

Options thérapeutiques toujours limitées

Le lymphoedème et ses traitements

Le lymphoedème est le résultat d'un dysfonctionnement chronique du système lymphatique. Dans les pays en voie de développement, la filariose en est la cause la plus fréquente avec 40 millions de patients atteints. A nos latitudes, le lymphoedème est principalement secondaire aux thérapies anticancéreuses (ganglion sentinelle, chirurgie d'évidement ganglionnaire, radiothérapie). Les options thérapeutiques restent limitées même si une meilleure connaissance des mécanismes moléculaires, qui sont à la base du lymphoedème, laisse de l'espoir pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques dans un futur proche.

+ Das Lymphödem ist das Ergebnis einer chronischen Störung des lymphatischen Systems. In Entwicklungsländern ist die Filariose die häufigste Ursache mit 40 Millionen betroffenen Patienten. In unseren Breiten ist das Lymphödem vor allem sekundär zu Krebstherapien (Sentinel-Lymphknoten- und Lymphknotenaussparungsoperation, Strahlentherapie). Die Möglichkeiten sind begrenzt, selbst wenn ein besseres Verständnis der molekularen Mechanismen, die dem Lymphödem zugrunde liegen, Hoffnung für die Entwicklung neuer therapeutischer Strategien in der nahen Zukunft erlauben.

Le système lymphatique est découvert seulement au milieu du 17^{ème} siècle par Bartholin et Rudbeck. Il est composé par un réseau capillaire quasiment ubiquitaire qui se draine dans des vaisseaux collecteurs et qui, par le moyen du conduit thoracique, rentre dans la circulation sanguine au niveau de la veine sous-clavière gauche. Encore plus tardivement, il n'y a qu'une dizaine d'années, sont découverts les marqueurs spécifiques des vaisseaux lymphatiques et les protocoles d'isolation et reproduction en laboratoire des cellules endothéliales lymphatiques. Ces dernières découvertes sont essentielles pour la compréhension des mécanismes moléculaires qui contrôlent le développement et le fonctionnement de ce système complexe. La communauté scientifique et les cliniciens ne reconnaissent que tardivement l'importance du système lymphatique et c'est précisément pour cette raison que ces pathologies sont encore en grande partie sans traitements efficaces. Parmi les facteurs lymphangiogéniques qui ont été récemment décrits, le plus important et mieux étudié est le vascular endothelial growth factor (VEGF). En contact avec son récepteur VEGFR-3 qui est fortement exprimé sur les cellules endothéliales lymphatiques, le VEGF induit une importante stimulation de la prolifération et de la migration des cellules endothéliales lymphatiques. Le lien entre le VEGF et le VEGFR-3 est facilité par le corécepteur Neuropilin-2.

Fonctions du système lymphatique

Le système lymphatique joue un rôle très important dans la réponse immunitaire et dans l'absorption de lipides et protéines liposolubles. Cette fonction a principalement lieu au niveau des ganglions



Prof. Dr méd. Wassim Raffoul
Lausanne



PD Dr méd. Paolo Erba
Lausanne

lymphatiques, respectivement des tissus lymphoïdes associés aux muqueuses (MALT). Un autre rôle essentiel du système lymphatique est la régulation de l'homéostasie liquidienne. L'objectif de cet article est d'illustrer les connaissances actuelles au sujet de cette dernière fonction afin de mieux pouvoir comprendre les pathologies liées à un dysfonctionnement du système lymphatique et les approches thérapeutiques à disposition. L'hémostase liquidienne a lieu au niveau des tissus interstitiels où, en présence d'une pression interstitielle élevée, les capillaires lymphatiques absorbent protéines et cellules à travers les mailles de la membrane basale qui les constitue. Le passage de macromolécules à l'intérieur du système lymphatique modifie la tension osmotique qui règle le flux liquidien entre interstice et système lymphatique. Le transport lymphatique est aussi important que le contrôle de l'absorption de macromolécules à l'intérieur des capillaires lymphatiques. Pour ce faire il nécessite : un fonctionnement impeccable des valves présentes à l'intérieur des vaisseaux lymphatiques qui empêchent la lymphe de refluer dans le mauvais sens, un endothélium lymphatique étanche empêchant une fuite de la lymphe dans l'espace interstitiel, ainsi qu'une activité pulsatile des vaisseaux lymphatiques qui permet à la lymphe de progresser vers le conduit thoracique et de là dans la circulation sanguine au niveau de la veine sous-clavière gauche. La formation des valves lymphatiques bicuspidées pendant l'embryogénèse ainsi que leur maintien pendant la vie adulte sont dépendants de plusieurs facteurs de transcription (FOXC2, Prox 1, etc.) qui sont en partie gérés par des signaux de mécano-transduction liés au flux lymphatique. La présence de cellules musculaires lisses dans la paroi des vaisseaux lymphatiques est responsable de l'activité contractile des vaisseaux lymphatiques. À la propulsion centripète de la lymphe contribuent aussi des mécanismes extrinsèques comme la pulsation des artères adjacentes, les changements de la pression veineuse centrale et les contractions musculaires.

Le Lymphoedème

Est le résultat d'une défaillance du transport lymphatique et par conséquent l'accumulation d'un liquide riche en protéines dans le tissu interstitiel qui induit une inflammation et une fibrose des tissus ainsi qu'une hypertrophie graisseuse (Figure 1). Le stade ultime du



Fig. 1. Patiente de 80 ans présentant un lymphoedème stade III après curage et radiothérapie du creux axillaire gauche

lymphoedème est le développement d'un éléphantiasis. Les extrémités atteintes sont caractérisées par une tuméfaction et un oedème qui peuvent dans les cas les plus avancés limiter de façon importante la fonction et la mobilité des patients. Les membres atteints sont à haut risque de développer des infections (érysipèle) qui sont particulièrement difficiles à traiter et peuvent dans certains cas devenir mortelles. Le liquide riche en protéines est en effet un milieu idéal pour la prolifération des bactéries. De plus, il les rend plus difficilement accessibles aux antibiotiques. L'épaississement et la fibrose cutanée associés au lymphoedème ainsi qu'un dysfonctionnement du système immunitaire de la peau peuvent induire le développement d'un angiosarcome cutané.

Il existe différentes étiologies du lymphoedème qu'on peut classer en primaire ou secondaire. Le lymphoedème primaire, ou congénital, est une maladie très rare. Il peut être associé à une défaillance au niveau des capillaires ou à des valves lymphatiques. Les études visant à découvrir les gènes responsables de cette pathologie ont démontré être très importantes pour une meilleure compréhension des formes de lymphoedème secondaire et ont contribué à mettre les bases pour le développement de nouveaux traitements du lymphoedème.

Le lymphoedème secondaire est par contre une pathologie très fréquente dont l'incidence est souvent sous-estimée. En effet, plusieurs centaines de millions de personnes en sont touchées.

Dans les pays en voie de développement, la cause la plus fréquente du lymphoedème est la filariose lymphatique, une maladie parasitaire transmise par les moustiques qui mène à une insuffisance du système lymphatique, avec environ 120 millions de personnes infectées, 40 millions de personnes qui présentent les symptômes cliniques du lymphoedème et 1.4 milliard de personnes qui ont des risques de contracter la maladie. L'OMS est résolue à éliminer la filariose lymphatique d'ici 2020 avec la distribution en masse de médicaments qui en permettent l'éradication (albendazole, diethylcarbamazine et ivermectin). Moins connue comme cause de lymphoedème secondaire est la podoconiose, une maladie qui touche 4 millions de personnes et qui se contracte en marchant à pieds nus sur des terrains riches en silicium.

Dans les pays occidentaux, les thérapies du cancer et plus précisément la chirurgie des ganglions lymphatiques et la radiothé-



Fig. 2. Patiente de 50 ans présentant un lipolymphoedème stade III (A) traité avec 3 interventions chirurgicales de liposuction, du drainage lymphatique hebdomadaire ainsi que des bandages compressifs (B)

rapie, ainsi que les traumatismes, représentent la cause la plus fréquente de lymphoedème secondaire. Les dommages provoqués directement aux vaisseaux lymphatiques ainsi que la fibrose qui s'ensuit sont les facteurs pathophysiologies principaux. Effectivement, il a été démontré que la fibrose a un effet inhibiteur sur la prolifération, sur la migration et sur la régénération des cellules endothéliales lymphatiques ainsi que sur la fonction des vaisseaux lymphatiques. Il est intéressant de remarquer qu'une prédisposition génétique semble être une condition préalable pour le développement d'un lymphoedème secondaire. En effet, on retrouve plus fréquemment certaines mutations génétiques chez les patientes qui développent un lymphoedème suite aux traitements d'un cancer du sein. L'obésité représente un autre facteur à risques considérable pour le développement du lymphoedème. On suppose qu'une réduction de l'efficacité des facteurs extrinsèques qui contribuent à la propulsion centripète de la lymphe (pulsations artérielles et contractions musculaires) et une possible altération à niveau moléculaire en sont les causes.

Le traitement du lymphoedème

Le lymphoedème est une pathologie pour laquelle il n'existe aucun traitement curatif. Actuellement, on peut subdiviser les traitements

du lymphoedème en traitements conservateurs ou chirurgicaux. Ils ont principalement un but préventif pour éviter une évolution chronique du lymphoedème qui induit inexorablement une fibrose étendue des tissus et des complications cutanées. Le drainage lymphatique et les bandages compressifs sont les traitements conservateurs les mieux établis. Même si des réductions de 40 à 60% du lymphoedème sont décrites, le grand désavantage des traitements conservateurs est que ces thérapies présentent une grande variabilité interpersonnelle liée d'une part aux différentes caractéristiques des patients, et d'autre part à la variabilité des compétences des thérapeutes qui les pratiquent. En plus de cela, leur résultat n'est pas pérenne et les traitements doivent être régulièrement poursuivis.

La situation n'est pas meilleure pour les traitements chirurgicaux. En effet, les taux de réduction de lymphoedème décrite sont de 91% pour la liposuction (Figure 2A, 2B) et les excisions type debulking, de 55% pour les anastomoses lymphatico-veineuses et de 48% pour les transplantations ganglionnaires. Aussi, dans les thérapies chirurgicales, pour que ces résultats soient maintenus dans le temps, il est nécessaire d'appliquer des bandages compressifs et/ou un traitement adjuvant avec des drainages lymphatiques. L'intérêt majeur des traitements chirurgicaux (en particulier la liposuction et le debulking) est qu'ils facilitent d'une part la réalisation des traitements conservateurs, ceci en réduisant la masse et le poids des tissus mous qui doivent être manipulés par les soignants, et d'autre part améliorent le confort, la mobilité et la qualité de vie des patients.

Les futures approches thérapeutiques qui sont en voie d'évaluation dans le cadre d'études scientifiques se basent sur les dernières avancées au niveau de la biologie moléculaire. Elles visent à stimuler la régénération des vaisseaux lymphatiques par l'utilisation de facteurs de croissance lymphangiogéniques. Les principaux défis de ces nouvelles approches sont d'une part l'amélioration de la fibrose qui est le terrain difficile sur lequel vient se former le lymphoedème et d'autre part la création de nouveaux vaisseaux parfaitement fonctionnels avec une contractilité intrinsèque et des valves étanches.

Conclusion

Le lymphoedème reste une pathologie souvent sous-estimée qui affecte de façon importante la qualité de vie des patients qui souffrent d'un cancer et qui portent le poids des séquelles de ces thérapies. Il est souhaité que les progrès scientifiques au niveau moléculaire puissent prochainement trouver une solution curative pour les différents types de lymphoedèmes.

Prof. Dr méd. Wassim Raffoul

Chef du Service de chirurgie plastique, reconstructive et esthétique
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne
wassim.raffoul@chuv.ch

PD Dr méd. Paolo Erba

Chef de clinique du Service de chirurgie plastique reconstructive et esthétique
Centre Hospitalier Universitaire Vaudois (CHUV), Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne
paolo.erba@chuv.ch

References:

- Alitalo, K., T. Tammela, et al. (2005). "Lymphangiogenesis in development and human disease." *Nature* 438(7070): 946-953
- Avraham, T., N. W. Clavin, et al. (2009). "Fibrosis is a key inhibitor of lymphatic regeneration." *Plast Reconstr Surg* 124(2): 438-450
- Becker, C., J. Assouad, et al. (2006). "Postmastectomy lymphedema: long-term results following microsurgical lymph node transplantation." *Ann Surg* 243(3): 313-315
- Campisi, C., C. Bellini, et al. (2010). "Microsurgery for lymphedema: clinical research and long-term results." *Microsurgery* 30(4): 256-260
- Hinrichs, C. S., N. L. Watroba, et al. (2004). "Lymphedema secondary to postmastectomy radiation: incidence and risk factors." *Ann Surg Oncol* 11(6): 573-580
- McNeely, M. L., D. J. Magee, et al. (2004). "The addition of manual lymph drainage to compression therapy for breast cancer related lymphedema: a randomized controlled trial." *Breast Cancer Res Treat* 86(2): 95-106
- Schaverien, M. V., K. J. Munro, et al. (2012). "Liposuction for chronic lymphoedema of the upper limb: 5 years of experience." *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 65(7): 935-942

Message à retenir

- ◆ Le lymphoedème est le résultat d'un dysfonctionnement chronique du système lymphatique
- ◆ Dans nos pays le lymphoedème est principalement secondaire aux thérapies anticancéreuses
- ◆ Le lymphoedème reste une pathologie souvent sous-estimée qui affecte de façon importante la qualité de vie des patients qui souffrent d'un cancer et qui portent le poids des séquelles de ces thérapies
- ◆ Les futures approches thérapeutiques qui sont en voie d'évaluation se basent sur les dernières avancées au niveau de la biologie moléculaire
- ◆ Elles laissent de l'espoir pour un développement de nouvelles stratégies dans un futur proche

Take-Home Message

- ◆ Das Lymphödem ist das Ergebnis einer chronischen Störung des lymphatischen Systems
- ◆ In unserem Land kommt das Lymphödem vor allem sekundär zu Krebstherapien vor
- ◆ Das Lymphödem ist eine oft übersehene Erkrankung, die die Lebensqualität v.a. derjenigen Patienten mit Krebs, welche die Hauptlast der Auswirkungen dieser Therapien tragen, erheblich beeinträchtigt
- ◆ Die zukünftigen therapeutischen Ansätze basieren auf dem neuesten Stand der Molekularbiologie
- ◆ Sie lassen auf die Entwicklung neuer Strategien in der nahen Zukunft hoffen