

# La génétique des anomalies vasculaires

Virginie Aerts<sup>1</sup>, Laurence M. Boon<sup>1,2</sup>, Miikka Vikkula<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut de Duve, Université Catholique de Louvain, Laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine, Bruxelles, Belgique.

<sup>2</sup> Centre des Anomalies Vasculaires, Service de Chirurgie Plastique, Cliniques Universitaires Saint-Luc, Bruxelles, Belgique.

## Introduction

Les anomalies vasculaires sont des défauts localisés du système vasculaire. Elles sont classifiées en tumeurs vasculaires (principalement l'hémangiome immature de l'enfant, Figure 1A) et en malformations vasculaires, elles-mêmes subdivisées en fonction du type de vaisseau affecté (Mulliken and Glowacki, 1982). On distingue les malformations à bas débit telles que les malformations capillaires mieux connues sous le nom de « tâches de vin » (Figure 1B), les malformations veineuses (Figures 1E&G) et les malformations lymphatiques (Figure 1H), et les malformations à haut débit avec les fistules et malformations artérioveineuses (Figures 1D&F). Des formes combinées existent également. Les lymphoedèmes font aussi partie des malformations vasculaires et comportent plusieurs sous-types : le lymphoedème primaire congénital ou maladie de Milroy, le lymphoedème primaire praecox ou maladie de Meige, le syndrome hypotrichose-lymphoedème-télangectasie et le lymphoedème distichiasie.

Ces malformations sont habituellement présentes à la naissance et évoluent proportionnellement avec l'enfant. Dans certains cas, de nouvelles lésions peuvent apparaître avec le temps (Boon et al, 2004). La plupart de ces malformations vasculaires sont sporadiques, mais des cas familiaux existent. Ce sont ces familles qui ont permis l'identification des gènes responsables de certaines malformations vasculaires. Etant donné la similitude et la variabilité de leur présentation ainsi que leur prise en charge souvent complexe, ces anomalies doivent faire l'objet d'une prise en charge pluridisciplinaire, comme c'est le cas au Centre des Malformations Vasculaires des cliniques universitaires Saint-Luc qui travaille en étroite collaboration avec le laboratoire de Génétique Moléculaire Humaine de l'Institut de Duve (Boon et al, 2007).

## L'hémangiome immature de l'enfant

L'hémangiome est la tumeur vasculaire bénigne la plus fréquente de l'enfant puisqu'elle touche entre 10 et 20% des nouveau-nés d'origine indo-européenne (Figure 1A). Ces tumeurs apparaissent au cours des premières semaines de vie sous la forme d'une macule érythémateuse (Wassef et al, 2006). Lors de la première année, les hémangiomes connaissent une phase proliférative, caractérisée histologiquement par une prolifération des cellules endothéliales. Il s'en suit spontanément une longue et lente phase de régression, secondaire à une apoptose intense et au remplacement des lobules capillaires par un tissu fibreux et/ou graisseux (Wassef et al, 2006).

La majorité des hémangiomes régressent spontanément sans complications et ne nécessitent donc pas de traitement, si ce n'est l'exérèse chirurgicale d'éventuelles séquelles. Néanmoins, 10% des hémangiomes compromettent l'intégrité du tissu atteint et peuvent même parfois mettre la vie du patient en danger. Un traitement pluridisciplinaire, souvent médical à base de cortisone ou de tout autre agent anti-angiogénique et parfois chirurgical doit alors être mis en place (Boon et al, 2006a).

A l'heure actuelle, l'étiologie exacte des hémangiomes est toujours inconnue. Il n'y a pas d'évidence claire quant à une éventuelle transmission génétique. Une théorie récente suggère que les cellules constituant l'hémangiome proviendraient du placenta, étant donné que ces deux tissus coexpriment les mêmes marqueurs tissulaires (GLUT1, LeY et FcγRII) (North et al, 2001).

L'hémangiome immature du nourrisson peut également faire partie d'un syndrome comme le syndrome de PHACE qui

associe des malformations de la fosse cérébrale postérieure, des anomalies artérielles, des défauts cardiaques et des anomalies oculaires.

## La malformation capillaire

### Malformation capillaire ou « tâche de vin »

Les malformations capillaires ou "tâches de vin" (CM, OMIM 163000) sont des lésions cutanées, rose-rouge, principalement localisées dans la région cervicofaciale (Mulliken and Young, 1988) (Figure 1B). Histologiquement, le derme papillaire présente une augmentation du nombre de capillaires à paroi vasculaire normale mais dilatés (Brouillard et al, 2007). Cette malformation survient le plus souvent de façon sporadique mais peut aussi être héréditaire (Pasyk, 1992).

Le traitement le plus approprié des malformations capillaires (CMs) est le laser à colorant pulsé. Si les CMs présentent des nodules, ceux-ci seront soit excisés, soit vaporisés au laser CO2 (Bataille et Boon, 2006). La chirurgie, telle que l'excision-suture ou l'exérèse suivie d'une greffe de peau ou d'une expansion cutanée, n'est envisageable que si la CM ne répond pas au traitement laser.

Des familles présentant une transmission autosomique dominante des malformations capillaires (CMs) ont permis l'identification d'un locus en 5q14.3 (Eerola et al, 2002&2003), dans lequel le gène RASA1 a été localisé. Ce gène code la protéine p120RasGAP. Nonante-huit pourcents des patients avec une mutation RASA1 ont des malformations capillaires atypiques (Figure 1C), puisqu'elles sont petites, multifocales et distribuées au hasard. De coloration rouge ou rose avec parfois un halo blanc périphérique, leur taille varie de quelques millimètres à plusieurs centimètres. Habituellement, ces lésions sont présentes à la naissance mais peuvent apparaître ultérieurement au cours de l'enfance (Eerola et al, 2002, 2003 ; Boon et al, 2005 ; Revencu et al, 2006 & sous presse b).

Approximativement un tiers des patients ayant une mutation RASA1 présente une CM atypique (Figure 1C) associée avec une lésion à haut débit, telle qu'une fistule ou malformation artérioveineuse (Figures 1D&F) ou encore le syndrome de Parkes-Weber (OMIM 608355) qui se caractérise par un blush cutané au niveau d'un membre, des multiples fistules artériolo-capillaires et une hypertrophie du membre atteint. C'est la raison pour laquelle nous avons intitulé l'entité clinique: Malformation Capillaire-Malformation ArtérioVeineuse (CM-AVM, OMIM 608353) (Eerola et al, 2003 ; Revencu et al, sous presse a). Le phénotype de CM-AVM est donc très variable. Les 47 mutations actuellement identifiées résultent vraisemblablement en une perte de fonction de la protéine (Revencu et al, sous presse a). Cependant, ces mutations héréditaires ne sont pas suffisantes pour expliquer la variabilité phénotypique intra et interfamiliale ainsi que l'apparition tardive de certaines lésions. Nous pensons qu'une mutation somatique est nécessaire pour cliniquement développer une malformation (Eerola et al, 2003 ; Revencu et al, sous presse a).

Les malformations artérioveineuses sont également associées aux télangiectasies cutanées dans la télangiectasie hémorragique héréditaire ou maladie de Rendu-Osler (HHT, OMIM187300) (Revencu et al, sous presse a). Ces patients ont fréquemment des épistaxis, signe pathognomique lorsque associé aux télangiectasies cutanées, qui se caractérisent par une dilatation anormale des capillaires et des artérioles. Dans le cadre de HHT, deux gènes ont été identifiés : il s'agit de ENG, codant l'endogline (McAllister et al, 1994), et de ALK1, codant un récepteur kinase (Johnson et al, 1996). Le syndrome de polypose juvénile, où le patient présente des polypes dans le colon et le rectum, associé à HHT (OMIM 175050), est causé par des mutations dans le gène MADH4, qui code la protéine SMAD4 (Gallione et al, 2004).

### Malformations cavernieuses cérébrales

Les Malformations Caverneuses Cérébrales (CCMs, OMIM 116860) sont principalement localisées dans le cerveau, mais peuvent aussi être observées dans la rétine, à l'inverse de la moelle épinière ou des reins qui sont rarement atteints (Labauge et al, 1999). La prévalence a été estimée à 0,5%. Ces malformations sont souvent asymptomatiques mais peuvent causer des migraines, des crises d'épilepsie, des déficits neurologiques et des hémorragies cérébrales. Le diagnostic est basé sur l'imagerie par résonnance magnétique ou lors d'une autopsie (Rigamonti et al, 1988). Les CCMs sont constituées de groupes de capillaires dilatés formés d'une simple couche de cellules endothéliales sans cellules vasculaires musculaires lisses ou péricytes, ni atteinte du parenchyme cérébral (Tomlinson et al, 1994). Le traitement de ces lésions intracérébrales est souvent chirurgical (Labauge et al, 2007).

Les CCMs peuvent être sporadiques ou transmises de manière autosomique dominante avec une pénétrance clinique et radiologique incomplète. Dans le cas de la forme héréditaire, plusieurs lésions sont observées et peuvent augmenter en taille et en nombre en fonction de l'âge du patient (Labauge et al, 1998; Labauge et al, 2007). Une étude récente suggère que 75% des cas sporadiques sont en fait des membres d'une famille atteinte mais ayant des lésions asymptomatiques non diagnostiquées par absence de mise au point radiologique (Labauge et al, 1998).

Quatre loci sont associés à la forme familiale des CCMs. CCM1, en 7q11-22 (Johnson et al, 1995) contient KRIT1 dans lequel une centaine de mutations ont été identifiées (Revencu et al, 2006). La plupart d'entre-elles résultent en une perte de la fonction de la protéine. De manière intéressante, des mutations somatiques ont été identifiées dans deux lésions (Keher-Sawatzki et al, 2002 ; Gault et al, 2005), expliquant l'apparition de nouvelles lésions au cours du temps. Dans le locus CCM2 (MIM 603284) en 7p13 (Craig et al, 1998), plusieurs mutations causant la perte de la fonction de la protéine ont été identifiées dans le gène MGC4067, aussi connu sous le nom de Malcavernine (Denier et al, 2004). Pour le locus CCM3, en 3q26.1 (Bergametti et al, 2005) (OMIM 603285), des mutations héréditaires et « de novo » ont été identifiées dans le gène Programmed Cell

Death 10 (PDCD10) (Bergametti et al, 2005). Un quatrième locus a été suggéré en 3q26.3-3q27.2 (Craig et al, 1998), cependant le gène causal reste inconnu.

### Malformations capillaro-veineuse cutanées hyperkératosiques

Dans certaines familles avec des malformations caverneuses cérébrales, un petit nombre d'individus présentent, en plus des CCMs, des Malformations Capillaro-Veineuses Cutanées Hyperkératosiques (HCCVMs) (Labauge et al, 1999 ; Eerola et al, 2000). Les HCCVMs sont des lésions de l'épiderme pouvant aussi s'étendre au derme ou à l'hypoderme. Elles ont un aspect hyperkératosique avec une coloration pourpre, et sont composées de capillaires et de veines dilatés (Labauge et al, 1999 ; Eerola et al, 2000). Le traitement de ces lésions vasculaires est chirurgical. Des mutations dans le gène KRIT1 ont également été identifiées pour ces malformations (Eerola et al, 2000).

## Les anomalies veineuses

Les anomalies veineuses sont subdivisées en deux catégories : les malformations veineuses (VM), qui représentent 95% de toutes les anomalies veineuses, et les malformations glomuveineuses (GVM), pour les 5% restant (Boon et al, 2004).

### Malformations glomuveineuses

Les malformations glomuveineuses (GVMs, OMIM 138000) sont des lésions vasculaires cutanées de coloration bleu-pourpre (Figure 1E). Elles sont localisées et souvent héréditaires. Une grande variabilité phénotypique est observée entre les patients, y compris au sein d'une même famille. En effet, un individu présente souvent une lésion importante, affectant par exemple un membre dans son entièreté ou la majeure partie du tronc, alors que les autres membres de la famille n'ont qu'une petite lésion papulonodulaire de quelques millimètres de diamètre. Il existe également des individus porteurs sains (sans lésion) mais ayant la mutation héréditaire (Boon et al, 2004).

Sept critères cliniques ont été définis pour caractériser les GVMs : (1) la coloration : les GMVs peuvent être rose chez l'enfant, bien que la plupart soient bleu-pourpre ; (2) le tissu atteint : les lésions sont localisées sur la peau et le tissu sous-cutané, elles sont très rarement observées au niveau des muqueuses ou en profondeur dans les muscles ; (3) la localisation : les GVMs sont plus fréquentes au niveau des membres ; (4) l'apparence : les lésions sont habituellement nodulaires, multifocales et ressemblent à de petits pavés ovales, excepté pour de rares variantes se présentant sous forme de plaques. Les lésions sont également souvent hyperkératosiques ; (5) les GVMs sont peu compressibles ; (6) elles sont douloureuses à la palpation ; et (7) de nouvelles lésions peuvent apparaître avec le temps ou suite à un traumatisme (Boon et al, 2004).

Histologiquement, les malformations glomuveineuses sont constituées de vaisseaux ectasiques avec un endothélium aplati entouré d'un nombre variable de couches de cellules rondes appelées cellules glomiques. Ces cellules sont des cellules musculaires lisses vasculaires mal-différenciées (Brouillard et al, 2007).

Ces lésions étant superficielles et n'affectant que très rarement le muscle sous-jacent, le traitement consiste en leur résection chirurgicale, souvent suivie d'une greffe de peau dermo-épidermique. Le port d'une contention élastique sera évité dans la mesure où elle augmente la douleur (Boon et Vanwijck, 2006b).

Les GVMs sont transmises de manière autosomique dominante, avec une pénétrance maximale à l'âge de 20 ans et une expressivité variable (Boon et al, 2004). Des études génétiques ont permis de localiser le gène associé à la maladie sur le chromosome 1 (1p22.1) (Boon et al, 1999). Ce gène a été appelé glomuline (Brouillard et al, 2002). Vingt-neuf mutations héréditaires ont été identifiées (Brouillard et al, 2002, 2005 & sous presse). La plupart créent un codon stop prématuré et causent, très probablement, une perte de la fonction de la protéine. La majorité (75%) des familles porte une des 8 mutations les plus fréquentes (Brouillard et al, sous presse).

Cependant, les mutations héréditaires ne sont pas suffisantes pour expliquer la variabilité phénotypique observée chez les patients atteints de malformations glomuveineuses. Un autre événement, tel qu'une mutation somatique ou « second-hit », pourrait être nécessaire. Une mutation somatique a été identifiée au sein même d'une lésion (Brouillard et al, 2002), suggérant que les GVMs sont dues à une perte complète et localisée de la fonction de la protéine. Ce mécanisme permet d'expliquer l'apparition de nouvelles lésions avec l'âge, la multifocalité et les différentes tailles des lésions, ainsi que l'existence de personnes porteuses de la mutation héréditaire sans lésions.

### Les malformations veineuses mucocutanées

Les malformations veineuses (VM, OMIM 600195) sont des lésions vasculaires dont la coloration varie du bleu clair au bleu foncé, et dont la taille varie d'une petite ampoule à de larges lésions de plusieurs centimètres (Boon et al, 2004) (Figure 1G). Ces lésions souvent observées dans la peau, le tissu sous-cutané et les muqueuses, peuvent également infiltrer les muscles, tendons et nerfs, voire même survenir dans les organes internes (Boon et al, 2004). Elles sont majoritairement localisées dans la région cervico-faciale et les extrémités (Boon et al, 2004 ; Wouters et al, sous presse). Les VMs sont compressibles à la palpation. Elles sont douloureuses, surtout le matin au réveil ou en cas de thrombose au sein de la VM. Elles peuvent causer des distorsions anatomiques, être responsable de saignement important ou altérer des structures vitales et ainsi mettre la vie du patient en danger (Boon et al, 2004) Histologiquement, les VMs sont caractérisées par des veines élargies à paroi mince délimitée par une couche de cellules endothéliales

entourées de cellules musculaires lisses vasculaires désorganisées. Certaines régions présentent un nombre normal de cellules musculaires lisses vasculaires, d'autre, par contre, en sont complètement dépourvues (Mulliken and Glowacki, 1982 ; Vikkula et al, 1996).

Le traitement des malformations veineuses peut être médical (contention élastique, prise d'acide acétyl salicylique ou d'héparine de bas poids moléculaire) ou chirurgical. La sclérothérapie ou l'association de la chirurgie et de la sclérothérapie sont également fréquemment utilisées (Boon et Vanwijck, 2006b).

Les malformations veineuses sont principalement sporadiques, et une seule lésion est alors observée. Les formes familiales, caractérisées par la présence de lésions multiples, représentent 1% de toutes les VMs. Ces formes familiales sont appelées Malformations Veineuses MucoCutanées (VMCM) (Wouters et al, sous presse). Elles se transmettent sous un mode autosomique dominant, ce qui a permis de définir le locus associé en 9p21 (Boon et al, 1994) et d'identifier le gène muté TEK/TIE2, un récepteur tyrosine kinase transmembranaire spécifique des cellules endothéliales vasculaires (Vikkula et al, 1996).

Une mutation causant la substitution d'une arginine par un tryptophane (Arg849Trp) a été identifiée dans 10 familles (Vikkula et al, 1996; Wouters et al, sous presse), et une substitution de tyrosine en serine (Tyr897Ser) (Nobuhara et al, 2006) dans une autre famille. Ces deux mutations créent un gain de fonction de la protéine en causant l'augmentation de la phosphorylation même en l'absence de ligand (Vikkula et al, 1996).

## Les malformations lymphatiques et lymphoedèmes

Les malformations lymphatiques (LM) (Figure 1H) sont des désordres congénitaux. Ce sont des lésions localisées, caractérisées par des vaisseaux lymphatiques dilatés, remplis de lymphes et non connectés au système lymphatique. Leur étiologie est inconnue, contrairement à certaines formes de lymphoedèmes (Boon et al, 2007). Ces derniers, qui consistent en une accumulation de fluide interstitiel provoquant le gonflement du membre atteint, sont subdivisés en lymphoedème primaire, avec un âge de début variable, et secondaire, dû par exemple à une chirurgie. Le lymphoedème peut être associé à d'autres anomalies ou faire partie d'un syndrome tel que le syndrome de Turner.

### Lymphoedème primaire congénital

Le lymphoedème primaire congénital ou maladie de Milroy (OMIM 153100) présente un mode de transmission autosomique dominante avec une pénétrance incomplète (Kinmonth, 1972). Les patients présentent un œdème chronique congénital héréditaire uni ou bilatéral des jambes, pouvant être limité aux pieds. Cela peut être accompagné de veines proéminentes, de cellulite récurrente, d'anomalies

des ongles des orteils, de papillomatose ou d'hydrocèle (Brice et al, 2005). L'anasarque foeto-placentaire a aussi été associée avec la maladie (Ghalamkarpour et al, 2006). A ce jour, le traitement des formes héréditaires ne se différencie pas de celui des formes non-héréditaires, et consiste en une prise en charge kinésithérapeutique intense basée sur une pressothérapie et le port d'une contention élastique complexe faite de bandages multicouches.

Des études génétiques ont permis l'identification d'un locus en 5q35 (Ferrell et al, 1998) et de mutations héréditaires et « de novo » dans le gène FLT4/VEGFR3 (récepteur pour un facteur de croissance endothélial vasculaire) (Irrthum et al, 2000 ; Ghalamkarpour et al, 2006). Certaines de ces mutations inhibent la phosphorylation du récepteur, ce qui peut bloquer la signalisation en aval (Irrthum et al, 2000). Etant donné que certaines familles ne sont pas liées au locus 5q34-35, ceci suggère l'implication d'autres gènes dans le lymphoedème congénital primaire (Ferrell et al, 1998 ; Irrthum et al, 2000).

### Le syndrome hypotrichose-lymphoedème-télangiectasie

Le syndrome hypotrichose-lymphoedème-télangiectasie (HLT, OMIM 607823) est caractérisé par l'association de lymphoedème, d'une chevelure peu fournie (hypotrichose) et d'une dilatation anormale des capillaires et des artérioles (télangiectasie). C'est un syndrome rare avec une transmission autosomique dominante ou récessive. Trois mutations ont été décrites dans le gène SOX18, situé en 20q13.33. Deux mutations sont transmises de manière récessive et sont supposées diminuer la capacité de SOX18 à se lier à l'ADN. La mutation transmise de façon dominante survient « de novo » et crée un codon stop au niveau du site de transactivation de SOX18 (Irrthum et al, 2003 ; Ghalamkarpour et al, sous presse).

### Lymphoedème distichiasse

Le lymphoedème distichiasse (LD, OMIM 153400) est un désordre transmis de manière autosomique dominante dans lequel les patients présentent un lymphoedème des membres, qui commence à la puberté, et une anomalie des cils parfois difficile à observer et qui se caractérise par la présence d'une double rangée de cils (distichiasse). Des défauts cardiaques, des fentes palatines, des kystes et un ptosis ont aussi été décrits chez certains patients, démontrant ainsi l'hétérogénéité du phénotype (Brice et al, 2002). Le locus associé avec cette maladie a été localisé en 16q23.4 (Mangion et al, 1999) et des mutations inactivatrices ont été identifiées dans le gène FOXC2 (Finogold et al, 2001), un facteur de transcription impliqué dans le développement vasculaire et lymphatique. Plus récemment, il a été montré que FOXC2 joue un rôle important dans le développement des valves veineuses des membres inférieurs et donc des varices (Mellor et al, 2007).



Figure 1 :  
Différentes anomalies vasculaires.

- (A) Volumineux hémangiome de l'avant bras gauche chez une fillette de 8 mois
- (B) Malformation capillaire du tiers inférieur du visage qui se prolonge au niveau crânien et cervical homolatéral.
- (C) Malformation capillaire typique de «CM-AVM». Noter son caractère ovale, rouge clair.
- (D) Malformation artérioveineuse de la plante du pied. La lésion est chaude et un thrill est palpé en regard de la coloration pourpre.
- (E) Malformation glomuveineuse typique de la joue gauche chez un garçon de 15 ans. Noter son caractère nodulaire et sa coloration bleu-pourpre.
- (F) Angiographie de la malformation artérioveineuse montrant le nidus
- (G) Malformation veineuse de la lèvre supérieure gauche responsable d'une hypertrophie de la longueur de cette dernière. Noter son aspect homogène et sa coloration bleutée. La lésion est compressible à la palpation.
- (H) Malformation lymphatique cutanée axillaire gauche. Noter la présence de vésicules lymphatiques sérosanguinolentes rouges. La lésion présente également 2 kystes lymphatiques sous-cutanés de coloration de type hématique secondaire à un saignement intrakystique.

## Remarques de conclusions

Même si la majorité des anomalies vasculaires sont sporadiques et, ainsi, ne représentent pas une augmentation du risque pour les autres membres de la famille, des formes héréditaires commencent à être mieux cernées et leur étiopathologie comprise grâce à l'identification de gènes mutés. La grande partie des anomalies vasculaires, lorsqu'elles sont héréditaires, sont transmises selon un mode autosomique dominant, portant ainsi un risque de  $\pm 50\%$  pour la descendance d'un individu porteur. La plupart des mutations entraînant une perte de fonction de la protéine mutée, il est probable que l'on puisse développer de nouveaux traitements ciblés sur le remplacement de la protéine perdue ou sur la correction des altérations en aval. Des modèles murins seront indispensables pour tester ces nouvelles thérapies.

Pour certaines malformations vasculaires, telles que les malformations glomuveineuses et les malformations capillaires-malformation artérioveineuses, une mutation somatique ou

« second-hit » est nécessaire pour le développement d'une lésion. Ceci explique l'apparition de nouvelles lésions avec l'âge, ainsi que la variation phénotypique observée au sein d'une même famille et l'existence de porteurs sains. Ceci sous-entend également qu'il est impossible de prévoir si un futur enfant, porteur d'une mutation familiale, sera sain, légèrement ou fortement atteint.

L'identification de gènes causant les malformations vasculaires a également permis de mieux en distinguer les différentes formes et, ainsi, d'en améliorer leur diagnostic et prise en charge.

Nous poursuivons cette recherche de longue haleine dans les mêmes buts et pour développer de nouveaux traitements. Notre étroite collaboration avec le centre pluridisciplinaire des cliniques Saint-Luc joue naturellement un rôle primordial dans ce travail. [http://www.saintluc.be/consult/rech\\_specialite.php?ident=C\\_MALVAS](http://www.saintluc.be/consult/rech_specialite.php?ident=C_MALVAS)

## Remerciements :

Nos études ont été supportées par le Pôle d'Attraction Interuniversités initié par la politique scientifique du gouvernement fédéral belge, réseaux 5/25 et 6/05; le projet Européen FW6 Integrated Lymphangiogenomics LSHF-CT-2004-503573; les Actions de Recherche Concertées-Communauté Française de Belgique 02/07-276 et 07/12-005; le projet PO1 AR048564 de l'Institut National pour la Santé (NIH, USA) ; et le FNRS (pour MV, Maître de Recherches du FNRS).

VA a été financée par : « Fonds pour la formation à la recherche dans l'industrie et dans l'agriculture (F.R.I.A.) », et le "Patrimoine de la Faculté de médecine" Université catholique de Louvain.

Les auteurs remercient également Madame L. Niculescu pour son aide dans la mise en page de ce document.

## References

- Bergametti F, Denier C, Labauge P, Arnoult M, Boetto S, Clanet M, Coubes P, Echenne B, Ibrahim R, Irthum B, Jacquet G, Lonjon M, Moreau JJ, Neau JP, Parker F, Tremoulet M, Tournier-Lasserre E. Mutations within the programmed cell death 10 gene cause cerebral cavernous malformations. *Am J Hum Genet* 76, 42-51 (2005).
- Bataille AC, Boon LM. Clinical aspects of capillary malformations. *Ann Chir Plast Esthet*. 51,347-56 (2006).
- 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* 3, 1583-7 (1994).
- Boon LM, Brouillard P, Irthum 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* 65, 125-33 (1999).
- Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Vikkula M. Glomuvenous malformation (glomangioma) and venous malformation : distinct clinicopathologic and genetic entities. *Arch Dermatol* 140, 971-6 (2004).
- Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. RASA1 : variable phenotype with capillary and arteriovenous malformations. *Curr Opin Genet Dev* 15, 265-9 (2005).
- Boon LM, Bataille AC, Bernier V, Vemlyen C, Verellen G. Medical treatment of juvenile hemangiomas. *Ann Chir Plast Esthet*. 51,310-20 (2006).
- Boon LM & Vanwijck R. Traitement médical et chirurgical des malformations veineuses. *Ann Chir Plast Esth* 51, 403-411 (2006b).
- Boon LM, Vikkula M. Vascular Malformations. In : Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine, 7th edition, McGraw-Hill Professional Publishing (2007), chapitre 173.
- Brice G, Mansour S, Bell R, Collin JR, Child AH, Brady AF, Sarfarazi M, Burnand KG, Jeffery S, Mortimer P, Murday V. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24. *J Med Genet* 39, 478-83 (2002).
- Brice G, Child AH, Evans A, Bell R, Mansour S, Burnand K, Sarfarazi M, Jeffery S, Mortimer P. Milroy disease and the VEGFR-3 mutation phenotype. *J Med Genet* 42, 98-102 (2005).
- 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* 70, 866-74 (2002).
- Brouillard P, Ghassibe M, Penington A, Boon LM, Domp Martin A, Temple IK, Cordisco M, Adams D, Piette F, Harper JL, Syed S, Boralevi F, Taieb A, Danda S, Baselga E, Enjolras O, Mulliken JB, Vikkula M. Four common glomulin mutations cause two thirds of glomuvenous malformations («familial glomangiomas»): evidence for a founder effect. *J Med Genet* 42, e13 (2005).
- Brouillard P, Vikkula M. Genetic causes of vascular malformations. *Hum Mol Genet*. 16, R140-9 (2007).
- Brouillard P, Enjolras O, Boon LM, Vikkula M. 188. GLMN and Glomuvenous Malformation. *Inborn Errors of Development 2e*, edited by Charles Epstein, Robert Erickson and Anthony Wynshaw-Boris, Oxford University Press, Inc. sous presse.
- Craig HD, Gunel M, Cepeda O, Johnson E W, Ptacek L, Steinberg GK, Ogilvy CS, Berg MJ, Crawford SC, Scott RM, Steichen-Gersdorf E, Sabroe R, Kennedy CT, Mettler G, Beis MJ, Fryer A, Awad IA, Lifton RP. Multilocus linkage identifies two new loci for a mendelian form of stroke, cerebral cavernous malformation, at 7p15-13 and 3q25.2-27. *Hum Mol Genet* 7, 1851-8 (1998).
- Eerola I, Plate KH, Spiegel R, Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. KRIT1 is mutated in hyperkeratotic cutaneous capillary-venous malformation associated with cerebral capillary malformation. *Hum Mol Genet* 9, 1351-5 (2000).
- 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* 10, 375-80 (2002).
- 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* 73, 1240-9 (2003).
- Ferrell RE, Levinson KL, Esmann JH, Kimak MA, Lawrence EC, Barmada MM, Finegold DN. Hereditary lymphoedema: evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum Mol Genet* 7, 2073-8 (1998).
- Finegold DN, Kimak MA, Lawrence EC, Levinson KL, Cherniske EM, Pober BR, Dunlap JW, Ferrell RE. Truncating mutations in FOXC2 cause multiple lymphedema syndromes. *Hum Mol Genet* 10, 1185-9 (2001).
- Gallione CJ, Repetto GM, Legius E, Rustgi AK, Schelley SL, Tejpar S, Mitchell G, Drouin E, Westermann CJ, Marchuk DA. A combined syndrome of juvenile polyposis and hereditary haemorrhagic telangiectasia associated with mutations in MADH4 (SMAD4). *Lancet*. 2004 Mar 13;363(9412):852-9.
- Gault J, Shenkar R, Recksieck P, Awad IA. Biallelic somatic and germ line CCM1 truncating mutations in a cerebral cavernous malformation lesion. *Stroke* 36, 872-4 (2005).
- Ghalamkarpour A, Morlot S, Raas-Rothschild A, Utikus A, Mulliken JB, Boon LM, Vikkula M. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet* 70, 330-5 (2006).
- Ghalamkarpour A, Devriendt K, Vikkula M. 101. SOX 18 and the Hypotrachosis-Lymphedema-Telangiectasia Syndrome. *Inborn Errors of Development 2e*, edited by Charles Epstein, Robert Erickson and Anthony Wynshaw-Boris, Oxford University Press, Inc., sous presse.
- Irthum A, Karkkainen M J, Devriendt K, Aitalo K, Vikkula M. Congenital hereditary lymphedema caused by a mutation that inactivates VEGFR3 tyrosine kinase. *Am J Hum Genet* 67, 295-301 (2000).
- Irthum A, Devriendt K, Chitayat D, Matthijs G, Glade C, Steijnen PM, Fryns JP, Van Steensel MA, Vikkula M. Mutations in the transcription factor gene SOX18 underlie recessive and dominant forms of hypotrachosis-lymphedema-telangiectasia. *Am J Hum Genet* 72, 1470-8 (2003).
- Johnson EW, Iyer LM, Rich SS, Orr HT, Gil-Nagel A, Kurth JH, Zabramski JM, Marchuk DA, Weissenbach J, Clericuzio CL, et al. Refined localization of the cerebral cavernous malformation gene (CCM1) to a 4-cM interval of chromosome 7q contained in a well-defined YAC contig. *Genome Res* 5, 368-80 (1995).
- 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*. 13,189-95 (1996).
- Kehrer-Sawatzki H, Wilda M, Braun VM, Richter HP, Hameister H. Mutation and expression analysis of the KRIT1 gene associated with cerebral cavernous malformations (CCM1). *Acta Neuropathol (Berl)* 104, 231-40 (2002).
- Kinmonth JB, ed. *The lymphatics : diseases, lymphography and surgery*. Edward Arnold publishers. London, 82-86 (1972).
- Labauge P, Laberge S, Brunereau L, Levy C, Tournier-Lasserre E. Hereditary cerebral cavernous angiomas: clinical and genetic features in 57 French families. *Societe Francaise de Neurochirurgie. Lancet* 352, 1892-7 (1998).
- Labauge P, Enjolras O, Bonerandi JJ, Laberge S, Dandurand M, Joujoux JM, Tournier-Lasserre E. An association between autosomal dominant cerebral cavernomas and a distinctive hyperkeratotic cutaneous vascular malformation in 4 families. *Ann Neurol* 45, 250-4 (1999).
- Labauge P, Denier C, Bergametti F, Tournier-Lasserre E. Genetics of cavernous angiomas. *Lancet Neurol* 6, 237-44 (2007).
- 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-beta binding protein of endothelial cells, is the gene for hereditary haemorrhagic telangiectasia type 1. *Nat Genet*. 8,345-51 (1994).
- 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* 65, 427-32 (1999).
- Mellor RH, Brice G, Stanton AW, French J, Smith A, Jeffery S, Levick JR, Burnand KG, Mortimer PS. Mutations in FOXC2 are strongly associated with primary valve failure in veins of the lower limb. *Circulation* 115 1912-20 (2007).
- Mulliken JB & Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children : a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 69, 412-22 (1982).
- Mulliken JB & Young AE. *Vascular birthmarks : hemangiomas and vascular malformations*. Philadelphia : WB Saunders Company (1988).
- Nobuhara Y, Onoda N, Fukai K, Hosomi N, Ishii M, Wakasa K, Nishihara T, Ishikawa T, Hirakawa K. TIE2 gain-of-function mutation in a patient with pancreatic lymphangioma associated with blue rubber-bleb nevus syndrome : report of a case. *Surg Today* 36, 283-6 (2006).
- North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, Suen JY, Mihm MC Jr. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol*. 137, 559-70, 2001.
- Pasyk KA. Familial multiple lateral telangiectatic nevi (port-wine stains or nevi flammei). *Clin Genet* 41, 197-201 (1992).
- Revenu N & Vikkula M. Cerebral cavernous malformation: new molecular and clinical insights. *J Med Genet* 43, 716-21 (2006).
- Revenu N, Boon LM, Mulliken JB, Enjolras O, Cordisco M, R, Chitayat D, Burrows PE, Clapuyt Ph, Hammer J, Dubois J, Baselga E, Brancati F, Carder R, Ceballos Quintal JM, Dallapiccola B, Fischer G, Frieden IJ, Garzon M, Harper J, Johnson Patel J, Labreze C, Martorell L, Paltiel HJ, Pohl A, Prendiville J, Quere I, Siegel DH, Valente E.M, Van Hagen A, Van Hest L, Vaux K, Vicente A, Weibel L, Vikkula M. Parkes weber syndrome, vein of Galen aneurysmal malformation, and other fast-flow vascular anomalies, and specific neural tumors, associated with CCM-AVM and RASA1 mutations. *Sous presse a*.
- Revenu N, Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. 67. RASA1 and Capillary Malformation-Arteriovenous Malformation. *Inborn Errors of Development 2e*, edited by Charles Epstein, Robert Erickson and Anthony Wynshaw-Boris, Oxford University Press, Inc., sous presse b.
- Rigamonti D, Spetzler RF, Drayer BP, Bojanowski WM, Hodak J, Rigamonti KH, Plenge K, Powers M, Reikate H. Appearance of venous malformations on magnetic resonance imaging. *J Neurosurg* 69, 535-9 (1988).
- Tomlinson FH, Houser OW, Scheithauer BW, Sundt TM Jr, Okazaki H, Parisi JE, Tomlinson, F. H. et al. Angiographically occult vascular malformations: a correlative study of features on magnetic resonance imaging and histological examination. *Neurosurgery* 34, 792-9; discussion 799-800 (1994).
- Vikkula M, Boon LM, Carraway KL3rd, 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* 87, 1181-90 (1996).
- Wassef M, Vanwijck R, Clapuyt P, Boon L, Magalon G. Vascular tumours and malformations, classification, pathology and imaging. *Ann Chir Plast Esthet*. 51, 263-81 (2006).
- Wouters V, Boon LM, Mulliken JB, Vikkula M. 49. TIE2 and Cutaneous Microvascular Malformation. *Inborn Errors of Development 2e*, edited by Charles Epstein, Robert Erickson and Anthony Wynshaw-Boris, Oxford University Press, Inc., sous presse.