**Essai thérapeutique pilote non randomisé pour le traitement par Sirolimus de syndromes hypertrophiques liés à PIK3CA (PROMISE).**

P Vabres1, M Luu1, S Hadj-Rabia2, A Phan3, F Morice-Picard4, L Martin5, D Bessis6, C Coubes6, R Loffroy1, C Bonnin1, P Pottecher1, A Delignette1, E Gautier1, C Binquet1, C Thauvin-Robinet1, C Fleck1, A Maurer1, C Binquet1, JB Rivière1, P Kuentz1, K Keppler-Noreuil7, L Biesecker7, R Semple8, V Parker8, M Carpentier1, M Bardou1, L Faivre1. 1CHU de Dijon, 2CHU Necker, Paris, 3HFME, Lyon-Bron, 4CHU de Bordeaux, 5CHU d’Angers, 6CHU de Montpellier, 7Addenbrooke’s Hospital, Cambridge, UK, 8NIH, Bethesda ; MD, USA

**Introduction.** Le spectre PROS (*PIK3CA*-related overgrowth spectrum) regroupe l’hyperplasie fibro-adipeuse, le syndrome de Klippel-Trenaunay et le syndrome CLOVES, où hyperactivité de la voie PI3K-AKT-mTOR se traduit cliniquement par une hypertrophie segmentaire des os, des parties molles, du tissu adipeux, et des malformations vasculaires cutanées ou profondes. Jusqu’à présent, la chirurgie de réduction en était la seule option thérapeutique. L'identification de mutations post-zygotiques activatrices de *PI3KCA* a suggéré l’utilisation thérapeutique de molécules inhibitrices de la voie de signalisation PI3K-AKT telles que le Sirolimus, un inhibiteur allostérique de mTOR, dont le profil de sécurité à long terme à doses immunosuppressives a été établi dans le rejet de greffe.

**Patients et méthodes.** Nous avons évalué l’efficacité et la tolérance du Sirolimus à faible dose sur la réduction de l’hypertrophie liée à *PIK3CA* dans un essai pilote de phase II, non randomisé, ouvert et à bras unique. Au total, 35 enfants et adultes de 4 à 40 ans ayant une hypertrophie segmentaire avec mutation *PIK3CA* en mosaïque ont été inclus dans 3 centres : Dijon (France), Cambridge (GB) et Bethesda (USA). Le volume et la composition tissulaire des sites atteints et indemnes ont été mesurés par IRM volumétrique et absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA), lors de l’inclusion (M0), après 6 mois d’observation sans traitement (M6), puis après 6 mois de traitement par Sirolimus (M12). Trente sujets ont reçu 6 mois de traitement, à des doses adaptées pour obtenir des taux sériques résiduels de 2 à 6 ng/mL.

**Résultats.** Nous avons observé une réduction significative de -7,0% (p = 0,04) du volume tissulaire moyen des sites atteints mais pas des sites indemnes (-2,8% p = 0,48) (n = 23). Certains patients ont constaté une réduction des douleurs et des saignements. Cependant, 28/35 d’entre eux (80%) ont présenté au moins un événement indésirable (EI) considéré comme lié au traitement, dont 37% étaient de grade 3 ou 4 (NCI-CTCAE). Ils ont entrainé la sortie de l’étude de 5 patients (14%).

**Discussion.** Même si nous avons constaté sous sirolimus une réduction minime de l’hypertrophie à 6 mois, avec une tolérance satisfaisante chez la plupart des patients, des effets indésirables notables (thrombose, saignement, fièvre) sont survenus fréquemment, sans qu’on puisse déterminer des facteurs de risque a priori. L’évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque avant traitement est donc difficile, mais le sirolimus peut constituer une option thérapeutique du PROS, qui justifierait d’être mieux évaluée à plus long terme. Toutefois d’autres alternatives thérapeutiques mieux ciblées se développent. Ainsi, le taselisib, inhibiteur spécifique de la sous-unité catalytique alpha de la PI3-kinase, est en cours d’évaluation dans un essai récemment débuté chez des adultes.