

# Les lymphœdèmes constitutionnels primaires ou syndromiques

Isabelle QUÉRÉ\*, Marlène COUPÉ\*,  
Maryvonne EVRARD-BRAS\*,  
Virginie SOULIER-SOTTO\*

“ L'identification des gènes à l'origine de malformations permet actuellement de grands progrès dans la connaissance du système lymphatique ”

## Historique des lymphœdèmes familiaux ou héréditaires

Les premières descriptions de la forme familiale du lymphœdème datent de la fin du 19<sup>e</sup> siècle. Outre le caractère familial, ces auteurs [1, 2] sont les premiers à individualiser le lymphœdème comme une entité clinique distincte des autres formes d'œdème.

C'est en 1891 que Nonne, et un an plus tard Milroy, décrivent les premiers cas de lymphœdèmes congénitaux familiaux [1].

Milroy est un médecin d'Omaha aux États-Unis. Un pasteur de 31 ans vient le voir en consultation afin de souscrire une assurance-vie en août 1891. Il souffre d'une "enflure" congénitale des deux jambes qui, hormis la gêne esthétique, ne lui cause aucune complication.

Ce pasteur appartient à une famille dont toute l'histoire maternelle, a été consignée dans un livre depuis 250

ans. Il est ainsi possible de dater l'apparition de cette enflure dans la famille en 1768, à la naissance de Benjamin W. Cet enfant présente un œdème congénital du pied et de la jambe.

Au-delà de l'ascendance directe, une tante maternelle, Olive S., présente des symptômes similaires. Benjamin W. n'a qu'un enfant, Joseph W., dont les deux jambes sont atteintes à la naissance. Il se marie deux fois, donnant naissance, à la troisième génération, à 9 enfants dont 5 sont porteurs de la même malformation congénitale uni ou bilatérale.

Au total, en 6 générations, 22 personnes sur 97 ont été atteintes. Ils présentent tous un œdème congénital peu évolutif de la partie distale de la jambe à l'exception de l'un d'entre eux qui développe un œdème identique post-pubertaire et d'un autre qui développe en plus un lymphœdème génital.

Six ans plus tard, dans le numéro du 14 décembre 1898 de la Presse Médicale, Henry Meige [2] décrit une

## MOTS CLÉS

- Cellule endothéliale
- Embryogenèse
- Lymphatique
- Lymphœdème
- Syndrome malformatif
- VEGF-C
- VEGFR-3



\* Service de médecine interne et maladies vasculaires Hôpital Saint-Éloi, Montpellier (34)



▲ Figure 1

famille au sein de laquelle, en 3 générations, 8 personnes développent un œdème de la partie distale de la jambe au moment de la puberté. *"[...] On est donc autorisé à admettre qu'il existe une affection œdémateuse héréditaire et familiale, capable d'envahir progressivement de bas en haut les membres inférieurs, tantôt seul, tantôt les deux à la fois, s'arrêtant au genou ou à la racine de la cuisse, affection indolore, apyrétique, chronique et permanente, qui n'entraîne aucun trouble de la santé générale et peut même persister jusqu'à un âge avancé."* Il précise ailleurs que cet œdème pubertaire touche toutes les générations avec une expression variable (fig. 1).

Henry Meige est médecin à la Salpêtrière, spécialiste des maladies neurologiques. Il différencie cette forme d'œdème héréditaire des œdèmes dits "neuropathiques ou hystériques" et "angioneurotiques".

Les hypothèses physiopathologiques qu'il énonce dessinent précisément le cadre de la conception actuelle du lymphœdème primaire. *"Mais l'on reconnaîtra volontiers que cette affection œdémateuse peut être considérée comme un accident dystrophique de l'évolution, et de ce fait mériterait de*



Figure 2 ▲

*prendre place dans la catégorie des troubles du développement.*

*"[...] De même que le système osseux ou le musculaire, le système vasculo-conjonctif est capable de dystrophie. Aussi bien, sans vouloir faire rentrer l'affection en question dans le cadre trop élastique des monstruosité, est-il du moins permis de la considérer comme une anomalie du système vasculo-conjonctif des membres inférieurs – conséquence d'une altération congénitale des centres trophiques qui président au développement de ce système – ou, si l'on préfère, comme une variété de trophonévrose à laquelle conviendrait assez bien le terme de trophœdème.*

*Quant au caractère familial, il s'accorde parfaitement avec cette façon de voir, l'hérédité n'est-elle pas de notoriété courante lors des anomalies du développement.*

*Ces remarques justifient la dénomination de dystrophie œdémateuse héréditaire dont trophœdème héréditaire serait une abréviation synonyme."*

*ditaire dont trophœdème héréditaire serait une abréviation synonyme."*

Ces descriptions de Milroy et de Meige sont à l'origine de la classification clinique des lymphœdèmes familiaux et sporadiques. Elle est basée sur la localisation du lymphœdème, le moment de son apparition, le caractère familial ou sporadique et l'existence éventuelle d'un syndrome malformatif.

### La présentation clinique des lymphœdèmes héréditaires non syndromiques

Dans les premiers jours de vie, le diagnostic d'un lymphœdème congénital est extrêmement difficile [3]. L'aspect évoque souvent plus une hypertrophie globale d'un membre.

Le lymphœdème touche souvent les membres inférieurs, uni ou bilatéral

réalisant alors le lymphœdème congénital de Milroy.

Plus rarement, il intéresse les membres supérieurs, la face ou les organes génitaux ou l'hémicorps. Ses caractéristiques vont se modifier avec l'âge.

La consistance du lymphœdème congénital est élastique et ne prend pas le godet jusqu'à la puberté, il prend ensuite les caractéristiques du lymphœdème adulte. La fibrose durcit le derme en particulier au niveau des orteils (signe de Kaposi-Stemmer).

Plus tard, il apparaît une différenciation lipœdémateuse réalisant un tableau de lipodermatosclérose. La peau est modifiée par une sclérose du derme responsable d'un épaissement des sillons transversaux cutanés. Elle est le siège d'une hyperkératose, d'une papillomatose parfois noirâtre ou d'ulcérations au fond des plis.

Les infections cutanées bactériennes et fongiques cutanées et sous-cutanées sont responsables d'aggravation du lymphœdème.

Certains lymphœdèmes congénitaux vont disparaître en quelques mois après la naissance.

Lorsque le lymphœdème n'est pas congénital, il apparaît dans l'enfance ou autour de la puberté. C'est le lymphœdème dit de Meige, qu'il soit sporadique ou familial. Il apparaît communément aux chevilles, d'abord intermittent, puis permanent et favorisé par des traumatismes locaux (fig. 2).

Son extension est très variable selon les individus, localisé aux régions sous-gonales en général, il peut rester aller d'un simple œdème de cheville jusqu'à un œdème monstrueux. Il peut s'améliorer au moment de la puberté.

## Le mode de transmission des lymphœdèmes familiaux

Le mode de transmission du lymphœdème congénital ou de l'adolescence a été bien décrit, que ce soit par Milroy ou Meige, comme un lymphœdème de transmission autosomique dominante à pénétrance variable. Dans cette forme familiale, la répartition est égale entre les deux sexes.

La forme sporadique du lymphœdème de Meige, précoce et tardive, touche trois fois plus les femmes que les hommes.

En 1985, Dale [4] précise que 35 % des 312 patients vus à l'hôpital Saint-Thomas à Londres entre 1965 et 1980 pour un lymphœdème primaire apparu avant l'âge de 36 ans, ont une histoire familiale de lymphœdème.

Dans la série de Kinmonth, en 1957, au sein du même hôpital, la prévalence des formes familiales était estimée à 17 % [5]. Le recrutement concernait les formes dites primaires ou idiopathiques quelque soit l'âge. La pénétrance est estimée à 50 %.

L'incidence du lymphœdème est estimée à 1/6000 naissances dans la région londonienne. En réalité, bien que de nombreux lymphœdèmes primaires (5 à 35 % selon les séries) puissent être hérités d'un ancêtre commun atteint, l'immense majorité des lymphœdèmes non syndromiques sont sporadiques.

Dans bien des cas, il est difficile de savoir si le mode de transmission est autosomique dominant à pénétrance variable, s'il s'agit de nouvelles mutations, d'un mode de transmission autosomique récessif ou d'un lymphœdème acquis.

La prépondérance du mode de transmission autosomique dominant à forte

pénétrance constatée dans les travaux génétiques ne reflète probablement qu'un biais de sélection des familles les plus "utiles" à la localisation de gènes candidats. Il ne peut en aucun cas être pris comme un résultat, si ce n'est que les localisations ainsi identifiées ne s'apparentent qu'à ces types de lymphœdèmes familiaux particuliers.

## Les lymphœdèmes associés à des tableaux malformatifs complexes

La malformation lymphatique la plus fréquente chez l'enfant est le lymphangiome kystique. Les lymphœdèmes primaires sont rares, isolés ou associés à des syndromes malformatifs complexes.

Le phénotype clinique des patients partage certaines caractéristiques cliniques comme le *pterygium coli* (excès de peau de la base du cou donnant un aspect palmé), ou l'*épicanthus* (membrane perpendiculaire interne de l'œil) qui sont la trace d'un lymphangiome kystique cervico-dorsal ou d'un œdème intra-utérin.

Enfin, les dysplasies lymphatiques ou lymphangiectasies d'organe s'expriment souvent au niveau pulmonaire ou digestif. L'insuffisance lymphatique peut se traduire par une pleurésie ou une ascite chyleuse.

Au niveau digestif, les lymphangiectasies de la paroi digestive sont connues sous le nom de lymphangiectasie primitive de Waldman. Elle réalise une entéropathie exsudative indolore avec ou sans diarrhée. La fuite protéique prédomine sur les petites molécules (albumine, IgG) alors que les IgM et alpha2macroglobuline est peu modifiée. Il s'y associe une malabsorption des graisses à chaîne longue normalement drainées par la lymphatique et une

# Les lymphœdèmes constitutionnels primaires ou syndromiques

	OMIM	Période de survenue du lymphœdème	Mode de transmission	Malformations lymphatiques associées	Mécanismes du lymphœdème
<b>Lymphœdèmes isolés</b>					
• Nonne-Milroy	153 100	Congénital dominant, PI	Autosomique	0	Hypoplasie distale
• Meige	153 200	Puberté dominant, PI	Autosomique	0	Hypoplasie distale
<b>Syndromes malformatifs héréditaires</b>					
• Syndrome de Falls-Kertesz (Sd. lymphœdème-distichiasis)	153 400	Enfance et puberté	Autosomique dominant	0	Hyperplasie lymphatique
• Syndrome de Noonan		Congénital, enfance	Autosomique dominant ou sporadique	Lymphangiectasies intestinales pulmonaires, testiculaires, Hydrops foetal	
• Syndrome de Samman-White		Enfance, puberté jeune adulte	Autosomique dominant, PI	0	
• Syndrome de Sharp-Aagenaes	214 900	Congénital, enfance	Autosomique récessif	Lymphangiectasies hépatiques	Hypoplasie distale
• Syndrome de Hennekam	235 510	Congénital	Autosomique récessif	Lymphangiectasies intestinales	
• Syndrome de Njolstad's		Congénital	Autosomique récessif	Lymphangiectasies pulmonaires Hydrops foetal Pleurésie chyleuse	Hypoplasie distale
• <i>Incontinentia pigmenti</i> (OL-EDA-IS sd)	308 300	Congénital	Autosomique dominant	Malformations lymphangiomateuses	Oblitération lymphatique
• Microcéphalie-lymphœdema Dysplasie chorioretinienne	152 950		Autosomique dominant	0	
• Sd. des ongles jaunes	153 300	Congénital ou tardif	Autosomique dominant ou sporadique	Pleurésies chyleuses Hydrops foetal Ascites chyleuses	Mégalymphatiques, Hypoplasie
• Syndrome lymphœdème-hypoTPH		Congénital	?	0	?
• Neurofibromatose de Recklinghausen-Noonan ou syndrome de Watson			Autosomique dominant	0	
• <i>Lymphœdema-pes cavus</i>			Autosomique dominant ou sporadique		Hypoplasie
• Hypotrichose – Téliangiectasie – Lymphœdème			Dominant et récessif	0	

▲ **Tableau 1**

Malformations associées	Incidence	Localisation	Gène
0	1/6000		
0	< 5 % génétique		
Distichiasis, ptosis, kystes extra-duraux, anomalies cardiaques et vertébrales, ptérygium coli, micrognathie et fente labio-palatine	1/100 000	16q24.3	FOXC2 (MFH-1)
Turner-like syndrome	1/2 000	12q	PTPN11
Dystrophies unguéales	5 % de formes génétiques		
Cholestase néonatale, cirrhose du foie	Norvège	15q	
Dysmorphie faciale, retard mental, hypertélorisme, repli épicanthique	Rare		
Dysmorphie faciale, retard mental	Rare		
Ostéopétrose, dysplasie anhydre, déficit immunitaire			NEMO gene
Microcéphalie, dysplasie chorioretinienne			
Ongles jaunes, bronchites et sinusites chroniques			FOXC2 related ?
Hypoparathyroïde, néphropathie prolapsus mitral, nanisme			
Taches café au lait, neuro-fibromes, petite taille, macrocéphalie, anomalies des yeux et oreilles	1/3 000		Chromosome 17
<i>pes cavus</i>	?		
Hypotrichose – Télangiectasies	3 familles décrites		20q13 (gène SOX 18)

lymphopénie. Le tableau biologique associe hypoalbuminémie, hypogammaglobulinémie avec diminution des IgG, lymphopénie, augmentation de la clairance de alpha1-antitrypsine, hypocholestérolémie, hypocalcémie totale. La stéatorrhée est inconstante.

L'entéroscanner permet le plus souvent de visualiser un œdème diffus des parois digestives.

Certaines anomalies caryotypiques sont responsables de syndromes dysmorphiques associées à un lymphœdème (tableau 1) [6]. Le lymphœdème y est rare et les malformations lymphatiques kystiques beaucoup plus fréquentes.

De même, le lymphœdème peut être associé à des syndromes malformatifs vasculaires plus ou moins complexes, de l'angiome plan aux syndromes complexes de Klippel-Trenaunay ou de Parkes Weber. Ils sont alors généralement modérés. Les lymphangiomes kystiques y sont également plus fréquents, superficiels ou profonds, symptomatiques ou non (tableau 1).

D'autres syndromes malformatifs non chromosomiques associent à divers degrés lymphœdème (tableau 1) [7, 8, 9] ou lymphangiome (syndrome de Protée, gigantisme de type Bannayan, l'hémangiomatose dyschondroplasique de Maffucci).

Au sein de la vingtaine de lymphœdèmes syndromiques, certains sont plus connus. Le syndrome lymphœdème-distichiasis (fig. 3) est transmis sur le mode autosomique dominant. Il est rare (1/100 000). Il associe au lymphœdème des anomalies oculaires (distichiasis (double rangée de cils), ptosis), *pterygium coli*, kystes extra-duraux, micrognathie, palais ogival, cyphose et fusion des vertèbres, ichtyose, persistance du canal artériel et troubles de la conduction.

## Les lymphœdèmes constitutionnels primaires ou syndromiques



▲ Figure 3



▲ Figure 4

Le syndrome de Noonan est beaucoup plus fréquent (1/2 000). Il réalise un tableau clinique Turner-like. La transmission est autosomique récessive. Les sujets sont petits, retard mental, dysmorphie faciale (oreilles rondes et implantées bas, cheveux bas sur la nuque, pommettes saillantes, hypertélorisme, épicanthus, sourcils clairsemés, palais ogival, cheveux laineux, face de chérubin avec de joues rebondies), *pterygium coli*, malformations cardio-vasculaires (fistule artérioveineuse, cardiopathie congénitale (sténose artère pulmonaire)), fusion vertébrale (fig. 4).

### Physiopathologie des lymphœdèmes primaires non syndromiques

Bien que le lymphœdème primaire ait été identifié et décrit au 19<sup>e</sup> siècle, la compréhension des mécanismes physiopathologiques resteront longtemps limités aux apports de Kinmonth [5] en 1957.

Il réalise des explorations morphologiques en utilisant le lymphographie directe après repérage par un test au bleu des collecteurs lymphatiques. Il décrit différentes anomalies lymphatiques lymphographiques associées aux lymphœdèmes primaires.

Il constate soit une absence de vaisseaux lymphatiques (aplasie) dans les formes sévères de lymphœdème congénital, soit une réduction de leur nombre (hypoplasie) dans la majorité des lymphœdèmes de l'adolescence et de l'adulte jeune, soit une augmentation du nombre des vaisseaux lymphatiques qui sont dilatés (hyperplasie) surtout dans les formes congénitales associées à d'autres malformations vasculaires ou au syndrome distichiasis-lymphœdème [10].

Ces descriptions lymphographiques ont un intérêt physiopathologique indéniable. Elles sont à l'origine de nombreuses classifications clinico-morphologiques.

### Évolution des connaissances sur l'embryogenèse du système lymphatique

L'embryogenèse du système vasculaire comporte deux mécanismes essentiels [11].

Le premier, dit de "vasculogénèse", est un processus de formation des vais-

seaux primitifs indifférenciés à partir de cellules du mésoderme splanchnopleural, au contact de l'entoblaste ou intestin primitif. Des îlots endothéliaux primitifs, les angioblastes ou hémangioblastes quand ils donnent également naissance aux cellules sanguines au cours de l'hématopoïèse embryonnaire, se différencient et prolifèrent au sein du mésoderme entoblastique. Ils s'organisent en cordon, puis se creusent d'une lumière et réalisent un tube vasculaire.

Le second est un mécanisme d'angiogénèse tel qu'on le connaît chez l'adulte. Le tube vasculaire primitif s'allonge et se ramifie. Le réseau vasculaire s'étend et se connecte ensuite par évagination à partir de l'aorte dorsale et des veines cardinales en particulier [12, 13].

Ces deux mécanismes de vasculogénèse et d'angiogénèse embryonnaire ont une régulation paracrine, faisant intervenir de nombreux facteurs de croissance.

Parmi ces acteurs moléculaires de la différenciation et du développement vasculaire, la famille du VEGF et de ses récepteurs joue un rôle essentiel [14]. Cette famille est composée de 5 ligands (VEGF-A, B, C, D, E), du *Placental growth factor* (PlGF) et de 3 récepteurs (VEGFR-1 ou Flt-1, VEGFR-2 ou KDR et le VEGFR-3 ou flt4).

Les modèles murins de modulation de l'expression génique (souris Knock-out ou d'hyperexpression génique), les techniques de greffes tissulaires embryonnaires chez l'oiseau ainsi que par les techniques d'hybridation *in situ* des ARNm ou d'immuno-marquage ont permis de préciser le rôle de ces facteurs dont la régulation embryonnaire temporelle et spatiale est déterminante pour la mise en place du système vasculaire.

En un mot, en terme moléculaire, on peut considérer que la mise en place du système lymphatique est induite par le VEGF-C et médiée par son récepteur, le VEGFR-3 ou flt4 après la mise en place du système artériel et veineux.

### Rôle du récepteur 3 du VEGF (VEGFR-3)

Le VEGFR-3 est nécessaire à la mise en place initiale du système cardiovasculaire. En effet, la souris VEGFR-3 KO meurt 10,5 jours après sa conception [15]. La vasculogénèse et l'angiogénèse sont anormales, les vaisseaux sont hypoplasiques, leur structure anarchique avec de toutes petites lumières. Il n'y a pas de tissu lymphatique.

L'expression de ce récepteur chez l'embryon varie dans le temps [16]. À 8,5 jours post-conception, il est exprimé dans les angioblastes du mésenchyme entoblastique céphalique et sur l'endothélium des veines, alors qu'il est absent de l'endocardium et de l'aorte dorsale. À partir de 14 jours post-conception, l'expression disparaît totalement des artères, puis des veines et est strictement restreinte aux lymphatiques.

Cette expression spatiale et temporelle du VEGFR-3 au cours du développement embryonnaire murin accrédite l'hypothèse du développement lymphatique énoncé en 1909 par Florence Rena Sabin [12]. Elle proposait une théorie selon laquelle les collecteurs dériveraient de sacs lymphatiques primordiaux par évagination des veines cardinales antérieures jugulaires, des veines mésonéphro-niques et des veines dorsomédiales.

Après confluence, l'organisation se serait faite en réseau, avec une évolution centrifuge, tout en restant étroitement lié au développement des veines.

Chez l'adulte, l'expression de VEGFR-3 est restreinte à l'endothélium lymphatique, aux endothéliums fenestrés et aux tissus cancéreux comme le sarcome de Kaposi et le cancer du sein [17, 18]. En fait, le VEGFR-3 lie deux ligands, les VEGF-C et D et un autre récepteur le VEGFR-2 a comme le VEGFR-3 des capacités de lymphangiogénèse.

Pendant le développement embryonnaire, le VEGF-C est fortement exprimé dans les cellules mésodermiques adjacentes à l'endothélium exprimant le VEGFR-3. *In vitro*, c'est un facteur essentiellement lymphangiogénique.

Enfin, hyperexprimé chez la souris, il génère une hypertrophie des vaisseaux lymphatiques dermiques [19].

### Autres facteurs lymphangiogéniques

D'autres facteurs de croissance jouent un rôle spécifique dans la mise en place et la régulation du système lymphatique et n'ont aucun rôle au niveau du système artériel et veineux.

Prox1 est un gène homeobox. La souris Prox1 Knock-out a un système cardiovasculaire normal mais la lymphangiogénèse est totalement absente [20]. De même, la podoplanine est une protéine membranaire spécifiquement colocalisée avec le récepteur VEGFR-3 sur l'endothélium lymphatique [21].

L'angiopoïétine-2 joue également un rôle dans le développement lymphatique. La souris Angiopoïétine-2 Knock-out développe un lymphœdème des pattes, une ascite chyleuse et des lymphangiectasies intestinales [22]. Les systèmes vasculaires sanguins et lymphatiques emploient donc, au moins partiellement, des systèmes de régulation distincts et spécifiques après leur mise en place initiale.

### Régulation de la perméabilité endothéliale

Au-delà de l'embryogénèse du système lymphatique, ces mêmes molécules assurent la régulation de la perméabilité endothéliale. Au-delà de l'organogénèse, tout dysfonctionnement de cette régulation pourrait, être à l'origine de lymphœdèmes primaires ou secondaires.

Plusieurs études suggèrent que la perméabilité de l'endothélium est spécifiquement médiée via le VEGFR-2 [23]. L'angiopoïétine-1, ligand de Tie-2 (récepteur tyrosine kinase de l'endothélium vasculaire, maturation) antagonise cet effet et a donc un effet anti-œdémateux [24].

### Identification des gènes responsables de lymphœdème héréditaire

Si au début du siècle, Milroy décrit le lymphœdème primaire héréditaire à transmission autosomique dominante et si Florence Sabin à un intuition juste de l'embryogénèse lymphatique, il n'y aura pratiquement pas de progrès sur la connaissance des mécanismes du lymphœdème pendant un siècle.

Depuis 1998, de nombreux travaux permettent d'identifier des mutations responsables de certaines formes de lymphœdème au sein des gènes impliqués dans l'embryogénèse lymphatique.

Deux groupes ont identifiés en même temps une liaison entre la région télomérique du chromosome 5q et le lymphœdème héréditaire de Milroy [25, 26].

Deux familles sur trois dans le travail de l'équipe de Ferrell [25] ont une liaison avec la région 5q34-35, le LOD score maximum est de 8,8.

## Les lymphœdèmes constitutionnels primaires ou syndromiques

Dans ces familles, le lymphœdème est dit "Early onset lymphœdema" sans préciser le caractère congénital ou non. Certains individus ont un lymphœdème de Meige apparu pendant ou juste après la puberté, ce qui reste conforme à la description princeps de Milroy qui décrit un tel cas dans la famille du pasteur.

Les caractéristiques cliniques sont identiques dans les trois familles, la liaison avec la région en 5q n'est observée que deux fois, traduit une hétérogénéité génétique et suggère des facteurs d'environnement ou biologiques qui régulent l'expression phénotypique des gènes impliqués.

Les travaux d'Evans [26] utilisent des formes héréditaires et congénitales de lymphœdème de Milroy. La liaison est en 5q35.3, avec un LOD score de 16,55 dans 5 familles. La pénétrance est calculée à 84 %. Or, cette région 5q34-5q35 est le site du gène du VEGFR-3. À partir de ce gène candidat, un séquençage du gène du VEGFR-3 a permis d'identifier 6 mutations faux-sens dans la région codant pour le domaine tyrosine-kinase dans des familles avec lymphœdème congénital [27, 28]. Il s'agit de mutations hétérozygotes, ce qui serait compatible avec la létalité des formes homozygotes comme chez la souris VEGFR-3 KO.

Lors de l'activation normale du VEGFR-3, la liaison du ligand à son récepteur induit une dimérisation et une phosphorylation intracellulaire du tyrosyl. Cette phosphorylation est totalement absente chez les mutants associés au lymphœdème (G857R, H1035R, R1041P, L1044P et P1114L). Ces récepteurs mutants sont dès lors incapables de transmettre le signal induit par les VEGF-C et D au noyau cellulaire.

*In vitro*, le récepteur kinase muté inactif est également dégradé plus lente-

ment que le récepteur sauvage après liaison du ligand. Il s'ensuit une accumulation des récepteurs inactifs à la surface cellulaire et une impossibilité de liaison du ligand au récepteur normal. Ce phénomène pourrait expliquer la variation d'expression du lymphœdème chez l'homme, avec un début plus ou moins précoce.

Si quelques lymphœdèmes héréditaires à transmission automique dominante et forte pénétrance ont une liaison en 5q ou des mutations dans le gène du VEGFR-3, il existe une hétérogénéité génétique évidente.

Les délétions chromosomiques qui concernent la région du gène du VEGFR-3 n'entraînent pas de lymphœdème. Certains lymphœdèmes associés à des syndromes malformatifs complexes sont consécutifs à des mutations dans d'autres gènes.

Ainsi, le syndrome distichiasis-lymphœdème est consécutif à une mutations dans le gène FOXC2 (MFH-1) situé dans la région 16q24 (29). Ce gène code pour un facteur de transcription impliqué dans le développement de l'arc aortique primitif et dans la mise en place du squelette [30].

Le syndrome de cholestase-lymphœdème norvégien d'Agænaes est localisé sur le chromosome 15q [31]. Certaines formes du syndrome de Turner ont été localisées dans la région Xp11.2-p22.1 [32].

L'hétérogénéité génétique des lymphœdèmes héréditaires est une réalité. D'un point de vue uniciste et physiopathologique, il est possible que ces gènes codent pour des protéines impliquées dans la cascade de signalisation du VEGFR-3 ou des protéines de régulation de cette voie principale de l'endothélium lymphatique.

Il faut noter qu'il a été clairement montré que certains individus ont des mutations inactivantes du gène de VEGFR-3 et sont asymptomatiques suggérant que des facteurs génétiques ou environnementaux jouent un rôle dans la genèse du lymphœdème [27].

### Conclusion

Les malformations lymphatiques sont mal connues et sous estimées au sein des syndromes malformatifs. L'identification des gènes à l'origine de ces malformations permet actuellement de grands progrès dans la connaissance du système lymphatique.

On peut espérer des conséquences thérapeutiques à moyen terme dans le domaine de la concérogénèse (métastases par voie lymphatique) et peut-être du lymphœdème.■

*Indexation Internet :*  
**DLM**  
**Vaisseaux**

## Bibliographie

- MILROY W.F. An undescribed variety of hereditary oedema. *NY Med. J.* 1892;56:505-8.
- MEIGE H. Dystrophie oedemateuse héréditaire. *Presse Méd.* 1898;6:341-3.
- JANBON C., CLUZAN R.-V. *Lymphologie*. Collection de médecine vasculaire. Paris : Masson, 1995 : 69-90.
- DALE R.F. The inheritance of primary lymphoedema. *J. Med. Genet.* 1985;22:274-8.
- KINMONTH J.B., TAYLOR G.W., TRACY G.D., MARSH J.D. Primary lymphoedema : clinical and lymphangiographic studies of a series of 107 patients in which the lower limbs were affected. *B. J. Surgery* 1957;189:1-9.
- GREENLEE R., HOYME H., WITTE M., CROWE P., WITTE C. Developmental disorders of the lymphatic system. *Lymphology* 1993;26:156-68.
- FALLS H.F., KERTESZ E.D. A new syndrome combining pterygium colli with developmental abnormalities of the eyelids and lymphatics of the lower limbs. *Trans. Am. Ophthalmic Soc.* 1964;62:248-75.
- AAGENAES O. Hereditary recurrent cholestasis with lymphoedema-two new families. *Acta Paediatr. Scand.* 1974;63:465-71.
- JACQUEMONT S., BARBAROT S., BOCÉNO M., STALDER J.F., DAVID A. Familial congenital pulmonary lymphangectasia, non-immune hydrops fetalis, facial and lower limb lymphoedema : confirmation of Njolstad's report. *Am. J. Med. Genet.* 2000;93:264-8.
- DALE R.F. Primary lymphoedema when found with distichiasis is of the type defined as bilateral hyperplasia by lymphography. *J. Med. Genet.* 1987;24:170-1.
- RISAU W. Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997;386:671-4.
- Sabin F.R. Vascular embryology. *Am. J. Anat.* 1909;9:43-91.
- VAN DER PUTTE S.C.J. The development of the lymphatic system in man. *Adv. Anat. Embryol. Cell. Biol.* 1975;51:3-60.
- BREIER G., RISAU W. The role of VEGF in blood vessel formation. *Trends Cell. Biol.* 1996;6:454-6.
- DUMONT D.J., JUSSILA L., TAIPALE J., LYMOUSSAKI A., MUSTONEN T., PAJUSOLA K. and al. Cardiovascular failure in mouse embryos deficient in VEGFR-3. *Science* 1998;282:946-9.
- KAIPAINEN A., KORHONEN J., MUSTONEN T., VAN HINSBERGH V.W.M., FANG G.H., DUMONT D. and al. Expression of the fms-like tyrosine kinase 4 gene becomes restricted to lymphatic endothelium during development. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1995;92:3566-70.
- PARTANEN T.A., AROLA J., SAARISTO A., JUSSILA L., ORA A., MIETTINEN M. and al. VEGF-C and VEGF-D expression in neuroendocrine cells and their receptor, VEGFR-3 in fenestrated blood vessels in human tissues. *FASEB* 2000;14:2087-96.
- VALTOLA R., SALVEN P., HEIKKILA P., TAIPALE J., JÜENSUU H., REHN M., PIHLAJANIEMI T. and al. VEGFR-3 and its ligand VEGF-C are associated with angiogenesis in breast cancer. *Am. J. Pathol.* 1999;154:1381-90.
- JELTSCH M., KAIPAINEN A. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science* 1997.
- WIGLE J.T., OLIVER G. Prox 1 function is required for the development of the murine lymphatic system. *Cell.* 1999;98:769-78.
- BREITENEDER-GELEFF S., SOLEIMAN A., KOWALSKI H., HORVAT R., AMANN G., KRIEHLER E. and al. Angiosarcomas express mixed endothelial phenotypes of blood and lymphatic capillaries : podoplanin as a specific marker for lymphatic endothelium. *Am. J. Pathol.* 1999;154:385-94.
- KARKKAINEN M.J., JUSSILA L., FERRELL R.E., FINEGOLD D.N., ALITALO K. Molecular regulation of lymphangiogenesis and targets for tissue edema. *Trends Mol. Med.* 2001;7:18-22.
- WISE L.M., VEIKKOLA T., MERCER A.A., SAVORY L.J., FLEMING S.B., CAESAR C. and al. Vascular endothelial growth factor (VEGF)-like protein form of virus N22 binds to VEGFR-2 and neuropilin-1. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 1999;96:3071-6.
- THURSTON G., SURI C., SMITH K., MC CLAIN J., SATO T.N., YANCOPOULOS G.D. and al. Leakage-resistant blood vessels in mice transgenically overexpressing angiopoietin-1. *Science* 1999;286:2511-4.
- FERRELL R.E., LEVINSON K.L., ESMAN J.H., KIMAK M.A., LAWRENCE E.C., BARMADA M.M. and al. Hereditary lymphoedema : evidence for linkage and genetic heterogeneity. *Hum. Mol. Genet.* 1998;7:2073-8.
- EVANS A.L., BRICE G., SOTIROVA V., MORTIMER P., BENINSON J., BURNAND K. and al. Mapping of primary congenital lymphoedema to the 5q35.3 region. *Am. J. Hum. Genet.* 1999;64:547-55.
- KARKKAINEN M.J., FERRELL R.E., LAWRENCE E.C., KIMAK M.A., LEVINSON K.L., MC TIGUE M.A. and al. Missense mutations interfere with VEGFR-3 signalling in primary lymphoedema. *Nat. Genet.* 2000;25:153-9.
- IRRTHUM A., KARKKAINEN M.J., DEVRIENDT K., ALITALO K., VIKKULA M. Congenital hereditary lymphoedema caused by a mutation that inactivates VEGFR-3 tyrosine kinase. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67:295-301.
- Mangion J., Rahman N., Mansour S., Brice G., Rosbotham J., Child A.H. and al. A gene for lymphoedema-distichiasis maps to 16q24.3. *Am. J. Hum. Genet.* 1999 65:427-32.
- FANG J., DAGENAIS S.L., ERICKSON R.P., ARLT M.F., GLYNN M.W., GORSKI J.L. and al. Mutations in FOXC2 (MFH-1), a forkhead family transcription factor, are responsible for the hereditary lymphoedema-distichiasis syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 67:1382-8.
- BULL L.N., ROCHE E., SONG E.J., PEDERSEN J., KNISELY A.S., VAN DER HAGEN C.B. and al. Mapping of the locus for cholestasis-lymphoedema syndrome (Aagaens syndrome) to a 6.6-cM interval on chromosome 15q. *Am. J. Hum. Genet.* 2000;67:994-9.
- ZINN A.R., TONK V.S., CHEN Z., FLEJTER W.L., GARDNER H.A., GUERRA R. and al. Evidence of a Turner syndrome locus or loci at Xp11.2-p22.1. *Am. J. Hum. Genet.* 1998; 63:1757-66.

### Bon de commande

à adresser à la **SPEK**

24, rue des Petits Hôtels, 75010 Paris  
Tél. : 01 44 83 46 46 – Fax : 01 44 83 46 47  
[www.librairiespek.com](http://www.librairiespek.com)

SARL de Presse au capital de 23 000 € – R.C. Paris 74 B 7395

NOM, Prénom .....

Adresse .....

Désire recevoir le Vade-Mecum de kinésithérapie au prix de **50 €** (réf. LD2401), que je règle, à l'ordre de la SPEK, par :

chèque n° .....

CB (Carte bleue, Visa, Eurocard-Mastercard)

n° .....

Date d'expiration : .....

À ....., le .....

Signature du titulaire de la carte obligatoire



## Librairie

Le Vade-Mecum de kinésithérapie s'est imposé depuis vingt ans comme un classique indispensable à tous les praticiens concernés, qu'ils soient prescripteurs ou thérapeutes. Tant l'étudiant ou le jeune diplômé que le praticien confirmé y trouveront une multitude de renseignements utiles concernant la technique mais surtout la pathologie et les grandes lignes du traitement à suivre.

Évolution, délais, modalités d'exécution, contre-indications et complications sont autant d'éléments dont le lecteur peut prendre connaissance rapidement et au moment opportun grâce à un index extrêmement complet et une classification basée essentiellement sur la pratique.

Cette cinquième édition a été complètement actualisée et a bénéficié de la collaboration de nombreux spécialistes qui ont mis toute leur expérience au service des kinésithérapeutes.

### VADE-MECUM de KINÉSITHÉRAPIE

Yves Xhardez et collaborateurs  
Réf. LD2401 – **50 €**



Frais de port et d'emballage : 6 €