



La voie PIK3 et le dermatologue

O. Dereure

► To cite this version:

O. Dereure. La voie PIK3 et le dermatologue. Annales de Dermatologie et de Vénéréologie, 2015, 142 (10), pp.622–623. 10.1016/j.annder.2015.04.019 . hal-01989464

HAL Id: hal-01989464

<https://hal.science/hal-01989464>

Submitted on 22 Jan 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

La voie PIK3 et le dermatologue

Dermatological implications of the PI3K pathway

O. Dereure

Département de dermatologie et unité Inserm U1058, université Montpellier I, hôpital Saint-Éloi, 80, avenue Augustin-Fliche, 34295 Montpellier cedex 5, France

La voie signalétique intracellulaire Phosphatidylinositol-3-kinase (PIK3)/AKT/PTEN/mTOR commence à être assez familière aux dermatologues en raison notamment de son implication dans les mécanismes d'échappement des mélanomes métastatiques aux inhibiteurs de la voie des MAP kinases, dont elle constitue une voie parallèle dans la transmission des messages pro-prolifératifs issus des récepteurs membranaires à activité tyrosine-kinase. Elle commence également à être mieux connue par ses anomalies dans certaines affections à forte composante dermatologique, souvent marquées par une prolifération tissulaire bénigne voire maligne, en particulier le syndrome de Cowden, le syndrome de Rivalcaba-Bannayan-Riley et le syndrome Protée. Son intérêt pour le dermatologue ne s'arrête pas là car une hyperactivité de cette voie, notamment liée à des mutations somatiques post-zygotiques activatrices de la sous-unité catalytique de son maillon initial PIK3 (Phosphatidylinositol-3-kinase Catalytic Unit [PIK3CA]), est également mise en cause dans toute une série d'autres syndromes rares dont le point commun clinique remarquable est également une croissance tissulaire anormale de certains segments corporels, situations où le dermatologue peut jouer un rôle central ne serait-ce qu'en assurant le diagnostic devant des aspects cutanés ou au moins morphologiques assez évocateurs. La physiopathologie assez univoque commune à ces diverses

entités répondant à ce critère clinique fédérateur a conduit les amateurs de terminologie unitariste à connotation biochimique à regrouper ces affections pourtant cliniquement assez disparates sous le terme de « PIK3CApathies » ou encore « PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum » (PROS) même si les mutations somatiques en cause n'affectent pas exclusivement PIK3CA mais peuvent toucher d'autres gènes impliqués dans cette voie signalétique, à l'instar des mutations (germinales dans ce cas) de PTEN mais aussi de PIKCA dans le syndrome de Cowden et des situations très proches comme rapporté antérieurement. Un certain nombre de publications de revue générale ont tenté d'éclairer ce conglomerat d'affections notamment dans leurs aspects cliniques assez largement chevauchants (ce qui n'est pas étonnant vu la grande similitude des mécanismes en cause), leurs complications et leur prise en charge, ce qui abouti à la notion de spectre pathologique [1,2]. Ce spectre comprend donc diverses entités souvent marquées par des malformations vasculaires et plus rarement par des hamartomes épidermiques et notamment : l'hyperplasie ou hypertrophie fibro-adipeuse (FAO), le syndrome lipomatose multiple segmentaire/hémihyperplasie (HHML), le syndrome lipomatose infiltrante/fibroadipose, le syndrome CLOVES (Congenital Lipomatous Overgrowth-Vascular Malformations-Epidermal Nevi-Scoliosis/Skeletal and Spinal Abnormalities) en fait assez proche du syndrome SOLAMEN précédemment décrit par F.Caux et al., et des syndromes centrés sur une méga-encéphalie (méga-encéphalie et malformations capillaires

Adresse e-mail : o-dereure@chu-montpellier.fr

[MCAP] ; méga-encéphalie dysplasique). Même si ce spectre a bien entendu des points communs avec le syndrome Pro-tée, les entités qui le constituent s'en distinguent par l'absence de nævus conjonctif cérébriforme et une évolutivité différente.

L'avenir dira si ce type de regroupement non pas syndromique ou clinique mais bien biochimique comme les rasopathies et autres hedgehogopathies a vraiment un intérêt mais il faut remarquer que la meilleure connaissance des mécanismes en cause va probablement (ou a déjà) déboucher sur la mise au point de traitements ciblés qui vont interférer avec cette voie et qui pourront être utilisés finalement dans des affections variées, bénignes ou malignes, qui partagent un mécanisme physiopathologique commun, selon un paradigme non plus clinique mais bien biochimique. Cette tendance « lourde » à forte teinte mécanistique et génético-biochimique va sans doute entraîner à court ou moyen terme une véritable révolution de nos classifications nosologiques, de nos modes de prise en charge et de notre pensée thérapeutique qui dépendra de la classification moléculaire d'une affection donnée chez un patient donné

et non pas de la nosologie anatomo-clinique, à l'instar de la prise en charge actuelle des mélanomes aux stades avancés qui dépend en premier lieu du profil mutationnel de la tumeur.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Keppler-Noreuil KM, Sapp JC, Lindhurst MJ, Parker VE, Blumhorst C, Darling T, et al. Clinical delineation and natural history of the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Am J Med Genet A* 2014;164:1713–33.
- [2] Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VE, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015;167:287–95.