congenital lipomatous asymmetric overgrowth of the trunk with lymphatic, capillary, venous, and combined-type vascular malformations, epidermal naevi, scoliosis/skeletal and spinal anomalies*, OMIM¹ #613089) et, plus récemment, le syndrome K-T (ou Klippel-Trenaunay, OMIM #149000) qui a été inclus en 2016. Il s'agit donc d'une entité regroupant des patients présentant des phénotypes très divers et de gravité extrêmement variable, allant d'une simple macrodactylie isolée aux symptômes plus sévères retrouvés chez les patients CLOVES (scoliose, malformations vasculaires, malformations lipomateuses, etc.), ce qui contribue à la difficulté du diagnostic. La variabilité de la gravité des symptômes retrouvés dans le syndrome de PROS ne semble pas dépendre du type de la mutation. Elle ne paraît pas non plus être corrélée au pourcentage de mosaïcisme des patients. Elle s'avère plutôt liée au contexte cellulaire et temporel dans lequel la mutation apparaît.

Le gène *PIK3CA*, localisé sur le chromosome 3 à la position q26.32, code la sous-unité catalytique p110 α de la PI3-kinase de classe Ia. Cette kinase est constituée de deux sous-unités : la sous-unité catalytique p110 (α , β , ou δ) et une sous-unité régulatrice, p85 α ou β , ou des variants appelés p50 α ou p55 β ou γ . La sous-unité p110 α comporte 5 domaines protéiques : le domaine adaptateur de liaison (domaine ABD), le domaine de liaison à la protéine Ras (domaine RBD), le domaine C2, le domaine hélicoïdal et le domaine kinase. Les interactions entre les domaines ABD, C2, hélicoïdal, kinase et les différents domaines de la sous-unité régulatrice permettent de moduler l'activité de la p110 α . Jusqu'à présent, une trentaine de mutations activatrices du gène *PIK3CA* ont été rapportées dans le syndrome de PROS. Elles sont disséminées sur toute la longueur du gène. On retrouve en particulier des mutations du glutamate 545 (Glu545), au niveau du domaine hélicoïdal, et de l'histidine 1047 (His1047), proche du site catalytique, qui sont part ailleurs des sites « hotspots » de mutations dans de nombreux cancers. Mais étonnement, les patients présentant un syndrome de PROS ne semblent pas être prédisposés à l'apparition de cancers. Ceci pourrait être dû à des différences de tissus affectés par la mutation dans les deux pathologies. En effet, les patients PROS sont particulièrement affectés au niveau de tissus issus de l'ectoderme (système nerveux, peau, etc.) et du mésoderme (muscle, derme, tissus adipeux, etc.) et on retrouve peu d'altérations génétiques dans les tissus issus de l'endoderme, qui sont eux principalement affectés par les cancers associés à des mutations de *PIK3CA*.

Jusqu'à récemment, il n'existait aucun modèle animal pour comprendre précisément la physiopathologie du syndrome de PROS. Plusieurs approches ont été suivies par différentes équipes afin de développer un modèle chez la souris. L'induction ubiquitaire de la mutation de *PIK3CA*, touchant l'histidine 1047 (H1047R) de la sous-unité p110 α , aux jours embryonnaires E9.5-10.5 entraîne la mort de l'animal *in utero* [8]. Son induction spécifique dans certains tissus ou feuilletts au cours de l'embryogenèse a été testée dans le mésoderme [9], dans les cellules endothéliales [9-11] et dans les cellules neurales [12], et les surexpressions qui en résultent ont permis de retrouver certains phénotypes du syndrome tels que des malformations vasculaires ou l'augmentation de la taille du cerveau. La mutation H1047R, induite de manière ubiquitaire ou sous tamoxifène, entraîne une augmentation de poids avec une organomégalie, une hypoglycémie, une augmentation générale de la vascularisation, ainsi qu'une mortalité précoce [13]. Ces différentes approches ont donc permis de

¹ Online Mendelian Inheritance in Man : base de données répertoriant les gènes et phénotypes associés.

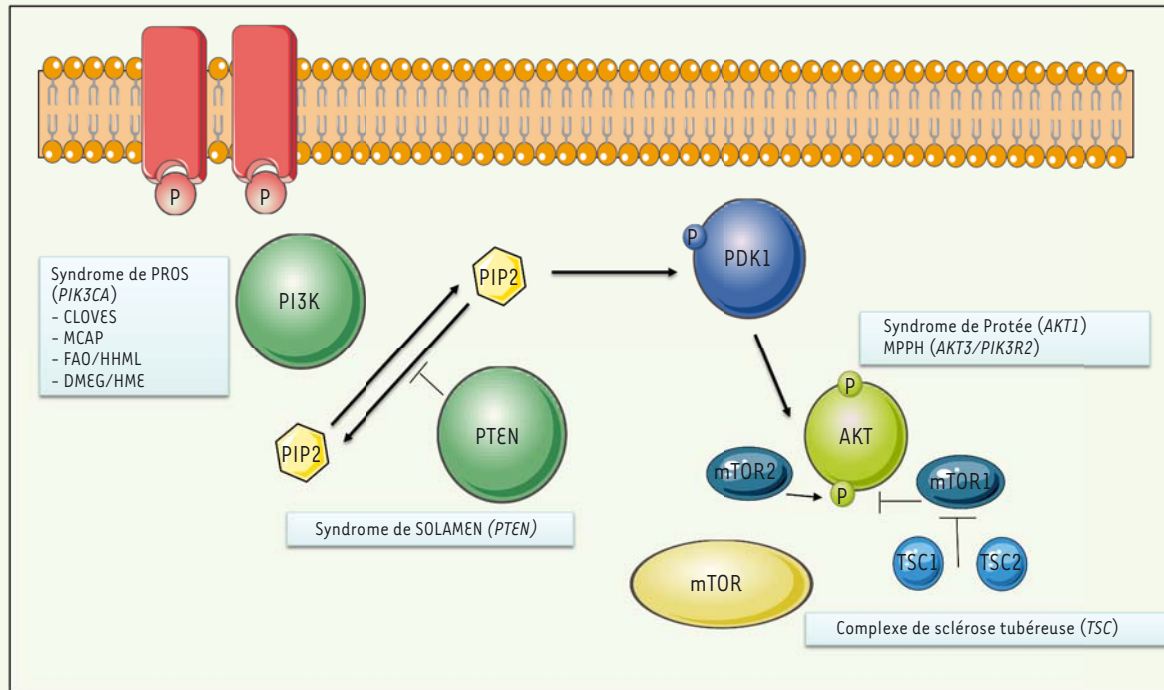


Figure 2. Les syndromes d'hypercroissance segmentaire liés à la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR. Des mutations activatrices dans les gènes des différents acteurs moléculaires de la voie de la PI3Kinase (*PIK3CA*, *PIKR2*, *PTEN*, *AKT1*, *AKT2* et *TSC*) peuvent entraîner des syndromes hypertrophiques. DMEG : *dysplastic megalencephaly* ; FAO : *fibroadipose overgrowth* ; HHML : *hemihyperplasia multiple lipomatosis* ; HME : *hemimegalencephaly* ; MCAP : *megalencephaly-capillary malformation* ; MPPH : *megalencephaly-polymicrosyría-polydactyly-hydrocephalus*.

reproduire une partie des lésions retrouvées chez les patients. Cependant aucune n'a modélisé l'ensemble des phénotypes observés. Dans notre équipe, nous avons utilisé un transgène codant la sous-unité p110 α constitutivement actif [14]. La transgénèse de souris avec cette construction entraîne une activation de la voie AKT/mTOR qui se révèle plus intense que celle due aux mutations retrouvées chez les patients. Ce modèle permet aussi une activation ubiquitaire du gène muté, après administration de tamoxifène. Ainsi, une dose élevée de tamoxifène (40 mg/kg) provoque une mort précoce et soudaine des souris dès 7 jours, comme cela avait été observé dans une étude précédente [13]. Cependant, une diminution de la dose (4 mg/kg) permet d'obtenir des souris qui développent la majorité des phénotypes observés chez les patients. Ces animaux présentent en effet de nombreuses anomalies d'organes, des malformations vasculaires et lymphatiques, des tumeurs localisées ainsi que des scolioses. Ce nouveau modèle murin présente donc des manifestations très similaires à celles observées chez les patients atteints du syndrome de PROS.

Les syndromes de surcroissance liés à la voie de signalisation PI3K

D'autres mutations touchant des gènes dont les produits participent à la voie de signalisation PI3K ont été identifiées dans des syndromes

de surcroissance segmentaires. Il s'agit de mutations perte de fonction de gènes suppresseur de tumeurs, comme *PTEN* (*phosphatase and tensin homologue*), *TSC* (*tuberous sclerosis*)1 (hamartine), et 2 (tubérine), ou des mutations gain de fonction de gènes codant des protéines impliquées dans la cascade de signalisation comme AKT et mTOR.

Les mutations perte de fonction

Il s'agit, notamment, de mutations inhibitrices du gène *PTEN*, un régulateur négatif de la voie PI3K. Ces mutations sont à l'origine d'une augmentation de la concentration de PIP3 et provoquent une activation de la voie AKT/mTOR. Les syndromes qui en découlent, regroupés sous le terme de *PTEN hamartoma tumor syndrome* (PHTS) [12], sont le plus souvent le fait de mutations germinales, mais il existe aussi des formes mosaïques. C'est le cas pour le syndrome SOLAMEN (*segmental overgrowth, lipomatosis, arteriovenous malformation, and epidermal nevus*) qui correspond à un mosaïsme segmentaire de type 2 [13]. Le syndrome SOLAMEN est lié à une perte mosaïque secondaire de l'allèle fonctionnelle du gène *PTEN* chez des individus porteurs



d'une mutation germinale. Il est caractérisé par des hypertrophies localisées, des malformations artério-veineuses et lymphatiques, une macrocéphalie accompagnés de nævus². Il est corrélé à un risque accru de cancer du sein, de l'endomètre et colorectal.

Il existe également des patients atteints de sclérose tubéreuse de Bourneville (ou TSC pour *tuberous sclerosis complex*) sous des formes mosaïques. Cette pathologie est associée à des mutations des gènes *TSC1* ou *TSC2*, qui sont des régulateurs négatifs de mTOR. La sclérose tubéreuse de Bourneville est à l'origine de symptômes très variables : elle peut conduire à une épilepsie, à des signes autistiques, et à des tumeurs bénignes dans certains organes (notamment le rein, la peau, le cœur et le poumon). Chez certains patients, ce syndrome peut être aussi associé à des malformations vasculaires et des hypertrophies [15].

Les mutations gain de fonction

Des mutations activatrices touchant les gènes *PIK3R2*, *AKT1*, *AKT2*, *AKT3* et *CCND2* ont été identifiées dans certains syndromes de surcroissance segmentaire. Ainsi, l'activation somatique d'*AKT1* engendre le syndrome de Protée (OMIM #176920), qui est caractérisé par la présence asymétrique de lésions, notamment de nævus, de tumeurs lipomateuses et de malformations lymphovasculaires. Une hypercroissance asymétrique de certains tissus, comme les os, la graisse et les tissus connecteurs, est également observée. Ce syndrome est associé à un risque accru de cancers. Il n'existait pas de modèle animal spécifique du syndrome de Protée, mais l'activation d'*AKT1* dans les cellules des os et de l'épiderme ont récemment permis de retrouver certains des phénotypes des patients [16, 17]. L'équipe de Lindhurst *et al.* a développé deux modèles murins de ce syndrome [18] : un premier modèle transgénique, dans lequel la surexpression d'un allèle muté d'*AKT1* est induite par administration de tamoxifène chez la mère au jour embryonnaire E5,5 ; et un modèle dans lequel des chimères ont été générées en injectant des cellules souches embryonnaires mutées pour *AKT1* dans des embryons de souris sauvages. Ces deux modèles présentent tardivement (vers 12 mois) les mêmes phénotypes que les patients atteints du syndrome de Protée. Ils devraient donc permettre d'étudier les mécanismes physiopathologiques menant à ce syndrome et de tester de nouvelles options thérapeutiques. Les autres membres de la famille d'AKT (*AKT2* et *AKT3*) ont aussi été incriminés dans certains syndromes de surcroissance.

Des mutations d'autres gènes participant à la voie PIK3-AKT-mTOR ont été retrouvées, notamment des mutations touchant *PIK3R2* qui code la sous-unité régulatrice de PIK3, et *CCND2* qui code la cycline D2 [19-21], un régulateur du cycle cellulaire et de la prolifération [22], dont l'abondance est contrôlée par GSK-3β (*glycogen synthase kinase 3 β*), elle-même modulée par la voie PI3K-AKT. Ces mutations sont à l'origine du syndrome MPPH (*megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome* ; OMIM #603387, OMIM #615937, OMIM #615938)³.

² « grain de beauté ».

³ Le syndrome de mégalencéphalie-polymicrogyrie-polydactylie postaxiale-hydrocéphalie est caractérisé par une mégalencéphalie, une polymicrogyrie, une hydrocéphalie avec ou sans polydactylie. Il a été décrit chez six patients non apparentés. Les autres manifestations sont un déficit intellectuel ou un développement lent.

Les autres syndromes de surcroissance

Le syndrome de Beckwith–Wiedemann

Le syndrome de Beckwith–Wiedemann (ou BWS, OMIM #130650) est le syndrome de surcroissance ayant la plus haute prévalence avec environ 1 cas pour 13 000 naissances, mais son diagnostic est sans doute sous-estimé car les phénotypes qui lui sont associés sont très variables [23]. Les premiers cas ont été décrits dans les années 1960 par les médecins John Bruce Beckwith et Hans Rudolf Wiedemann. Il est caractérisé par une croissance excessive (une visceromégalie, une macroglossie, des défauts de la paroi abdominale, des zones hypertrophiées ainsi qu'une prédisposition tumorale). Les patients peuvent présenter des anomalies rénales, de l'hypoglycémie, des anomalies des oreilles, etc. Les causes génétiques de ce syndrome sont assez complexes. Elles peuvent être soit germinales, soit somatiques. Elles induisent la modification de l'expression ou de la fonction de gènes situés dans la région chromosomique 11p15, qui contient les gènes *IGF2* (*insulin-like growth factor 2*) et *CDKN1C* (*cyclin-dependent kinase inhibitor 1C*), et qui sont affectés chez certains patients. Dans la plupart des syndromes BWS de forme mosaïque, des défauts épigénétiques et une disomie uniparentale paternelle (lorsque tout ou un segment d'une paire chromosomique provient du père) touchant la région 11p15 du chromosome sont impliqués. Ces modifications entraînent une surexpression d'*IGF2* et une diminution l'expression de *CDKN1C* qui semblent contribuer aux phénotypes associés à ce syndrome. Dans un modèle murin, fondé sur la surexpression d'*IGF2*, la plupart des symptômes observés chez les patients sont retrouvés [24]. Dans les modèles d'inactivation de la fonction de *CDKN1C*, si des défauts de développement similaires à ceux que présentent les patients atteints du syndrome de BW (dysplasie rénale, fente palatine, hypertrophie placentaire, des défauts de la paroi abdominale, etc.) ont été observés, aucune hypercroissance post-natale n'a été obtenue [25-27]. Néanmoins, Tunster *et al.* ont récemment montré que les fœtus déficients pour *cdkn1* présentaient bien une hypercroissance, mais que celle-ci était perdue très rapidement après la naissance dans les larges portées (qui sont soumises à une restriction alimentaire due au nombre de souriceaux pour la mère) [28].

Le syndrome de Parkes-Weber

Le syndrome de Parkes-Weber (OMIM 608354) tient son nom du médecin qui l'a identifié pour la première fois en 1907 [29]. Il est lié à des mutations du gène *RASA1* [30] qui code la protéine *p120 Ras GTPase-activating*

protein (RasGAP), un régulateur négatif du proto-oncogène p21 Ras. Il est caractérisé par des malformations lymphatiques et vasculaires (varices, fistules intramusculaires artério-veineuses) et une hypercroissance des membres. Plusieurs modèles animaux ont été établis pour le syndrome de Parkes-Weber. Des souris surexprimant Ras-p120 reproduisent en partie les phénotypes de ce syndrome, notamment les malformations lymphatiques [31] et un modèle établi chez le rat [32] mime les principales caractéristiques observées chez les patients.

Le syndrome de Schimmelpenning-Feurestein-Mims

Le syndrome de Schimmelpenning-Feurestein-Mims (OMIM #163200) est lié à des mutations post-zygotiques touchant les gènes *HRAS*, *NRAS* ou *KRAS*. Il entraîne des asymétries osseuses des jambes, des tumeurs lipomateuses sous-cutanées, des hyperpigmentations de la peau, des atteintes neurologiques, etc.

Le syndrome ECCL(lipomatose encéphalo-crano-cutanée)

Cette maladie (OMIM#613001) est due à une mutation post-zygotique du gène *FGFR1* (*fibroblast growth factor receptor 1*) situé sur le chromosome 8. Ce syndrome est caractérisé par des atteintes localisées sur le visage et le crâne, avec, en particulier, des lésions oculaires, des lésions du derme et la présence de tumeurs lipomateuses.

Les traitements

Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique pour ces pathologies. La complexité des symptômes qui leur sont associés, qui peuvent affecter de multiples organes, demande une approche thérapeutique pluridisciplinaire. Ils nécessitent d'être traités selon les recommandations des différentes spécialités qui sont impliquées : dermatologie, orthopédie, chirurgie, etc., et certains de ces syndromes peuvent engager le pronostic vital des patients : la surcroissance tissulaire peut en effet être à l'origine de compressions qui peuvent provoquer des problèmes vasculaires et des dysfonctions d'organes.

Le développement de traitements spécifiques pour la plupart de ces pathologies a été, en fait, ralenti par l'absence d'accès à des modèles animaux. Des stratégies thérapeutiques ont néanmoins été développées pour certains. Dans le cas du syndrome Parkes-Weber, par exemple, le traitement actuel est principalement symptomatique, mais un traitement a été testé sur un modèle animal développé par Zegrocka-Stendel [33]. Ces auteurs ont en effet développé et testé 30 composés semi-synthétiques à partir de la fraction non glucidique de l'escine (un mélange de saponines isolées à partir de marron d'Inde) qui présente des propriétés anti-inflammatoires. L'un de ces composés, la protoescigénine [33], un polyhydroxyl aglycone, semble améliorer les symptômes dans le modèle qu'ils ont établi, même s'il y a pas de données récentes. Pour ce syndrome, comme pour le syndrome de Schimmelpenning-Feurestein-Mims, qui impliquent tous deux la voie Ras/MAPK (*mitogen-activated protein kinase*), le développement de nouveaux traitements de « RASopathies » devrait permettre d'inclure de nouvelles molécules, telles que le trametinib, un inhibiteur de MEK (MAPK/ERK[*extracellular signal-regulated kinase*] kinase) développé

en oncologie et qui a montré, très récemment, une amélioration spectaculaire dans le syndrome de Noonan⁴ chez deux nourrissons [34].

Les altérations génétiques de la voie de signalisation PI3K/AKT/mTOR ont été reconnues comme des participants importants dans des cancers et de nombreux inhibiteurs ont été développés pour cibler cette voie. Certains de ces composés pourraient être repositionnés dans des syndromes dans lesquels cette voie de signalisation a été impliquée, ce qui a été testé dans deux syndromes d'hypercroissance : le syndrome de Protée et le syndrome de PROS.

Plusieurs inhibiteurs d'AKT sont actuellement en essai clinique en oncologie, notamment l'inhibiteur pan-AKT ARQ 092 ; cet inhibiteur a été testé, à une dose faible (5 mg/m²/jour), dans une étude réalisée sur 6 patients âgés de 13 à 57 ans atteints du syndrome de Protée. Il s'est révélé actif pour diminuer la douleur chez les patients [35]. Ce traitement est actuellement en essai clinique de phase I/II pour les patients atteints du syndrome de Protée ainsi que pour les patients présentant un syndrome de PROS⁵.

Des inhibiteurs allostériques de mTOR [36] (→) dont le sirolimus (ou rapamycine), l'everolimus, le ridaforolimus ou le temsirolimus sont également autorisés dans de nombreuses pathologies. Ils ont été utilisés pour traiter des malformations vasculaires chez des patients porteurs de mutations de *PTEN* [37-39] (→)

Un essai clinique a aussi été mené pour étudier son action chez des patients atteints du syndrome de PROS. Un effet modeste a pu être observé sur les tumeurs, principalement à composante adipeuse [40], mais avec des effets secondaires assez invalidants.

Nous avons utilisé le modèle de syndrome de PROS, que nous avons développé, pour tester une molécule, appelée BYL719, inhibitrice de *PIK3CA*⁶. Ce traitement a été administré aux souris modèle après l'apparition des différentes malformations [14]. Les résultats obtenus ont été spectaculaires, avec, non seulement un arrêt de la progression des malformations, mais aussi la régression des tumeurs, dès les premiers jours de traitement, et un allongement de

(→) Voir la Synthèse de N. Pallet et al., m/s n° 11, novembre 2006, page 947

(→) Voir la Nouvelle de E. Seront et al., m/s n° 6-7 juin-juillet 2016, page 574

⁴ Ce syndrome se manifeste par un aspect particulier des traits du visage, des malformations du cœur et une petite taille. Il existe parfois un déficit intellectuel et un retard d'acquisition du langage.

⁵ ClinicalTrials.gov: NCT02594215

⁶ Cette molécule en développement en oncologie a obtenu en mai 2019 l'autorisation de la FDA (*Food and Drug Administration*) dans le cancer du sein HR+/HER2- avec une mutation de *PIK3CA* sur la base des résultats de l'essai clinique de phase III SOLAR-1.



la durée de vie des animaux. Nous avons également montré que dans ce modèle, le BYL719 était plus efficace que la rapamycine. Aussi, forts de ces résultats, nous avons proposé cette molécule à un jeune adulte de 27 ans atteint du syndrome de PROS ayant un pronostic vital engagé, et nous avons observé une nette réduction des tumeurs vasculaires et des malformations veineuses, une diminution de l'hypertrophie de sa jambe gauche ainsi qu'une amélioration des fonctions cardiaque et rénale. Après ce premier succès thérapeutique, nous avons été autorisés par l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) à traiter 18 autres patients dont des enfants : 15 enfants de 4 à 16 ans et 3 adultes qui présentaient des symptômes mettant leur vie en danger ou pour lesquels une chirurgie mutilante était programmée. Ces 19 patients présentaient 10 mutations gain de fonction différentes du gène *PIK3CA*. Après 6 mois de traitement, nous avons observé des résultats positifs chez chacun de ces patients avec peu d'effets secondaires notables. À ce jour, tous continuent de recevoir le traitement, et un essai clinique doit être initié afin de valider ces premiers résultats prometteurs. Il s'agit donc d'un exemple de repositionnement de molécules dans le cadre de maladies rares qui pourrait être mis en place pour d'autres pathologies.

Conclusions et perspectives

Les syndromes de surcroissance segmentaire forment un groupe hétérogène de syndromes dont les manifestations peuvent être très sévères. L'amélioration des techniques de séquençage du génome a permis de découvrir un grand nombre de gènes qui sont impliqués dans ces pathologies, et qui sont possiblement des cibles pour des traitements à venir. Le repositionnement de molécules, par ailleurs développées en oncologie, se révèle très encourageant pour les patients atteints de certains de ces syndromes rares. Utilisées à de faibles doses, certaines de ces molécules présentent des effets thérapeutiques qui commencent à émerger et restent à confirmer. De nouvelles problématiques apparaissent néanmoins : ces patients nécessiteront certainement un traitement au long cours mais, alors, quelles seront les conséquences de ces traitements en termes d'effets secondaires ou d'échappement, comme cela est observé dans le cadre du cancer ? ♦

SUMMARY

Segmental overgrowth syndromes and therapeutic strategies

Overgrowth syndromes are a large group of rare disorders characterized by generalized or segmental excessive growth. Segmental overgrowth syndromes are mainly due to genetic anomalies appearing during the embryogenesis and leading to mosaicism. The numbers of patients with segmental overgrowth with an identified molecular defect has dramatically increased following the recent advances in molecular genetic using next-generation sequencing approaches. This review discusses various syndromes and pathways involved in segmental overgrowth syndromes and presents actual and future therapeutic strategies. ♦

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Hietakangas V, Cohen SM. Regulation of tissue growth through nutrient sensing. *Annu Rev Genet* 2009 ; 43 : 389-410.
- Biesecker LG, Spinner NB. A genomic view of mosaicism and human disease. *Nat Rev Genet* 2013 ; 14 : 307-20.
- Happle R. The categories of cutaneous mosaicism: a proposed classification. *Am J Med Genet A* 2016 ; 170 : 452-9.
- Whitman M, Downes CP, Keeler M, et al. Type I phosphatidylinositol kinase makes a novel inositol phospholipid, phosphatidylinositol-3-phosphate. *Nature* 1988 ; 332 : 644.
- Viaud J, Payrastra B. Les phosphoinositides : ces lipides qui coordonnent la dynamique cellulaire. *Med Sci (Paris)* 2015 ; 31 : 996-1005.
- Orloff MS, He X, Peterson C, et al. Germline *PIK3CA* and *AKT1* mutations in Cowden and Cowden-like syndromes. *Am J Hum Genet* 2013 ; 92 : 76-80.
- Kepler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Clinical delineation and natural history of the *PIK3CA*-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A* 2014 ; 164A : 1713-33.
- Hare LM, Schwarz Q, Wiszniak S, et al. Heterozygous expression of the oncogenic *Pik3ca*H1047R mutation during murine development results in fatal embryonic and extraembryonic defects. *Dev Biol* 2015 ; 404 : 14-26.
- Castillo SD, Tzouanacou E, Zaw-Thin M, et al. Somatic activating mutations in *Pik3ca* cause sporadic venous malformations in mice and humans. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 332ra43.
- Castel P, Carmona FJ, Grego-Bessa J, et al. Somatic *PIK3CA* mutations as a driver of sporadic venous malformations. *Sci Transl Med* 2016 ; 8 : 332ra42.
- di Blasio L, Puliafito A, Gagliardi PA, et al. *PI3K/mTOR* inhibition promotes the regression of experimental vascular malformations driven by *PIK3CA*-activating mutations. *Cell Death Dis* 2018 ; 9.
- Roy A, Skibo J, Kalume F, et al. Mouse models of human *PIK3CA*-related brain overgrowth have acutely treatable epilepsy. *ELife* 2015 ; 4 : e12703.
- Kinross KM, Montgomery KG, Mangiafico SP, et al. Ubiquitous expression of the *Pik3ca*^{H1047R} mutation promotes hypoglycemia, hypoinsulinemia, and organomegaly. *FASEB J* 2015 ; 29 : 1426-34.
- Venot Q, Blanc T, Rabia SH, et al. Targeted therapy in patients with *PIK3CA*-related overgrowth syndrome. *Nature* 2018 ; 558 : 540-6.
- Jenkins D, McCuaig C, Drolet BA, et al. Tuberous sclerosis complex associated with vascular anomalies or overgrowth. *Pediatr Dermatol* 2016 ; 33 : 536-42.
- Fukai A, Kawamura N, Saito T, et al. *Akt1* in murine chondrocytes controls cartilage calcification during endochondral ossification under physiologic and pathologic conditions. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 826-36.
- Segrelles C, Lu J, Hammann B, et al. Deregulated activity of Akt in epithelial basal cells induces spontaneous tumors and heightened sensitivity to skin carcinogenesis. *Cancer Res* 2007 ; 67 : 10879-88.
- Lindhurst MJ, Brinster LR, Kondolf HC, et al. A mouse model of Proteus syndrome. *Hum Mol Genet* 2019 ; 28 : 2920-36.
- Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, et al. Finding of rare disease genes (*FORGE*) Canada consortium. De novo germline and postzygotic mutations in *AKT3*, *PIK3R2* and *PIK3CA* cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet* 2012 ; 44 : 934-40.
- Mirzaa G, Parry DA, Fry AE, et al. De novo *CCND2* mutations leading to stabilization of cyclin D2 cause megalencephaly-polymicrogyria-polydactyly-hydrocephalus syndrome. *Nat Genet* 2014 ; 46 : 510-5.
- Terrone G, Voisin N, Abdullah Alfaiz A, et al. De novo *PIK3R2* variant causes polymicrogyria, corpus callosum hyperplasia and focal cortical dysplasia. *Eur J Hum Genet* 2016 ; 24 : 1359-62.
- Kida A, Kakihana K, Kotani S, et al. Glycogen synthase kinase-3 β and p38 phosphorylate cyclin D2 on Thr280 to trigger its ubiquitin/proteasome-dependent degradation in hematopoietic cells. *Oncogene* 2007 ; 26 : 6630-40.
- Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010 ; 18 : 8-14.
- Sun FL, Dean WL, Kelsey G, et al. Transactivation of *Igf2* in a mouse model of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Nature* 1997 ; 389 : 809.
- Yan Y, Frisén J, Lee MH, et al. Ablation of the CDK inhibitor p57Kip2 results in increased apoptosis and delayed differentiation during mouse development. *Genes Dev* 1997 ; 11 : 973-83.

RÉFÉRENCES

26. Takahashi K, Nakayama K, Nakayama K. Mice lacking a CDK inhibitor, p57Kip2, exhibit skeletal abnormalities and growth retardation. *J Biochem (Tokyo)* 2000 ; 127 : 73-83.
27. Kanayama N, Takahashi K, Matsuura T, et al. Deficiency in p57Kip2 expression induces preeclampsia-like symptoms in mice. *Mol Hum Reprod* 2002 ; 8 : 1129-35.
28. Tunster SJ, Van de Pette M, John RM. Fetal overgrowth in the Cdkn1c mouse model of Beckwith-Wiedemann syndrome. *Dis Model Mech* 2011 ; 4 : 814-21.
29. Weber PF. Angioma formation in connection with hypertrophy of limbs and hemihypertrophy. *Br J Derm* 1907 ; 19 : 231-5.
30. Revencu N, Boon LM, Mulliken JB, et al. Parkes-Weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies are caused by RASA1 mutations. *Hum Mutat* 2008 ; 29 : 959-65.
31. Lorenzo IM, Fleischer A, Bachiller D. Generation of mouse and human induced pluripotent stem cells (iPSC) from primary somatic cells. *Stem Cell Rev Rep* 2013 ; 9 : 435-50.
32. Bojakowski K, Janusz G, Grabowska I, et al. Rat model of Parkes-Weber syndrome. *PLoS One* 2015 ; 10 : e0133752. 2.
33. Zegrocka-Stendel O, Bojakowski K, Dutkiewicz M, et al. New protoescigenin derivative for the treatment of Parkes Weber syndrome. *PeerJ Inc* 2015. <https://peerj.com/preprints/1598/>
34. Andelfinger G, Marquis C, Raboisson MJ, et al. Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan syndrome treated by MEK-inhibition. *J Am Coll Cardiol* 2019 ; 73 : 2237-9.
35. Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, et al. Pharmacodynamic study of Miransertib in individuals with Proteus syndrome. *Am J Hum Genet* 2019 ; 104 : 484-91.
36. Pallet N, Beaune P, Thervet E, et al. Inhibiteurs de mTOR : des antiprolifératifs pléiotropiques. *Med Sci (Paris)* 2006 ; 22 : 947-52.
37. Marsh DJ, Trahair TN, Martin JL, et al. Rapamycin treatment for a child with germline PTEN mutation. *Nat Clin Pract Oncol* 2008 ; 5 : 357-61.
38. Schmid GL, Kässner F, Uhlig HH, et al. Sirolimus treatment of severe PTEN hamartoma tumor syndrome: case report and in vitro studies. *Pediatr Res* 2014 ; 75 : 527-34.
39. Seront E, Limaye N, Boon LM, Vikkula M. La rapamycine ouvre l'ère des thérapies ciblées dans les malformations veineuses. *Med Sci (Paris)* 2016 ; 32 : 574-8.
40. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, et al. PROMISE working group. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med* 2019 ; 21 : 1189-98.

TIRÉS À PART

G. Canaud



Global Registry for COL6-related dystrophies

Registre global des dystrophies liées au collagène de type VI

S'inscrire sur : www.collagen6.org

Ou contactez-nous par e-mail à l'adresse : collagen6registry@ncl.ac.uk

La traduction française sera bientôt disponible sur le site web.












Tarifs d'abonnement m/s - 2020

**Abonnez-vous
à médecine/sciences**

> Grâce à m/s, vivez en direct les progrès des sciences biologiques et médicales

**Bulletin d'abonnement
page 294 dans ce numéro de m/s**

