

NUMERO D'ORDRE : 1

**UNIVERSITE ABOU-BEKR BELKAÏD DE TLEMCEM, ALGERIE
FACULTE DE MEDECINE – DEPARTEMENT DE CHIRURGIE-DENTAIRE**

Thèse

Présentée pour obtenir le grade de
Docteur en Sciences Médicales
Spécialité : Pathologie et Chirurgie Orale

Par :
Badr-Eddine SARI

SOUTENUE LE 24 MAI 2008



Thème

**ÉTUDE DES MALFORMATIONS VEINEUSES LABIALES DANS LA RÉGION DE
TLEMCEM : MISE EN ÉVIDENCE DE NOUVEAUX FACTEURS GÉNÉTIQUES ET
APPROCHE THÉRAPEUTIQUE**

Directrice de thèse :
Professeur Badia SAARI

JURY :

Professeur Wacila ZERROUKI (CHU-Beni-Messous, Algérie)

Présidente

Professeur Omar BOUDGHENE-STAMBOULI (CHU-Tlemcen, Algérie)

Rapporteur

Professeur Chérifa BOUZOUINA (CHU-Oran, Algérie)

Rapporteur

Professeur Gérard LEFRANC (CNRS Montpellier II, France)

Rapporteur

Mai 2008

RÉSUMÉ

Introduction : Extrêmement rares, les malformations veineuses sont la conséquence d'une dysplasie résultant d'une anomalie proliférative des cellules endothéliales. Quand elles sont à localisation faciale, comme les malformations veineuses labiales (MVL), elles s'accompagnent souvent d'un défaut esthétique, voire de troubles fonctionnels à l'origine d'une répercussion psychosociale péjorative.

Sujets et méthodes : Etant donné que des gènes, autres que TIE-2 (*tyrosine kinase with Ig [immunoglobulin] and EGF [epidermal growth factor] homology domain-2*) (premier gène identifié), situés sur le chromosome 9 ont été suspectés dans le risque d'apparition des malformations veineuses, mais aussi suite à des études récentes, faisant ressortir bon nombre de pathologies liées au groupe ABo "localisés au niveau du chromosome 9" ; le premier objectif principal de ce travail était de suggérer, à partir d'un échantillon de trois cas avec une forme sporadique de MVL et six contrôles de la même tranche d'âge, l'implication des allèles O comme facteur de risque dans le développement des MVL. Par ailleurs, il est sans ignorer que l'endogamie et la consanguinité augmentent la fréquence des polymalformations et des maladies génétiques récessives rares. Et, c'est ainsi que le second objectif principal de cette thèse était de montrer leurs effets dans la pathogenèse de ces malformations. Ainsi, parmi 18093 familles consanguines recensées sur une période de 20 ans à partir de registres de mariages, cinq familles avec un enfant présentant une MVL, issues de deux régions géographiques, l'une fortement endogame (Nedroma) et l'autre peu endogame (Maghnia), ont été recrutées pour un essai descriptif rétrospectif à l'Unité de Pathologie et Chirurgie Orale du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen. L'objectif secondaire de cette étude a été la prise en charge thérapeutique, par la correction de l'esthétique faciale et le rétablissement de la fonction labiale. Pour cela, la chirurgie lésionnelle était de mise précédée de plusieurs temps de sclérothérapie au sulfate de tétradécyl de sodium 3% ou à l'alcool absolu.

Résultats : Les résultats de la première étude ont indiqué un risque attribuable (RA) aux allèles O de 60 % ($p = 0,040$). Ces résultats ont été confirmés dans la seconde étude (Odds ratio [OR] = 1,154), indiquant une fréquence plus élevée des allèles O par rapport aux allèles non-O (tous les sujets [n =28] : 16 [57,1%] vs. 12 [42,9%] ;

patients avec MVL [n = 5] : 3 [60%] vs. 2 [40%] respectivement). Par ailleurs, le niveau élevé de la consanguinité a été enregistré chez les familles de la région de Nedroma, où le coefficient de consanguinité moyen a été évalué à 0.051. Enfin, le risque d'apparition de la pathologie a été 11 fois plus élevé à Nedroma qu'à Maghnia.

Concernant l'étape thérapeutique, les résultats obtenus ont été satisfaisants tant en matière d'esthétique faciale que de fonction labiale. Aussi, il a été constaté que l'action sclérosante de l'alcool absolu a été supérieure à celle du sulfate de tétradécyl de sodium (sulfate de tétradécyl de sodium 3% : nombre d'injections (1mL/injection) = $7,5 \pm 0,7$ [extrêmes : 7-8] ; alcool absolu : nombre d'injections (1mL/injection) = $5,7 \pm 0,6$ [extrêmes : 5-6], $F = 10,371$, $p < 0,05$).

Conclusion : Cette étude suggère pour la première fois que certaines formes sporadiques de MVL seraient associées aux allèles O du système ABo. Il serait judicieux de parachever ce travail par une étude de liaison des marqueurs SNP (*single nucleotide polymorphism*), qui permettrait de confirmer ces résultats et éventuellement de localiser et d'identifier, au niveau du chromosome 9, d'autres gènes responsables du déterminisme de cette pathologie. De même, et c'est également une première, la consanguinité pourrait amplifier le risque de développement des MVL et l'endogamie pourrait accroître leur prévalence. Sur le plan thérapeutique, l'esthétique faciale a été corrigée et la fonction labiale rétablie. Aussi, l'action sclérosante de l'alcool absolu a été plus efficace que celle de tétradécyl de sodium. Enfin, chez les patients étudiés, la sclérothérapie à elle seule n'a pas résorbé les lésions et la chirurgie d'exérèse a été inévitable.

Mots-clés : malformation veineuse labiale, consanguinité, endogamie, risque, allèles O, esthétique faciale.

ABSTRACT

Background: Vascular malformation is extremely rare, yet has a profound impact on quality of life, aesthetic and functional disorders. It is well known today that endogamy and consanguinity do increase the appearance frequency of polymalformations, and rare yet recessive genetic diseases. **Aim:** To show that endogamy and consanguinity may represent risk factors for labial venous malformation (LVM) development.

Subjects and Methods: Among the 18093 scrutinized families on a 20 years back period from marriage registers, 5 families with a child presenting LVM were recruited from two geographic areas, one highly endogamous (Nedroma), the other slightly endogamous (Maghnia). These families were recruited for a retrospective descriptive essay at the Pathology and Oral Surgery of Tlemcen University Hospital Center (North West of Algeria).

Results: Among the studied families, four cases of LVM were from the Nedroma area, the fifth and last one from the Maghnia region. As previously mentioned, high consanguinity level was registered in patient families from the Nedroma area, where consanguinity coefficient was evaluated to a mean 0.051. However, the consanguinity coefficient in the family from the Maghnia area was estimated to 0.016. Moreover, the LVM appearance risk is 11 times higher in Nedroma than in Maghnia. On the other hand, the phenotyping of the A,B,O blood groups showed that the O group frequency was slightly higher compared to that of the non-O group (all subjects: 16 [57.1%] vs. 12 [42.9%]; patients with LVM: 3 [60%] vs. 2 [40%] respectively).

Conclusion: The present study suggests that consanguinity could beget LVM and that endogamy could increase its prevalence. The postulated association between this genetic disease and the OO genotype in the ABO system seems to be not confirmed. Therefore, it would be interesting to seek the SNP markers in this region.

Keywords: venous malformation, consanguinity, endogamy, risk, O alleles.

*« Hâtez-vous lentement: Et sans perdre courage,
vingt fois sur le métier remettez votre ouvrage: Polissez le
sans cesse et le repolissez: Ajoutez quelque fois, et souvent
effacez ».*

*BOSCHER, L'Art
poétique, Chant I*

AVANT-PROPOS

Devant la souffrance vécue par de jeunes patients, venant consulter pour « une non acceptation de l'image de soi ! », due à une disgrâce faciale, notamment lorsque celle-ci se localise au niveau des lèvres (organes de communication, de relations sociale et professionnelle, de séduction, etc.), et qu'il s'agisse d'une prolifération vasculaire (veineuse), avec son aspect du moins disgracieux (masse proéminente, coloration bleutée) ; je me devais d'être à l'écoute des attentes express de ces patients qui étaient d'abord d'ordre esthétique. Cela ne suffisait pas à mes yeux, et il fallait étudier un autre aspect : comment et pourquoi se développaient ces malformations ?

C'est à travers les dernières recherches en la matière, suggérant une implication génétique dans le développement de ces anomalies que je me suis penché.

Après les observations chez les premiers cas cliniques, l'idée était de mener cette étude dans la région de Tlemcen et tenter de faire ressortir d'autres facteurs de risques génétiques dans l'apparition des malformations veineuses labiales, n'ayant pas été impliquées jusqu'à présent : « l'endogamie et la consanguinité ».

Mais aucune entreprise passionnante ne s'accomplit dans la solitude et c'est ainsi que je voudrais remercier particulièrement le Docteur ARIBI Mourad, Biologiste Moléculaire et Cellulaire, infatigable scientifique, pour son apport précieux en matière de notions fondamentales en immunogénétique, et ses réflexions toujours lucides pour vous donner à chaque fois la bonne orientation. Mes vifs remerciements vont également à Mme la Professeur SAARI Badia, Directrice de ce projet de Doctorat.

J'aimerais lui exprimer ma profonde gratitude pour la grande dame qu'elle est. Je n'oublie pas de remercier Docteur GHERNAOUT Faïza, Anatomo-pathologiste, pour la qualité de ses examens histologiques, pour sa patience et sa grande sympathie.

Ce travail a inspiré la continuité dans ce domaine de recherche, intégré dans un projet CNEPRU approuvé pour 2008.

Cette thèse est organisée en six chapitres. Dans le premier chapitre je présenterai la revue de la littérature et l'hypothèse de ce travail. Dans les chapitres 2 et 3, j'exposerai les résultats des travaux consacrés sur l'étude de la génétique des malformations veineuses labiales. Les résultats du chapitre 2 ont été communiqués à Budapest (Hongrie), à l'occasion d'un Congrès International sur l'Immunomics et l'Immunogénomics « *Basic and Clinical Immunomics and Immunogenomics (BCII2006)* ». De même, le chapitre 3 a été publié dans un journal à comité de lecture spécialisé (Sari *et al. The Open Genomics Journal* 2008; 1: 1-5). Le chapitre 4 décrit le protocole clinicothérapeutique que j'ai mené à l'Unité de Pathologie et Chirurgie Orale du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen (Algérie). Le chapitre 5 a été consacré aux conclusions et perspectives. Enfin, la bibliographie est présentée dans le chapitre 6.

Cette thèse a été rédigée selon les Normes Internationales AFNOR Z4-1006 et les directives en matière de soutenance de thèses de Doctorat par article (s). La citation des références bibliographiques répond aux normes Vancouver.

Pour terminer, je remercie vivement tous les membres du Jury pour l'effort fourni dans l'auscultation de ce travail :

- Professeur Wacila ZERROUKI (CHU-Beni-Messous, Algérie), Présidente ;
- Professeur Gérard LEFRANC (CNRS Montpellier II, France), Rapporteur ;
- Professeur Omar BOUDGHENE-STAMBOULI (CHU-Tlemcen, Algérie), Rapporteur ;
- Professeur Chérifa BOUZOUINA (CHU-Oran, Algérie), Rapporteur.

For my late parents; for my family; for my friends and colleagues; for Yasmine and Inès.

TABLE DES MATIERES

Résumé	iii
Avant-propos	v
Table des matières	vii
Sommaire	xi
Liste des tableaux et figures	xii
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature	4
1.1 Classification des malformations vasculaires superficielles	5
1.1.1 Définition et description de la classification (ISSVA 1996)	5
1.1.2 Les tumeurs vasculaires	6
1.1.2.1 Hémangiome infantile	6
1.1.2.2 Hémangiomes congénitaux	8
1.1.2.3 Hémangiome en touffe et Hémangioendothéliome kaposiforme	8
1.1.3 Malformations vasculaires	9
1.1.3.1 Malformations capillaires à flux lent	9
1.1.3.1.1 Malformations capillaires	9
1.1.3.1.2 Angiokératomes	9
1.1.3.2 Les malformations veineuses à flux lent	10
1.1.3.2.1 Troubles fonctionnels	10
1.1.3.2.2 Douleurs	10
1.1.3.2.3 Problème esthétique	11
1.1.3.2.4 Diagnostic	11
1.1.3.2.5 Thérapeutique	11
1.1.3.2.6 Histologie	12
1.1.3.3 Malformations lymphatiques à flux lent	12
1.1.3.3.1 Malformation lymphatique macrokystique (lymphangiome kystique)	12
1.1.3.3.2 Malformation lymphatique microkystique (lymphangiome microkystique tissulaire infiltrante)	13
1.1.3.3.3 Histologie	13

1.1.3.3.4 Evolution	13
1.1.3.3.5 Traitement	14
1.1.3.4 Malformations artério-veineuses à flux rapide	14
1.1.3.4.1 Aspect clinique	15
1.1.3.4.2 Histologie	15
1.2.3.4.3 Diagnostic	16
1.1.3.4.4 Traitement	16
1.1.5 Conclusion	17
1.2 Aspects biologie moléculaires des malformations vasculaires	18
1.2.1 Développement des systèmes vasculaires et lymphatiques de sang	18
1.2.2 Familles de gènes impliquées dans L'Angiogénèse et La Lymphogénèse	20
1.2.2.1 Familles de VEGF et des récepteurs de VEGF	20
1.2.2.2 VEGFRs	21
1.2.2.3 Récepteurs TIE et Angiopoïétines	22
1.2.2.4 TGF- β et récepteurs	23
1.2.2.5 PDGF-B et récepteur	24
1.2.2.6 Molécules Notch et Jagged	24
1.2.2.7 Intégrines	25
1.2.3 Anomalies Vasculaires	25
1.2.3.1 Hemangiomes	25
1.2.3.1.1 Phase proliférative	26
1.2.3.1.2 Phase d'involution	26
1.2.3.2 Malformations Vasculaires	27
1.2.3.2.1 Télangiectasie hémorragique héréditaire	27
1.2.3.2.2 Malformations veineuses cutanées et muqueuses multiples	28
1.2.3.2.3 Les malformations glomuveineuses	29
1.2.3.2.4 Malformations capillaires	30
1.2.3.2.5 Hémangiome touffe	31
1.2.3.2.6 Lymphoedème	31
1.2.3.2.6.1 Lymphoedème Héréditaire type I	31
1.2.3.2.6.2 Lymphoedème Héréditaire Type II	31
1.2.3.2.6.3 Hypotrichose-Lymphoedème-Telangiectasie	32
1.2.4 Etat actuel et perspective de la recherche	32

1.3 Problématique, Objectifs et Buts	34
1.3.1 Problématique	34
1.3.2 Objectifs et Buts	34
Chapitre 2. Malformations capillaro-veineuse labiales et leur association aux Allèles O du système ABO	36
2-1 Résumé	37
2-2 Matériels et méthodes	38
2-2-1 Sujets et patients	38
2-2-2 Phénotypage ABo	38
2-2-3 Analyses statistiques	38
2-3 Résultats et interprétation	39
2-4 Discussion	43
2-5 Conclusion	45
Chapitre 3. Effet de l'endogamie et de la consanguinité sur le développement des malformations veineuses labiales dans la région de Tlemcen	46
3-1 Résumé	47
3-2 Matériels et méthodes	49
3-2-1 Sujets et patients	49
3-2-2 Analyse de consanguinité	49
3-2-3 Phénotypage ABo	49
3-3 Résultats et interprétation	50
3-4 Discussion	52
3-5 Conclusion	55
Chapitre 4. Protocole thérapeutique	56
4-1 Matériels et méthodes	57
4-1-1 Protocole thérapeutique	57
4-1-2 Evaluation de l'esthétique	57
4-1-3 Examen anatomopathologique	59
4-1-4 Analyse statistique	59
4-1-5 Résultats	61

Chapitre 5. Conclusion et perspectives	70
Chapitre 6. Bibliographie	73
Annexes	95

SOMMAIRE

Résumé	iii
Avant-propos	v
Table des matières	vii
Sommaire	xi
Liste des tableaux et figures	xii
Introduction	1
Chapitre 1. Revue de la littérature	4
Chapitre 2. Malformations capillaro-veineuse labiales et leur association aux Allèles O du système ABO	36
Chapitre 3. Effet de l'endogamie et de la consanguinité sur le développement des malformations veineuses labiales dans la région de Tlemcen	46
Chapitre 4. Protocole thérapeutique	56
Chapitre 4. Conclusion et perspectives	70
Chapitre 5. Bibliographie	73
Annexes	95

LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

Tableau 1.1. Classification des malformations vasculaires superficielles (ISSVA, 1996)	7
Tableau 2.1. Fréquence des antigènes ABo et des anticorps anti-érythrocytaires circulants accordée au risque attribuable, chez les patients atteints de malformation vasculaire labiale et chez les contrôles de la même tranche d'âge	41
Tableau 3.1. Prévalence des malformations veineuses labiales dans les régions de Nedroma et Maghnia	51
Tableau 3.2. Type sanguin ABo et fréquence des allèles A, B, O homozygotes et hétérozygotes, chez les patients avec une malformation veineuse labiale et chez leurs parents	51
Tableau 4.1. Comparaison de l'efficacité des traitements sclérosants : sulfate de tétradécyl de sodium (3%) et alcool absolu chez les patients étudiés	67
Figure 2.1. Implication du processus inflammatoire dans le développement des malformations veineuses labiales	40
Figure 2.2. Ségrégation des allèles A, B et O chez les familles ayant un enfant avec une malformation veineuse labiale	42
Figure 4.1. Aspect de la malformation vasculaire labiale après position déclive	58
Figure 4.2. Fragments chirurgicaux des malformations veineuses labiales	58
Figure 4.3. Aspect histologique de la malformation veineuse labiale	60
Figure 4.4. Cas cliniques de l'étude : avant et après thérapeutique	62
Figure 4.5. Comparaison de l'efficacité des traitements sclérosants : sulfate de tétradécyl de sodium 3% et alcool absolu.	68

INTRODUCTION

INTRODUCTION

Introduction

Le terme d'angiome recouvre un ensemble pathologique soit tumoral, soit malformatif, dont le seul point commun est qu'il affecte le système vasculaire (capillaires, veines, artères, vaisseaux lymphatiques, etc.) (Enjolras et Mulliken, 1998). Il est devenu classique et commode, avec Mulliken et Glowacki (1982), d'opposer les tumeurs vasculaires (essentiellement l'hémangiome cellulaire) aux malformations vasculaires.

Comme toutes les malformations vasculaires, les malformations veineuses, souvent sporadiques, résultent d'une erreur de la morphogenèse vasculaire (Sticker et Picard, 1998). Elles sont présentes dès la naissance, et évoluent progressivement et lentement (Lemarchand-Venencie, 1992). Leur pic évolutif est généralement observé à l'adolescence, ou suite à un événement traumatique. Les formes faciales localisées, siègent essentiellement aux lèvres, aux paupières ou à la langue (Deffrennes *et al.*, 2001 ; Enjolras, 1996), et sont souvent responsables de troubles fonctionnels et esthétiques.

Les travaux antérieurs (Vikkula *et al.*, 1996 ; boon *et al.*, 1994) ont suggéré l'implication de facteurs génétiques dans l'apparition des malformation veineuses ; un gène muté, identifiant une substitution d'un seul acide aminé dans le domaine kinase de TIE-2, a été localisé sur le chromosome 9p. D'autres facteurs que TIE-2 et d'autres gènes sont sans doute impliqués, car il existe une hétérogénéité génotypique parmi les familles atteintes de malformations veineuses cutanéomuqueuses (Enjolras et Wassef, 1998).

Vu les associations qui existent entre certaines maladies et le système ABo et compte tenu de la fréquence significativement élevée des mariages consanguins et endogames, notamment dans la région nord-ouest de l'Algérie (Aribi *et al.*, 2004 ; Zaoui et Biemont, 2002), et de leurs effets dans la transmission des maladies génétiques récessives rares et de polymalformations (Bénallègue et Kedji, 1984), deux études consécutives, ont été réalisées dans cette thèse de Doctorat. Enfin, une

approche thérapeutique ayant pour but d'améliorer l'esthétique faciale et la fonction labiale a été réalisée (cf. problématique et objectifs, pages 34 et 35).

CHAPITRE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE

CLASSIFICATION DES MALFORMATIONS VASCULAIRES SUPERFICIELLES

1.1 Classification des malformations vasculaires superficielles

La classification des « angiomes », tumeurs et malformations vasculaires forment un ensemble pathologique complexe. La Société internationale pour l'étude des anomalies vasculaires (International Society for the Study of Vascular Anomalies ISSVA, 1996) a récemment adopté un schéma de classification qui distingue les tumeurs vasculaires (lésions comportant une prolifération cellulaire manifeste) des malformations vasculaires, dues à une perturbation innée de la morphogenèse vasculaire. La localisation préférentielle cervico-faciale, endo et péri-buccale de certaines de ces malformations, la solution d'une chirurgie d'exérèse et la nécessaire préservation à la fois de la fonction et de l'esthétique faciale imposent une prise en charge thérapeutique délicate et concertée.

Cette classification permet de clarifier la nosologie de ce domaine complexe et a pour ambition de fournir un langage commun, permettant une meilleure compréhension entre les différents spécialistes qui doivent concourir, dans une approche multidisciplinaire, au diagnostic et au traitement de ces lésions.

1.1.1 Définition et description de la classification (ISSVA 1996)

En 1996, lors d'un congrès à Rome, l'ISSVA a élaboré une classification simplifiée des anomalies vasculaires. Cette classification est basée sur des caractéristiques cliniques, radiologiques, hémodynamiques et histologiques (Wassef et Enjolras, 1999). Elle individualise deux groupes de lésions vasculaires : les tumeurs vasculaires et les malformations vasculaires.

- Les tumeurs vasculaires sont ainsi nommées devant l'hyperplasie cellulaire constatée et l'implication possible de certains facteurs d'angiogénèse (*basic fibroblast Growth Factor* [bFGF] et le *vascular endothelial growth factor* [VEGF]) (Mulliken JB, 1992), dont le potentiel évolutif est particulier, puisqu'ils apparaissent à la naissance, croissent et involuent spontanément (Enjolras *et al.*, 1992), hormis les hémangiomes congénitaux non involutifs qui ne régressent jamais (Berenguer *et al.*, 2003).

Les malformations vasculaires, congénitales, regroupent des lésions où existent des anomalies de la morphogénèse vasculaire. Les vaisseaux sont dysplasiques sans véritable prolifération cellulaire. Les anomalies sont structurales et le turn-over cellulaire endothélial est normal. Elles ne régressent jamais et peuvent soit rester stable, soit au contraire évoluer (Enjolras *et al.*, 1992). Ces malformations sont subdivisées en fonction de caractéristiques histologiques et hémodynamiques (Mulliken, 1992). On distingue (tableau 1.1) :

Malformations hémodynamiquement inactives, à flux lent, qui selon les vaisseaux altérés de manière prédominante sont de type capillaire, veineux ou lymphatique,

Malformations hémodynamiquement actives, à flux rapide, que sont les malformations artério-veineuses avec fistules artério-veineuses.

1.1.2 Les tumeurs vasculaires

1.1.2.1 Hémangiome infantile

C'est la plus fréquente et banale des tumeurs vasculaires du nourrisson avec une prédominance féminine. Il apparaît classiquement après quelques jours ou quelques semaines de vie, se développe durant la première année et régresse ensuite en quelques années (Enjolras, 1996 ; Enjolras, 1994 ; Enjolras et Mulliken, 1993 ;). La localisation cervico-faciale est fréquente, variant selon les études de 49% à 75% (Berenguer *et al.*, 2003). L'hémangiome est souvent unique, ne dépassant pas 3 cm.

On en distingue trois formes cliniques : superficielle tubéreuse (nappes rouge vif peu palpables), profonde (masses sous-cutanées bleutées sous une peau normale) et

Tableau 1.1. Classification des malformations vasculaires superficielles (ISSVA, 1996)

Types d'anomalies vasculaires	
Tumeurs vasculaires (Lésion proliférative)	Malformations vasculaires
<ul style="list-style-type: none"> - Hémangiomes infantiles (superficiel, profond, mixte) - Hémangiome congénital non involutif (NICH) - Hémangiome congénital à involution rapide (RCIH) - Hémangiome en « touffe » - Hémangioendothéliome - Kaposiforme 	<ul style="list-style-type: none"> - Malformations capillaires à flux lent : <ul style="list-style-type: none"> - Angiome plan - Formes syndromiques - Télangiectasies - Angiokératome - Malformations veineuses à flux lent - Malformations lymphatiques à flux lent <ul style="list-style-type: none"> - Macrokystique - Microkystique - Malformations artério-veineuses à flux rapide - Malformations multiples

mixte (masses sous- cutanées surmontées d'une nappe tubéreuse) (Enjolras, 1996 ; Enjolras *et al.*, 1993). En phase de croissance, l'aspect histologique de l'hémangiome est celui d'une prolifération cellulaire compacte (cellules endothéliales exprimant le facteur de Willebrand et le CD34 et de péricytes exprimant l'actine de muscle lisse) découpée en lobules centrés sur un vaisseau afférent (Tsang et Chan, 1991). La plupart de ces tumeurs vont régresser spontanément sans laisser de séquelles. L'abstention thérapeutique est donc de mise dans 90% des cas (Enjolras *et al.*, 1993 ; Herbreteau *et al.*, 1992).

1.1.2.2 Hémangiomes congénitaux

Les hémangiomes congénitaux sont divisés en deux groupes : rapidement involutif et non involutif.

Les hémangiomes congénitaux "rapidement involutif" ne subissent pas de poussées post-natales et régressent quelques mois après la naissance (Berenguer *et al.*, 2003). Leur involution est donc plus rapide que celle des hémangiomes infantiles. La biopsie permet de faire le diagnostic.

Les hémangiomes congénitaux "non involutifs" sont présents dès la naissance, persistent et ne régressent jamais. Ils peuvent même s'aggraver légèrement au moment de la puberté.

Histologiquement ils se diffèrent des autres hémangiomes par une architecture lobulée avec de larges veines et des vaisseaux lymphatiques. Les cellules endothéliales n'expriment pas le marqueur GLUT-1.

1.1.2.3 Hémangiome en touffe et Hémangioendothéliome kaposiforme

L'hémangiome en « touffe » et l'hémangioendothéliome kaposiforme sont deux entités très proches et peuvent parfois co-exister chez un même patient. Des publications récentes tendent à réunir ces deux lésions et à en faire des stades évolutifs d'une même entité (Bienaime *et al.*, 2006). Cette forme très rare d'hémangiomes est en général acquise mais peut être congénitale. Cliniquement il s'agit soit de plaques rouges infiltrées et sensibles, soit d'une tumeur sous-cutané violacée et saillante qui s'infiltré en profondeur. Il s'associe dans plus de 30% des cas à une hypersudation en périlésionel. Son évolution est lente et progressive mais il peut aussi régresser (Browning *et al.*, 2006). Le diagnostic est histologique, caractérisé par la dispersion dans tout le derme de petites « touffes » capillaires distribuées en « grenailles de plombs ». La plupart de ces « touffes » sont entourées d'un vaisseau en croissant à lumière vide. Le traitement repose sur la corticothérapie générale et en cas d'échec sur la vincristine ou l'interféron alpha 2a ou 2b (Wananukul *et al.*, 2003 ; Hesselman *et al.*, 2002).

1.1.3 Malformations vasculaires

1.1.3.1 Malformations capillaires à flux lent

1.1.3.1.1 Malformations capillaires

Les malformations capillaires sont représentées par les angiomes plans (AP) et les télangiectasies. Le diagnostic d'AP est avant tout clinique et se pose devant la classique « tâche de vin » ou une « carte de géographie », froid et non battant, pouvant présenter à sa surface des nodules cutanés, saillants et violacés inesthétiques (Wassef et Enjolras, 1999). Au niveau de la face on peut assister à une hypertrophie des tissus mous (gencive et fibromuqueuse palatine), des structures musculo-cutanées (macrocheillie progressive) et osseuses (excès de croissance verticale des maxillaires), responsable d'asymétrie faciale, d'incompétence labiale et de trouble de l'articulé dentaire (Enjolras, 1996 ; Deffrennes *et al.*, 2001 ; Wassef, 1999 ; Enjolras, 1994).

Histologiquement, l'angiome plan se manifeste par une dilatation simple des capillaires dermiques, surtout dans le derme réticulaire superficiel (Enjolras, 1996).

Certains APs sont des marqueurs de syndromes dysmorphogénétiques plus complexes. Ainsi, le risque de syndrome de Sturge-Weber-Krabbe ou syndrome neuro-oculo-cutané est annoncé par l'existence d'un AP plan situé sur le territoire trigéminal V1 et peut parfois s'étendre sur les territoires V2 et V3. L'atteinte oculaire se manifeste par des angiomes choroïdiens ou un glaucome. Au niveau cérébral les angiomes méningés peuvent entraîner des crises convulsives (Wassef et Enjolras, 1999 ; Herbreteau *et al.*, 1992 ;).

1.1.3.1.2 Angiokératomes

Les angiokératomes sont des dilatations ou ectasies vasculaires dont la surface est kératosique. Le plus souvent bénins et inesthétiques, ils ont une taille variable et leur localisation permet d'individualiser plusieurs types cliniques (Saurat, 1991 ; Enjolras *et al.*, 1990 ; Goldman *et al.*, 1981 ;).

1.1.3.2 Les malformations veineuses à flux lent.

Les malformations veineuses (MV) ou capillaro-veineuses (MCV) sont présentes dès la naissance, parfois sous la forme d'une tache cutanée bleutée, mais elles peuvent ne pas devenir médicalement évidentes, tardivement jusqu'à la petite enfance ou tôt à l'enfance (Mulliken et Glowacki, 1982). Elles sont rares et peuvent s'observer en toute localisation mais se retrouvent le plus souvent à la région cervico-céphalique (Enjolras, 1994). Les MV ne régressent pas, mais se développent plutôt avec l'enfant (Mulliken et Glowacki, 1982). L'agrandissement rapide peut se produire pendant la puberté, la grossesse ou à la suite d'un traumatisme (Mulliken, 1988). On distingue des formes localisées, notamment aux lèvres, aux paupières ou à la langue ; et des formes diffuses et infiltrantes, siégeant le plus souvent au niveau des régions temporo-masseterine, jugulo-labiale ou orbitaire (Deffrennes *et al.*, 2001 ; Enjolras, 1996). L'extension à la muqueuse gingivale peut induire des saignements spontanés ou lors de soins dentaires (DI Giovanni et Revelli, 1996).

1.1.3.2.1 Troubles fonctionnels

Certaines localisations provoquent par effet de masse des déformations squelettiques orbitaires avec enophtalmie et maxillo-mandibulaires (dento-alvéolaires) avec répercussions sur l'articulé dentaire et béance (Deffrennes *et al.*, 2001 ; Enjolras, 1994).

Une malformation labiale importante tend à éverser les lèvres et les rendre incompetentes. De même qu'une malformation géante de la langue peut provoquer une inoclusion dentaire permanente (DI Giovanni et Revelli, 1996 ; Enjolras, 1994).

1.1.3.2.2 Douleurs

La circulation étant lente, des thromboses peuvent survenir et se présenter soit sous la forme de phlébolites soit de végétations papillaires fibreuses (« hémangioendothéliome » papillaire intra-vasculaire de Masson) (Wassef *et al.*, 1999), donnant lieu à des épisodes douloureux (Herbreteau *et al.*, 1992 ; Enjolras *et al.*, 1990).

1.1.3.2.3 Problème esthétique

Les MV et MCV entraînent des tuméfactions défigurantes, aboutissant à une asymétrie difficilement supportée par les patients (Breviere *et al.*, 1992 ; Herbreteau *et al.*, 1992), souvent à l'origine de répercussions psychologiques notamment chez l'adolescent devant la modification de l'image de soi.

1.1.3.2.4 Diagnostic

On les reconnaît facilement devant une masse bleutée, molle et dépressible, augmentant de volume en déclive ou proclive, non battante, non soufflante (Enjolras, 1996 ; Enjolras, 1991).

La clinique oriente vers une prescription raisonnée des examens d'imagerie. L'IRM renseigne sur l'étendue de lésion diffuse et infiltrante, ses rapports anatomiques et les éventuelles structures de voisinage qu'elle envahit (Herbreteau *et al.*, 1992).

L'orthopantomogramme, la téléradiographie de profil et le scanner sont indiqués dans les retentissements osseux facio-mandibulaire (Deffrennes *et al.*, 2001 ; Herbreteau *et al.*, 1992).

1.1.3.2.5 Thérapeutique

Le traitement des malformations veineuses dépend de leur localisation et de leur volume. Il est lent et progressif, combinant de nombreux temps d'embolisations percutanées à l'aide d'Ethibloc® (mélange d'éthanol et de métrizamide), d'alcool absolu, ou de sclérosants divers (l'Aetoxisclerol 3%, le Sulfate de Tétradécyl 3%) (El Kohen *et al.*, 2003 ; Stricker et Picard, 1998). La sclérose percutanée peut être utilisée seule ou associée à la chirurgie (Enjolras, 1994 ; Enjolras *et al.*, 1993 ; Herbreteau *et al.*, 1992 ; Dubois *et al.*, 1991).

Le but de la sclérose est d'enflammer, d'assécher et de fibroser les poches veineuses d'une part, et d'autre part réduire le risque hémorragique, indispensable à l'étape chirurgicale (Enjolras *et al.*, 1993). Il faut distinguer les MV à grandes poches (véritables éponges dilacérées, embolisation difficile et chirurgie délicate en raison

de l'importance du saignement), de celles à petites poches qui répondent bien à la sclérothérapie (Deffrennes *et al.*, 2001).

La chirurgie s'impose dans les malformations veineuses ayant des répercussions fonctionnelles comme les localisations endobuccales et labiales. Elle doit sauvegarder les fonctions musculaires, la mimique et la dynamique faciale (Enjolras, 1996).

1.1.3.2.6 Histologie

Histologiquement, les MV sont constituées de cavités vasculaires de grandes tailles, mais à paroi fine, pauvres en cellules musculaires, formant un réseau complexe donnant un aspect en « éponge » (Wassef et Enjolras, 1999 ; Vikkula *et al.*, 1996).

Certaines malformations veineuses appartiennent à des syndromes complexes comme le syndrome de Bean ou « blue rubber-bleb naevus » associant des malformations cutanées et viscérales, le syndrome de Maffucci-Kast ou la glomangiomatose familiale multiple.

1.1.3.3 Malformations lymphatiques à flux lent

Les malformations lymphatiques, sont dans la plupart des cas, présentes dès les premières années de la vie. En fait, 90% des cas apparaissent avant l'âge de deux ans et 65% à la naissance (Riche, 1992 ; Enjolras *et al.*, 1990).

On en distingue deux types mais qui en fait sont souvent associées chez un même patient.

1.1.3.3.1 Malformation lymphatique macrokystique (lymphangiome kystique)

Ils se présentent comme une tuméfaction assez dure, rénitente, bien limitée translucide et évoluant dans le temps en fonction des épisodes infectieux ou inflammatoires. Leurs localisations préférentielles : la région cervico-céphalique, les creux axillaires, plus rarement la région thoracique ou les membres.

Ils se prolongent parfois dans le médiastin, Ils peuvent se compliquer d'hémorragie ou d'infection. Ils ont une évolution bénigne et sont bien accessibles au traitement (Denoeux, 1991 ; Enjolras *et al.*, 1990).

Histologiquement, elle est formée de cavités uni ou pauci-kystiques, de plusieurs centimètres de diamètre, entourées par des cloisons fibreuses. L'évolution est variable avec la possibilité d'une régression voire d'une disparition (1,6 à 16% des cas).

1.1.3.3.2 Malformation lymphatique microkystique (lymphangiome microkystique tissulaire infiltrante)

Ils sont représentés par un épaissement cutané et sous cutané ou muqueux s'accompagnant de vésicules translucides ou noirâtres et parfois de nombreux microkystes. Ces masses sont mal limitées, infiltrantes et peuvent entraîner des déformations importantes des structures osseuses sous jacentes.

Ils siègent préférentiellement, dans les régions faciales (paupières, joues, langue) mais peuvent se retrouver sur tous les téguments aussi bien des membres que du tronc.

L'évolution est émaillée de complications parfois graves selon leurs localisations (Riche, 1992 ; Enjolras *et al.*, 1990).

Ces deux types de malformations lymphatiques peuvent être associées, avec des micro ou macrokystes noyés dans une prolifération tissulaire. Les malformations lymphatiques se rencontrent aussi dans le cadre de malformations vasculaires combinées en particulier veino-lymphatiques : ce sont les hémolyphangiomes (Enjolras *et al.*, 1990).

1.1.3.3.3 Histologie

Histologiquement, on retrouve des fentes vasculaires anastomosées et disséquant les tissus. Les parois sont fines et la média des vaisseaux est souvent épaisse et irrégulière (Moure).

1.1.3.3.4 Evolution

Elle va vers l'augmentation progressive de volume, émaillée dans de nombreux cas par des poussées inflammatoires. Elles sont généralement provoquées par un épisode infectieux (rhino-pharyngite, poussée dentaire) et souvent elles sont spontanément résolutive.

Dans d'autre cas, il peut survenir, un remaniement du lymphangiome lui même, par hémorragie ou surinfection.

Enfin, il existe d'authentiques cas de régression spontanée mais qui concernent surtout les lymphangiomes kystiques (Enjolras *et al.*, 1990 ; Grabb *et al.*, 1980).

1.1.3.3.5 Traitement

Il est différent selon le type de lymphangiome :

Les lymphangiomes kystiques : ils sont de bon pronostic et de traitement facile, qui consiste en une injection de produits sclérosants divers (éthibloc®, bactéries tuées de types OK 432 ou picibanil) (Sichel *et al.*, 1996 ; Baud *et al.*, 2000).

Ce traitement entraîne la résorption de la majeure partie du lymphangiome, au bout de deux mois environ (Herbreteau *et al.*, 1992 ; Riche, 1992). La chirurgie est cependant utile en cas d'échec de la sclérothérapie et l'on prendra soin de retirer la paroi kystique en raison du risque de récurrence.

Les lymphangiomes tissulaires : sont malheureusement d'un pronostic moins bon et ne sont pas accessibles à la sclérothérapie, la chirurgie s'impose en première intention.

1.1.3.4 Malformations artério-veineuses à flux rapide

Ce sont des malformations complexes, formées de multiples shunts artério-veineux, composant le nidus de la malformation et se drainant par une ou plusieurs veines. La taille du nidus, le nombre de fistules artério-veineuses ainsi que la localisation de la malformation conditionnent sa gravité. Ces lésions hémodynamiquement actives sont roses, ou rouges, chaudes, battantes, soufflantes. Les formes évoluées sont

cernées de veines de drainage tendues et serpigneuses où la palpation retrouve des frémissements (thrills) (Mattassi, 1993).

1.1.3.4.1 Aspect clinique est différent selon le stade évolutif de la lésion et une échelle de gravité a été mise au point par l'ISSVA :

Stade I ou de « dormance » : fréquent chez l'enfant, il se présente comme une tâche cutanée rouge, simulant un angiome plan.

Stade II ou « d'expansion » : la malformation évolue, s'étend en taille et en épaisseur, pouvant déformer les téguments et envahir les structures profondes. Elle réalise une masse chaude, tendue. La palpation perçoit un « thrill » et l'auscultation un souffle.

Stade III ou de « destruction » : on retrouve les mêmes caractéristiques qu'au stade II associées à des ulcérations et des nécroses cutanées, sources d'hémorragies et de douleurs.

Stade IV ou de « décompensation cardiaque » : rare, ce stade associe en plus des caractéristiques du stade III, des signes de décompensation cardiaque par mauvaise tolérance du haut débit vasculaire.

La localisation cervico-faciale est la plus fréquente pouvant entraîner des déformations osseuses. L'évolution de ces malformations vasculaires est imprévisible, mais certaines circonstances sont susceptibles de déclencher des poussées évolutives. Il s'agit de facteurs hormonaux (puberté, grossesse, contraceptifs), de traumatismes locaux ou d'une chirurgie d'exérèse incomplète (Enjolras *et al.*, 1998 ; Enjolras, 1994 ; Enjolras et Mulliken, 1993).

1.1.3.4.2 Histologie

Histologiquement, la malformation est mal limitée, constituée de vaisseaux de taille variable, à parois fines. On retrouve des vaisseaux artériels, veineux artérialisés, ou difficilement classables, associés à une composante capillaire plus ou moins marquée, avec parfois une fibrose collagène importante (Wassef, 1992).

Les formes complexes regroupent (Mattassi, 1993) :

a) Le syndrome de Parks-Weber associant des malformations à flux lent et rapide. Il entraîne un gigantisme d'un membre.

b) Le syndrome de Bonnet-Blanc-Dechaume associe dès la naissance un angiome plan médio-frontal et une malformation artério-veineuse faciale, oculo-orbitaire et cérébrale.

c) Le syndrome de COBB associe une malformation artério-veineuse cutanée lombaire à type de faux angiome plan et une malformation artério-veineuse médullaire et parfois vertébrale.

1.2.3.4.3 Diagnostic

Lorsque la MAV est suspectée cliniquement, les examens complémentaires comme l'écho-doppler, l'IRM, l'angio-IRM et l'angio-scanner sont prescrits (Stricker *et al.*, 1998 ; Enjolras, 1996).

1.1.3.4.4 Traitement

Le traitement des malformations artério-veineuses dépend de leur stade évolutif. La prise en charge des formes quiescentes (stade I) relève soit d'une simple surveillance par écho-doppler soit d'une attitude interventionniste si la lésion est particulièrement inesthétique. Lorsque la malformation devient évolutive (stade II) le traitement devient inévitable et les modalités thérapeutiques doivent être discutées en fonction de la gravité et du retentissement cicatriciel du traitement.

L'embolisation exclusive est en règle générale réservée aux formes graves inopérables. En raison du risque important de récurrence, l'embolisation précède le temps chirurgical. Il s'agira d'une embolisation hypersélective du nidus artério-veineux par voie artérielle. Les produits utilisés sont des solutions visqueuses (Ethibloc®) ou des coils. La chirurgie d'exérèse doit être large et complète suivant les règles de la chirurgie carcinologique qui pose des problèmes de reconstruction (Deffrennes *et al.*, 2001). L'exérèse intéressera le nidus de la malformation ainsi que toute la région périphérique, siège d'une hypervascularisation.

On ignore tout de la biologie de ces lésions à flux rapide aux shunts artérioveineux souvent multiples, qui prennent cliniquement des allures tumorales, avec un potentiel d'invasion locale agressive. Il est urgent de progresser dans ce domaine car les traitements actuels ne sont absolument pas satisfaisants.

1.1.5 Conclusion

On a proposé divers systèmes de classification des lésions vasculaires. Les malformations vasculaires veineuses sont distinguées des hémangiomes et des malformations artério-veineuses sur la base de la classification de Mulliken et Glowacki (1982), puis de Kaban et Mulliken (1986).

Avec l'ancien système de classification, le comportement clinique et les caractéristiques des cellules endothéliales sont soulignés. Ce système aide au diagnostic et à la prédiction de l'histoire naturelle de la lésion. Dans le nouveau système, la différenciation est basée sur la dynamique d'écoulement vasculaire. Il est critique pour établir la gestion appropriée.

Aspects biologie moléculaires des malformations vasculaires

1.2 Aspects biologie moléculaires des malformations vasculaires

La compréhension approfondie des mécanismes de l'angiogénèse et de la lymphangiogénèse a fourni un aperçu considérable sur les molécules impliquées en physiopathologie des hémangiomes et des malformations vasculaires. Cette partie se concentre sur les avancées récentes de la biologie des mécanismes d'angiogénèse/lymphangiogénèse et de la différenciation des vaisseaux artériels, veineux, et lymphatiques. Cette connaissance est intégrée avec de nouvelles données obtenues à partir des études génétiques chez l'homme, qui ont indiqué un certain nombre d'éléments impliqués dans le développement des anomalies vasculaires familiales.

1.2.1 Développement des systèmes vasculaires et lymphatiques du sang

Le système cardiovasculaire est le premier système organique fonctionnel formé dans le corps. Chez l'homme, le développement du système circulatoire commence à partir de la troisième semaine de la vie embryonnaire. Le système cardiovasculaire comprend le cœur, les vaisseaux sanguins (artères, capillaires, et veines), et les vaisseaux lymphatiques.

Pendant l'embryogenèse, le développement du système vasculaire sanguin se fait par l'intermédiaire de deux processus : la vasculogénèse et l'angiogénèse. La vasculogénèse comporte la différenciation de nouvelles cellules endothéliales dérivées des cellules précurseurs du mésoderme, appelées les hémangioblastes. L'agrégat des hémangioblastes forme les îlots primaires du sang dans lesquelles les cellules internes se différencient dans les cellules tiges hématopoïétiques, et les cellules externes se différencient en cellules précurseurs endothéliales, appelées angioblastes (Luttun *et al.*, 2002).

Les angioblastes se réorganisent alors pour former les tubes capillaires qui constituent le plexus vasculaire primaire. Une fois que ce plexus vasculaire primaire est formé, les nouveaux capillaires forment les premiers vaisseaux dans un processus appelé angiogénèse. Le réseau capillaire primaire est transformé dans une structure fonctionnelle contenant de gros vaisseaux pour l'écoulement rapide de basse résistance et les petits capillaires. Dans le plexus capillaire primaire, les cellules endothéliales commencent à se différencier en types artères et veines (Yancopoulos *et al.*, 1998).

La stabilité vasculaire se stabilise après recrutement des cellules périendothéliales, telles que les cellules musculaires lisses ou péricytes au niveau de la paroi vasculaire. Ces cellules péri-endothéliales stabilisent les vaisseaux naissants en inhibant la prolifération et la migration des cellules endothéliales, et en stimulant la production de la matrice extracellulaire (ECM: extracellular matrix) et la formation d'une membrane basale. Elles assurent le contrôle homéostatique et protègent par conséquent les nouveaux vaisseaux endothéliaux contre la rupture ou la régression. Les résultats de plusieurs études indiquent que la liaison angiopoiétine/TIE, PDGF-B/PDGFR- β , et la transformation du facteur de croissance (TGF)- β 1/TGF- β R ligand avec le récepteur tyrosine kinase, régulent les systèmes d'interactions endothéliales entre les péricytes et les cellules musculaires lisses vasculaires (VSMCs) (Ramsauer et D'Amore, 2002).

Le développement du système vasculaire lymphatique humain commence entre la sixième à la septième semaine de la vie embryonnaire, presque un mois après le développement des premiers vaisseaux sanguins. Les nouveaux capillaires lymphatiques naissent des sacs primaires de la lymphe et poussent d'une façon centrifuge, tandis que les sacs eux-mêmes de la lymphe sont dérivés des veines. On a également identifié la différenciation *in situ* des lymphangioblastes dans les cellules endothéliales lymphatiques du mésenchyme. Ces cellules peuvent être recrutées dans les vaisseaux lymphatiques en voie de développement (Rodriguez-Niedenfuhr *et al.*, 2001).

Une combinaison des deux mécanismes est susceptible de se produire pendant le développement lymphatique embryonnaire, dans lequel la germination des vaisseaux

lymphatiques s'anastomose avec des lymphatiques différenciés des lymphangioblastes (Oliver, 2004).

1.2.2 Familles de gènes impliquées dans l'angiogénèse et la lymphogénèse

Angiogénèse et lymphogénèse sont étroitement réglées par des facteurs de croissance et des mécanismes de signalisation intracellulaires et extracellulaires. Le devenir des cellules endothéliales est déterminé par des effets combinés d'un grand nombre de différents signaux, transduits simultanément par de nombreux systèmes impliquant des interactions ligand-récepteur tyrosine kinase. Ceux-ci incluent, notamment le facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF [vascular endothelial growth factor]), l'angiopoïétine, le PDGF, et les familles TGF- β .

1.2.2.1 Familles de VEGF et des récepteurs de VEGF

Jusqu'à présent, quatre membres de la famille de VEGF, ont été identifiées, à savoir : VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, et VEGF-D. Les VEGFs sont des glycoprotéines sécrétées, et toutes se fixent aux récepteurs spécifiques impliquant une activité tyrosine kinase de VEGF (VEGFRs, [VEGF tyrosine kinase receptors]): VEGFR-1, VEGFR-2, et VEGFR-3.

a) VEGF-A est l'un des régulateurs les plus importants de l'angiogénèse *in vivo* et le plus abondant chez l'homme. Il y a des isoformes multiples de VEGF-A ; ce sont des polypeptides de 121, 165, et 189 acides aminés (Ferrara, 2001). Tous les isoformes de VEGF-A sont liés à VEGFR-1 et VEGFR-2. VEGF-A est critique pour les premières parties de la vasculogénèse, parce que les îlots de sang, les cellules endothéliales, et les vaisseaux principaux ne se développent pas dans des embryons dépourvus de VEGF-A. De même, la suppression d'un simple allèle de VEGF-A est mortelle dans la phase embryonnaire, ce qui montre le rôle significatif de la concentration de la molécule VEGF-A pendant le développement embryonnaire.

b) VEGF-B existe sous deux formes, VEGF-B₁₆₇ et VEGF-B₁₈₆. Les essais sur des modèles murins ont montré que l'inactivation ciblée de VEGF-B affecte la conduction cardiaque, de même que le recrutement des cellules inflammatoire dans l'arthrite,

sans affecter le développement vasculaire embryonnaire (Mould *et al.*, 2003; Bellomo *et al.*, 2000).

c) VEGF-C et VEGF-D sont produits comme des zymogènes avec de longues extrémités propeptidiques, de N et C-terminale. Le clivage initial protéolytique du segment C, par une convertase, produit une molécule de 30 kDa, ayant une affinité pour VEGFR-3 (Siegfried *et al.*, 2003).

Une deuxième étape protéolytique, médiée par la plasmine, est nécessaire pour produire une molécule d'un poids moléculaire plus réduit (21 kDa) avec une affinité plus élevée pour VEGFR-2 et VEGFR-3 (McColl *et al.*, 2003).

La surexpression de VEGF-C et de VEGF-D chez les souris génétiquement modifiées, induit la formation de vaisseaux lymphatiques hyperplasiques. Réciproquement, l'inhibition de VEGF-C et/ou de VEGF-D par une surexpression de la forme soluble de VEGFR-3 au niveau de la peau, conduit à l'inhibition de la croissance des vaisseaux lymphatiques (Jussila et Alitalo, 2002).

L'inactivation par invalidation des deux allèles de VEGF-C a comme conséquence la mort prénatale.

Les cellules endothéliales permettent la prolifération de la lignée lymphatique mais pas la croissance des veines (Karkkainen *et al.*, 2004). Ceci a comme conséquence l'accumulation des liquides dans les tissus.

1.2.2.2 VEGFRs

L'inactivation du gène VEGFR-1 provoque un afflux accru des hémangioblastes conduisant à une croissance anarchique des cellules endothéliales et à la désorganisation des vaisseaux sanguins (Fong *et al.*, 1999).

La délétion du domaine intracellulaire de VEGFR-1 n'affecte pas le développement vasculaire normal mais altère l'angiogénèse tumorale (Hiratsuka *et al.*, 2001). En effet, il a été rapporté récemment que VEGFR-1 jouerai un rôle dans l'angiogénèse pathologique chez l'adulte, en mobilisant les cellules souches endothéliales de la moelle osseuse (Carmeliet, 2001a; Carmeliet, 2001b).

L'inactivation du gène VEGFR-2 a comme conséquence un défaut de formation d'îlots sanguins et une mort au stade embryonnaire (Shalaby *et al.*, 1997).

L'activation de VEGFR-2 stimule la prolifération, la migration, la survie des cellules endothéliales, et la perméabilité des vaisseaux sanguins (Ferrara, 2001).

VEGFR-3 est exprimé pendant toute la phase embryonnaire de la vascularisation. Cependant, pendant le développement fœtal, son expression devient restreinte aux vaisseaux lymphatiques et aux cellules endothéliales fenêtrées des capillaires. VEGFR-3 s'exprime également dans les vaisseaux sanguins pendant l'angiogénèse pathologique (Jussila et Alitalo, 2002). Les embryons de souris déficients en VEGFR-3 meurent à la mi-gestation en raison de la défection du réseau vasculaire primaire induisant un échec du développement du système cardiovasculaire, et des vaisseaux lymphatiques. (Dumont *et al.*, 1998).

1.2.2.3 Récepteurs TIE et Angiopoïétines

La famille de récepteurs de tyrosine kinase se compose de deux membres, TIE-1 et TIE-2, principalement exprimés par les cellules endothéliales vasculaires (Loughna et Sato, 2001).

Plusieurs membres de la famille d'angiopoïétine (Ang), Ang-1 à Ang-4, ont été identifiés comme des ligands pour TIE-2. Jusqu'à présent, les ligands pour TIE-1 n'ont pas été mis en évidence.

Sachant que l'Ang-1 et l'Ang-4 activent TIE-2, l'Ang-2 et l'Ang-3 semblent fonctionner comme antagonistes spécifiques empêchant la signalisation de TIE-2 médié par l'Ang-1 (Ward et Dumont, 2002).

Dans les embryons de souris qui manquent de TIE-2, la vasculogénèse se produit normalement. Cependant, les cellules endothéliales et péri-endothéliales forment un réseau vasculaire immature mal organisé dans les gros et petits vaisseaux (Sato *et al.*, 1995).

TIE-2 semble donc commander le remodelage vasculaire, et la capacité des cellules endothéliales à recruter les cellules périvasculaires, nécessaires pour stabiliser la

structure des vaisseaux. Dans les embryons manquant de TIE-1, l'intégrité des cellules endothéliales est compromise, provoquant des oedèmes, des hémorragies et la mort (Sato *et al.*, 1995; Puri *et al.*, 1995).

Chez l'embryon, l'Ang-1 est exprimée dans le mésenchyme et dans les cellules musculaires lisses, environnant la vascularisation en développement (Davis *et al.*, 1996). La suppression de l'Ang-1 a comme conséquence un défaut de l'angiogénèse très semblable à celui observé chez les souris qui manquent de TIE-2 ou qui surexpriment l'Ang-2, y compris l'absence des cellules périvasculaires (Maisonpierre *et al.*, 1997 ; Suri *et al.*, 1996).

Des données récentes suggèrent que l'Ang-2 jouerait un rôle dans le développement lymphatique (Gale *et al.*, 2002). La suppression de l'Ang-2 chez les souris a comme conséquence la désorganisation et l'hypoplasie des vaisseaux lymphatiques intestinaux et cutanés, menant à la mort à la deuxième semaine du développement embryonnaire.

1.2.2.4 TGF- β et récepteurs

Les TGF- β jouent un rôle important dans la vasculogénèse et l'angiogénèse. Pendant l'embryogénèse de souris, TGF- β 1 est exprimé dans beaucoup de tissus, y compris dans les cellules endothéliales et les précurseurs de cellules hématopoïétiques (Akhurst *et al.*, 1990).

L'inactivation de TGF- β 1, a pour conséquence la mort à la mi-gestation de la moitié des souris homozygotes et approximativement d'un quart des souris hétérozygotes (Dickson *et al.*, 1995).

La cause primaire de la mort semble être un défaut dans la vascularisation du sac jaune et du système hématopoïétique. Bien que la différenciation initiale des précurseurs mésodermiques se produit normalement dans les cellules endothéliales, la différenciation suivante dans les tubes capillaires mène à une intégrité réduite de la paroi vasculaire. Les souris déficientes en récepteur TGF- β 2, présentent un phénotype mutant semblable à celui des souris déficientes en TGF- β 1, suggérant

que la signalisation TGF- β est essentielle pour l'entretien de l'intégrité de la paroi vasculaire (Oshima *et al.*, 1996).

1.2.2.5 PDGF-B et récepteur

Pendant le développement du système vasculaire, PDGF-B est exprimé en cellules endothéliales des artères et des pousses de vaisseaux angiogéniques, tandis que son récepteur PDGFR- β est exprimé par les cellules périvasculaires des artères, des artérioles, et des capillaires. Les vaisseaux nouvellement formés signalent au mésenchyme environnant d'induire l'expression de PDGFR-B aux jeunes cellules périendothéliales. Ces cellules répondent à PDGFR- β sécrété par les cellules endothéliales, par la prolifération et la migration des capillaires tout au long de la germination (Lindahl *et al.*, 1998). De l'inactivation de PDGF-B ou de PDGFR- β résulte la perte de péricytes, ayant pour résultats une dilatation capillaire, une prolifération des cellules endothéliales et une fragilité de la paroi vasculaire, cela conduit à un retard dans l'embryogenèse et à l'hémorragie mortelle (Hellstrom *et al.*, 1999).

1.2.2.6 Molécules Notch et Jagged

Les protéines Notch sont des récepteurs membranaires activés par les ligands Delta et Jagged. Après activation par contact cellule-cellule, les protéines Notch sont clivées par la sécrétase-gamma, les produits (domaine intracellulaire de Notch=NICD) sont libérés de la membrane et transloqués dans le noyau. NICD interagit avec le facteur de transcription RBP-J (=RBP) pour induire l'expression de gènes, dont Hes1 (Schouwey *et al.*, 2007 ; Moriyama *et al.*, 2006). La famille Notch comporte un certain nombre de protéines transmembranaires qui agissent l'une sur l'autre comme régulatrices des décisions concernant le devenir cellulaire (Shimizu *et al.*, 2000).

Delta1, Jagged1, et Jagged2 agissent l'un sur l'autre directement avec Notch3. Les deux derniers sont exprimés exclusivement par les cellules endothéliales artérielles (Iso *et al.*, 2003).

Notch, semble être impliquée dans la signalisation mésenchymateuse des cellules endothéliales qui stabilisent la vascularisation ; elle a été également impliquée dans la différenciation artérioveineuse (Shawber et Kitajewski, 2004).

Les mutations de Jagged1 affectent des vaisseaux sanguins et mènent au syndrome d'Alagille (Kamath, 2004).

1.2.2.7 Intégrines

Les adhésions entre l'endothélium et la matrice extra-cellulaire (MEC) sont atténuées par les intégrines, une famille de récepteurs de surface cellulaire qui se lie aux collagènes, aux laminines, à la vitronectine, et à la fibronectine. Les intégrines sont des hétérodimères α/β ayant pour rôle l'adhésion des cellules avec la MEC, mais aussi la transduction intracytosolique des signaux biochimique (Giancotti et Ruoslahti, 1999).

L'inactivation des intégrines αV et $\beta 8$ mène à la létalité embryonnaire avec des défauts vasculaires dans le placenta, le cerveau, et l'appareil gastro-intestinal (Zhu et al., 2002 ; Bader et al., 1998;).

1.2.3 Anomalies Vasculaires

Selon les classifications courantes des anomalies vasculaires, sont essentiellement retenues : les hémangiomes et les malformations vasculaires (Mulliken et al., 1982).

Les hémangiomes sont présents à la naissance, prolifèrent, et puis involuent. Cependant, les malformations vasculaires sont présentes à la naissance ou se développent plus tard, mais elles ne régressent pas spontanément.

1.2.3.1 Hémangiomes

Les hémangiomes se produisent dans 10% à 12% de nouveaux-nés. Les formes familiales expliquent 10% de tous les hémangiomes. Cela signifie que seulement 1% des hémangiomes peut-être considéré comme familial. Les filles en bas âge ont 3 à 4 fois plus de probabilité à développer des hémangiomes que les garçons. Classiquement, la résolution complète des hémangiomes se produit dans plus de

50% d'enfants à l'âge de 5 ans et dans plus de 70% à l'âge de 7 ans, avec l'amélioration continue des enfants restants jusqu'à l'âge de 10 à 12 ans (Bowers *et al.*, 1960).

GLUT-1 serait exprimé par les cellules endothéliales durant toutes les phases pour la plupart des hémangiomes (North *et al.*, 2000), excepté les hémangiomes congénitaux non involutifs et rapidement involutifs (noninvoluting congenital hemangioma and rapidly involuting hemangioma, respectively) (Berenguer *et al.*, 2003). GLUT-1 peut donc être un marqueur intéressant permettant la distinction entre les hémangiomes habituels et les hémangiomes non et rapidement involutifs.

1.2.3.1.1 Phase proliférative

L'accroissement d'un hémangiome est dû à la prolifération des cellules endothéliales. Les tubes endothéliaux sont couverts de péricytes étroitement associés. Vers la fin de la phase proliférative, les hémangiomes mûrissent et s'organisent en lobules, séparés par des septas fibreux, chacun avec son propre apport sanguin et drainage veineux (Waner et Suen, 1999).

1.2.3.1.2 Phase d'involution

La transition de la prolifération à l'involution est progressive et coïncide à la suite de l'apparition des cellules mât (tiges) et avec l'induction des inhibiteurs des métalloprotéinases de tissu (Takahashi *et al.*, 1994).

L'involution est également caractérisée par un dépôt progressif de tissu fibreux gras, et d'une diminution du nombre de canaux vasculaires. Les vaisseaux restants deviennent progressivement ectasiques et peuvent persister comme des télangiectasies. Deux protéines, cytochrome mitochondrial b et homer-2a, sont toutes deux impliquées dans l'apoptose, et sont spécifiquement exprimées pendant la phase involutive des hémangiomes ; ceci indique que l'apoptose joue un rôle important pendant cette phase (Kim *et al.*, 2002 ; Hasan *et al.*, 2000;).

Beaucoup de théories ont été avancées pour expliquer la pathogénie des hémangiomes. La plus admise semble être un défaut primaire intrinsèque des cellules endothéliales. Une forme familiale a été décrite avec un trait dominant

autosomal et une haute pénétrance. Les études de liaison génomique chez ces familles ont repéré un locus au niveau du chromosome 5q31 –33 ; mais le gène n'est pas encore identifié (Walter *et al.*, 1999; Blei *et al.*, 1998).

La perte de l'hétérozygotie sur le chromosome 5q a été trouvée dans 50% de hémangiomes sporadiques, suggérant qu'une mutation somatique dans cette région pourrait être associée aux hémangiomes sporadiques et familiaux (Berg *et al.*, 2001).

Les mutations ponctuelles dans les domaines kinase de VEGFR-2 et de VEGFR-3 ont été retrouvées dans les pièces opératoires d'hémangiomes, mais pas au niveau de la peau normale adjacente (Walter *et al.*, 2002). En outre, les cellules endothéliales des hémangiomes ont un taux plus élevé de prolifération et de migration que les cellules endothéliales normales (Boye *et al.*, 2001). Ces résultats soutiennent le concept que celui des hémangiomes pourraient être provoqués par une mutation somatique dans une simple cellule endothéliale ou dans une cellule progénitrice, ce qui provoque la perte du contrôle normal de la croissance des cellules endothéliales chez les cellules filles.

1.2.3.2 Malformations vasculaires

Les malformations vasculaires sont des erreurs dans la morphogenèse qui peuvent affecter n'importe quel segment de l'arbre vasculaire, à savoir les vaisseaux artériels, veineux, capillaires, et lymphatiques, ou les formes combinées.

1.2.3.2.1 Télangiectasie hémorragique héréditaire

La télangiectasie hémorragique héréditaire (Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia [HHT]), connue sous le nom de maladie d'Osler-Weber-Rendu, mène au développement des malformations artérioveineuses (MAVs) et des télangiectasies, principalement au niveau de la peau, des poumons, du foie, de l'appareil gastro-intestinal, et du cerveau (Guttmacher *et al.*, 1995).

Les études génétiques de liaison ont identifié un lieu sur le chromosome 9q33-34 chez des familles atteintes d'une HHT. Le gène "endoglin" de la maladie a été plus tard identifié (McAllister *et al.*, 1994).

Chez d'autres familles atteintes d'une HHT, un deuxième lieu exprimant la maladie a été repéré au niveau du chromosome 12q, et le gène muté a été identifié comme (*l'activin receptor-like kinase 1* [ACVRL1]) (Johnson *et al.*, 1996).

On a retrouvé chez d'autres familles une HHT de même phénotype, mais sans défauts dans ces deux gènes, suggérant des mutations dans d'autres gènes. (Wallace et Shovlin, 2000 ; Piantanida *et al.*, 1996).

1.2.3.2.2 Malformations veineuses cutanées et muqueuses multiples

Les malformations veineuses cutanées et muqueuses multiples est un syndrome caractérisé par des malformations veineuses multiples (MVM) dans la peau, et des saignements de l'appareil gastro-intestinal (Mulliken et Young, 1998). Les malformations veineuses cutanées et muqueuses multiples peuvent être héritées d'une façon autosomique dominante (Vikkula *et al.*, 1996).

Les lésions apparaissent habituellement à la naissance, bien que dans certains cas elles apparaissent pendant l'enfance ou plus tard dans la vie.

Une expansion rapide peut être observée après trauma, après une résection partielle, ou après une modulation hormonale comme pendant la grossesse (Mulliken et Young, 1998).

L'examen d'histopathologie des vaisseaux sanguins affectés montre des parois minces et irrégulières avec un nombre variable de cellules musculaires lisses et d'une membrane élastique interne absente (Waner et Suen, 1999).

Les études génétiques de liaison ont impliqué une région sur le chromosome 9p dans deux familles indépendantes avec malformations veineuses cutanées et muqueuses multiples (Gallione *et al.*, 1995). Le gène de la maladie TIE-2 a été plus tard identifié (Calvert *et al.*, 1999 ; Vikkula *et al.*, 1996;).

La surexpression de la protéine TIE-2 mutée dans des essais sur des cellules d'insecte induit une hyperphosphorylation du récepteur, indépendamment du ligand, et par voie de conséquence l'activation de la voie STAT1 (Korpelainen *et al.*, 1999).

Ces observations, suggèrent que le développement anormal des vaisseaux dans ce syndrome serait provoqué par une interruption locale de la signalisation endothéliale de la cellule musculaire lisse (Vikkula *et al.*, 1996). Il est important de noter que quelques familles de MV ne montrent pas la liaison au niveau du locus TIE-2, suggérant ainsi l'existence des lieux additionnels de la MV à caractère héréditaire.

1.2.3.2.3 Les malformations glomuveineuses

Les malformations de Glomuveineuses (MGVs) sont un sous-type des malformations veineuses cutanées, entourées par une ou plusieurs couches de cellules du glomus. Ces lésions ne montrent aucune prédominance de sexe et apparaissent entre la naissance et l'enfance. Elles sont augmentées de volume, de coloration bleu pourpre, de surface rugueuse, et sont extrêmement douloureuses à la palpation (Vikkula *et al.*, 2001). Contrairement à la MV commune, les MGVs sont rarement localisées au niveau des muqueuses (Boon *et al.*, 1994).

Les MGVs se composent de vaisseaux sanguins irréguliers et dilatés entourés par un épithélium cuboïde comme les cellules du glomus (Requena et Sanguenza, 1997). L'immunohistochimie montre que les cellules du glomus expriment l' α -actine et la vimentine des muscles lisses (Miettinen *et al.*, 2002). Elles ont les caractéristiques ultrastructurales des cellules musculaires lisses; c'est pourquoi elles sont considérées comme des cellules musculaires lisses variables (Miettinen *et al.*, 1983).

Les quelques familles jusqu'ici identifiées avec une MGV ont montré un mode de transmission autosomique dominante, avec une pénétrance incomplète, estimée à 70% environ à l'âge de 20 ans (Iqbal *et al.*, 1998).

Les sujets atteints dans ces familles développent souvent des lésions multiples (Tran *et al.*, 1994). L'analyse de liaison chez les familles non apparentées a identifié un locus situé sur le chromosome 1p21–22, nommé VMGLOM (Irrthum *et al.*, 2001 ; Boon *et al.*, 1999). Le gène défectueux identifié est celui de la glomuline (Brouillard *et al.*, 2002).

Toutes les mutations identifiées jusqu'à présent sont des délétions, des insertions, ou des mutations ponctuelles, ayant pour conséquence un arrêt prématuré de la

synthèse protéique, suggérant que l'haploinsuffisance pourrait contribuer à la formation de la lésion (Brouillard *et al.*, 2002). Cependant, lorsque les MGVs sont localisées, l'haploinsuffisance seule est peu susceptible d'être suffisante pour le développement de la lésion. Des facteurs génétiques additionnels seraient nécessaires à la localisation complète de la glomuline. Brouillard *et al.* ont examiné des lésions de MGV pour des mutations somatiques et ont identifié une mutation tronquée qui n'était pas présente au niveau de l'ADN génomique. Ceci suggère la présence d'une mutation somatique d'une nouvelle ADN lésionnelle de la MGV menant à la perte locale de la fonction de la glomuline (Brouillard *et al.*, 2002).

1.2.3.2.4 Malformations capillaires

Les malformations capillaires (MCs), également appelées les taches de « vin », sont présentes à la naissance dans environ 0.3% de nouveau-nés et ne sont pas liées au sexe (Mulliken et Young, 1998). Les lésions se développent proportionnellement avec l'âge et ne régressent pas spontanément (Jacobs et Walton, 1976). La majorité des MCs sont situées sur la face et le cou, avec 85% se produisant dans une distribution unilatérale qui suit un dermatome (Tallman *et al.*, 1991).

Histologiquement, les MCs sont caractérisés par des capillaires cutanés ectasiques et des veinules post-capillaires. Ces vaisseaux ectasiques conservent l'endothélium normal et la morphologie des cellules musculaires lisses, et maintiennent des taux normaux du *turnover*. Les MCs représentent donc plus une ectasie vasculaire qu'un processus prolifératif (Braverman et Ken-Yen, 1983). Aussi, on a montré que les MCs ont l'innervation sympathique cutanée défectueuse (Rydh *et al.*, 1991 ; Smoller et Rosen, 1986).

Bien que les MCs soient habituellement sporadiques, on a rapporté chez des familles une transmission dominante de ces lésions, mais avec une pénétrance incomplète (Berg *et al.*, 2000 ; Shuper *et al.*, 1984;). Les analyses génétiques ont identifié une liaison avec le locus sur le chromosome 5q13 –15, nommé CMC1 (Eerola *et al.*, 2002; Breugem *et al.*, 2002).

Le gène causal de CMC1 a été récemment identifié comme RASA1, également appelé le p120-RasGAP, un régulateur négatif du gène Ras (Eerola *et al.*, 2003).

Quelques membres affectés ont des malformations vasculaires plus complexes comme dans le syndrome –de Parkes Weber, –de Sturge Weber, ou –de Klippel Trenaunay. Plus de recherche (Eerola *et al.*, 2003) est nécessaire pour définir si la mutation RASA1 affecte l'angiogénèse et/ou la neurogénèse.

1.2.3.2.5 Hémangiome touffe

L'hémangiome « touffe » est une lésion vasculaire bénigne, rare, et de cause inconnue.

Bien que les hémangiomes touffe soient habituellement sporadiques, on a rapporté dans deux familles des lésions s'exprimant d'une façon dominante et de faible pénétrance (Tille *et al.*, 2003; Heagerty *et al.*, 1992).

1.2.3.2.6 Lymphoedème

Les vaisseaux lymphatiques jouent un rôle central en maintenant l'équilibre du liquide interstitiel. Le Lymphoedème est caractérisé par un gonflement chronique provoqué par un drainage lymphatique insuffisant (Rockson, 2001). Les Lymphoedèmes sont divisés en deux catégories : primaire et secondaire. Le Lymphoedème primaire peut être présent à la naissance, et se développe à la puberté, ou, plus rarement, à l'âge adulte (Witte *et al.*, 1997). Dans le Lymphoedème héréditaire, les vaisseaux lymphatiques peuvent être hypo ou hyperplasiques, et ne sont pas fonctionnels. Dans toutes les formes de Lymphoedèmes, il y a accumulation de fluide stagnant et riche en protéines dans l'interstitium. Par conséquent, on retrouve souvent au niveau de la zone affectée : une plus grande fibrose tissulaire, une accumulation du tissu adipeux, une susceptibilité aux infections, et, rarement, une dégénérescence cancéreuse en lymphangiosarcome (Witte *et al.*, 2001).

1.2.3.2.6.1 Lymphoedème héréditaire type I

Il est habituellement présent à la naissance ou peu après, et hérité d'une façon autosomique dominante (Witte *et al.*, 1998).

L'analyse de liaison a permis l'identification d'un locus sur le chromosome 5q35.3. Le gène causal a plus tard été identifié comme VEGFR-3 (Karkkainen *et al.*, 2000; Irrthum *et al.*, 2000).

1.2.3.2.6.2 Lymphoedème héréditaire Type II

Le Lymphoedème héréditaire de type II (ou maladie de Meige) est un désordre autosomique dominant hérité, de pénétrance réduite et de phénotype variable (Temple et Collin, 1994), incluant un distichiasis, un ptosis, une fente palatine, des ongles jaunes, et une cardiopathie congénitale (Erickson *et al.*, 2001 ; Mangion *et al.*, 1999). L'âge de son apparition est variable, pendant ou après la puberté. La Lymphoscintigraphie des secteurs affectés montre des vaisseaux lymphatiques dilatés abondants et un affaiblissement du drainage lymphatique (Rosbotham *et al.*, 2000).

L'analyse de liaison a identifié un locus sur le chromosome 16q24.3, où le gène causal a été identifié comme FOXC2 (Mangion *et al.*, 1999; Fang *et al.*, 2000).

On ne sait pas si FOXC2 est exprimé dans le développement lymphatique ou s'il joue simplement un rôle dans le développement du système lymphatique.

1.2.3.2.6.3 Hypotrichose-Lymphoedème-Telangiectasie

Hypotrichose-Lymphoedème-Telangiectasie est un syndrome récemment décrit dans lequel le Lymphoedème est présent à la naissance ou se développe pendant la petite enfance (Glade *et al.*, 2001). Ce syndrome est hérité d'une façon dominante et récessive. Lymphoscintigraphie indique l'absence de l'écoulement de la lymphe, dénotant ainsi d'une fonction lymphatique anormale (Irrthum *et al.*, 2003). Toutes les familles connues exhibent des mutations dans le gène SOX18 (Hosking *et al.*, 1995).

1.2.4 Etat actuel et perspective de la recherche

Les malformations vasculaires manifestes, représentent une minorité des maladies vasculaires. Les études génétiques et moléculaires dans les familles avec les malformations vasculaires ont impliqué des gènes exprimés au niveau de l'endothélium et des cellules musculaires lisses vasculaires. Ces gènes codent des

récepteurs, des facteurs de transcription, et des protéines de fonction inconnue. Les changements subtils de leur fonction peuvent également être à la base de certaines des maladies vasculaires plus communes.

Il est probable que des gènes identifiés dans des familles soient également impliqués dans des cas sporadiques d'anomalies vasculaires. Aussi, puisque la plupart des malformations vasculaires se produisent sporadiquement, il serait intéressant de déterminer si des néo-mutations germinales surgissent dans ces cas, ou, si les mutations somatiques sont suffisantes pour causer le même phénotype. Il y a une prédilection de tissu ou d'organe dans ces malformations vasculaires transmises par mutation germinales. Par conséquent, le double mécanisme étiologique est une possibilité probable dans l'hémangiome, la MV, la MGV. Il se pourrait également que les mutations somatiques secondaires affectent d'autres gènes qui agissent l'un sur l'autre avec le gène causal de la maladie. La microdissection au laser des différents composants endothéliaux des malformations vasculaires ou des cellules musculaires lisses vasculaires, devrait permettre une détection plus précise des types de cellules portant des mutations somatiques dans les gènes impliqués.

Le gène traçant dans les familles avec les malformations vasculaires augmentera presque certainement notre compréhension d'angiogénèse, lymphangiogénèse, et probablement de neurogénèse. Dans beaucoup de cas, le défi doit maintenant déterminer la fonction des gènes identifiés. Ceci permettrait l'émergence des thérapies biologiques comme complément au laser et au traitement chirurgical. Le développement ultérieur des modèles transgéniques de souris pour plusieurs de ces lésions devrait de même être utile pour développer de nouvelles stratégies pour empêcher la croissance et l'apparition des malformations vasculaires existantes.

1.3 Problématique et objectifs

1.3.1 Problématique

Les malformations vasculaires veineuses, résultent d'une dysplasie embryonnaire engendrée d'une anomalie proliférative des cellules endothéliales. Acquisées tôt dans l'enfance, elles sont le plus souvent congénitales. Leur localisation faciale, notamment labiale, peut entraîner une gêne fonctionnelle et esthétique, parfois des déformations dentoalvéolaires. Leur étiologie reste jusqu'à présent mal définie, et leurs facteurs de risque sont peu connus. En matière génétique, il a été décrit qu'il existerait des gènes sur le chromosome 9, autres que TIE-2, pouvant avoir un rôle à jouer dans le risque de développement des malformations veineuses. Par ailleurs, aucune étude n'a évoqué le risque de l'endogamie et de la consanguinité dans leur pathogenèse, sachant que ces deux phénomènes peuvent avoir des effets délétères chez la descendance dans de nombreuses maladies héréditaires, en favorisant l'expression des gènes récessifs. Ces derniers, seraient soupçonnés d'être parmi les gènes impliqués dans des formes sporadiques de malformations veineuses. Compte tenu de la localisation du système ABo au niveau du chromosome 9, et vu le taux élevé de la consanguinité et de l'endogamie dans la région de Tlemcen, cette thèse de Doctorat se propose d'étudier le rôle génétique des allèles O, d'une part, et de l'homogamie, d'autre part, dans le développement des MVL. Pour cela, deux essais comparatifs randomisés, ont été conduits au Service de Pathologie et de Chirurgie Buccale du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen (Algérie, nord-ouest).

1.3.2 Objectifs et Buts

1.3.2.1 Objectifs et Buts principaux

Objectif 1 : Mesurer la fréquence des allèles O chez des patients avec une forme sporadique de MVL et des sujets contrôles sains de la même tranche d'âge.

But : Montrer l'association des allèles O du système ABo au risque d'apparition des MVL.

Objectif 2 : Mesurer les coefficients de consanguinité chez des familles consanguines avec un enfant présentant une MVL, issues de deux régions géographiques, l'une fortement endogame (Nedroma) et l'autre peu endogame (Maghnia).

But : Montrer que l'endogamie et la consanguinité peuvent être impliquées dans le risque de développement des MVL.

1.3.2.2 Objectifs et But secondaires

Objectifs :

Effectuer une étape diagnostique clinique et prise en charge thérapeutique de la malformation vasculaire.

But : Rétablir la fonction labiale et l'esthétique faciale.

**CHAPITRE 2 : MALFORMATIONS CAPILLARO-
VEINEUSES LABIALES ET LEUR ASSOCIATION AUX
ALLÈLES O DU SYSTÈME ABO.**

RÉSUMÉ

2.1 Résumé

Introduction : Les malformations veineuses ou capillaro-veineuses sont les résultats d'une dysplasie générée par une anomalie proliférative des cellules endothéliales. Jusqu'ici, aucune étude n'aurait suggéré l'association des allèles A, B et O du système ABo dans le risque d'apparition des MVL, et pourtant d'autres gènes que TIE-2 localisés sur le chromosome 9 ont été suspectés. De même qu'il y aurait une prédilection de tissu ou d'organe dans ces malformations vasculaires transmises par mutation germinales.

But : Montrer l'association des allèles O du système ABo au risque d'apparition des MVL.

Sujets et méthodes : Trois (3) cas avec une forme sporadique de MVL et 6 contrôles de la même tranche d'âge, sélectionnés parmi 21 sujets non apparentés de la même région géographique, ont été recrutés à l'Unité de Pathologie et Chirurgie Orale du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen.

Résultats: La fréquence des allèles O indiquent un risque attribuable (RA) de MVL de 60 % ($p = 0,040$). Par ailleurs, les examens anatomo-pathologiques confirment le diagnostic clinique et indiquent la présence de cellules inflammatoires de type macrophages et polynucléaires neutrophiles.

Conclusion : Cette étude suggère pour la première fois que certaines formes sporadiques de MVL seraient associées aux allèles O du système ABo. En outre, ces premiers résultats témoignent de la participation du processus inflammatoire dans leur développement. Un échantillon plus étendu confirmerait d'avantage cette approche.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

2.2 Matériels et méthodes

2.2.1 Sujets et patients

9 sujets non apparentés de la même localité géographique (Nedroma), incluant 3 cas (filles) avec des MVL et 6 contrôles de la même tranche d'âge ont été recrutés, sur la base d'un questionnaire et d'un examen clinique identifiant la malformation labiale, à l'Unité de Pathologie et Chirurgie Orale du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen. Tous les participants à l'étude ont signé un consentement libre et éclairé selon la convention de Helsinki (*British Medical Journal*).

2.2.2 Phénotypage ABo

Les échantillons de sang total ont été prélevés sur des tubes à anticoagulant contenant de l'ACD. Le typage ABo a été réalisé en utilisant des anticorps monoclonaux, anti-A, anti-B, et anti-A+B. Des épreuves par sérums à isoagglutinines et par érythrocytes tests ont été également réalisés pour confirmer le test sérologique et la recherche d'anticorps réguliers anti-A et anti-B.

2.2.3 Analyses statistiques

Le risque attribuable a été calculé pour mesurer l'impact des allèles A, B, O sur le développement des malformations vasculaires labiales, selon les méthodes décrites précédemment (Walter, 1998 ; Booth, 1998 ; Gefeller, 1992 ; Seiler et Scott, 1987;). L'analyse de moyenne et de *chi-square* a été réalisée par le logiciel SPSS 9.0 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) et le logiciel Epi Info 2000 Version 1.0 pour Windows 95, 98, NT, and 2000 computers (Epi Info, Atlanta, Georgia, USA). La valeur de $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

2.3 Résultats et interprétation

D'après la figure 2.1, l'histologie des pièces opératoires montre la présence de cellules inflammatoires de type macrophages et polynucléaires neutrophiles.

Le tableau 2.1 résume la fréquence des antigènes ABo chez les sujets avec une MVL et chez les sujets contrôles de la même tranche d'âge.

Les fréquences des allèles O chez les patients et les contrôles sont 100 % et 38.89 % respectivement (figure 2.2). Par ailleurs, ces allèles sont associés au sexe féminin. Le risque de malformations vasculaires labiales attribué aux allèles O chez les sujets malades et chez l'ensemble des sujets, malades ou non (RA) = 60 %, $p = 0.040$. Ce risque est plus faible lorsqu'on augmente la taille de l'échantillon contrôle ($n = 18$), mais reste tout de même significatif (RA = 30 %, $p < 0,05$). Il en est de même pour les anticorps anti-érythrocytaires circulants, Anti-A et anti-B. Cependant, aucun risque n'est attribué aux allèles A ou B.

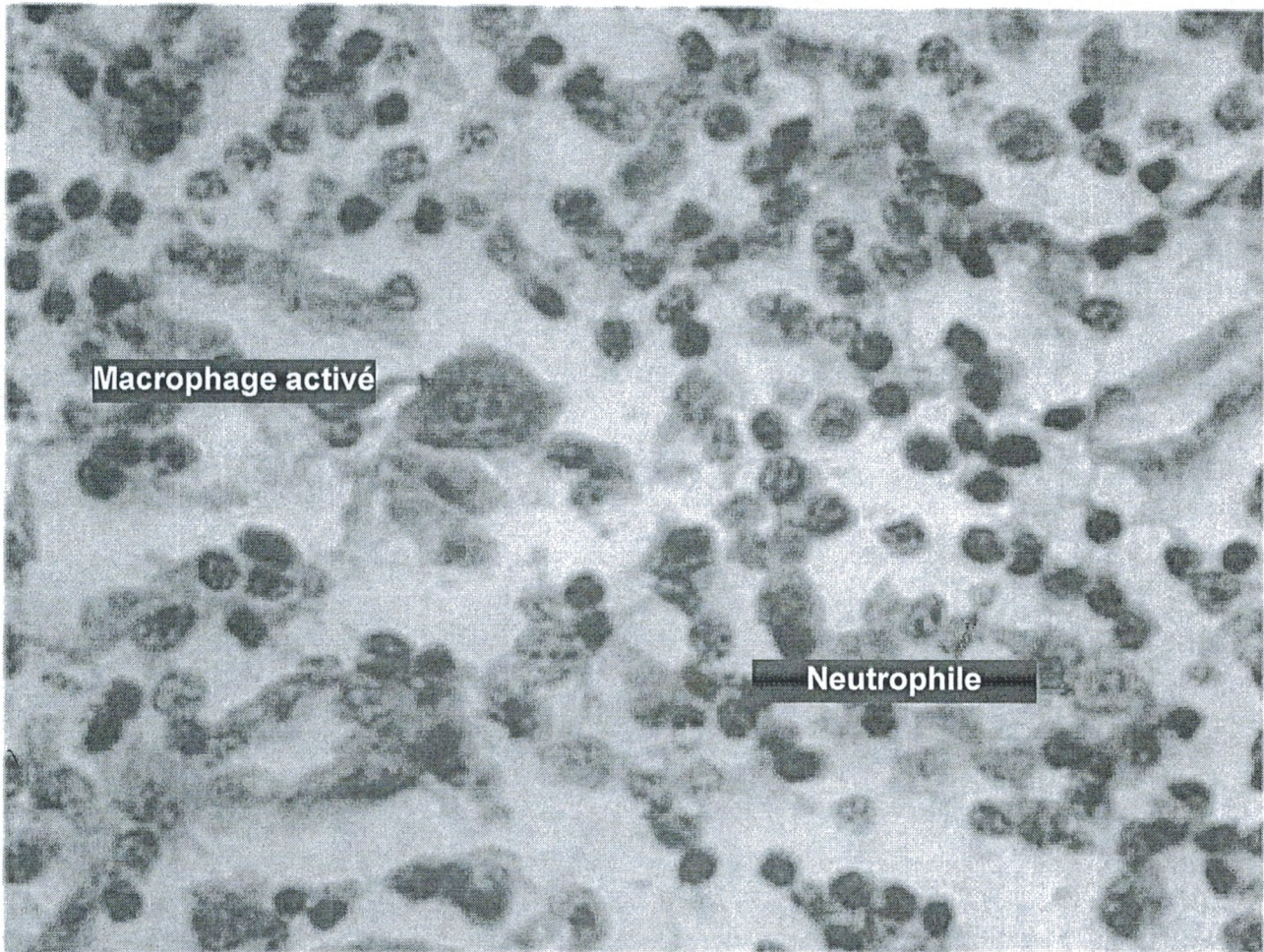


Figure 2.1. Implication du processus inflammatoire dans le développement des malformations veineuses labiales. Les coupes histologiques des pièces opératoires ont été coloré à l'hématoxylin-éosine (HE).

Tableau 2.1. Fréquence des antigènes ABo et des anticorps anti-érythrocytaires circulants accordée au risque attribuable, chez les patients atteints de malformation vasculaire labiale et chez les contrôles de la même tranche d'âge.

Groupe sanguin	Proportion (fréquence)		Risque attribuable	Chi-square		<i>p</i>
	Cas	Contrôle		Uncorrected chi-square	Mantel-Haenszel summary chi-square	
A	0 (0.0%)	3 (50%)	- 50%	2.25	2.25	0.134
B	0 (0.0%)	1 (16.7%)	- 37.5%	0.56	0.06	0.803
AB	0 (0.0%)	0 (11.1%)	-	-	-	-
O	3 (100%)	2 (33.3%)	60%	3.6	4.23	0.040*

* $p < 0.05$.

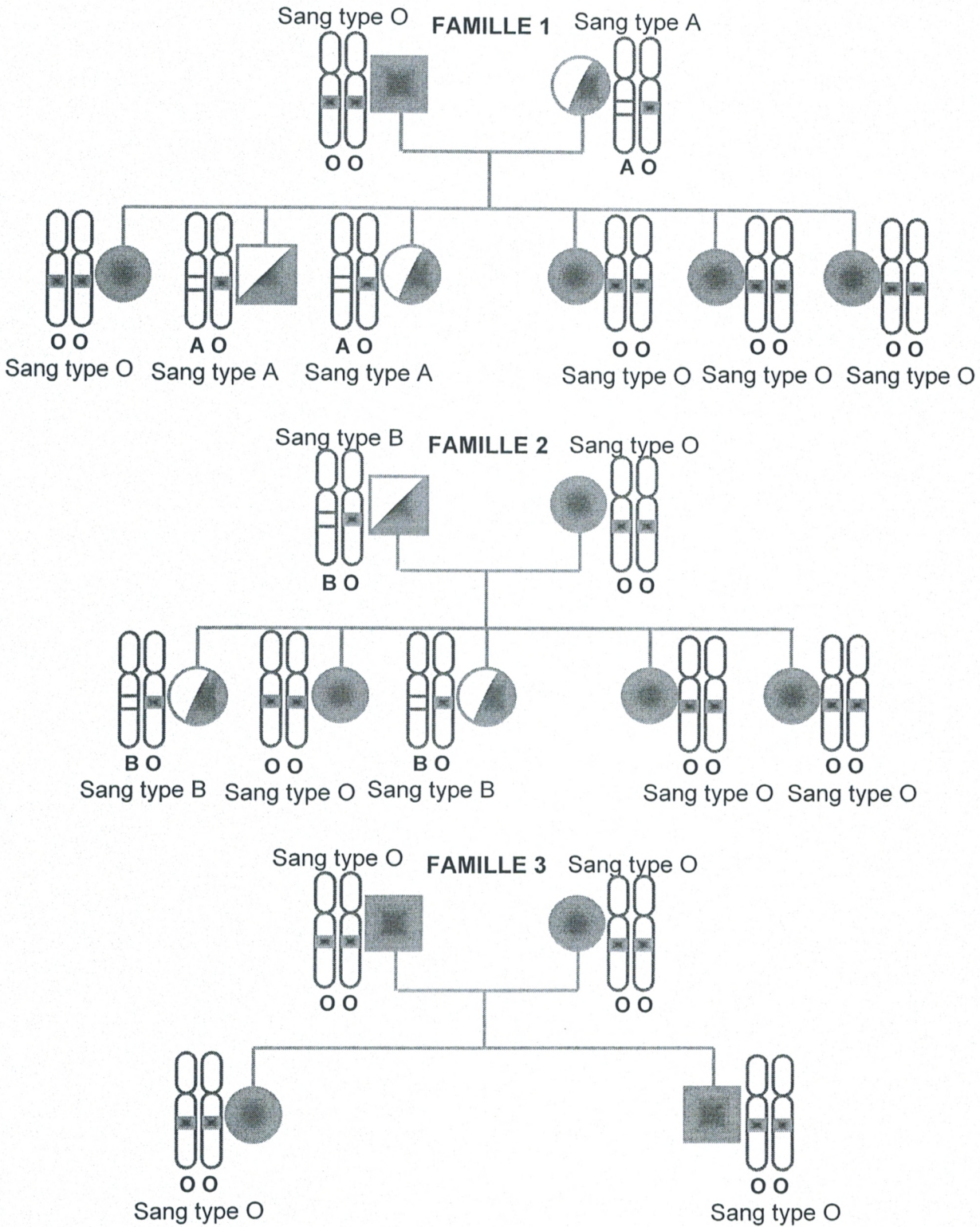


Figure 2.2. Ségrégation des allèles A, B et O chez les familles ayant un enfant avec une malformation veineuse labiale (□ masculin, ○ féminin, ■ allèles O).

2.4 Discussion

Le terme d'angiome recouvre un ensemble pathologique soit tumoral, soit malformatif, dont le seul point commun est qu'il affecte le système vasculaire (capillaires, veines, artères, vaisseaux lymphatiques, etc.) (Enjolras et Mulliken, 1998). Il est devenu classique et commode, avec Mulliken et Glowacki (1982), d'opposer les tumeurs vasculaires (essentiellement l'hémangiome cellulaire) aux malformations vasculaires.

Les malformations vasculaires sont présentes dès la naissance, mais apparaissent en générale après quelques mois ou années (El Kohen *et al.*, 2003). Elles n'ont aucune tendance à la régression spontanée (Sticker et Picard, 1998). Ces malformations sont classées selon le type des vaisseaux concernés de façon prédominante et on en décrit quatre groupes principaux : les malformations capillaires, veineuses, lymphatiques et artérioveineuses (Enjolras et Wassef, 1998).

Les malformations vasculaires veineuses sont veineuses ou capillaro-veineuses et correspondent à une malformation infiltrante qui s'aggrave peu à peu (El Kohen *et al.*, 2003). Liées à une anomalie de structure de la morphogenèse vasculaire, ces malformations n'ont pas de cause connue (Boon *et al.*, 1999). Une mutation génétique serait peut-être à leur origine. En effet, en étudiant (Boon *et al.*, 1994) trois générations de familles manifestant de multiples malformations veineuses, cutanées et muqueuses, un locus de 24 cM défini par les marqueurs D9S157 et D9S163 a été impliqué dans leur pathogenèse. Ce locus est porté par le bras court du chromosome 9 (9p).

De point de vue structurale, le chromosome 9 est fortement polymorphe (Humphray *et al.*, 2004). Rappelons que les antigènes du groupe sanguin sont les principaux alloantigènes chez l'homme et sont les produits d'expression des gènes A, B, et O localisés sur le bras long du chromosome 9 (9q). Ils sont présents à la surface des globules rouges et des diverses cellules épithéliales (Tursen *et al.*, 2005 ; Rockx *et al.*, 2005). Leur fréquence varie en fonction du statut socioéconomique (Tursen *et al.*, 2005) et en fonction des populations étudiées.

La relation entre les groupes sanguins et certaines pathologies a été rapportée dans plusieurs études récentes (Uneke, 2006 ; Jenkins et O'Donnell, 2006 ; Sharara *et al.*, 2006 ; Amirzadegan *et al.*, 2006 ; Tursen *et al.*, 2005 ; Su *et al.*, 2001 ; You *et al.*, 2000).

Dans notre étude, nous avons suggéré pour la première fois l'implication des allèles O du système ABo dans le risque d'apparition des MVL (RA = 60 %, $p = 0,040$).

Il a été montré antérieurement que le groupe O est associé à l'asthme allergique chez les enfants taiwanais (Chen *et al.*, 2005). De plus, les groupes sanguins non-O sont associés à des taux significativement élevés en facteur von Willebrand (vWF) (Jenkins et O'Donnell, 2006 ; James *et al.*, 2006 ; Favaloro *et al.*, 2005), stocké principalement dans les corps de Weibel Palade des cellules endothéliales (Ray *et al.*, 2002). Par conséquent, ces pathologies vasculaires pourraient avoir une relation indirecte avec le processus d'agrégation plaquettaire et avec les mécanismes inflammatoires.

La mise en évidence des macrophages et des polynucléaires neutrophiles au niveau des coupes histologiques, confirme l'implication des processus inflammatoires dans la pathogenèse des MVL. En effet, les deux types cellulaires partagent en commun la fonction de phagocytose et la sécrétion de certaines cytokines proinflammatoires, mais possèdent aussi une activité cytotoxique spontanée contre des cellules tumorales en culture. Leur effet peut être stimulé par des produits bactériens (Depelchin, 1990).

La présence d'anticorps réguliers anti-A et anti-B confirme le sérotypage ABo. Naturellement, les anticorps anti-érythrocytaires circulants sont dirigés contre les antigènes du système ABo absents chez le sujet. Il a été suggéré que ces anticorps sont fabriqués pendant les premiers mois de vie contre certains bactéries et parasites qui pourraient présenter les mêmes épitopes des antigènes A et/ou B du système ABo, comme l'*Ascaris lumbricoides* (Ponce-Leon *et al.*, 2006).

2.5 Conclusion

En conclusion, les allèles O du système ABo peuvent être associés à certaines formes sporadiques de MVL. Néanmoins, cette étude a été menée dans une localité géographique où les mariages consanguins sont fréquents. Cela pourrait expliquer la fréquence de ces allèles dans ce type de malformations, dont la rareté n'a pas permis la généralisation des résultats sur un échantillon plus étendu.

**CHAPITRE 3 : EFFETS DE L'ENDOGAMIE ET DE LA
CONSANGUINITÉ SUR LE DÉVELOPPEMENT DES
MALFORMATIONS VEINEUSES LABIALES DANS LA
RÉGION DE TLEMCEN**

RÉSUMÉ

3.1 Résumé

Introduction : Les malformations vasculaires sont extrêmement rares. Les désordres esthétiques et fonctionnels qu'elles peuvent engendrer ont souvent des effets négatifs sur la qualité de vie. Par ailleurs, l'endogamie et la consanguinité augmentent la fréquence des polymalformations et des maladies génétiques récessives rares.

But : Montrer que l'endogamie et la consanguinité peuvent être impliquées dans le risque de développement des MVL.

Sujets et méthodes : Parmi les 18093 familles consanguines recensées sur une période de 20 ans à partir de registres de mariages, 5 familles avec un enfant présentant une MVL, issues de deux régions géographiques, l'une fortement endogame (Nedroma) et l'autre peu endogame (Maghnia), ont été recrutées pour un essai descriptif rétrospectif à l'Unité de Pathologie et Chirurgie Orale du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen.

Résultats : Parmi les familles étudiées, quatre cas de MVL étaient de la région de Nedroma, et un cas de la région de Maghnia. Le niveau élevé de consanguinité était enregistré chez les familles de la région de Nedroma, où le coefficient de consanguinité moyen a été évalué à 0.051. Cependant, le coefficient de consanguinité chez la famille de la région de Maghnia a été estimé à 0.016. Par ailleurs, le risque d'apparition de la pathologie est 11 fois plus élevé à Nedroma qu'à Maghnia. Aussi, le phénotypage des allèles A, B et O du groupe sanguin a montré que la fréquence du groupe O était plus élevée comparée à celle du groupe non-O et confirment les résultats du chapitre 2 (tous les sujets [n =28] : 16 [57,1%] vs. 12 [42,9%]; patients avec MVL [n = 5]: 3 [60%] vs. 2 [40%] respectivement).

Conclusion : La présente étude suggère que la consanguinité pourrait augmenter le risque de développement des MVL et que l'endogamie augmenterait leur prévalence. L'étude de l'"association" du génotype OO avec cette pathologie devrait être parachevée par une étude de "liaison" des marqueurs SNP (*single nucleotide*

polymorphism), préconisée notamment dans le cas d'échantillons de tailles réduites et de maladies rares.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

3.2 Matériels et méthodes

3.2.1 Sujets et patients

De juin 2005 à juin 2007, 18093 familles ont été recensées sur une période de vingt ans à partir des registres de mariages au niveau des Mairies de Nedroma et de Maghnia. Une lettre a été adressée à l'ensemble des familles, invitant celles qui présenteraient un ou des enfants avec une malformation labiale, à bien vouloir se présenter pour une consultation libre au sein de l'Unité de Pathologie et Chirurgie Orale du Centre Hospitalier Universitaire de Tlemcen. Au total, cinq familles éligibles ont été retenues pour l'étude. Le recrutement des patients a été fait sur la base d'un examen clinique et d'un questionnaire (cf. section 2.2.1 du chapitre 2). Les critères d'inclusion ont été la localité géographique (Nedroma et Maghnia) et la localisation strictement labiale de la malformation et de type veineuse. Les critères d'exclusion ont été les malformations artério-veineuses. L'âge moyen au pic évolutif de la maladie était de 12 ± 1 ans (extrêmes : 11-13 ans).

3.2.2 Analyse de consanguinité

Des *pedigrees* détaillés de trois générations ont été illustrés pour analyser les coefficients de consanguinité chez les cinq familles recrutées.

3.2.3 Phénotypage ABo

Cf. chapitre 2, section 2.2.2.

3.2.4 Analyses statistiques

L'association entre les allèles O et les MVL a été mesurée par le test de Odds ratio (OR), à l'aide du logiciel Epi Info 2000 Version 1.0 pour Windows 95, 98, NT, and 2000 computers (Epi Info, Atlanta, Georgia, USA). La valeur de $p < 0.05$ a été considérée statistiquement significative.

RÉSULTATS ET INTERPRÉTATION

3.3 Résultats et interprétation

Quatre cas de malformations veineuses labiales ont été recrutés dans la région de Nedroma et seulement un cas dans la région de Maghnia. Ces résultats correspondent à une prévalence de 4 cas/38000 habitants à Nedroma, et de 1 cas/70000 habitants à Maghnia. Aussi, la fréquence de ces malformations par rapport aux familles étudiées a été de 8.14×10^{-4} (4/4912) et de 0.76×10^{-4} (1/13181) dans les deux régions respectivement. Par conséquent, le risque d'apparition de cette pathologie a été presque 11 fois plus élevé à Nedroma qu'à Maghnia.

Par ailleurs, le niveau de consanguinité le plus élevé a été enregistré chez les familles des patients de la région de Nedroma, où le coefficient de consanguinité a été évalué à 0,051 en moyenne. Chez la famille du patient de Maghnia, le coefficient de consanguinité a été évalué à 0,016. De plus, tous les patients de Nedroma étaient de sexe féminin (tableau 3.1).

La fréquence des antigènes ABo et des allèles homozygotes et hétérozygotes A, B, et O des patients avec la malformation vasculaire labial et de leurs parents est représentée au tableau 3.2.

Contrairement à la famille de Maghnia, la fréquence des allèles homozygotes du système ABo est plus élevée que celle des allèles hétérozygotes chez les familles de la région de Nedroma (61,15% vs. 38,85%). Par ailleurs, on observe une prédominance chez l'ensemble des familles étudiées et des patients avec une malformation veineuse labiale des allèles O par rapport aux allèles non-O (respectivement: 16 [57,1%] vs. 12 [42,9%] et 3 [60%] vs. 2 (40%) ; OR = 1,154).

Tableau 3.1. Prévalence des malformations veineuses labiales dans les régions de Nedroma et Maghnia.

	Région	
	Nedroma	Maghnia
Nombre d'habitants	38000	70000
Nombre de familles recensées	4912	13181
Nombre d'enfants avec une MVL	4	1
Fréquence des MVL	8.14×10^{-4}	0.76×10^{-4}
Degré de consanguinité chez les familles éligibles	5.1%	1.6%

Tableau 3.2. Type sanguin ABo et fréquence des allèles A, B, O homozygotes et hétérozygotes, chez les patients avec une malformation veineuse labiale et chez leurs parents.

Famille éligible		Sexe / Groupe sanguin	Fréquence des allèles homozygotes A, B, O (%)	Fréquence des allèles hétérozygotes A, B, O (%)
Région de Nedroma		-	61.15	38.85
Famille 1	Parents	Père: O (OO) / Mère: A (AO)	62.5	37.5
	Enfants	F/O (OO)* M/A (AO) F/A (AO) F/O (OO) F/O (OO) F/O (OO)		
Famille 2	Parents	Père: B (BO)/Mère: O (OO)	57.1	42.9
	Enfants	F/B (BO) F/O (OO)* F/B (BO) F/O (OO) F/O (OO)		
Famille 3	Parents	Père: O (OO)/Mère: O (OO)	100	0
	Enfants	F/O (OO)* M/O (OO)		
Famille 4	Parents	Père: AB (AB) / Mère: O (OO)	25	75
	Enfants	M/B (BO) F/B (BO)*		
Region de Maghnia		-	40	60
Famille 5	Parents	Père: (OO) / Mère: A (AO)	40	60
	Enfants	M/A (AO)* F/O (OO) M/A (AO)		

*Enfant avec une malformation veineuse labiale (MVL). F: féminin. M: masculin.

Phénotype A, B, AB, O (génotype).

DISCUSSION

3.4 Discussion

Le choix du conjoint a des conséquences directes sur la répartition, la structure et l'hétérogénéité du patrimoine génétique d'une population (Tremblay et al., 2000). Le mariage préférentiel limite la liberté de ce choix, tout en garantissant au clan le contrôle de la circulation du patrimoine entre autre (Fargues, 1986). Pour les sociologues, les individus de caractéristiques semblables ont tendance à se préférer pour le mariage. Ce processus de choix matrimonial est appelé homogamie (Debra et Blackwell, 1998). L'homogamie en fonction de la localité géographique est appelée endogamie. Celle-ci peut dépendre de la parenté, de l'isolement géographique ou de la stratification sociale (Danubio *et al.*, 1999 ; Debra et Blackwell, 1998 ; Relethford et Mielke, 1994 ; Pettener, 1990). Elle renforce le pouvoir des parents sur les enfants, au point qu'ils participent dans le choix de leur partenaire.

La plupart du temps, les mariages consanguins, c'est-à-dire avec les sujets apparentés, sont les mariages les plus généralement appelés pour la préférence chez les familles endogames. Leur pratique est très répandue au Moyen-Orient, en Afrique du nord et au Sud-Ouest asiatique où 20 à plus de 50% de mariages sont consanguins (Denic, 2003 ; Bittles, 2001 ; Hussain et Bittles, 1998 ; Nelson *et al.*, 1997 ; Bittles *et al.*, 1991) Ce système matrimonial semble se maintenir dans le monde arabe et dans les pays du Maghreb (Chalbi et Zakaria, 1998).

En Algérie, une étude antérieure a fait l'objet d'une approche médicale en vue de rechercher les effets défavorables des mariages consanguins en santé publique (Bénallègue et Kedgi, 1984). Une étude récente s'est proposée de décrire ce type de mariage dans les milieux urbain et rural de la région de Tlemcen, en termes de structure (taux, type de parenté), de corrélats sociaux, de contexte anthropologique et d'effets biologiques sur la descendance (Zaoui *et al.*, 2002). Les résultats ont montré que l'endogamie et la consanguinité sont plus importantes en milieu rural qu'en milieu urbain, où la fréquence des mariages entre apparentés est de 40,5% et 30,6% respectivement. L'importance du contexte culturel et du niveau d'instruction

dans le choix des conjoints a été notée particulièrement en milieu rural, où la fréquence des hommes présentant un niveau d'instruction faible est plus élevée que dans le milieu urbain, surtout chez les couples de conjoints apparentés.

Les généticiens classent le mariage consanguin selon le coefficient de consanguinité (f) (Denic, 2003 ; Denic et Al-Gazali, 2002). Les taux de consanguinité élevés se traduisent par des pertes de variabilité génétique, des performances altérées et des risques accrus d'expression de tares héréditaires autosomiques. Dans notre étude, l'histoire clinique des familles des patients étudiées retrouve une notion fréquente de mariage consanguin chez les parents (région de Nedroma: $f = 0,051$; région de Maghnia: $f = 0,016$). La consanguinité paraît donc un facteur favorisant l'apparition des malformations veineuses labiales. Notre étude confirme les travaux antérieurs de Bénallègue et Kedgi (1984) qui ont montré qu'en Algérie, les taux significatifs de consanguinité comporte un risque de polymalformation. En comparant la région de Nedroma, connue pour son taux élevé d'endogamie, et la région de Maghnia, où la population est peu endogame, nous constatons fort que la prévalence de cette pathologie est nettement plus élevée à Nedroma qu'à Maghnia (4 cas/38000 habitants vs. 1 cas/70000 habitants), et que le risque de son apparition est 11 fois plus élevée à Nedroma qu'à Maghnia par rapport aux familles étudiées. Nos résultats suggèrent que l'endogamie pourrait augmenter la prévalence des malformations veineuses labiales.

Par ailleurs, la consanguinité a pour conséquence d'augmenter la fréquence de l'homozygotie et de diminuer celle de l'hétérozygotie. Dans notre étude, la fréquence élevée des allèles homozygotes comparée à celle des allèles hétérozygotes chez les familles de la région de Nedroma incluant les patients avec une malformation veineuse labiale (61,15% vs. 38,85%) est un fort témoignage de la consanguinité de l'échantillon étudié. Or, l'homozygotie est plus faible que l'hétérozygotie chez la famille du patient provenant de la région de Maghnia (40% vs. 60%). Par conséquent, on constate que les enfants des familles étudiées de la région de Nedroma sont plus consanguins que ceux de la région de Maghnia.

Malgré la fréquence élevée des allèles O chez les enfants avec la malformation comparés aux allèles non-O (60% vs. 40%), l'association de ces allèles aux MVL ne peut être assurément affirmée, vu la taille réduite de l'échantillon étudié. De plus,

l'étude antérieure de Boon *et al.* (1994) de trois générations de familles manifestant de multiples malformations veineuses, cutanées et muqueuses, a suggéré que le risque de développement de ces malformations implique un locus de 24 cM, porté par le bras court du chromosome 9 (9p) ; or les gènes du système A, B, et O sont localisés sur le bras long du chromosome 9 (9q) (Tursen *et al.*, 2005 ; Rockx *et al.*, 2005). Et pourtant, si dans notre étude on mesure le Odds ratio (OR), l'association des allèles O avec les malformations veineuses labiales ne serait pas exclue (OR = 1,154). Mais cette association reste conjecturale en raison de notre échantillon non représentatif, dû à l'extrême rareté de cette pathologie (1 cas de malformation vasculaire sur 1000000 d'habitants a été recensé dans la région parisienne, d'après le Professeur Odile Enjolras [résultats non publiés]).

CONCLUSION

3.5 Conclusion

En conclusion, à travers l'étude menée sur deux localités géographiques très proches géographiquement, mais distantes en ce qui concerne le taux de consanguinité et de la fréquence de l'endogamie, nous constatons que l'endogamie pourrait augmenter la prévalence des malformations veineuses labiales et que la consanguinité favoriserait leur apparition.

Notons enfin, les troubles fonctionnels labiaux et notamment le préjudice esthétique de ces malformations à localisation faciale et les difficultés engendrées dans les contacts sociaux, amenant souvent à des échecs scolaires, particulièrement pendant l'adolescence.

CHAPITRE 4 : PROTOCOLE THÉRAPEUTIQUE

4.1 Matériels et méthodes

4.1.1 Etape diagnostique clinique

Le diagnostic de la malformation veineuse labiale superficielle est essentiellement clinique. Il se pose devant toute masse ou nappe sous-muqueuse bleutée, dépressible, augmentant de volume en position déclive (figure 4.1), non battante et non soufflante.

4.1.1 Protocole thérapeutique

Les modalités thérapeutiques dans la prise en charge des malformations veineuses labiales comportent deux étapes consécutives. Une étape pré-chirurgicale ou temps de sclérothérapie (Enjolras *et al.*, 1993), qui consiste en de nombreux temps d'embolisations transmuqueux en utilisant un agent sclérogène, à savoir, le sulfate de tétradécyl de sodium 3% (Stricker et Picard, 1998) ou l'alcool absolu (El Kohen *et al.*, 2003), à raison d'une injection intralésionnelle tout les 15 jours à la dose de 1 mL par séance. Cela a permis de comparer l'efficacité des deux substances sclérosantes utilisées, par la rapidité d'installation de la fibrose (assèchement de la lésion), traduite sur le plan clinique, par une induration à la palpation de la lésion et par l'absence d'augmentation de son volume en position déclive (facteurs déterminants du temps opératoire). Une étape chirurgicale par une excision réglée avec exérèse totale de la malformation par résection en fuseau ou simple, approprié selon le cas (figure 4.2). Une fermeture en deux plans par sutures profondes et superficielles a été réalisée. Les patients sont régulièrement suivis.

4.1.2 Evaluation de l'esthétique

L'étude a été effectuée selon les directives de bonnes pratiques cliniques. L'évaluation de l'esthétique et de la fonction labiale a été déterminée à partir des résultats photographiques, pré- et post-chirurgicales, et de la compétence labiale au



Figure 4.1. Aspect de la malformation veineuse labiale après position décline.

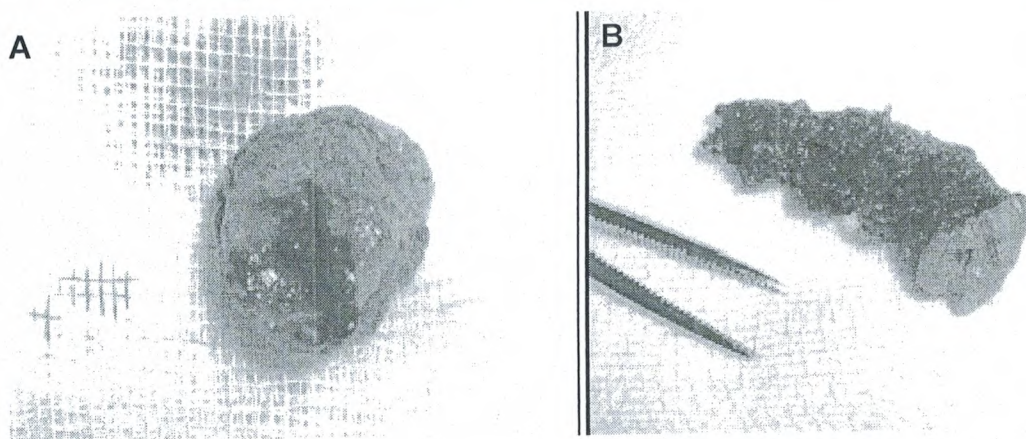


Figure 4.2. Fragments chirurgicaux des malformations veineuses labiales. Exérèse simple (A) ou en fuseau (B) après de nombreux temps d'embolisations transmuqueux en utilisant le sulfate de tétradécyl de sodium 3 % ou l'alcool absolu.

repos et d'une bonne dynamique. Ces résultats sont jugés par le praticien, le patient et un parent de premier degré (cf. annexe C). Tous les participants ont signé un consentement libre et éclairé conformément aux déclarations de Helsinki (*British Medical Journal*) (cf. annexe B).

4.1.3 Examen anatomopathologique

L'examen anatomopathologique complémentaire au diagnostic clinique a montré des vaisseaux épais et hyalinisés avec des images d'endartérites et de thromboses vasculaires, des reliquats musculaires sont observés avec des lumières vasculaires à revêtements atrophiques et des lacs veineux bordés de cellules endothéliales (figure 4.3).

4.1.4 Analyse statistique

La comparaison de l'efficacité des deux produits sclérosants utilisées (sulfate de tétradécyl de sodium 3% et alcool absolu), a été effectuée par le test ANOVA, à l'aide du logiciel SPSS 9.0 pour Windows (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA). La valeur de $p < 0.05$ a été considérée significative.

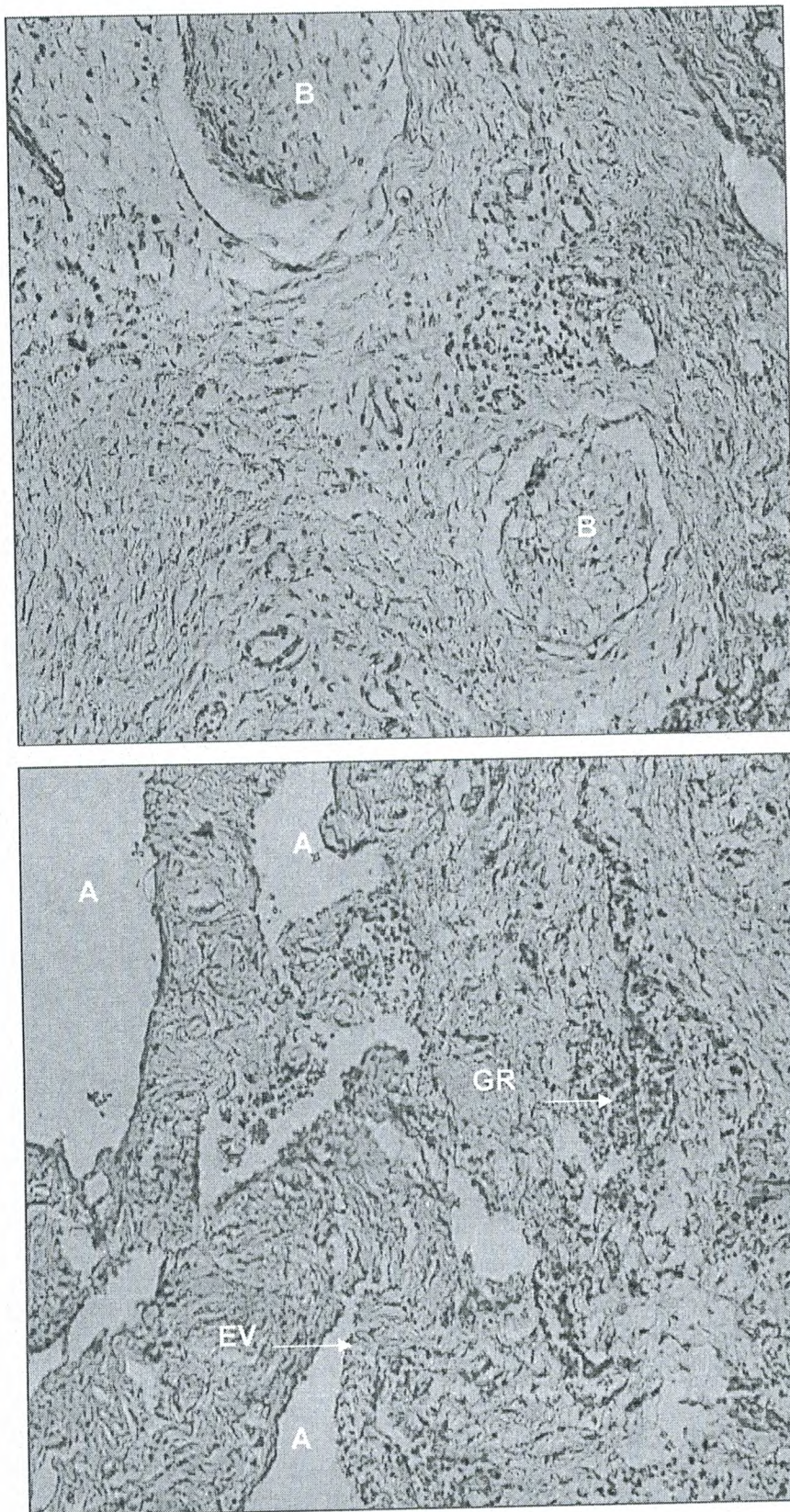


Figure 4.3 Aspect histologique de la malformation veineuse labiale. A : cavité vasculaire; GR : globules rouges; EV : endothélium vasculaire. B : thrombose vasculaire.

RÉSULTATS

4.1.5 Résultats

Nous observons des résultats globalement satisfaisants en matière d'esthétique faciale (figure 4.4) et de fonction labiale.

Par ailleurs, le test d'ANOVA montre que l'efficacité d'action de l'alcool absolu est supérieure à celle du sulfate de tétradécyl de sodium (sulfate de tétradécyl de sodium 3% : nombre d'injections (1mL/injection) = $7,5 \pm 0,7$ [extrêmes : 7-8] ; alcool absolu : nombre d'injections (1mL/injection) = $5,7 \pm 0,6$ [extrêmes : 5-6], $F = 10,371$, $p < 0,05$) (tableau 4.1 et figure 4.5).

Enfin, aucun cas de nécrose cutanéomuqueuse à la sclérothérapie n'a été observé.

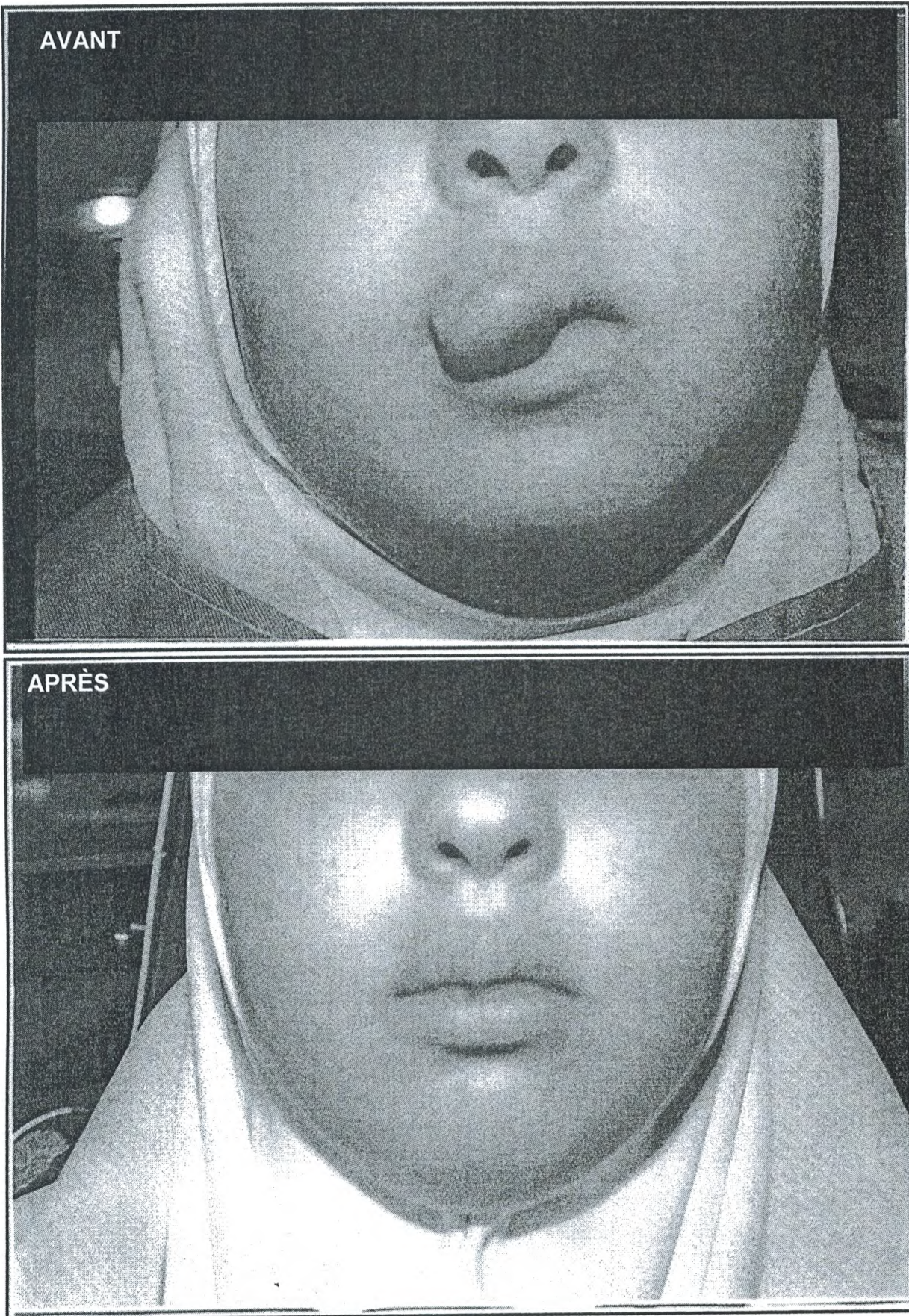


Figure 4.4. Cas cliniques de l'étude : avant et après thérapeutique. *Premier cas.*

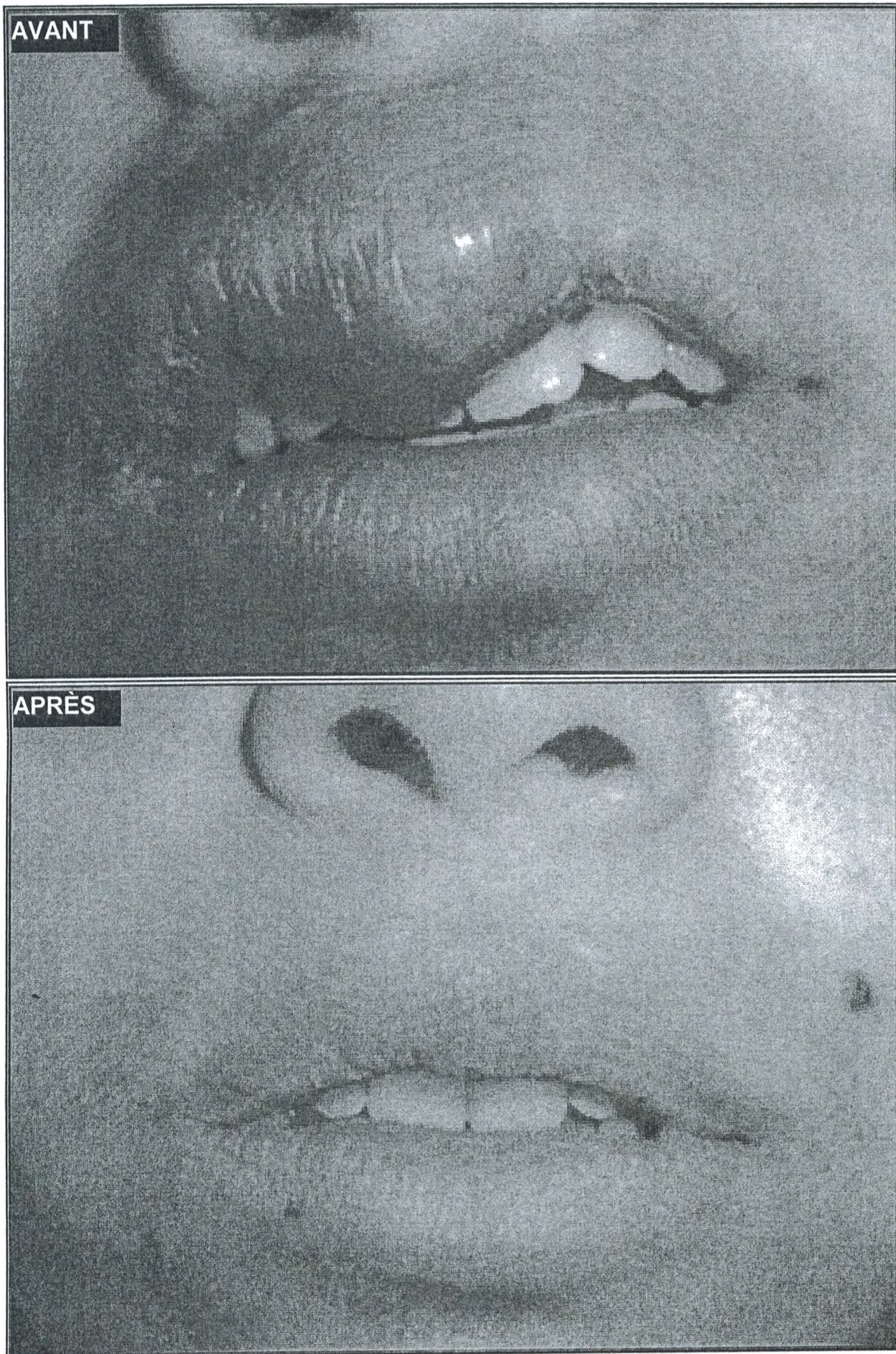


Figure 4.4. Suite, deuxième cas.

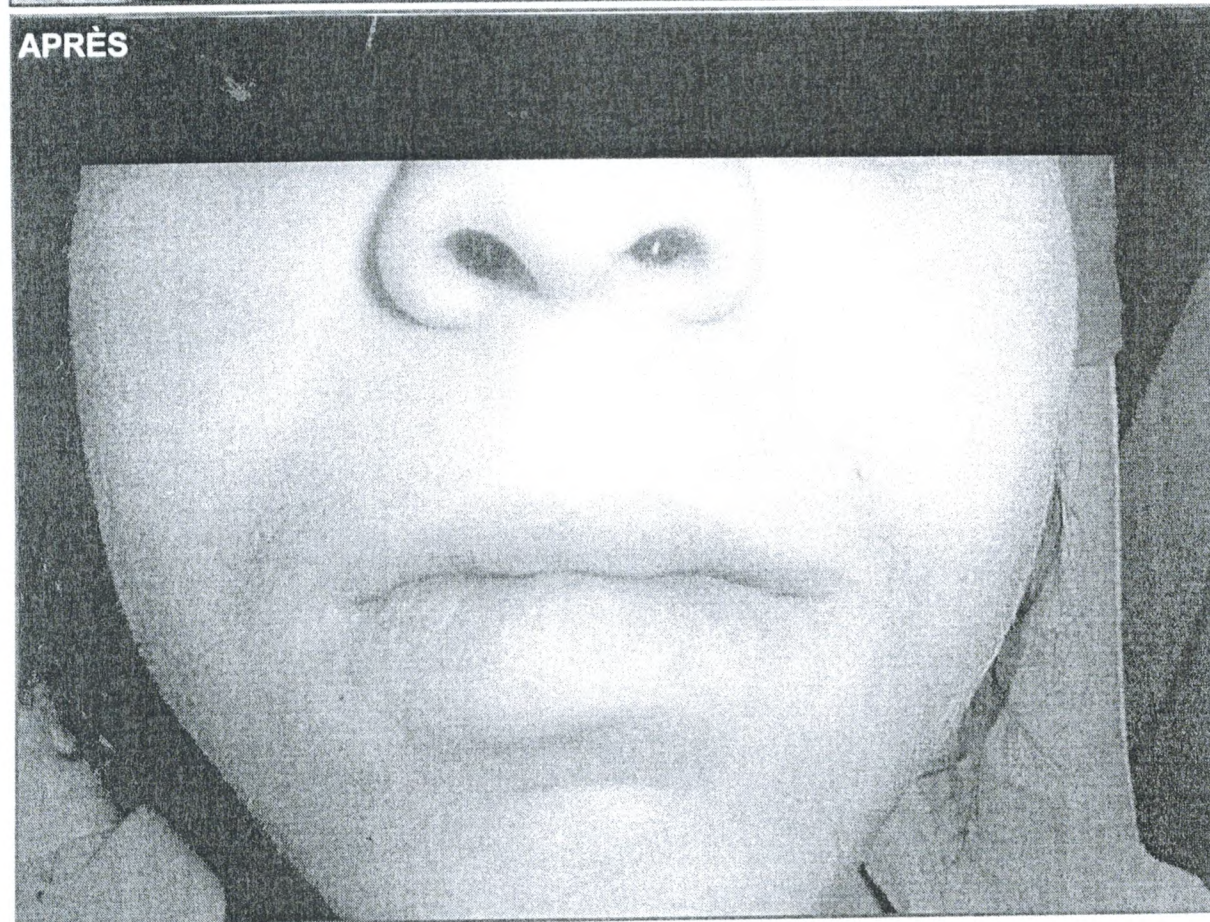


Figure 4.4. Suite, troisième cas.

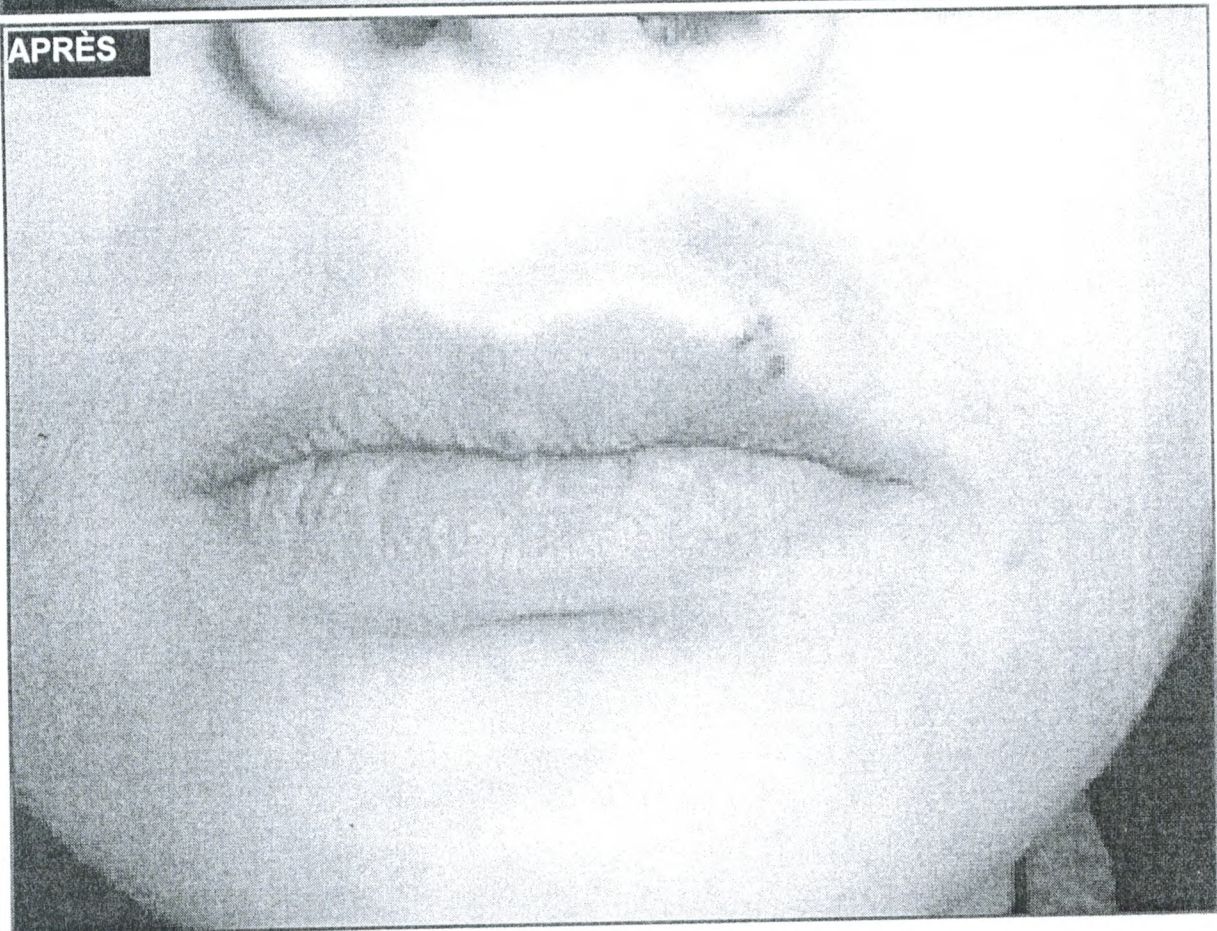
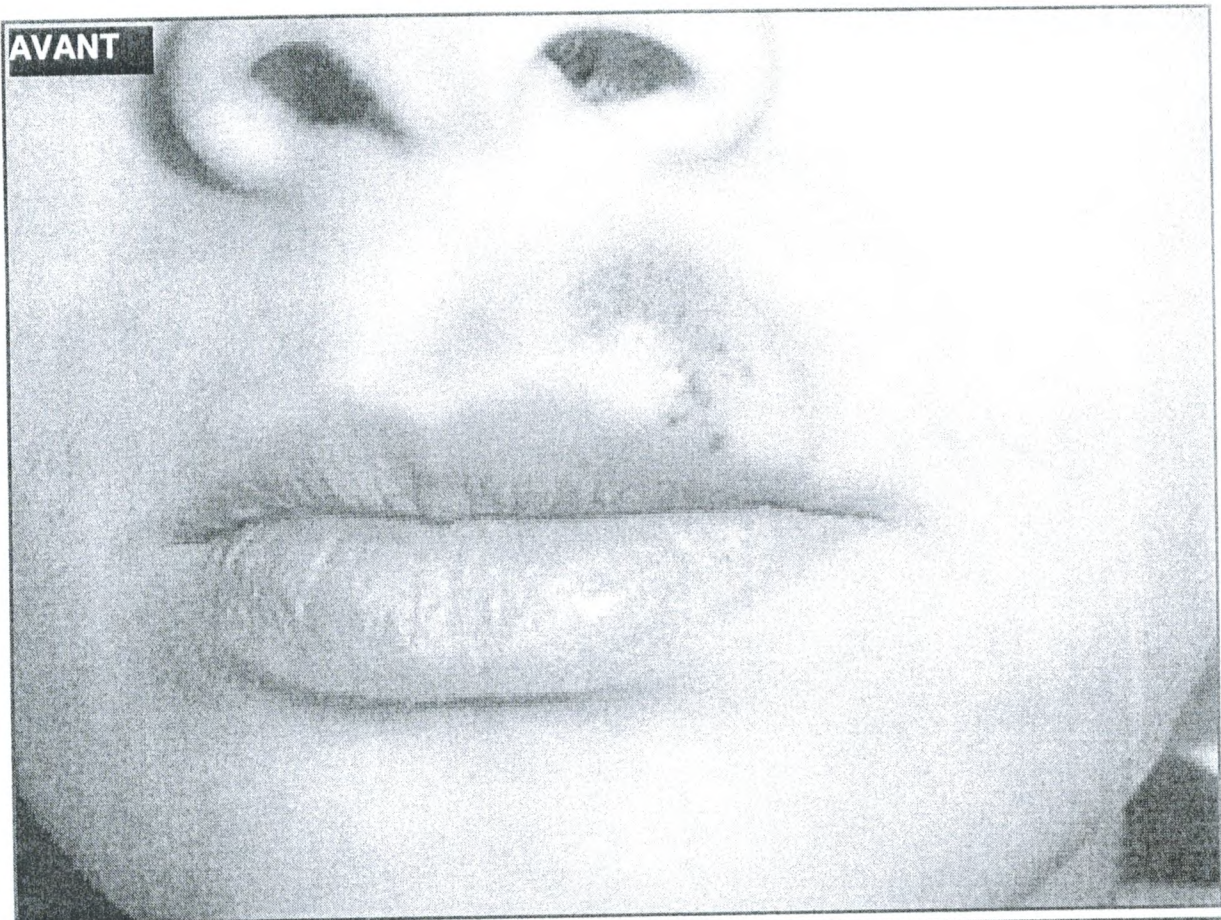


Figure 3.1. Suite, quatrième cas.

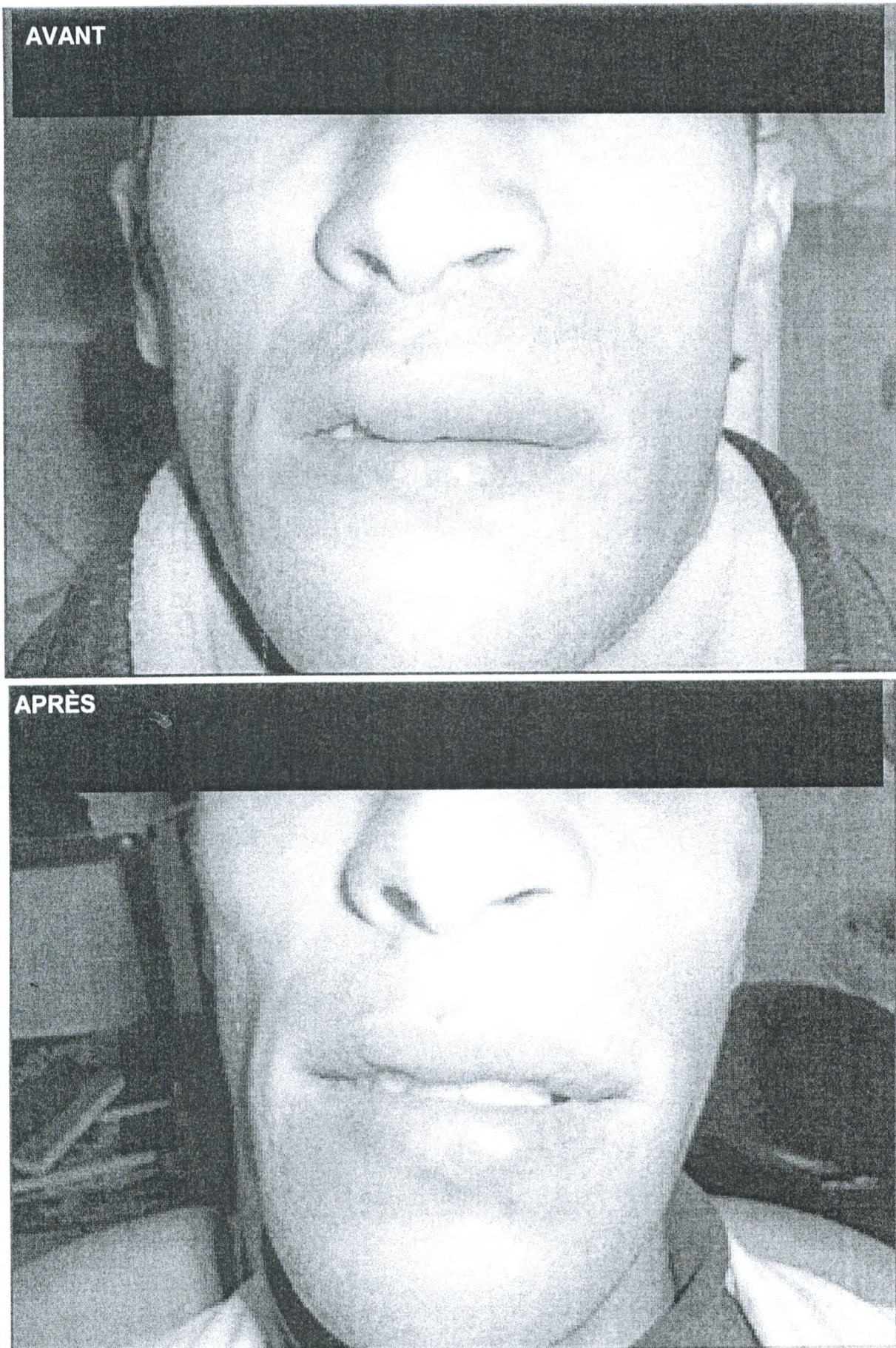


Figure 3.1. Suite, cinquième cas.

Tableau 4.1. Comparaison de l'efficacité des traitements sclérosants : sulfate de tétradécyl de sodium (3%) et alcool absolu chez les patients étudiés.

Facteur étudié	Cas	Traitement sclérosant	
		Sclérothérapie au sulfate de tétradécyl de sodium (3%)	Sclérothérapie à l'alcool absolu
Fibrose totale en fonction du nombre d'injection de 1 mL par séance	Cas 1	7	-
	Cas 2	8	-
	Cas 3	-	6
	Cas 4	-	5
	Cas 5	-	6
Moyenne ± DS		7,5 ± 0,7	5,7 ± 0,6
Intervalle de Confiance (95%)		1,2-13,9	4,2-7,1
		5-7,8	
F		10,371	
p		< 0,05*	

Les valeurs sont exprimées sous forme de moyenne ± déviation standard (DS).

* $p < 0,05$ est considéré significatif. F : Fisher-Snedecor.

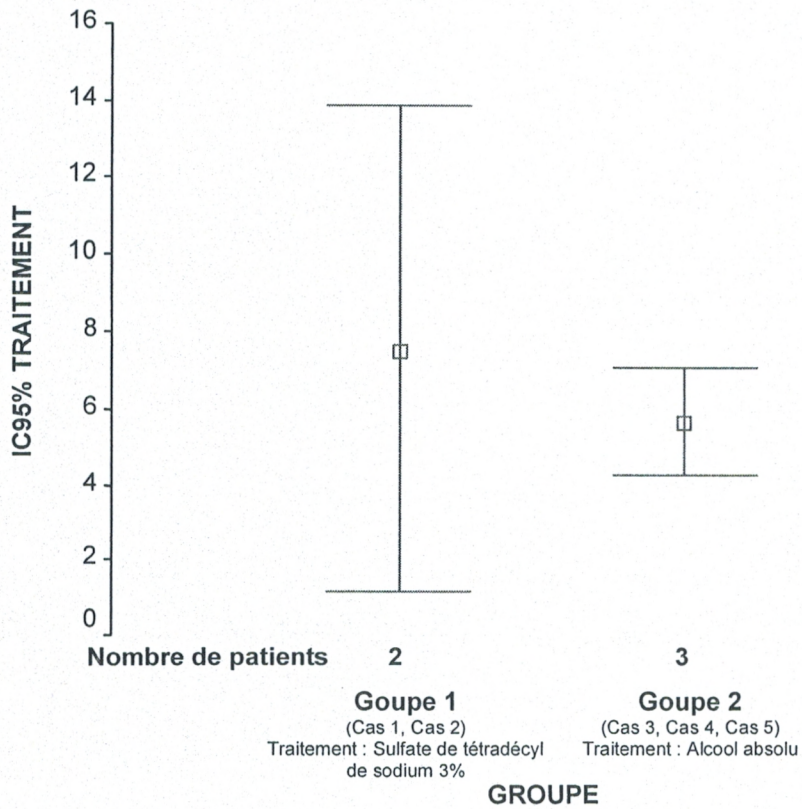


Figure 4.5. Comparaison de l'effet sclérosant des deux traitements utilisés : Sulfate de tétradécyl de sodium 3% et alcool absolu.

4.1.6 Conclusion

Les résultats de l'étape thérapeutique ont satisfait aux objectifs fixés, à savoir l'esthétique faciale et la fonction labiale. Aussi, l'action sclérosante de l'alcool absolu s'avère supérieure à celle du sulfate de tétradécyl de sodium.

CHAPITRE 4 : CONCLUSION ET PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les malformations vasculaires de localisation faciale sont des entités caractérisées par des potentiels évolutifs très différents et relèvent de thérapeutiques diverses et ciblées.

L'examen clinique permet le plus souvent de reconnaître le type de malformation, qu'elle soit d'origine capillaire, veineuse, artérielle, ou lymphatique.

Concernant les malformations veineuses, la difficulté réside souvent dans le rétablissement de la fonction et de l'esthétique faciale. C'est dire, la souffrance engendrée par cette pathologie avec ses répercussions psychosociales est sans ambiguïtés.

Sans nul doute, les difficultés de prise en charge de ces anomalies, de même que les souffrances vécues par les malades, ont poussé la recherche, notamment dans le domaine de la génétique moléculaire et de la biologie cellulaire qui s'évertue à identifier les causes probables de ces malformations. Elle éveille un espoir de thérapie génique qui évitera, peut être à l'avenir, des évolutions défigurantes et des parcours thérapeutiques pénibles et parfois peu satisfaisants.

Pour l'heure, les exérèses restent le seul remède. Elles sont grandement facilitées par des injections préalables de produits sclérosants dans les poches veineuses. Ces gestes nécessitent prudence et compétence.

Quant à la recherche fondamentale, il a été montré que le plus grand risque génétique de développement des malformations veineuses cutanées et muqueuses multiples est attribué au gène TIE-2. Il semble fort que ce gène commande le remodelage vasculaire et la capacité des cellules endothéliales à recruter les cellules péri-vasculaires, nécessaires pour le maintien des vaisseaux.

Par ailleurs, l'implication d'autres gènes dans la pathogenèse de ces malformations a été suggérée par de nombreuses études récentes.

Ainsi, les résultats de la présente thèse de Doctorat, portant sur l'étude des malformations veineuses à localisation labiale, menée dans deux localités de la région de Tlemcen, différentes en ce qui concerne la fréquence des mariages consanguins et endogames,

suggèrent l'association des allèles O du système ABo avec certaines formes familiales sporadiques de MVL ; de même que, l'endogamie et la consanguinité seraient un facteur de risque de leur développement. Ceci, devrait amener les autorités sanitaires à sensibiliser davantage les populations de culture endogame sur les risques que portent les mariages consanguins.

Enfin, il serait très intéressant d'étoffer cette étude par le décryptage moléculaire des marqueurs SNP, préconisé notamment dans le cas d'échantillons de tailles réduites et de maladies récessives rares. En effet, la connaissance des gènes ciblés permettrait l'émergence des thérapies biologiques comme alternatives du traitement conventionnel (chirurgie et sclérothérapie), toujours contraignant.

CHAPITRE 5 : BIBLIOGRAPHIE

CHAPITRE 5. BIBLIOGRAPHIE

A

Akhurst RJ, FitzPatrick DR, Gatherer D, Lehnert SA, Millan FA. Transforming growth factor betas in mammalian embryogenesis. *Prog Growth Factor Res* 1990; 2: 153–68.

Amirzadegan A, Salarifar M, Sadeghian S, Davoodi G, Darabian C,

Goodarzynejad H.. Correlation between ABO blood groups, major risk factors, and coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 2006 Jun 16;110: 256-8. Epub 2005 Aug 8.

Aribi M, Moulessehoul S, Benabadji AB, Kendoucitani M: HLA DR phenotypic frequencies and genetic risk of Type 1 diabetes in west region of Algeria, Tlemcen. *BMC Genetics* 2004, 5: 24.

B

Bader BL, Rayburn H, Crowley D, Hynes RO. Extensive vasculogenesis, angiogenesis, and organogenesis precede lethality in mice lacking all α integrins. *Cell* 1998; 95: 507-19.

Baud AV, Breton P, Guibaud L, Freidel M. Traitement des malformations vasculaires à bas débit par injection d'éthibloc : étude de 19 cas et analyse des complications. *Revue de Stomatol et Chir Maxillofac* 2000; 101: 181-8.

Bellomo D, Headrick JP, Silins GU, Paterson CA, Thomas PS, Gartside M, Mould A, Cahill MM, Tonks ID, Grimmond SM, Townson S, Wells C, Little M, Cummings MC, Hayward NK, Kay GF. Mice lacking the vascular endothelial growth factor-B gene (*Vegfb*) have smaller hearts, dysfunctional coronary vasculature, and impaired recovery from cardiac ischemia. *Circ Res* 2000; 86: E29–35.

Benallegue A, Kedji F: Consanguinité et santé publique. Une étude algérienne. Arch françaises de Pédiatrie 1984; 41: 435-40.

Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, Burrows PE, Perez-Atayde AR, Kozakewich HP. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. Pediatr Dev Pathol. 2003; 6: 495-510.

Berg JN, Quaba AA, Georgantopoulou A, Porteous ME. A family with hereditary port wine stain. J Med Genet 2000; 37: E12.

Berg JN, Walter JW, Thisanagayam U, Evans M, Blei F, Waner M, Diamond AG, Marchuk DA, Porteous ME. Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? J Clin Pathol 2001; 54: 249-52.

Bienaime A, Rojat-habib MC, Hesse S, Pellissier JF, Bonerrandi JJ. Tumeur vasculaire géante de l'adulte : angiome en touffe ou hémangioendothéliome kaposiforme. Ann Dermatol Venerol 2006; 103: 553-6.

Bittles AH: Consanguinity and its relevance to clinical genetics. Clin Genet 2001, 60: 89-98.

Bittles AH, Mason WM, Greene J, Rao NA: Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. Science 1991; 252: 789-794.

Blackwell DL: Marital Homogamy in the United States: the influence of individual and paternal education. Social Science Research 1998; 27: 159-188.

Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. Arch Dermatol 1998; 134: 718-22.

Boon LM, Brouillard P, Irrthum A, Karttunen L, Warman ML, Rudolph R, Mulliken JB, Olsen BR, Vikkula M. A gene for inherited cutaneous venous anomalies ("glomangiomas") localizes to chromosome 1p21-22. Am J Hum Genet 1999; 65: 125-33.

Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M, Watkins H, Seidman J, Olsen BR, Warman ML. Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1583-7.

Booth M. The application of attributable risk analysis in helminth epidemiology. *Parasitology Today* , 1998; 14 : 497-450.

Bou-Assy F, Dumont S, Saillant F: Représentations sociales du mariage endogame et de ses conséquences biologiques sur la santé des descendants chez des fiancés apparentés. Cas de deux villages chiites au Liban. *Service social* 2003; 50: 174-198.

Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960; 82: 667-80.

Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001; 107: 745-52.

Braverman IM, Ken-Yen A. Ultrastructure and three-dimensional reconstruction of several macular and papular telangiectases. *J Invest Dermatol* 1983; 81: 489-97.

Breugem CC, Alders M, Salieb-Beugelaar GB, Mannens MM, Van der Horst CM, Hennekam RC. A locus for hereditary capillary malformations mapped on chromosome 5q. *Hum Genet* 2002; 110: 343-7.

Breviere G.M., Enjolras O, Lemarchand-Venencie F. Les hémangiomes immatures de l'enfant. *Rev Prat* 1992; 42: 2011-7.

Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Ghassibe M, Warman ML, Tan OT, Olsen BR, Vikkula M. Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet* 2002; 70: 866-74.

Browning J, Frieden I, Baselga E, Wagner A, Metry D. Congenital, self-regressing tufted angioma, *Arch Dermatol* 2006;142: 749-51.

C

Calvert JT, Riney TJ, Kontos CD, Cha EH, Prieto VG, Shea CR, Berg JN, Nevin NC, Simpson SA, Pasyk KA, Speer MC, Peters KG, Marchuk DA. Allelic and locus heterogeneity in inherited venous malformations. *Hum Mol Genet* 1999; 8: 1279–89.

Carmeliet D, Hattori K, Dias S, Costa C, Blaikie P, Butros L, Chadburn A, Heissig B, Marks W, Witte L, Wu Y, Hicklin D, Zhu Z, Hackett NR, Crystal RG, Moore MA, Hajjar KA, Manova K, Benezra R, Rafii S. Impaired recruitment of bone-marrow-derived endothelial and hematopoietic precursor cells blocks tumor angiogenesis and growth. *Nat Med* 2001a; 7: 1194-1201.

Carmeliet P, Moons L, Luttun A, Vincenti V, Compernelle V, De Mol M, Wu Y, Bono F, Devy L, Beck H, Scholz D, Acker T, DiPalma T, Dewerchin M, Noel A, Stalmans I, Barra A, Blacher S, Vandendriessche T, Ponten A, Eriksson U, Plate KH, Foidart JM, Schaper W, Charnock-Jones DS, Hicklin DJ, Herbert JM, Collen D, Persico MG. Synergism between vascular endothelial growth factor and placental growth factor contributes to angiogenesis and plasma extravasation in pathological conditions. *Nat Med* 2001b; 7: 575-83.

Chalbi N, Zakaria D: Modèles de famille, endogamie et consanguinité apparente en Tunisie. *Essais de mesure. Famille et Population* 1998, 1: 39-59.

Chen YL, Chen JC, Lin TM, Huang TJ, Wang ST, Lee MF, Wang JY. ABO/secretor genetic complex is associated with the susceptibility of childhood asthma in Taiwan. *Clin Exp Allergy*. 2005;35: 926-32.

Culling C. F. A., Allison R. T. and W. T. Barr, 1988. *Cellular pathology technique*. 4th Ed., Butterworths & Co. LTD, 642p.

D

Danubio ME, Piro A, Tagarelli A: Endogamy and inbreeding since the 17th Century in past malarial communities in the province of Cosenza (Calabria, Southern Italy). *Ann Hum Biol* 1999; 26: 473-488.

Davis S, Aldrich TH, Jones PF, Acheson A, Compton DL, Jain V, Ryan TE, Bruno J, Radziejewski C, Maisonpierre PC, Yancopoulos GD. Isolation of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, by secretion-trap expression cloning. *Cell* 1996; 87: 1161-9.

Deffrennes D, Enjolras O, Salvan D, Herbreteau D. Traitement chirurgical des malformations vasculaires superficielles et des hémangiomes de la face. *Encycl Med Chir. Techniques chirurgicales – Chirurgie plastique reconstructive et esthétique*, 45146, 2001, 17 p.

Denic S, Al-Gazali L: Breast cancer, consanguinity, and lethal tumor genes: simulation of BRCA1/2 prevalence over 40 generations. *Int J Mol Med* 2002; 10: 713-71

Denic S: Consanguinity as risk factor for cervical carcinoma. *Med Hypotheses* 2003; 60: 321-24.

Denoeux J.P. Lymphangiomes (Eds). In: *Dermatologie et vénéréologie*, 2è édition Masson. Paris, Milan, Barcelone, Bonn; 1991: 432-4pp.

Depelchin J : Immunité non spécifique. In *Immunologie animale*. Edited by Pastoret PP, Goværts A, Bazin H. Paris: Flammarion Médecine Sciences; 1990: 13-27.

DI Giovanni A, Revelli L. Venous angiodysplasias with endoral manifestation : the problems of therapy minerva. *Stomatol* 1996; 45: 113-9.

Dickson MC, Martin JS, Cousins FM, Kulkarni AB, Karlsson S, Akhurst RJ. Defective haematopoiesis and vasculogenesis in transforming growth factor- β 1 knock out mice. *Development* 1995; 121: 1845-54.

Dubois J, Sebag GH, De Prost Y, Teillac D, Chretien B, Brunelle FO. Soft tissue venous malformations in children : percutaneous sclerotherapy with Ethibloc. *Radiology* 1991; 180: 195-8.

Dumont DJ, Jussila L, Taipale J, Lymboussaki A, Mustonen T, Pajusola K, Breitman M, Alitalo K. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGF receptor-3. *Science* 1998; 282: 946-9.

E

Eerola I, Boon LM, Mulliken JB, Burrows PE, Domp Martin A, Watanabe S, Vanwijck R, Vikkula M. Capillary malformation-arteriovenous malformation, a new clinical and genetic disorder caused by RASA1 mutations. *Am J Hum Genet.* 2003; 73: 1240-9.

Eerola I, Boon LM, Watanabe S, Grynberg H, Mulliken JB, Vikkula M. Locus for susceptibility for familial capillary malformation ("port-wine stain") maps to 5q. *Eur J Hum Genet* 2002; 10: 375-80.

El Kohen A, Benjelloun A, El Quessar A, El Hassani MR, Benchekroun L, Lazrak A, Jazouli M, Kzadri N: Malformations vasculaires superficielles de la face. A propos de 6 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003; 104: 334-40.

Enjolras O, Herbreteau D, Lamarchand F. et al. Hémangiomes et malformations vasculaires superficielles : classification. *J Mal Vasc* 1992; 17: 2-19.

Enjolras O, Borsik M, Herbreteau D, Merland JJ, Hadjean E, Tranba Huy P. Indications chirurgicales dans les angiomes de la face. *J Chir (Paris)* 1993; 130, 10: 416-21.

Enjolras O, Logeart I, Gelbert F, et al. Arteriovenous malformations in childhood. Poster 8th International congress pediatric dermatology, Paris 17-20 mai 1998. *Ann Dermatol Vénéréol* 1998 ; 125 (suppl. 1) : 1S174.

Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 311-33.

Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). In : *Advances in dermatology*, vol 13. Mosby Year Book, 1998 : 375-423.

Enjolras O. Angiomes : hémangiomes et malformations vasculaires. *Encycl Med Chir* (Elsevier, Paris), Dermatologie, 12-715-A10, 1996, 9 p.

Enjolras O. Angiomes. In *therapeutique dermatologie Dubertret* (Louis). 1ère Edition Flammarion (Paris) 1991:54-8.

Enjolras O. Anomalies vasculaires de localisation endo et peri-buccales. *Act Odonto-stomatol* 1994; 185: 51-9.

Enjolras O. Conduite pratique devant les angiomes. *Nouv Derm* 1994; 13: 70-5.

Enjolras O., Riche MC, MULIKEN JB, MERLAND J. Atlas des hémangiomes et malformations vasculaires superficielles. Paris: Medsi Mc Graw Hill; 1990.

Enjolras O, Wassef M: Classification et données physiopathologiques en matière d'"angiomes" superficiels. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998, 10: 563-71.

Erickson RP, Dagenais SL, Caulder MS, Downs CA, Herman G, Jones MC, Kerstjens-Frederikse WS, Lidral AC, McDonald M, Nelson CC, Witte M, Glover TW. Clinical heterogeneity in lymphoedema-distichiasis with FOXC2 truncating mutations. *J Med Genet* 2001; 38: 761-6.

F

Fang J, Dagenais SL, Erickson RP, Arlt MF, Glynn MW, Gorski JL, Seaver LH, Glover TW. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphedema-distichiasis syndrome. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 1382-8.

Fargues Ph: Traditions matrimoniales dans les sociétés arabes. *Poulation et Sociétés* 1986, 198: 4.

Favaloro EJ, Soltani S, McDonald J, Grezchnik E, Easton L, Favaloro JW.

Reassessment of ABO blood group, sex, and age on laboratory parameters used

to diagnose von Willebrand disorder: potential influence on the diagnosis vs the potential association with risk of thrombosis. *Am J Clin Pathol* 2005; 124: 910-7.

Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2001; 280: C1358-66.

Fong GH, Zhang L, Bryce DM, Peng J. Increased hemangioblast commitment, not vascular disorganization, is the primary defect in flt-1 knock-out mice. *Development* 1999; 126: 3015-25.

G

Gale NW, Thurston G, Hackett SF, Renard R, Wang Q, McClain J, Martin C, Witte C, Witte MH, Jackson D, Suri C, Campochiaro PA, Wiegand SJ, Yancopoulos GD. Angiopoietin-2 is required for postnatal angiogenesis and lymphatic patterning, and only the latter role is rescued by Angiopoietin-1. *Dev Cell* 2002; 3: 411-23.

Gallione CJ, Pasyk KA, Boon LM, Lennon F, Johnson DW, Helmbold EA, Markel DS, Vikkula M, Mulliken JB, Warman ML, et al. A gene for familial venous malformations maps to chromosome 9p in a second large kindred. *J Med Genet* 1995; 32: 197-9.

Gefeller O. Comparison of adjusted attributable risk estimator. *Stat Med* 1992; 11 : 2083-91.

Giancotti FG, Ruoslahti E. Integrin signaling. *Science* 1999; 285: 1028-32.

Glade C, van Steensel MA, Steijlen PM. Hypotrichosis, lymphedema of the legs and acral telangiectasias—new syndrome? *Eur J Dermatol* 2001; 11: 515-7.

Goldman L, Gibson SH, Richfield DF. Thrombotic angiokeratoma circumscriptum simulating melanoma. *Arch Dermatol* 1981; 117: 138-9.

Grabb WC, Dingmon RO, Oneal RM et al. Facial hamartomas in children. *Plast Reconstr Surg* 1980; 66: 509-27.

Guttmacher AE, Marchuk DA, White RI Jr. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *N Engl J Med* 1995; 333: 918-24.

H

Hasan Q, Tan ST, Gush J, Peters SG, Davis PF. Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics* 2000; 105: 117-20.

Heagerty AH, Rubin A, Robinson TW. Familial tufted angioma. *Clin Exp Dermatol* 1992; 17: 344-5.

Hellstrom M, Kalen M, Lindahl P, Abramsson A, Betsholtz C. Role of PDGF-B and PDGFR- β in recruitment of vascular smooth muscle cells and pericytes during embryonic blood vessel formation in the mouse. *Development* 1999; 126: 3047-55.

Herbreteau D, Enjolras O, Lemarchand F, Brette MD, Laurian L, Riche MC, et al. Strategie d'exploration des malformations vasculaires superficielles. *J Mal Vasc (Paris)* 1992; 17: 26-32.

Herbreteau D, Riche MC, Enjolras O, Lemarchand F, Laurian C, Brette MD, Merland JJ. Les malformations vasculaires veineuses et leur traitement par Ethibloc. *J Mal Vasc* 1993;17: 50-3.

Herbreteau D., Enjolras O, Riche M.C. Malformations veineuses superficielles. *Rev Prat* 1992; 42: 2025-30.

Herbreteau D., Riche M.C., Enjolras O. et al. Les malformations lymphatiques kystiques et leur traitement. *J Mal Vasc* 1992; 17: 54-6.

Hesselman et al. Case report: Kasabach-Meritt syndrome; a review of the therapeutic options and a case of successful treatment with radiotherapy and interferon alpha. *Br J Radiol* 2002; 75: 180-4.

Hiratsuka S, Maru Y, Okada A, Seiki M, Noda T, Shibuya M. Involvement of Flt-1 tyrosine kinase (vascular endothelial growth factor receptor-1) in pathological angiogenesis. *Cancer Res* 2001; 61: 1207-13.

Hosking BM, Muscat GE, Koopman PA, Dowhan DH, Dunn TL. Trans-activation and DNA-binding properties of the transcription factor, Sox-18. *Nucleic Acids Res* 1995; 23: 2626-8.

Huarcaya E, Maguiña C, Merello J, Cok J, Birtles R, Infante B, Vidal J, Tello A, Ventosilla P: A prospective study of Cat-Scratch Disease in Lima-Peru. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 2002; 44: 325-30.

Humphray SJ, Oliver K, Hunt AR, Plumb RW, Loveland JE, Howe KL, Andrews TD, Searle S, Hunt SE, Scott CE, Jones MC, Ainscough R, Almeida JP, Ambrose KD, Ashwell RI, Babbage AK, Babbage S, Bagguley CL, Bailey J, Banerjee R, Barker DJ, Barlow KF, Bates K, Beasley H, Beasley O, Bird CP, Bray-Allen S, Brown AJ, Brown JY, Burford D, Burrill W, Burton J, Carder C, Carter NP, Chapman JC, Chen Y, Clarke G, Clark SY, Clee CM, Clegg S, Collier RE, Corby N, Crosier M, Cummings AT, Davies J, Dhami P, Dunn M, Dutta I, Dyer LW, Earthrowl ME, Faulkner L, Fleming CJ, Frankish A, Frankland JA, French L, Fricker DG, Garner P, Garnett J, Ghori J, Gilbert JG, Glison C, Grafham DV, Gribble S, Griffiths C, Griffiths-Jones S, Grocock R, Guy J, Hall RE, Hammond S, Harley JL, Harrison ES, Hart EA, Heath PD, Henderson CD, Hopkins BL, Howard PJ, Howden PJ, Huckle E, Johnson C, Johnson D, Joy AA, Kay M, Keenan S, Kershaw JK, Kimberley AM, King A, Knights A, Laird GK, Langford C, Lawlor S, Leongamornlert DA, Leversha M, Lloyd C, Lloyd DM, Lovell J, Martin S, Mashreghi-Mohammadi M, Matthews L, McLaren S, McLay KE, McMurray A, Milne S, Nickerson T, Nisbett J, Nordsiek G, Pearce AV, Peck AI, Porter KM, Pandian R, Pelan S, Phillimore B, Povey S, Ramsey Y, Rand V, Scharfe M, Sehra HK, Shownkeen R, Sims SK, Skuce CD, Smith M, Steward CA, Swarbreck D, Sycamore N, Tester J, Thorpe A, Tracey A, Tromans A, Thomas DW, Wall M, Wallis JM, West AP, Whitehead SL, Willey DL, Williams SA, Wilming L, Wray PW, Young L, Ashurst JL, Coulson A, Blocker H, Durbin R, Sulston JE, Hubbard T, Jackson MJ, Bentley DR, Beck S, Rogers J, Dunham I. DNA sequence and analysis of human chromosome 9. *Nature* 2004; 429: 369-74.

Hussain R, Bittles AH: The prevalence and demographic characteristics of consanguineous marriages in Pakistan. *J Biosoc Sci* 1998; 30: 261-75.

I

Iqbal A, Cormack GC, Scerri G. Hereditary multiple glomangiomas. *Br J Plast Surg* 1998; 51: 32-7.

Irrthum A, Brouillard P, Enjolras O, Gibbs NF, Eichenfield LF, Olsen BR, Mulliken JB, Boon LM, Vikkula M. Linkage disequilibrium narrows locus for venous malformation with glomus cells (VMGLOM) to a single 1.48 Mbp YAC. *Eur J Hum Genet* 2001; 9: 34-8.

Irrthum A, Devriendt K, Chitayat D, Matthijs G, Glade C, Steijlen PM, Fryns JP, Van Steensel MA, Vikkula M. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrichosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 2003; 72: 1470-8.

Irrthum A, Karkkainen MJ, Devriendt K, Alitalo K, Vikkula M. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet*. 2000; 67: 295-301.

Iso T, Hamamori Y, Kedes L. Notch signaling in vascular development. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 543-53.

J

Jacobs AH, Walton RG. The incidence of birthmarks in the neonate. *Pediatrics* 1976; 58: 218-22.

James PD, Paterson AD, Notley C, Cameron C, Hegadorn C, Tinlin S, Brown C, O'Brien L, Leggo J, Lillicrap D, Association of hemophilia clinic directors of Canada. Genetic linkage and association analysis in type 1 von Willebrand disease: results from the Canadian type 1 VWD study. *J Thromb Haemost*. 2006; 4: 783-92.

Jenkins PV, O'Donnell JS : ABO blood group determines plasma von Willebrand factor levels: a biologic function after all? *Transfusion* 2006; 46: 1836-44.

Johnson DW, Berg JN, Baldwin MA, Gallione CJ, Marondel I, Yoon SJ, Stenzel TT, Speer M, Pericak-Vance MA, Diamond A, Guttmacher AE, Jackson CE, Attisano L, Kucherlapati R, Porteous ME, Marchuk DA. Mutations in the activin receptor-like kinase 1 gene in hereditary haemorrhagic telangiectasia type 2. *Nat Genet* 1996; 13: 189-95.

Jussila L, Alitalo K. Vascular growth factors and lymphangiogenesis. *Physiol Rev* 2002; 82: 673-700.

K

Kaban L, Mulliken JB. Vascular anomalies of the maxillofacial region. *J Oral Maxillofac Surg* 1986; 44: 203-13.

Kamath BM, Spinner NB, Emerick KM, Chudley AE, Booth C, Piccoli DA, Krantz ID. Vascular anomalies in Alagille syndrome: a significant cause of morbidity and mortality. *Circulation* 2004; 109: 1354-58.

Karkkainen MJ, Ferrell RE, Lawrence EC, Kimak MA, Levinson KL, McTigue MA, Alitalo K, Finegold DN. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat Genet* 2000; 25: 153-9.

Karkkainen MJ, Haiko P, Sainio K, Partanen J, Taipale J, Petrova TV, Jeltsch M,

Jackson DG, Talikka M, Rauvala H, Betsholtz C, Alitalo K. Vascular endothelial growth factor C is required for sprouting of the first lymphatic vessels from embryonic veins. *Nat Immunol* 2004; 5: 74-80.

Khan AO, Aldahmesh M, Meyer B: Recessive cornea plana in the Kingdom of Saudi Arabia. *Ophthalmology* 2006; 113: 1773-8.

Kim JT, Park SH, Kim SK, Kwon EY, Do MH, Hwang TH. Potential role of homer-2a on cutaneous vascular anomaly. *J Korean Med Sci* 2002; 17: 636-40.

Kitajewski CJ. Notch function in the vasculature: insights from zebrafish, mouse and man. *Bioessays* 2004; 26: 225-34.

Korpelainen EI, Karkkainen M, Gunji Y, Vikkula M, Alitalo K. Endothelial receptor tyrosine kinases activate the STAT signaling pathway: mutant Tie-2 causing venous malformations signals a distinct STAT activation response. *Oncogene* 1999; 18: 1-8.

L

Lemarchand-Venencie F. Classification des angiomes: hemangiomes et malformations vasculaires superficielles. *Rev Prat* 1992; 42: 1998-2004.

Lindahl P, Hellstrom M, Kalen M, Betsholtz C. Endothelial-perivascular cell signaling in vascular development: lessons from knockout mice. *Curr Opin Lipidol.* 1998; 9: 407-11.

Loughna S, Sato TN. Angiopoietin and Tie signaling pathways in vascular development. *Matrix Biol* 2001; 20: 319-25

Luttun A, Carmeliet G, Carmeliet P. Vascular progenitors: from biology to treatment. *Trends Cardiovasc Med* 2002; 12: 88-96.

M

Maisonpierre PC, Suri C, Jones PF, Bartunkova S, Wiegand SJ, Radziejewski C, Compton D, McClain J, Aldrich TH, Papadopoulos N, Daly TJ, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Angiopoietin-2, a natural antagonist for Tie2 that disrupts in vivo angiogenesis. *Science* 1997; 277: 55-60.

Mangion J, Rahman N, Mansour S, Brice G, Rosbotham J, Child AH, Murday VA, Mortimer PS, Barfoot R, Sigurdsson A, Edkins S, Sarfarazi M, Burnand K, Evans AL, Nunan TO, Stratton MR, Jeffery S. A gene for lymphedema-distichiasis maps to 16q24.3. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 427-32.

Mattassi R. Differential diagnosis in congenital vascular-bone syndromes. *Semin Vasc Surg* 1993; 6: 223-44.

McAllister KA, Grogg KM, Johnson DW, Gallione CJ, Baldwin MA, Jackson CE, Helmbold EA, Markel DS, McKinnon WC, Murrell J, et al. Endoglin, a TGF- β binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet* 1994; 8: 345-51.

McCull BK, Baldwin ME, Roufail S, Freeman C, Moritz RL, Simpson RJ, Alitalo K, Stacker SA, Achen MG. Plasmin activates the lymphangiogenic growth factors VEGF-C and VEGF-D. *J Exp Med* 2003; 198: 863-68.

Miettinen M, Lehto VP, Virtanen I. Glomus tumor cells: evaluation of smooth muscle and endothelial cell properties. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1983; 43: 139-49.

Miettinen M, Paal E, Lasota J, Sobin LH. Gastrointestinal glomus tumors: a clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic study of 32 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26: 301-11.

Moriyama M, Osawa M, Mak SS, Ohtsuka T, Yamamoto N, Han H, Delmas V, Kageyama R, Beermann F, Larue L, Nishikawa S. Notch signaling via Hes1 transcription factor maintains survival of melanoblasts and melanocyte stem cells. *J Cell Biol*. 2006; 173:333-9.

Mould AW, Tonks ID, Cahill MM, Pettit AR, Thomas R, Hayward NK, Kay GF. Vegfb gene knockout mice display reduced pathology and synovial angiogenesis in both antigen-induced and collagen-induced models of arthritis. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2660-9.

Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-22.

Mulliken JB, Young MA, *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Vascular Malformations*. Philadelphia: W.B. Saunders Co; 1998.

Mulliken JB. A biological approach to cutaneous vascular anomalies. *Pediatr dermatol* 1992; 9: 356-7.

Mulliken JB. *Vascular birthmarks: hemangiomas and malformations* Philadelphia. Pa: Saunders; 1988.

N

Nelson J, Smith M, Bittles AH: Consanguineous marriage and its clinical consequences in migrants to Australia. *Clin Genet* 1997; 52: 142-6.

North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 11-22.

O

Oliver G. Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 35-45.

Oshima M, Oshima H, Taketo MM. TGF- β receptor type II deficiency results in defects of yolk sac hematopoiesis and vasculogenesis. *Dev Biol* 1996; 179: 297-302.

P

Piantanida M, Buscarini E, Dellavecchia C, Minelli A, Rossi A, Buscarini L, Danesino C. Hereditary haemorrhagic telangiectasia with extensive liver involvement is not caused by either HHT1 or HHT2. *J Med Genet* 1996; 33: 441-3.

Ponce-Leon P, Foresto P, Valverde J. *Ascaris lumbricoides*: heterogeneity in ABO epithopes expression. *Invest Clin*. 2006 Dec;47:385-93.

Poujol-Robert A, Boelle PY, Wendum D, Poupon R, Robert A. Association between ABO blood group and fibrosis severity in chronic hepatitis C infection.

Dig Dis Sci. 2006; 51: 1633-6.

Puri MC, Rossant J, Alitalo K, Bernstein A, Partanen J. The receptor tyrosine kinase TIE is required for integrity and survival of vascular endothelial cells. *Embo J* 1995; 14: 5884-91.

R

Ramsauer M, D'Amore PA. Getting Tie(2)d up in angiogenesis. *J Clin Invest* 2002; 110: 1615-7.

RAY KK, Camp NJ, Bennett CE, Francis SE, Crossman DC. Genetic variation at the interleukin-1 locus is a determinant of changes in soluble endothelial factors in patients with acute coronary syndromes. *Clinical Science (Lond)* 2002; 103: 303-10.

Relethford JH, Mielke JH: Marital exogamy in the Aland Islands, Finland, 1750-1949. *Ann Hum Biol* 1994, 21: 13-21.

Requena L, Sanguenza OP. Cutaneous vascular proliferation. Part II. Hyperplasias and benign neoplasms. *J Am Acad Dermatol* 1997; 37: 887-919.

Riche M.C. Les lymphangiomes. *Rev de Prat* 1992; 42: 2041-3.

Rockson SG. Lymphedema. *Am J Med* 2001; 110: 288-95.

Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, Duizer E, Koopmans MP. Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J Infect Dis.* 2005; 191: 749-54.

Rodriguez-Niedenfuhr M, Papoutsi M, Christ B, Nicolaidis KH, von Kaisenberg CS, Tomarev SI, Wilting J. Prox1 is a marker of ectodermal placodes, endodermal compartments, lymphatic endothelium and lymphangioblasts. *Anat Embryol (Berl)* 2001; 204: 399-406.

Rosbotham JL, Brice GW, Child AH, Nunan TO, Mortimer PS, Burnand KG. Distichiasis-lymphoedema: clinical features, venous function and lymphoscintigraphy. *Br J Dermatol* 2000; 142: 148-52.

Rydh M, Malm M, Jernbeck J, Dalsgaard CJ. Ectatic blood vessels in port-wine stains lack innervation: possible role in pathogenesis. *Plast Reconstr Surg* 1991; 87: 419-22.

S

Sato TN, Tozawa Y, Deutsch U, Wolburg-Buchholz K, Fujiwara Y, Gendron-Maguire M, Gridley T, Wolburg H, Risau W, Qin Y. Distinct roles of the receptor tyrosine kinases Tie-1 and Tie-2 in blood vessel formation. *Nature* 1995; 376: 70-4.

SAURAT J.H. Angiokératome In *Dermatologie et vénérologie*. 2^{ème} édition Masson 1991 (Paris): 434-7.

Schouwey K, Delmas V, Larue L, Zimmer-Strobl U, Strobl LJ, Radtke F, Beermann F. Notch1 and Notch2 receptors influence progressive hair graying in a dose-dependent manner. *Dev Dyn* 2007; 236: 282-9.

Seiler FA, Scott BR. Mixture of toxic agents and attributable risk calculations. *Risk Anal* 1987; 7: 81-9

Shalaby F, Ho J, Stanford WL, Fischer KD, Schuh AC, Schwartz L, Bernstein A, Rossant J. A requirement for Flk1 in primitive and definitive hematopoiesis and vasculogenesis. *Cell* 1997; 89: 981-90.

Sharara AI, Abdul-Baki H, ElHajj I, Kreidieh N, Kfoury Baz EM. Association of gastroduodenal disease phenotype with ABO blood group and *Helicobacter pylori* virulence-specific serotypes. *Dig Liver Dis* 2006; 38: 829-33.

Shawber CJ, Kitajewski J. Notch function in the vasculature: insights from zebrafish, mouse and man. *Bioessays* 2004; 26: 225-34.

Shimizu K, Chiba S, Saito T, Kumano K, Hirai H. Physical interaction of Delta1, Jagged1, and Jagged2 with Notch1 and Notch3 receptors. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 276: 385-89.

Shuper A, Merlob P, Garty B, Varsano I. Familial multiple naevi flammei. *J Med Genet* 1984; 21: 112-3.

Smith RJ, Burke DK, Sato Y, Poust RI, Kimura K, Bauman NM. OK-432 therapy for lymphangiomas. *Arch Otolaryngol head neck surg* 1996; 122: 1195-9.

Siegfried G, Basak A, Cromlish JA, Benjannet S, Marcinkiewicz J, Chretien M, Seidah NG, Khatib AM. The secretory proprotein convertases furin, PC5, and PC7 activate VEGF-C to induce tumorigenesis. *J Clin Invest* 2003; 111: 1723-32.

Smoller BR, Rosen S. Port-wine stains. A disease of altered neural modulation of blood vessels? *Arch Dermatol* 1986; 122: 177-9.

Stricker M, Picard L. Tumeurs vasculaires de la face : hémangiomes et malformations vasculaires. *Encycl Med Chir. Stomatologie* 1998; 22-062-E-15, 23p.

Su M, Lu SM, Tian DP, Zhao H, Li XY, Li DR, Zheng ZC. Relationship between ABO blood groups and carcinoma of esophagus and cardia in Chaosan inhabitants of China. *World J Gastroenterol* 2001; 7:657-661.

Suri C, Jones PF, Patan S, Bartunkova S, Maisonpierre PC, Davis S, Sato TN, Yancopoulos GD. Requisite role of angiopoietin-1, a ligand for the TIE2 receptor, during embryonic angiogenesis. *Cell* 1996; 87: 1171-80.

T

Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994; 93: 2357-64.

Tallman B, Tan OT, Morelli JG, Piepenbrink J, Stafford TJ, Trainor S, Weston WL. Location of port-wine stains and the likelihood of ophthalmic and/or central nervous system complications. *Pediatrics* 1991; 87: 323-7.

Temple IK, Collin JR. Distichiasis-lymphoedema syndrome: a family report. *Clin Dysmorphol* 1994; 3: 139-42.

Tille JC, Morris M, Brundler MA, Pepper M. Familial predisposition to tufted angioma: identification of blood and lymphatic vascular components. *Clin Genet* 2003; 63: 393-9.

Tran LP, Velanovich V, Kaufmann CR. Familial multiple glomus tumors: report of a pedigree and literature review. *Ann Plast Surg* 1994; 32: 89-91.

Tsang WYW, Chan JKC. Kaposi-like hemangioendothelioma. A distinctive vascular neoplasm of the retroperineum. *Am J Surg Pathol* 1991; 15: 982-9

Tremblay M, Heyer E, Saint-Hilaire M: Comparaisons intergénérationnelles de l'endogamie à partir des lieux de mariage et de résidence. L'exemple de la population du Saguenay. *Cah Que Dem* 2000 ; 29: 119-46.

Tursen U, Tiftik EN, Unal S, Gunduz O, Kaya TI, Camdeviren H, Ikizoglu G. Relationship between ABO blood groups and skin cancers. *Dermatol Online J* 2005; 11: 44.

V

Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, Calvert JT, Diamonti AJ, Goumnerov B, Pasyk KA, Marchuk DA, Warman ML, Cantley LC, Mulliken JB, Olsen BR. Vascular dysmorphogenesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996; 87: 1181-90.

Vikkula M, Boon LM, Mulliken JB. Molecular genetics of vascular malformations. *Matrix Biol* 2001; 20: 327-35.

Vikkula M. et al. Vascular dysmorpho Genesis caused by an activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE2. *Cell* 1996; 87: 1181-90.

W

Wallace GM, Shovlin CL. A hereditary haemorrhagic telangiectasia family with pulmonary involvement is unlinked to the known HHT genes, endoglin and ALK-1. *Thorax* 2000; 55: 685-90.

Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *Am J Med Genet* 1999; 82: 77-83.

Walter SD. Attributable risk in practice. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 411-13

Wananukul S, Nuchprayoon I, Seksarn P. Treatment of Kasabach-Meritt syndrome: a stepwise regimen of prednisolone, dipyridamol and interferon. *Int J Dermatol* 2003; 42: 741-8.

Waner M, Suen JY. Hemangiomas and Vascular Malformations of the Head and Neck. Wiley-Liss, Inc; 1999: 99-127.

Ward NL, Dumont DJ. The angiopoietins and Tie2/Tek: adding to the complexity of cardiovascular development. *Semin Cell Dev Biol* 2002; 13: 19-27.

Wassef M, Enjolras O. Les malformations vasculaires superficielles : classification et histopathologie. *Ann Pathol* ,1999;19: 253-64.

Wassef M. Angiomes et malformations vasculaires cervico-céphaliques. Aspects histo-pathologiques et classification. *J Mal Vasc* 1992; 17: 20-5.

Witte MH, Bernas MJ, Martin CP, Witte CL. Lymphangiogenesis and lymphangiodysplasia: from molecular to clinical lymphology. *Microsc Res Tech* 2001; 55: 122-45.

Witte MH, Erickson R, Bernas M, Andrade M, Reiser F, Conlon W, Hoyme HE, Witte CL. Phenotypic and genotypic heterogeneity in familial Milroy lymphedema. *Lymphology* 1998; 31: 145-55.

Witte MH, Way DL, Witte CL, Bernas M. Lymphangiogenesis: mechanisms, significance and clinical implications. *EXS* 1997; 79: 65-112.

Y

Yancopoulos GD, Klagsbrun M, Folkman J. Vasculogenesis, angiogenesis, and growth factors: ephrins enter the fray at the border. *Cell* 1998, 93: 661-4.

You WC, Ma JL, Liu WD, Gail MH, Chang YS, Zhang L, et al. Blood type and family cancer history in relation to precancerous gastric lesions. *Int J Epidemiol* 2000, 29:405-07.

Z

Zaoui S, Biemont C: Frequency of consanguineous unions in the Tlemcen area (West Algeria). *Santé* 2002, 12: 289-95.

Zhu J, Motejlek K, Wang D, Zang K, Schmidt A, Reichardt LF. $\beta 8$ integrins are required for vascular morphogenesis in mouse embryos. *Development* 2002, 129: 2891-903.

Zlotogora J, Hujerat Y, Barges S, Shalev SA, Chakravarti A. The fate of 12 recessive mutations in a single village. *Ann Hum Genet* 2007, 71: 202-8.

ANNEXES

A. QUESTIONNAIRE

a) Données démographiques

Nom et prénom	Date de naissance	Sexe		Lieu de naissance et pays d'origine	Résidence	Ethnie	Tél./Mob.
		1 (Masculin)	2 (Féminin)				

b) Motifs de consultation

Douleur		Gêne fonctionnelle		Gêne esthétique		Autres
1	2	1	2	1	2	3

c) Histoire de la maladie et diagnostic

c.1) Histoire de la maladie

(1) Date d'apparition

Naissance	Petite enfance
1	2

(2) Evolution

Stable	Evolutive		
1	2		
	A la puberté	Après traumatisme	Autres
	1	2	3

c.2) Diagnostic

c.2.1) Clinique

Lèvre	Supérieure		1	
	Inférieure		2	
Médian	Supérieur		1	
	Inférieur		2	
Latéral	Supérieur	Gauche	1	
		Droit	2	
	Inférieur	Gauche	1	
		Droit	2	
Commissure	Gauche		1	
	Droite		2	
Coloration	Rouge vif		1	
	Bleutée		2	
Volume	Augmentation en position déclive		1	
			2	
Chaleur locale	Normale		1	
	Augmentée		2	
Pulsatile	1			
	2			
Forme	Localisée		1	
	Diffuse		2	
Trouble de l'occlusion	1			
	2			
Déformation dento- alvéolaire				
Autres signes				

c.2.2) Examen radiologique

Retentissement osseux	1	
	2	

c.2.3) Examen histologique

Interprétation	
Conclusion	

c.2.4) Etude génétique**c.2.4.1) Arbre généalogique : histoire de la maladie dans la famille**

Nature de la parenté	1 (premier degré)	
	2 (collatéraux)	
Date de naissance		
Genre		
An diagnostic/apparition		
Décédé	1	
	2	

c.2.4.2) Examen génétique : typage ABo, pedigree

B. CONSENTEMENT ÉCLAIRÉ

M. :

M^{elle} :

Né (e) le : à

Demeurant à :

Certifie avoir été informé (e) par le Dr. B. SARI de la procédure thérapeutique (séances d'injections de substances sclérosantes et chirurgie), et des risques encourus, à savoir :

1. hypersensibilité à l'un des composants de la substance sclérosante,
2. nécrose tissulaire,
3. hémorragie,
4. risque infectieux,
5. échecs opératoires, fonctionnel ou esthétique,
6. en-cas de résultat (s) défavorable (s) je m'engage à ne réclamer aucune indemnité de quelque nature que ce soit.

De même, j'autorise le Dr. B. SARI et ses collaborateurs :

1. à me recruter en tant que patient (e) éligible dans son étude sur les malformations vasculaires labiales,
2. à effectuer des prélèvements sanguins périphériques,
3. à prendre toutes les photographies sur ma personne nécessaires à son étude,
4. à publier les résultats obtenus et diffuser les photographies prises dans le cadre de son travail.

Signature du patient ou du tuteur

Tlemcen, le.....

(Précédé de la mention lu et approuvé) :

C. ÉVALUATION DE L'ESTHÉTIQUE FACIALE ET DE LA FONCTION LABIALE

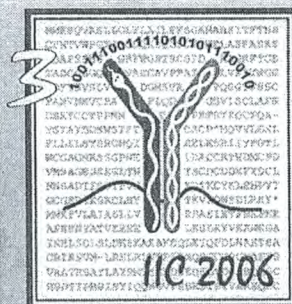
Tableau 1. Evaluation de l'esthétique faciale.

Ordre	Qualificatif	L'intéressé (e)	Le parent (père, mère, frère ou sœur)	Le praticien
Cas 1	1 = Satisfait			
	2 = Peu Satisfait			
	3 = Insatisfait			
Cas 2	1 = Satisfait			
	2 = Peu Satisfait			
	3 = Insatisfait			
Cas n	1 = Satisfait			
	2 = Peu Satisfait			
	3 = Insatisfait			

Tableau 2. Evaluation de la fonction labiale.

Ordre	Qualificatif	L'intéressé (e)	Le praticien
Cas 1	1 = Bonne		
	2 = Moyenne		
	3 = Mauvaise		
Cas 2	1 = Bonne		
	2 = Moyenne		
	3 = Mauvaise		
Cas n	1 = Bonne		
	2 = Moyenne		
	3 = Mauvaise		

INTERNATIONAL CONFERENCE OF IMMUNOGENOMICS AND IMMUNOMICS



A joint meeting of
2nd Basic and Clinical Immunogenomics
and
3rd Immunoinformatics (Immunomics)
Conferences

PROGRAMME AND ABSTRACT BOOK

October 8–12, 2006
Budapest, Hungary

P-2-51

LABIAL CAPILLARO-VEINUS MALFORMATIONS AND THEIR ASSOCIATION WITH THE ABO BLOOD GROUP SYSTEM

Badr-Eddine Sari¹, Mourad Aribi², Faïza Ghernaout³, Soraya Moulessehoul⁴, Abdenaceur Tou⁵,
Badia Saari⁶

¹Pathology and Oral Surgery Unit, Medical Center University, UABB, Tlemcen 13 000, Algeria

²COSNA Laboratory, Sciences Faculty, UABB, Tlemcen 13 000, Algeria

³Anatomo-pathology Laboratory, Citée 325 lgts, Tlemcen 13 000, Algeria

⁴Biotoxicology Laboratory, Sciences Faculty, UDL, Sidi-Bel-Abbès 22 000, Algeria

⁵Anatomo-pathology Laboratory, Medical Center University, UDL, Sidi-Bel-Abbès 22 000, Algeria

⁶Pathology and Oral Surgery Unit, Mustapha Medical Center University, Algiers 16 000, Algeria

¹ & ² contributed equally to this work.

Background Vascular venous or capillaro-venous malformations are the results of an early dysplasia generated by a proliferation of endothelial cells proliferative anomaly (Enjolras, 1996). There has been no study up to now which has shown their association with the ABO blood group system, even though a gene located on the short arm of the chromosome 9 has been identified in families with mucous skin venous malformations (Boon *et al.* 1994). Objectives (i) ABO system typing and (ii) histological layers study of areas under surgery. Aim (i) To show the association of ABO system with labial venous malformations and (ii) to confirm the implication of the inflammatory response (El Kohen *et al.*, 2003) in the development of such malformations.

Methods Twenty one (21) unrelated subjects from the same geographical region, including 3 cases with labial venous malformations and 18 controls were selected at the Pathology and Oral Surgery Unit of Tlemcen Medical Center University (west-region of Algeria). A questionnaire was distributed amongst patients for random selection. All informed participants were requested to give their free consent according to the Helsinki's convention (British Medical Journal).

Results ABO typing indicates that the O alleles are a significant risk factor for labial vascular venous malformations development (exposure to the risk factor rates in patients and controls = 100 % and 38,89 % respectively [figure 1]; AR [attributable risk] = 30 [figure 2]). The anatomo-pathological analyses confirm the vascular malformations clinical diagnosis and indicate the presence of inflammatory cells, particularly macrophages and polynuclear neutrophil cells.

Conclusion We have shown for the first time that labial venous malformations are associated with the O alleles of ABO system. Also, we corroborate the involvement of inflammatory process in their development.

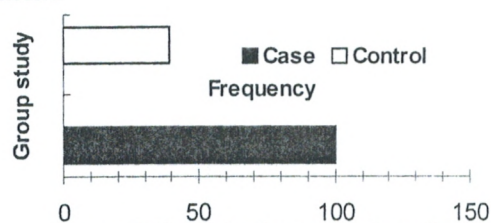


Figure 1: O alleles frequency in patients with labial vascular venous malformations and unrelated controls.

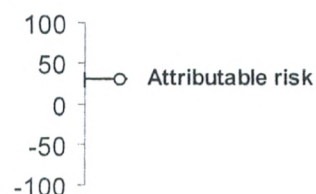


Figure 2: O alleles attributable risk for labial vascular venous malformations development



REFERENCES:

- Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M, Watkins H, Seidman J, Olsen BR, Warman ML: Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 1994, 3: 1583-7.
- El Kohen A, Benjelloun A, El Quessar A, El Hassani MR, Benchekroun L, Lazrak A, Jazouli M, Kzadri N: Malformations vasculaires superficielles de la face. A propos de 6 cas. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003, 104: 334-40.
- Enjolras O: Angiomes: hémangiomes et malformations vasculaires. *Encycl Med Chir (Elsevier, Paris), Dermatologie* 1996, 12-715-A10.

Effect of Endogamy and Consanguinity on the Development of Labial Venous Malformations in Area of Tlemcen (West Algeria)

Badr-Eddine Sari^{1,§}, Mourad Aribi^{*2,§} and Badia Saari³

¹Pathology and Oral Surgery Department, University Medical Center, Tlemcen 13 000, Algeria

²Biotoxicology Laboratory, Research National Center, Faculty of Sciences, Sidi-Bel-Abbes Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, 22 000, and Toxicomed Laboratory, Faculty of Medical Sciences, Tlemcen Abou-Bekr Belkaid University, Tlemcen, 13 000. Algeria

³Pathology and Oral Surgery Department, Mustapha Hospital, Algiers 16 000, Algeria

Abstract: *Background:* Vascular malformation is extremely rare, yet has a profound impact on quality of life, aesthetic and functional disorders. *Aim:* To show that endogamy and consanguinity may represent risk factors for labial venous malformation (LVM) development. *Materials and Methodology:* Among the 18093 scrutinized families on a 20 years back period from marriage registers, five families with a child presenting LVM were recruited from two geographic areas, one highly endogamous (Nedroma), the other slightly endogamous (Maghnia). These families were recruited for a retrospective descriptive essay at the Pathology and Oral Surgery Department of Tlemcen University Hospital Center (north-west of Algeria). *Results:* Four cases of LVM were from the Nedroma region, the fifth one from the Maghnia region. High consanguinity level was registered in patient families from Nedroma. On the other hand, the blood group O frequency was slightly higher compared to that of the blood group non-O. *Conclusions:* The present study suggests that consanguinity could beget LVM and that endogamy could increase its prevalence. The postulated association between this genetic disease and the OO genotype seems to be not confirmed. Therefore, it would be interesting to seek the SNP markers in this region.

INTRODUCTION

Angioma is a recurring term used to designate some pathological abnormality, whether tumorous or malformative. The only common point between those two is the vascular system, which is affected in both cases (capillaries, veins, arteries, lymphatic vessels) [1]. It has become classical and convenient however to oppose vascular tumors (mostly cellular hemangioma) to vascular malformations [2]. Although rare, those malformations have been classified into four main types: capillaries, venous, lymphatic or otherwise artero-venous [3]. Vascular malformations in turn have been sub-classified as either venous or capillaro-venous, with infiltration that eventually becomes serious [4].

As for every other vascular malformation, venous malformations result from a vascular morphogenesis error [5]. While present at birth, those malformations progress slowly [6] and are generally detected either at adolescence or consequently to some traumatic circumstances. Facial forms may be localized in lips, eyelids or tongue [7,8], and are often responsible for aesthetic and functional disorders. Although what causes those malformations is still unknown, the malformations could be generated from some genetic factors [9-11]. Indeed, a mutation on chromosome 9p21 of a gene that identifies substitution of a sole amino acid and causes

ligand-independent activation of an endothelial cell specific receptor tyrosine kinase (TIE-2) domain was found. Moreover, existence of genotype heterogeneity among families with venous – cutaneomucous malformations was prominently displayed [3], leading to the conclusion that other factors and genes are involved. Hence, Brouillard and colleagues [12] recently highlighted a mutation of a – glomuline – gene for inherited cutaneous venous anomalies. This mutation would be involved in the development of glomuvenous malformations, even of multiple glomangiomas familiar, which are not linked to 9p21, but instead link to a new locus on 1p21-p22, called VMGLOM (LOD score 12.70 with q 3D 0,00), bordered by AFMa205XD5 and DIS2775. However, their non-depressible and very painful characters on palpation, differentiate them to other types of venous malformations [13].

Due to their extremely rare occurrence, facially localized vascular malformations and notably those of venous or capillaro-venous type have so far shown considerable worldwide paucity in data and information, Algeria included. Considering the genetic factors implication in their appearance, the remarkably high level of consanguinity especially in north-west of Algeria [14,15], as well as the endogamy and consanguinity affects descendants (polymalformations, higher frequency association of pathogenic genes, rare and recessive diseases [16-18], we conjectured a potential involvement of endogamy and consanguinity in LVM development. Thus, a retrospective descriptive essay, including 18093 families among which five have a child with a LVM was accomplished at the Pathology and Oral surgery Department of Tlemcen University Hospital Center (north-west of Algeria). It is noteworthy that these families were selected from two separate geographic localities, one highly endogamous (Nedroma), the other slightly endogamous however (Maghnia).

*Address correspondence to this author at the Biotoxicology Laboratory, Research National Center, Faculty of Sciences, Sidi-Bel-Abbes Djillali Liabes University, Sidi-Bel-Abbes, 22 000, and Toxicomed Laboratory, Faculty of Medical Sciences, Tlemcen Abou-Bekr Belkaid University, Tlemcen, 13 000, Algeria; Tel: +213.432.662.23; Fax: +213.432.643.17; E-mail: m_aribi@mail.univ-tlemcen.dz and m_aribi@yahoo.fr

§Contributed equally to this work.

MATERIALS AND METHODOLOGY

Subjects and Patients

From June 2005 to June 2007, 18093 families were scrutinized on a twenty years back period from marriage registers at the City Halls of Nedroma and Maghnia. The same letter was sent to all families, inviting those with a child presenting a labial malformation, for free consultation at the Pathology and Oral surgery Department of Tlemcen University Hospital Center (north-west of Algeria). Subsequently, five families having a child with LVM (Fig. 1) were retained for the actual study. All parents of the patients are not affected.

Patient recruiting was done on a basis of clinical examination, identifying any labial malformation of blue depressible mass or under-mucous sheath, non-pounding and non-blowing yet increasing of volume when the patient is in an inclined position. The complementary histological examination carried out after chirurgy step showed thick and hyaline vessels with endarteritis and vascular thrombosis pictures, as well as bordered venous lakes with endothelial cells (Fig. 2). Inclusion criteria consisted in geographic locality (Nedroma and Maghnia) and strictly labial localization of the malformation. Exclusion criteria consisted in artero-venous malformations. The study was carried out with Good Clinical Practice Guidelines and the Declaration of Helsinki, and was approved by the Scientific Council of Faculty of Medical Sciences, Tlemcen Abou-Bekr Belkaid University. A questionnaire was distributed among all participants who in turn provided signed informed consent [19]. The mean age at the disease evolution peak was 12 ± 1 (range: 11-13 years).

Consanguinity Analysis and ABo Phenotyping Patients

Detailed three-generation pedigrees were drawn to analyze the consanguinity coefficient in the five recruited families. An analysis of the ABo group was made to identify the phenotype of all subjects and patients. ABo typing was performed using monoclonal antibodies (anti-A, anti-B and anti A+B) on whole blood samples collected in acid citrate dextrose (ACD)-contained tubes. Additionally, isogglutinin serum and erythrocyte tests were equally performed in order to unambiguously validate the serological test.

RESULTS

Four cases of LVM were recruited in Nedroma area and only one case from the Maghnia region. Results correspond to a prevalence of four cases/38000 inhabitants in Nedroma, and 1 case/70000 inhabitants prevalence in Maghnia. Moreover, malformation frequency as far as the studied families is of 8.14×10^{-4} (4/4912) and of 0.76×10^{-4} (1/13181) respectively to both regions. Therefore, risk of appearance for such pathology is almost 11 times higher in Nedroma than in Maghnia.

On the other hand, the highest consanguinity level was recorded in patient families of Nedroma region, with a mean consanguinity coefficient of 0.051. That of the Maghnia patient family was estimated to 0.016. Moreover, it should be stated that all patients from Nedroma were females (Table 1).

Assessment of the frequency of ABo antigens and heterozygous and homozygous A, B, O alleles in patients with LVM and in their parents is resumed in Table 2.

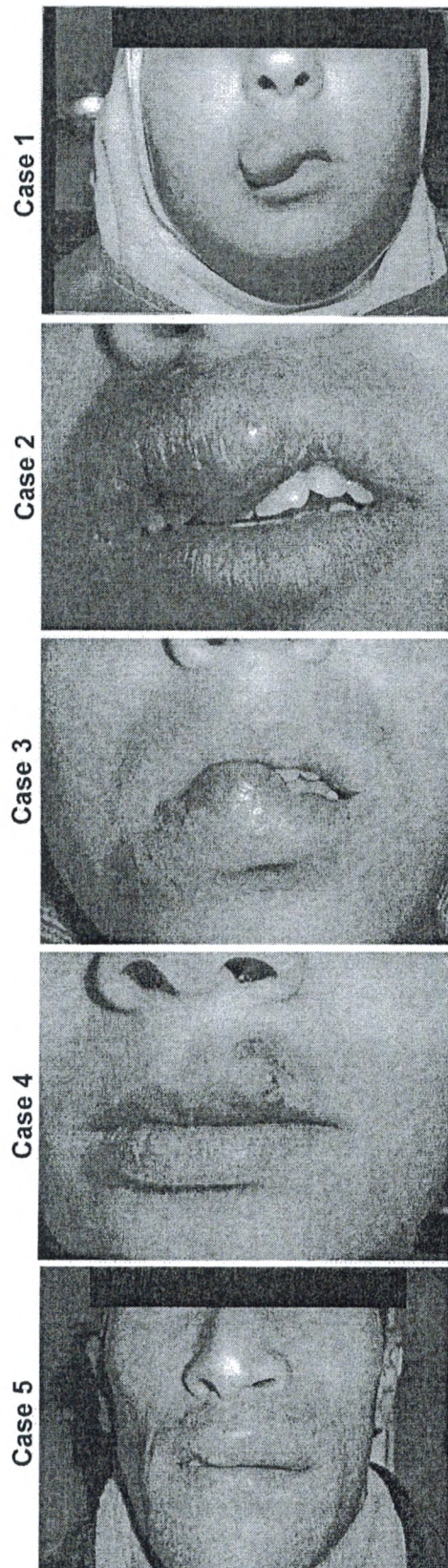


Fig. (1). Patients with labial venous malformations of the current study.

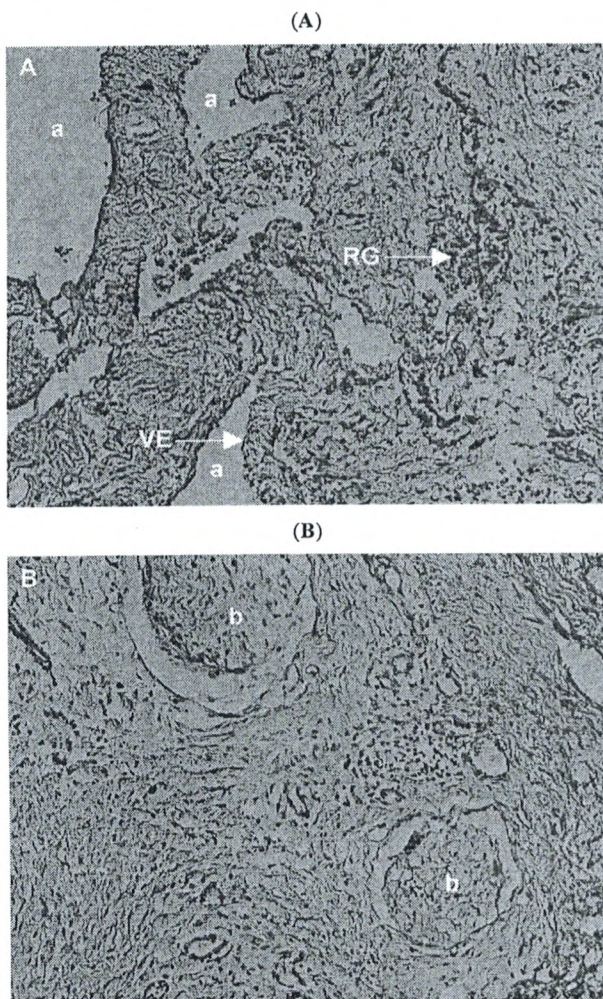


Fig. (2). Histological analysis of venous labial malformation. Post-surgical histological layers were stained with hematoxylin-eosin (H-E). (A) a: vascular cavity; RG: red globules; VE: vascular endothelium. (B) b: vascular thrombosis.

Table 1. Prevalence of Labial Venous Malformation in Nedroma and Maghnia Regions (Tlemcen Area, North-West of Algeria)

	Region	
	Nedroma	Maghnia
Number of inhabitants	38000	70000
Number of scrutinized families	4912	13181
Number of children with LVM	4	1
LVM frequency	8.14×10^{-4}	0.76×10^{-4}
Consanguinity degree of eligible families	5.1%	1.6%

LVM: labial venous malformation.

Unlike the Maghnia family, the frequency of homozygote alleles of the ABO system is higher than that of heterozygote alleles in the Nedroma area families (61.15% vs 38.85%). It

is noteworthy on the other hand a weak increase in the frequency of the O alleles relatively to non-O alleles, *i.e.* all subjects: 16 (57.1%) vs 12 (42.9%); patients with LVM: 3 (60%) vs 2 (40%) respectively.

DISCUSSION

Spouse choice have direct consequences on the distribution, structure and heterogeneity of a population genetic heritage [20]. Preferential marriages limit freedom of choice, while retaining the heritage circulation within the clan [21]. From a sociologist viewpoint, individuals with similar characteristics have the tendency to wed together. This process of matrimonial choice is called homogamy [22]. It is known as endogamy when it is function of geographic locality. It could indeed depend on relationship, geographic isolation or social stratification [22-25]. Endogamy ascertains the power parents have on their kids, to a degree such as full participation in future spouse choice.

Most of the time, consanguinity weddings, *i.e.* with related subjects, are well-preferred within endogamous families. Such a practice is widespread in the Middle-East, North Africa and in South-West of Asia, representing higher than 50% of total marriages [26-30]. This matrimonial system seems well-maintained in the Arab world and in Maghreb countries [31].

A previous study in Algeria was performed in which a medical approach was used in order to seek unfavorable effects of consanguinity marriages on public health [32]. A more recent study described this type of union in urban and rural environments of Tlemcen area, considering the following criteria: structure (rate and type of relationship), social correlates, anthropological context and biological effects on the lineage [15]. Results showed that endogamy and consanguinity are more important in rural than in urban environment, where frequencies of marriages between related people represent 40.5% and 30.6% respectively. The importance of cultural context and educational level in spouse choice was particularly noticed in rural environment, with higher frequency than in urban environment of men with low educational level, especially in couples of related spouses.

Geneticists have classified consanguinity marriages according to consanguinity coefficient (f) [26,33]. High consanguinity levels result in losses of genetic variability, spoiled performances and increased risks of autosomal hereditary defect expression. In the present study, the clinical history of the studied patients families indicates a frequent consanguinity marriages notion among parents (f = 0.051 and 0.016 respectively for Nedroma and Maghnia regions). Consanguinity thus appears as a promoting factor for LVM appearance. Our study agree well with previous results obtained by Bénallègue and Kedji [32] who correlated significant consanguinity levels to polymalformation risk in Algeria. By comparison of the Nedroma region known for its high endogamy level with the Maghnia region, where population is a lot less endogamous, one may clearly notice the higher pathology prevalence in Nedroma than in Maghnia (4 cases/38000 inhabitants vs 1 case/70000 inhabitants). Moreover, Risk of appearance of such pathology is 11 times higher in Nedroma than in Maghnia, regarding the studied families. Our results thus suggest that endogamy may well increase LVM prevalence.

Table 2. Blood ABO System Type and Homozygous and Heterozygous A, B, O Alleles Frequency in Patients with Labial Venous Malformation and in their Parents

Eligible Family		Gender/Blood Type	Homozygous A, B, O Allele Frequency (%)	Heterozygous A, B, O Allele Frequency (%)
Nedroma Region			61.15	38.85
Family 1	Parents	Father: O (OO)/Mother: A (AO)	62.5	37.5
	Children	F/O (OO)* M/A (AO) F/A (AO) F/O (OO) F/O (OO) F/O (OO)		
Family 2	Parents	Father: B (BO)/Mother: O (OO)	57.1	42.9
	Children	F/B (BO) F/O (OO)* F/B (BO) F/O (OO) F/O (OO)		
Family 3	Parents	Father: O (OO)/Mother: O (OO)	100	0
	Children	F/O (OO)* M/O (OO)		
Family 4	Parents	Father: AB (AB)/Mother: O (OO)	25	75
	Children	M/B (BO) F/B (BO)*		
Maghnia region		-	40	60
Family 5	Parents	Father: (OO)/Mother: A (AO)	40	60
	Children	M/A (AO)* F/O (OO) M/A (AO)		

*Children with labial venous malformation. F: female. M: male. A, B, AB, O phenotype (genotype).

On the other hand, consequent to consanguinity is the increase of homozygote frequency and the decrease of the heterozygote one. The present study shows quite well the high homozygote alleles frequency, by comparison to that of heterozygote alleles in the Nedroma region, including patients with LVM (61.15% vs 38.85%). Thus, these results attest well of consanguinity in the studied sample. Yet, homozygosity is lower than heterozygosity in the patient family from Maghnia (40% vs 60%). Thus, one can note that children of the studied families from the Nedroma region are higher in consanguinity than those from the Maghnia region.

Despite the high O alleles frequency in children with malformation by comparison with non-O alleles (60% vs 40%), it seems difficult to associate these alleles to LVM, considering the reduced number of the studied sample. Therefore, it would be interesting to identify SNP (single nucleotide polymorphism) alleles within chromosome 9q, but also within chromosome 9p to confirm the implication of TIE-2 gene in the pathogenesis of these malformations in families of studied regions. Furthermore, previous studies done by Boon *et al.* [11] on three families generations with multiple venous, cutaneous and mucous malformations, suggested the implication of a 24cM locus on the short arm of

chromosome 9 (9p) in the malformation development risk, knowing however that genes of the ABO system are all localized on the long arm of the chromosome 9 (9q) [34,35]. Nevertheless, if our study requires measuring the Odds ratio (OR), O allele association with LVM would not be excluded (OR = 1.154). Such association remains nevertheless conjectural considering our non-representative sample, due to the extreme rarity of such pathology. Indeed, investigation showed a neat 1 case of vascular malformation per million inhabitants in the area of Paris, France (personal communication by Prof. Odile Enjolras, 2007).

CONCLUSIONS

In conclusion, a conducted study realized in two close geographic localities, yet far in levels of consanguinity/endogamy, lead to the conclusion that endogamy could increase LVM prevalence, and that consanguinity could beget its appearance. The postulated association between this pathology and the ABO system O alleles seems to be not confirmed.

Finally, functional labial disorders and especially esthetic prejudice of such malformations with facial localization as

well as the resulting difficulties in social contacts result often times in school failure, particularly during the adolescence.

ACKNOWLEDGEMENTS

We would like to thank all families who generously participated in this study. We are also grateful to authorities of City Hall of Nedroma and Maghnia for agreement of this work, Doctor Latéfa Miraoui for assistance with data collection and Doctor Faïza Ghernaout for histological analysis. Special thanks are extended to Professor Gérard Lefranc for critical reading of the manuscript.

CONFLICT OF INTEREST

This work was partially supported by grants from the CNEPRU agency (Algeria).

REFERENCES

- [1] Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997; 13: 375-423.
- [2] Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children. A classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-20.
- [3] Enjolras O, Wassef M. Classification et données physiopathologiques en matière d'"angiomes" superficiels. *Sang Thrombose Vaisseaux* 1998; 10: 563-71.
- [4] El Kohen A, Benjelloun A, El Quessar A, *et al.* Superficial vascular anomalies of the face: apropos of six cases. *Rev Stomatol Chir Maxillofac* 2003; 104: 334-40.
- [5] Stricker M, Picard L. Tumeurs vasculaires de la face: hémangiomes et malformations vasculaires. *Encycl Med Chir. Elsevier, Paris; Stomatol* 1998; 22-062-E-15: 23p.
- [6] Lemarchand-Venencie F. Classification des angiomes: hémangiomes et malformations vasculaires superficielles. *Rev Prat* 1992; 42: 1998-2004.
- [7] Deffrennes D, Enjolras O, Salvan D, Herbreteau D. Traitement chirurgical des malformations vasculaires superficielles et des hémangiomes de la face. *Encycl Med Chir. Techniques chirurgicales - Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique* 2001; 45146: 17p.
- [8] Enjolras O. Angiomes: hémangiomes et malformations vasculaires. *Encycl Med Chir. Dermatologie* 1996; 12-715-A10: 9p.
- [9] Boon LM, Brouillard P, Irrthum A, *et al.* A gene for inherited cutaneous venous anomalies ("glomangiomas") localizes to chromosome 1p21-22. *Am J Hum Genet* 1999; 65: 125-33.
- [10] Vikkula M, Boon LM, Carraway KL 3rd, *et al.* Vascular dysmorphogenesis caused by activating mutation in the receptor tyrosine kinase TIE 2. *Cell* 1996; 87: 1181-90.
- [11] Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M, *et al.* Assignment of a locus for dominantly inherited venous malformations to chromosome 9p. *Hum Mol Genet* 1994; 3: 1583-7.
- [12] Brouillard P, Boon LM, Mulliken JB, *et al.* Mutations in a novel factor, glomulin, are responsible for glomuvenous malformations ("glomangiomas"). *Am J Hum Genet* 2002; 70: 866-74.
- [13] Casanova D, Boon LM, Vikkula M. Venous malformations: clinical characteristics and differential diagnosis. *Ann Chir Plast Esthet* 2006; 51: 373-87.
- [14] Aribi M, Moulessehou S, Benabadi AB, Kendouciti M. HLA DR phenotypic frequencies and genetic risk of Type 1 diabetes in west region of Algeria, Tlemcen. *BMC Genet* 2004; 5: 24.
- [15] Zaoui S, Biemont C. Frequency of consanguineous unions in the Tlemcen area (West Algeria). *Sante* 2002; 12: 289-95.
- [16] Zlotogora J, Hujerat Y, Barges S, Shalev SA, Chakravarti A. The fate of 12 recessive mutations in a single village. *Ann Hum Genet* 2007; 71: 202-8.
- [17] Khan AO, Aldahmesh M, Meyer B. Recessive cornea plana in the Kingdom of Saudi Arabia. *Ophthalmology* 2006; 113: 1773-8.
- [18] Bou-Assy F, Dumont S, Saillant F. Représentations sociales du mariage endogame et de ses conséquences biologiques sur la santé des descendants chez des fiancés apparentés. Cas de deux villages chiïtes au Liban. *Serv Soc* 2003; 50: 174-98.
- [19] Geluda K, Bisaglia JB, Moreira V, Maldonado BM, Cunha AJ, Trajman A. Third-party informed consent in research with adolescents: the good, the bad and the ugly. *Soc Sci Med* 2005; 61: 985-8.
- [20] Tremblay M, Heyer E, Saint-Hilaire M. Comparaisons intergénérationnelles de l'endogamie à partir des lieux de mariage et de résidence. L'exemple de la population du Saguenay. *Cah Que Demogr* 2000; 29: 119-146.
- [21] Fargues Ph. Traditions matrimoniales dans les sociétés arabes. *Popul Soc* 1986; 198: 4.
- [22] Blackwell DL. Marital Homogamy in the United States: the influence of individual and paternal education. *Soc Sci Res* 1998; 27: 159-88.
- [23] Danubio ME, Piro A, Tagarelli A. Endogamy and inbreeding since the 17th Century in past malarial communities in the province of Cosenza (Calabria, Southern Italy). *Ann Hum Biol* 1999; 26: 473-88.
- [24] Relethford JH, Mielke JH. Marital exogamy in the Aland Islands, Finland, 1750-1949. *Ann Hum Biol* 1994; 21: 13-21.
- [25] Pettener D. Temporal trends in marital structure and isonymy in S. Paolo Albanese, Italy. *Hum Biol* 1990; 62: 837-51.
- [26] Denic S. Consanguinity as risk factor for cervical carcinoma. *Med Hypotheses* 2003; 60: 321-4.
- [27] Bittles AH. Consanguinity and its relevance to clinical genetics. *Clin Genet* 2001; 60: 89-98.
- [28] Hussain R, Bittles AH. The prevalence and demographic characteristics of consanguineous marriages in Pakistan. *J Biosoc Sci* 1998; 30: 261-75.
- [29] Nelson J, Smith M, Bittles AH. Consanguineous marriage and its clinical consequences in migrants to Australia. *Clin Genet* 1997; 52: 142-6.
- [30] Bittles AH, Mason WM, Greene J, Rao NA. Reproductive behavior and health in consanguineous marriages. *Science* 1991; 252: 789-94.
- [31] Chalbi N, Zakaria D. Modèles de famille, endogamie et consanguinité apparente en Tunisie. *Essais de mesure. Popul Famille* 1998; 1: 39-59.
- [32] Benallegue A, Kedji F. Consanguinité et santé publique. Une étude algérienne. *Arch Fr Pédiatr* 1984; 41: 435-40.
- [33] Denic S, Al-Gazali L. Breast cancer, consanguinity, and lethal tumor genes: simulation of BRCA1/2 prevalence over 40 generations. *Int J Mol Med* 2002; 10: 713-9.
- [34] Tursen U, Tiftik EN, Unal S, *et al.* Relationship between ABO blood groups and skin cancers. *Dermatol Online J* 2005; 11: 44.
- [35] Rockx BH, Vennema H, Hoebe CJ, Duizer E, Koopmans MP. Association of histo-blood group antigens and susceptibility to norovirus infections. *J Infect Dis* 2005; 191: 749-54.

GLOSSAIRE MOLÉCULAIRE

Allèle : une ou plusieurs versions alternatives d'un même gène situées au niveau d'un même locus.

Apoptose : Mort cellulaire programmée (sorte de "suicide" cellulaire). Destruction organisée et rationnelle d'une cellule (trop vieille, ou victime d'une mutation). On parle de "mort propre" car les résidus de cette dégradation sont éliminés par les cellules environnantes ou les macrophages. En général, une cellule entre en apoptose suite à de trop nombreuses mutations qui s'accumulent et risquent de perturber son intégrité génétique: si elle n'est pas détruite, elle deviendra cancéreuse.

Chromosome : élément composé d'une longue molécule d'ADN et de protéines associées, support des gènes et visible chez les eucaryotes sous forme de fins bâtonnets lors de la division cellulaire. 46 chromosomes dans l'espèce humaine (23 paires de chromosomes homologues).

Facteur de croissance : désigne une large famille de po-lypeptides sécrétés par de nombreux types cellulaires et stimulant généralement de façon locale (par voie paracrine et/ou autocrine) la prolifération et/ou la différenciation. Certains (FGF, TGF β) sont des signaux inducteurs impliqué notamment dans l'induction mésodermique.

Facteurs de croissance des fibroblastes (ou FGF *Fibro-blast Growth Factor*) : grande famille de peptides produits par de nombreux types cellulaires (fibroblaste, neuroblaste, glioblaste, chondroblaste) dont ils stimulent la prolifération et la différenciation. Il en existe deux grandes formes : a (acide) et b (basique).

Gène : ensemble de séquences d'ADN (régulatrices et transcrites) permettant la production régulé soit d'un ARN de structure (ARN de transfert et ARN ribosomaux), soit d'un ARN messenger codant une chaîne polypeptidique spécifique (ou plusieurs chaînes par suite d'un épissage alternatif).

Génome : ensemble des gènes d'une cellule ou d'un organisme. Le génome est le même pour toutes les cellules d'un organisme, bien que ce ne soit pas toujours les mêmes gènes qui soient exprimés dans telle ou telle cellule (notion de différenciation).

Génotype : ensemble des éléments codants du génome conduisant à l'expression du phénotype.

GLUT1 : transporteur de glucose de type 1.

Haploinsuffisance : le terme s'applique à tout gène dont une seule copie n'est pas suffisante pour assurer sa fonction normale.

Hétérodimère : molécule résultant de la combinaison de deux molécules différentes.

Homozygote : qualifie un organisme (ou une cellule) diploïde présentant le même allèle sur les deux locus homologues d'une même paire de chromosomes homologues.

Intégrine : membre d'une grande famille de protéines transmembranaires, susceptibles d'une grande variabilité en fonction des formes moléculaires des deux sous unités constitutives (α et β) du dimère qu'elles forment dans le plan de la membrane plasmique. Elles sont impliquées dans l'adhérence cellulaire, la réalisation de contacts focaux intercellulaires par regroupement d'intégrines (clustering). Leur rôle dans la transmission de signaux (intérieur vers extérieur de la cellule, et vice-versa), est essentiel pour l'adaptation cellulaire à son environnement, dans les mécanismes de différenciation et les processus de reconnaissance spécifiques intercellulaires.

Kinase : enzyme catalysant le transfert d'un groupement phosphoryle de l'ATP (ou parfois du GTP) à un substrat. Certaines kinases transfèrent le groupement phosphoryle d'un métabolite riche en énergie à l'ADP pour former de l'ATP.

Ligand : toute molécule capable de s'attacher à un récepteur cellulaire ou soluble.

Locus : position d'un gène sur région donnée d'un chromosome.

Mutation : modification brutale du matériel génétique, spontanée ou provoquée par des agents mutagènes, transmissible si elle affecte le génome des gamètes. Certaines mutations modifient la séquence d'ADN, ce qui peut entraîner une modification de la structure et une altération de la fonction de la protéine traduite ; d'autres mutations modifient la structure chromosomique.

PDGF : facteur de croissance dérivé des plaquettes (*Plateled Derived Growth Factor*) : protéine hétérodimère produite par les plaquettes sanguines, mais aussi par d'autres types cellulaires. Elle stimule localement la prolifération des fibroblastes, myoblastes et glioblastes.

Pénétrance : Fréquence avec laquelle un gène entraîne une maladie chez un individu. Cette fréquence n'est pas la même d'un individu à l'autre.

Phénotype : ensemble des caractéristiques observables d'un organisme ou d'une cellule déterminés notamment par le génotype.

Ras : produit du proto-oncogène *c-ras*, cette protéine G monomérique peut se fixer et hydrolyser le GTP ; elle intervient dans la voie de transduction de certains signaux, notamment ceux induisant la prolifération ou la différenciation cellulaire.

Récepteur : toute molécule capable de reconnaître une autre molécule spécifique, porteuse d'une information. Ces récepteurs peuvent être localisés soit au niveau de la membranes soit au niveau du cytosol et le noyau de la cellule.

STAT1 : l'un des principaux facteur de transcription

TGF β (*transforming growth factor P*) : famille de facteurs de croissance contrôlant la prolifération et les fonctions de la plupart des cellules de vertébrés. Les membres de cette famille sont synthétisés et sécrétés sous la forme de grands précurseurs inactifs, lesquels doivent subir ensuite une protéolyse pour devenir actifs. Cette famille englobe aussi la protéine Decapentaplegic de la drosophile, la protéine Vg1 du xénope, l'Activine et les protéines BMP et la protéine Nodal.

Transgénique (organisme génétiquement modifié ou OGM) : qualifie un organisme dans lequel on a transféré un transgène et qui l'a incorporé dans son génome (exemple : souris transgénique).

Tyrosine : acide aminé précurseur des cathécholamines, de la mélanine et des hormones thyroïdiennes.

TIE : récepteurs à activité tyrosine-kinase exprimés par les cellules endothéliales vasculaires.

VEGF (*vascular endothelial growth factor*) : glycoprotéine sécrétée se fixant à des récepteurs spécifiques entraînant une activité tyrosine-kinase.