



Année 2016

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Marine Durieux-Verde

Née le 02.12.1987 à Clermont-Ferrand (63)

Facteurs de risque cliniques et hémodynamiques d'inégalité de longueur de membres inférieurs atteints de malformations capillaires - résultats de la cohorte nationale pédiatrique française CONAPE

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gérard LORETTE, Dermatologie-Vénérologie, PU-PH, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Patrick VOUREC'H, Biochimie et Biologie Moléculaire, PU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Jean-Paul CLAUDEL, Dermatologie-Vénérologie, Praticien attaché, CHU-Tours

Docteur Baptiste MOREL, Radiologie et imagerie médicale, CCA, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Professeur Annabel MARUANI, Dermatologie-Vénérologie, PU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Année 2016

N°

Thèse

Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Marine Durieux-Verde

Née le 02.12.1987 à Clermont-Ferrand (63)

Facteurs de risque cliniques et hémodynamiques d'inégalité de longueur de membres inférieurs atteints de malformations capillaires - résultats de la cohorte nationale pédiatrique française CONAPE

Présentée et soutenue publiquement le 28 octobre 2016 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Gérard LORETTE, Dermatologie-Vénérologie, PU-PH, Faculté de Médecine -Tours

Membres du Jury :

Professeur Patrick VOUREC'H, Biochimie et Biologie Moléculaire, PU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Jean-Paul CLAUDEL, Dermatologie-Vénérologie, Praticien attaché, CHU-Tours

Docteur Baptiste MOREL, Radiologie et imagerie médicale, CCA, Faculté de Médecine - Tours

Directeur de thèse : Professeur Annabel MARUANI, Dermatologie-Vénérologie, PU-PH, Faculté de Médecine - Tours

Facteurs de risque cliniques et hémodynamiques d'inégalité de longueur de membres inférieurs atteints de malformations capillaires - résultats de la cohorte nationale pédiatrique française CONAPE

Résumé :

Contexte. Les découvertes génétiques ont permis de mieux comprendre les malformations capillaires (MCs) avec syndrome hypertrophique. Cependant, les analyses moléculaires ne sont pas encore faciles à réaliser et à interpréter.

Objectif. L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs cliniques et hémodynamiques associés à une inégalité de longueur de membre inférieur (ILMI) chez les enfants avec MCs de membre inférieur.

Méthodes. Les données ont été obtenues à partir d'une cohorte nationale française multicentrique CONAPE, qui incluait 120 enfants âgés de 2 à 12 ans avec MC de membre inférieur. Les caractéristiques cliniques ont été recueillies de façon prospective. Les facteurs hémodynamiques ont été mesurés par un échographiste qui calculait le débit sanguin artériel (DSA) dans les deux membres inférieurs. Une différence de DSA $\geq 50\%$ a été considérée comme pertinente. Une ILMI a été définie comme un écart $\geq 2\%$ entre les deux membres calculé par le même radiologue sur radiomensurations centralisées.

Résultats. Les données de 96 enfants de la cohorte ont été analysées, 24 ne disposaient pas de données disponibles de radiomensuration. L'âge moyen était de $5,6 \pm 3,1$ années, 51,0% étaient de sexe masculin ($n = 49$). La proportion de patients avec une ILMI était de 14,6% ($n = 14$). Cinq patients (5,2%) avaient des complications cutanées, 32 (33,3%) des anomalies veineuses, 10 (10,4%) des malformations lymphatiques. Aucune caractéristique clinique n'a été associée à une ILMI, à l'exception de l'augmentation de la circonférence au dessus du genou (42,9% contre 13,4%, $p = 0,02$). Il n'y avait pas d'association significative entre complications cutanées, veineuses ou lymphatiques et ILMI. Une différence de DSA $\geq 50\%$ a été observée chez 10 patients sur les 79 analysés (12,7%); 4 de ces 10 patients avaient une ILMI, et l'augmentation de DSA a toujours été homolatérale à l'hypertrophie osseuse. L'ILMI était significativement associée à une différence de DSA $\geq 50\%$ [9,0% ($n = 6/67$) vs 33,3% ($n = 4/12$), $p = 0,04$].

Conclusions. Le flux sanguin artériel mesuré par écho-Doppler est un examen complémentaire simple, peu coûteux et non-invasif et semble être associé à une ILMI, quand il est mis en évidence une différence $\geq 50\%$ entre les deux membres. Les modifications hémodynamiques dans les membres inférieurs atteints de MCs donnent des pistes pour mieux comprendre la pathogénie de ces derniers.

Clinical and hemodynamical risk factors of discrepancy in length of the lower limbs with capillary malformations – data from the national paediatric French cohort CONAPE

Summary

Background. Genetic discoveries have allowed to better understand capillary malformations (CMs) with overgrowth syndrome. However, molecular analyses are not yet easy to perform and easy to interpret.

Objective. The main objective of this study was to identify clinical and hemodynamic factors associated with leg length discrepancy (LLD) in children with CMs of lower limbs.

Methods. Data were obtained from the multicentre French national cohort CONAPE, including 120 children aged from 2 to 12 years with CM of lower limbs. Clinical characteristics were prospectively collected. Hemodynamic factors were measured by an echographer who calculated the arterial blood flow (ABF) in both lower limbs. An ABF difference $\geq 50\%$ was considered relevant. LLD was defined as a discrepancy $\geq 2\%$ calculated by the same radiologist on centralized radiomensurations.

Results. A total of 96 children from the cohort were analyzed, 24 did not have available radiomensurations. The mean age was 5.6 ± 3.1 years, 51.0% were male (n=49). The proportion of patients with a LLD was 14.6 % (n=14). Five patients (5.2%) had cutaneous complications, 32 (33.3%) venous anomalies, 10 (10.4%) had lymphatic malformations. No clinical characteristics were associated with a LLD except for the increased circumference above the knee (42.9% vs 13.4%, $p=0.02$). There was no significant association between cutaneous, venous or lymphatic complications and LLD. A difference of ABF $\geq 50\%$ was observed in 10 patients out of the 79 analyzed (12.7%); 4 of these 10 patients had a LLD, and the increased ABF was always homolateral to the bone overgrowth. LLD was significantly associated with a difference ABF $\geq 50\%$ [9.0% (n=6/67) vs 33.3% (n=4/12), $p=0.04$].

Conclusions. Arterial blood flow measured by echo-Doppler is a simple, low-cost and non-invasive complementary exam that seems to be associated to LLD, when showing a difference $\geq 50\%$ between both limbs. Hemodynamic changes in overgrowth limbs with CMs provide keys to better understand their pathogenesis.

Mots clés: malformations capillaires; taches de vin; veineuses; lymphatiques; géographiques; hypertrophie

Keywords: capillary malformations; port-wine-stains; venous; lymphatic; geographic; overgrowth

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Pr. Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Pr. Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Pr. François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Pr. Patrick VOURC'H, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972
Pr. André GOUAZÉ – 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004
Pr. Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – G. BALLON – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BINET – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – B. GRENIER – A. GOUAZE – J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – J. LANSAC – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – G. LELORD – E. LEMARIE – G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – M. ROBERT – J.C. ROLLAND – A. SAINDELLE – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – B. TOUMIEUX – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALISON Daniel	Radiologie et imagerie médicale
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
ARBEILLE Philippe.....	Biophysique et médecine nucléaire
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BODY Gilles.....	Gynécologie et obstétrique
BONNARD Christian.....	Chirurgie infantile
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie adulte
CHANDENIER Jacques.....	Parasitologie, mycologie
CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CONSTANS Thierry	Médecine interne, gériatrie
CORCIA Philippe	Neurologie
COSNAY Pierre	Cardiologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
COUET Charles	Nutrition
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESTRIEUX Christophe.....	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Médecine interne, nutrition
DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle.....	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUDEAU Alain.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOMMET Caroline	Médecine interne, gériatrie
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence

LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne, gériatrie
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
QUENTIN Roland	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
ROYERE Dominique	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SALIBA Elie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et médecine nucléaire
SIRINELLI Dominique.....	Radiologie et imagerie médicale
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

LEBEAU Jean-Pierre
LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien Soins palliatifs || POTIER Alain..... | Médecine Générale |
| ROBERT Jean | Médecine Générale |

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David..... Physiologie || BARBIER Louise | Chirurgie digestive |
BERNARD-BRUNET Anne	Cardiologie
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
DESOUBEAUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie

DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
PIVER Éric	Biochimie et biologie moléculaire
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
PLANTIER Laurent	Physiologie
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
LEMOINE Maël	Philosophie
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
MONDON Karl	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Remerciements :

A Monsieur le Professeur Gérard Lorette,

Vous m'avez fait l'honneur de présider ce jury, veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude et de mon plus profond respect. Merci pour votre précieux enseignement en dermatologie pédiatrique.

A Madame le Professeur Annabel Maruani,

Vous avez accepté de diriger ce travail. Merci pour votre enseignement, votre bienveillance, votre aide et surtout votre soutien et votre très grande disponibilité ces derniers mois.

A Monsieur le Professeur Patrick Vourc'h,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude. Merci tout particulièrement pour votre aide précieuse dans l'élaboration de mon travail de mémoire.

A Monsieur le Docteur Jean-Paul Claudel,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse. Merci pour votre enseignement hebdomadaire rigoureux et nos discussions autour de notre spécialité qui m'ont beaucoup apportées.

A Monsieur le Docteur Baptiste Morel,

Vous avez accepté de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

A Pierre et Augustine, avec tout mon amour. Merci d'être chaque jour à mes côtés.

A mes parents, merci de m'avoir toujours soutenue et aidée.

A mes frère et soeur Nathan et Violaine, mes grands-parents, Isabelle et Damien qui m'ont encouragée toutes ces années d'étude.

A ma belle famille pour son soutien.

A mes amis qui m'accompagnent depuis de nombreuses années : Béné et Guigui, Julie et Julien, Chacha et Raph, Balou et Alice, Elsa, Anne-clémence, Anne, Julie, Mélanie, David et Elodie, Marion et Julien , Annabelle et Valentin, Julien, Antoine. Merci pour votre amitié fidèle et pour avoir parcouru ce chemin avec moi.

A mes co-internes de dermatologie et aux médecins dermatologues rencontrés ces dernières années qui m'ont beaucoup appris.

A Madame le Docteur Agnès CAILLE,

Merci pour votre aide dans la réalisation et l'interprétation des analyses statistiques.

Table des matières

Introduction.....	15
Manuscrit en anglais.....	18
Introduction.....	22
Methods.....	23
Results.....	26
Discussion.....	28
References.....	31
Tables.....	34
Figures.....	37
Annexe Rapport des données de CONAPE à baseline.....	41

INTRODUCTION

1. Présentation du travail

Historique : L'idée de la cohorte CONAPE a été conçue par le Professeur Gérard Lorette, dans le but d'étudier les facteurs prédictifs d'inégalité de longueur de membre inférieur (ILMI) en cas de malformations capillaires (MCs). Le Dr Mahtab Samimi avait mis en évidence une association entre augmentation de LMI avec CM, et flux artériel accru de ce même membre, mesuré par écho-Doppler (Samimi M, et al. Arterial blood flow in limbs with port-wine stains can predict length discrepancy. Br J Dermatol 2009; 160:219-20). Le protocole pour la construction de cette cohorte a ensuite été co-écrit par le Pr Gérard Lorette et le Dr Mahtab Samimi, avec la participation du Pr Annabel Maruani. Puis le financement du projet a été accepté à l'appel d'offre PHRC (Programme Hospitalier de Recherche Clinique) en 2009. La cohorte a été coordonnée par le Pr Annabel Maruani à l'hôpital pédiatrique Gatien de Clocheville. Elle comporte 120 enfants de 2 à 12 ans, ayant une MC d'au moins un membre inférieur, inclus dans 14 centres français de Dermatologie Pédiatrique. La période de recrutement allait du 10 novembre 2010 au 8 janvier 2015. La MC de membre inférieur pouvait être isolée ou associée à d'autres anomalies. Le suivi se déroule sur 5 ans, et comprend des examens cliniques et d'imagerie, avec des écho-Doppler et des radiomensurations. Un prélèvement sanguin a été réalisé à la visite d'inclusion après accord des parents pour identifier d'éventuelles mutations du gène *RASAI* et si possible une corrélation génotype-phénotype. J'ai réalisé mon travail de mémoire sur cet aspect génétique de la cohorte : au total 7 variants ont été trouvés sur les 113 enfants séquencés pour le gène.

Ma participation à ce travail est intervenue comme suit :

- Suivi des patients inclus dans la cohorte, sous la supervision du Pr Annabel Maruani ;

- Récupération des différentes données des patients en faisant le lien entre le Centre d'Investigation Clinique et le laboratoire de Biochimie du CHRU de Tours, qui a centralisé et fait l'analyse génétique de tous les prélèvements ;
- Participation aux manipulations effectuées au laboratoire ;
- Ecriture des 2 articles (celui-ci sur la partie clinique et l'autre sur la partie génétique).

Contexte scientifique du travail : Peu d'études ont mis en évidence des facteurs de risque d'ILMI dans les malformations vasculaires : le degré d'extension de la MC et la différence de DSA entre les deux membres ont été évoqués. Cette dernière étude avait été réalisée à Tours sur une série de 30 patients. L'identification de facteurs de risque d'ILMI, basée sur l'examen physique et sur des examens simples et peu coûteux comme l'échographie-Doppler artérielle, pouvait être utile pour la prise en charge des enfants atteints de MC.

2. Résumé en français

Contexte. Les découvertes génétiques ont permis de mieux comprendre les malformations capillaires (MCs) avec syndrome hypertrophique. Cependant, les analyses moléculaires ne sont pas encore faciles à réaliser et à interpréter.

Objectif. L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs cliniques et hémodynamiques associés à une inégalité de longueur de membre inférieur (ILMI) chez les enfants avec MCs des membres inférieurs.

Méthodes. Les données ont été obtenues à partir d'une cohorte nationale française multicentrique CONAPE, qui incluait 120 enfants âgés de 2 à 12 ans avec MC de membre inférieur. Les caractéristiques cliniques ont été recueillies de façon prospective. Les facteurs hémodynamiques ont été mesurés par un échographiste qui calculait le débit sanguin artériel (DSA) dans les deux membres inférieurs. Une différence de $DSA \geq 50\%$ a été considérée

comme pertinente. Une ILMI a été définie comme un écart $\geq 2\%$ entre les deux membres calculé par le même radiologue sur radiomensurations centralisées.

Résultats. Les données de 96 enfants de la cohorte ont été analysées, 24 ne disposaient pas de données disponibles de radiomensuration. L'âge moyen était de $5,6 \pm 3,1$ années, 51,0% étaient de sexe masculin ($n = 49$). La proportion de patients avec une ILMI était de 14,6% ($n = 14$). Cinq patients (5,2%) avaient des complications cutanées, 32 (33,3%) des anomalies veineuses, 10 (10,4%) des malformations lymphatiques. Aucune caractéristique clinique n'a été associée à une ILMI à l'exception de l'augmentation de la circonférence au dessus du genou (42,9% contre 13,4%, $p = 0,02$). Il n'y avait pas d'association significative entre complications cutanées, veineuses ou lymphatiques et ILMI. Une différence de DSA $\geq 50\%$ a été observée chez 10 patients sur les 79 analysés (12,7%); 4 de ces 10 patients avaient une ILMI, et l'augmentation de DSA a toujours été homolatérale à l'hypertrophie osseuse. L'ILMI était significativement associée à une différence de DSA $\geq 50\%$ [9,0% ($n = 6/67$) vs 33,3% ($n = 4/12$), $p = 0,04$].

Conclusions. Le flux sanguin artériel mesuré par écho-Doppler est un examen complémentaire simple, peu coûteux et non-invasif, et semble être associé à une ILMI, quand il est mis en évidence une différence $\geq 50\%$ entre les deux membres. Les modifications hémodynamiques dans les membres inférieurs atteints de MCs donnent des pistes pour mieux comprendre la pathogénie de ces derniers.

Clinical and hemodynamical risk factors of discrepancy in length of the lower limbs with capillary malformations – data from the national paediatric French cohort CONAPE

Authors

Marine DURIEUX-VERDE^{1,2}, MD; Mahtab SAMIMI^{1,2,3}, MD, PhD (co-first author); Agnès CAILLE^{1,3}, MD, PhD; Juliette MAZEREEUW-HAUTIER⁴, MD, PhD; Olivia BOCCARA⁵, MD; Ludovic MARTIN⁶, MD, PhD; Christine CHIAVERINI⁷, MD, PhD; Catherine ESCHARD⁸, MD; Nathalie BENETON⁹, MD; Pierre VABRES¹⁰, MD, PhD; Xavier BALGUERIE¹¹, MD; Patrice PLANTIN¹², MD; Didier BESSIS¹³, MD, PhD; Sébastien BARBAROT¹⁴, MD, PhD; Ali DADBAN¹⁵, MD; Catherine DROITCOURT¹⁶, MD; Gabriela GEORGESCOU², MD; Gérard LORETTE^{1,2}, MD; Baptiste MOREL^{1,17}, MD; Annabel MARUANI^{1,2,3}, MD, PhD; and Groupe de Recherche de la Société Française de Dermatologie

Affiliations

¹University François Rabelais Tours, 37000 Tours, France

²CHRU Tours, Department of Dermatology, 37044 Tours Cedex 9, France

³CHRU Tours, Clinical Investigation Center-INSERM 1415, 37000 Tours, France

⁴Department of Dermatology, University Hospital Center of Toulouse, 31000 Toulouse, France

⁵Department of Dermatology and Reference center for genodermatoses and rare skin diseases (MAGEC), University Hospital Necker-Enfants Malades, 75015 Paris, France

⁶Department of Dermatology, University Hospital Center of Angers, 49000 Angers, France

⁷Department of Dermatology, University Hospital Center of Nice, 06000 Nice, France

⁸Department of Dermatology, University Hospital Center of Reims, 51100 Reims, France

⁹Department of Dermatology, Hospital Center of le Mans, 72000 le Mans, France

¹⁰Department of Dermatology, University Hospital Center of Dijon, 21000 Dijon, France

¹¹Department of Dermatology, University Hospital Center of Rouen, 76000 Rouen, France

¹²Department of Dermatology, Hospital Center of Quimper, 29000 Quimper, France

¹³Department of Dermatology, University Hospital Center of Montpellier, 34000 Montpellier, France

¹⁴Department of Dermatology, University Hospital Center of Nantes, 44000 Nantes, France

¹⁵Department of Dermatology, University Hospital Center of Amiens, 80000 Amiens, France

¹⁶Department of Dermatology, University Hospital Center of Rennes, 35000 Rennes, France

¹⁷CHRU Tours, Department of Pediatric Radiology, 37044 Tours Cedex 9, France

Corresponding address

Dr. Mahtab SAMIMI

CHRU Tours - Hospital Trousseau – Department of Dermatology

Avenue de la République – 37044, Tours Cedex 9, Tours, France

Tel: 00/33 247479080

Fax: 00/33 247478247

Email: mahtab.samimi@univ-tours.fr

Text word count: 3721

Twenty-three references, 3 tables, 4 figures

Section: Original article

Category: Pediatric dermatology

Conflict of interest: none

Funding sources: the study was funded by the French Ministry of Social Affairs and Health (French National Programme of Clinical Research (PHRC), 2009)

Summary (304 words)

Background. Genetic discoveries have allowed to better understand capillary malformations (CMs) with overgrowth syndrome. However, molecular analyses are not yet easy to perform and easy to interpret.

Objective. The main objective of this study was to identify clinical and hemodynamic factors associated with leg length discrepancy (LLD) in children with CMs of lower limbs.

Methods. Data were obtained from the multicentre French national cohort CONAPE, including 120 children aged from 2 to 12 years with CM of lower limbs. Clinical characteristics were prospectively collected. Hemodynamic factors were measured by an echographer who calculated the arterial blood flow (ABF) in both lower limbs. An ABF difference $\geq 50\%$ was considered relevant. LLD was defined as a discrepancy $\geq 2\%$ calculated by the same radiologist on centralized radiomensurations.

Results. A total of 96 children from the cohort were analyzed, 24 did not have available radiomensurations. The mean age was 5.6 ± 3.1 years, 51.0% were male (n=49). The proportion of patients with a LLD was 14.6 % (n=14). Five patients (5.2%) had cutaneous complications, 32 (33.3%) venous anomalies, 10 (10.4%) had lymphatic malformations. No clinical characteristics were associated with a LLD except for the increased circumference above the knee (42.9% vs 13.4%, $p=0.02$). There was no significant association between cutaneous, venous or lymphatic complications and LLD. A difference of ABF $\geq 50\%$ was observed in 10 patients out of the 79 analyzed (12.7%); 4 of these 10 patients had a LLD, and the increased ABF was always homolateral to the bone overgrowth. LLD was significantly associated with a difference ABF $\geq 50\%$ [9.0% (n=6/67) vs 33.3% (n=4/12), $p=0.04$].

Conclusions. Arterial blood flow measured by echo-Doppler is a simple, low-cost and non-invasive complementary exam that seems to be associated to LLD, when showing a difference $\geq 50\%$ between both limbs.

Hemodynamic changes in overgrowth limbs with CMs provide keys to better understand their pathogenesis.

Registration on ClinicalTrials.gov: NCT01364857

Keywords: capillary malformations; port-wine-stains; venous; lymphatic; geographic; overgrowth

Abbreviations:

ABF: Arterial blood flow

CMs: Capillary malformations

IQR: Interquartile range

ISSVA: International Society for the Study of Vascular Anomalies

KTS: Klippel-Trenaunay syndrome

LLD: Leg length discrepancy

PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 catalytic

PROS: *PIK3CA*-related overgrowth spectrum

VMs: Vascular malformations

Introduction

Rationale

Capillary Malformations (CMs) occur in approximately 0.5% of newborns, in any part of the body.¹ They are present at birth and might be complicated with cutaneous, lymphatic or venous anomalies, and/or with soft tissue or bone overgrowth. These complications might be congenital, or occur after several years. According to the International Society of Vascular Anomalies (ISSVA), CMs are classified as simple vascular malformations (VMs) when they are isolated, combined VMs when they are associated with a venous and/or a lymphatic abnormal component, or as being a part of syndromes; in these cases, they are accompanied by morphological or various malformative abnormalities.² Happle has proposed another classification distinguishing CMs that represent naevi, CMs that perhaps represent naevi, and those which are not naevi.³ Discoveries on genetic causes of CMs have allowed to better identify syndromes, for instance the autosomic dominant *RASA1*-linked CM-arteriovenous malformation syndrome.⁴ Post-zygotic mutations have also been identified in different cases of sporadic CMs. Mosaic activating mutations in the *GNAQ* and *GNAI1* genes have been evidenced in cases of Sturge-Weber and pigmentary phakomatosis syndromes.^{5,6} Post-zygotic mutations in *AKT1* were found in Proteus syndrome, and in *PIK3CA* (phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3 catalytic) in several types of VMs, with or without CMs, usually associated with an overgrowth syndrome, but not always.⁷⁻¹¹ These discoveries will certainly lead to a further reclassification of these VMs associated to overgrowth underlying tissues or to venous anomalies, based on molecular findings. However, molecular findings are not always helpful currently, and results of genetic analyses are long to obtain. It is thus necessary to identify prognostic factors of complications linked to CMs based on physical examination and/or simple and rapid complementary exams. We previously reported

in a retrospective series of 30 pediatric patients with CMs of lower limbs that measurements of the difference in arterial blood flow (ABF) between lower limbs could help predicting the occurrence of an underlying bone overgrowth.¹²

Since 2010, we've been carrying out a multicentre cohort called CONAPE (COhorte Nationale d'enfants atteints d'Angiome Plan de membrE inférieur) in 14 French tertiary centers of pediatric dermatology managing vascular anomalies. Children were included if they were aged from 2 to 12 years and had a CM of at least one lower limb, whatever the size and the associated signs. The study reports data at baseline.

Objectives

The main objective of this study was to identify clinical and hemodynamic factors associated with a leg length discrepancy (LLD).

Secondary objectives were to identify factors associated with venous, lymphatic or cutaneous complications associated with CMs.

Methods

We followed the reporting guidelines for observational studies STROBE.

Study design and setting

Data were obtained from the multicentre French national cohort CONAPE, including 120 children with CM of the lower limbs in 14 French hospitals (departments of dermatology from Amiens, Angers, Dijon, Le Mans, Montpellier, Nantes, Nice, Paris-Necker, Quimper, Reims, Rennes, Rouen, Toulouse, Tours). The recruitment period ranged from November 10, 2010 to January 8, 2015.

Participants

Eligibility criteria were age 2 to 12 years with congenital CM of at least one lower limb, regardless of the size and type of CM and associated anomalies.

Non-inclusion criteria included all history of general or orthopaedic disease not linked to the CM, which could induce inequality in the length of lower limbs (such as congenital hemimelia or bone hypoplasia, acquired trauma or radiation, bone and joint infections), in order to avoid potential confounders in the primary outcome; all history of arterial obstructive disease (stenosis, compression) of the limb, not linked to the CMs, also constituted non-inclusion criteria, as they could distort the interpretation of hemodynamic data.

Ethical aspects

Both parents gave their informed consent for children to participate in the study. The protocol was approved by the institutional review board of the University Hospital Center of Tours (#2010-R22).

Collected data

At baseline, dermatologists collected data on demographics (age, sex), anatomical measurements (height, weight, head circumference), personal and familial medical history, clinical description of the CM (location, extension and demarcation; sharply demarcated CMs were called “geographic”).¹³ They collected data on general complications and associated signs: circumference of the limbs, 10 cm under and above the knee (a difference ≥ 15 mm between both limbs was considered significant), cutaneous complications (keratinization, thickening, nodules, pyogenic granuloma), lymphatic complications (lymphedema, cystic lymphatic malformations) or venous complications (venous insufficiency, varicose or dilated veins, leg ulcer).

LLD was defined as a difference $\geq 2\%$ between the affected and the controlateral limb, calculated on teleradiography of the whole lower limbs (radiomensuration).¹⁴ The cut-off of 2% was obtained after consensus with radiologists and orthopaedists, as in the literature, the definition of a LLD is heterogeneous (ranging from > 10 mm to > 20 mm), and does not take into account the age of children.^{12,15,16} Calculations were performed by the same paediatric radiologist (BM), blinded from physical examination, who centralized radiographies of all centers. Discrepancies of bone segments (tibial and femoral) were also separately measured. Hemodynamic data were provided by an echographist in each center, who measured with echo-Doppler the arterial blood flow (ABF) of both right and left common femoral arteries. The diameter (D, in cm) of the arteries was measured, as well as the blood velocity (Vm, in cm/sec). The surface of the artery was automatically calculated ($\Pi.(D/2)^2$), and so was the ABF ($Q=60.Vm.\Pi.D^2/4$). For each child, ABF(Q) was determined in both the limb affected by the CM and contralateral limb. The difference in ABF between limbs was expressed as a percentage, calculated as follows: $\Delta ABF = (Q_{CM^+} - Q_{CM^-}) \times 100/Q_{CM^-}$ where Q is the flow, CM⁺ and CM⁻ indicate if the flow is measured on the limb with or without the CM.¹² We considered relevant a difference in ABF $\geq 50\%$ between the two limbs.¹² Bilateral CMs were excluded from this part of the study.

Primary outcome

The main outcome was identification of clinical and hemodynamic risk factors associated to a LLD.

Secondary outcomes

The secondary outcomes were to identify clinical or hemodynamical risk factors associated with cutaneous complications, venous or lymphatic associated disorders.

Study size

Given the low frequency of lower limb AP, which is 0.3 to 0.5%, we planned to include 150 children.

Statistical analyses

Continuous variables were described using means or medians and interquartile ranges (IQR). Qualitative variables were summarized with numbers and percentages. Comparisons between groups were performed using Wilcoxon rank sum tests and Fisher exact tests for continuous and qualitative variables, respectively. A p-value ≤ 0.05 was considered significant.

Results

Participants

A total of 120 children were included in the cohort; 96 were analyzed, the last 24 did not have available radiomensurations.

Descriptive data

The mean age was 5.6 ± 3.1 years, 51.0% were male (n=49). CM was bilateral in 14.6% of cases (n=14). In 29 cases (30.2%), MC was not limited to the lower limbs but extended to other sites (especially the trunk).

The proportion of patients with a LLD was 14.6 % (n=14). Five patients (5.2%) had cutaneous complications, 32 (33.3%) venous anomalies (superficial venous dilatations exclusively), 10 (10.4%) had lymphatic malformations (7 cases of lymphangiectasia and 7 lymphedema). Clinical data are displayed in **Table 1**.

Considering measurements of ABF, data were available for 92 patients out of 96, and we excluded 13 who had bilateral CMs.

Primary outcome data

Among the 14 patients with LLD, the longer limb was the one affected by the CM in 11 cases; in one case, it was the limb contralateral to the CM, and in 2 cases, CMs were bilateral but the longer limb was the one where the CM was more extended. No clinical characteristics were associated with a LLD except for the increased circumference above the knee (42.9% vs 13.4%, $p=0.02$). There was no significant association between cutaneous, venous or lymphatic complications and LLD. Data are in **Table 1**. Considering the length discrepancy between tibial and femoral bone segments analyzed separately, with and without CM, excluding bilateral CMs, we could observe that there were very few cases where an overgrowth bone did not underlie a CM (10% for femur, 15% for tibia, **Table 2**).

Considering ABF, a $\Delta ABF \geq 50\%$ was observed in 10 patients out of the 79 analyzed (12.7%); 4 of these 10 patients had a LLD, and the increased ABF was always homolateral to the bone overgrowth. LLD was significantly associated with $\Delta ABF \geq 50\%$ [9.0% ($n=6/67$) vs 33.3% ($n=4/12$), $p=0.04$]. The median absolute ABF difference in children with LLD was 30.0% IQR [17.8; 68.0], and without LLD was 9.6% IQR [4.3; 19.9]. A $\Delta ABF \geq 50\%$ tended to be more frequent in young children (median age of 2.8 years, IQR [2.4; 4.6] versus 5.0 years, IQR [2.8; 8.7], $p=0.06$).

Secondary outcomes

Considering cutaneous complications, a significant association was only observed with geographic-type CMs (100% vs 42.9 %, $p=0.02$). They were not associated with a $\Delta ABF \geq 50\%$. Venous anomalies were not associated with any clinical or hemodynamical characteristics. Lymphatic anomalies were significantly associated with bilateral CMs (40.0% vs 11.6%, $p=0.04$) and CMs of geographic-type (100% vs 39.5%, $p=0.0002$). Cutaneous,

venous and lymphatic complications were not significantly associated one with another. Data are displayed in **Table 3**.

Discussion

Key results

This cohort is the largest one involving children with CMs of lower limbs. Among these children aged from 2 to 12 years, 14.6% had a LLD $\geq 2\%$. LLD was significantly associated with a discrepancy of circumference of limbs above the knee, and with a $\Delta ABF \geq 50\%$. Geographic-type CMs were associated with cutaneous and lymphatic anomalies. No clinical or hemodynamic factors were associated with venous anomalies.

Limitations

The major limitation of this study was that it reported transversally clinical and hemodynamic factors associated with complications, and not prospectively with calculations of relative risks. Second, the study would have been strengthened if characteristics of CMs were described on centralized interpretation of photographs by a scientific committee. However, data were provided by dermatologists from tertiary centers. Last, the study showed a low rate of complications, especially cutaneous, lymphatic and venous ones, inducing a low statistical power despite the size of the cohort. This is probably linked to the low age of the children at baseline (mean 5.6 years). Data will probably differ after a 5 or 10 year-period of follow-up.

Interpretation

In our study, the proportion of children with LLD was 14.6%, which is higher than in the general pediatric population, where it is estimated at 7%.¹⁶ This suggests a link between the CM and the existence of underlying bone hypertrophy, which is also observed when considering the tibia and the femur separately. The only clinical characteristics found

associated with LLD was a discrepancy of lower limbs circumference, suggesting global overgrowth syndrome (with bone and soft tissues overgrowth), like in Klippel-Trenaunay syndrome (KTS). Surprisingly, venous anomalies were not associated, probably because children from the cohort were too young to evidence this feature. In the study of Kim, et al. reporting a retrospective series of 361 patients with various types of VMs, a VM extended to the whole leg was identified as a risk factor of LLD.¹⁷ This was not evidenced in our cohort of CMs. Also, LDD was more common in female than in male patients in Kim's study, which was the opposite in our study (71.4% of male vs 47.6%, $p \leq 0.01$). Lee et al. reported 73 patients with diffuse CMs, among whom soft-tissue or bony overgrowth occurred in 55% (40 patients). This was not correlated with location, morphology, or intensity of the vascular stain, as in our study, and not associated with sex was observed.¹⁸

Hemodynamic differences were evidenced between children with and without LLD in our study. These results were previously suggested by few papers: 2 studies showed that patients with KTS present higher ABF in the limb with CM and venous anomalies than in the contralateral one.^{19,20} The difference of ABF over 50% was considered a risk factor for LLD in a retrospective study of 30 children with CMs of lower limbs.¹² The mechanism by which abnormal limb growth occurs in patients with CM is not completely understood. It has been suggested that limb overgrowth is induced by abnormal blood supply to the growth plate of the long bone in the affected limb, generating hypervascularity of intramedullary small vessels, associated with high oxygen tension and elevated temperature.^{21,22} There would explain the increase of ABF. However, all patients with $\Delta ABF \geq 50\%$ did not display LLD, but we can not rule out the hypothesis that a LLD might occur in the further years, or that the cut-off of 50% is overestimated. In our study, we observed one discordant case where the child had a longer limb contralateral to the one with the CM. Haemodynamic measurements were

not associated with cutaneous, venous or lymphatic malformations. Maari et al. reported a high rate of overall lymphatic malformations linked to geographic-type CMs, that consist in deeply coloured and well-delimited stains.¹³ Our study confirms this association, and also shows that geographic-type CMs are significantly associated with cutaneous anomalies, like thickening and nodules. Vascular endothelial growth factors and their receptors should be investigated in geographic-type CMs compared to other CMs, to better understand these findings. Indeed these growth factors play an important role in the pathogenesis of the CMs as they were found overexpressed in CMs, and might be involved in their progress to hyperplasia and hypertrophy.²³

In conclusion, LLD occurs in almost 15% of children with a CM of lower limbs altogether. Arterial blood flow is a simple, low-cost and non-invasive complementary exam that seems to be associated to LLD, when showing a difference $\geq 50\%$ between both limbs.

Funding

The study was funded by the French Ministry of Social Affairs and Health (French National Programme of Clinical Research (PHRC), 2009).

Acknowledgements

We are indebted to Aurélie Darmaillacq and Michèle Carriot, from the Clinical Investigation Center of Tours, France, for their technical help.

References

1. Hurwitz S. Vascular disorders of infancy and childhood. In: Clinical pediatric dermatology: a textbook of skin disorders of childhood and adolescence, 2nd ed. Philadelphia: Saunders 1993; 248.
2. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A *et al.* Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; **136**:e203-14.
3. Happle R. Capillary malformations: a classification using specific names for specific skin disorders. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; **29**:2295-305.
4. Revenu N, Vikkula M. RASA1 mutations and associated phenotypes in 68 families with capillary malformation-arteriovenous malformation. *Hum Mutat* 2013; 34:1632-41.
5. Shirley MD, Pevsner J. Sturge-Weber syndrome and port-wine stains caused by somatic mutation in GNAQ. *N Engl J Med* 2013; **368**:1971-9.
6. Thomas AC, Zeng Z, Rivière JB, O'Shaughnessy R *et al.* Mosaic activating mutations in GNA11 and GNAQ are associated with phakomatosis pigmentovascularis and extensive dermal melanocytosis. *J Invest Dermatol* 2016; **136**:770-8.
7. Lindhurst MJ, Sapp JC, Teer JK, Johnston JJ *et al.* A mosaic activating mutation in AKT1 associated with the Proteus syndrome. *N Engl J Med* 2011; **365**:611-9.
8. Rivière JB, Mirzaa GM, O'Roak BJ, Beddaoui M *et al.* De novo germline and postzygotic mutations in AKT3, PIK3R2 and PIK3CA cause a spectrum of related megalencephaly syndromes. *Nat Genet* 2012; **44**:934-40.
9. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol* 2016; **25**:17-9.

10. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK *et al.* PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A* 2015; 167A:287-95.
11. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W *et al.* Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr* 2015; 166:1048-54.
12. Samimi M, Maruani A, Bertrand P, Arbeille P *et al.* Arterial blood flow in limbs with port-wine stains can predict length discrepancy. *Br J Dermatol* 2009; **160**:219-20.
13. Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trenaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol* 2004; **51**:391-8.
14. Barteau E, Sirinelli D, Caille A, Charon V *et al.* How can we measure a leg length discrepancy in children having a port wine stain? Evaluation of radiological methods (*submitted*)
15. Badii M, Wade AN, Collins DR, Nicolaou S, Kobza BJ, Kopec JA. Comparison of lifts versus tape measure in determining leg length discrepancy. *J Rheumatol* 2014; **41**:1689-94.
16. Drnach M, Kreger A, Corliss C, Kocher D. Limb length discrepancies among 8- to 12-year-old children who are developing typically. *Pediatr Phys Ther* 2012; **24**:334-7.
17. Kim YW, Lee SH, Kim DI, Do YS *et al.* Risk factors for leg length discrepancy in patients with congenital vascular malformation. *J Vasc Surg* 2006; **44**:545-53.
18. Lee MS, Liang MG, Mulliken JB. Diffuse capillary malformation with overgrowth: a clinical subtype of vascular anomalies with hypertrophy. *J Am Acad Dermatol* 2013; **69**:589-94.

19. Baskerville PA, Ackroyd JS, Browse NL. The etiology of the Klippel Trenaunay syndrome. *Ann Surg* 1985; **202**:624-7.
20. Aelvoet G, Coleman L. Non invasive methods in the study of hemodynamics of Klippel Trenaunay syndrome. *Phlebologie* 1986; **42**:609-15.
21. Belov S. Haemodynamic pathogenesis of vascular-bone syndromes in congenital vascular defects. *Int Angiol* 1990; **9**:155-61.
22. Kinmonth JB, Negus D. Arterio-venous fistulae in the management of lower limb discrepancy. *J Cardiovasc Surg* 1974; **15**:447-53.
23. Vural E, Ramakrishnan J, Cetin N, Buckmiller L, Suen JY, Fan CY. The expression of vascular endothelial growth factor and its receptors in port-wine stains 2008; **139**:560-4.

Table 1. Clinical characteristics of patients with and without leg length discrepancy (LLD)

Variable	All patients n=96	Patients with no discrepancy in length of lower limbs n= 82 (85,4%)	Patients with discrepancy in length of lower limbs n=14 (14.6%)	P values
Age, years, mean±SD	5.6 ± 3.1	5.6 ± 3.1	5.7 ± 3.5	0.08
Sex –male n(%)	49 (51.0)	39 (47.6)	10 (71.4)	≤ 0.01
Family history of CM n(%)	10 (10.6)	8 (10.0)	2 (14.3)	0.64
Family history of AVM n(%)	2 (2.1)	2 (2.5)	0 (0.0)	1
Weight, mean ±SD	21.8 ± 10.5	21.6 ± 10.3	23.2 ± 12.1	
Height, mean ±SD	112.5 ±19.8	112.3 ± 19.4	114 ± 22.7	
Head circumference, mean ±SD	51.1 ± 3.3	51 ± 3.2	51.7 ± 3.6	
CM, Affected side –right n(%)	38 (39.6)	32 (39.0)	6 (42.9)	1
CM, Affected side –left n(%)	44 (45.8)	38 (46.3)	6 (42.9)	
CM, Affected side –bilateral n(%)	14 (14.6)	12 (14.6)	2 (14.3)	
CM extended to other sites n(%)	29 (30.2)	23 (28.0)	6 (42.9)	0.35
Increased heat on the affected vs contralateral limb n(%)	15 (18.3)	12 (17.1)	3 (25.0)	0.69
Pulsatility n(%)	0(0.0)	0.0(0.0)	0.0(0.0)	
Geographic type n(%)	44 (45.8)	38 (46.3)	6 (42.9)	1
Percentage extension of body surface, Median [Q1 ; Q3]	8.0 [5.0 ; 15.0]	7 [5 ; 15]	10 [7 ; 15]	0.16
Local cutaneous complications n(%)	5 (5.2)	3 (3.7)	2 (14.3)	0.15
Venous anomalies n(%)	32 (33.3)	26 (31.7)	6 (42.9)	0.54
Lymphatic abnormalities n(%)	10 (10.4)	9 (11.0)	1 (7.1)	1
-Lymphedema	7(70)			
-Lymphangiectasia	5 (62.5)			
-Lymphorrea	2 (25)			
Discrepancy in circumference of lower limbs above the knee ≥ 20 mm n(%)	17 (17.7)	11 (13.4)	6 (42.9)	0.02
Discrepancy in circumference of lower limbs below the knee ≥ 20 mm n(%)	11 (11.5)	8 (9.8)	3 (21.4)	0.20

Table 2. Frequency of bone length discrepancies (BLD), according to the presence or not of an overlying capillary malformation

		With overlying capillary malformation N (%)	Without overlying capillary malformation N (%)
Femur	Total, n=81*	75 (92.6)	6 (7.4)
	BLD, n=10	9 (90.0)	1 (10.0)
	No BLD, n=71	66 (93.0)	5 (7.0)
Tibia	Total, n=81*	76 (93.8)	5 (6.2)
	BLD, n=20	17 (85.0)	3 (15.0)
	No BLD, n=61	59 (96.7)	2 (3.3)

**We excluded from the 96 patients 14 with bilateral CMs and 1 for whom measures of each bone length were not available*

Table 3. Clinical and hemodynamical characteristics of patients with and without local cutaneous complications, venous anomalies or lymphatic abnormalities.

Variable	Complications								
	Local cutaneous complications			Venous anomalies			Lymphatic abnormalities		
	No (n=91)	Yes (n=5)	P Value	No (n=64)	Yes (n=32)	P Value	No (n=86)	Yes (n=10)	P Value
Age, years, mean±SD	5.5 ± 3.1	7.1 ± 3.3	0.36	5 ± 2.9	6.8 ± 3.2	0.01	5.6 ± 3.1	5.6 ± 3.1	0.97
Sex –male n (%)	46 (50.5)	3 (60.0)	1	30 (46.9)	19 (59.4)	0.28	41 (47.7)	8 (80.0)	0,09
Family history of CM n (%)	8 (8.9)	2 (50.0)	0.0548	8 (12.7)	2 (6.5)	0,49	9 (10.7)	1 (10.0)	1
Family history of AVM n (%)	2 (2.2)	0 (0.0)	1	2 (3.2)	0 (0.0)	1	2 (2.4)	0 (0.0)	1
CM, Affected side – bilateral n (%)	14 (15.4)	0 (0.0)	0,36	9 (14.1)	5 (15.6)	0,11	10 (11.6)	4 (40.0)	0,04
CM extended to other sites n (%)	29 (31.9)	0 (0.0)	0.32	19 (29.7)	10 (31.3)	1	26 (30.2)	3 (30.0)	1
Increased heat on the affected vs contralateral limb n (%)	13 (16.9)	2 (40.0)	0,22	9 (16.4)	6 (22.2)	0,55	13 (17.1)	2 (33.3)	0,3
Geographic type n (%)	39 (42.9)	5 (100.0)	0,02	29 (45.3)	15 (46.9)	1	34 (39.5)	10 (100.0)	0,0002
Percentage extension of body surface, Median [Q1 ; Q3]	8 [5 ; 15]	5 [4 ; 9]	0,29	7 [5 ; 15]	8 [5.5 ; 15]	0,47	8 [5; 14]	10 [4 ; 15]	0,68
Discrepancy in circumference of lower limbs above the knee ≥ 20 mm n (%)	16 (17.6)	1 (20)	1	10 (15.6)	7 (21.9)	0.57	14 (16.3)	3 (30.0)	0.38
Discrepancy in circumference of lower limbs below the knee ≥ 20 mm n (%)	10 (11)	1 (20)	0.46	7 (10.9)	4 (12.5)	1	7 (10.9)	4 (12.5)	1
Difference in arterial blood flow at Doppler ≥ 50% between the two limbs n (%)	9 (12.0)	1 (25.0)	0,42	9 (17.0)	1 (3.8)	0,15	10 (13.7)	0 (0.0)	1

Figure legends

Figure 1. Bilateral non-geographic CM in a child with no leg length discrepancy



Figure 2. CM associated with leg length discrepancy (right overgrowth syndrome)



Figure 3. Geographic-type CM with lymphatic complications (lymphangiectasia)

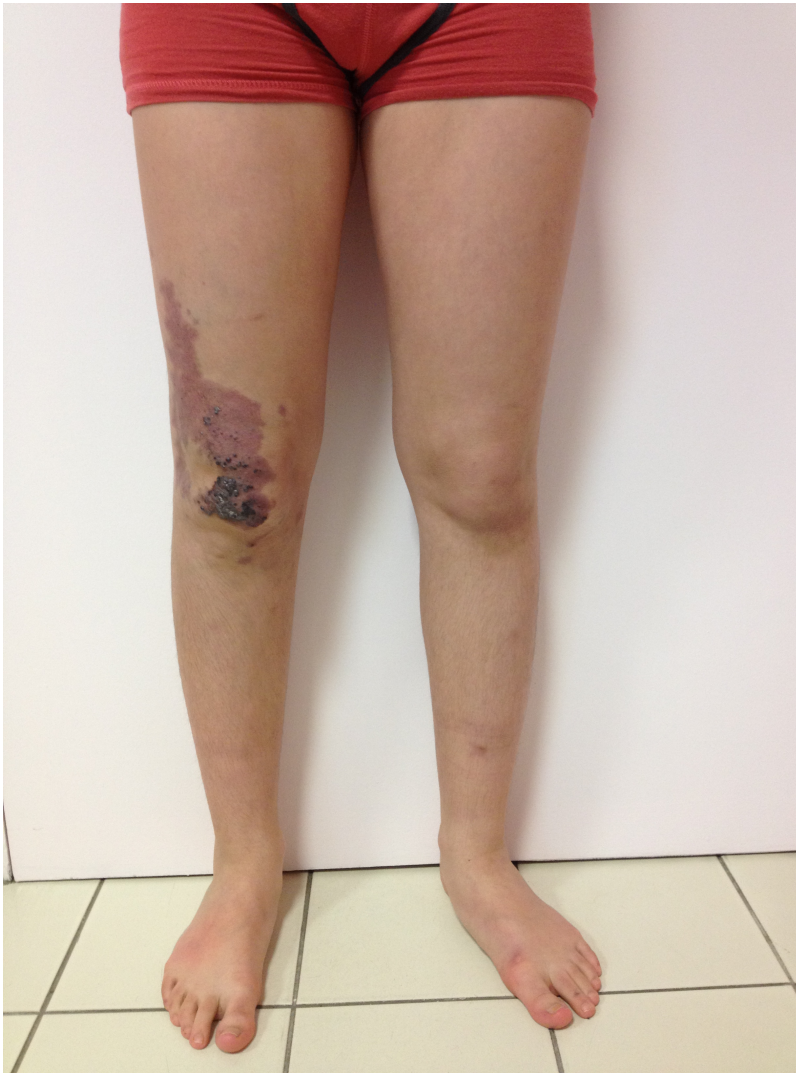
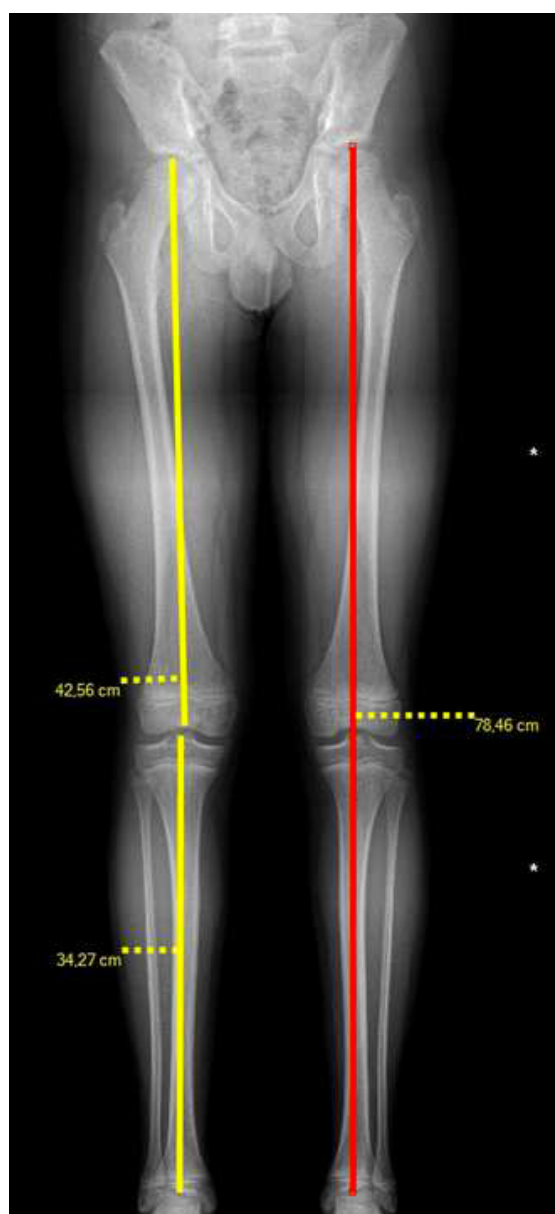


Figure 4. Radiomensuration: calculation of the length of tibia and femur





Centre d'Investigation Clinique INSERM CIC 1415



Cohorte Nationale d'enfants avec Angiome Plan de membre inférieur *CONAPE*

Rapport d'analyse statistique

Version n°1 du 17 octobre 2016

Pr Maruani

Service de dermatologie - CHU de Tours

Document réalisé par : Agnès Caille

SOMMAIRE

Sommaire.....	42
1. Rationnel.....	43
2. Objectifs.....	43
3. Méthodologie de l'étude.....	43
3.1. Schéma d'étude.....	43
3.2. Critères étudiés.....	43
3.2.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion.....	43
3.2.2. Critères de jugement	44
3.3. Déroulement de l'étude.....	44
3.4. Nombre de sujets à inclure.....	44
4. Stratégie d'analyse statistique.....	44
4.1. Data-management.....	44
4.2. Analyse des données – Généralités.....	44
4.3. Description des patients à l'inclusion.....	44
4.4. Analyse principale.....	44
4.5. Analyses secondaires.....	45
4.6. Mise en œuvre.....	45
5. Résultats.....	46
5.1. Flow-chart.....	46
5.2. Description des patients à l'inclusion.....	46
5.3. Analyse principale.....	50
5.4. Côté atteint par l'angiome et côté le plus long en mesure radiologique.....	69
5.4.1. Membres inférieurs.....	69
5.4.2. Fémur.....	69
5.4.3. Tibia.....	69
5.5. Côté atteint par l'angiome et côté avec le débit le plus important en cas de différence de débit artériel.....	70
5.5.1. Selon formule article Samimi et al BJD 2008.....	70
5.5.2. Selon la formule de calcul divisé par la moyenne de débit des deux côtés.....	70

1. Rationnel

Les Angiomes Plans (AP) sont des malformations capillaires congénitales affectant 0,5% des nouveaux nés. La localisation au niveau d'un membre peut entraîner des complications esthétiques mais également fonctionnelles voire vitales lorsque l'AP constitue la première manifestation de syndromes vasculaires complexes : le syndrome de Klippel-Trenaunay (associant anomalies veineuses, orthopédiques, parfois lymphatiques, hémorragiques ou thrombotiques) ou le syndrome de Parkes-Weber (associant une malformation artérioveineuse).

Les connaissances sur l'histoire naturelle de l'AP, le support génétique, la fréquence des formes compliquées, les séquelles ainsi que les facteurs pronostiques sont peu documentés. D'autre part, il n'existe pas de consensus sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique de cette pathologie, qui pourrait être orientée par l'identification d'éventuels facteurs prédictifs de formes compliquées.

2. Objectifs

Dans ce contexte, nous proposons de mettre en place et de suivre une cohorte d'enfants avec AP de membre inférieur afin de :

- décrire l'histoire naturelle, les formes compliquées préexistantes, les modalités évolutives des AP de membre inférieur, et les complications associées,
- étudier les facteurs pronostiques de complications,
- décrire la fréquence et le type de mutations des gènes (dont RASA1) probablement associés aux formes compliquées,
- faire l'état des lieux des pratiques de prise en charge de l'AP en France,
- étudier la qualité de vie des enfants.

3. Méthodologie de l'étude

3.1. Schéma d'étude

Etude de cohorte multicentrique nationale associant 17 centres appartenant à la Société Française de DermatoPédiatrie.

3.2. Critères étudiés

3.2.1. Caractéristiques des patients à l'inclusion

Critères d'inclusion

- Enfant d'âge ≥ 2 ans et ≤ 12 ans
- Enfant porteur d'un AP sur un ou les deux membres inférieurs, quelle que soit la taille de cet AP, d'apparition précoce (≤ 2 mois de vie)
- Lecture et signature d'un consentement éclairé des parents ou du seul titulaire de l'autorité parentale présent
- Affiliation à un régime de sécurité sociale des parents ou du seul titulaire de l'autorité parentale présent.

Critères de non-inclusion

- Antécédent de pathologies orthopédiques ou générales pouvant interférer avec la longueur des membres inférieurs : congénitales (hémimélie, hémihypotrophie, neurofibromatose, hypoplasie osseuse) ou acquises (traumatisme avec fracture, irradiation, infection ostéoarticulaire).
- Antécédent de pathologies obstructives artérielles (sténose, compression).

3.2.2. Critères de jugement

- Complications associées à l'AP de membre (parmi complications locales liées à l'AP, complications liées à un SKT ou à un SPW)
- Identification de mutations génétiques dont RASA1
- Description des modalités diagnostiques et thérapeutiques
- Mesure de la qualité de vie de l'enfant

3.3. Déroulement de l'étude

Dans cette étude, nous allons inclure prospectivement tout enfant ayant un diagnostic clinique d'AP de membre inférieur, au cours d'une consultation dans un des centres de DermatoPédiatrie. Les parents (ou le responsable légal) auront à donner leur accord de participation après avoir été informés des objectifs et modalités de l'étude. Les informations recueillies seront démographiques, cliniques, génétiques, d'imagerie et thérapeutiques. Un questionnaire de qualité de vie sera aussi proposé. Un suivi tous les ans, pendant 5 ans, est prévu afin de décrire le pronostic, les éventuelles complications à distance, et le retentissement sur la qualité de vie.

3.4. Nombre de sujets à inclure

150 enfants

4. Stratégie d'analyse statistique

4.1. Data-management

Si une phase de data-management a été nécessaire, indiquer brièvement la méthodologie utilisée.

4.2. Analyse des données - Généralités

Préciser comment ont été gérées les données manquantes, préciser analyses intermédiaires, analyse en ITT ou per protocole etc....

4.3. Description des patients à l'inclusion

Les groupes ont été comparés à l'aide de tests de Wilcoxon ou tests de Fisher exact, selon que la variable d'intérêt était quantitative ou qualitative, respectivement.

4.4. Analyse principale

Exploitation des données radiologiques:

- les données radiologiques prises en compte sont celles de la lecture faite par le sénior
- Pour le patient RE01, je prends les dernières mesures mais ce sera à vérifier
- inégalité de longueur des membres inférieurs définie :
 - o différence de 15 mm ou plus entre les deux côtés
 - o différence de 2 pour cent ou plus entre les deux côtés
- J'ai inclus tous les patients, c'est-à-dire même ceux ayant une atteinte bilatérale

Exploitation des données de l'échographie doppler :

- les données recueillies à l'échographie doppler sont le diamètre (D) de l'artère fémorale commune en cm (mesure intima-intima) et la vitesse moyenne (Vm) en cm/s (aire sous la courbe)
- ont été calculés automatiquement :
 - o la surface artérielle : $\pi.(D/2)^2$
 - o $Q=60.Vm.\pi.D^2/4$
 - o la différence de débit artériel $(QM^+ - QM^-) * 100 / QM^-$ (en %), QM^+ étant le débit du membre atteint par l'angiome et QM^- l'autre membre (pas de calcul pour les enfants ayant un angiome bilatéral)
- Pour le patient TR24, les données de l'écho doppler sont incohérentes car l'atteinte est bilatérale et des données sont rentrées à droite et à gauche mais pas les mêmes...
- Pas de données échodoppler pour deux patients NI02 et RO01, pour le patient RO02, les données sont rapportées du mauvais côté à vérifier

4.5. Analyses secondaires

Décrire la méthode d'analyse employée pour répondre aux objectifs secondaires.

4.6. Mise en œuvre

Responsable : Agnès Caille, Centre d'Investigation Clinique INSERM 1415, CHRU de Tours.

Logiciels : SAS version 9.4, R version 2.15.1.

5. Résultats

5.1. *Flow-chart*

Figure 1. Flow-chart

5.2. *Description des patients à l'inclusion*

120 patients ont été inclus entre le 10 novembre 2010 et le 8 janvier 2015.

Tableau 1. Description du nombre d'inclusions par centre

Centre	Nombre d'inclusions
Amiens	2
Angers	9
Dijon	5
Le Mans	7
Montpellier	3
Nantes	2
Nice	6
Paris	10
Quimper	4
Reims	6
Rennes	2
Rouen	4
Toulouse	25
Tours	35

Tableau 2. Description des patients à l'inclusion

Variable		
Age at baseline	n	96
Age at baseline	Mean $\pm$ SD	5.6 $\pm$ 3.1
Age at baseline	Median [Q1 ; Q3]	4.8 [2.8 ; 8.6]
Sex - HOMME	n (%)	49 (51.0)
Sex - FEMME	n (%)	47 (49.0)
ATCD familial d'angiome plan - 0	n (%)	84 (89.4)
ATCD familial d'angiome plan - 1	n (%)	10 (10.6)
ATCD familial de malformations artérioveineuses - 0	n (%)	92 (97.9)
ATCD familial de malformations artérioveineuses - 1	n (%)	2 (2.1)
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	1 (1.1)
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	16 (17.0)
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	77 (81.9)
Prematurite - 0	n (%)	77 (81.9)
Prematurite - 1	n (%)	17 (18.1)
Weight at baseline	n	96
Weight at baseline	Mean $\pm$ SD	21.8 $\pm$ 10.5
Weight at baseline	Median [Q1 ; Q3]	17.6 [14.0 ; 27.0]
Height at baseline	n	95
Height at baseline	Mean $\pm$ SD	112.5 $\pm$ 19.8
Height at baseline	Median [Q1 ; Q3]	108.0 [94.5 ; 131.5]
Head circumference	n	88
Head circumference	Mean $\pm$ SD	51.1 $\pm$ 3.3
Head circumference	Median [Q1 ; Q3]	51.0 [50.0 ; 52.5]
Phototype - I	n (%)	3 (3.1)
Phototype - II	n (%)	41 (42.7)
Phototype - III	n (%)	42 (43.8)
Phototype - IV	n (%)	10 (10.4)
Other associated angiomas - NON	n (%)	67 (69.8)
Other associated angiomas - OUI	n (%)	29 (30.2)

Affected side - Droit	n (%)	38 (39.6)
Affected side - Gauche	n (%)	44 (45.8)
Affected side - Bilatéral	n (%)	14 (14.6)
Increased heat relative to the contralateral limb	n (%)	67 (81.7)
Increased heat relative to the contralateral limb	n (%)	15 (18.3)
Pulsatility - NON	n (%)	96 (100.0)
Caractère géographique - 0	n (%)	52 (54.2)
Caractère géographique - 1	n (%)	44 (45.8)
Nombre de zones atteintes 1 à 5	n	96
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean ± SD	3.4 ± 1.2
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Median [Q1 ; Q3]	4.0 [3.0 ; 4.5]
Plus d'une zone atteinte - 0	n (%)	7 (7.3)
Plus d'une zone atteinte - 1	n (%)	89 (92.7)
Extension en pourcentage de surface corporelle atteinte noté par le clinicien	n	95
Extension en pourcentage de surface corporelle atteinte noté par le clinicien	Mean ± SD	12.9 ± 18.5
Extension en pourcentage de surface corporelle atteinte noté par le clinicien	Median [Q1 ; Q3]	8.0 [5.0 ; 15.0]
Extension selon topographie, score de 1 à 49	n	96
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean ± SD	13.2 ± 8.8
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Median [Q1 ; Q3]	11.0 [7.0 ; 17.0]
Extension selon topographie en pourcentage calculé par le score	n	96
Extension selon topographie en pourcentage calculé par le score	Mean ± SD	26.9 ± 17.9
Extension selon topographie en pourcentage calculé par le score	Median [Q1 ; Q3]	22.4 [14.3 ; 34.7]
Complications de l'aspect local - 0	n (%)	91 (94.8)
Complications de l'aspect local - 1	n (%)	5 (5.2)
Malformations veineuses - 0	n (%)	64 (66.7)
Malformations veineuses - 1	n (%)	32 (33.3)
Malformations lymphatiques - 0	n (%)	86 (89.6)
Malformations lymphatiques - 1	n (%)	10 (10.4)
Dont lymphœdème		7 (70.0)
lymphangiectasies		5 (62.5)
lymphorrhée		2 (25.0)
infections répétées		0 (0.0)

Evènements hémorragiques - 0	n (%)	96 (100.0)
Evènements thromboemboliques - 0	n (%)	96 (100.0)
Inégalité clinique de longueur de membres inférieurs	n (%)	81 (84.4)
Inégalité clinique de longueur de membres inférieurs	n (%)	15 (15.6)
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou	n (%)	79 (82.3)
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou	n (%)	17 (17.7)
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou	n (%)	85 (88.5)
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou	n (%)	11 (11.5)
Inégalité clinique de circonférence	n (%)	75 (78.1)
Inégalité clinique de circonférence	n (%)	21 (21.9)
Différence de longueur des MI en mm	n	96
Différence de longueur des MI en mm	Mean ± SD	5.9 ± 7.1
Différence de longueur des MI en mm	Median [Q1 ; Q3]	3.0 [1.0 ; 7.0]
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (15 mm)	n (%)	88 (91.7)
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (15 mm)	n (%)	8 (8.3)
Différence de longueur des MI en pourcentage	n	96
Différence de longueur des MI en pourcentage	Mean ± SD	1.1 ± 1.2
Différence de longueur des MI en pourcentage	Median [Q1 ; Q3]	0.7 [0.3 ; 1.4]
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (2%)	n (%)	82 (85.4)
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (2%)	n (%)	14 (14.6)
Différence de débit artériel pour tous (sup ou égale à 50 %)*	n (%)	83 (90.2)
Différence de débit artériel pour tous (sup ou égale à 50 %)	n (%)	9 (9.8)
Différence de débit artériel (sup ou égale à 50 %)**	n (%)	69 (87.3)
Différence de débit artériel (sup ou égale à 50 %)	n (%)	10 (12.7)

* Calcul : (débit membre G- débit membre D)/ moyenne débit 2 membres*100

** Calcul : (débit membre atteint- débit membre sain)/ débit membre sain*100

5.3. Analyse principale

Tableau 3. Selon inégalité radiologiques des membres inférieurs ≥ 15 mm

Variable	Paramètre	Pas d'inégalité (n=88)	Inégalité sup ou égale à 15 mm (n=8)	P Value
Age at baseline	Mean $\pm$ SD	5.4 $\pm$ 3	7.6 $\pm$ 3.4	0.08
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	4.5 [2.7 ; 8.5]	8.7 [4.8 ; 10.3]	
Weight at baseline	Mean $\pm$ SD	21.1 $\pm$ 10	29.1 $\pm$ 13.1	0.08
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	17.1 [14 ; 24.7]	28.5 [18 ; 40.7]	
Height at baseline	Mean $\pm$ SD	111.3 $\pm$ 19.1	125.2 $\pm$ 23.6	0.07
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	107 [94 ; 130]	130.8 [105.5 ; 145.3]	
Head circumference	Mean $\pm$ SD	50.8 $\pm$ 3.2	53.4 $\pm$ 3.2	0.04
Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [49.9 ; 52.1]	53.3 [50.8 ; 54.8]	
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean $\pm$ SD	3.4 $\pm$ 1.2	3.9 $\pm$ 1.1	0.33
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	3.5 [2.5 ; 4]	4 [3 ; 5]	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean $\pm$ SD	12.0 $\pm$ 18.1	22.3 $\pm$ 22.1	0.07
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	7 [5 ; 14]	13 [8 ; 35]	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean $\pm$ SD	12.6 $\pm$ 8.3	20 $\pm$ 11.6	0.049
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	11 [7 ; 16]	16 [12 ; 28]	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean $\pm$ SD	25.6 $\pm$ 16.9	40.8 $\pm$ 23.8	0.049
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	22.4 [14.3 ; 32.7]	32.7 [24.5 ; 57.1]	
Sexe - HOMME	n (%)	43 (48.9)	6 (75.0)	0.27
Sexe - FEMME	n (%)	45 (51.1)	2 (25.0)	
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	78 (90.7)	6 (75.0)	0.20
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	8 (9.3)	2 (25.0)	

ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	84 (97.7)	8 (100.0)	
ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	2 (2.3)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	16 (18.6)	0 (0.0)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	69 (80.2)	8 (100.0)	0.40
Prematurite - NON	n (%)	69 (80.2)	8 (100.0)	
Prematurite - OUI	n (%)	17 (19.8)	0 (0.0)	0.34
Other associated angiomas - NON	n (%)	62 (70.5)	5 (62.5)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	26 (29.5)	3 (37.5)	0.69
Affected side - Droit	n (%)	33 (37.5)	5 (62.5)	0.10
Affected side - Gauche	n (%)	43 (48.9)	1 (12.5)	
Affected side - Bilatéral	n (%)	12 (13.6)	2 (25.0)	
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	63 (82.9)	4 (66.7)	
Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	13 (17.1)	2 (33.3)	0.30
Caractère géographique - NON	n (%)	46 (52.3)	6 (75.0)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	42 (47.7)	2 (25.0)	0.28
Plus d'une zone atteinte - NON	n (%)	7 (8.0)	0 (0.0)	
Plus d'une zone atteinte - OUI	n (%)	81 (92.0)	8 (100.0)	1
Complications de l'aspect local - NON	n (%)	84 (95.5)	7 (87.5)	
Complications de l'aspect local - OUI	n (%)	4 (4.5)	1 (12.5)	0.36
Malformations veineuses - NON	n (%)	61 (69.3)	3 (37.5)	
Malformations veineuses - OUI	n (%)	27 (30.7)	5 (62.5)	0.11
Malformations lymphatiques - NON	n (%)	79 (89.8)	7 (87.5)	
Malformations lymphatiques - OUI	n (%)	9 (10.2)	1 (12.5)	1
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - NON	n (%)	74 (84.1)	5 (62.5)	
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - OUI	n (%)	14 (15.9)	3 (37.5)	0.15
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - NON	n (%)	79 (89.8)	6 (75.0)	
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - OUI	n (%)	9 (10.2)	2 (25.0)	0.23

Inégalité clinique de circonférence - NON	n (%)	70 (79.6)	5 (62.5)	
Inégalité clinique de circonférence - OUI	n (%)	18 (20.4)	3 (37.5)	0.37
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - NON	n (%)	78 (92.9)	5 (62.5)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - OUI	n (%)	6 (7.1)	3 (37.5)	0.03
Différence de débit artériel supérieur à 50% - NON	n (%)	66 (90.4)	3 (50.0)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% - OUI	n (%)	7 (9.6)	3 (50.0)	0.02

Tableau 4. Selon inégalité radiologiques des membres inférieurs $\geq 2\%$

Variable	Paramètre	Pas d'inégalité (n=82)	Inégalité sup ou égale à 2% (n=14)	P Value
Age at baseline	Mean $\pm$ SD	5.6 $\pm$ 3.1	5.7 $\pm$ 3.5	
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	4.8 [2.8 ; 8.6]	4.4 [2.9 ; 9.2]	0.91
Weight at baseline	Mean $\pm$ SD	21.6 $\pm$ 10.3	23.2 $\pm$ 12.1	
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	17.6 [14 ; 25.9]	17.5 [15.6 ; 30]	0.71
Height at baseline	Mean $\pm$ SD	112.3 $\pm$ 19.4	114 $\pm$ 22.7	
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	108.5 [94.5 ; 131.5]	107 [97 ; 138.5]	0.81
Head circumference	Mean $\pm$ SD	51 $\pm$ 3.2	51.7 $\pm$ 3.6	
Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [50 ; 52.5]	51 [50 ; 53.5]	0.64
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean $\pm$ SD	3.4 $\pm$ 1.2	3.7 $\pm$ 1.2	

Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	3 [2 ; 4]	4 [3 ; 5]	0.37
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean ± SD	12.3 ± 18.7	16.3 ± 17.9	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	7 [5 ; 15]	10 [7 ; 15]	0.16
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean ± SD	12.8 ± 8.4	15.7 ± 10.4	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	11 [7 ; 16]	14 [9 ; 17]	0.30
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean ± SD	26.0 ± 17.2	32.1 ± 21.3	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	22.4 [14.3 ; 32.7]	28.6 [18.4 ; 34.7]	0.30
Sexe - HOMME	n (%)	39 (47.6)	10 (71.4)	
Sexe - FEMME	n (%)	43 (52.4)	4 (28.6)	0.15
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	72 (90.0)	12 (85.7)	
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	8 (10.0)	2 (14.3)	0.64
ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	78 (97.5)	14 (100.0)	
ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	2 (2.5)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	1 (1.3)	0 (0.0)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	13 (16.3)	3 (21.4)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	66 (82.5)	11 (78.6)	0.75
Prematurite - NON	n (%)	66 (82.5)	11 (78.6)	
Prematurite - OUI	n (%)	14 (17.5)	3 (21.4)	0.71
Other associated angiomas - NON	n (%)	59 (72.0)	8 (57.1)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	23 (28.0)	6 (42.9)	0.35
Affected side - Droit	n (%)	32 (39.0)	6 (42.9)	1
Affected side - Gauche	n (%)	38 (46.3)	6 (42.9)	
Affected side - Bilatéral	n (%)	12 (14.6)	2 (14.3)	
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	58 (82.9)	9 (75.0)	
Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	12 (17.1)	3 (25.0)	0.69
Caractère géographique - NON	n (%)	44 (53.7)	8 (57.1)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	38 (46.3)	6 (42.9)	1

Plus d'une zone atteinte - NON	n (%)	6 (7.3)	1 (7.1)	
Plus d'une zone atteinte - OUI	n (%)	76 (92.7)	13 (92.9)	1
Complications de l'aspect local - NON	n (%)	79 (96.3)	12 (85.7)	
Complications de l'aspect local - OUI	n (%)	3 (3.7)	2 (14.3)	0.15
Malformations veineuses - NON	n (%)	56 (68.3)	8 (57.1)	
Malformations veineuses - OUI	n (%)	26 (31.7)	6 (42.9)	0.54
Malformations lymphatiques - NON	n (%)	73 (89.0)	13 (92.9)	
Malformations lymphatiques - OUI	n (%)	9 (11.0)	1 (7.1)	1
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - NON	n (%)	71 (86.6)	8 (57.1)	
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - OUI	n (%)	11 (13.4)	6 (42.9)	0.02
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - NON	n (%)	74 (90.2)	11 (78.6)	
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - OUI	n (%)	8 (9.8)	3 (21.4)	0.20
Inégalité clinique de circonférence des MI - NON	n (%)	67 (81.7)	8 (57.1)	
Inégalité clinique de circonférence des MI- OUI	n (%)	15 (18.3)	6 (42.9)	0.07
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - NON	n (%)	72 (92.3)	11 (78.6)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - OUI	n (%)	6 (7.7)	3 (21.4)	0.14
Différence de débit artériel supérieur à 50% - NON	n (%)	61 (91.0)	8 (66.7)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% - OUI	n (%)	6 (9.0)	4 (33.3)	0.04

Tableau 5. Selon la présence de complications locales

Variable	Paramètre	Pas de complication locale (n=91)	Complications locales (n=5)	P Value
Age at baseline	Mean ± SD	5.5 ± 3.1	7.1 ± 3.3	
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	4.6 [2.8 ; 8.7]	7.2 [6.6 ; 8.5]	0,36
Weight at baseline	Mean ± SD	21.6 ± 10.3	25 ± 13.9	
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	17.2 [14 ; 27]	22 [19 ; 25.9]	0,5
Height at baseline	Mean ± SD	112.2 ± 19.7	118.7 ± 21.7	
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	107.5 [94.5 ; 131.5]	120 [114.5 ; 126]	0,47
Head circumference	Mean ± SD	51.1 ± 3.2	50.8 ± 4.1	
Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [50 ; 52.5]	51.5 [51 ; 52.5]	0,66
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean ± SD	3.5 ± 1.2	2.8 ± 1.6	
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	4 [3 ; 5]	2 [2 ; 4]	0,29
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean ± SD	13.2 ± 19.0	7 ± 5.1	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	8 [5 ; 15]	5 [4 ; 9]	0,29
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean ± SD	13.5 ± 8.9	8.4 ± 4.4	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	11 [8 ; 17]	7 [7 ; 10]	0,16
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean ± SD	27.5 ± 18.1	17.1 ± 9.1	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	22.4 [16.3 ; 34.7]	14.3 [14.3 ; 20.4]	0,16
Sexe - HOMME	n (%)	46 (50.5)	3 (60.0)	1
Sexe - FEMME	n (%)	45 (49.5)	2 (40.0)	
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	82 (91.1)	2 (50.0)	
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	8 (8.9)	2 (50.0)	0,0548

ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	88 (97.8)	4 (100.0)	
ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	2 (2.2)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	1 (1.1)	0 (0.0)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	16 (18.0)	0 (0.0)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	72 (80.9)	5 (100.0)	0,61
Prematurite - NON	n (%)	72 (80.9)	5 (100.0)	
Prematurite - OUI	n (%)	17 (19.1)	0 (0.0)	0,58
Other associated angiomas - NON	n (%)	62 (68.1)	5 (100.0)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	29 (31.9)	0 (0.0)	0,32
Affected side - Droit	n (%)	37 (40.7)	1 (20.0)	
Affected side - Gauche	n (%)	40 (44.0)	4 (80.0)	
Affected side - Bilatéral	n (%)	14 (15.4)	0 (0.0)	0,36
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	64 (83.1)	3 (60.0)	
Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	13 (16.9)	2 (40.0)	0,22
Caractère géographique - NON	n (%)	52 (57.1)	0 (0.0)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	39 (42.9)	5 (100.0)	0,02
Malformations veineuses - NON	n (%)	61 (67.0)	3 (60.0)	
Malformations veineuses - OUI	n (%)	30 (33.0)	2 (40.0)	1
Malformations lymphatiques - NON	n (%)	83 (91.2)	3 (60.0)	
Malformations lymphatiques - OUI	n (%)	8 (8.8)	2 (40.0)	0,08
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - NON	n (%)	75 (82.4)	4 (80.0)	
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - OUI	n (%)	16 (17.6)	1 (20.0)	1

Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - NON	n (%)	81 (89.0)	4 (80.0)	
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - OUI	n (%)	10 (11.0)	1 (20.0)	0,46
Inégalité clinique de circonférence des MI - NON	n (%)	71 (78.0)	4 (80.0)	
Inégalité clinique de circonférence des MI - OUI	n (%)	20 (22.0)	1 (20.0)	1
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - NON	n (%)	79 (89.8)	4 (100.0)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - OUI	n (%)	9 (10.2)	0 (0.0)	1
Différence de débit artériel supérieur à 50% - NON	n (%)	66 (88.0)	3 (75.0)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% - OUI	n (%)	9 (12.0)	1 (25.0)	0,42

Tableau 6. Selon la présence de malformations veineuses

Variable	Paramètre	Pas de malformation veineuse (n=64)	Malformations veineuses (n=32)	P Value
Age at baseline	Mean ± SD	5 ± 2.9	6.8 ± 3.2	
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	3.9 [2.6 ; 6.8]	7.4 [3.6 ; 9.6]	0,01
Weight at baseline	Mean ± SD	19.9 ± 9.7	25.6 ± 11.1	
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	16.5 [14 ; 22.3]	23 [16.5 ; 34.2]	0,01
Height at baseline	Mean ± SD	109.1 ± 19.2	119.2 ± 19.5	
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	105 [94 ; 120]	122.5 [100.8 ; 138.3]	0,02
Head circumference	Mean ± SD	50.5 ± 3.3	52.2 ± 2.8	
Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [50 ; 52]	52 [50 ; 53.5]	0,02
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean ± SD	3.2 ± 1.2	3.9 ± 1.1	
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	3 [2 ; 4]	4 [3 ; 5]	0,01
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean ± SD	11.3 ± 15.6	16 ± 23.3	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	7 [5 ; 15]	8 [5.5 ; 15]	0,47
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean ± SD	11.4 ± 7.1	16.8 ± 10.6	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	10 [6 ; 15]	15 [9.5 ; 21]	0,01
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean ± SD	23.2 ± 14.6	34.3 ± 21.6	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	20.4 [12.2 ; 30.6]	30.6 [19.4 ; 42.9]	0,01
Sexe - HOMME	n (%)	30 (46.9)	19 (59.4)	0,28
Sexe - FEMME	n (%)	34 (53.1)	13 (40.6)	
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	55 (87.3)	29 (93.5)	
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	8 (12.7)	2 (6.5)	0,49
ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	61 (96.8)	31 (100.0)	

ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	2 (3.2)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	0 (0.0)	1 (3.1)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	14 (22.6)	2 (6.3)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	48 (77.4)	29 (90.6)	0,04
Prematurite - NON	n (%)	48 (77.4)	29 (90.6)	
Prematurite - OUI	n (%)	14 (22.6)	3 (9.4)	0,16
Other associated angiomas - NON	n (%)	45 (70.3)	22 (68.8)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	19 (29.7)	10 (31.3)	1
Affected side - Droit	n (%)	21 (32.8)	17 (53.1)	
Affected side - Gauche	n (%)	34 (53.1)	10 (31.3)	
Affected side - Bilatéral	n (%)	9 (14.1)	5 (15.6)	0,11
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	46 (83.6)	21 (77.8)	
Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	9 (16.4)	6 (22.2)	0,55
Caractère géographique - NON	n (%)	35 (54.7)	17 (53.1)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	29 (45.3)	15 (46.9)	1
Malformations lymphatiques - NON	n (%)	59 (92.2)	27 (84.4)	
Malformations lymphatiques - OUI	n (%)	5 (7.8)	5 (15.6)	0,29
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - NON	n (%)	54 (84.4)	25 (78.1)	
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - OUI	n (%)	10 (15.6)	7 (21.9)	0.57
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - NON	n (%)	57 (89.1)	28 (87.5)	
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - OUI	n (%)	7 (10.9)	4 (12.5)	1
Inégalité clinique de circonférence des MI - NON	n (%)	52 (81.2)	23 (71.9)	
Inégalité clinique de circonférence des MI - OUI	n (%)	12 (18.8)	9 (28.1)	0.31
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - NON	n (%)	55 (88.7)	28 (93.3)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - OUI	n (%)	7 (11.3)	2 (6.7)	0.71

Différence de débit artériel supérieur à 50% - NON	n (%)	44 (83.0)	25 (96.2)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% - OUI	n (%)	9 (17.0)	1 (3.8)	0,15

Tableau 6. Selon la présence de malformations lymphatiques

Variable	Paramètre	Pas de malformation lymphatique (n=86)	Malformations lymphatiques (n=10)	P Value
Age at baseline	Mean ± SD	5.6 ± 3.1	5.6 ± 3.1	
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	4.6 [2.8 ; 8.7]	5.7 [2.6 ; 7.2]	0,97
Weight at baseline	Mean ± SD	21.8 ± 10.4	21.7 ± 11.7	
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	17.6 [14 ; 27]	18 [13 ; 25]	0,76
Height at baseline	Mean ± SD	112.8 ± 19.9	110.4 ± 19.7	
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	108 [95 ; 132]	111.8 [91.5 ; 125]	0,71
Head circumference	Mean ± SD	51.1 ± 3.4	51.1 ± 2.4	
Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [50 ; 52.5]	51.3 [49 ; 52.8]	0,95
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean ± SD	3.4 ± 1.2	3.8 ± 1.4	
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	3.5 [3 ; 4]	4.5 [2 ; 5]	0,33
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean ± SD	13.1 ± 19.4	11.6 ± 8.7	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	8 [5 ; 14]	10 [4 ; 15]	0,68
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean ± SD	12.8 ± 8.5	16.1 ± 10.9	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	11 [7 ; 17]	15.5 [7 ; 17]	0,34

Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean ± SD	26.2 ± 17.3	32.9 ± 22.2	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	22.4 [14.3 ; 34.7]	31.6 [14.3 ; 34.7]	0,34
Sexe - HOMME	n (%)	41 (47.7)	8 (80.0)	0,09
Sexe - FEMME	n (%)	45 (52.3)	2 (20.0)	
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	75 (89.3)	9 (90.0)	
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	9 (10.7)	1 (10.0)	1
ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	82 (97.6)	10 (100.0)	
ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	2 (2.4)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	0 (0.0)	1 (10.0)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	16 (19.0)	0 (0.0)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	68 (81.0)	9 (90.0)	0,048
Prematurite - NON	n (%)	68 (81.0)	9 (90.0)	
Prematurite - OUI	n (%)	16 (19.0)	1 (10.0)	0,68
Other associated angiomas - NON	n (%)	60 (69.8)	7 (70.0)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	26 (30.2)	3 (30.0)	1
Affected side - Droit	n (%)	34 (39.5)	4 (40.0)	
Affected side - Gauche	n (%)	42 (48.8)	2 (20.0)	
Affected side - Bilatéral	n (%)	10 (11.6)	4 (40.0)	0,04
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	63 (82.9)	4 (66.7)	
Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	13 (17.1)	2 (33.3)	0,3
Caractère géographique - NON	n (%)	52 (60.5)	0 (0.0)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	34 (39.5)	10 (100.0)	0,0002
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - NON	n (%)	72 (83.7)	7 (70.0)	
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - OUI	n (%)	14 (16.3)	3 (30.0)	0.38

Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - NON	n (%)	78 (90.7)	7 (70.0)	
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - OUI	n (%)	8 (9.3)	3 (30.0)	0.09
Inégalité clinique de circonférence des MI - NON	n (%)	69 (80.2)	6 (60.0)	
Inégalité clinique de circonférence des MI - OUI	n (%)	17 (19.8)	4 (40.0)	0.22
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous- NON	n (%)	73 (89.0)	10 (100.0)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous- OUI	n (%)	9 (11.0)	0 (0.0)	0.59
Différence de débit artériel supérieur à 50% - NON	n (%)	63 (86.3)	6 (100.0)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% - OUI	n (%)	10 (13.7)	0 (0.0)	1

Tableau 7. Selon la différence de débit artériel (formule article Samimi et al BJD 2008)

Variable	Paramètre	Pas de différence de débit artériel (n=69)	Différence de débit artériel $\geq 50\%$ (n=10)	P Value
Age at baseline	Mean $\pm$ SD	5.7 $\pm$ 3.2	3.7 $\pm$ 2.2	
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	5 [2.8 ; 8.7]	2.8 [2.4 ; 4.6]	0,06
Weight at baseline	Mean $\pm$ SD	22.4 $\pm$ 11.2	16.4 $\pm$ 6.1	
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	18 [14 ; 28.5]	15.3 [11.2 ; 19.5]	0,08
Height at baseline	Mean $\pm$ SD	113.3 $\pm$ 20.2	101.7 $\pm$ 17.5	
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	108.8 [94.3 ; 133.5]	97.5 [88.5 ; 113]	0,11

Head circumference	Mean $\pm$ SD	51.4 $\pm$ 2.4	49.8 $\pm$ 3.3	
Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [50 ; 52.5]	50 [49.5 ; 52]	0,3
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean $\pm$ SD	3.4 $\pm$ 1.2	3.3 $\pm$ 0.9	
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	3 [2 ; 4]	3.5 [3 ; 4]	0,8
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean $\pm$ SD	8.6 $\pm$ 6.4	8.9 $\pm$ 4.6	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	7 [4 ; 10]	8 [5 ; 11]	0,57
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean $\pm$ SD	11.2 $\pm$ 6.2	11.7 $\pm$ 3.4	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	10 [6 ; 16]	12 [9 ; 15]	0,57
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean $\pm$ SD	22.9 $\pm$ 12.7	23.9 $\pm$ 6.9	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	20.4 [12.2 ; 32.7]	24.5 [18.4 ; 30.6]	0,57
Sexe - HOMME	n (%)	34 (49.3)	4 (40.0)	
Sexe - FEMME	n (%)	35 (50.7)	6 (60.0)	0,74
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	61 (89.7)	8 (80.0)	
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	7 (10.3)	2 (20.0)	0,32
ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	67 (98.5)	10 (100.0)	
ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	1 (1.5)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	15 (22.1)	0 (0.0)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	53 (77.9)	10 (100.0)	0,19
Prematurite - NON	n (%)	53 (77.9)	10 (100.0)	
Prematurite - OUI	n (%)	15 (22.1)	0 (0.0)	0,19
Other associated angiomas - NON	n (%)	52 (75.4)	9 (90.0)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	17 (24.6)	1 (10.0)	0,44
Affected side - Droit	n (%)	30 (43.5)	6 (60.0)	
Affected side - Gauche	n (%)	39 (56.5)	4 (40.0)	

Affected side - Bilatéral	n (%)	0 (0.0)	0 (0.0)	0,5
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	59 (85.5)	6 (60.0)	
Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	10 (14.5)	4 (40.0)	0,07
Caractère géographique - NON	n (%)	40 (58.0)	6 (60.0)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	29 (42.0)	4 (40.0)	1
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - NON	n (%)	58 (84.1)	9 (90.0)	
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - OUI	n (%)	11 (15.9)	1 (10.0)	1
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - NON	n (%)	64 (92.8)	8 (80.0)	
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - OUI	n (%)	5 (7.2)	2 (20.0)	0,21
Inégalité clinique de circonférence des MI - NON	n (%)	57 (82.6)	8 (80.0)	
Inégalité clinique de circonférence des MI - OUI	n (%)	12 (17.4)	2 (20.0)	1

Tableau 8. Selon la différence de débit artériel avec sur la moyenne de débit des deux côtés donc incluant les angiomes bilatéraux

Variable	Paramètre	Pas de différence de débit artériel (n=83)	Différence de débit artériel ≥50% (n=9)	P Value
Age at baseline	Mean ± SD	5.8 ± 3.2	3.7 ± 2.3	
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	5.2 [2.8 ; 8.7]	2.8 [2.4 ; 3.1]	0,0479
Weight at baseline	Mean ± SD	22.4 ± 10.9	16.4 ± 6.1	
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	18.7 [14 ; 28.5]	15 [13.7 ; 16]	0,08
Height at baseline	Mean ± SD	113.6 ± 19.8	100.9 ± 17.7	
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	109 [94.5 ; 132]	97 [91 ; 99]	0,08

Head circumference	Mean $\pm$ SD	51.4 $\pm$ 2.7	50.3 $\pm$ 2.7	
Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [50 ; 52.5]	50 [49.5 ; 52.5]	0,37
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean $\pm$ SD	3.5 $\pm$ 1.3	3.3 $\pm$ 1	
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	4 [2 ; 5]	4 [3 ; 4]	0,74
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean $\pm$ SD	13.2 $\pm$ 19.8	9.7 $\pm$ 4.7	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	8 [5 ; 15]	9 [6 ; 12]	0,66
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean $\pm$ SD	12.9 $\pm$ 8.5	13.4 $\pm$ 4.5	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	11 [7 ; 17]	15 [11 ; 15]	0,43
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean $\pm$ SD	26.3 $\pm$ 17.3	27.4 $\pm$ 9.2	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	22.4 [14.3 ; 34.7]	30.6 [22.4 ; 30.6]	0,43
Sexe - HOMME	n (%)	44 (53.0)	3 (33.3)	0,31
Sexe - FEMME	n (%)	39 (47.0)	6 (66.7)	
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	74 (91.4)	7 (77.8)	
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	7 (8.6)	2 (22.2)	0,22
ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	80 (98.8)	9 (100.0)	
ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	1 (1.2)	0 (0.0)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	15 (18.5)	0 (0.0)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	65 (80.2)	9 (100.0)	0,41
Prematurite - NON	n (%)	65 (80.2)	9 (100.0)	
Prematurite - OUI	n (%)	16 (19.8)	0 (0.0)	0,35
Other associated angiomas - NON	n (%)	56 (67.5)	8 (88.9)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	27 (32.5)	1 (11.1)	0,27
Affected side - Droit	n (%)	31 (37.3)	5 (55.6)	
Affected side - Gauche	n (%)	39 (47.0)	4 (44.4)	

Affected side - Bilatéral	n (%)	13 (15.7)	0 (0.0)	0,4
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	59 (84.3)	6 (66.7)	
Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	11 (15.7)	3 (33.3)	0,19
Caractère géographique - NON	n (%)	45 (54.2)	6 (66.7)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	38 (45.8)	3 (33.3)	0,73
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - NON	n (%)	69 (83.1)	8 (88.9)	
Inégalité clinique de circonférence au-dessus du genou - OUI	n (%)	14 (16.9)	1 (11.1)	1
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - NON	n (%)	75 (90.4)	8 (88.9)	
Inégalité clinique de circonférence en dessous du genou - OUI	n (%)	8 (9.6)	1 (11.1)	1
Inégalité clinique de circonférence des MI - NON	n (%)	66 (79.5)	8 (88.9)	
Inégalité clinique de circonférence des MI - OUI	n (%)	17 (20.5)	1 (11.1)	0,68

Tableau 9. Selon la présence d'une inégalité de circonférence

Variable	Paramètre	Pas d'inégalité de circonférence des membres inférieurs (n=75)	Inégalité de circonférence des membres inférieurs ≥20mm (n=21)	P Value
Age at baseline	Mean ± SD	5.8 ± 3.2	4.9 ± 2.5	
Age at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	5.2 [2.7 ; 8.9]	4 [3 ; 6.6]	0,5
Weight at baseline	Mean ± SD	22.1 ± 10.8	20.8 ± 9.5	
Weight at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	18.7 [14 ; 30]	17 [15.6 ; 23.6]	0,95
Height at baseline	Mean ± SD	113.5 ± 20.4	109 ± 17.4	
Height at baseline	Mediane [Q1 ; Q3]	108.8 [94.5 ; 133]	104 [94.5 ; 120]	0,46
Head circumference	Mean ± SD	50.9 ± 3.5	51.5 ± 2.4	

Head circumference	Mediane [Q1 ; Q3]	51 [49.5 ; 53]	51 [50 ; 52]	0,91
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mean ± SD	3.4 ± 1.2	3.8 ± 1.2	
Nombre de zones atteintes 1 à 5	Mediane [Q1 ; Q3]	3 [2 ; 4]	4 [3 ; 5]	0,19
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mean ± SD	12.4 ± 19.4	14.6 ± 15.6	
Extension en pourcentage de surface corporelle	Mediane [Q1 ; Q3]	7 [4 ; 15]	9 [6 ; 18]	0,25
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mean ± SD	12.5 ± 7.8	15.5 ± 11.4	
Extension selon topographie, score de 1 à 49	Mediane [Q1 ; Q3]	11 [6 ; 17]	12 [8 ; 16]	0,41
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mean ± SD	25.6 ± 16	31.7 ± 23.4	
Extension selon topographie, score en pourcentage	Mediane [Q1 ; Q3]	22.4 [12.2 ; 34.7]	24.5 [16.3 ; 32.7]	0,41
Sexe - HOMME	n (%)	37 (49.3)	12 (57.1)	0,62
Sexe - FEMME	n (%)	38 (50.7)	9 (42.9)	
ATCD familial d'angiome plan - NON	n (%)	66 (90.4)	18 (85.7)	
ATCD familial d'angiome plan - OUI	n (%)	7 (9.6)	3 (14.3)	0,69
ATCD familial de malformations artérioveineuses - NON	n (%)	71 (97.3)	21 (100.0)	
ATCD familial de malformations artérioveineuses - OUI	n (%)	2 (2.7)	0 (0.0)	1
Term of birth - Grande prématurité 28 à 32 SA	n (%)	1 (1.4)	0 (0.0)	
Term of birth - Prématurité de 33 à 37 SA	n (%)	14 (19.2)	2 (9.5)	
Term of birth - A terme (supérieur ou égal à 38 SA)	n (%)	58 (79.5)	19 (90.5)	0,62
Prematurite - NON	n (%)	58 (79.5)	19 (90.5)	
Prematurite - OUI	n (%)	15 (20.5)	2 (9.5)	0,34
Other associated angiomas - NON	n (%)	56 (74.7)	11 (52.4)	
Other associated angiomas - OUI	n (%)	19 (25.3)	10 (47.6)	0,06
Affected side - Droit	n (%)	28 (37.3)	10 (47.6)	
Affected side - Gauche	n (%)	38 (50.7)	6 (28.6)	
Affected side - Bilatéral	n (%)	9 (12.0)	5 (23.8)	0,13
Increased heat relative to the contralateral limb - NON	n (%)	57 (86.4)	10 (62.5)	

Increased heat relative to the contralateral limb - OUI	n (%)	9 (13.6)	6 (37.5)	0,06
Caractère géographique - NON	n (%)	42 (56.0)	10 (47.6)	
Caractère géographique - OUI	n (%)	33 (44.0)	11 (52.4)	0,62
Complications de l'aspect local - NON	n (%)	71 (94.7)	20 (95.2)	
Complications de l'aspect local - OUI	n (%)	4 (5.3)	1 (4.8)	1
Malformations veineuses - NON	n (%)	52 (69.3)	12 (57.1)	
Malformations veineuses - OUI	n (%)	23 (30.7)	9 (42.9)	0,31
Malformations lymphatiques - NON	n (%)	69 (92.0)	17 (81.0)	
Malformations lymphatiques - OUI	n (%)	6 (8.0)	4 (19.0)	0,22
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (sup ou égale à 15 mm) - NON	n (%)	70 (93.3)	18 (85.7)	
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (sup ou égale à 15 mm) - OUI	n (%)	5 (6.7)	3 (14.3)	0,37
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (sup ou égale à 2 %) - NON	n (%)	67 (89.3)	15 (71.4)	
Inégalité radiologique de longueur de membres inférieurs (sup ou égale à 2 %) - OUI	n (%)	8 (10.7)	6 (28.6)	0,07
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous- NON	n (%)	66 (89.2)	17 (94.4)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% pour tous - OUI	n (%)	8 (10.8)	1 (5.6)	0.68
Différence de débit artériel supérieur à 50% - NON	n (%)	57 (87.7)	12 (85.7)	
Différence de débit artériel supérieur à 50% - OUI	n (%)	8 (12.3)	2 (14.3)	1

5.4. Côté atteint par l'angiome et côté le plus long en mesure radiologique

5.4.1. Membres inférieurs

N=14 patients ont une inégalité de plus de 2% des membres inférieurs

Côté angiome	Côté le plus long
Droit n=6	Droit n=6
Gauche n=6	Gauche n=5, Droit n=1*
Bilatéral n=2 mais pour les deux atteintes gauche plus étendue au score du dessin topographique	Gauche n=2

*Ce patient = TO02 n'a pas de différence de débit artériel de plus de 50% (différence de 16,07%)

5.4.2. Fémur

N=89/96 patients ont une atteinte de la zone fémorale par l'angiome

N=12 patients ont une inégalité de plus de 2% des fémurs

dont 8 ayant une inégalité globale des MI et 4 ayant seulement une inégalité des fémurs

dont 12 ayant une atteinte de la zone fémorale par l'angiome

A noter que pour le patient TR30, nous n'avons que la mesure totale des MI et pas le détail par segment

Côté angiome	Côté le plus long
Droit n=7	Droit n=7
Gauche n=3	Gauche n=3, Droit n=1
Bilatéral n=2 mais pour un, l'atteinte gauche est plus étendue au score du dessin topographique (21 vs 20) pour le dernier le score Dt est plus élevé (13 vs 3)	Gauche n=2

5.4.3. Tibia

N=90/96 patients ont une atteinte de la zone tibiale par l'angiome

N=23 patients ont une inégalité de plus de 2% des tibias

dont 11 ayant une inégalité globale de MI

dont 22 ont une atteinte de la zone tibiale par l'angiome

Côté angiome	Côté le plus long
Droit n=9	Droit n=8 et Gauche n=1
Gauche n=11	Gauche n=10, Droit n=1
Bilatéral n=3	Gauche n=2 l'atteinte gauche est plus étendue au score du dessin topographique (21 vs 20, 17 vs 14) pour le dernier le score Dt est plus élevé (13 vs 3)

5.5. Côté atteint par l'angiome et côté avec le débit le plus important en cas de différence de débit artériel

5.5.1. Selon formule article Samimi et al BJD 2008

N=10 patients ont une différence de débit artériel d'au moins 50%

Côté angiome	Côté avec le débit le plus important
Droit n=6	Droit n=5 et Gauche n=1
Gauche n=4	Gauche n=4

5.5.2. Selon la formule de calcul divisé par la moyenne de débit des deux côtés

N=9 patients ont une différence de débit artériel d'au moins 50%

Côté angiome	Côté avec le débit le plus important
Droit n=5	Droit n=4 et Gauche n=1
Gauche n=4	Gauche n=3 et Droit=1

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen de la Faculté de médecine de TOURS

DURIEUX-VERDE Marine

74 pages – 3 tableaux – 4 figures

Résumé : 369 caractères 25 lignes

Contexte. Les découvertes génétiques ont permis de mieux comprendre les malformations capillaires (MCs) avec syndrome hypertrophique. Cependant, les analyses moléculaires ne sont pas encore faciles à réaliser et à interpréter.

Objectif. L'objectif principal de cette étude était d'identifier les facteurs cliniques et hémodynamiques associés à une inégalité de longueur de membre inférieur (ILMI) chez les enfants avec MCs des membres inférieurs.

Méthodes. Les données ont été obtenues à partir d'une cohorte nationale française multicentrique CONAPE, qui incluait 120 enfants âgés de 2 à 12 ans avec MC de membre inférieur. Les caractéristiques cliniques ont été recueillies de façon prospective. Les facteurs hémodynamiques ont été mesurés par un échographiste qui calculait le débit sanguin artériel (DSA) dans les deux membres inférieurs. Une différence de DSA $\geq 50\%$ a été considérée comme pertinente. Une ILMI a été définie comme un écart $\geq 2\%$ entre les deux membres calculé par le même radiologue sur radiomensurations centralisées.

Résultats. Les données de 96 enfants de la cohorte ont été analysées, 24 ne disposaient pas de données disponibles de radiomensuration. L'âge moyen était de $5,6 \pm 3,1$ années, 51,0% étaient des hommes ($n = 49$). La proportion de patients avec une ILMI était de 14,6% ($n = 14$). Cinq patients (5,2%) avaient des complications cutanées, 32 (33,3%) des anomalies veineuses, 10 (10,4%) des malformations lymphatiques. Aucune caractéristique clinique n'a été associée à une ILMI à l'exception de l'augmentation de la circonférence au dessus du genou (42,9% contre 13,4%, $p = 0,02$). Il n'y avait pas d'association significative entre complications cutanées, veineuses ou lymphatiques et ILMI. Une différence de DSA $\geq 50\%$ a été observée chez 10 patients sur les 79 analysés (12,7%); 4 de ces 10 patients avaient une ILMI, et l'augmentation de DSA a toujours été homolatérale à l'hypertrophie osseuse. L'ILMI était significativement associée à une différence de DSA $\geq 50\%$ [9,0% ($n = 6/67$) vs 33,3% ($n = 4/12$), $p = 0,04$].

Conclusions. Le flux sanguin artériel mesuré par écho-Doppler est un examen complémentaire simple, peu coûteux et non-invasif qui semble être associé à une ILMI, quand il est mis en évidence une différence $\geq 50\%$ entre les deux membres. Les modifications hémodynamiques dans les membres inférieurs atteints de MCs donnent des pistes pour mieux comprendre la pathogénie de ces derniers.

Mots clés: malformations capillaires; taches de vin; veineuses; lymphatiques; géographiques; hypertrophie

Jury :

Président : Professeur Gérard LORETTE

Membres : Professeur Annabel MARUANI

Professeur Patrick VOUREC'H

Docteur Jean-Paul CLAUDEL

Docteur Baptiste MOREL

