



# **Comprendre les anomalies lymphatiques complexes**

## **Guide pour les patients et leur famille**

# Que sont les anomalies lymphatiques complexes (ALC) ?

Les ALC sont un groupe de maladies rares qui se caractérisent par une croissance anormale des vaisseaux lymphatiques et peuvent toucher plusieurs systèmes d'organes, dont les poumons, la rate, les tissus mous et les os.

Les ALC incluent :

- la maladie de Gorham-Stout (GSD) ;
- l'anomalie lymphatique généralisée (GLA) ;
- la lymphangiomatose kaposiforme (KLA) et
- l'anomalie du système central de vaisseaux lymphatiques (CCLA).

Les ALC ont certaines propriétés communes et d'autres qui varient selon le type. En outre, chaque maladie affecte les patients d'une manière différente, et même les patients présentant un même diagnostic peuvent avoir des symptômes différents, selon l'endroit du corps qui est touché.

## En quoi consiste le système lymphatique ?

Le système lymphatique est un réseau de tubes ou vaisseaux qui drainent le liquide lymphatique de tout le corps et le renvoient ou le déposent dans les principales veines du thorax.

Les vaisseaux lymphatiques périphériques, dans les membres, sont de petite taille et s'élargissent en se rapprochant du cœur. Les vaisseaux lymphatiques ont certaines cellules spéciales (cellules endothéliales lymphatiques) et des valves pour maintenir la lymphe en mouvement vers le cœur.

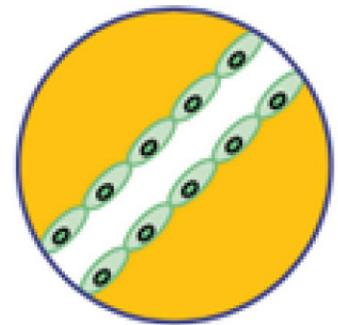
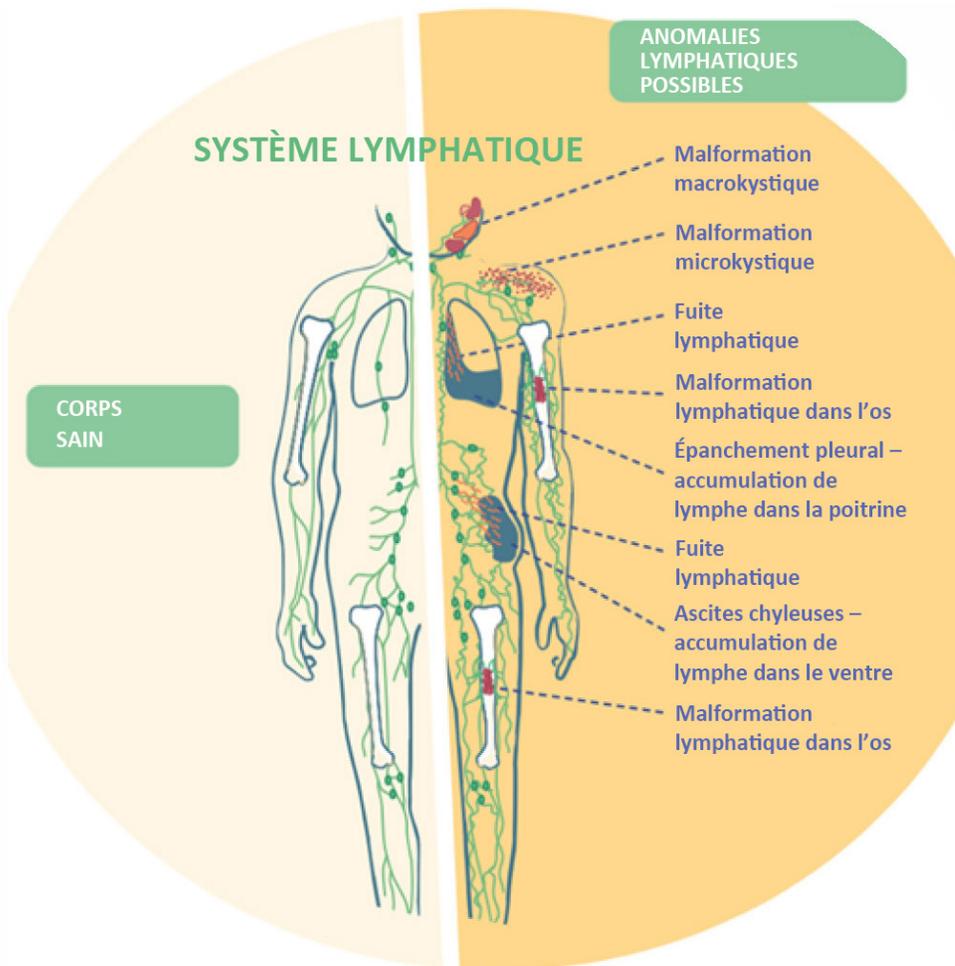
Les rôles principaux du système lymphatique sont

- de maintenir les volumes de liquides dans le corps
- d'absorber les graisses du tube digestif
- de combattre les infections

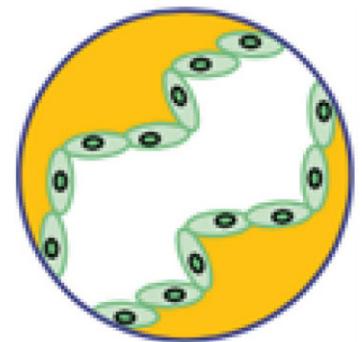
Le système lymphatique comporte les éléments principaux suivants :

- La lymphe : liquide transparent contenant des globules blancs, qui participe à l'élimination des toxines et des déchets
- Les vaisseaux lymphatiques : minces tubes (vaisseaux) qui véhiculent la lymphe dans tout le corps
- Les cellules endothéliales lymphatiques : cellules spécialisées qui tapissent les vaisseaux lymphatiques pour en maintenir la structure, et des valves pour maintenir le mouvement de la lymphe dans une seule direction

Une vidéo intéressante sur [YouTube](#) décrit le système lymphatique.



**Vaisseau lymphatique normal**



**Malformation lymphatique**

**Les malformations lymphatiques sont provoquées par la croissance anormale des vaisseaux lymphatiques**

# Quel est le rôle de la génétique dans les ALC ?

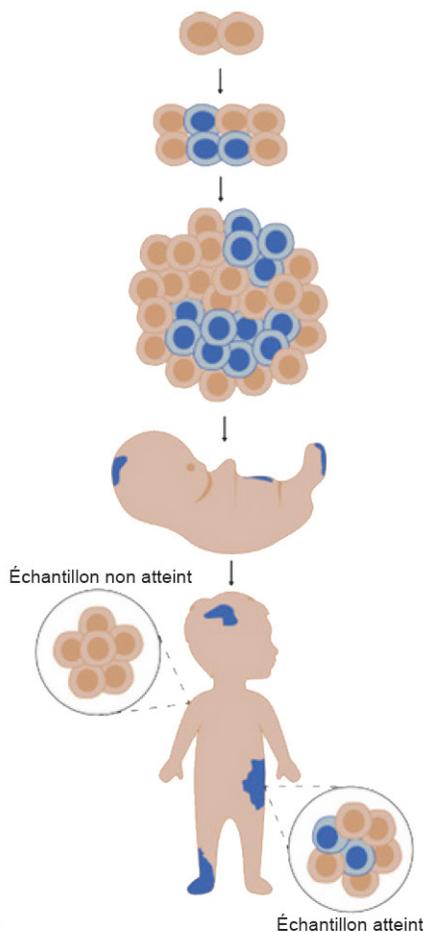
On pense que la majorité des ALC sont causées par des changements au niveau de gènes, que l'on appelle variants pathogènes (anciennement appelés mutations). Cependant, il n'est pas possible d'identifier une cause chez tous les patients. Ces variants pathogènes peuvent être somatiques (mosaïques) ou germinaux.

## Variants ou mutations somatiques acquis :

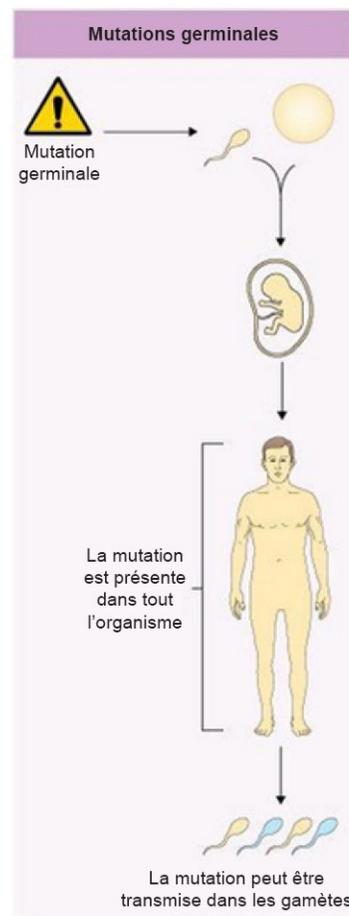
Un changement dans l'ADN qui se produit après la conception (fécondation de l'ovule par le spermatozoïde). Les variants somatiques acquis peuvent survenir dans toutes les cellules du corps sauf les cellules germinales (spermatozoïde et ovule) et, par conséquent, **ne sont pas transmis aux enfants**.

## Variants ou mutations germinaux (ou héréditaires) :

Un changement génétique dans les cellules reproductives (ovule ou spermatozoïde) qui est incorporé dans l'ADN de chaque cellule du corps des descendants. Les variants pathogènes germinaux **sont transmis des parents à leurs enfants**.



**Variant somatique acquis**



**Mutation germinale**

# Quelles pathologies sont considérées comme des ALC ?

## L'anomalie lymphatique généralisée (GLA)

Anciennement appelée lymphangiomatose, la GLA se caractérise par des malformations lymphatiques touchant les tissus mous, les os et les organes comme la rate, la maladie affectant plus d'un endroit du corps.

La GLA peut être présente dès la naissance, mais elle est le plus souvent identifiée au cours de l'enfance ou chez les jeunes adultes. La GLA peut provoquer l'accumulation anormale de liquide autour du cœur, des poumons ou dans l'abdomen (épanchements péricardiques, pleuraux ou péritonéaux, respectivement). Elle peut également entraîner une perte de liquide lymphatique par les intestins (entéropathie avec perte de protéines), ainsi qu'un faible taux de cellules combattant les infections.

Des lésions osseuses s'observent souvent, touchant plusieurs os du squelette axial (tête et tronc) et du squelette appendiculaire (membres). Les côtes sont le site le plus courant de la GLA, suivies de la colonne vertébrale. L'atteinte osseuse de la GLA ne touche généralement pas l'os cortical (la couche externe dure des os) et n'entraîne que rarement une disparition progressive de l'os. Des fractures sont rarement causées par cette maladie.

On estime que des variants pathogènes somatiques du gène *PIK3CA* sont à l'origine de la GLA.



## La maladie de Gorham-Stout (GSD)

Également appelée maladie des os fantômes, la GSD se caractérise par une perte progressive du cortex (la couche externe dure) des os. La GSD peut évoluer rapidement, mais elle peut également se stabiliser spontanément. Elle s'étend généralement au-delà du site d'origine, touchant les os avoisinants, et s'observe le plus souvent dans la tête, le cou, le dos et le thorax (squelette axial).

Les symptômes de la GSD varient selon l'étendue de la perte de l'os cortical (la couche externe dure des os) et l'emplacement dans le corps. Ils incluent entre autres des fractures liées à la maladie (fractures pathologiques), des accumulations anormales de liquide autour du cœur et des poumons (épanchements péricardiques et pleuraux) secondaires à l'atteinte des côtes, des fuites de liquide céphalo-rachidien (LCR) résultant de lésions de la base du crâne, et des symptômes neurologiques, dont une paralysie.

On pense que des variants pathogènes somatiques du gène *KRAS* sont à l'origine de la GSD.



## Lymphangiomatose kaposiforme (KLA)

La lymphangiomatose kaposiforme (KLA) est une anomalie lymphatique complexe dans laquelle on observe à la fois une croissance cellulaire non contrôlée (néoplasie) et une malformation. La KLA est considérée comme un sous-type agressif de la GLA et présente des caractéristiques en commun avec la GLA et la CCLA. Les manifestations propres à la KLA incluent la présence de cellules fusiformes, la croissance rapide et progressive et un saignement (hémorragie) important.

En outre, une atteinte de la poitrine s'observe bien plus souvent dans la KLA que dans les autres types de CLA. Les marqueurs permettant le diagnostic d'une KLA incluent des taux sanguins élevés d'angiopoïétine 2 (ang-2), une protéine impliquée dans la croissance des cellules endothéliales.

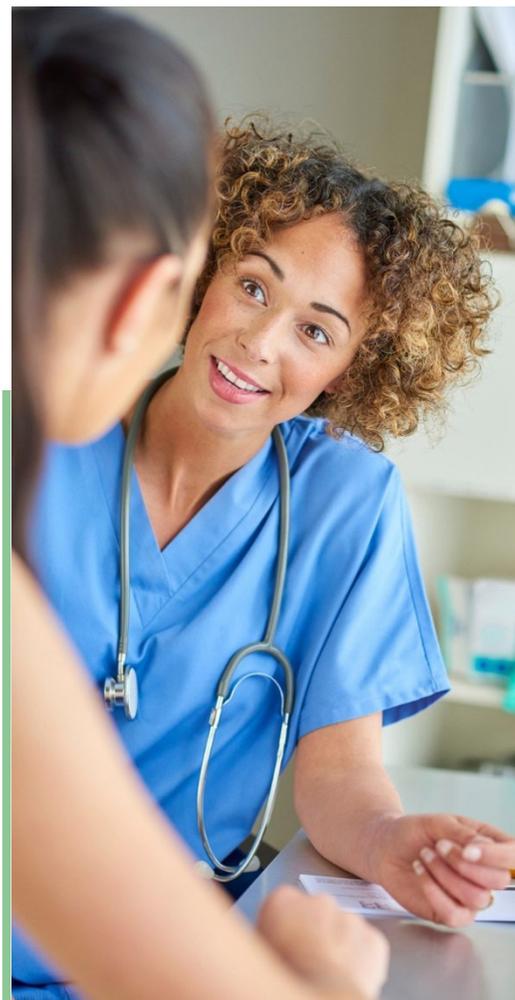
On pense que des variants pathogènes somatiques des gènes *NRAS*, *CBL* ou *HRAS* sont à l'origine de la KLA.

## L'anomalie du système central de vaisseaux lymphatiques (CCLA)

La CCLA se caractérise par la présence de vaisseaux lymphatiques dilatés et dysfonctionnels dans le torse, entraînant le reflux du liquide lymphatique dans les tissus. Cette dysfonction découle en partie de la formation anormale des valves lymphatiques dans les gros vaisseaux lymphatiques.

Les patients présentent souvent du liquide lymphatique autour des poumons (épanchements chyleux), un excès de liquide dans l'abdomen (ascites) et une perte de liquide lymphatique par les intestins (entéropathie avec perte de protéines) ainsi qu'un gonflement des jambes et des pieds.

On pense que des variants pathogènes germinaux des gènes *EPHB4* et *MDFIC*, ainsi que des variants pathogènes somatiques de plusieurs gènes, sont à l'origine de la CCLA.



Le tableau ci-dessous résume chacune des anomalies lymphatiques complexes avec l'ancienne terminologie, les caractéristiques distinctives et la corrélation génétique associée.

	<b>GLA</b>	<b>GSD</b>	<b>KLA</b>	<b>CCLA</b>
<b>Ancienne terminologie</b>	Lymphangiomatose, malformation lymphatique diffuse	Maladie des os fantômes	Lymphangiomatose	Lymphangiectasie, anomalie lymphatique de type canalaire
<b>Caractéristiques distinctives</b>	Maladie touchant de nombreuses parties du corps	Perte progressive des os	Cellules endothéliales lymphatiques fusiformes, faible taux plaquettaire, saignement, taux élevés d'ang-2	Structure et fonction anormales des vaisseaux lymphatiques centraux
<b>Corrélation génétique, variants pathogènes</b>	<u>Somatique :</u> <i>PIK3CA</i>	<u>Somatique :</u> <i>KRAS</i>	<u>Somatiques :</u> <i>NRAS, CBL, HRAS</i>	<u>Somatiques :</u> <i>ARAF, BRAF, KRAS</i>  <u>Germinaux :</u> <i>PTPN11, RAF1, RIT1, SOS1, HRAS, BRAF, FOXC2, PIEZO1, GBA, GBE, trisomie 21, délétion 22q11.2</i>

# Quels sont les symptômes des ALC ?

Les symptômes varient selon la maladie et la personne. Toutefois, les symptômes les plus souvent signalés par les patients atteints d'une ALC sont les suivants. Ces symptômes peuvent se présenter au début du diagnostic ou tout au long de la progression de la maladie.

- Toux, respiration sifflante, essoufflement
- Douleur autour des zones touchées
- Gonflement autour des zones touchées
- Fractures osseuses (spontanées ou après un traumatisme mineur)
- Infection ou maladie respiratoire récurrente
- Douleurs abdominales ou pelviennes
- Lésions cutanées
- Hémorragie interne

Les symptômes varient selon la zone du corps touchée et peut entraîner des difficultés particulières qui ont un impact considérable sur la qualité de vie. Par exemple, on peut citer des problèmes de mobilité, des malformations osseuses et des problèmes neurologiques, qui peuvent devenir permanents et entraîner des handicaps à vie.

# Comment un diagnostic est-il établi ?

Malheureusement, le diagnostic des ALC n'est généralement pas simple à établir, et certains patients n'obtiennent un diagnostic qu'après des années. Cela s'explique en partie par la rareté de ces maladies, mais aussi par les caractéristiques qu'elles ont en commun avec d'autres maladies. Il peut être particulièrement difficile de déterminer de quelle ALC rare un patient souffre.

Les prestataires de soins peuvent recommander un ou plusieurs des tests suivants pour faciliter le diagnostic et le suivi :

- Biopsie
- Scintigraphie osseuse
- Bronchoscopie
- Tomodensitométrie
- IRM
- Lymphangiographie
- Examen du squelette
- Échographie
- Radiographie
- Tests sanguins
- Tests génétiques

## Imagerie

L'IRM ou la tomodensitométrie des zones touchées sont recommandées comme première évaluation par imagerie des cas suspects d'ALC. L'examen du squelette ou la radiographie sont recommandés comme seconde technique d'imagerie et pour le suivi à long terme. Une lymphographie par résonance magnétique dynamique avec produit de contraste (DC-MRL) peut être nécessaire pour évaluer les vaisseaux lymphatiques centraux.

## Évaluations de laboratoire

Les évaluations de laboratoire incluent :

- un hémogramme, un panel métabolique complet, des études de la coagulation, et
- des tests de la fonction immune peuvent être requis.

## Tests génétiques

Des tests génétiques sur les tissus concernés sont nécessaires pour permettre d'identifier les variants pathogènes potentiellement responsables et guider la thérapie ciblée. Il est important de garder à l'esprit

- que les tissus concernés doivent être testés en raison de la nature des variants somatiques (qui ne sont pas présents dans toutes les cellules),
- que si les tissus concernés doivent être utilisés pour les tests génétiques, le nombre de cellules susceptibles de porter le variant pathogène est faible, ce qui peut rendre difficile la détection des variants causaux ; qu'augmenter le nombre d'échantillons peut accroître la probabilité d'un test génétique positif, et
- qu'un test de la lignée germinale doit être envisagé chez tous les patients atteints de CCLA et chez les patients pour lesquels on pense que les ACL font partie d'un syndrome.



# Comment les ALC sont-elles traitées ?

Il n'existe pas d'approche standard pour traiter les ALC. Le traitement vise souvent à réduire et soulager les symptômes. Une approche en équipe multidisciplinaire des soins et du traitement est fortement recommandée et souvent nécessaire.

Les médicaments couramment utilisés pour traiter les ALC sont les suivants :

- Sirolimus
- Alpelisib
- Interféron-alfa 2a ou 2b
- Bisphosphonates

Les patients atteints d'ALC qui sont traités au sirolimus peuvent avoir besoin d'antibiotiques prophylactiques pour minimiser les infections graves (pneumonie à *Pneumocystis*).

D'autres traitements qui peuvent être bénéfiques comprennent la sclérothérapie ou l'embolisation, la chirurgie et l'anastomose lymphoveineuse.

## Alimentation

- Les patients présentant des épanchements chyleux (liquide lymphatique contenant de la graisse) peuvent se voir prescrire un régime pauvre en graisses.
- Les patients traités par sirolimus ou alpelisib peuvent devoir observer un régime pauvre en glucides, car ces deux médicaments ont tendance à augmenter le taux de sucre dans le sang.





# RESOURCES

## **Centres médicaux**

Une liste des centres vasculaires dans le monde, spécialisés dans le traitement des ALC, est disponible sur notre site Internet à l'adresse suivante : [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org).

## **Soutien aux patients**

Pour obtenir une liste de ressources destinées aux patients, y compris notre registre des patients et les groupes de soutien, veuillez consulter notre site web à l'adresse suivante : [lgdalliance.org](http://lgdalliance.org)

## **Pour nous joindre**

LGDA : [www.lgdalliance.org](http://www.lgdalliance.org) ou [info@lgdalliance.org](mailto:info@lgdalliance.org)

LGDA\_Europe : [www.lgda.eu](http://www.lgda.eu) ou [info@lgda.eu](mailto:info@lgda.eu) pour les demandes en Europe

## **Remerciements**

La traduction de ce guide pour les patients a été possible grâce au soutien généreux de la Robert & Toni Bader Charitable Foundation.