



Disponible en ligne sur
SciVerse ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



CLINIQUE

Lymphœdème primaire de l'enfant

Primary lymphoedema in children

M. Blein^a, L. Martin^b, G. Lorette^c, L. Vaillant^c,
F. Baulieu^d, A. Maruani^{c,*}

^a Service de pédiatrie, université François-Rabelais de Tours, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, avenue de la République, 37044 Tours cedex 9, France

^b Service de dermatologie, université LUNAM, CHU d'Angers, 4, rue Larrey, 49933 Angers cedex 9, France

^c Service de dermatologie, université François-Rabelais de Tours, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, avenue de la République, 37044 Tours cedex 9, France

^d Service de médecine nucléaire, université François-Rabelais de Tours, hôpital Trousseau, CHRU de Tours, avenue de la République, 37044 Tours cedex 9, France

Reçu le 21 mars 2012 ; accepté le 28 juin 2012

Disponible sur Internet le 15 août 2012



Introduction

Le lymphœdème (LO) de l'enfant est rare, quoique probablement très sous-estimé : environ 1/100 000 avant l'âge de 20 ans. Il est lié à une insuffisance lymphatique mécanique. Il peut être secondaire (après irradiation ou chirurgie

ganglionnaire), ou primaire (généralement par hypoplasie des vaisseaux lymphatiques), ce qui est presque toujours le cas chez l'enfant [1,2].

Physiopathologie du lymphœdème primaire

Le LO primaire de l'enfant est habituellement la conséquence d'une hypoplasie des vaisseaux lymphatiques plus

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : annabel.maruani@univ-tours.fr (A. Maruani).

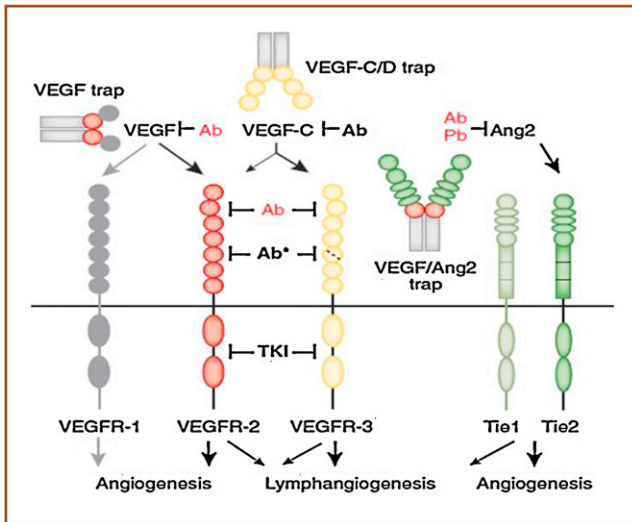


Figure 1. Schéma des voies de la lymphangiogenèse.

ou moins étendue ; même si cette anomalie est congénitale, des réseaux de suppléance peuvent retarder l'apparition du LO. Un traumatisme, même mineur (entorse de cheville, etc.) peut révéler le LO resté jusqu'alors asymptomatique. Ainsi, le LO peut être congénital ou apparaître plus tardivement. Il est dit précoce quand il apparaît avant l'âge de 35 ans. Un pic de révélation est observé à la puberté. D'autres anomalies peuvent être en cause dans certains LO, comme une dysfonction valvulaire, parfois accompagnée d'une hyperplasie lymphatique.

Le principal rôle du système lymphatique est l'élimination des protéines de haut poids moléculaire, d'agents infectieux et de cellules tumorales. En cas d'hypoplasie des vaisseaux lymphatiques, il y a une rétention des protéines de haut poids moléculaire dans le liquide interstitiel, d'où une augmentation de la pression oncotique dans ce milieu, à l'origine d'un œdème [3,4].

La cause de l'hypoplasie des vaisseaux lymphatiques n'est pas totalement élucidée, et est probablement multifactorielle. Récemment, il a été démontré dans des cas de LO primaires sporadiques et héréditaires la présence de mutations de gènes impliqués dans la lymphangiogenèse (VEGFR3, FOXC2, SOX18) (Fig. 1) [5–7].

Diagnostic

Diagnostic clinique

Le LO se caractérise par une augmentation de volume du membre atteint (généralement le pied). L'œdème, qui atteint le dos du pied, n'est pas un œdème mou, et ne prend pas ou prend peu le godet. On observe une accentuation des plis transverses des orteils et de la jonction orteils–dos du pied, ainsi qu'un effacement des reliefs anatomiques (Fig. 2 et 3). Le signe de Stemmer, considéré comme pathognomonique du LO, consiste à mettre en évidence un épaississement du pli cutané par un pincement de la peau de la face dorsale du second orteil, qui devient difficile voire impossible à plisser (Fig. 4).



Figure 2. Lymphœdème primaire (par hypoplasie des vaisseaux lymphatiques) unilatéral du pied et de la jambe droite.



Figure 3. Lymphœdème bilatéral des pieds (on note l'accroissement des plis).

Le LO primaire de l'enfant atteint généralement la partie distale d'un membre inférieur. Rarement, il peut atteindre sa partie proximale (cuisse), les organes génitaux, les membres supérieurs (Fig. 5), le visage.

Chez le nouveau-né et le nourrisson, la manifestation essentielle est un œdème du dos du pied, qui est difficile à différencier de l'aspect potelé du pied à cet âge (Fig. 6) [2].



Figure 4. Signe de Stemmer (pincement de la face dorsale du second orteil, mettant en évidence un épaississement du pli cutané).



Figure 5. Lymphœdème du dos du pied chez un nourrisson.



Figure 6. Lymphœdème de la main droite.

En pratique, dans les cas de LO discret, on attend volontiers l'acquisition de la marche pour retenir ou non ce diagnostic.

Dans une forme plus évoluée, le LO entraîne une fibrose cutanée, avec des papules fibreuses et des végétations. Cela est lié au fait que la présence de protéines et de produits de dégradation du collagène stimule l'activité des fibroblastes, responsable de la fibrose [3]. Ce stade se voit exceptionnellement chez l'enfant (Fig. 7).



Figure 7. Lymphœdème du pied évolué : épaissement cutané, apparition de petites papules hyperkératosiques.



Figure 8. Masse congénitale du dos du pied droit pouvant évoquer un lymphœdème : il s'agit ici d'une malformation lymphatique kystique, un diagnostic différentiel.

Diagnostic différentiel

Chez le nourrisson, le diagnostic différentiel du LO est essentiellement celui d'un pied potelé. Toutefois, les hamartomes et les malformations vasculaires peuvent être pris pour des LO (Fig. 8) [8]. Chez l'adolescent, les diagnostics différentiels principaux sont : le lipœdème (l'échographie cutanée haute résolution permet de faire le diagnostic différentiel [9]) ; les œdèmes vrais, quelle qu'en soit la cause (veineuse, cardiaque, rénale, hépatique).

Examens complémentaires

Le diagnostic de LO est avant tout clinique ; le recours à des examens complémentaires n'est pas systématique. La lymphoscintigraphie (LS) est l'examen de choix, car peu invasive et souvent informative [10,11]. Elle a remplacé la lymphographie radiologique. Elle est réalisable dès les premiers mois de vie. Elle consiste à injecter dans l'hypoderme, dans le premier espace interdigital des pieds et/ou des mains, habituellement après application de crème anesthésiante chez l'enfant, un colloïde technéциé (radioactivité : 1,5 MBq/kg). Le transport du colloïde radioactif est physiologique : les particules colloïdales entrent dans les vaisseaux lymphatiques et sont drainées. Les modalités d'acquisition des images scintigraphiques par une gammacamera dépendent de l'âge de l'enfant. Quand cela est possible, aussitôt après les injections, un enregistrement dynamique de l'activité des membres durant 40 minutes est réalisé ; il est suivi d'images statiques centrées, habituellement à 40 minutes et à quatre heures, et d'images du corps entier à quatre heures. La cinétique de la montée du traceur permet d'étudier le réseau lymphatique superficiel et les ganglions. En cas de LO primaire lié à une hypoplasie des vaisseaux lymphatiques, la montée du traceur est retardée ; les vaisseaux lymphatiques et/ou les ganglions sont hypoactifs ou absents (Fig. 9) [10,11]. Une acquisition

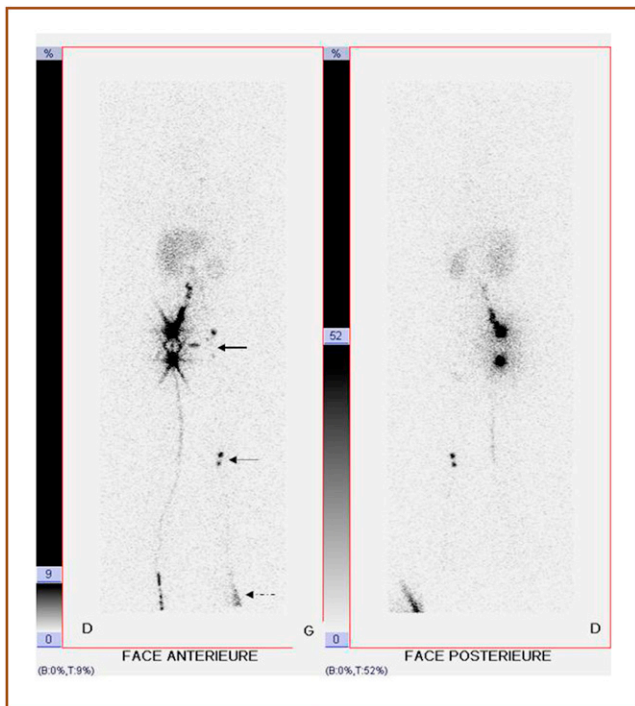


Figure 9. Lymphoscintigraphie tardive (quatre heures après injection du traceur) réalisée chez une jeune fille de 13 ans ayant un lymphœdème primaire du pied gauche révélé à l'âge de neuf ans, montrant un aspect d'hypoplasie des vaisseaux et ganglions lymphatiques partiellement compensée par une anastomose fonctionnelle anormale avec le réseau lymphatique profond ; à gauche : hypofixation du vaisseau lymphatique et des ganglions ilio-inguinaux, activité ganglionnaire poplitée ; à droite : vaisseau lymphatique et ganglions ilio-inguinaux d'aspect sensiblement normal ; ← : ganglions ilio-inguinaux hypofixants ; ← : ganglions poplités ; ←- : ébauche de vaisseau lymphatique.

scintigraphique en coupes associée à des coupes tomodesintométriques (LS «hybride») peut être proposée dans des situations particulières.

Classification des lymphœdèmes primaires

De nombreuses classifications des LO existent [12]. De façon simple, les LO peuvent être classés en LO isolés, LO associé à un syndrome malformatif, LO héréditaires sans malformations associées [3,13].

Lymphœdème isolés

Ils sont le plus souvent sporadiques, mais il est nécessaire de faire toujours un arbre généalogique pour rechercher une forme héréditaire, surtout en cas d'atteinte diffuse, car la pénétrance est très variable.

Lymphœdème avec syndrome malformatif

Le Tableau 1 énonce différents syndromes malformatifs associant un LO [2,3,14–17]. Les Fig. 10 et 11 illustrent certains cas. En plus de ces syndromes, certains LO héréditaires peuvent être associés à des déficits immunitaires cellulaires, tels que : le syndrome WILD (LO précoce,



Figure 10. a et b : syndrome des ongles jaunes.

généralisé, associé à une dysplasie anogénitale et à des pseudo-épidermodysplasies verruciformes [Fig. 12]); le syndrome LO-dysplasie ectodermique (LO inconstant, associé à une an-, hypo- ou eu-hidrose et à d'autres anomalies ectodermiques); le syndrome d'Emberger (LO des membres inférieurs et des organes génitaux, surdité, verrues profuses, sur-risque de développer une leucémie aiguë myéloïde).

Lymphœdème héréditaires sans malformations associées

Ces LO représentent environ 10% des LO de l'enfant et de l'adolescent [1]. Ils sont plus fréquents chez la fille. Des mutations génétiques ont été identifiées pour certains, une même mutation pouvant correspondre à des phénotypes divers.



Figure 11. Distichiasis (double rangée de cils, chez un adulte).

Tableau 1 Principaux syndromes malformatifs associant un lymphœdème primaire.

Syndrome	Particularités du lymphœdème	Principales malformations associées	Anomalies génétiques mises en évidence
de Turner	Atteinte fréquente des 4 membres ; précoce, inconstant et parfois transitoire, avec rechute possible à la puberté	Petite taille, aménorrhée primaire, malformations cardiaques, dysmorphie faciale, <i>pterygium colli</i> , hygroma kystique, nævus	Absence ou défaut structural d'un chromosome X
de Noonan (OMIM 153950)	Congénital, acral, mais inconstant et régressif	Retard de croissance, dysmorphie faciale, <i>pterygium colli</i> , cheveux incoiffables, ulérythème ophryogène, malformations cardiaques, pulmonaires, génitales, osseuses	Anomalie gain de fonction du gène <i>PTPN11</i> , largement impliqué au cours du développement (voie des MAP kinases)
LO et cholestase (OMIM 214900)	Précoce, parfois massif	Cholestase, cirrhose	
LO-distichiasis (OMIM 153400) LO et ptose palpébrale (OMIM 153000)	Pubertaire	Double rangée de cils, ectropion, ptose palpébrale	Mutations dans le gène <i>FOXC2</i>
Des ongles jaunes	Souvent discret, limité aux chevilles, congénital ou précoce	Ongles dystrophiques et de coloration jaune, parfois verte, signes respiratoires (rares)	Mutations dans le gène <i>FOXC2</i>
LO et lymphangiectasies (OMIM 235510)	Généralisé	Retard mental, dysmorphie faciale, lymphangiectasies intestinales avec perte protidique, malformations cardiovasculaires	Mutations dans le gène <i>CCBE1</i> , impliqué dans la migration des lymphangioblastes
LO-hypotrichose-télangiectasies (OMIM 607823)	Parfois anasarque	Alopécie, cils et sourcils rares, télangiectasies acrales	Mutation dans le gène <i>SOX18</i>
de Klippel-Trenaunay		Angiome plan de membre, anomalies veineuses, inégalité de longueur de membres	
LO-atrésie des choanes (OMIM 608911)		Atrésie des choanes	

LO : lymphœdème.

Maladie de Milroy (lymphœdème héréditaire de type 1, OMIM 153100)

Le LO est congénital, limité aux membres inférieurs, et est rarement associé à d'autres anomalies (varices, hydrocèle, épanchement séreux, dystrophie unguéale). Il est de transmission autosomique dominante, à pénétrance incomplète. La mutation qui a été mise en évidence est dans *FLT4*, qui code pour *VEGFR3*, induisant une hypoplasie ou une aplasie des vaisseaux lymphatiques [18,19].

Maladie de Meige (lymphœdème héréditaire de type 2, OMIM 153200)

Le LO apparaît en période pubertaire et est parfois sévère. D'autres anomalies sont rarement associées (entropion, fente platine, œdème facial, épanchement séreux, œdème

laryngé). La transmission est aussi autosomique dominante ; la mutation mise en évidence est dans *FOXC2*, qui code pour un facteur de transcription assez ubiquitaire (régulation du métabolisme adipocytaire) [20].

Évolution et complications

Dans de rares cas, le LO du nouveau-né ou du nourrisson disparaît spontanément. C'est principalement le cas au cours de syndromes tels que les syndromes de Turner et de Noonan [14,15]. Dans la plupart des cas, l'évolution d'un LO est l'aggravation progressive : augmentation de volume, fibrose cutanée, épaissement cutané, papules hyperkératosiques, papillomatose. L'aggravation progressive habituelle permet de différencier quatre stades évolutifs cliniques du



Figure 12. a et b: probable syndrome WILD (lymphoœdème et verrues).

LO (Tableau 2) [3,21]. Le stade de gravité est corrélé à la gêne fonctionnelle liée au LO, due à la sensation de jambe lourde et au retentissement sur la mobilité.

L'évolution du LO peut être marquée par des complications infectieuses (érysipèles), qui peuvent l'aggraver secondairement et qu'il faut prévenir [22,23].

Prise en charge thérapeutique des lymphoœdèmes primaires

Le traitement repose à la fois sur la kinésithérapie par drainages lymphatiques manuels et sur les bandages [2,24–26].

Les drainages lymphatiques manuels doivent être faits par un kinésithérapeute formé à la technique de Leduc et Földi. Elle consiste à procéder à des manœuvres d'appel (pompage sur les aires ganglionnaires sus-claviculaires, axillaires et inguinales), suivies de massages de pression très

faible sur le membre. La technique doit être totalement indolore. Les séances doivent être faites manuellement, doivent durer au minimum 20 minutes, avec une fréquence de une à quatre fois par semaine, en fonction de la sévérité du LO, de la disponibilité des parents et de l'accès à ces soins [25,26].

Les bandages sont un élément essentiel de la physiothérapie décongestive et sont destinés à réduire le volume du LO. Il s'agit d'appliquer, sans les serrer, des bandes peu élastiques (à étirement court, contrairement aux bandes de contention pour l'insuffisance veineuse) [25,26]. Chez l'enfant, un bas ou un manchon fait sur mesure et peu serré doit être fabriqué et changé régulièrement, en cas d'usure ou en fonction de la croissance de l'enfant. Le bas peut être retiré la nuit et remis le matin. En fonction de l'âge et de la difficulté de l'enfant à accepter ce bandage, il peut être appliqué le week-end seulement ou durant la semaine à l'exception du week-end, l'idéal étant d'aboutir à une utilisation quotidienne du bandage.

Ces traitements doivent être commencés précocement, éventuellement après l'acquisition de la marche (à l'âge de deux ans par exemple, en cas de LO congénital). L'objectif est de limiter la gêne fonctionnelle, de réduire le volume du LO et de freiner l'évolution du LO vers un stade de gravité supérieur.

À ces traitements du LO doivent être associés les soins cutanés visant à prévenir les épisodes infectieux : désinfection de toute plaie, recherche et traitement d'une mycose interdigitale.

La chirurgie (création d'anastomoses veino-lymphatiques en particulier) est à réserver à des cas particuliers. Des auto-greffes ganglionnaires sont aussi parfois pratiquées, mais il y a peu de recul sur la sécurité de cet acte ; un cas exceptionnel de lymphangiosarcome a été observé sur une zone d'auto-greffe chez une patiente de 21 ans atteinte de LO congénital unilatéral qui en est décédée (Samimi et al., en cours de publication). Pour le futur, les perspectives thérapeutiques des LO pourraient être les thérapies ciblées (anticorps spécifiques, inhibiteurs de la tyrosine kinases) [27].

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Références

- [1] Smeltzer DM, Stickler GB, Schirger A. Primary lymphedema in children and adolescents: a follow-up study and review. *Pediatrics* 1985;76:206–18.
- [2] Lorette G, Vaillant L, Baulieu F. Lymphoœdèmes de l'enfant. *Ann Dermatol Venerol* 2001;128:674–6.
- [3] Vaillant L, Tauveron V. Lymphoœdèmes primaires des membres. *Presse Med* 2010;39:1279–86.
- [4] Alitalo K. The lymphatic vasculature in disease. *Nat Med* 2011;17:1371–80 [doi: 10.1038/nm.2545].
- [5] Ghalamkarpour A, Debauche C, Haan E, Van Regemorter N, Sznajder Y, Thomas D, et al. Sporadic in utero generalized edema caused by mutations in the lymphangiogenic genes *VEGFR3* and *FOXC2*. *J Pediatr* 2009;155:90–3.

Stade 0	Atteinte infraclinique
Stade 1	Lymphoœdème régressif à l'élévation du membre
Stade 2A	Lymphoœdème non régressif, amélioré par le repos au lit
Stade 2B	Lymphoœdème non régressif, non amélioré par le repos au lit
Stade 3	Éléphantiasis

- [6] Ghalamkarpour A, Holnthoner W, Saharinen P, Boon LM, Mulliken JB, Alitalo K, et al. Recessive primary congenital lymphoedema caused by a VEGFR3 mutation. *J Med Genet* 2009;46:399–404.
- [7] Ghalamkarpour A, Morlot S, Raas-Rothschild A, Utkus A, Mulliken JB, Boon LM, et al. Hereditary lymphedema type I associated with VEGFR3 mutation: the first de novo case and atypical presentations. *Clin Genet* 2006;70:330–5.
- [8] Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Alomari AI, Grant FD, Greene AK. Differential diagnosis of lower extremity enlargement in pediatric patients referred with a diagnosis of lymphedema. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:1571–81.
- [9] Naouri M, Samimi M, Atlan M, Perrodeau E, Vallin C, Zakine G, et al. High-resolution cutaneous ultrasonography to differentiate lipoedema from lymphoedema. *Br J Dermatol* 2010;163:296–301.
- [10] Baulieu F, Vaillant L, Baulieu JL, Trico P, Fassio E, Lorette G, et al. La lymphoscintigraphie du lymphœdème primaire chez les enfants. *Eur J Lymphology* 1997;6:58–63.
- [11] Baulieu F, Lorette G, Baulieu JL, Vaillant L. Exploration lymphoscintigraphique dans la maladie lymphatique des membres. *Presse Med* 2010;39:1292–304.
- [12] Connell F, Brice G, Jeffery S, Keeley V, Mortimer P, Mansour S. A new classification system for primary lymphatic dysplasias based on phenotype. *Clin Genet* 2010;77:438–52.
- [13] Browse NL, Stewart G. Lymphoedema: pathophysiology and classification. *J Cardiovasc Surg* 1985;26:91–106.
- [14] Lowenstein EJ, Kim KH, Glick SA. Turner's syndrome in dermatology. *J Am Acad Dermatol* 2004;50:767–76.
- [15] Tartaglia M, Gelb BD, Zenker M. Noonan syndrome and clinically related disorders. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2011;25:161–79.
- [16] Maari C, Frieden IJ. Klippel-Trénaunay syndrome: the importance of "geographic stains" in identifying lymphatic disease and risk of complications. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:391–8.
- [17] http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_List.php?lng=FR&TAG=L.
- [18] Carver C, Brice G, Mansour S, Ostergaard P, Mortimer P, Jeffery S. Lymphoedema consortium. Three children with Milroy disease and de novo mutations in VEGFR3. *Clin Genet* 2007;71:187–9.
- [19] Kitsiou-Tzeli S, Vrettou C, Leze E, Makrythanasis P, Kanavakis E, Willems P. Milroy's primary congenital lymphedema in a male infant and review of the literature. *In Vivo* 2010;24:309–14.
- [20] Rezaie T, Ghoroghchian R, Bell R, Brice G, Hasan A, Burmand K, et al. Primary non-syndromic lymphoedema (Meige disease) is not caused by mutations in FOXC2. *Eur J Hum Genet* 2008;16:300–4.
- [21] Casley-Smith JR. Alterations of untreated lymphedema and its grades over time. *Lymphology* 1995;28:174–85.
- [22] Vaillant L, Gironet N. Complications infectieuses des lymphoedèmes. *Rev Med Interne* 2002;23:403s–7s.
- [23] Dupuy A, Benchikhi H, Roujeau JC, Bernard P, Vaillant L, Chosidow O, et al. Risk factors for erysipelas of the leg (cellulitis): case-control study. *BMJ* 1999;318:1591–4.
- [24] Schook CC, Mulliken JB, Fishman SJ, Grant FD, Zurakowski D, Greene AK. Primary lymphedema: clinical features and management in 138 pediatric patients. *Plast Reconstr Surg* 2011;127:2419–31.
- [25] Vignes S. La kinésithérapie dans le traitement des lymphoedèmes des membres. *Ann Dermatol Venereol* 2005;132:185–7.
- [26] Vignes S. Prise en charge des lymphoedèmes des membres. *Rev Med Interne* 2012 [Epub ahead of print].
- [27] Hwang JH, Kim IG, Lee JY, Piao S, Lee DS, Lee TS, et al. Therapeutic lymphangiogenesis using stem cell and VEGF-C hydrogel. *Biomaterials* 2011;32:4415–23.