

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

MALFORMATIONS LYMPHATIQUES KYSTIQUES

ARGUMENTAIRE

Coordination : Filière Santé Maladies Rares FIMARAD
Filière Santé Maladies Rares TETECOU
Filière Santé Maladies Rares FAVAmulti

Mars 2021

Sommaire

Liste des abréviations.....	4
Préambule.....	5
1 Définitions, épidémiologie, étiologie et classification	6
1.1 Définitions et généralités	12
1.2 Épidémiologie	13
1.3 Étiologie	13
1.4 Classification	16
2 Prise en charge diagnostique des malformations lymphatiques kystiques	18
2.1 Diagnostic anténatal	23
2.2 Diagnostic	25
2.2.1 Présentations cliniques	25
2.2.2 Imagerie	27
2.2.3 Examens biologiques	28
2.2.4 Biopsies	29
2.2.5 Autres tests	30
2.3 Diagnostics différentiels	30
3 Histoire naturelle des malformations lymphatiques kystiques : évolution, complications	31
3.1 Composantes macrokystiques	34
3.2 Composantes microkystiques	34
4 Moyens thérapeutiques pour les malformations lymphatiques kystiques	36
4.1 Radiologie interventionnelle (sclérothérapie)	61
4.2 Chirurgie	64
4.3 Méthodes physiques – lasers	65
4.4 Physiothérapie	66
4.5 Médicaments	67
4.4.1 Sirolimus (rapamycine)	67
4.4.2 Sildénafil	70
4.4.3 Propranolol	71
4.4.4 Bévacizumab	72
4.4.5 Perspectives	72
5 Prise en charge thérapeutique des malformations lymphatiques kystiques	73
5.1 Traitement en urgence des MLK macrokystiques néonatales	78
5.2 Traitement de fond des MLK	79
5.3 Traitement des poussées inflammatoires des MLK	82
5.4 Utilisation des médecines alternatives et complémentaires dans les MLK	83
5.5 Prise en charge psychologique	84
5.6 Prise en charge sociale	86
5.6.1 Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM)	86
5.6.2 Maison Départementale des Personnes en Situation de Handicap (MDPH)	87
5.6.3 Prise en charge scolaire et activités physiques et sportives	88
6 Suivi des personnes atteintes de malformations lymphatiques kystiques.....	90
6.1 Modalités de suivi	90
6.2 Suivi et grossesse	91
6.3 Conseil génétique	91

7	Malformations lymphatiques kystiques syndromiques.....	91
8	Réseau de soins	98
	▶ Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares de la filière de santé FIMARAD : https://fimarad.org/les-centres-de-reference/	98
	▶ Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares de la filière TETECOUC : https://www.tete-cou.fr	99
	▶ Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares de la filière FAVAmulti : https://www.favamulti.fr/qui/acteurs-de-la-filiere/les-centres-de-reference/	100
9	Réseau associatif.....	103
	- Informations générales : http://www.orpha.net	103
10	Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles	104
11	Annexe 2 : cartes urgences	107
12	Annexe 3 : liste des participants.....	108
13	Annexe 4 : classifications des MLK cervico-faciales	110
14	Références bibliographiques	112

Liste des abréviations

AAH	Allocation Adultes Handicapés
AEEH	Allocation Education Enfant en situation de Handicap
AESH	Accompagnant d'Eleve en Situation de Handicap
ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ARS	Agence Régionale de Santé
AVS	Auxiliaire de Vie Scolaire
CAF	Caisse d'Allocations Familiales
CDAPH	Commission des Droits et de l'Autonomie des Personnes Handicapées
CGH	Hybridation Génomique Comparative
CLOVES	Congenital Lipomatous asymmetric Overgrowth of the trunk, lymphatic, capillary, venous, and combined-type Vascular malformations, Epidermal nevi, Skeletal and spinal anomalies
CMPP	Centre Médico-Psychologique Pédiatrique
CPAM	Caisse Primaire d'Assurance Maladie
CPDPN	Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Pré-Natal
CYP3A4	Cytochrome P3A4
DDCS	Direction Départementale de la Cohésion Sociale
DLM	Drainage Lymphatique Manuel
ETP	Éducation Thérapeutique du Patient
EXIT	Césarienne programmée avec drainage de la MLK per-césarienne
FIMARAD	Filière de Santé pour les MALadies RAres en Dermatologie
HAS	Haute Autorité de Santé
IRM	Imagerie par Résonance Magnétique nucléaire
ISSVA	International Society for the Study of Vascular Anomalies
MAC	Médecines Alternatives et Complémentaires
MDPH	Maison Départementale des Personnes en Situation de Handicap
MLK	Malformation Lymphatique Kystique
M-TOR	Mammalian Target Of Rapamycin
ORL	Oto-Rhino-Laryngologie
PAI	Projet d'Accueil Personnalisé
PAIP	Projet d'Accueil Personnalisé Périscolaire
PCH	Prestation de Compensation du Handicap
PDES	Phosphodiesterase du type 5
PIK3CA	Phosphatidylinositol 3-Kinase Catalytic Alpha
PMI	Protection Maternelle et Infantile
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soin
PPS	Plan Personnalisé Scolarisation
PROS	PIK3CA-Related-Overgrowth Spectrum
SAPAD	Service d'Assistance Pédagogique A Domicile
STS	Tétradécyl sulfate de Sodium

Préambule

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est de guider les professionnels de santé concernés dans la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et dans le parcours de soins des patients atteints de malformation lymphatique kystique (MLK). Il a pour mission de présenter un protocole optimisé et harmonisé sur l'ensemble du territoire pour la prise en charge et le suivi de ces maladies rares. Il permet également d'identifier les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'autorisation de mise sur le marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS peut servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la caisse d'assurance maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Il se focalisera essentiellement sur les MLK superficielles, plus fréquentes et plus stéréotypées que les MLK viscérales.

Ce PNDS décrit ainsi la prise en charge de référence d'un patient atteint de MLK. Il doit être régulièrement mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le PNDS sur les MLK a été élaboré selon la « méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr).

Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

1 Définitions, épidémiologie, étiologie et classification

Tableau 1 Études cliniques

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
Sjogren, 2017, États-Unis <i>Anatomic distribution of cervicofacial lymphatic malformations based on lymph node groups (1)</i>	Évaluer les caractéristiques radiologiques et identifier les localisations des malformations lymphatiques cervico-faciales chez les enfants, sur la base de groupes de ganglions lymphatiques connus.	Revue rétrospective de dossiers Grade D Niveau 4	90 enfants avec un âge moyen à la présentation de 52 mois (extrêmes : 1 jour à 170 mois) Répartis-en 3 groupes « nodal parotide et sous-mandibulaire » N= 17 « cervical » N= 29 « visage médian et cavité buccale » N=44	Étude de dossiers	Recherche des malformations lymphatiques par imagerie (IRM, TDM, échographie, imagerie multimodale)	Près de la moitié (49%) des lésions ont été trouvées dans le groupe « nodal parotide et sous-mandibulaire », 32% dans le groupe « cervical » et 19% dans le groupe « visage médian et cavité buccale ». Les malformations lymphatiques ont été retrouvées à gauche dans 39 cas (43%), à droite dans 30 cas (33%), et étaient bilatérales dans 21 cas (23%). Dix-neuf lésions (21%) étaient macrokystiques, vingt-deux (24%) étaient microkystiques et quarante-neuf (49%) avaient des caractéristiques mixtes. Les lésions mixtes étaient plus susceptibles d'être étendues et impliquaient plusieurs groupes de ganglions lymphatiques (P = 0,0005). Une lymphadénopathie adjacente était présente chez 20 sujets (22%), avec une taille moyenne de 1,22 (± 1,92) cm dans l'axe court. Les résultats de cette étude démontrent trois groupements de ganglions lymphatiques dans lesquels les malformations lymphatiques sont couramment identifiées. Les lésions de la face médiane et de la cavité buccale sont principalement microkystiques, les lésions parotides et submandibulaires sont

						principalement de morphologie mixte et les lésions cervicales sont principalement macrokystiques et mixtes.
Hassanein, 2012, États-Unis, <i>Lymphatic Malformation: Risk of Progression During Childhood and Adolescence</i> (2)	Déterminer la progression naturelle des malformations lymphatiques pour faciliter le conseil aux patients, avoir un aperçu de la physiopathologie et guider la thérapie.	Revue rétrospective de dossiers Grade D Niveau 4	441 patients dont 234 femmes (53,1%) et 207 hommes (46,9%). Avec des malformations lymphatiques notées à un âge moyen de 1,9 an; l'intervalle était de 0 à 28 ans.	Étude de dossiers	Localisation des malformations, évaluation du risque de progression de la maladie	Les malformations lymphatiques étaient localisées dans la tête / le cou (61,2%), les extrémités (17,5%), le tronc (16,1%) ou plusieurs sites (5,2%). Les enfants avaient un risque de progression des malformations de 42,2% avant l'adolescence, 84,7% avant l'âge adulte et 95,3% au cours de leur vie. La progression était plus probable à l'adolescence (63,8%) que pendant l'enfance (40,8%); le rapport de cotes était de 2,6 ($P = 0,003$). Les malformations lymphatiques diffuses se sont plus souvent aggravées que les lésions localisées ($P = 0,001$), tandis que le type de canal ($P = 0,63$), le sexe ($P = 0,42$) et la localisation ($P = 0,28$) n'ont pas influencé la progression. Les malformations lymphatiques ont un plus grand risque de progression à l'adolescence que dans l'enfance ; les hormones pubertaires pourraient contribuer à leur expansion. En raison de ce taux élevé de progression, un traitement précoce des malformations lymphatiques asymptomatiques devrait être envisagé, d'après les auteurs.
Hogeling, 2011, Australie, <i>Lymphatic malformations: Clinical course and management in 64</i>	Définir les caractéristiques cliniques des enfants atteints de malformations lymphatiques et leur prise en charge.	Revue rétrospective de dossiers Grade D Niveau 4	30 garçons et 34 filles avec une malformation lymphatique kystique	Étude de dossiers	Localisation et description des malformations ; âge au diagnostic et suivi clinique	La localisation anatomique : la tête et le cou (48%). Les malformations lymphatiques impliquaient plus fréquemment le côté gauche du corps (62%). Les enfants présentaient le plus souvent un gonflement (masse) de couleur de peau, et moins fréquemment une

cases (3)						hémihypertrophie, des ecchymoses et des pseudo-vésicules superficielles. La plupart des malformations lymphatiques étaient macrokystiques (60%), suivies de microkystiques (24%) et mixtes (16%). L'âge moyen au moment du diagnostic était de 37 mois, avec 51% de malformations lymphatiques évidentes à la naissance. La malformation lymphatique a causé une morbidité dans 70% des cas et la mort chez un enfant. Les traitements étaient la sclérothérapie avec du tétradécyl sulfate de sodium 3% (30,5%), OK-432 (17%) et doxycycline (10%) ; 27% ont été opérés et 34% n'ont pas reçu de traitement. Les malformations lymphatiques sont des malformations vasculaires hétérogènes qui peuvent entraîner une morbidité significative. Son diagnostic est souvent retardé. Une approche multidisciplinaire de la prise en charge comprenant la dermatologie, la radiologie diagnostique et interventionnelle et la chirurgie pédiatrique est importante.
Zenner, 2019, États-Unis, <i>Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations</i> (4)	Rapporter l'analyse génétique et clinique d'une grande série de malformations lymphatiques isolées. Proposer une métrique qui ajuste les différences de «force» de mutation - la fraction d'allèle variant ajustée au	Analyse rétrospective des données cliniques Grade D Niveau 4	271 échantillons de tissus affectés et non affectés provenant de 81 personnes avec des malformations lymphatiques isolées	Étude génétique	Détection de mutations	La cohorte comprenait : 16 personnes atteintes de malformations lymphatiques cervicales pures, 9 sur le reste du corps et 56 dans la région orofaciale. Les données montrent une association entre le nombre d'échantillons testés et le taux de détection de mutations. Compte tenu de l'importance d'un diagnostic moléculaire précis à l'ère de la thérapeutique personnalisée, ces résultats suggèrent que des tests génétiques devraient être effectués sur plusieurs échantillons chez un même patient.

	génotype (GVAF) - qui a identifié des associations significatives entre le génotype de la mosaïque et la gravité de la maladie.					
Luks, 2015, Pays Bas, <i>Lymphatic and Other Vascular Malformative/Overgrowth Disorders Are Caused by Somatic Mutations in PIK3CA</i> (5)	Tester l'hypothèse que des mutations de la sous-unité catalytique alpha (PIK3CA) de la phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase somatique seraient trouvées chez des patients présentant une malformation lymphatique kystique isolée ou un syndrome de Klippel-Trenaunay.	Étude de cohorte prospective Grade C Niveau 3	48 malformations lymphatiques isolées, 21 syndromes de Klippel-Trenaunay, 8 anomalies vasculaires fibro-adipeuses et 33 proliférations lipomateuses congénitales avec syndromes d'anomalies vasculaires, épidermiques et squelettiques	Étude génétique	Recherche des mutations somatiques	Les mutations somatiques de PIK3CA sont la cause la plus fréquente de malformations lymphatiques isolées et de troubles dans lesquels la malformation lymphatique est une caractéristique. Cinq mutations PIK3CA sont majoritairement identifiées. La recherche de mutations causales nécessite l'échantillonnage des tissus affectés et des techniques capables de détecter un mosaïsme somatique de bas niveau car l'abondance de cellules mutantes dans un tissu mal formé peut être faible.

Tableau 2 Revues générales de la littérature

Auteur, année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
-------------------------------	----------	---	----------------------------------	--	-----------------------	---

Wiegand, 2008, Allemagne, <i>Pathogenesis of lymphangiomas</i> (6)	Résumer les connaissances actuelles sur le développement physiologique des vaisseaux lymphatiques ainsi que des informations sur l'étiologie et la pathogenèse des malformations lymphatiques et, examiner les différentes théories concernant les mécanismes de formation.	Non	NA	NA	Embryologie du système lymphatique Théories concernant la pathogenèse des malformations lymphatiques Caractéristiques moléculaires des malformations lymphatiques	Dans les maladies tumorales, l'impact de facteurs tels que le VEGF-C et le VEGFR-3 sur la modulation du système lymphatique et l'induction de la lymphangiogenèse a été examiné dans de nombreuses études. Il y a peu de données sur une corrélation entre les malformations lymphatiques et les facteurs de croissance lymphatiques angiogéniques. Des approches thérapeutiques pour le traitement des malformations lymphatiques kystiques pourraient être développées via la modulation des facteurs de croissance.
--	---	-----	----	----	---	--

Tableau 3 Recommandations de bonne pratique et classifications

Auteur, Année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui/Non, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Wassef, 2015, International, <i>Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International</i>	Présenter la classification officielle Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) mise à jour des	Non	NA	NA	NA	Le schéma biologique général de la classification est conservé. La section sur les tumeurs a été élargie et répertorie les principales tumeurs vasculaires reconnues, classées comme bénignes, localement agressives (borderline) et malignes. Une liste de maladies bien définies est incluse sous chaque titre générique dans la section «Malformations vasculaires simples». Une courte définition est ajoutée pour les éponymes. Deux

<i>Society for the Study of Vascular Anomalies</i> (7)	anomalies vasculaires.					nouvelles sections ont été créées : une traitant des malformations de vaisseaux nommés individuellement (précédemment dénommées malformations «tronculaires») ; le second groupe des lésions de nature incertaine ou controversée (tumeur versus malformation). Les défauts génétiques connus sous-jacents aux anomalies vasculaires sont inclus dans une annexe. Cette classification est censée être un cadre, reconnaissant qu'elle devra être modifiée à mesure que de nouvelles informations scientifiques seront disponibles.
Keppler-Noreuil, 2015, États-Unis, <i>PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS): Diagnostic and Testing Eligibility Criteria, Differential Diagnosis, and Evaluation</i> (8)	Regrouper les données cliniques et moléculaires des patients pour résumer le spectre et la délimitation clinique des entités du PROS (PIK3CA-related overgrowth spectrum). Développer un consensus sur les catégories de diagnostic clinique, la nomenclature appropriée pour les entités et les corrélations	NON	OUI	NA	Mutations activatrices somatiques de PIK3CA (voie phosphatidylinositol-3-kinase/AKT/mTOR)	Le terme générique de «spectre d'entités avec hypercroissance, liées à PIK3CA (PROS)» a été retenu pour englober à la fois les entités cliniques connues et émergentes associées aux mutations somatiques de PIK3CA. Il englobe : la macrodactylie, la FAO, le HHML, le CLOVES et le syndrome mégaloencéphalie et malformations capillaires. Les principales caractéristiques diagnostiques cliniques et les critères de test génétique ont été présentés. Des recommandations préliminaires pour une approche homogénéisée de l'évaluation de la prolifération et des tests de diagnostic moléculaire ont été proposées.

	moléculaires potentielles.					
--	-------------------------------	--	--	--	--	--

1.1 Définitions et généralités

Les malformations lymphatiques kystiques (MLK) sont des malformations congénitales bénignes rares, à flux lent, composées de dilatations kystiques anormales (1,3,6).

Le terme de « lymphangiomes » a été abandonné.

Rappelons que le système lymphatique est constitué d'un réseau de vaisseaux circulant à sens unique, parallèle au réseau veineux dont il partage une origine embryologique mésodermique commune (9). Ces vaisseaux naissent dans les différents tissus du corps pour rejoindre les ganglions, drainant ainsi la lymphe. Ce réseau est distribué de façon inégale dans l'organisme et est très présent, par exemple, dans la zone de la tête et du cou. Il a pour but la captation et la clairance de molécules de haut poids moléculaire. En cas d'infection dans une partie du corps, le système lymphatique régional est sollicité. Il est ainsi souvent décrit, métaphoriquement, comme le système d'égout/recyclage de l'organisme.

MLK superficielles ou profondes

Les MLK se présentent généralement sous la forme de masses molles sous-cutanées ou plus profondes, qui se développent proportionnellement à la croissance de l'enfant (6). Elles sont généralement uniques mais cloisonnées en nombreux kystes. Bien que congénitales, elles ne sont pas toujours apparentes à la naissance. Environ 90% des lésions sont diagnostiquées avant l'âge de cinq ans et peuvent être sujettes à des poussées inflammatoires à la faveur d'événements infectieux ou traumatiques loco-régionaux (1). Elles peuvent atteindre la peau, les muqueuses ou les tissus sous-jacents (tissus mous) — elles sont alors appelées MLK superficielles — ou toucher des organes sous-jacents et sont alors dites profondes. Près de 75% des MLK se situent dans la région de la tête et du cou en raison de la prédominance relative du système lymphatique dans cette zone (3).

MLK macrokystiques, microkystiques ou mixtes

Selon la taille des formations kystiques des MLK, celles-ci sont dites macrokystiques (présence de kystes d'au moins 1 cm environ, « théoriquement ponctionnables » - ceci étant défini grâce à l'imagerie), microkystiques, ou mixtes (MLK constituées de petits et gros kystes). Par exemple, les MLK situées dans la cavité buccale ou orbitaires sont souvent microkystiques, les MLK parotidiennes, sous-maxillaires, cervicales, axillaires et inguinales sont davantage de morphologie macrokystique ou mixte (1).

Une hypothèse pouvant expliquer la constitution des MLK en microkystes ou macrokystes évoque le fait que des kystes plus gros pourraient apparaître dans les zones avec un tissu conjonctif lâche, permettant l'expansion des kystes individuels dans les structures environnantes. Les kystes plus petits seraient ainsi situés dans des régions avec une anatomie plus compacte, des fibres musculaires ou des tissus glandulaires s'imbriquant dans les tissus (1).

MLK isolées ou syndromiques

Les MLK peuvent être isolées ou associées à d'autres anomalies, vasculaires ou autres (avec hypertrophie des tissus mous en particulier). Les formes syndromiques sont présentées au paragraphe 7.

Évolution

Les malformations lymphatiques macrokystiques sont généralement visibles à la naissance sous la forme de masses plus ou moins volumineuses, risquant de comprimer les organes de voisinage (3). Les malformations lymphatiques microkystiques peuvent devenir apparentes plus tard dans l'enfance, sous la forme de masses sous-cutanées de croissance progressive, ou bien sous la forme de lymphangiectasies (vésicules claires ou hémorragiques à la surface de la peau, pouvant devenir kératosiques avec le temps), constituant alors « la partie visible de l'iceberg ». Elles peuvent se compliquer de suintements de lymphes ou de saignements.

Il faut distinguer la progression dans le temps des MLK (relevant d'un traitement de fond), de leurs poussées inflammatoires (inflammation des kystes lymphatiques se manifestant par un œdème local, des douleurs, parfois de la fièvre, cf §3).

1.2 Épidémiologie

Il existe peu de données épidémiologiques sur les MLK. Les MLK superficielles sont plus nombreuses que les MLK profondes ; parmi les MLK superficielles, près de 75% sont situées au niveau de la tête et du cou, dont l'incidence est estimée entre 1,2 à 2,8 pour 1000 naissances (10). Elles touchent de façon égale les hommes et les femmes et les différentes origines ethniques (1).

1.3 Étiologie

L'étiologie précise des MLK est mal connue.

Le développement embryonnaire des vaisseaux lymphatiques provient de la différenciation de cellules endothéliales veineuses en cellules endothéliales lymphatiques (cellules lymphothéliales), qui commenceront à exprimer LYVE-1 sous l'influence de plusieurs facteurs de

transcription, dont PROX1, SOX18 et COUPTF2. Ces cellules migrent ensuite et se multiplient dans le mésenchyme avoisinant pour former les sacs lymphatiques primaires qui, par expansion, formeront la vascularisation lymphatique primitive arborescente, sous l'action de la voie de signalisation VEGF-C/VEGFR-3 et de l'angiopoïétine-1 (2). D'autres gènes ont été identifiés comme étant impliqués dans la formation des canaux et valvules lymphatiques : *CCBE1*, *ADAMTS3*, *FOXC2*, *NRP2*, *GATA2*... Une dysrégulation pourrait entraîner une lymphangiogenèse accrue, et la formation de MLK par prolifération de cellules lymphothéliales.

Certains chercheurs ont suggéré une origine toute autre, non proliférative mais purement mécanique pour favoriser l'apparition de ces MLK (2) : sécrétion excessive de liquide, défaut de drainage, inflammation réactionnelle puis constitution de kystes. Cette hypothèse est de plus en plus mise de côté avec les nouvelles données de la biologie moléculaire.

En effet, des mutations somatiques (post-zygotiques) activatrices du gène *PIK3CA* ont été identifiées dans certaines MLK (5). Ce gène code pour la sous-unité catalytique de la protéine kinase PI3K. Son activation excessive perturbe et active la voie de signalisation cellulaire PI3K/AKT/mTOR, impliquée dans l'angiogenèse et la lymphangiogenèse, mais aussi la croissance et le métabolisme cellulaires (4). La présence de mutations sur ces voies de signalisation est probablement à l'origine de perturbations de la lymphangiogenèse aboutissant au développement des MLK, mais le mécanisme précis par lequel une mutation du gène *PIK3CA* qui survient pendant l'embryogenèse produit une malformation n'est pas clairement élucidé (5,11).

Des mutations somatiques de *PIK3CA* ont aussi été identifiées dans divers syndromes hypertrophiques du spectre PROS (*PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum*), comportant parfois des malformations lymphatiques, ainsi que certaines malformations veineuses ou des lésions hamartomateuses autres (5).

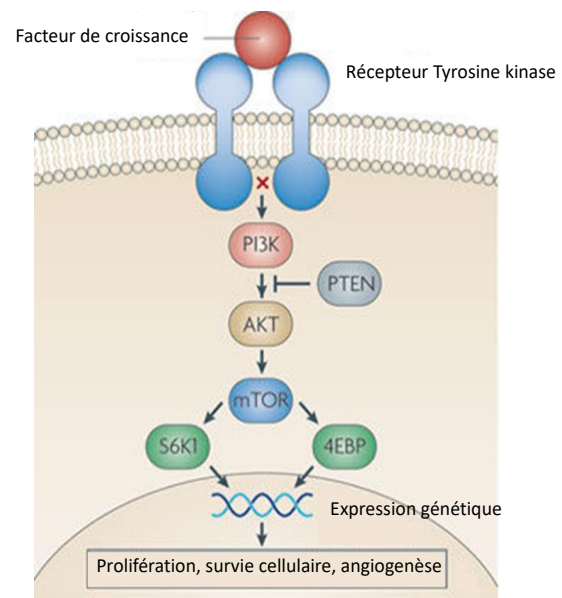
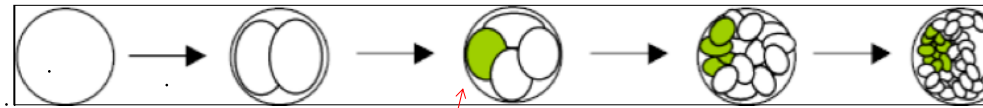


Schéma de la voie PI3K/AKT/mTOR



Mutation post-zygotique (somatique)
activatrice de *PIK3CA*

Schéma expliquant le mosaïcisme segmentaire : les cellules en vert expriment la mutation somatique

1.4 Classification

Classification des anomalies vasculaires

D'après l'*International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA), les anomalies vasculaires sont divisées en tumeurs vasculaires et malformations vasculaires, cf. Tableau A (7). Les MLK sont classées dans les malformations vasculaires et non dans les tumeurs.

Les malformations vasculaires sont elles-mêmes sous-classées en fonction du type de vaisseaux atteints : capillaires (malformations capillaires ou angiomes plans), veineux (malformations veineuses), lymphatiques (malformations lymphatiques) ou artériels (malformations artérioveineuses ou fistules artérioveineuses).

Chacun de ces types peut être isolé, combiné (par exemple, malformation capillaro-lymphatique, ou capillaro-veino-lymphatique, etc.), ou s'associer à des anomalies autres, intégrant alors des syndromes (syndrome de Klippel-Trenaunay ou syndrome CLOVES par exemple) (3,8,10). A noter qu'il existe un PNDS spécifique pour les syndromes hypertrophiques liés au gène *PIK3CA* (PROS) sans atteinte cérébrale (syndromes

CLOVES et de Klippel-Trenaunay) : https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226373/fr/syndromes-hypertrophiques-lies-au-gene-pik3ca-pros-sans-atteinte-cerebrale-les-syndromes-cloves-et-de-klippel-trenaunay.

Tableau A Classification synthétique des anomalies vasculaires, d'après Wassef et al. (7)

Anomalies vasculaires

Tumeurs vasculaires	Malformations vasculaires			
	Simplex	Combinées	Tronculaires	Syndromiques
Bénignes	Malformations : capillaires ;	Combinaisons de	Anomalies des	Malformation(s) vasculaire(s)
Localement agressives «borderline»	veineuses ; lymphatiques ; artérioveineuses	malformations vasculaires simples	axes vasculaires	associée(s) à des anomalies : osseuses ; des tissus mous ; viscérales
Malignes	Fistules artérioveineuses			

Malformations lymphatiques kystiques et lymphœdèmes primaires

Parmi les malformations lymphatiques, on distingue 2 groupes d'étiologie, de présentation et de prise en charge distinctes : les MLK et les lymphœdèmes primaires. Les MLK sont des masses constituées de kystes lymphatiques malformatifs. Les lymphœdèmes primaires sont caractérisés par une augmentation de volume de membre, avec accentuation des plis et fibrose cutanée, et sont dus à une hypoplasie ou un hypofonctionnement primaire des vaisseaux lymphatiques du membre atteint, entraînant une stase de liquide lymphatique puis une fibrose cutanée en regard. Dans les MLK, des mutations somatiques du gène *PIK3CA* ont été identifiées dans certains cas. Dans certains cas de lymphœdèmes primaires, des mutations germinales de gènes impliqués dans la lymphangiogenèse ont été identifiées (*VEGFR3*, *VEGFC*, *FOXC2*, *SOX18*, etc.). Il existe un PNDS spécifique pour les lymphœdèmes primaires : https://www.has-sante.fr/jcms/c_2904795/fr/lymphoedeme-primaire.

Classification hémodynamique des malformations vasculaires

Selon le flux du liquide sanguin/lymphatique circulant dans la malformation, les malformations sont classées en malformations de haut débit ou flux rapide (malformations artérioveineuses et fistules artérioveineuses) ou de bas débit ou flux lent (malformations capillaires, lymphatiques et veineuses).

Classification des MLK selon leur profondeur

Les MLK sont classées en superficielles (atteinte des tissus mous : peau, muqueuses, tissus sous-cutanés) et profondes (viscérales : spléniques, thoraciques, hépatiques, etc.).

Classification des MLK selon la taille des kystes lymphatiques

Les malformations lymphatiques sont classées en sous-types microkystiques (<1 cm environ), macrokystiques (>1 cm), et mixtes. Il n'y a pas de consensus uniforme sur la définition des malformations lymphatiques macrokystiques et microkystiques (7). Les macrokystes seraient théoriquement des lésions ponctionnables.



Les malformations lymphatiques kystiques sont des malformations vasculaires congénitales à flux lent. Elles peuvent être symptomatiques dès la période prénatale ou plus tard dans la vie, le plus souvent dans l'enfance. La distinction entre malformations lymphatiques macrokystiques, microkystiques et mixtes conditionne le pronostic et la démarche thérapeutique.

2 Prise en charge diagnostique des malformations lymphatiques kystiques

Tableau 4 Études cliniques

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
--------------------------------	----------	--------------------------------	------------	--------------	----------------------	---

Peranteau, 2017, États-Unis, <i>Prenatal growth characteristics of lymphatic malformations</i> (13)	Décrire les modèles de croissance prénatale des malformations lymphatiques en fonction de l'âge gestationnel, de l'emplacement anatomique et de la gestion postnatale	Revue rétrospective Grade D Niveau 3	30 fœtus avec une malformation lymphatique (diagnostic prénatal)	Échographie	Évaluation de la lésion par détection volumétrique	Trente fœtus atteints de malformations lymphatiques ont eu des mesures échographiques en série entre 19 et 39 semaines de gestation. La détection volumétrique a augmenté dans 53%, diminué dans 23% et est restée stable chez 23% des fœtus de l'échographie initiale à l'échographie finale. Contrairement à d'autres localisations qui démontrent à la fois des profils de croissance positifs et négatifs, les lésions axillaires augmentent toutes de volume. Les lésions à croissance positive ont augmenté tout au long de la gestation (pic à 35 ± 3 semaines). Vingt-quatre patients ont eu des interventions postnatales, y compris une résection chirurgicale, une sclérothérapie et une chirurgie + sclérothérapie. Les malformations lymphatiques ont des profils de croissance prénatale variables. La majorité des lésions, en particulier les malformations axillaires, continueront à se développer tout au long de la gestation et n'atteindront un plateau de croissance qu'à la fin de la grossesse.
Olive, 2015, États-Unis, <i>Axillary lymphatic malformations: Prenatal evaluation and postnatal outcomes</i> (14)	Décrire les résultats prénataux et postnataux des fœtus atteints de malformations lymphatiques axillaires	Revue rétrospective des dossiers	8 fœtus avec une malformation lymphatique kystique axillaire isolée	Revue de dossiers	Âge gestationnel au moment du diagnostic, évaluation par IRM, suivi clinique postnatal	L'âge gestationnel médian au moment du diagnostic était de 20,5 semaines (19-28 semaines). Tous les fœtus ont été évalués par échographie en série et IRM fœtale ultra-rapide. Deux grossesses ont été interrompues. Toutes les grossesses poursuivies sont arrivées à terme et tous les fœtus ont été mis au monde par césarienne. Aucun des fœtus n'a développé de polyhydramnios ou d'hydrops. Un seul patient avait une malformation associée (coarctation de l'aorte). Tous les patients ont été évalués après la naissance par IRM. Le traitement comprenait la sclérothérapie uniquement (1), la sclérothérapie suivie d'une résection chirurgicale (1), la résection

						chirurgicale uniquement (3) et l'observation (1). L'hospitalisation postnatale médiane était de 8 jours (6-15 jours). Trois cas ont récidivé après le traitement initial, deux après la chirurgie et un après la sclérothérapie. Sur un suivi médian de 2,1 ans, tous les patients ont un certain degré de maladie résiduelle visible. Il n'y a pas eu de décès. Le diagnostic prénatal de malformation lymphatique kystique axillaire augmente avec l'amélioration de la technologie. Les malformations lymphatiques axillaires sont généralement des anomalies du développement isolées qui n'affectent pas la santé du fœtus. Les options de prise en charge postnatale comprennent la chirurgie, la sclérothérapie et l'observation. Les récurrences et les maladies résiduelles après tous les types de traitement sont la règle. Cela devrait être communiqué aux parents au moment du conseil prénatal.
Domp martin, 2009, France, <i>Elevated D-dimer Level in the Differential Diagnosis of Venous Malformations</i> (15)	Évaluer si un niveau élevé de D-dimères est spécifique des malformations veineuses (MV) et donc utile pour le diagnostic différentiel.	Étude prospective Grade C Niveau 3	280 patients présentant des anomalies vasculaires cutanées, sous-cutanées et muqueuses	Étude clinique	Mesure des niveaux de D-dimères	Une MV a été diagnostiquée chez 195 des 280 patients (69,6%), et 83 d'entre eux avaient des niveaux élevés de D-dimères; la sensibilité de la dose de D-dimères était de 42,6% (intervalle de confiance à 95%, 35,6% à 49,5%). Parmi les 85 patients sans MV, les taux de D-dimères n'étaient élevés que chez 3 patients; la spécificité de la posologie était de 96,5% (intervalle de confiance à 95%, 92,5% à 100%). Un niveau élevé de D-dimères est hautement spécifique pour les MV (pures, combinées ou syndromiques), et par conséquent, ce test de biomarqueurs facile et peu coûteux devrait faire partie de l'évaluation clinique des anomalies vasculaires. Il peut détecter les MV cachées et aider à différencier les malformations glomuveineuses (niveaux normaux de D-dimères) des autres lésions veineuses

						multifocales. Un niveau élevé de D-dimères différencie également une MV d'une malformation lymphatique. Pour ces raisons, la mesure du niveau de D-dimères est un outil complémentaire utile pour différencier les MV des autres anomalies vasculaires, y compris les malformations lymphatiques.
Casassa, 2020, France, <i>Factors influencing quality of life in children with low-flow vascular malformations: a qualitative study using focus groups</i> (16)	Identifier les facteurs influençant la qualité de vie chez les enfants atteints de malformations vasculaires à faible débit.	Étude qualitative Grade D Niveau 4	Dix groupes de discussion (26 personnes dont 10 enfants de 11 à 15 ans)	Enquête	Des données qualitatives sur les expériences personnelles, les sentiments, les difficultés, les besoins et divers facteurs influençant les comportements ont été recueillies.	Les facteurs d'influence étaient liés à 4 catégories : les soins médicaux, l'image de soi, l'impact social sur les activités quotidiennes, les relations sociales difficiles. Ces facteurs étaient responsables de bouleversements au sein de la famille et pourraient conduire à de futurs problèmes de construction identitaire.

Tableau 5 Recommandations de bonne pratique

Auteur, Année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui/Non, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Lerat, 2019, France, <i>Recommandations de la SFORL (version courte) sur les malformations</i>	Exposer les recommandations de la SFORL concernant le diagnostic des malformations lymphatiques cervicales de	Non	Oui, groupe de travail multidisciplinaire	Non	Diagnostic des MLK cervicales de l'adulte et de l'enfant	Il est recommandé de faire un examen clinique ORL complet afin d'identifier les lésions à risque de complications ou de mauvais pronostic (Grade C). Il est recommandé, en cas de doute diagnostique pour les lésions latéro-cervicales et du plancher buccal, de réaliser une cytoponction avant une décision thérapeutique (Grade C).

<i>lymphatiques cervicales de l'adulte et de l'enfant : le diagnostic</i> (10)	l'adulte et de l'enfant.					Il est recommandé d'utiliser une ou plusieurs des classifications validées pour évaluer l'efficacité des traitements et suivre l'évolution de la maladie (consensus professionnel). Il est recommandé, afin d'améliorer la fiabilité du diagnostic anténatal d'associer IRM et échographie (Grade C). Il est recommandé dans le cadre du diagnostic anténatal d'évaluer de façon précise l'extension locorégionale d'une malformation lymphatique cervicale afin d'en estimer le pronostic (Grade C), et de rechercher systématiquement des malformations associées afin de guider les propositions thérapeutiques (Grade C).
Iacobas, 2020, États-Unis, <i>Multidisciplinary guidelines for initial evaluation of complicated lymphatic anomalies—expert opinion consensus</i> (17)	Élaborer des lignes directrices basées sur un consensus d'opinion d'experts pour une évaluation complète des anomalies lymphatiques compliquées	Non	Conférence internationale avec des experts des anomalies vasculaires de 16 spécialités	Non	Anomalies lymphatiques	Le comité de radiologie a établi les méthodes d'imagerie anatomiques et fonctionnelles à privilégier pour le diagnostic et les éléments à décrire lors de l'interprétation. Deux panels médicaux ont compilé les tests métaboliques et hématologiques au moment du diagnostic et ont également recommandé des études fonctionnelles. Le groupe chirurgical a recommandé des précautions pour la biopsie et le groupe de pathologie a fourni des directives de traitement des échantillons de biopsie. Les patients atteints d'anomalies lymphatiques compliquées ont besoin d'un plan diagnostique complet et ciblé pour une gestion appropriée, la prévention des complications et la conservation des ressources. Cette population étant prise en charge par diverses spécialités médicales et chirurgicales, les auteurs proposent un avis d'experts pluridisciplinaires consensuel sur la littérature actuelle et sur les données extraites des registres internationaux d'anomalies lymphatiques.

Hawkins, 2019, États-Unis, <i>Diagnosis and Management of Extracranial Vascular Malformations in Children: Arteriovenous Malformations, Venous Malformations, and Lymphatic Malformations</i> (18)	Décrire la présentation clinique et la prise en charge thérapeutique des patients atteints de malformations vasculaires extra crâniennes congénitales	Non	NA	Non	Malformations vasculaires extra crâniennes congénitales	Les lésions les plus volumineuses sont souvent détectées sur l'imagerie prénatale. Des lésions plus petites et plus visibles peuvent n'apparaître que plus tard.
--	---	-----	----	-----	---	--

2.1 Diagnostic anténatal

Le développement de l'échographie fœtale couplée à l'IRM fœtale constitue des outils d'imagerie permettant le diagnostic et l'évaluation anatomique prénatale détaillés des MLK (13,14).

Les MLK peuvent être diagnostiquées par échographie fœtale dans 50 à 65% des cas et par échographie post-natale dans 90% des cas (19). En prénatal, il faut bien distinguer la MLK de l'hygroma kystique ou de la clarté nucale augmentée, correspondant à un retard de résorption lymphatique. La fréquence de ces dernières est accrue en cas d'anomalies chromosomiques, en premier lieu chez les fœtus atteints de trisomie 21, mais aussi chez les fœtus porteurs de cardiopathies ou d'autres pathologies syndromiques. Ainsi, une augmentation de la clarté nucale ne préjuge pas du développement ultérieur d'une pathologie lymphatique kystique.

Les MLK de taille moyenne à grande peuvent être diagnostiquées dès le premier trimestre et dans la grande majorité des cas lors de l'échographie de dépistage du 2^{ème} trimestre. L'identification en échographie de dépistage d'une lésion kystique, en particulier des parties molles, mais parfois en situation profonde (médiastinale, abdominale, rétropéritonéale), avec parfois suggestion du diagnostic de MLK, justifie une prise en charge dans un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal (CPDPN), seuls habilités en France, par la loi de bioéthique de 1994, à prendre en charge les pathologies relevant de la médecine fœtale.

Cette prise en charge au sein d'un CPDPN comprendra le plus souvent une échographie de référence et une IRM fœtale ainsi qu'un conseil prénatal avec les différents acteurs du prénatal (obstétriciens, généticiens, échographistes et radiologues) ainsi qu'avec les équipes médicales responsables de la prise en charge post-natale (pédiatres-néonatalogiste, ORL, etc.).

Dans la mesure où il n'est pas rapporté d'association particulière entre MLK et anomalies chromosomiques, la proposition d'une amniocentèse pour réalisation d'un caryotype ou d'une hybridation génomique comparative (CGH) n'est pas systématique, et est laissée à l'appréciation argumentée du CPDPN (10).

L'échographie de référence a pour objectif de poser le diagnostic de MLK, d'évoquer les diagnostics différentiels (tératomes kystiques ou à forme mixte, autres lésions kystiques abdominales/rétropéritonéales ou thoraciques), de caractériser le type de MLK (macrokystiques, microkystiques ou formes mixte) ainsi que l'extension anatomique des lésions. Il faut souligner la difficulté diagnostique des composantes microkystiques, le plus souvent d'échogénicité pseudo-tissulaire et très infiltratives. Ainsi la présence d'éléments kystiques séparés par un tissu de soutien échogène pseudo-tissulaire doit faire évoquer une MLK à forme mixte.

L'IRM fœtale est le plus souvent pratiquée après 28 semaines d'aménorrhée, dans un service de radio-pédiatrie compétent en imagerie prénatale en lien avec un CPDPN. Les objectifs de l'IRM fœtale sont similaires à ceux de l'échographie de référence en profitant du très bon contraste offert par les séquences hautement pondérée T2. Ces objectifs comprennent l'identification des composantes macrokystiques et l'évaluation des rapports avec les structures avoisinantes (rapport avec les axes aérodigestifs, les différents espaces de la sphère ORL, les organes profonds...). Il faut souligner que malgré une résolution en contraste supérieure à l'échographie, il est souvent difficile d'apprécier avec exactitude la présence/extension de la composante infiltrative microkystique en particulier dans la sphère ORL (extension au muscle lingual, au larynx...) ou sur les membres, conduisant à rester prudent dans l'évaluation anatomique des composantes microkystiques.

Dans le cadre du diagnostic différentiel avec les tératomes, il est important de chercher des calcifications dans les composantes tissulaires (absentes dans les MLK) d'une part, d'autre part, d'apprécier l'évolution des lésions au cours de la grossesse, dans la mesure où une augmentation progressive et continue de la lésion peut être compatible avec une MLK, mais est très habituelle dans les tératomes.

A titre systématique, une hypertrophie tissulaire segmentaire et des anomalies des extrémités (macroductylie, espace anormalement large entre les orteils ou « sandal gap ») doivent être recherchées, pouvant conduire à évoquer une MLK dans le cadre d'un syndrome du spectre PROS. A ce stade, il n'est pas possible d'exclure d'autres malformations vasculaires associées, en particulier les malformations capillaires, ce dont le couple parental doit être informé dans le cadre du conseil prénatal.

En cas de MLK géante, une procédure d'extraction fœtale en concertation entre obstétriciens, pédiatres-néonatalogistes et radiologues interventionnels doit être programmée.



Afin d'améliorer la fiabilité du diagnostic anténatal, il est recommandé d'associer l'IRM à l'échographie.

Il est recommandé dans le cadre du diagnostic anténatal d'évaluer de façon précise l'extension locorégionale d'une malformation lymphatique kystique afin d'en estimer la profondeur et le pronostic.

Il est recommandé dans le cadre du diagnostic anténatal de rechercher systématiquement des anomalies associées afin de guider les propositions thérapeutiques.

Cette prise en charge doit être systématiquement réalisée au sein d'un Centre Pluridisciplinaire de Diagnostic Prénatal.

2.2 Diagnostic

2.2.1 Présentations cliniques

Le diagnostic postnatal de MLK peut être anticipé par le biais d'un diagnostic prénatal. Les MLK superficielles sont le plus souvent visibles à la naissance (18). Elles peuvent toutefois devenir apparentes plus tard, souvent au cours des 2 premières années de vie, à la faveur d'une poussée inflammatoire rendant la MLK visible (18).

Le diagnostic de MLK nécessite un examen clinique et une caractérisation par imagerie (12).

Les malformations lymphatiques macrokystiques se présentent comme des masses sous-cutanées, rondes ou lobulées, généralement de plusieurs centimètres de diamètre, sous une couleur de peau normale, de consistance ferme et élastique, ou molle et dépressible.

Les MLK microkystiques peuvent se présenter comme des tuméfactions sous une peau de couleur normale. Dans ces formes sous-cutanées pures, elles se distinguent des MLK macrokystiques grâce aux examens d'imagerie.

Les MLK microkystes peuvent aussi être superficielles, épidermiques (« partie immergée de l'iceberg ») : elles se présentent alors sous la forme de vésicules translucides ou hémorragiques millimétriques, dispersées ou regroupées en plaques, appelées lymphangiectasies (10). Celles-ci

peuvent être absentes à la naissance et apparaître progressivement, dans l'enfance voire à l'âge adulte. Elles peuvent évoluer en plaques kératosiques.

Les topographies les plus fréquentes de lymphangiectasies sont le cou, la partie proximale des membres allant jusqu'aux régions axillaires et inguinales, la région glutéale, les organes génitaux externes (les lymphangiectasies peuvent alors être confondues avec des condylomes), la langue. Un aspect dermatoscopique caractéristique des lymphangiectasies a été décrit, sous la forme de lacunes roses, rouges, brunes ou violacées séparées par des cloisons pâles, ce qui peut aider au diagnostic différentiel.

Selon leur volume et leur topographie, les MLK peuvent comprimer les structures avoisinantes, la plus grave étant la compression des voies aériennes supérieures par une MLK cervico-faciale, mettant en jeu le pronostic vital immédiat.

En dehors de cette complication, les MLK cervico-faciales, topographie de prédilection, peuvent induire des difficultés respiratoires, de la déglutition, de l'élocution, une dysphagie, témoins d'une infiltration ou compression extrinsèque des structures pharyngolaryngées.

Dans les autres localisations de MLK, des troubles fonctionnels peuvent être induits (exophtalmie pour une MLK orbitaire, difficulté de marche et chaussage pour une MLK d'un pied, etc.).

L'évolution des MLK est marquée par des épisodes inflammatoires ou infectieux ou par des hémorragies intra-kystiques, qui peuvent entraîner, de nouveau dans l'évolution, des poussées pouvant mettre en jeu le pronostic vital par compression, et être la cause de douleurs et déformations importantes (10). La qualité de vie des sujets et de leur famille peut en être fortement impactée (7,11).



Les malformations lymphatiques macrokystiques superficielles se présentent comme des masses sous-cutanées.

Les malformations lymphatiques microkystiques peuvent se présenter cliniquement comme des masses sous-cutanées également, mais peuvent aussi comprendre des lymphangiectasies cutanées.

Elles peuvent induire des troubles fonctionnels, voire mettre en jeu le pronostic vital des sujets par compression d'organe de voisinage, à la naissance ou lors des poussées inflammatoires.

Il est recommandé de faire un examen clinique complet orienté vers l'identification du risque de complications vitales (topographie cervico-faciale) ou fonctionnelles (topographie orbitaire, des extrémités, etc.) et esthétiques.

Les malformations lymphatiques microkystiques ou mixtes évoluent dans le temps avec une tendance à l'aggravation progressive. Elles peuvent être responsables d'un handicap esthétique pouvant avoir un retentissement psychologique ou social majeur, et ainsi altérer la qualité de vie des patients et de leur famille.

2.2.2 Imagerie

L'interprétation des données d'imagerie doit prendre en compte les données cliniques pouvant orienter fortement le diagnostic. Ainsi l'apparition brutale d'une tuméfaction avec un aspect bleuté tégumentaire oriente vers une MLK macrokystique remaniée par une hémorragie intra-kystique. A contrario, une lésion bleutée évoluant progressivement dans les premiers mois de vie, associée à une chaleur locale oriente vers un hémangiome infantile hypodermique. Une lésion bleutée sans chaleur locale, dépressible, variant de volume oriente plutôt vers une malformation veineuse. La présence de vésicules dermiques, parfois hémorragiques (lymphangiectasies) oriente vers une MLK à composante microkystique.

L'échographie est la modalité d'imagerie de choix pour le bilan initial des MLK compte tenu de son caractère non irradiant et de son accessibilité. Les objectifs sont similaires à ceux détaillés dans le bilan prénatal, incluant le diagnostic positif de MLK, l'identification de critères échographiques permettant d'écarter, si possible, les diagnostics différentiels (pathologies tumorales ou malformatives kystiques) et la caractérisation du type de MLK (macro-, micro-kystique ou forme mixte). Il faut souligner que l'extension anatomique des lésions relève plutôt de l'IRM à l'exception des MLK superficielles de petite taille. Comme en prénatal, il faut souligner la difficulté diagnostique des composantes microkystiques, infiltratives et le plus souvent d'échogénicité pseudo-tissulaire. La présence d'éléments kystiques séparés d'un tissu de soutien échogène pseudo-tissulaire est un élément orientant vers une MLK à forme mixte (10).

Les MLK sont caractérisées par des kystes qui peuvent être anéchogènes ou hétérogènes en cas de remaniements hémorragiques. Les MLK macrokystiques sont constituées de kystes dont la taille est ≥ 1 cm environ (20). L'échographie trouve dans les MLK macrokystiques des lésions kystiques liquidiennes, le plus souvent cloisonnées avec de fins septas, trans-sonores, pouvant devenir hétérogènes, iso-ou hyperéchogènes, avec parfois un niveau liquide-liquide, en cas de saignement intra-kystique, par rupture de petits vaisseaux des septa (10). A contrario, une MLK microkystique est caractérisée par une infiltration échogène, sans hypervascularisation en Doppler-couleur, avec parfois quelques kystes millimétriques, orientant vers le diagnostic (10).

L'IRM est l'examen de choix pour l'évaluation de l'extension anatomique et pour une meilleure caractérisation des lésions, en particulier en cas d'extension profonde, et avant d'envisager une prise en charge thérapeutique (20). Elle doit être réalisée en séquence T2 avec saturation de graisse (T2 FAT SAT) dans au moins deux plans de l'espace (axial et coronal le plus souvent). Elle peut être complétée par une séquence en T1 permettant d'identifier des remaniements hémorragiques et de visualiser l'infiltration au sein des structures grasses (hypoderme par exemple)

(17). Les séquences injectées sont réalisées en cas de doute diagnostique (par exemple avec une malformation veineuse se rehaussant après injection). Les séquences d'angio-IRM n'ont aucun intérêt dans le bilan d'imagerie des MLK.

L'IRM permet de distinguer les MLK macrokystiques et microkystiques. Elle précise l'extension en profondeur de la malformation, en particulier dans les localisations médiastinales, abdominales, rétropéritonéales, orbitaires, ORL avec extension pharyngée/laryngée/linguale (langue mobile/base de langue) (10).

Les malformations macrokystiques sont caractérisées par une juxtaposition de structures kystiques hyperintenses en T2 cloisonnées avec des éventuels niveaux liquides internes, caractéristiques des hémorragies intrakystiques (10). En séquence pondérée T1, les malformations macrokystiques sont hypo-intenses ou iso-intenses au muscle, mais les septa sont plus difficiles à identifier. Après l'administration du produit de contraste, les septa au sein de la malformation macrokystique peuvent se réhausser, contrairement aux composants kystiques, ce qui permet de distinguer les MLK macrokystiques des malformations veineuses.

Les MLK à composante microkystique apparaissent comme une infiltration hyper-intense sur les séquences pondérées T2, hypo-intense ou iso-intense en T1. Les infiltrations hypodermiques ou au sein des structures graisseuses profondes sont beaucoup mieux identifiées sur les séquences T2 grâce à la saturation de graisse. Comme en échographie, les MLK microkystiques peuvent apparaître comme une lésion solide, le plus souvent infiltrative, et un examen minutieux permettra parfois d'identifier des petites composantes kystiques orientant vers le diagnostic. En cas de malformation lymphatique périorbitaire, une IRM cérébrale est préconisée en complément pour dépister des anomalies veineuses cérébrales de développement associées (10).

Le **scanner, examen irradiant**, n'a pas d'intérêt diagnostique par rapport à l'IRM. De même, l'artériographie, la phlébographie, la lymphographie et la lymphoscintigraphie isotopique n'ont pas d'intérêt dans le cadre de l'exploration des MLK.

Pour le suivi des MLK, en particulier dans la population pédiatrique, les modalités reposent sur l'échographie en premier lieu et, si nécessaire, sur l'IRM (10). L'IRM a pour inconvénient de nécessiter une sédation chez les petits (< 6 ans classiquement) car les mouvements de l'enfant lors de l'examen altèrent la qualité des images.



L'échographie et l'IRM sont les 2 examens d'imagerie indiqués pour confirmer le diagnostic et pour le bilan d'extension d'une malformation lymphatique kystique.

2.2.3 Examens biologiques

Il n'y a pas de tests biologiques utiles pour le diagnostic d'une MLK isolée.

A contrario, dans les formes syndromiques ou combinées, comportant une composante malformative veineuse, une coagulation de consommation (caractérisée par une élévation du taux de D-dimères et une baisse du fibrinogène dans le sang) est présente dans près de la moitié des cas (15,17) ; il est donc important de faire des prélèvements biologiques de temps en temps dans ces formes.

Des examens biologiques sont utiles pour rechercher des complications (anémie ferriprive de MLK saignant régulièrement), évaluer le retentissement métabolique de MLK étendues (17), ou sont prescrits en bilan pré-thérapeutique (avant traitement par sirolimus par exemple, cf. § traitement).



Les examens biologiques dans les malformations lymphatiques kystiques isolées ne sont pas utiles pour le diagnostic, mais sont utiles pour dépister des complications ou à visée pré-thérapeutique.

2.2.4 Biopsies

La biopsie est rarement nécessaire pour établir le diagnostic de MLK, celui-ci étant clinico-radiologique. Toutefois, en cas de doute (certaines MLK microkystiques ou MLK profondes notamment), une biopsie doit être réalisée (10). **L'examen histopathologique** trouve des vaisseaux à parois fines et des kystes avec des lumières vides (examen classique à l'hématoxyline-éosine-safran). Les vaisseaux lymphatiques expriment les marqueurs lymphatiques (**colorations spécifiques/immunomarquages**) :

- Podoplanine (marqueur endothélial lymphatique reconnu par l'anticorps D2-40)
- CD34 (marqueur endothélial)
- LYVE-1, VEGFR-3

En cas de biopsie chirurgicale large, il peut y avoir un écoulement lymphatique prolongé sur le site de la cicatrice (17).

La biopsie peut aussi être réalisée, couplée à une prise de sang, pour la recherche de mutations somatiques (par biologie moléculaire). Des mutations somatiques activatrices du gène *PIK3CA* peuvent être trouvées, notamment en cas de MLK s'intégrant à une forme syndromique (syndrome CLOVES, syndrome de Klippel-Trenaunay), mais même dans certaines MLK isolées. Elle est effectuée dans le cadre de la recherche pour caractérisation nosologique ou avant des thérapies ciblées, qui sont en cours d'essais cliniques.

La cytoponction est rarement utilisée à visée diagnostique. Elle est réalisée avant une sclérose, montrant un contenu liquidien citrin riche en lymphocytes, parfois légèrement sanglant. En cas de drainage des malformations veineuses, le liquide de drainage est seulement sanglant, ce qui est un élément de diagnostic différentiel.

2.2.5 Autres tests

Différentes consultations et examens sont nécessaires en fonction des éléments d'orientation clinique et de la topographie de la MLK (exemple : examen ophtalmologique en cas de MLK orbitaire, examen orthopédique en cas de MLK de pied, etc.).

Des évaluations répétées de la qualité de vie sont utiles (16) .

2.3 Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels des MLK se présentant sous la forme de masses chez l'enfant sont principalement :

- les kystes congénitaux (kystes du tractus thyroïdienne, kystes thymiques, kystes branchiaux, kystes bronchogéniques et duplications digestives) ;
- les malformations veineuses superficielles ;
- les hémangiomes infantiles profonds (hypodermiques) ;
- les autres malformations ou tumeurs (tératomes, lipomes, neurinomes, sarcomes des tissus mous, etc.).

Les formes microkystiques peuvent être confondues avec des angiokératomes, des botryomycomes, des molluscum contagiosum ou des condylomes, lorsqu'elles sont localisées sur des zones génitales/périanales.



L'échographie, l'IRM, la cytoponction et la biopsie sont les outils pouvant être utilisés pour écarter un diagnostic différentiel, en cas de doute.

3 Histoire naturelle des malformations lymphatiques kystiques : évolution, complications

Tableau 6 Études cliniques

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
Phang, 2017, Canada, <i>Spontaneously Resolved Macrocytic Lymphatic Malformations: Predictive Variables and Outcomes</i> (21)	Décrire les patients qui ont une rémission spontanée de malformation lymphatique	Examen rétrospectif des dossiers Grade D Niveau 4	61 patients avec une malformation lymphatique macrokystique	Revue de dossiers médicaux	Évaluation des caractéristiques patients	Chez les 61 patients présentant une malformation lymphatique macrokystique, 7 cas se sont résolus spontanément (11,5 % ; quatre filles, trois garçons). Ces derniers avaient un âge médian de 2 ans (de 0 à 6,5 ans) à l'apparition de la malformation, et un âge médian de 4 ans (de 10 mois à 7 ans) à la résolution. La période médiane entre l'apparition et la résolution s'élevait à 24 mois (de 3 à 43 mois), et la durée de suivi médian, à 4 ans (de 1 à 15 ans). Tous les cas, sauf un, s'associaient à une infection locale ou à une infection des voies respiratoires supérieures qui avait précédé la résolution. Six des 7 lésions se situaient au niveau du cou. Par rapport aux données contenues dans les publications, la proportion de malformations observées après la naissance et de malformations présentes dans la région du cou était plus élevée que dans les autres études. Même si les effets secondaires associés au traitement sont généralement légers ou rares, les populations pédiatriques courent tout de même des risques liés à la sclérothérapie et à l'anesthésie générale connexe. Puisqu'une période médiane de 24 mois s'écoulait entre

						l'apparition de la lésion et sa résolution, il peut être raisonnable d'observer ces malformations jusqu'à 24 mois avant le traitement si la lésion ne nuit pas à la fonction et ne défigure pas l'enfant de manière considérable, particulièrement si elle se forme après la naissance ou si elle est située dans la région du cou.
Perkins, 2008, États-Unis, <i>Clinical and radiographic findings in children with spontaneous lymphatic malformation regression</i> (22)	Évaluer les caractéristiques cliniques et radiographiques des malformations lymphatiques régressant spontanément	Revue rétrospective Grade D Niveau 4	104 patients présentant des lésions cervico-faciales	Étude de dossiers	Données collectées : âge du patient, stade de la lésion, emplacement, caractéristiques radiographiques ; traitement	Des lésions en régression spontanée ont été identifiées chez 13 des 104 patients (12,5%). Cinq des 13 avaient des lésions <i>in utero</i> , qui persistaient à la naissance ; l'âge de présentation chez les 8 patients restants était de 2 à 138 mois. Les lésions ont régressé en 2 à 7 mois. Stade de la lésion : I (7 sur 13), II (2 sur 13), III (4 sur 13). Localisation de la lésion : cervicale gauche (9 sur 13), cervicale droit (4 sur 13), cervicale postérieur (10 sur 13). Les 13 lésions en voie de résolution étaient macrokystiques avec moins de 5 cloisons (11 sur 13). La comparaison d'une cohorte de lésions en voie de résolution avec une cohorte de lésions non résolues a montré que les lésions en voie de disparition sont plus susceptibles d'avoir moins de cinq cloisons et d'être macrokystiques (P= 0,05). Il n'y a eu aucun traitement pour 7 des 13 cas, les antibiotiques ont été donnés dans 4 cas sur 13 et l'excision cutanée redondante pour 2 patients sur 13.

Tableau 7 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
Perkins, 2018,	Résumer la	Non	NA	NA	NA	La malformation lymphatique de

États-Unis <i>New Frontiers in Our Understanding of Lymphatic Malformations of the Head and Neck Natural History and Basic Research</i> (12)	recherche scientifique clinique et fondamentale qui influencera probablement l'avenir de l'évaluation et du traitement des malformations lymphatiques					la tête et du cou n'est pas le résultat d'une vasculogénèse perturbée, mais résulte d'anomalies génétiques sporadiques dans des cellules spécifiques. La recherche clinique sur les MLK de la tête et du cou s'est concentrée sur la nomenclature, le diagnostic, l'évaluation de l'histoire naturelle et l'évaluation de l'efficacité du traitement invasif. En raison de la rareté et de la variabilité clinique des malformations lymphatiques de la tête et du cou, les preuves issues de cette recherche sont de faible qualité (niveaux 2 à 4), mais l'écart entre la prise de décision fondée sur l'expérience et la pratique fondée sur des preuves se réduit.
--	---	--	--	--	--	--

L'évolution des MLK est marquée par des périodes asymptomatiques, entrecoupées d'épisodes de poussées inflammatoires douloureuses, de surinfections ou d'hémorragies intra-kystiques, de fréquence variable.

Ces poussées sont souvent douloureuses, entraînant des augmentations de volume importantes et brutales des MLK, toutefois temporaires. Leur durée est variable (de 48 heures à 1 mois), en moyenne une dizaine de jours. Elles peuvent apparaître à la suite de traumatismes ou en cas d'épisodes infectieux, notamment viraux (10).

Lors de ces poussées, il peut se produire des phénomènes de compression d'organes avoisinants, pouvant mettre en jeu le pronostic vital (localisations ORL comprimant les voies aériennes supérieures, MLK au niveau du péricarde, etc.), ou induire des complications fonctionnelles. Pour les MLK viscérales, il peut y avoir des complications à type d'épanchements (chylothorax, épanchements chyleux péritonéaux, etc.) ou d'hémorragies (MLK spléniques par exemple).

Le sexe et la localisation ne semblent pas avoir d'impact sur la progression et les complications des MLK (2). La période de la puberté est souvent marquée par un pic de progression des MLK, bien que le rôle des hormones n'ait pas été démontré.

3.1 Composantes macrokystiques

Les MLK macrokystiques peuvent entraîner une compression des tissus adjacents, ce qui est particulièrement grave en cas d'atteinte du plancher buccal ou d'atteinte cervicale comprimant l'axe laryngo-trachéal, formes que l'on peut observer chez le nouveau-né.

Leur évolution est marquée par des épisodes de poussées inflammatoires, pouvant survenir au décours de traumatismes ou d'infections de proximité, souvent banales (otites, etc.), et par des hémorragies intrakystiques.

En cas de poussée inflammatoire, les MLK augmentent de volume, deviennent douloureuses, peuvent s'associer à des signes d'inflammation cutanée en regard et à de la fièvre. Le retentissement de ces poussées inflammatoires dépend de leur localisation. Ces phénomènes induisent des remaniements inflammatoires et une fibrose, qui expliquent vraisemblablement que, sur le long terme, les MLK macrokystiques peuvent régresser spontanément (« sclérose naturelle »).

Les kystes peuvent aussi s'infecter. Il est très difficile de distinguer poussée inflammatoire et infection des macrokystes (plus rare).

Les kystes volumineux peuvent enfin devenir hémorragiques (hémorragies intra-kystiques) : la tuméfaction devient alors tendue, douloureuse, potentiellement bleutée.

Très peu d'études ont documenté les poussées inflammatoires, infectieuses et hémorragiques des MLK macrokystiques.

Les données concernant l'involution spontanée des MLK macrokystiques sont les suivantes :

- L'étude de Phang et al. montre que, chez les patients présentant une rémission spontanée de leur MLK, les MLK congénitales de topographie cervicale étaient davantage représentées d'une part, d'autre part, que cette rémission se faisait environ dans les 24 mois suivant l'apparition de la MLK (21).
- L'étude de Perkins et al. (22), sur 104 patients présentant des lésions cervico-faciales avec un suivi d'un an, a montré un taux de régression spontanée des lésions de 12,5%, avec une régression survenant entre 2 et 7 mois.

3.2 Composantes microkystiques

Les MLK microkystiques peuvent se présenter comme des tuméfactions sous une peau de couleur normale. Dans ces formes sous-cutanées pures, elles se distinguent des MLK macrokystiques grâce aux examens d'imagerie. Elles ont tendance à progresser dans le temps, et induisent alors souvent des déformations avec des retentissements fonctionnels dépendant de la topographie (complications ophtalmologiques, complications orthopédiques, etc.).

Les microkystes peuvent aussi être superficiels, épidermiques (« partie immergée de l'iceberg ») : ils se présentent alors sous la forme de vésicules translucides ou hémorragiques millimétriques, dispersées ou regroupées en plaques, appelées lymphangiectasies. Elles peuvent être couvertes d'une hyperkératose verruqueuse, peuvent se compliquer de suintements (de lymphe) et de saignements. Les micro-saignements répétés peuvent induire, sur le long terme, une anémie ferriprive. L'aspect de la zone lymphangiectasique peut prendre une couleur violette ou noire, suite à la coagulation du sang. Leur évolution spontanée va généralement vers l'aggravation progressive, avec augmentation du nombre des vésicules lymphangiectasiques, épaissement, majoration des suintements et des saignements.

Ces lymphangiectasies s'érodant constituent une brèche cutanée et peuvent devenir une porte d'entrée infectieuse. Elles peuvent ainsi induire une cellulite bactérienne sous-jacente, voire une bactériémie ou un sepsis sévère.

Les lymphangiectasies sont en outre source d'un inconfort profond, du fait de leur aspect inesthétique, des suintements et saignements, ainsi que du caractère malodorant lié à la colonisation bactérienne.

Les MLK microkystiques orbitaires posent des problèmes spécifiques. Elles nécessitent un examen répété par un ophtalmologiste, idéalement spécialisé en pathologie orbito-palpébrale (oculoplasticien). Les principaux symptômes rencontrés sont l'exophtalmie (protrusion de l'œil vers l'avant) axile ou non axile classiquement unilatérale, la diplopie binoculaire et les douleurs orbitaires profondes en rapport avec un syndrome d'hyperpression orbitaire (effet de masse + gêne au retour veineux). La manœuvre de Valsalva est négative dans les MLK isolées. Une manœuvre de Valsalva positive fait redouter une MLK mixte associée à un contingent veineux.

La principale complication est la neuropathie optique compressive. Cette dernière peut survenir de manière aiguë (en cas de saignement ou plus rarement d'infection kystique) ou chronique. Les principaux signes en faveur d'une neuropathie optique compressive sont la baisse d'acuité visuelle, le déficit pupillaire afférent relatif, l'œdème papillaire au fond d'œil (inconstant), les altérations du champ visuel et la dyschromatopsie.

Enfin, le retentissement psychologique peut être important notamment en cas d'exophtalmie défigurante.



Les composantes macrokystiques et microkystiques évoluent différemment dans le temps. Les malformations lymphatiques macrokystiques peuvent régresser après des poussées inflammatoires, notamment à la faveur d'infections de proximité ou après des hémorragies intra-kystiques, qui induisent une « sclérose naturelle ». Les composantes microkystiques tendent à progresser avec le temps, et deviennent plus épaisses et plus gênantes.

4 Moyens thérapeutiques pour les malformations lymphatiques kystiques

Tableau 8 Études cliniques

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
Jiao-Ling, 2018, Chine, <i>Treatment and prognosis of fetal lymphangioma (19)</i>	Étudier le traitement et le pronostic du lymphangiome (MLK) fœtal et les facteurs qui éclairent le choix du traitement.	Analyse rétrospective Grade D Niveau 4	79 patients atteints de MLK fœtale	Traitement	Les méthodes de traitement comprenaient l'interruption médicale de grossesse, la surveillance, la chirurgie, la sclérothérapie (y compris le traitement <i>ex utero inpartum</i> , EXIT). Les méthodes de traitement ont été sélectionnées en fonction de l'emplacement et de la taille de la MLK.	La MLK a été confirmée par échographie, IRM et tomodensitométrie post-natale, selon le cas, et les résultats pathologiques obtenus en postopératoire ou sur l'autopsie. Le cloisonnement en septa de la masse a été identifié dans 66 des 79 cas (83,54%). En ce qui concerne la localisation, la MLK était localisée dans le cou chez 50 fœtus (63,29%). La sclérothérapie, utilisant la bléomycine, a été réalisée chez 22 nouveau-nés, dont 3 ont subi un traitement <i>ex utero inpartum</i> (EXIT), en raison de signes d'obstruction des voies respiratoires ou de l'œsophage, 16 ont subi une prise en charge en attente (surveillance) et 7 un traitement chirurgical. Une interruption médicale de grossesse a été réalisée dans 32 cas et 2 fœtus sont décédés <i>in utero</i> . Sur les 16 cas de traitement en attente, les lésions ont régressé pendant la période intra-utérine dans 7 cas, avant l'âge postnatal de 6 mois chez 4 nouveau-nés, et avant l'âge de 2 ans chez 3 nouveau-nés, sans changement de taille de la MLK identifié dans 2 cas. Sur les 7 nouveau-nés traités chirurgicalement, une rechute est survenue dans 1 cas, qui a nécessité une nouvelle opération.

						Plusieurs options de traitement pour les MLK dépistées <i>in utero</i> sont disponibles, le choix du traitement étant basé sur l'emplacement et la taille de la MLK.
Schreiber, 2019, France, <i>Does surgery of lymphatic malformations lead to an increase in superficial lymphangiectasia?</i> <i>A retrospective study of 43 patients (23)</i>	Évaluer si la chirurgie peut être un facteur favorisant la survenue d'une lymphangiectasie superficielle.	Analyse rétrospective Grade D Niveau 4	43 patients (25 femmes et 18 hommes)	Les données ont été recueillies à partir de l'examen des dossiers, des photos médicales et des entretiens téléphoniques avec les patients si nécessaire.	Les informations suivantes ont été récupérées : données démographiques, classification selon l'International Society of Study of Vascular Anomalies, localisation, détails de la chirurgie, présence d'une lymphangiectasie superficielle avant et après la chirurgie, survenue de lymphangiectasies dans les 6 mois suivant la chirurgie (deux sous-groupes : lymphangiectasies superficielles peu nombreuses/dispersées ou diffuses), et évaluation de la réduction de volume au dernier suivi.	Les procédures chirurgicales comprenaient des biopsies (n = 5), une chirurgie de réduction de volume (n = 35) et l'amputation d'un membre (n = 3). Seize patients (37%) n'ont pas eu de lymphangiectasie superficielle ; 14 patients (33%) ont eu des lymphangiectasies superficielles qui sont restées stables; chez sept patients, avec une malformation lymphatique mixte ou microkystique, les lymphangiectasies superficielles sont apparues dans les 6 premiers mois suivant la chirurgie. Parmi ces patients, 4 avaient des lymphangiectasies superficielles diffuses et 3 seulement des lymphangiectasies superficielles discrètes. La survenue de lymphangiectasies superficielles a été observée sur les malformations lymphatiques localisées sur les membres seulement. Comme les opérations précoces et nombreuses peuvent être dues à une maladie particulièrement sévère, les auteurs ne peuvent pas conclure que la chirurgie chez les jeunes enfants entraîne un risque plus élevé de survenue de lymphangiectasies superficielles ; cela pourrait être lié à sévérité de la maladie. En outre, 80% du groupe de chirurgie unique ne présentaient aucune lymphangiectasies superficielles ou aucune exacerbation des

						lymphangiectasies superficielles précédemment présentes. Au total, 63% ont des lymphangiectasies superficielles à un âge moyen de 13,7 ans, alors que dans le groupe non opéré, 51% des patients ont présenté des lymphangiectasies superficielles spontanées à un âge moyen de 7,2 ans et les patients sans lymphangiectasies superficielles étaient âgés de 5 ans. En conclusion, ces résultats soutiennent l'idée que la chirurgie peut être utile pour obtenir une réduction de volume, avec un faible risque d'apparition de lymphangiectasies superficielles.
Lisan, 2016, France, <i>Value of radiofrequency ablation in the management of retropharyngeal lymphatic malformation</i> (24)	Rapporter trois nouveaux cas de malformations lymphatiques rétropharyngées symptomatiques traitées avec succès par ablation par radiofréquence.	Étude de cas rétrospective Grade D Niveau 4	3 patients avec une MLK rétropharyngée	Étude de dossiers	Les dossiers cliniques ont été examinés pour les caractéristiques démographiques, le type de malformation lymphatique, la présentation des signes, la technique chirurgicale et les résultats.	Tous les patients ont eu leur MLK traitées par ablation par radiofréquence des malformations lymphatiques par voie transorale. Aucune complication majeure n'est survenue après la chirurgie. Au cours du suivi, aucune récurrence n'a été notée et tous les patients étaient asymptomatiques. L'ablation par radiofréquence dans la prise en charge des malformations lymphatiques rétropharyngées est une technique simple avec de très bons résultats et permet une récupération rapide avec une morbidité minimale et un court séjour à l'hôpital.
Maruani, 2013, France, <i>Lack of Effect of Propranolol in the Treatment of Lymphangioma in Two Children</i> (25)	Présenter deux cas de malformations lymphatiques traitées par propranolol oral	Étude de cas Grade D Niveau 4	2 patients de 2 et 3 ans avec une MLK cervicofaciale et orbitaire	Suivi clinique	Évaluation des lésions avant et après traitement	Le patient 1 est un garçon de 2 ans avec une MLK cervicale bilatérale mixte s'étendant jusqu'au pharynx/larynx et une MLK microkystique de la langue. Le patient a commencé un traitement par propranolol 2 mg/kg/jour à partir de 17 mois. Après 3 mois de traitement, seule une très légère diminution du volume de la langue a été notée.

						Le patient 2 est un garçon de 3,5 ans ayant une MLK faciale microkystique (atteinte orbitaire) droite. Le patient a été placé sous propranolol oral 2 mg/kg/jour. Après 3 mois de traitement, aucune modification de la lésion n'a été notée. Le propranolol n'a pas été efficace pour la malformation lymphatique kystique chez ces deux enfants, tous deux âgés de plus de 17 mois au moment de l'initiation du traitement.
Leboulanger, 2008, France, <i>Utility of radiofrequency ablation for haemorrhagic lingual lymphangioma</i> (26)	Présenter 7 cas de MLK des muqueuses, hémorragiques, linguaux traités par ablation par radiofréquence	Étude de cas Grade D Niveau 4	7 enfants avec une MLK muqueuse hémorragique linguale	Suivi post opératoire	Évaluation des lésions après la Coblation	Avec un suivi court (3 à 13 mois), une amélioration fonctionnelle a été observée dans tous les cas, avec une disparition complète des saignements dans 5/7 cas et une rechute locale modérée dans 2/7 cas. Cette technique n'a pas induit de récurrence progressive. Elle constitue un nouvel outil thérapeutique pour le traitement de la MLK microkystique linguale.
Leboulanger, 2011, France, <i>Propranolol Therapy for Hemorrhagic Lymphangioma of the Tongue</i> (27)	Examiner l'effet des β-bloquants chez 4 enfants avec une évolution défavorable d'une MLK linguale hémorragique	Étude de cas Grade D Niveau 4	4 enfants avec une MLK linguale hémorragique	Suivi clinique	Évaluation des lésions après traitement	Le propranolol a agi rapidement sur les saignements chez les 3 patients présentant des hémorragies linguales, sans aucune autre intervention thérapeutique. Cependant, ce traitement n'a pas réduit la taille ou l'aspect de la langue chez 2 des 4 patients et n'a eu aucun effet sur les localisations cervicales associées.
Wang, 2020, Chine, <i>Safety and efficacy of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-</i>	Comparer la sécurité et l'efficacité de la chirurgie associée à la bléomycine en peropératoire à la sclérothérapie	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	72 patients dont 63 patients ont reçu une excision chirurgicale combinée à une irrigation par	Suivi clinique	Évaluation des lésions après traitement	Le groupe d'excision chirurgicale combinée avait un taux significativement plus élevé d'excellente réponse par rapport au groupe sclérothérapie seule ($p < 0,05$). En ce qui concerne les complications postopératoires, le groupe chirurgie combinée n'avait pas de taux

<i>facial lymphatic malformations of children</i> (28)	intra-lésionnelle seule pour la prise en charge des malformations lymphatiques de la tête et du cou chez les enfants		bléomycine et 9 patients ont reçu une sclérothérapie seule			plus élevé de paralysie faciale temporale et d'autres lésions nerveuses par rapport au groupe sclérothérapie seule ($p = 0,624$). Les auteurs recommandent la chirurgie associée à la bléomycine pour les MLK microkystiques avec des lésions focales et moins infiltrantes et pour les lésions localisées dans l'oropharynx, le parapharynx, le rétropharynx ou l'hypopharynx.
Triana, 2019, Espagne, <i>Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations</i> (29)	Présenter 7 nouveau-nés avec une malformation lymphatique sévère de la tête et du cou montrant une réponse au sirolimus sans toxicité significative.	Étude de cas rétrospective Grade D Niveau 4	7 nouveau-nés atteints de MLK de la tête et du cou qui ont reçu du sirolimus entre janvier 2014 et mai 2018 avec une atteinte des voies respiratoires supérieures nécessitant une assistance ventilatoire.	Étude de dossiers	Analyse du type de malformations, de la zone anatomique impliquée, des symptômes et de la réponse au sirolimus, y compris la posologie, les taux sanguins, la réponse, les effets secondaires et les complications	Le sirolimus a été démarré à la dose recommandée de $0,8 \text{ mg/m}^2/12 \text{ h}$ et ajustée pour maintenir les taux sanguins entre 4 et 12 ng/mL. Le suivi médian était de 32 mois (4–43 mois) avec une durée médiane de traitement de 12 mois (3–43) mois. Un patient avait une résolution complète de la malformation, un avait une résolution complète des symptômes et cinq avaient une résolution partielle de la malformation avec une amélioration significative de leur condition respiratoire. Deux patients ont nécessité une résection chirurgicale subtotale supplémentaire et une trachéotomie. Quatre patients ont maintenu le sirolimus. Aucune toxicité n'a été observée. Le sirolimus est un médicament sûr chez les nouveau-nés et peut être considéré comme la première option thérapeutique chez les nouveau-nés à haut risque d'insuffisance respiratoire avant la sclérose ou la chirurgie. Un suivi étroit est obligatoire pour identifier les effets secondaires lors d'une utilisation à long terme.

Wang, 2019, Chine, <i>Clinical analysis of surgical treatment for head and neck lymphatic malformations in children: a series of 128 cases</i> (30)	Explorer l'effet et les facteurs de réponse au traitement chirurgical chez les enfants atteints de malformations lymphatiques de la tête et du cou, dans le but de fournir une base pour une sélection rationnelle des indications chirurgicales.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	128 enfants atteints de MLK de la tête et du cou ayant eu un traitement chirurgical	Étude de dossiers	Le taux de contrôle local des lésions, le taux de complications et le taux de récurrence ont été résumés et analysés.	Le taux de malformations lymphatiques complètement contrôlé et presque complètement contrôlé dans les cas de malformations lymphatiques de la tête et du cou était de 71,1%. Le taux de complications postopératoires était de 13,3% et le taux de récurrence postopératoire de 11,9%. Une différence statistiquement significative a été trouvée pour le contrôle local des lésions et les taux de récurrence postopératoire entre les différents groupes de stadification morphologique et clinique. En outre, le taux de complications a montré une différence significative entre les différents groupes morphologiques, mais pas entre les groupes de stadification clinique. La résection chirurgicale chez les enfants atteints de malformations lymphatiques macrokystiques, de stade bas ou limités au cou a démontré un meilleur effet thérapeutique, avec moins de complications. Cependant, l'effet est resté faible et il y a eu plus de complications pour les MLK microkystiques, diffuses et à un stade avancé. Un stade élevé et une résection incomplète sont identifiés comme les principaux facteurs de récurrence postopératoire. Le système actuel de classification des malformations lymphatiques a une valeur prédictive importante dans le pronostic des malformations lymphatiques de la tête et du cou.
--	--	--	--	--------------------------	--	--

Cheng, 2019, États-Unis, <i>30-Day outcomes analysis of NSQIP-pediatric for surgical management of head and neck lymphatic malformations in children</i> (31)	Identifier les événements indésirables associés à la prise en charge chirurgicale des malformations lymphatiques de la tête et du cou chez les enfants en examinant une base de données nationale américaine.	Étude rétrospective de cohorte Grade D Niveau 4	163 patients : 67 (41,1%) étaient des femmes et 96 (58,9%) des hommes. L'âge médian était de 4,2 ans (intervalle interquartile [IQR] de 1,6 à 11,3 ans)	Étude de base de données médicales	Évaluation des événements indésirables postopératoires ; recherche de facteurs cliniques individuels associés	Soixante-cinq patients (39,9%) ont subi des procédures de la tête et du cou ; 19 (11,7%) patients avec des événements indésirables sur 30 jours ont été identifiés, la ré-opération non planifiée étant la plus courante ; dans le groupe de chirurgie de la tête et du cou, il y en avait 5 (7,7%). Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'événements indésirables entre la chirurgie de la tête et du cou et le groupe de chirurgie non cervico-faciale ($p = 0,2238$). Aucun facteur clinique individuel n'a été identifié comme étant associé à une augmentation des taux d'événements indésirables à 30 jours pour la prise en charge chirurgicale des MLK chez les enfants. L'étude met en évidence la nécessité d'une amélioration de la qualité pour aider à réduire les événements indésirables à 30 jours de la chirurgie pour ce groupe, car le taux était globalement assez élevé (11,7%). Le taux de complications de la plaie était très faible, mais les auteurs ont observé un nombre non négligeable de ré-opérations et de réadmissions. L'amélioration de la qualité des soins pour la prise en charge chirurgicale des MLK chez les enfants devrait axer les investigations futures sur la limitation des ré-opérations et des réadmissions dans les 30 premiers jours postopératoires.
---	--	--	--	---	--	---

Parker, 2019, Royaume Uni, <i>Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum</i> (32)	Étudier l'efficacité et la tolérance du sirolimus à faible dose dans les syndromes appartenant au spectre PROS	Étude prospective de phase II Grade B Niveau 2	39 participants atteints du spectre de prolifération lié à PIK3CA (PROS)	Suivi clinique	Les volumes tissulaires des sites affectés et non affectés ont été mesurés par absorptiométrie à rayons X pendant 26 semaines observationnelles puis 26 semaines de traitement par sirolimus.	Trente participants ont terminé l'étude. Le sirolimus a entraîné une modification du pourcentage moyen de volume tissulaire total de -7,2% (ET 16,0, p = 0,04) aux sites affectés, mais pas aux sites non affectés (+ 1,7%, ET 11,5, p = 0,48) (n = 23 évaluable). Vingt-huit des 39 participants (72%) ont eu au moins un événement indésirable lié au sirolimus, dont 37% étaient de grade 3 ou 4 en gravité et 7/39 (18%) participants ont arrêté le traitement de ce fait. Cette étude suggère que le sirolimus à faible dose peut réduire légèrement la prolifération (en termes volumétrique), mais met en garde contre le fait que le profil d'effets secondaires est significatif, exigeant des évaluations individualisées des risques et des avantages pour le sirolimus dans le spectre de proliférations liées à PIK3CA.
Le Sage, 2018, Canada, <i>Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series</i> (33)	Évaluer l'efficacité, la tolérance et l'absorption du sirolimus topique 0,1% avec différents types d'anomalies vasculaires chez les enfants.	Étude de cas Grade D Niveau 4	6 enfants âgés de 2 à 17 ans : trois malformations lymphatiques micro et macrokystiques et une malformation veineuse verruqueuse, une malformation lymphatique tronculaire avec angiokératome et un hémangiome	Suivi clinique	Les taux sanguins de sirolimus ont été mesurés après 1 semaine, 1 mois et 3 mois.	Une diminution rapide de la taille des malformations lymphatiques superficielles chez 3 des 6 patients et une diminution significative de l'écoulement des lésions suintantes ont été observées. La réponse est survenue en moins de 3 mois. La malformation lymphatique tronculaire, la malformation veineuse verruqueuse et l'hémangiome infantile n'ont pas répondu au sirolimus topique. Les taux sanguins de sirolimus étaient indétectables. Les effets indésirables se limitaient à une irritation locale. Le sirolimus topique à 0,1% est un traitement utile des manifestations cutanées des malformations lymphatiques extratronculaires. Le seul effet indésirable est une irritation locale.

			infantile			Aucun effet systémique n'est attendu, car les taux sanguins sont cliniquement insignifiants.
Strychowsky, 2018, États-Unis, <i>Sirolimus as Treatment for 19 Patients With Refractory Cervicofacial Lymphatic Malformation</i> (34)	Établir le rôle thérapeutique émergeant du sirolimus.	Étude rétrospective Grade D Niveau 4	Dix-neuf patients traités par sirolimus pour malformations lymphatiques cervico-faciales	Suivi clinique	L'examen des graphiques comprenait la réponse au traitement (définie comme la réduction de la masse de la malformation lymphatique par les photographies cliniques et l'imagerie), le type de MLK (microkystique, macrokystique, mixte), l'étendue de la MLK, la durée du traitement, la qualité de vie rapportée par le patient/parent, l'état des voies respiratoires (dépendance à la trachéotomie) et les complications (infection opportuniste, hémorragie, autre).	Sur 12 patients qui ont arrêté le traitement, 7 ont repris en raison d'une récurrence des symptômes. Tous les patients ont montré une réduction de la masse de la MLK, allant de modeste à significative. Les lymphangiectasies muqueuses ont été résolues ou améliorées suite au sirolimus. Six patients ont développé une cellulite et 4 ont eu des saignements dans la MLK pendant le traitement. Aucun patient n'a développé d'infection bactérienne opportuniste ou systémique. L'utilisation du sirolimus dans la prise en charge des MLK cervico-faciales est souvent efficace, avec des événements indésirables limités. Le suivi à long terme, la durabilité de la réponse et la coordination du sirolimus avec les autres interventions nécessitent une étude plus approfondie.
Mizuno, 2017, États-Unis, <i>Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision</i>	Développer un schéma posologique de départ de sirolimus adapté à l'âge et basé sur les changements	Étude de simulation	NA	NA	Un modèle de maturation de sirolimus récemment développé [Emoto et al. CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol,	La trajectoire des clairances simulées de sirolimus augmentait avec l'âge et était en accord avec les résultats précédents de l'étude de phase 2. Les schémas posologiques proposés couvraient huit cohortes d'âge et ont abouti à la réalisation de l'objectif de plus de 75 à

<i>dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies</i> (35)	développementaux de la capacité d'élimination des médicaments en utilisant les données collectées chez les nouveau-nés et les nourrissons.				2016] a été utilisé pour simuler les estimations de la clairance en utilisant des covariables réalistes d'âge et de poids pour les cohortes d'âge de 0 à 24 mois. Ensuite, des concentrations prédosées à l'état d'équilibre ont été générées pour chaque cohorte d'âge de nouveau-nés et de nourrissons. Les besoins en doses pour atteindre les gammes de concentrations minimales cibles prédéfinies (10–15 et 5–10 ng/mL) ont été simulés dans les différents groupes d'âge. Les doses de départ ont été choisies pour optimiser la probabilité d'atteindre des concentrations cibles de sirolimus.	95% dans certains schémas. Cette étude a identifié des schémas posologiques de sirolimus adaptés à l'âge pour les nouveau-nés et les nourrissons. L'algorithme associé à la gestion thérapeutique des médicaments optimisera la précision posologique du sirolimus chez les jeunes enfants présentant des anomalies vasculaires. Une évaluation prospective est en cours de planification.
Wang, 2017, Chine, <i>Efficacy and safety of oral sildenafil in treatment of pediatric head and neck lymphatic</i>	Évaluer l'efficacité et la sécurité du sildénafil oral dans le traitement des malformations lymphatiques	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	21 enfants diagnostiqués avec des MLK	Suivi clinique Le sildénafil a été prescrit à 2,0 mg/kg/jour (0,68 mg/kg par voie orale,	Évaluation des résultats cliniques, amélioration des symptômes, recueil des effets indésirables	L'amélioration des symptômes a été « excellente » pour 8 patients (38,0%) (> 75 à 100%), « bonne » pour 1 patient (4,8%) (> 50 à 75%), « moyenne » pour 2 patients (9,6%) (> 25 à 50%), « minime » pour 3 patients (14,3%) (0 à 25%) et 7 patients (33,3%) n'avaient aucune

malformations (36)				3 fois par jour). En l'absence de réponse au cours des 4 semaines suivantes, la dose a été augmentée à 3 mg/kg/jour. S'il n'y avait toujours pas de réponse dans les 4 semaines suivantes, la dose maximale de 4 mg/kg/jour était administrée. La durée totale du traitement était de 24 semaines.		amélioration. Le ronflement ou stridor a complètement disparu chez 2 sujets, bien qu'il n'y ait pas eu de diminution apparente de la taille des MLK. De plus, les 3 patients présentant des lésions macrokystiques ont présenté une réponse positive au traitement par le sildénafil, suivie du type mixte (9/12, 75%). Seuls 2 patients sur 6 atteints de lésions microkystiques avaient une réponse minimale. Quatre patients ont présenté une diarrhée transitoire légère, il n'y a eu aucun autre effet indésirable dans cette série. Les comprimés oraux de citrate de sildénafil à faible dose sont sûrs et efficaces pour diminuer le volume des MLK chez certains enfants, en particulier pour les lésions macrokystiques ou de type mixte.
Thomas, 2016, États-Unis, <i>Doxycycline Sclerotherapy Is Superior in the Treatment of Pediatric Lymphatic Malformations</i> (37)	Évaluer l'efficacité de la sclérothérapie par doxycycline par rapport au tétradécyl sulfate de sodium (STS) pour le traitement des malformations lymphatiques macrokystiques et mixtes	Revue rétrospective monocentrique Grade D Niveau 4	41 enfants, 17 garçons, 24 filles de 1 mois à 15.4 ans	Suivi clinique	Évaluation des lésions post-traitement : sclérothérapie avec doxycycline ou STS	Il y a eu 114 traitements effectués, pour une moyenne de 2,8 traitements (intervalle de 1 à 8 traitements) par patient. La durée moyenne du suivi était de 10 mois (extrêmes : 1 à 59 mois). La réponse clinique était jugée excellente ou modérée si 90% ou 50% des MLK étaient résolues sur la base d'une estimation visuelle. Avec la doxycycline, 87% des patients (28 sur 32) ont eu une réponse excellente ou modérée avec une moyenne de 2,8 traitements (de 1 à 7 traitements) ; 13%

						ont nécessité une résection ultérieure. Avec une monothérapie STS, 3% à 55% des patients (5 sur 9) ont eu une réponse excellente ou modérée avec une moyenne de 2,8 traitements (de 1 à 8 traitements) et 33% ont nécessité une résection ultérieure. La MLK a bien répondu au traitement chez un nombre significativement moins élevé de patients dans le groupe STS que doxycycline (P = 0,03). Les patients dont la MLK a été traitée par STS ont eu un suivi significativement plus long que les patients avec la doxycycline (27 mois vs 6 mois, P= 0.0001). La monothérapie à la doxycycline a entraîné un taux élevé d'excellents résultats cliniques après quelques traitements sans nécessité accrue de résection chirurgicale ultérieure. Ces résultats soutiennent l'utilisation de la sclérothérapie à la doxycycline comme traitement primaire des MLK macrokystiques et mixtes chez les enfants.
Adams, 2016, État-Unis, <i>Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies</i> (38)	Déterminer l'efficacité et l'innocuité du traitement par sirolimus pendant 12 séquences chaque séquence était définie comme 28 jours	Essai de phase II Grade B Niveau 2	61 patients dont 35 filles avec un âge médian de 8 ans	Le traitement consistait en un schéma posologique continu de sirolimus oral à partir de 0,8 mg/m² par dose deux fois par jour, avec des concentrations sériques cibles de 10 à	Les principaux critères de jugement étaient la réponse au sirolimus à la fin de la séquence 6 (évaluée en fonction du score de déficience fonctionnelle, de la qualité de vie et de l'évaluation radiologique) et de l'incidence des toxicités et/ou des décès liés à	Sur les 61 patients recrutés ; 57 patients étaient évaluable pour l'efficacité à la fin de la séquence 6, et 53 étaient évaluable à la fin de la séquence 12. Aucun patient n'a eu une réponse complète à la fin de la séquence 6 ou 12. À la fin de la séquence 6, un total de 47 patients avaient une réponse partielle, 3 patients avaient une maladie stable et 7 patients avaient une maladie progressive. Deux patients ont arrêté le sirolimus en raison d'effets indésirables persistants. Les toxicités de grade 3 et plus attribuables au sirolimus comprenaient

				15 ng/mL.	l'infection.	une toxicité sanguine/médullaire chez 27% des patients, une toxicité gastro-intestinale chez 3% et une toxicité métabolique/biologique chez 3%. Aucun décès lié à la toxicité n'est survenu. Le sirolimus était efficace et bien toléré chez ces patients présentant des anomalies vasculaires compliquées.
Danial, 2014, Royaume Uni, <i>An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations</i> (39)	Évaluer l'effet de 20 semaines de sildénafil oral sur la réduction du volume et des symptômes des malformations lymphatiques chez les enfants.	Essai ouvert Grade C Niveau 3	7 enfants de 13 à 85 mois atteints de malformations lymphatiques	Étude clinique	Suivi après traitement : sildénafil par voie orale pendant 20 semaines ; évaluation du volume de la malformation	Quatre sujets ont présenté une diminution du volume de la MLK (1,0% - 31,7%). Chez 2 sujets, malgré une augmentation du volume de la MLK, une amélioration clinique a été notée sous sildénafil. Un sujet a eu une augmentation de 29,6% du volume de MLK et aucune réponse thérapeutique. Les MLK des 6 sujets ayant présenté une réponse thérapeutique au sildénafil, se sont ramollies et sont devenues facilement compressibles. Les événements indésirables étaient minimes.
Koshy, 2015, États-Unis, <i>Sildenafil for Microcystic Lymphatic Malformations of the Head and Neck: A Prospective Study</i> (40)	Évaluer l'utilisation du sildénafil pour le traitement des malformations lymphatiques microkystiques réfractaires de la tête et du cou.	Étude de cohorte prospective Grade C Niveau 3	5 patients de 4 à 11 ans ayant déjà suivi des traitements antérieurs	Prise de sildénafil	Évaluation IRM pré et post traitement	Des résultats subjectifs ont été obtenus et des IRM postopératoires ont été utilisées pour quantifier objectivement les changements. Tous les patients inclus avaient des MLK microkystiques de la tête et du cou. Tous les patients avaient subi des traitements antérieurs utilisant diverses modalités, et chacun cherchait maintenant un traitement à des fins fonctionnelles et esthétiques. Tous les patients ont eu une réponse minime ou nulle d'un point de vue subjectif. La comparaison des IRM pré- et post-traitement a également montré une réponse minime ou nulle. L'utilisation du sildénafil pour le traitement des malformations lymphatiques microkystiques n'a pas eu d'effet

						appréciable sur la population sélectionnée de patients pédiatriques résistants aux traitements antérieurs. D'autres études seraient nécessaires pour déterminer si d'autres cohortes peuvent en bénéficier.
Balakrishnan, 2014, États-Unis, <i>Primary Surgery vs Primary Sclerotherapy for Head and Neck Lymphatic Malformations</i> (41)	Comparer la chirurgie et la sclérothérapie comme traitement initial des malformations lymphatiques de la tête et du cou.	Étude de cohorte rétrospective Grade D Niveau 4	174 patients ont été étudiés. Leur âge moyen à la présentation était de 4,2 (4,7) ans ; 45,1% étaient des femmes.	Chirurgie primaire ou sclérothérapie primaire et tout traitement ultérieur dans un délai d'un an	L'efficacité du traitement a été mesurée par (1) la nécessité d'un traitement supplémentaire après le premier traitement et dans un délai d'un an et (2) la modification du score de la maladie de Cologne (CDS). L'utilisation des ressources était reflétée par le nombre total d'intervention, les jours d'hospitalisation et de soins intensifs (USI) et la pose d'une trachéotomie.	Le traitement initial était la chirurgie dans 55,8%, la sclérothérapie dans 35,1% et d'autres interventions dans 9,1%. Le stade des lésions variait de 1 à 5, avec des distributions similaires ($P = 0,15$) dans les types de traitement initiaux ; 31,2% des MLK étaient macrokystiques, 34,8% étaient microkystiques et 33,9% étaient mixtes, avec des distributions similaires à travers les types de traitement. Les patients recevant une sclérothérapie avaient des sous-scores CDS prétraitement plus mauvais pour la respiration, la nutrition et la parole (tous $P = 0,02$). En analyse univariée, la chirurgie initiale et la sclérothérapie initiale avaient une efficacité similaire après la première intervention ($P = 0,21$) et à 1 an ($P = 0,30$). Dans l'analyse multivariée contrôlant le stade et le type de lésion, la chirurgie initiale et la sclérothérapie ne différaient pas en efficacité après la première intervention ($P = 0,28$) ou à 1 an ($P = 0,97$). Les changements totaux de CDS et de sous-échelle étaient similaires entre les types de traitement, sauf pour la sous-échelle de nutrition. Le type de traitement n'a pas prédit le nombre total d'interventions ($P = 0,64$), le nombre total de jours d'hospitalisation ($P = 0,34$), le nombre total de jours en USI ($P = 0,59$) ou la probabilité plus élevée de trachéotomie

						ultérieure (P = 0,36). Un stade plus élevé prédit plus de jours d'hospitalisation et d'USI et une probabilité plus élevée de trachéotomie (P = 0,02). Dans cette comparaison multisite, la chirurgie initiale et la sclérothérapie pour les malformations lymphatiques de la tête et du cou étaient similaires en termes d'efficacité et d'utilisation des ressources. L'étape supérieure prévoyait une plus grande utilisation des ressources.
Hammil, 2011, Etats-Unis, <i>Sirolimus for the Treatment of Complicated Vascular Anomalies in Children</i> (42)	Évaluer la réponse au traitement par sirolimus	Étude de cas rétrospective Grade D Niveau 4	6 patients présentant des anomalies vasculaires compliquées	Étude clinique	Suivi clinique	Ces patients ont montré une amélioration significative de l'état clinique avec des effets secondaires tolérables. Le sirolimus semble être efficace et sûr chez les patients présentant des anomalies vasculaires potentiellement mortelles et représente un outil important dans le traitement de ces maladies. Les anomalies étaient toutefois hétérogènes.
Venot, 2018, France, <i>Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome</i> (43)	Démontrer l'efficacité de BYL719, un inhibiteur ciblé de la kinase PI3K dans la prévention et l'amélioration du dysfonctionnement des organes chez un modèle murin postnatal de PROS/CLOVES et chez quelques sujets	Étude expérimentale	19 souris atteints de PROS et un petit groupe de patients	Étude clinique	Suivi	Le médicament a amélioré les symptômes de la maladie chez tous les patients et les souris. Les tumeurs vasculaires auparavant réfractaires sont devenues plus petites, l'insuffisance cardiaque congestive a été améliorée, l'hémihypertrophie a été réduite et la scoliose a été atténuée. Le traitement n'a été associé à aucun effet secondaire important. En conclusion, cette étude fournit la première preuve directe soutenant l'inhibition de la PI3K comme stratégie thérapeutique prometteuse chez les patients atteints de PROS.

Fourgeaud, 2019, France, <i>Lymphœdèmes associés à la prise de sirolimus : à propos de 15 patients</i> (44)	Analyser les caractéristiques cliniques, scintigraphiques et évolutives des lymphœdèmes survenus sous sirolimus.	Étude rétrospective monocentrique Grade D Niveau 4	15 patients d'âge moyen de 56 ans ayant eu une greffe rénale (n = 12), hépatique (n = 1), ou une lymphangioloïde myomatose (n = 2) sous sirolimus à dose moyenne quotidienne de 1,8 mg	Suivi clinique	Évaluation du lymphœdème	Le lymphœdème touchait un (n = 4), ou les deux (n = 1) membres inférieurs, le membre supérieur (n = 9), les membres inférieurs et le membre supérieur (n = 1). Le lymphœdème touchait le membre en totalité (n = 10), ou la distalité (n = 5). Le délai médian d'apparition du lymphœdème par rapport au début de la prise de sirolimus était de 52 semaines (extrêmes : 8–232). Une lymphoscintigraphie chez 7 patients (membre inférieur : 3, supérieur : 4) retrouvait une absence de fixation ganglionnaire inguinale ou axillaire (n = 6) ou diminuée (n = 1). Le sirolimus était arrêté dans 7 cas sans amélioration du lymphœdème avec un recul médian de 12 mois et poursuivi dans huit cas. Le sirolimus est associé à des lymphœdèmes des membres supérieurs et/ou inférieurs, sans prédominance de sexe, sans régression à l'arrêt du traitement. Les mécanismes physiopathologiques restent mal compris. Le traitement du lymphœdème reste basé sur les bandages peu élastiques et la compression élastique.
Leducq, 2019, France, <i>Topical rapamycin (sirolimus) for treatment of cutaneous microcystic lymphatic malformation of the gluteal area</i> (45)	Présentation d'un cas de malformations lymphatiques cutanées microkystiques traité par sirolimus topique	Étude de cas Grade D Niveau 4	Un patient de 17 ans avec une malformation lymphatique cutanée microkystique	Suivi clinique	Évaluation des lésions	L'inhibiteur topique de mTOR semble être un traitement prometteur, efficace et sûr pour les MLK microkystiques cutanées. Néanmoins, des essais cliniques sont nécessaires pour valider l'innocuité et l'efficacité de cette nouvelle option thérapeutique.

Garcia-Montero, 2019, Espagne <i>Use of topical rapamycin in the treatment of superficial lymphatic malformations</i> (46)	Évaluer l'efficacité de la rapamycine topique dans le traitement des malformations lymphatiques superficielles	Série de cas rétrospective Grade D Niveau 4	11 patients avec des MLK superficielles d'âge moyen : 10.5 ans	Suivi clinique : les caractéristiques cliniques des patients, la concentration et le mode d'application du médicament ont été recueillis	Les modifications des signes et symptômes observés et les effets indésirables associés ont été notés et analysés.	Tous les patients ont reçu de la rapamycine topique : 6 patients avec une concentration de 1%, 1 avec une concentration de 0,8% et 4 avec une concentration de 0,4%. Des modifications de l'aspect clinique des lésions ont été observées chez tous les patients. Les symptômes associés, présents chez 9 patients sur 11, se sont améliorés dans tous les cas. Le temps de suivi moyen était de 16,1 mois. Le traitement par rapamycine topique modifie l'aspect clinique et atténue les symptômes des MLK microkystiques superficielles.
Ozeki, 2019, Japon, <i>The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies</i> (47)	Examiner l'efficacité et la sécurité du traitement par sirolimus chez les patients présentant différentes anomalies lymphatiques.	Étude de cohorte prospective Grade C Niveau 3	Vingt patients (cinq avec une malformation lymphatique kystique, trois avec une lymphangiome se kaposiforme, trois avec une anomalie lymphatique généralisée, six avec une maladie de Gorham-Stout et trois avec une anomalie lymphatique centrale)	Suivi clinique suite à la prise de sirolimus	Examen prospectif de la réponse au traitement (le taux de réponse du changement volumétrique radiologique de la lésion cible), les scores de gravité, la qualité de vie rapportée (QOL) et les effets indésirables 6 mois après l'administration	50% des patients (10/20) ont démontré une réponse partielle par un examen radiologique et une amélioration significative de la sévérité de la maladie et des scores de qualité de vie (P = 0,0020 et P = 0,0117, respectivement). Dix patients sans réduction de la taille de la lésion (groupe de la maladie stable) n'ont montré aucune amélioration significative de la gravité de la maladie et des scores de qualité de vie. 80% des patients (16/20) ont eu des effets secondaires, tels que stomatite, infection et hyperlipidémie. Le sirolimus a un impact sur la réduction du volume du tissu lymphatique de la malformation lymphatique et pourrait entraîner une amélioration des symptômes cliniques et de la qualité de vie.
Weitz-Tuoretmaa, 2014, Finlande, <i>Efficacy of OK-432 sclerotherapy in treatment of</i>	Connaître les résultats objectifs et subjectifs à long terme de la sclérothérapie par	Étude de cohorte Grade C Niveau 3	36 patients traités par sclérothérapie OK-432	Suivi	Évaluation de la réponse au traitement	67% ont démontré une réponse complète ou marquée. Au cours du suivi, 64% ont montré une réponse complète ou marquée, chez 11% la réponse finale était meilleure que celle initialement

<i>lymphatic malformations: long-term follow-up results</i> (48)	OK-432.					observée et seuls 2 patients avaient rechuté. La réponse initiale a prédit avec précision le résultat à long terme et l'effet de la sclérothérapie OK-432 semble être durable. Selon l'évaluation par IRM, 80% et subjectivement 94% des patients ont bénéficié du traitement. Le questionnaire sur la qualité de vie a montré une grande satisfaction après le traitement. Les auteurs ont trouvé que la sclérothérapie par OK-432 était un traitement sûr et efficace avec un effet durable pour les MLK macrokystiques.
--	---------	--	--	--	--	--

Tableau 9 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
De Maria, 2020, États-Unis, <i>Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the orbital and periorbital regions: Systematic review and meta-analysis</i> (49)	Présenter les résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse examinant l'innocuité et l'efficacité de la sclérothérapie percutanée pour le traitement des malformations vasculaires de l'orbite.	Oui	Études évaluant la sécurité et l'efficacité de la sclérothérapie percutanée pour les malformations vasculaires orbitaires et périorbitaires.	Sclérothérapie et malformations vasculaires de bas débit de l'orbite.	Efficacité de la sclérothérapie	Le taux de guérison complète après sclérothérapie percutanée était de 54,9% (intervalle de confiance à 95% [IC] : 34,2% -75,7%). Le taux de chirurgie décompressive orbitaire était de 3,4% (IC à 95% : 0,5% -6,2%) et le taux de perte de vision était de 2,7% (IC à 95% : 0,1% -5,3%). Les valeurs I2 étaient supérieures à 50% pour la plupart des résultats, indiquant une hétérogénéité substantielle. Cette revue systématique et méta-analyse de 13 études et de plus de 150 patients a montré que la sclérothérapie percutanée est une modalité de traitement sûre et efficace pour le traitement des malformations vasculaires de bas débit de l'orbite. La

						sclérothérapie percutanée est une stratégie alternative pour le traitement des malformations vasculaires des régions orbitaire et périorbitaire. L'innocuité et l'efficacité de la sclérothérapie dans ce contexte n'ont pas été entièrement établies.
Freixo, 2020, Portugal, <i>Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review</i> (50)	Évaluer de façon systématique la littérature publiée sur l'efficacité et la tolérance du sirolimus pour les anomalies vasculaires.	Oui	Tous les rapports originaux (essais contrôlés randomisés, séries de cas prospectives et rétrospectives et rapports de cas) décrivant le traitement par sirolimus (topique ou oral), seul ou en association avec d'autres agents thérapeutiques, dans toute anomalie vasculaire (tumeurs vasculaires et malformations vasculaires), chez l'homme, sans restriction d'âge et de sexe.	NA	Efficacité et la tolérance du sirolimus dans le traitement des anomalies vasculaires	L'âge médian était de 12,8 ans (0 à 34 ans) ; 20% des patients avaient moins d'un an et 90% avaient moins de 18 ans. Une diminution non spécifiée de la taille des lésions a été rapportée chez 77,8% des patients, une réponse partielle chez 22,2%, une réponse complète chez 3,7%, une amélioration de l'épanchement pleural chez 9,9%, une diminution de l'exsudat cutané et des vésicules chez 16,5% et une amélioration de la douleur chez 4,9%. Une progression de la maladie a été observée chez 4,9%. Trois études ont décrit l'effet du sirolimus topique dans les MLK incluant 7 patients au total : un patient n'a présenté aucun bénéfice clinique, 4 patients ont présenté une diminution de l'exsudat et 2 patients ont présenté une diminution de la taille des lésions. Les auteurs indiquent que, concernant les anomalies lymphatiques, le traitement par sirolimus oral a été associé à un bénéfice clinique chez 94,9% des patients, avec une diminution de la taille des lésions. Les résultats avec le sirolimus topique dans ces lésions sont rares et contradictoires. Dans le groupe des malformations vasculaires mixtes, y compris les malformations capillaires-lymphatiques-veineuses et les malformations

						lymphatiques-veineuses, un bénéfice clinique a été observé chez la plupart des patients. En revanche, les données limitées disponibles sur les malformations artérioveineuses n'ont montré aucun bénéfice du traitement par sirolimus.
De Maria, 2020, Italie, <i>Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis</i> (51)	Présenter les résultats d'une revue systématique et d'une méta-analyse examinant la sécurité et l'efficacité de la sclérothérapie percutanée pour le traitement des malformations lymphatiques de la tête, du visage et du cou.	Oui	Études évaluant l'innocuité et l'efficacité de la sclérothérapie percutanée des MLK de la tête, du visage et du cou.	Sclérothérapie percutanée des MLK de la tête, du visage et du cou	Les principaux critères de jugement étaient la résolution complète et partielle de la MLK.	Il y a eu 25 études portant sur 726 patients inclus. Le taux global de guérison complète de tout type pathologique de malformations lymphatiques après sclérothérapie percutanée avec un agent quelconque était de 50,5% (intervalle de confiance à 95%, 36,6% à 64,3%). Les lésions macrokystiques avaient un taux de guérison de 53,1% par rapport à des taux de guérison de 35,1% pour les lésions microkystiques et de 31,1% pour les lésions mixtes. En ce qui concerne les agents, la doxycycline avait le taux de guérison le plus élevé (62,4%) par rapport à tous les autres agents. La morbidité ou la mortalité permanente globale était de 1,2% (intervalle de confiance à 95%, 0,4% à 2,0%) sans décès. Les valeurs de I2 étaient > 50% pour la plupart des résultats, indiquant une hétérogénéité substantielle. La sclérothérapie percutanée est une modalité sûre et efficace pour le traitement des MLK de la tête, du cou et du visage.
Shoji, 2019, États-Unis, <i>The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic</i>	Identifier et évaluer la littérature concernant l'utilisation du	Oui	L'utilisation du sirolimus pour le traitement des malformations	NA	NA	Bien que cette revue systématique ait des limites, elle suggère que le sirolimus peut être un traitement efficace et sûr pour les malformations lymphatiques orbitaires. Des études

<i>Malformations: A Systematic Review (52)</i>	sirolimus dans les malformations lymphatiques orbitaires.		vasculaires à composante lymphatique.			complémentaires sont nécessaires pour évaluer la dose optimale de sirolimus, la durée du traitement et la concentration sanguine cible pour un traitement efficace des MLK orbitaires.
Lam, 2019, Chine, <i>Medical and sclerosing agents in the treatment of orbital lymphatic malformations: what's new? (53)</i>	Passer en revue les données récentes sur les nouveaux agents de sclérothérapie et les médicaments systémiques.	Non	NA	Traitements des MLK orbitaires	Sclérothérapie ; traitement médical	Les malformations lymphatiques orbitaires sont difficiles à traiter et nécessitent une approche multidisciplinaire. La sclérothérapie a de bons résultats et a des résultats similaires à la chirurgie ; l'agent de choix dépend de la disponibilité du centre et du profil des effets secondaires. Pour les médicaments oraux, le sirolimus a montré des résultats favorables, alors que les preuves concernant le propranolol et le sildénafil n'ont pas été concluantes. Les agents antilymphangiogéniques tels que l'anti-VEGF, l'inhibiteur de PI3KCA pourraient être le futur traitement.
Langbroek, 2018, Pays Bas, <i>Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review (54)</i>	Résumer les preuves disponibles sur les avantages et les inconvénients des vêtements de compression dans la prise en charge des patients présentant des malformations vasculaires à faible débit des extrémités.	Oui	Malformations vasculaires, bandages compressifs et extrémités	Physiothérapie	Études présentant les avantages et les inconvénients des vêtements de compression dans le traitement des malformations vasculaires à faible débit	Sur les 565 études trouvées, cinq études observationnelles (totalisant 101 patients atteints de malformations veineuses ou du syndrome de Klippel-Trenaunay recevant une thérapie de compression – peu de MLK isolées) ont été incluses dans la revue systématique. Bien que la qualité globale de ces études soit médiocre, les résultats suggèrent que les vêtements de compression pourraient diminuer la coagulation intravasculaire, améliorer les symptômes et l'apparence, diminuer l'œdème et protéger contre les traumatismes mineurs. Aucune des

						études n'a quantifié les effets indésirables de la thérapie par compression. Même si la thérapie par compression est couramment utilisée dans le traitement des malformations vasculaires de bas débit, la littérature disponible ne fournit pas de preuves de haute qualité pour valider son utilisation. Les auteurs préconisent donc la nécessité d'essais comparatifs prospectifs avec des mesures de résultats standardisées pour étudier les avantages et les inconvénients de cette option de traitement.
Wiegand, 2018, Allemagne, <i>Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review</i> (55)	Présenter l'utilisation actuelle du sirolimus chez les patients présentant des MLK étendues.	Oui	Sirolimus, rapamycine et inhibiteur de mTOR	Traitement par le sirolimus des MLK		Vingt études, incluant 71 patients recevant du sirolimus, ont été incluses dans cette revue. Quarante-cinq patients présentaient des malformations lymphatiques, huit patients des malformations veinolympatiques et 19 patients des malformations capillaires lymphatico-veineuses. Le sirolimus a conduit à une rémission partielle de la maladie chez 60 patients, 3 patients avaient une maladie évolutive et le résultat de 8 patients n'a pas été rapporté. La posologie, le niveau minimal cible et la durée du traitement différaient entre les études. Les effets indésirables courants étaient l'hyperlipidémie et la neutropénie. La littérature disponible a indiqué que le sirolimus pourrait être efficace pour les malformations lymphatiques surtout. Cependant, des études contrôlées randomisées sont nécessaires pour analyser l'efficacité et les événements

						indésirables à long terme et pour clarifier le rôle potentiel du sirolimus dans la prise en charge des MLK.
Nadal, 2016, France, <i>Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review</i> (56)	Évaluer l'efficacité et l'innocuité des inhibiteurs de mTOR dans toutes les anomalies vasculaires, à l'exception des cancers, chez les enfants et les adultes.	Oui	Les critères d'inclusion étaient : tous les rapports originaux (étude, série de cas, élément de correspondance, affiches et résumés de réunions) décrivant le traitement avec tout inhibiteur systémique de mTOR, seul ou en association, dans toute condition vasculaire, à l'exception des lésions malignes, chez l'homme. Les anomalies vasculaires superficielles et viscérales ont été incluses. Les traitements topiques ont été exclus.	Inhibiteurs de mTOR dans toutes les affections vasculaires, à l'exception des lésions malignes, chez l'homme.	Description clinique de la population, description du traitement et de son efficacité.	Les données ont été évaluées pour 84 patients ; tous les patients ont moins de 18 ans. Le sirolimus était l'inhibiteur de mTOR le plus fréquemment utilisé et était rapidement efficace dans tous les cas, avec une médiane de 2 semaines IC à 95% (1 à 10 semaines). Le sirolimus a été bien toléré, le principal effet secondaire étant des aphtes buccaux, qui ont conduit à l'arrêt du traitement dans un cas.
Horbach, 2016, Pays bas, <i>Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of</i>	Comparer l'efficacité et les complications des agents	Oui	Des essais contrôlés randomisés, des études	Malformations veineuses ou lymphatiques dans la région	Évaluation de l'effet des sclérosants	Cette revue systématique n'a pas permis d'identifier la sclérothérapie «optimale». Tous les agents sclérosants semblent efficaces, mais les auteurs

<i>the head and neck: A systematic review of sclerosing agents</i> (57)	sclérosants les plus couramment utilisés pour les malformations veineuses ou lymphatiques de la tête et du cou		observationnelles et des séries de cas rapportant les résultats (efficacité et complications) de la sclérothérapie chez au moins 10 patients atteints de malformations veineuses ou lymphatiques cervicales et crâniofaciales ont été inclus. Les malformations lymphatico-veineuses combinées (LVM) ont également été incluses.	cervico-faciale Patients traités par sclérothérapie intralésionnelle		n'ont pas été en mesure de comparer ces agents dans une méta-analyse en raison du manque d'études contrôlées de haute qualité. Cependant, jusqu'à ce que des preuves plus solides soient disponibles, la différence des taux de complications est potentiellement le facteur décisif dans le choix entre les agents sclérosants. Étant donné que l'éthanol absolu entraîne un taux de complications élevé et des complications locales graves, les spécialistes doivent être prudents lors de l'utilisation d'éthanol absolu pour la sclérothérapie des malformations vasculaires dans la région cervico-faciale. Des essais comparatifs, de préférence randomisés, avec des mesures de résultats validées sont obligatoires pour une interprétation correcte des résultats et une meilleure comparaison entre les différents agents sclérosants.
Savas, 2013, États-Unis, <i>Carbon Dioxide Laser for the Treatment of Microcystic Lymphatic Malformations (Lymphangioma Circumscriptum): A Systematic Review</i> (58)	Revoir systématiquement l'efficacité et la sécurité du laser CO₂ pour le traitement du <i>lymphangioma circumscriptum</i>.	Oui	Les termes «lymphangioma circumscriptum» et «malformation lymphatique microkystique» ont été combinés avec «traitement», «laser» et «dioxyde de carbone»	NA	NA	Huit patients sont restés indemnes de la maladie de 4 mois à 3 ans, 10 ont présenté une récurrence partielle et deux ont connu une récurrence complète. Divers paramètres laser ont été utilisés, et les effets indésirables étaient généralement mineurs et peu fréquents, tels que dyspigmentation et légères cicatrices. Les preuves disponibles indiquent que le laser CO₂ est une option sûre et efficace pour le traitement du <i>lymphangioma circumscriptum</i> (<i>lymphangiectasies</i>), en particulier dans les grandes lésions qui peuvent ne pas se prêter à une intervention chirurgicale.

Tableau 10 Recommandations de bonne pratique

Auteur, Année, pays référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographiq ue renseignée (Oui/Non)	Recueil de l'avis des professionnels (Oui/Non, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (Oui/Non)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Hawkins, 2019, États-Unis, <i>Diagnosis and Management of Extracranial Vascular Malformations in Children: Arteriovenous Malformations, Venous Malformations, and Lymphatic Malformations</i> (18)	Décrire les présentations cliniques et la prise en charge thérapeutique des patients atteints de malformations vasculaires extracrâniennes congénitales, avec un accent sur le rôle de la radiologie interventionnelle dans la prise en charge de ces patients.	Non	NA	Non	Malformations vasculaires extracrâniennes congénitales	L'excision chirurgicale des malformations lymphatiques est devenue une option secondaire avec la gestion percutanée émergeant comme traitement primaire. La sclérothérapie est généralement réalisée sous guidage échographique ou fluoroscopique. Lorsque plusieurs traitements sont nécessaires, ils sont souvent espacés de 6 à 8 semaines. Les MLK résultent de mutations somatiques dans la voie PIK3-AKT-mTOR. Malgré de nombreuses inconnues, une revue récente de la littérature disponible a conclu que le sirolimus pourrait être efficace dans le traitement des MLK. Cette hypothèse devrait être confirmée par des études randomisées et contrôlées.
Heit, 2017, États-Unis, <i>Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations</i>	Décrire la prise en charge des patients avec une malformation lymphatique ou veineuse par sclérothérapie.	Non	NA	Non	Sclérothérapie percutanée et malformation lymphatique ou veineuse	Les malformations vasculaires, dont les malformations veineuses et lymphatiques, de la tête et du cou sont efficacement traitées par sclérothérapie percutanée avec une excellente réponse clinique chez la majorité des patients. Des complications mineures liées au traitement surviennent chez 10 à 12% des patients recevant des sclérosants détergents et jusqu'à 50% des patients lorsque l'éthanol absolu est utilisé. Les

(20)						complications majeures sont rares chez les patients traités avec des agents sclérosants détergents, mais elles sont plus fréquentes avec l'utilisation d'éthanol absolu.
------	--	--	--	--	--	--

Certaines MLK n'entraînent aucun symptôme clinique et seulement une déformation minime, auquel cas une abstention thérapeutique, avec proposition de suivi, peut constituer la prise en charge la plus appropriée.

En cas de nécessité de traitement, les options comportent : les gestes de radiologie interventionnelle, les traitements physiques, la chirurgie de résection complète ou partielle, la physiothérapie et certains médicaments (20). Les différentes options peuvent être successives ou concomitantes, et les décisions doivent se faire en concertation pluridisciplinaire, sauf pour les formes minimales.

En dehors des MLK de très petite taille pouvant être réséquées entièrement, l'objectif des traitements n'est généralement pas curatif, mais de maintenir la fonctionnalité, de contrôler les symptômes associés, de préserver l'intégrité esthétique et de prévenir l'aggravation (23). Le but est que la MLK n'ait pas d'impact ou un impact le plus faible possible sur la qualité de vie des personnes.

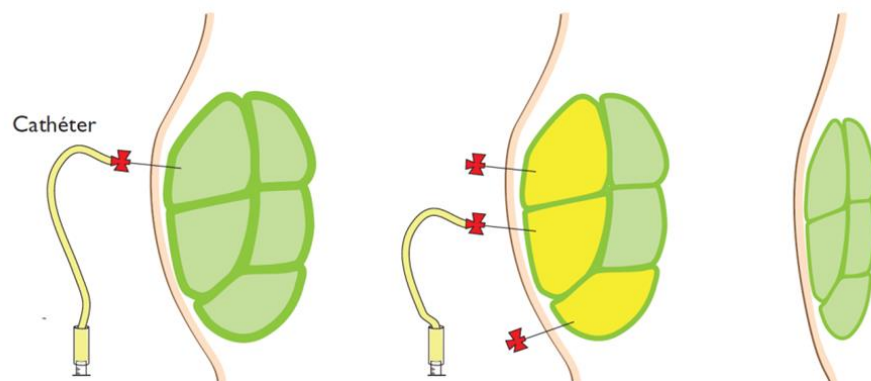
4.1 Radiologie interventionnelle (sclérothérapie)

La sclérothérapie est le traitement de référence de première intention de la plupart des malformations lymphatiques (57). Elle est plus efficace dans les MLK macrokystiques (59) que dans les MLK microkystiques (24).

Les sclérosants sont des irritants tissulaires qui provoquent des lésions endothéliales et une inflammation, conduisant à une fibrose et à une oblitération vasculaire (53). Par rapport à la chirurgie, la sclérothérapie est moins invasive avec un temps de récupération plus rapide (53). La sclérothérapie est généralement réalisée sous guidage échographique (20).

Avant injection du sclérosant, le liquide est aspiré et peut être adressé pour analyse cytologique. Ensuite, une opacification est réalisée pour vérifier l'existence d'éventuelles connexions avec le système veineux systémique, afin de limiter le passage dans la circulation de fortes doses de sclérosant. Ensuite, le sclérosant est injecté pour un volume correspondant à environ un tiers à 50% du volume aspiré.

La réaction inflammatoire induite par l'injection de sclérosants peut causer une augmentation de la lésion et une douleur. Celle-ci doit être anticipée, en particulier dans les localisations à risque que sont la région rétro-oculaire (risque compressif sur le nerf optique) et les localisations proches des voies respiratoires (risque de détresse respiratoire aiguë en cas de localisation pharyngée chez les patients sans trachéotomie) (20).



Principes de la sclérothérapie

L'efficacité de la sclérose correspondant au processus de fibrose est évalué au bout d'un minimum de 4 à 6 semaines. Cette réponse thérapeutique peut être partielle, liée au manque de diffusion du sclérosant aux microkystes, expliquant la moindre efficacité de la sclérothérapie dans les MLK microkystiques (53). Les sclérosants sont utilisés la plupart du temps en monothérapie (53).

Plusieurs séances de sclérothérapie sont souvent nécessaires.

Les produits sclérosants utilisés pour le traitement percutané des MLK incluent le tétradécyl sulfate de sodium (STS), le morrhuate de sodium, l'OK-432, le polidocanol ou lauromacrogol 400 (Aetoxiscélérol® à 3%), l'éthanol absolu, la doxycycline (37) et la bléomycine. Chaque sclérosant a ses avantages et inconvénients et l'utilisation de tel ou tel sclérosant est souvent lié à l'expérience de chaque centre, guidée par le caractère macro ou microkystique de la malformation et la taille des macrokystes, et aussi de la disponibilité des produits, qui constitue parfois une limitation.

En France, la doxycycline existe par voie parentérale sous la forme d'une seule spécialité (Vibraveineuse® 100 mg/5 ml). La prescription de la bléomycine est réservée à certains spécialistes. S'agissant d'un cytotoxique antinéoplasique, sa manipulation et sa préparation imposent des précautions contraignantes (préparation dans une unité pharmaceutique spécialisée, manipulation avec gants, lunettes et masque de protection). L'utilisation de ces produits dans l'indication des MLK est hors AMM mais validée par la pratique et la littérature.

Plus la malformation est volumineuse, plus le sclérosant doit être puissant (exemple l'alcool), en tenant compte de la toxicité intrinsèque de chaque sclérosant, pouvant être à l'origine de complications locales mais surtout générales en cas de passage systémique dans la circulation veineuse. Ainsi des arrêts cardiaques ont été décrits avec l'alcool absolu et, de façon exceptionnelle, avec l'Aetoxisclérol®, par action sur la pompe à proton myocardique. Ces complications sont surtout décrites pour les malformations veineuses du fait de drainages veineux potentiellement plus rapides et plus importants. Ces accidents sont plus fréquents chez le nourrisson ou le nouveau-né sous anesthésie générale. L'alcool gélifié a l'avantage d'être visqueux et de passer faiblement dans la circulation générale, tout en assurant une inflammation immédiate et retardée (sur 2 à 3 semaines).

La bléomycine donne moins de réaction inflammatoire d'où son utilisation dans les formes orbitaires pour diminuer le risque compressif du nerf optique. Son action sur les formes micro-kystiques est intéressante.

Dans les formes géantes néonatales, l'association de la sclérose à la prise quotidienne de sirolimus (cf. § médicaments) donne des résultats spectaculaires, faisant surseoir aux interruptions thérapeutiques de grossesse proposées pour les formes volumineuses anténatales.

Concernant les MLK de l'orbite, qui représentent un challenge thérapeutique de par la difficulté d'accès et le risque inhérent à la proximité du nerf optique, De Maria et al. ont réalisé une revue systématique incluant 13 études, avec 150 MLK de l'orbite traitées par sclérothérapie percutanée : le taux de guérison complète était de 54,9%, la proportion de chirurgie décompressive effectuée au décours était de 3,4% et le taux de perte de vision était de 2,7%. Cette revue concluait que la sclérothérapie percutanée, réalisée par un médecin expérimenté, est une modalité de traitement sûre et efficace pour le traitement des MLK de l'orbite (49).

La revue systématique de De Maria et al. a également intégré plus de 700 patients atteints de MLK cervico-faciales traitées par sclérose, et rapportent un taux global de rémission complète de 50%. La rémission était supérieure pour les MLK macrokystiques (53,1%) aux MLK microkystiques et mixtes (respectivement 35,1% et 31,1%). La morbidité globale était de 1,2%, sans décès (51).

Complications

Les effets indésirables des sclérosants les plus couramment utilisés sont similaires et comprennent gonflement, douleurs, ulcérations cutanées et paralysie nerveuse (20). Certaines complications, comme l'hémoglobinurie hémolytique sont rapportées chez près de 50% des patients après sclérose par éthanol absolu. Dans l'ensemble, le risque de complication significative telle qu'une lésion nerveuse, une nécrose cutanée, un

vasospasme pulmonaire, une arythmie cardiaque ou un collapsus cardio-pulmonaire est de l'ordre de 0 à 3% (20). L'éthanol absolu est l'agent sclérosant présentant le taux le plus élevé de complications graves (20,57).

Anesthésie

La sclérothérapie percutanée peut être réalisée en utilisant une anesthésie locale (par injection sous-cutanée ou application préalable de crème anesthésiante), une sédation consciente modérée, une hypno-analgésie ou une anesthésie générale. Une anesthésie générale est à privilégier en cas de sclérothérapie percutanée avec de l'alcool absolu, du fait de douleurs aiguës sévères associées à l'injection de cet agent.

Une anesthésie générale avec protection des voies respiratoires orales ou nasales doit également être envisagée lors du traitement de MLK impliquant la cavité buccale, le pharynx, l'hypopharynx ou le larynx étant donné le risque d'œdème post-sclérothérapie pouvant entraîner une compression des voies respiratoires. Une trachéotomie prophylactique pour contrôle post-opératoire des voies aériennes peut être programmée (20).



La sclérothérapie est la technique de première intention des malformations lymphatiques macrokystiques invalidantes. Elle est moins efficace dans les malformations lymphatiques microkystiques. Différents agents sclérosants peuvent être utilisés, dépendant en partie de la disponibilité des produits, de l'expérience du praticien, du caractère macro- ou microkystique et de la localisation de la malformation.

4.2 Chirurgie

Sauf dans le cas de petites MLK bien circonscrites, l'ablation chirurgicale complète des MLK est presque toujours impossible, en raison de lésions infiltrantes et difficilement individualisables (23). Elle est donc généralement partielle et suspensive.

La chirurgie est donc souvent un traitement de seconde intention. Il existe toutefois très peu d'études comparatives de ces techniques dans les MLK. Une étude rétrospective de 2014 sur 174 patients atteints de MLK cervico-faciales n'a pas montré de supériorité de la sclérothérapie versus la chirurgie, mais de nombreux biais limitent l'interprétation de l'étude (41).

La résection chirurgicale chez les enfants atteints de MLK macrokystiques a démontré un bon effet thérapeutique, avec peu de complications, pour les lésions cervicales de stade bas dans les classifications des lésions de la tête et du cou, et de taille petite ou intermédiaire (30). Dans la série de Jiao-Ling et al., 7 cas ont été opérés, avec un seul cas de récurrence identifié (19). La chirurgie étant plus invasive que la sclérothérapie, elle est réservée à la seconde intention.

Pour les MLK microkystiques, l'efficacité de la chirurgie est moins bonne, mais elle est également moins bonne avec la sclérothérapie. La chirurgie d'exérèse partielle (de réduction, dite « modelante ») est indiquée pour réduire le volume de lésions déformantes et gênantes. Elle peut être renouvelée dans le temps.

Les suites opératoires peuvent être marquées par des suintements lymphatiques ou lympho-hématiques sur la zone opérée. Une résurgence de lymphangiectasies peut survenir, de façon inconstante, comme en témoigne l'étude rétrospective menée sur 43 patients par Schreiber al. (23).



La chirurgie des malformations lymphatiques kystiques est une technique de seconde intention. Une chirurgie complète limite le risque de récurrence, mais elle est rarement faisable. Une chirurgie partielle peut être indiquée pour réduire le volume d'une volumineuse malformation lymphatique microkystique ou mixte.

4.3 Méthodes physiques – lasers

Les méthodes physiques (électrocoagulation, lasers (en particulier laser CO₂, laser à colorant pulsé), radiofréquences...) sont utiles pour détruire en surface les lésions, arrêter les saignements, diminuer la rougeur. Elles doivent être répétées, et sont seulement suspensives. La douleur est le facteur limitant de ces actes, et une anesthésie générale est parfois nécessaire.

Les indications les plus fréquentes sont les lymphangiectasies cutanées et des muqueuses, en particulier les MLK microkystiques linguales.

La MLK linguale microkystique est une indication classique. Elle est caractérisée par des troubles fonctionnels spécifiques (saignements, douleurs, problèmes d'alimentation, hypersalivation, gêne esthétique, protrusion linguale dans les formes volumineuses, etc.) (24). Différents traitements ont été testés et proposés (24). Les traitements physiques sont l'alternative de première intention à la glossectomie partielle, qui se solde souvent par une modification morphologique de la langue, une cicatrisation postopératoire douloureuse et relativement longue, et un taux de récurrence élevé. Les lasers ablatifs (CO₂) peuvent être utilisés, mais les séances doivent être répétées. Le traitement par radiofréquences basses, développé plus récemment, est une approche également utile. Son principe est la délivrance, par voie locale via une électrode et un milieu conducteur, d'une faible énergie radiofréquence qui induit une destruction tissulaire locale et crée une fibrose secondaire. Cette technique, appelée «coblation» (pour «ablation contrôlée») est déjà utilisée pour l'amygdalectomie. Avec un suivi court (3 à 13 mois), une amélioration fonctionnelle a été observée dans tous les cas publiés par Leboulanger et al., avec une disparition complète des saignements dans 5/7 cas et une rechute locale modérée dans 2/7 cas (26).

L'ablation par radiofréquence a également été rapportée par Lisan et al., dans une petite série de MLK microkystiques rétropharyngées, avec des résultats à court terme satisfaisants (24).

Pour les lymphangiectasies cutanées, la revue de la littérature réalisée par Savas et al., montre que le laser CO₂ est une option sûre et efficace. Les effets indésirables sont généralement mineurs (en dehors de la douleur pendant l'acte, qui doit être anticipée) et peu fréquents, tels que la dyspigmentation et de légères cicatrices (58). Le taux de récurrence à moyen et long termes est important.

Il y a très peu d'études cliniques sur les techniques physiques dans les MLK.



Les lasers et radiofréquences sont utiles pour les composantes lymphangiectasiques superficielles des malformations lymphatiques kystiques, mais doivent être réalisées par un opérateur expérimenté. Elles sont sûres et efficaces sur le court terme, mais sont suspensives. Elles se font souvent sous anesthésie générale, étant très douloureuses.

4.4 Physiothérapie

La physiothérapie dans les MLK comprend la compression d'une part, les drainages lymphatiques d'autre part.

Si la compression a montré la preuve de son efficacité dans le traitement du lymphœdème de membre, les résultats des études ne permettent pas de conclure à son efficacité dans les MLK, comme l'indique la revue systématique réalisée par Langboek et al. en 2018, incluant des MLK et des malformations veineuses (54).

Plusieurs articles mentionnent l'utilisation de vêtements/bandages compressifs, mais n'en quantifient ni les avantages (douleurs, qualité de vie), ni les inconvénients (acceptabilité par exemple). Les auteurs suggèrent que la thérapie par compression pourrait réduire la coagulation intravasculaire, diminuer l'œdème et la douleur et protéger contre les traumatismes mineurs (54).

La compression est surtout indiquée dans les MLK syndromiques. L'ajustement de la compression doit être observé de près chez les enfants en pleine croissance (à faire réaliser sur mesure et à changer tous les 3 mois environ pour éviter de faire garrot). Plusieurs experts ne la recommandent pas avant l'âge de 2 ans dans les MLK. La force de compression conseillée est faible (15-20 mmHg) et doit être augmentée progressivement en fonction de la tolérance.

Concernant le drainage lymphatique manuel (DLM), des travaux de recherche ont montré que le DLM améliore la lymphangiomotricité car les cellules musculaires lisses des collecteurs lymphatiques répondent au stimulus déclenché par l'étirement passif de la peau. Il permet de mobiliser le liquide lymphatique dans un but de prévenir la fibrose. Le DLM fait ainsi partie intégrante de la prise en charge du lymphœdème. Il n'y a pas

d'études sur le DLM dans les MLK. Certains experts le proposent en raison de sa très bonne tolérance, et les séances sont poursuivies en cas de satisfaction ressentie par le patient.



Les techniques de physiothérapie (compression et drainages lymphatiques manuels) n'ont pas fait la preuve de leur efficacité dans les malformations lymphatiques kystiques. Elles peuvent être proposées puis poursuivies au cas par cas, en fonction du bénéfice potentiel chez chaque patient.

4.5 Médicaments

4.4.1 Sirolimus (rapamycine)

Les inhibiteurs de mTOR interfèrent avec la voie de signalisation PI3K-AKT-mTOR et agissent en inhibant la lymphangiogenèse. Ils sont utilisés depuis 2011 dans les MLK compliquées (42). Le sirolimus (rapamycine), d'administration orale, est le plus ancien et le plus utilisé. Il s'agit d'un traitement de fond pour les MLK, suspensif (32,34).

- Mécanisme d'action et pharmacodynamie

Le sirolimus (ou rapamycine) est un antibiotique macrolide obtenu à partir de *Streptomyces hygroscopicus*. Initialement utilisé comme agent antifongique. Il a ensuite été développé comme agent immunosuppresseur dans les transplantations rénales. Le sirolimus inhibe mTOR, qui active la synthèse des protéines et l'angiogenèse. Le sirolimus bloque également la signalisation VEGF et inhibe le facteur inductible par l'hypoxie (HIF) 1 α , qui stimule l'angiogenèse.

Le sirolimus est commercialisé en France sous le nom de Rapamune® et ses indications AMM sont :

- 1) la prévention du rejet de greffe rénale
- 2) la lymphangioléiomyomatose sporadique avec atteinte pulmonaire modérée ou détérioration de la fonction pulmonaire. Dans cette dernière indication, la dose initiale de sirolimus préconisée est de 2 mg/jour. Les concentrations résiduelles de sirolimus dans le sang total doivent être mesurées dans les 10 à 20 jours qui suivent l'initiation du traitement, avec ajustement de la posologie afin de maintenir les concentrations entre 5 et 15 ng/ml (cf RCP Rapamune®). Compte tenu des caractéristiques pharmacocinétiques (cf. ci-dessous), des dosages sanguins (sang total) doivent être réalisés au moins tous les 3 mois après stabilisation de la dose.

- Pharmacocinétique et interactions à prendre en compte

L'absorption digestive du sirolimus est à la fois limitée et variable, notamment en fonction de la prise avec ou sans nourriture, avec une biodisponibilité de 14% avec la forme solution buvable et un peu supérieure avec la forme comprimés. Il est donc recommandé de le prendre soit toujours avec, soit toujours sans nourriture.

Le sirolimus est métabolisé par le foie et est un substrat du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine-P. Il existe donc un risque d'interaction, notamment avec :

- Les inhibiteurs du CYP3A4 (ex : voriconazole, itraconazole, télithromycine ou clarithromycine) qui réduisent le métabolisme du sirolimus et augmentent ses concentrations sanguines.
- Les inducteurs du CYP3A4 (ex : rifampicine, rifabutine, millepertuis, carbamazépine...) qui augmentent le métabolisme du sirolimus et réduisent ses concentrations sanguines.

En pratique, la co-administration du sirolimus et d'inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée. De même, le jus de pamplemousse, qui modifie le métabolisme impliquant le CYP3A4 doit être évité.

Le sirolimus s'élimine lentement avec une demi-vie d'élimination terminale moyenne de 62 heures chez l'adulte. Cette demi-vie d'élimination est augmentée chez l'insuffisant hépatique, et est diminuée dans la population pédiatrique. Son élimination n'est pas modifiée chez l'insuffisant rénal.

- Effets indésirables

D'une façon générale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés du sirolimus (survenant chez plus de 10% des patients) sont :

- Cliniquement : aphtes/mucites buccales (près de 30%), troubles digestifs (douleurs abdominales, nausées, diarrhée, constipation), asthénie, céphalées ; moins fréquemment, arthralgies, acné, hypertension artérielle, infections respiratoires hautes plus fréquentes, pneumopathie d'hypersensibilité, thromboses veineuses, lymphœdème et lymphocèle (44).
- Biologiquement : thrombopénie, anémie et microcytose, neutropénie et lymphopénie, hyperglycémie, hypercholestérolémie, hypertriglycémie.
- La concentration résiduelle de sirolimus doit être dosée régulièrement (15-30 jours après l'initiation puis tous les 3 mois environ) pour un ajustement posologique, la concentration-cible étant autour de 3-12 ng/ml.

- Données dans les malformations lymphatiques kystiques

Le premier rapport sur le sirolimus chez six patients atteints d'anomalies vasculaires variées a été publié en 2011, montrant des résultats globalement prometteurs (42).

Il n'y a actuellement pas de consensus sur la posologie et la durée du traitement. Toutefois, dans la plupart des études, le sirolimus est administré par voie orale à une posologie initiale de 1,6 mg/m² par jour ou 0,08 mg/kg/jour, en 2 prises quotidiennes chez l'enfant (35) ou 1 prise chez

l'adulte, avec un ajustement posologique régulier après 15 jours, puis tous les 2-3 mois pour obtenir une concentration résiduelle entre 3-4 et 12-15 ng/ml.

Une revue de la littérature publiée en 2016 par Nadal et al. a rapporté 84 cas d'anomalies vasculaires traitées par sirolimus. L'efficacité (sur les symptômes liés aux MLK ou sur leur volume, avec des critères de jugement très hétérogènes) pouvait survenir entre 2 semaines et 6 mois de traitement (56).

L'étude observationnelle rapportée par Adams et al., sur 61 patients, a montré que le sirolimus conduisait à une amélioration partielle des MLK dans près de 90% des cas, et à 0% de régression complète, après 6 à 12 mois de traitement (38).

Selon la méta-analyse incluant 317 patients menée par Freixo et al. (50), 108 présentaient des MLK ; chez 94,9% des patients, une amélioration clinique (critères variables) était rapportée.

Le premier essai thérapeutique randomisé a été rapporté par Maruani A, et al. sur des enfants âgés de 6 à 18 ans. Il montre que le sirolimus n'est pas significativement efficace sur le volume des MLK dans cette population, mais améliore considérablement les symptômes (saignements, lymphorrhée, douleurs) et la qualité de vie des enfants (NCT02509468) (25).

Concernant les MLK orbitaires, les données sont pauvres mais suggèrent une amélioration partielle des MLK en termes de volume et de signes fonctionnels sous sirolimus (52).

Le sirolimus a été rapporté comme un traitement efficace avec peu d'effets indésirables à court et moyen termes chez des nouveau-nés ayant une MLK volumineuse, seul ou couplé à la sclérothérapie (29).

Toutefois, une revue s'est intéressée aux effets indésirables sérieux du sirolimus dans les anomalies vasculaires, toutes confondues, rapportant notamment des cas d'infections pulmonaires sévères (60).

Pour conclure, le sirolimus par voie orale est un traitement apportant une amélioration notable mais incomplète et suspensive pour la plupart des MLK. Son utilité est réservée aux MLK complexes/diffuses.

Compte-tenu du risque de lymphopénie induite, certains spécialistes proposent un traitement de prévention de la pneumocystose pulmonaire associé, mais les attitudes ne sont pas consensuelles.

- Sirolimus topique

En plus du traitement systémique, le sirolimus topique à 0,1%, utilisé en application 1 à 2 fois par jour, a également été rapporté comme un traitement efficace, suspensif, des MLK microkystiques superficielles cutanées, dans plusieurs cas cliniques (33,53). Un essai randomisé contrôlé multicentrique est en cours en France (NCT03972592). Ce traitement topique n'est pas commercialisé et est réalisé en préparation magistrale. Son développement se heurte à des difficultés de conservation de la molécule.



Le sirolimus est l'inhibiteur de mTOR le plus fréquemment utilisé dans les malformations lymphatiques kystiques. Il s'agit d'un traitement de fond, suspensif. Il est davantage efficace sur les symptômes (douleurs, saignements, lymphorrhée) que sur la réduction du volume de la malformation. La durée de traitement est souvent longue, et il n'y a pas de critères de décision pour son arrêt (qui peut être une fenêtre thérapeutique) en dehors des effets indésirables. Une surveillance clinique et biologique régulière (environ 1 mois après l'initiation du traitement puis tous les 2-3 mois) est requise. La concentration résiduelle de sirolimus doit être dosée pour l'ajustement posologique (concentration cible d'environ 3-12 ng/ml). Les interactions médicamenteuses doivent être systématiquement vérifiées. Le sirolimus topique 0,1% est en cours d'évaluation clinique pour les malformations lymphatiques microkystiques superficielles (lymphangiectasies).

4.4.2 Sildénafil

- Mécanisme d'action

Le sildénafil est un inhibiteur puissant et sélectif de la phosphodiesterase du type 5 (PDE5), empêchant ainsi la dégradation de la GMPc. Il a été développé initialement dans le traitement de la dysfonction érectile et est aussi indiqué dans l'hypertension artérielle pulmonaire. Compte tenu de ses propriétés inhibitrices de la PDE5, l'un des mécanismes proposés pour expliquer son efficacité dans les malformations lymphatiques est la relaxation musculaire des muscles lisses suivie d'un effondrement de l'espace kystique.

- Effets indésirables

D'une façon générale, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques parmi les patients recevant du sildénafil ont été : céphalées, rougeurs, dyspepsie, congestion nasale, sensations vertigineuses, nausées, bouffées de chaleur, perturbation visuelle, cyanopsie (vision bleue) et vision trouble.

- Données dans les malformations lymphatiques kystiques

En 2012, une observation a rapporté l'efficacité du sildénafil chez un enfant ayant une MLK. Des cas cliniques lui ont succédé, rapportant des résultats mitigés mais prometteurs (1 à 4 mg/kg, divisé en trois doses par jour), à partir de 12 semaines (53). La série de Dianal et al. a publié 7 cas d'enfants recevant du sildénafil pour une MLK. Les résultats ont montré une réduction du volume de la MLK chez 4 enfants après 20 semaines de traitement, et une augmentation de volume chez 3 enfants. La tolérance était très bonne.

L'étude menée par Wang et al., portant sur 21 enfants avec une MLK, a trouvé une réduction nette de la MLK chez 9 enfants, une réduction modérée chez 3 enfants et une absence de réduction notable pour 10 d'entre eux. La tolérance était très bonne (quelques effets indésirables à type de diarrhée transitoire) (36).

Aucune de ces études n'a comparé le sildénafil à un groupe contrôle.



Les données, initialement encourageantes sur le sildénafil dans le traitement des malformations lymphatiques kystiques, n'ont pas confirmé son efficacité. Il n'est plus indiqué, sauf situations très particulières de dernier recours.

4.4.3 Propranolol

Le propranolol est un bêta-bloquant non sélectif qui a l'AMM dans les hémangiomes infantiles du nourrisson. Il a les propriétés d'induire une vasoconstriction périphérique et une apoptose des cellules endothéliales.

Les effets indésirables classiques sont les troubles de sommeil, les bronchospasmes et l'aggravation de bronchites dyspnéiques, les hypoglycémies. La tolérance est généralement très bonne, et il s'agit d'un traitement ancien, bien connu.

Le propranolol ne semble pas efficace pour Les MLK. Deux cas de MLK chez des enfants ont été rapportés par Maruani et al., traitées par propranolol 2 mg/kg/jour, qui n'a pas induit d'efficacité (25). Le Boulanger et al. ont publié une série de 4 patients ayant une MLK linguale traitée par propranolol, qui a agi rapidement sur les saignements chez 3 patients, mais n'a pas eu d'effet net sur le volume, ni sur la composante de MLK cervicale associée (27).



Il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour préconiser l'utilisation du propranolol, ni des autres bêta-bloquants, dans les malformations lymphatiques kystiques.

4.4.4 Bévacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal humanisé recombinant contre le VEGF-A, ayant ainsi un effet sur l'angiogenèse, et aussi, de façon moindre, sur la lymphangiogenèse. Il est actuellement indiqué, en association avec une chimiothérapie anticancéreuse, dans les cancers du sein, de l'intestin, du poumon, du rein, des ovaires et du col de l'utérus. Il s'administre par voie intraveineuse. Il est métabolisé et éliminé, comme toute immunoglobuline, par catabolisme protéolytique, sans élimination rénale ni hépatique. Sa demi-vie d'élimination est très longue, de l'ordre de 18 à 20 jours.

Les effets indésirables du bévacizumab sont fréquents et peuvent être sévères : hypertension artérielle, asthénie, diarrhées, douleurs abdominales, perforations digestives, réactions d'hypersensibilité immédiate. Une altération de la cicatrisation des plaies est fréquemment rapportée, avec surinfection possible.

Le bévacizumab n'a fait l'objet que de très peu de cas cliniques, par voie systémique et en agent sclérosant (53).



Il n'y a pas de niveau de preuve suffisant pour préconiser l'utilisation du bévacizumab dans les malformations lymphatiques kystiques, dont le rapport bénéfice/risque ne semble pas favorable.

4.4.5 Perspectives

Dans les MLK s'intégrant à des syndromes avec hypertrophie des tissus mous sous-jacents (syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay), ainsi que dans certaines MLK isolées, des mutations somatiques activatrices du gène *PIK3CA* ont été identifiées. Ce gène code pour une protéine kinase PI3K, en amont de la chaîne de signalisation PI3K-AKT-mTOR.

Des pharmacothérapies ciblées inhibant directement PI3K ont déjà fait l'objet d'une étude pilote publiée (testant l'alpélisib), et sont en cours d'évaluation clinique actuellement (efficacité et profil de sécurité) (43).



Des thérapies ciblées, notamment anti-PI3K, sont en cours d'évaluation clinique.

5 Prise en charge thérapeutique des malformations lymphatiques kystiques

Tableau 11 Études cliniques

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
Meurisse, 2019, France, <i>Efficacy of sirolimus combined with sclerotherapy for giant cervical lymphatic macrocystic malformations: two newborn cases (61)</i>	Présenter deux cas traités par sirolimus et sclérothérapie	Étude de cas Grade D Niveau 4	2 nouveaux nés avec une MLK macrokystique cervicale géante	Suivi clinique après traitement : sclérothérapie et sirolimus	Évaluation des lésions	Les deux patients ont eu une MLK macrokystique cervicale traitée par sclérothérapie et, parce que les deux MLK étaient géantes, les auteurs ont ajouté du sirolimus, administré par voie orale. L'efficacité a été remarquable en 12-18 mois, avec une tolérance excellente. Dans les cas de cette étude, l'efficacité pourrait être liée à l'évolution naturelle, plus probablement à la sclérothérapie (avec un délai moyen de réponse d'environ un mois mais pouvant être plus long), au sirolimus ou à l'effet synergique des 2.
Wagner, 2018, Australie, <i>Prolonged antibiotic treatment for infected low flow vascular</i>	Passer en revue les résultats d'une antibiothérapie prolongée pour les poussées infectieuses des malformations	Étude de dossier Grade D Niveau 4	21 patients	Étude de dossiers	Les marqueurs cliniques de l'infection et la durée du traitement antibiotique initial ont été corrélés au développement	21 patients répondaient aux critères d'inclusion. Dix-neuf ont été diagnostiqués comme des malformations lymphatiques et 2 comme des malformations veineuses. La majorité des patients (13/21 soit 62%) ont reçu une cure prolongée de six

<i>malformations (62)</i>	vasculaire de bas débit				d'épisodes récurrents d'infection.	semaines ou plus d'antibiotiques. Onze (52%) patients ont continué à avoir des infections récurrentes. Les infections étaient moins fréquentes dans le groupe avec une longue cure d'antibiotiques (Fisher's Exact Test, $p = 0,026$). Dans seulement 12/21 cas, une bactérie a pu être trouvée. Une CRP élevée était le résultat de laboratoire anormal le plus constant durant la poussée. Des traitements plus longs d'antibiotiques réduisent le risque d'infection récurrente dans les malformations vasculaires de bas débit. Les auteurs recommandent un traitement antibiotique de trois mois ou plus lors de la présentation initiale de l'infection dans une malformation de bas débit. La CRP élevée est le test le plus sensible pour le diagnostic de l'infection dans les malformations de bas débit.
Tu, 2017, États-Unis, <i>Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population (59)</i>	Présenter une expérience monocentrique de sclérothérapie percutanée de malformations lymphatiques macrokystiques et mixtes utilisant trois sclérosants différents (doxycycline, OK-432 et oléate d'éthanolamine) chez des patients pédiatriques présentant des	Étude de dossier Grade D Niveau 4	41 patients pédiatriques	Étude de dossier	Évaluation clinique et d'imagerie ; évaluation des caractéristiques des lésions et de la réponse à la sclérothérapie	Parmi les 41 patients examinés, 10 ont été traités par OK-432, 19 ont reçu de la doxycycline, et 12 ont reçu de l'éthanolamine. Dans l'analyse univariée, les différents sclérosants avaient une efficacité similaire après la première injection et le résultat clinique final ($p = 0,5317$). Dans l'analyse multivariée contrôlant le stade de gravité de la maladie ainsi que les caractéristiques de la maladie (sous-types macrokystiques vs mixtes), les différents sclérosants avaient également une efficacité similaire après la première injection ($p = 0,1192$). L'analyse radiologique a indiqué une réduction de volume moyen de 84,5%, avec une efficacité similaire

	caractéristiques similaires de la maladie et comparer l'innocuité et l'efficacité de ces agents sclérosants.					entre les différents sclérosants (p = 0,9910). Dans cette série de cas de malformations lymphatiques, les auteurs ont constaté que la doxycycline, l'OK-432 et la sclérothérapie à l'oléate d'éthanolamine semblent avoir un profil d'innocuité et d'efficacité similaires dans le traitement des MLK macrokystiques et mixtes de la tête et du cou dans cette population pédiatrique.
Chen, 2017, Chine, <i>Multistage Sclerotherapy for Extensive Lymphatic Malformations with Airway Involvement in Infant: A Protocol to Prevent Tracheotomy (63)</i>	Présenter un protocole de prise en charge et évaluer les résultats cliniques pour prévenir la trachéotomie chez les nourrissons présentant une malformation lymphatique étendue de la tête et du cou.	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	15 nourrissons avec une MLK étendue de la tête ou du cou	Suivi clinique	Suivi patient à 1, 3, 6 et 12 mois, la taille de la lésion, les heures et la durée des traitements, la réponse thérapeutique, les complications des voies respiratoires et la réalisation de la trachéotomie ont été analysés.	Une moyenne globale de cinq traitements était nécessaire ; une réduction des lésions de plus de 50% du volume a été obtenue chez tous les patients. Concernant l'efficacité, une résolution morphologique a été obtenue dans 3 cas (20%, 3/15) et une réponse significative a été observée dans 12 cas (80%, 12/15). Huit patients (53,3%, 8/15) atteints de MLK microkystiques ont présenté un gonflement immédiat et des symptômes des voies respiratoires supérieures plus graves que l'état préopératoire, et 2 patients (13,3%, 2/15) avaient des difficultés d'alimentation. Aucune obstruction des voies respiratoires supérieures ne s'est produite et aucune trachéotomie n'a été réalisée chez les patients de cette étude. La sclérothérapie en plusieurs étapes avec la bléomycine A5 est un traitement sûr et efficace pour les malformations lymphatiques étendues de la tête et du cou chez les nourrissons présentant une atteinte des voies respiratoires. Un protocole périopératoire standardisé est essentiel pour réduire les complications

						des voies respiratoires.
Nassiri, 2015, États-Unis, <i>Orbital lymphaticovenous malformations: Current and future treatments</i> (64)	Résumer les connaissances actuelles liées au développement des vaisseaux lymphatiques et des malformations lymphatiques et veineuses et présenter une brève description des options thérapeutiques chirurgicales et non chirurgicales actuelles pour la prise en charge	Étude de cas Grade D Niveau 4	1 patient de 48 ans	Étude de dossier	Suivi clinique	Les malformations lymphatiques et veineuses orbitaires consistent en des canaux vasculaires anormaux bordés de cellules endothéliales avec un spectre allant des caractéristiques veineuses aux caractéristiques lymphatiques. Ils peuvent être à dominance veineuse ou lymphatique. Ces lésions continuent de présenter des challenges thérapeutiques. L'excision ou l'oblitération totale n'est pas toujours réalisable, la récurrence est courante et les interventions comportent un risque d'endommager les structures normales. Les patients bénéficient probablement le plus d'une approche multidisciplinaire, comprenant des modalités thérapeutiques à la fois chirurgicales et non chirurgicales (par exemple, sclérosants et polymères liquides).
Laje, 2015, États-Unis, <i>Ex utero intrapartum treatment (EXIT) in the management of cervical lymphatic malformation</i> (65)	Passer en revue les résultats et les détails techniques des procédures EXIT effectuées chez les fœtus atteints de grandes MLK cervicales	Étude rétrospective de dossier Grade D Niveau 4	112 fœtus avec un diagnostic prénatal de MLK cervicale	Étude de dossiers	Évaluation des procédures EXIT et des critères associés à cette procédure et suivi néonatal	Treize des 112 fœtus (11%) ont été mis au monde par une procédure EXIT. Les critères pour administrer par EXIT étaient les suivants : 1) déviation/compression/obstruction des voies respiratoires et 2) atteinte du plancher buccal. Deux fœtus ont développé des hydrops. Cinq fœtus ont développé des polyhydramnios. Onze EXIT ont été effectués de manière élective à terme (n = 7 ; 37–38 semaines) ou tard avant terme (n = 4 ; 34–36 / 6 semaines), tandis que 2 patients ont subi un EXIT

						d'urgence à 33 et 38 semaines, respectivement. L'accès aux voies respiratoires a été réussi dans 12 des 13 cas. La laryngoscopie n'était suffisante que dans 7 cas, une bronchoscopie rigide était nécessaire dans 4 et 1 nécessitait une trachéotomie. Dans un cas avec une MLK volumineuse de la face, du cou et des voies respiratoires, une trachéotomie n'a pas été tentée et le fœtus a expiré. Quatre patients ont eu une invasion du larynx par la MLK. Cinq patients ont nécessité une trachéotomie plus tard. Le temps médian entre l'exposition fœtale et l'intubation était de 8 (2–29) min. Le temps d'extraction médian était de 105,5 (67–142) min. La perte médiane de sang maternel était de 800 (300–1000) mL. L'hospitalisation maternelle médiane était de 4 (3–6) jours. La procédure EXIT permet un accès contrôlé des voies respiratoires chez les fœtus présentant des malformations lymphatiques cervicales et des signes de déficience des voies respiratoires sur les images prénatales.
Chaudry, 2014, États Unis, <i>Safety and Efficacy of Bleomycin Sclerotherapy for Microcystic Lymphatic Malformation</i> (66)	Évaluer l'innocuité et l'efficacité de la sclérothérapie à la bléomycine dans les MLK microkystiques	Étude de dossiers rétrospective Grade D Niveau 4	31 patients avec une MLK microkystiques âgés de 13,4 ans en moyenne	Revue de dossiers médicaux et étude d'imagerie	Suivi clinique post sclérothérapie percutanée guidée par imagerie utilisant la bléomycine	Les MLK étaient localisées au niveau de la tête et du cou (n = 27) et du tronc (n = 4). Le nombre de procédures variait de 1 à 4 (moyenne 1,7). Jusqu'à 1 U/kg de bléomycine a été injectée par séance, avec un maximum de 15 U. La période moyenne de suivi était de 3,2 ans (intervalle de 1,5 à 5 ans). Il y avait une réponse complète dans 38% (n = 12), une réponse partielle dans 58% (n = 18) et aucune réponse dans 3% (n = 1).

						Aucune complication n'a été identifiée. Selon les auteurs, la sclérothérapie des malformations lymphatiques microkystiques utilisant la bléomycine est efficace et sûre.
--	--	--	--	--	--	--

Les MLK doivent être prises en charge par des médecins/chirurgiens intégrés à des équipes pluridisciplinaires. Une équipe médicale pluridisciplinaire est composée de différents acteurs médicaux de diverses spécialités parmi lesquelles peuvent figurer des spécialistes en médecine vasculaire, dermatologie, génétique, pédiatrie/néonatalogie, pneumologie, radiologie, ophtalmologie, ORL, orthopédie, chirurgie maxillo-faciale, chirurgie viscérale, chirurgie plastique, gynécologie/obstétrique, et aussi des médecins du centre antidouleur, des kinésithérapeutes, psychologues, infirmiers...

La prise en charge inclut la prise en charge médico-chirurgicale de la MLK mais aussi les aspects psycho-sociaux.

Il faut distinguer le traitement d'urgence des MLK, lors des poussées inflammatoires, du traitement de fond, qui vise à faire diminuer le volume de la MLK ou à en prévenir l'aggravation.

La prise en charge dépend de nombreux facteurs que sont : l'âge du sujet atteint, ses comorbidités, le type de MLK (microkystique, macrokystique ou mixte), le caractère isolé ou syndromique de la MLK (nécessitant alors la prise en compte des anomalies associées), le volume de la MLK, son extension, sa topographie, son retentissement fonctionnel, son impact sur la qualité de vie (quand il est mesurable)...

Les MLK, exceptées celles de petite taille ou régressant spontanément, nécessitent un suivi tout au long de la vie, la prise en charge n'étant pas curative mais visant à limiter la gêne engendrée.

5.1 Traitement en urgence des MLK macrokystiques néonatales

Les MLK de très grande taille, généralement macrokystiques ou mixtes avec de volumineux macrokystes, sont souvent dépistées in utero. Elles peuvent entraver le bon déroulement de l'accouchement et causer, pour les MLK cervico-faciales, une détresse respiratoire chez le nouveau-né. La procédure EXIT (césarienne programmée avec drainage de la MLK per-césarienne) est indiquée en cas d'obstruction prévisible lors de l'accouchement. Elle permet ainsi aussi un accès contrôlé des voies respiratoires chez les fœtus. Selon l'étude menée par Laje et al., sur 112 fœtus avec un diagnostic prénatal de MLK, 11% (N=13) ont été mis au monde par procédure EXIT, en suivant les critères suivants : 1)

déviation/compression/obstruction des voies respiratoires et 2) atteinte du plancher buccal. Dans ces cas, l'accès aux voies respiratoires a été réussi chez 12 des 13 patients, avec une trachéotomie nécessaire (65).

En dehors des situations nécessitant une procédure EXIT, les MLK macrokystiques de la tête et du cou peuvent induire des complications respiratoires néonatales (63). La sclérothérapie (drainage puis sclérose, avec divers sclérosants possibles) est la stratégie à utiliser en première intention. Une trachéotomie est toutefois parfois nécessaire. Ce dernier geste est particulièrement mal vécu par les parents, qui ont besoin d'être rassurés sur le devenir du nourrisson (63). En cas de MLK géantes, l'association du sirolimus (pendant 12 à 24 mois) à une ou plusieurs séances de sclérothérapie a donné des résultats très satisfaisants dans plusieurs cas (61).

Dans l'étude menée par Chen et al., (63) tous les patients (N=15 nouveau-nés) ont eu une sclérothérapie à la naissance, une fois le diagnostic de MLK établi. Dans tous les cas, les sclérothérapies ont été réalisées sous anesthésie locale pour éviter les difficultés de l'anesthésie générale, sans complications.



La procédure EXIT doit être discutée en cas de malformation lymphatique kystique volumineuse cervico-faciale, dépistée in utero et pouvant entraver le déroulement normal de l'accouchement, dans l'objectif de sécuriser les voies aériennes supérieures. En cas de volumineuse malformation lymphatique macrokystique néonatale symptomatique, la sclérothérapie (avec drainage préalable) est l'option thérapeutique de choix.

5.2 Traitement de fond des MLK

5.2.1. Traitement de fond des MLK macrokystiques

Les MLK macrokystiques sont constituées de kystes suffisamment gros pour être facilement accessibles à une sclérose. La sclérothérapie constitue le traitement de première intention en cas de gêne. Elle peut se faire sous anesthésie locale ou générale, selon les cas. Elle doit être programmée, en dehors du contexte de l'urgence.

La chirurgie a montré de bons résultats pour les MLK macrokystiques, mais du fait de sa lourdeur (hospitalisation, anesthésie, suites opératoires, rançons cicatricielles...), elle est devenue un traitement de seconde intention.

L'abstention thérapeutique peut être proposée dans le cas de MLK macrokystiques de petite taille et non gênantes. Elles pourront régresser spontanément à la faveur de phénomènes inflammatoires spontanés (souvent concomitants d'infections régionales banales, de type otites, etc.), induisant une sclérose au décours.

Les séances de sclérothérapie peuvent être répétées. Le produit sclérosant dépend de la disponibilité des produits en France et de l'habitude de chaque radiologue interventionnel. L'alcool absolu, très efficace, a toutefois le profil de tolérance le moins bon. Une vigilance doit être apportée quant à l'utilisation de certains médicaments sclérosants (bléomycine par exemple), dont l'effet cumulé peut être toxique.

En cas de MLK géantes, l'association du sirolimus (pendant 12 à 24 mois) à une ou plusieurs séances de sclérothérapie a donné des résultats très satisfaisants dans plusieurs cas (61). Dans ces cas, les auteurs ont conclu que l'efficacité pouvait être liée à l'évolution naturelle, plus probablement à la sclérothérapie (avec un délai moyen de réponse d'environ un mois mais pouvant être plus long) ou au sirolimus associé (61).

5.2.2. Traitement de fond des MLK microkystiques et mixtes

Les MLK microkystiques sont constituées d'innombrables petits kystes. Elles sont plus infiltrantes et plus difficiles à traiter que les MLK macrokystiques. Elles répondent moins à la sclérothérapie et à la chirurgie. Elles requièrent une stratégie thérapeutique incluant une combinaison de traitements, de façon répétée, qui entraînent rarement une régression suffisante pour être très satisfaisante.

L'abstention thérapeutique est un choix possible, lorsque les poussées inflammatoires peuvent être contrôlées par un traitement antalgique et que le rapport attendu entre inconvénients et efficacité d'un traitement de fond semble modeste. L'abstention thérapeutique est ainsi un choix fréquent pour les MLK microkystiques de petite taille, ou en fenêtres thérapeutiques.

La sclérothérapie des MLK microkystiques est moins satisfaisante que pour les MLK macrokystiques. La bléomycine, comme agent sclérosant interstitiel (et non intra-kystique), a été utilisée avec de bons résultats. Selon l'étude menée par Chaudry et al. sur 31 patients avec une MLK microkystique, la sclérothérapie utilisant la bléomycine a montré de bons résultats, avec une réponse complète dans 38% des cas, partielle dans 58% et aucune réponse dans 3% des cas. De plus, aucune complication n'a été identifiée (66). La bléomycine se heurte toutefois à des contraintes d'utilisation en tant qu'agent cytotoxique, et à des possibilités limitées de traitement répété, du fait d'une toxicité dose-cumulative.

L'exérèse chirurgicale est une possibilité de traitement, mais elle est rarement complète et les récurrences sont fréquentes. Une chirurgie de réduction partielle est utile toutefois pour réduire une MLK déformante. Elle complète souvent l'effet d'une sclérothérapie. La cicatrisation peut être marquée par quelques suintements (lymphorrhée) prolongés.

Le sirolimus est un traitement de fond de choix pour les MLK microkystiques. Il doit vraisemblablement être débuté assez tôt dans la vie (petite enfance) pour prévenir l'augmentation de volume de la MLK. S'il est débuté après l'âge de 6 ans, il a montré une nette efficacité sur les douleurs, les saignements et la lymphorrhée, mais une efficacité inconstante et partielle sur le volume malformatif (protocole PERFORMUS).

Les composantes microkystiques très superficielles peuvent être traitées par laser CO₂ ou par radiofréquences pour les muqueuses, par lasers CO₂ ou à laser à colorant pulsé, ou par sirolimus topique > 0,1% pour les lymphangiectasies cutanées.

Pour le cas particulier des MLK orbitaires, le traitement dépend avant tout de leur retentissement visuel (neuropathie optique compressive, diplopie, exophtalmie importante responsable de troubles cornéens).

En cas d'exophtalmie aiguë, généralement secondaire à une hémorragie intra-kystique, un traitement chirurgical peut être nécessaire en cas de retentissement visuel majeur. Le traitement consiste en une réduction du volume lésionnel soit par ponction (percutanée ou à ciel ouvert) soit par résection partielle ou totale si possible. La ponction est la référence. La chirurgie de décompression orbitaire associée aux corticoïdes IV doit être réalisée s'il y a non-récupération ou aggravation de l'acuité visuelle après ponction ou si une ponction est impossible. Une chirurgie de résection doit être réalisée en dernier recours. Le risque hémorragique per et post-opératoire est important. La chirurgie peut être facilitée par l'emploi de colle biologique et de drains aspiratifs afin de limiter le risque de re-saignement. Dans certains cas, une décompression orbitaire osseuse peut être nécessaire.

En l'absence de complication aiguë, la décision thérapeutique, pour un traitement de fond, est basée sur l'existence d'une neuropathie optique progressive, d'une diplopie, de douleurs chroniques, de la gêne esthétique induite et, plus généralement, de l'impact de la MLK sur la qualité de vie du patient. Ces MLK peuvent être accessibles à la sclérothérapie (bléomycine, Aetoxisclérol®, doxycycline), au sirolimus précocement dans la vie, ou à l'association des deux. La chirurgie, complexe, est rarement complète (64).

5.2.3. Traitement de fond des MLK syndromiques

Dans certains cas, les MLK microkystiques ou mixtes sont un constituant d'un syndrome complexe, le syndrome de Protée par exemple, ou un syndrome appartenant au spectre d'hypercroissance PROS (*PI3KCA-related-overgrowth spectrum*), qui inclut les syndromes CLOVES et de Klippel-Trenaunay.

Le traitement de ces syndromes est complexe et repose sur la chirurgie, la sclérothérapie, l'utilisation d'anticoagulants pour des anomalies veineuses associées avec thromboses intra-malformatives répétées, la physiothérapie... Les médicaments tels que le sirolimus et, de plus en plus, les thérapies ciblées anti-PI3K sont utilisées. Ces-dernières nécessitent d'être validées par des études cliniques contrôlées. Un PNDS sur le PROS

est disponible (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226373/fr/syndromes-hypertrophiques-lies-au-gene-pik3ca-pros-sans-atteinte-cerebrale-les-syndromes-cloves-et-de-klippel-trenaunay).



Le traitement de fond des malformations lymphatiques kystiques dépend de leur sévérité, de leur topographie et de leur caractère macro- ou microkystique, isolé ou syndromique.

Si l'abstention n'est pas envisagée, le traitement de première intention des malformations lymphatiques macrokystiques est la sclérothérapie.

La prise en charge des malformations lymphatiques microkystiques ou mixtes est plus complexe et est basée sur des stratégies thérapeutiques décidées en concertation pluridisciplinaire, pouvant inclure sclérothérapie, physiothérapie, chirurgie, lasers, sirolimus, thérapie ciblée, de façon successive ou combinée, avec des fenêtres d'abstention thérapeutique. Les données actuelles vont en faveur d'un début de traitement assez précoce dans la vie, en particulier si la malformation est à risque de complications fonctionnelles, pour en limiter l'augmentation de volume.

5.3 Traitement des poussées inflammatoires des MLK

Aucune étude n'a évalué ou comparé les différentes modalités thérapeutiques pour la poussée inflammatoire de MLK. Les recommandations reposent sur l'empirisme et les pratiques des experts.

Les poussées inflammatoires étant douloureuses, un antalgique doit systématiquement être prescrit :

- palier 1 en première intention (paracétamol)
- palier 2 en seconde intention (chez l'adulte et l'adolescent de plus de 15 ans : néfopam, paracétamol+codéine ou tramadol ; chez l'enfant : tramadol).

Il n'est pas toujours facile de faire la distinction entre une poussée inflammatoire, une poussée infectieuse et un épisode d'hémorragie intrakystique de la MLK. Le traitement de ces poussées dépend de la présentation (fièvre, douleurs, etc.) et repose habituellement sur une antibiothérapie probabiliste, à spectre assez large, dont l'effet est à la fois anti-inflammatoire et antibactérien : amoxicilline + acide clavulanique (80 à 100 mg/kg/j), ou josamycine (50 mg/kg/j), pendant 6 à 10 jours. Un corticoïde (prednisone ou prednisolone) à forte dose (0,5 à 2 mg/kg/j) est habituellement prescrit en cas d'inflammation majeure, pendant 3 à 6 jours.

En cas d'épisodes inflammatoires/infectieux récurrents, des cycles d'antibiotiques plus longs peuvent être proposés, voire une antibioprophylaxie. Wagner et al., recommandent un traitement antibiotique de trois mois minimum (62).

En cas de poussée inflammatoire de MLK macrokystique, le drainage des macrokystes suivi d'une sclérothérapie peut être une option efficace. Il nécessite l'accès rapide à un radiologue interventionnel.

La répétition des épisodes inflammatoires justifie l'initiation d'un traitement de fond, notamment par sirolimus, en l'absence de contre-indications.



En l'absence d'études, le traitement de la poussée inflammatoire des malformations lymphatiques kystiques est empirique et varie selon les experts.

La répétition des épisodes inflammatoires peut justifier un traitement de fond.

5.4 Utilisation des médecines alternatives et complémentaires dans les MLK

Les médecines dites « alternatives et complémentaires » (MAC), ou médecines « non conventionnelles », sont des ressources possibles et souvent utiles pour les patients atteints de MLK, en complément de la médecine conventionnelle. Elles ne doivent en aucun cas se substituer à la médecine conventionnelle, ni au suivi des patients par des équipes médicales pluridisciplinaires. Il est essentiel de faire attention aux dérives en tous genres.

Aucune étude n'a validé leur supériorité par rapport au placebo. Toutefois, l'expérience très positive rapportée par les membres de l'association de patients A.M.L.A., qui ont participé à l'élaboration de ce PNDS, a conduit à inclure ces MAC dans la prise en charge des MLK. Elles constituent une valeur ajoutée dans l'accompagnement du patient, dans le but d'améliorer le bien-être, d'apaiser la douleur, d'agir sur les poussées inflammatoires, de réguler les émotions et les troubles du sommeil, de prévenir la dépression et le stress ou encore pour aider à l'intégration scolaire, accepter ses différences et mieux vivre le regard de l'autre. En somme, elles permettent de mieux mobiliser les ressources psychosomatiques des patients. Elles participent à une approche globale du patient.

Aujourd'hui, 4 MAC font l'objet de titres et mentions autorisés sur les plaques et ordonnances par le Conseil de l'Ordre, et sont donc officiellement reconnues : Acupuncture - Homéopathie - Ostéopathie – Mésothérapie.

La liste des MAC recensées actuellement comprennent :

- Les thérapies du corps et de l'esprit (hypnose médicale, méditation, sophrologie, méthode Surrender...)
- Les thérapies manuelles (ostéopathie, chiropraxie, massages, drainages...)
- Les approches complètes reposant sur des bases théoriques qui leur sont propres (acupuncture, homéopathie...)
- Les thérapies biologiques sont les méthodes fondées sur des produits naturels (phytothérapie, aromathérapie, florithérapie...). Ces produits, s'ils sont pris par voie orale, peuvent interagir avec les médicaments, ce qui nécessite d'être rigoureusement vérifié.

Pour plus d'informations sur les MAC consultez le site de l'Ordre des Médecins <https://www.conseil-national.medecin.fr/>



Les médecines alternatives et complémentaires peuvent apporter un mieux-être chez les patients atteints de malformation lymphatique kystique. Elles ne doivent toutefois pas se substituer à la médecine conventionnelle.

5.5 Prise en charge psychologique

Les MLK peuvent provoquer des bouleversements dans la vie du patient et de sa famille, en particulier pour les formes affichantes ou complexes. Les acteurs prenant en charge les patients ayant une MLK doivent les diriger vers des interlocuteurs mesurant l'impact de la maladie et apportant des outils pour améliorer leur quotidien.

Les personnes ou leurs aidants peuvent avoir besoin d'un accompagnement psychologique ponctuel ; ceci varie d'une personne à une autre, ainsi que des événements vécus, selon son âge et l'évolution de la pathologie. C'est pourquoi, le besoin d'un accompagnement psychologique n'est pas systématique, mais une proposition d'entretiens est indispensable, ceci faisant partie intégrante de la prise en charge médicale.

S'il le souhaite, le patient peut être dirigé vers le psychologue du service médical pluridisciplinaire ou, pour un enfant, vers le Centre Médico Psychologique Pédiatrique (CMPP) à proximité de son domicile, ou encore, vers un service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD) spécialisé en maladie rare/en situation de handicap. Le suivi se fait en collaboration avec le médecin traitant.

Dans le cas d'un enfant, la première étape est de soutenir les parents, qui sont en première ligne et se retrouvent déstabilisés par la maladie. Il est impératif de poser des mots qui vont les déculpabiliser car les parents sont engagés dans la tâche délicate d'accompagner l'enfant au quotidien et de lui apporter la sécurité, tout en favorisant son autonomie quant à la pathologie. Ceci engendre de l'inquiétude pour leur enfant, en supplément

de la lourdeur de la responsabilité des choix thérapeutiques. Ainsi, il est important que les professionnels de santé restent à l'écoute et vigilants quant aux besoins des aidants/proches du patient atteint de MLK (parents, mais aussi conjoint ou fratrie).

Pour le patient, les grands axes de l'accompagnement psychologique sont :

- vis-à-vis de soi-même : aider le patient, selon son âge et son vécu, à accepter la MLK, à vivre en harmonie avec soi-même, à garder/retrouver une belle estime de soi ;
- vis-à-vis des autres : aider le patient ayant une MLK à gérer la curiosité des autres, quelle que soit la nature et l'expression de cette curiosité ;
- gérer l'anxiété et de la douleur : la MLK n'est pas une maladie affichante asymptomatique ; elle est source de douleurs lors des poussées inflammatoires, peut causer des suintements ou des saignements. Des traitements invasifs (sclérothérapie, chirurgie, médicaments) et des bilans répétés (IRM, prises de sang) sont proposés dans certains cas, et peuvent induire une appréhension. L'accompagnement psychologique doit les aider pour cela.

Concernant les outils à utiliser, ils peuvent être multiples et doivent être adaptés à l'âge, à la situation et au vécu de la personne. Dans l'accompagnement de l'enfant, il est essentiel de pouvoir utiliser des outils de médiation tels que la production d'un dessin ou d'une histoire, pour palier la difficulté qu'ont les enfants à exprimer ce qu'ils ressentent par la parole.

Des groupes de parole peuvent être proposés (pour les patients adolescents notamment, pour les parents, etc.), dans le but de favoriser les échanges d'expérience et se soutenir mutuellement.

Par analogie à d'autres pathologies, des stratégies de "coping" par le biais d'un programme d'éducation thérapeutique du patient (ETP) pourraient être utilisées. L'objectif de ces ateliers d'ETP est d'aider les patients, enfants notamment, atteints d'une particularité physique congénitale à trouver en eux les ressources nécessaires afin de faire face aux situations délicates communes de la vie quotidienne. Ces ateliers sont encadrés par des équipes formées à l'ETP, et se font en collaboration avec les filières de santé maladies rares, les professionnels de santé et des associations de patients. Il est nécessaire qu'elles se développent pour les MLK.



Un accompagnement psychologique doit être proposé régulièrement aux patients atteints de malformation lymphatique kystique, à tout âge, avec des outils et des objectifs adaptés à leur âge, ainsi qu'aux aidants.

5.6 Prise en charge sociale

Lorsque la situation est complexe et difficile à traiter, il est essentiel de mettre en place des actions sociales d'accompagnement pour faciliter le quotidien du patient ou de ses aidants.

Les MLK peuvent induire des difficultés sociales de diverses natures : adaptation de l'espace de travail, aides scolaires, suspension de l'activité professionnelle d'un parent pour s'occuper de l'enfant atteint de MLK, etc. Le patient/parent peut s'orienter alors vers le médecin traitant, vers un médecin spécialiste de l'équipe pluridisciplinaire hospitalière, vers le service social de l'hôpital, ou se rapprocher des associations de patients pour les guider vers les services sociaux adaptés et les conseiller sur les démarches administratives et les droits du patient.

5.6.1 Caisse Primaire d'Assurance Maladie (CPAM)

- Affection Longue Durée (ALD)

Certaines MLK ouvrent droit à une prise en charge à 100 % par l'assurance maladie, lorsque la prise en charge impose un suivi médical régulier, prolongé ou coûteux (maladie grave ou chronique). Pour en bénéficier, le médecin traitant remplit le formulaire CPAM (en concertation avec le patient et l'équipe spécialisée pluridisciplinaire), qui est un protocole de soins mentionnant notamment les traitements nécessaires. Le patient envoie le formulaire à son centre de sécurité sociale.

<https://www.ameli.fr/assure/droits-demarches/maladie-accident-hospitalisation/affection-longue-duree-ald/affection-longue-duree-ald>

- Remboursement des frais de transport

Sans accord préalable : l'Assurance maladie peut prendre en charge les frais de transport pour se rendre dans l'établissement de soins le plus proche, sous certaines conditions (pour recevoir des soins, faire pratiquer des examens médicaux, etc.).

Le formulaire est à remplir par le médecin et à envoyer par le patient au médecin conseil de sa CPAM. En cas d'urgence, la prescription médicale peut être établie par la suite.

Une prescription médicale suffit pour les transports correspondant aux motifs suivants : retours à domicile dans le cadre de permissions de sortie pour les enfants hospitalisés 14 jours et plus ; état justifiant un transport allongé ou une surveillance constante (ambulance) ; hospitalisation, quelle que soit la durée (complète, partielle ou ambulatoire) ; ALD si l'état de santé du patient ne permet pas de se déplacer par ses propres moyens.

Avec accord préalable : pour certains transports, la prise en charge des frais nécessite une prescription médicale de transport avec demande d'accord préalable. Le professionnel de santé remplit un formulaire spécifique et le remet au patient pour envoi au service médical de sa CPAM. Il s'agit des transports suivants : longue distance (> 150 km aller), transports répétés (au moins 4 fois un trajet de plus de 50 km aller, sur une période de 2 mois, pour un même traitement, enfants et adolescents accueillis dans les centres d'action médico-sociale précoce (CAMSP) et les centres médico-psycho-pédagogiques (CMPP), avion ou bateau de ligne régulière). L'absence de réponse de la caisse 15 jours après l'envoi de la demande signifie qu'elle est acceptée.

Cas particulier de la cure thermique : les frais de transport pour se rendre à une cure thermique sont pris en charge selon les ressources du patient ou de ses parents. Les cures thermales sont prises en charge par l'assurance maladie 1 fois/an pour les patients diagnostiqués "malformations lymphatiques" et qui sont en ALD, en secteur dermatologique ou vasculaire (<https://www.lescuristes.fr/cure-thermale/dermatologie>).

5.6.2 Maison Départementale des Personnes en Situation de Handicap (MDPH)

La loi du 11 février 2005 prévoit la mise en place d'un guichet unique d'accès aux droits pour l'égalité des chances, la participation et la citoyenneté des personnes. C'est autour du projet de vie formulé par chaque patient et pour répondre à toutes les problématiques que la MDPH réunit les différents acteurs du domaine au niveau départemental : le Conseil Départemental, les services de l'État (DDCS, DIRECCTE, Éducation Nationale), l'Agence Régionale de Santé (ARS), les organismes de protection sociale (CAF, CPAM), la Mutualité française et les associations de patients représentatives.

- Allocation Adulte Handicapé (AAH)

L'allocation aux adultes handicapés (AAH) est une aide financière qui permet d'avoir un minimum de ressources. Cette aide est attribuée sous réserve de respecter des critères d'incapacité, d'âge, de résidence et de ressources. Elle est accordée sur décision de la commission des droits et de l'autonomie des personnes handicapées (CDAPH). Son montant vient compléter d'éventuelles autres ressources. Le patient atteint d'une MLK doit être atteint d'un taux d'incapacité d'au minimum 80 % (trachéotomie, fauteuil, douleurs chroniques et manque de mobilité...) pour y avoir droit, et il faut avoir au moins 20 ans (ou au moins 16 ans si le patient n'est plus considéré à la charge de ses parents vis-à-vis des prestations familiales).

- Allocation Education Enfant en situation de Handicap (AEEH)

Il s'agit d'une aide financière destinée à compenser les dépenses liées à la situation de handicap de l'enfant. Elle concerne les enfants de moins de 20 ans. L'AEEH est versée aux parents par la Caisse d'Allocations Familiales (CAF). Elle peut être accompagnée de compléments fixés notamment en fonction du niveau de handicap de l'enfant. Ce niveau est déterminé par la CDAPH.

- Prestation de Compensation du Handicap (PCH)

La prestation de compensation du handicap (PCH) est une aide financière versée par le département. Elle permet de compenser les dépenses liées à la perte d'autonomie du patient. La PCH comprend 5 formes d'aides (humaine, technique, aménagement du logement, transport, aide spécifique ou exceptionnelle, animalière). Son attribution dépend du degré d'autonomie, de l'âge, des ressources et de la résidence. La PCH est attribuée à vie si l'état de santé ne peut pas s'améliorer. Le principe du droit à compensation prend en compte l'entourage du patient, par exemple le financement de la présence de l'aidant familial.

5.6.3 Prise en charge scolaire et activités physiques et sportives

La loi du 11 février 2005 pose le principe du droit à la scolarité de tout enfant ou adolescent handicapé dans l'établissement scolaire le plus proche de son domicile. L'État s'oblige à mettre en place les moyens financiers et humains nécessaires à cet objectif.

- Projet d'Accueil individualisé (PAI)

Le projet d'accueil individualisé (PAI) concerne les enfants et adolescents atteints de troubles de la santé (dont certaines MLK). Le PAI est un document qui permet de préciser les adaptations à apporter à la vie de l'enfant ou de l'adolescent en collectivité (crèche, école, collège, lycée, centre de loisirs). Il peut concerner le temps scolaire mais aussi périscolaire, et se nomme ainsi parfois projet d'accueil individualisé périscolaire (PAIP). Le PAI est élaboré par un médecin à la demande de la famille ou de l'établissement scolaire. Il contient les besoins spécifiques de l'enfant ou de l'adolescent et est établi en concertation avec le médecin scolaire, le médecin de la Protection Maternelle et Infantile (PMI), ou le médecin et l'infirmier de la collectivité d'accueil. Les besoins thérapeutiques de l'enfant ou de l'adolescent sont précisés dans l'ordonnance signée par le médecin qui suit l'enfant ou l'adolescent pour une MLK.

Le PAI doit notamment contenir des informations sur les régimes alimentaires à appliquer, les conditions des prises de repas, les aménagements d'horaires, les dispenses de certaines activités incompatibles avec la santé de l'enfant ou de l'adolescent, les activités de substitution proposées, les soins médicaux...

- Plan Personnalisé Scolarisation (PPS)

Le Projet Personnalisé de Scolarisation (PPS) est établi après évaluation des compétences de l'élève par l'équipe pluridisciplinaire de la MDPH. Cette dernière s'appuie sur les éléments d'observation qui lui sont transmis par l'enseignant référent MDPH en lien avec la famille et l'équipe scolaire. Un aménagement du temps scolaire peut être proposé (fatigabilité, concentration...). Elle veille également à la cohérence et à la continuité du parcours scolaire en adaptant les besoins de l'enfant malade et propose des aménagements scolaires.

- Accompagnement humain (AVS, AESH)

Une personne formée est détachée par l'éducation nationale pour accompagner l'élève durant les temps scolaire et parfois durant le temps de restauration scolaire : auxiliaire de vie scolaire (AVS) en école maternelle et primaire ou accompagnant d'élève en situation de handicap (AESH) au collège, au lycée ou à l'université pour une école inclusive. La demande est faite auprès de la MDPH par le référent handicap.

- Service d'Assistance Pédagogique à Domicile (SAPAD)

Lorsque la scolarisation de l'enfant malade est impossible en présentiel, sur du court ou du long terme, la scolarisation à domicile pour quelques heures par semaine par des professionnels est envisageable.

Pour plus d'informations sur les différentes prestations et droits du patient :

**Vivre avec une maladie rare en France*

https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/Vivre_avec_une_maladie_rare_en_France.pdf

- Activités physiques et sportives

Pour les enfants comme pour les adultes, une activité physique et sportive est importante pour maintenir une bonne santé. Les patients doivent ainsi être guidés, si besoin, selon la localisation de leur MLK et la gêne engendrée, vers les sports les plus adéquats. Dans les formes avec un handicap fonctionnel majeur, une activité physique adaptée doit être mise en place (kinésithérapie, sports adaptés).



Plusieurs aides sociales sont accessibles pour les personnes, adultes ou enfants, souffrant d'une malformation lymphatique kystique invalidante. Les patients/parents peuvent alors s'orienter vers leur médecin traitant, un médecin spécialiste de l'équipe pluridisciplinaire hospitalière et le service social de l'hôpital. Ils peuvent se rapprocher des associations de patients pour les guider vers les services sociaux adaptés et les conseiller sur les démarches administratives et les droits du patient. L'activité physique et sportive des patients ayant une malformation lymphatique kystique doit être encouragée et éventuellement adaptée.

6 Suivi des personnes atteintes de malformations lymphatiques kystiques

6.1 Modalités de suivi

Les patients doivent être informés par leur médecin du caractère chronique et non totalement curable des MLK, dans la majorité des cas. Ils doivent être informés que des traitements existent toutefois, dont le résultat n'est pas forcément complet, et que de nouvelles alternatives peuvent se développer (20).

Un suivi régulier doit donc être proposé aux personnes atteintes de MLK, dont le rythme dépend de la sévérité de l'atteinte, de son pronostic et des traitements en cours. Pour une MLK invalidante sans traitement en cours, une surveillance annuelle est classiquement proposée. Les patients sous traitement médicamenteux doivent être vus en consultation tous les 3 à 6 mois, et l'observance du médicament doit être vérifiée.

Le suivi peut être fait par un médecin d'une équipe pluridisciplinaire spécialisée dans la prise en charge des MLK, éventuellement en alternance avec le médecin traitant.

Il est important d'éviter les ruptures de suivi, et de rappeler aux patients l'intérêt d'un suivi régulier.

La période de l'adolescence est à risque de rupture de suivi, les adolescents pouvant être lassés des consultations hospitalières pour une pathologie chronique non curable, et les parents n'ont pas toujours la force ou la motivation pour les stimuler. Il est important, pour qu'une bonne transition enfants-adultes soit réalisée, de discuter avec l'adolescent des problématiques auxquelles il peut être confronté (contraception, sexualité, image de soi, relation aux autres, projection dans l'avenir, etc.), pour conserver l'accroche et lui être utile.

La période post-école secondaire est également à risque de rupture de suivi, du fait des déménagements fréquents des jeunes adultes pour leurs études ou leur cursus professionnel.

Les objectifs du suivi sont multiples : surveiller l'efficacité et la tolérance d'un traitement ; proposer un traitement en cas d'aggravation (nouvelle séance de sclérothérapie par exemple) ; suivre la pathologie et dépister une complication ; proposer un traitement dans le cadre de protocoles de recherche clinique ; apporter un soutien psychologique et améliorer l'acceptation de sa condition ; guider vers des aides sociales...

Des examens biologiques peuvent être demandés au cours du suivi, pour dépister des complications (par exemple, recherche d'une anémie ferriprive en cas de saignements répétés des lymphangiectasies). Des examens d'imagerie (échographie-Doppler, IRM) ne sont pas systématiques

lors du suivi, mais peuvent apporter des informations en cas d'augmentation de volume de la MLK au cours du temps, ou en pré-thérapeutique. D'autres examens peuvent être programmés selon la topographie (examens ORL, ophtalmologiques, orthopédiques, etc.).

6.2 Suivi et grossesse

La période de la grossesse ne semble pas impacter considérablement l'évolution de la MLK. Des cas de poussées inflammatoires et majoration de volume de la MLK ont toutefois été mentionnées après l'accouchement.

Les traitements de fond doivent être, autant que possible, évités durant la grossesse. Le sirolimus par exemple, doit être suspendu quelques semaines avant la programmation de la conception.

6.3 Conseil génétique

Dans les MLK isolées, des mutations somatiques (en mosaïque) ont parfois été identifiées, portant sur le gène *PIK3CA*. La démonstration que la mutation est somatique (post-zygotique) réduit considérablement le risque de récurrence chez la progéniture d'un individu affecté, par rapport aux conditions avec des mutations germinales (67). Les parents peuvent donc être rassurés.

Pour les MLK appartenant à une forme syndromique, un conseil génétique spécifique doit être donné selon le type de syndrome et la mutation identifiée.



**Un suivi régulier, dont la fréquence doit être adaptée à chaque patient, doit systématiquement être proposé.
Un conseil génétique doit être donné pour les formes syndromiques.**

7 Malformations lymphatiques kystiques syndromiques

Tableau 12 Études cliniques

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
Rodriguez-Laguna, 2018, Espagne, <i>CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype</i> (68)	Tester l'hypothèse que, bien que la cause génétique ne soit pas connue, la distribution tissulaire des manifestations cliniques dans le CLAPO semble suivre un modèle de mosaïsme somatique.	Étude de cohorte Grade D Niveau 4	13 patients atteints de CLAPO	Suivi clinique	Évaluation clinique, séquençage génétique	Les auteurs ont identifié 5 mutations activatrices du gène <i>PIK3CA</i> dans les tissus affectés chez 6 patients. Les auteurs ont décrit pour la première fois la présence de mutations somatiques activatrices de <i>PIK3CA</i> chez des patients atteints de CLAPO.
Ozeki, 2016, Japon, <i>Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham–Stout Disease</i> (69)	Étudier les caractéristiques cliniques et pronostiques de patients atteints de malformations lymphatiques syndromiques.	Enquête Grade D Niveau 4	49 hôpitaux japonais	Enquête	Les caractéristiques cliniques, les résultats radiologiques et pathologiques, le traitement et le pronostic des patients ont été obtenus à partir d'un questionnaire.	85 patients ont été enregistrés : 35 ALG, 9 LKA et 41 GSD. L'apparition de la maladie était plus fréquente au cours des deux premières décennies de la vie (69 cas). Dans le GSD, les lésions ostéolytiques étaient progressives. Pour les ALG et LKA, 18 patients avaient des lésions ostéolytiques qui étaient multifocales et non progressives. Les symptômes thoraciques, l'atteinte splénique et l'ascite étaient plus fréquents dans les ALG et LKA que dans les GSD. Les épanchements péricardiques et pleuraux hémorragiques étaient plus fréquents dans les ALK que dans les ALG. Le GSD a eu un résultat significativement favorable par rapport aux ALG et LKA ($P = 0,0005$). L'évolution des LKA étaient plus péjorative que celle des ALG ($P = 0,0268$).

						Cette enquête a révélé les caractéristiques cliniques et le pronostic des patients atteints de ALG, LKA et GSD. Le diagnostic et le traitement précoces de LKA sont cruciaux car le LKA a une mortalité élevée. D'autres études prospectives pour stratifier le risque d'anomalies lymphatiques complexes et optimiser la prise en charge des LKA sont nécessaires.
--	--	--	--	--	--	--

Tableau 13 Revues systématiques de la littérature

Auteur, année, pays, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (Oui/Non)	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification (conclusion des auteurs)
Blatt, 2018, États-Unis <i>Cancer Risk in Klippel–Trenaunay Syndrome (70)</i>	Déterminer s'il existe des facteurs de risque de cancer cliniquement identifiables en interrogeant les membres du groupe de soutien K-T (KTSG) et en examinant la littérature sur les cancers et les tumeurs vasculaires bénignes hors hémangiomes chez les personnes atteintes de syndrome de	Oui	«Syndrome de Klippel Trenaunay» ou «CVLM». Les titres des articles et les résumés ont été examinés pour la mention de «malignité», «cancer», de cancers spécifiques ou de tumeurs bénignes autres que les hémangiomes. Des recherches secondaires ont été effectuées pour «cancer et syndrome de	Syndrome de Klippel-Trenaunay et cancer	NA	Sur 223 réponders, 24 (10,8%) ont signalé 26 tumeurs malignes (diagnostiquées entre 6 mois et 68 ans, moyenne de 41 ans), dont 3 de moins de 18 ans (2 avec une tumeur de Wilms). Neuf des vingt-six cancers étaient des carcinomes basocellulaires (4% des réponders). À partir de 475 articles, les auteurs ont identifié 11 cancers chez 10 personnes atteintes de KTS. Quatre d'entre eux concernaient des enfants (tumeur de Wilms n = 2 ; rhabdomyosarcome n = 1 ; tumeur séreuse limite n = 1). Les tumeurs chez les adultes comprenaient le carcinome basocellulaire (n = 1), le carcinome épidermoïde de la peau (n = 2) et l'angiosarcome,

	Klippel-Trenaunay		Klippel Trenaunay» et pour «cancer et CVLM, malformation capillaro-lymphatico-veineuse».			la maladie de Hodgkin, le glioblastome, l'hémangiopéricytome malin chez un patient chacun. L'ulcération ou le lymphœdème associé à la malformations veineuses / lymphatiques ou à des malformations capillaires ont été associés à certains carcinomes basocellulaires ou épidermoïdes et angiosarcomes. Le risque de cancer embryonnaire autre que la tumeur de Wilms chez les enfants atteints de KTS ne semble pas être plus élevé que dans la population générale. L'incidence des tumeurs de Wilms est inférieure à 5% et une surveillance de routine n'est pas indiquée. Chez l'adulte, une attention particulière doit être portée à la peau au niveau des malformations vasculaires, qui subit parfois des remaniements. Ces conclusions peuvent ne pas s'appliquer à tous les syndromes de prolifération avec malformations vasculaires.
Vahidnezhad, 2016, Iran, <i>Molecular Genetics of the PI3K-AKT-mTOR Pathway in Genodermatoses: Diagnostic Implications</i>	Décrire la génétique moléculaire de la voie PI3K-AKT-mTOR dans les génodermatoses : implications diagnostiques et opportunités de traitement	Non	NA	NA	Régulation de la prolifération cellulaire et de la croissance tissulaire et bases moléculaires	L'identification de mutations spécifiques chez les individus atteints de divers syndromes avec hypertrophie (hypercroissance) a des implications diagnostiques et thérapeutiques potentielles.

and Treatment Opportunities (67)						
Vahidnezhad, 2016, Iran, <i>Klippel–Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS)</i> (71)	Étudier la génétique du syndrome de Klippel-Trenaunay	Non	NA	NA	Klippel-Trenaunay dans le spectre des syndromes hypertrophiques PROS	Récemment, un certain nombre de syndromes d'hypercroissance, avec des caractéristiques phénotypiques qui se chevauchent avec le KTS, ont été identifiés ; ceux-ci incluent les syndromes MCAP et CLOVES ainsi que l'hyperplasie fibroadipeuse. Ces maladies sont liées à des mutations somatiques activatrices dans le gène <i>PIK3CA</i> , et elles ont été incluses dans le spectre de l'hypertrophie liée à <i>PIK3CA</i> (PROS). Sur la base de récentes démonstrations de mutations <i>PIK3CA</i> également dans le KTS, il semble que, plutôt que d'être une entité diagnostique distincte, le KTS appartient au PROS. Ces observations ont des implications diagnostiques et thérapeutiques potentielles pour le KTS.
Brouillard, 2014, Belgique, <i>Genetics of lymphatic anomalies</i> (72)	Décrire la génétique des anomalies lymphatiques	Non	NA	NA	Lymphœdème Axe de signalisation VEGF-C / VEGFR-3 Facteurs de transcription Régulateurs des facteurs nucléaires et de transcription Rasopathies et lymphœdème Malformations lymphatiques	Les anomalies lymphatiques comprennent une variété de défauts de développement et / ou fonctionnels affectant les vaisseaux lymphatiques : formes sporadiques et familiales de lymphœdème primaire, chylothorax et ascite chyleuse, malformations lymphatiques et syndromes de prolifération à composante lymphatique. Des mutations de la lignée germinale

					Méthodes actuelles et orientations futures	ont été identifiées dans au moins 20 gènes qui codent pour des protéines agissant autour de la signalisation VEGFR-3 mais également en aval d'autres récepteurs de tyrosine kinase. Ces mutations exercent leurs effets via les voies RAS/MAPK et PI3K/AKT/mTOR et expliquent plus d'un quart de l'incidence du lymphœdème primaire, principalement de formes héréditaires. Des formes plus courantes peuvent également résulter d'effets multigéniques ou de mutations post-zygotiques.
--	--	--	--	--	--	--

La plupart des MLK sont dites simples, c'est-à-dire uniquement constituées de tissus lymphatiques seuls. Elles peuvent être combinées, si la malformation est liée à d'autres composantes vasculaires malformatives de bas débit, capillaires ou veineuses. Elles peuvent être partie intégrante d'un syndrome comprenant d'autres anomalies associées (7,69) (cf. Tableau B).

Certains syndromes intégrant des MLK sont des mosaïques (mutations somatiques), d'autres, plus rares, sont liés à des mutations germinales, et sont donc potentiellement transmissibles à la descendance.

Le terme PIK3CA-Related Overgrowth Spectrum (PROS) a été proposé pour regrouper les entités où des mutations somatiques activatrices du gène *PIK3CA* ont été identifiées (72). Ces entités comprennent plusieurs syndromes, certaines associant des MLK (syndrome CLOVES ou de Klippel-Trenaunay)(70,71), d'autres non (67,68). Un PNDs spécifique sur les formes syndromiques du PROS a été publié (https://www.has-sante.fr/jcms/p_3226373/fr/syndromes-hypertrophiques-lies-au-gene-pik3ca-pros-sans-atteinte-cerebrale-les-syndromes-cloves-et-de-klippel-trenaunay).

Tableau B : Principaux syndromes avec malformations lymphatiques kystiques.

Syndrome	Anomalies pouvant être associée(s) à la	Gène — somatique (S) ou germlinal (G)
----------	---	---------------------------------------

(MIM, code ORPHA)	présence de malformations lymphatiques kystiques	
Protée (ORPHA 744)	Malformation capillaire, malformation veineuse, hypertrophie asymétrique lipomateuse et musculosquelettique, hamartomes épidermiques, aspect cérébriforme des pieds	AKT1 — (S)
CLOVES (congenital lipomatous overgrowth, vascular malformations, and epidermal nevi) (ORPHA 140944)	Malformation veineuse, malformation capillaire, hypertrophie asymétrique lipomateuse et musculosquelettique	PIK3CA — (S)
Klippel-Trenaunay (ORPHA 2346)	Malformation capillaire de membre, membre atteint allongé, malformations veineuses (varices) avec risque thrombotique	PIK3CA — (S)
Bannayan-Riley-Ruvalcaba (MIM 15480, ORPHA 109)	Malformation capillaire, malformation veineuse, malformation artérioveineuse, macrocéphalie, lipomatose lentiginose génitale, polypose hamartomateuse intestinale	PTEN — (G)
CLAPO (capillary malformation of the lower lip, lymphatic malformation of the face and neck, asymmetry and partial/generalized overgrowth) (MIM 613089, ORPHA 168984)	Malformation capillaire (lèvre inférieure), asymétrie faciale, hypertrophie localisée ou généralisée	PIK3CA — (S)
Syndrome de Gorham-Stout (MIM 123880, ORPHA 73))	Atteinte osseuse de proximité entraînant une lyse osseuse douloureuse	—
Anomalie lymphatique généralisée (GLA)	Atteinte diffuse (pulmonaire, hépatique, splénique, osseuse, etc.)	—

8 Réseau de soins

- Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares de la filière de santé FIMARAD : <https://fimarad.org/les-centres-de-reference/>

- Centres de Référence (MAGEC-Nord)

- CRMR coordonnateur : Hôpital Necker-Enfants Malades, Service de dermatologie, 149 rue de Sèvres, 75743 Paris cedex 15, Tél. : 01 44 49 43 37
- CRMR constitutif : CHU Angers, Service de dermatologie, 4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9, Email : dermatologie@chu-angers.fr, Email : HeHumeau@chu-angers.fr, Site Web : www.chu-angers.fr
- CRMR constitutif : Hôpital Cochin, Service de dermatologie - Pavillon TARNIER, 89 rue d'Assas, 75006 Paris, Tél. : 01 58 41 18 06 - 01 58 41 18 12 - 01 58 41 17 81, Fax : 01 58 41 17 65, Email : maria.geay@aphp.fr, Email : marieodile.grison@aphp.fr
- CRMR constitutif : CHU Dijon, Service de dermatologie, Bâtiment François Mitterrand - Hall A - 2ème étage, 14 rue Paul Gaffarel, 21000 Dijon, Tél. : 03 80 29 33 36, Fax : 03 80 29 30 28, Email : secret.dermato@chu-dijon.fr
- CRMR constitutif : CHU Tours, 1) Adultes : Hôpital Trousseau, service de dermatologie, avenue de la République, 37170 Chambray-les-Tours, Tél. : 02 47 47 47 65, Fax : 02 34 38 95 15 ; 2) Enfants : Hôpital pédiatrique Gatien de Clocheville, 49 boulevard Béranger, 37000 Tours, Tél. : 02 47 47 47 06, Site Web : <https://www.chu-tours.fr/le-chru-et-ses-partenaires/le-chru-etablissement-dexcellence/les-centres-de-reference-maladies-rares/maladies-rares-de-la-peau-et-des-muqueuses-dorigine-genetique-magec/>
- CRMR constitutif : Hôpital Saint Louis, Polyclinique de dermatologie, 1 avenue Claude Vellefaux, 75 475 PARIS Cedex 10, Tél. : 01 42 49 98 16, Fax : 01 42 49 45 22, Email : sls@aphp.fr, Site Web : www.hopital-saintlouis.aphp.fr

- Centres de Référence (MAGEC-Sud)

- CRMR coordonnateur : CHU Bordeaux, 1) adultes : Hôpital Saint-André - Service de dermatologie, 1 rue Jean Burguet, 33075 Bordeaux Cedex, Tél : 05 56 79 49 62, Fax : 05 56 79 49 75 ; 2) Enfants : Groupe Hospitalier Pellegrin, Service de dermatologie pédiatrique, place Amélie Raba Léon, 33076 Bordeaux, Tél. : 05 56 79 49 62, Fax : 05 56 79 49 75, Email : sec.dermatogenerale@chu-bordeaux.fr, Site Web : www.dermatobordeaux.fr
- CRMR constitutif : CHU Nice, Hôpital Archet II - Service de dermatologie, 151 route Saint-Antoine de Ginestière, CS 23079, 06202 Nice Cedex 3, Tél. : 04 92 03 92 11, Tél. : 04 92 03 93 98, Fax : 04 92 03 93 68, Email : crmrp-sud@chu-nice.fr, Site Web : www.cmrpsud-nice.fr

- ▶ CRMR constitutif : CHU Toulouse, Hôpital Larrey - Service de dermatologie, 24 chemin de Pouvoirville - 5ème étage, TSA 30030, 31059 Toulouse Cedex 09, Tél. : 05 67 77 81 41, Fax : 05 67 77 81 42, Email : maladiesrarescutanees@chu-toulouse.fr, Email : Larreycrmr.sec@chu-toulouse.fr, Site Web: www.dermatologietoulouse.fr

- Centres de Compétences MAGEC

- ▶ CCMR CHU Brest, Hôpital Morvan, Service de dermatologie, 2 avenue Foch, 29200 Brest, Tél. : 02 98 22 33 15 ou 02 98 22 33 82, Email : dermatologie@chu-brest.fr, Site Web : www.chu-brest.fr
- ▶ CCMR CHU Lille, Hôpital Claude Huriez, Service de dermatologie, rue Michel Plonovski, 59037 Lille, Tél. : 03 20 44 48 68, Fax : 03 20 44 59 16
- ▶ CCMR CHU Nantes, Hotel Dieu, Service de dermatologie, place Ricordeau, 44093 Nantes, Tél. : 02 40 08 31 16, Email : secretariat.dermatologie@chu-nantes.fr, Site Web : www.chu-nantes.fr

▶ Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares de la filière TETECOU : <https://www.tete-cou.fr>

- Centres de Référence

- ▶ CRMR coordonnateur : Hôpital Necker-Enfants Malades, service d'ORL, 149 rue de Sèvres. 75015 Paris Paris, Tél : 01 44 49 25 36.
- ▶ CRMR constitutif : Hôpital Robert Debré, service d'ORL, Hôpital Robert Debré, 48 Boulevard Sérurier. 75019 Paris. Tél : 0140032449.

- Centres de Compétences

- ▶ CCMR Brest : Hôpital Morvan, service d'ORL, Hôpital Morvan, 2 Avenue Maréchal Foch, Brest, Finistère, Bretagne 29200 Brest. Tél : 02.98.22.33.78.
- ▶ CCMR Clermont-Ferrand : Hôpital Gabriel Montpied, service d'ORL, 58 Rue Montalembert, 63000 Clermont-Ferrand. Tél : 04 73 751 685.
- ▶ CCMR Lille : Hôpital Jeanne de Flandres, service d'ORL, Lille. Tél : 03 20 44 47 10.
- ▶ CCMR Limoges : Hôpital Dupuytren, service d'ORL et Hôpital de la Mère et de l'Enfant, Limoges. 2, avenue Martin Luther King, 87042 Limoges cedex. Tél : 05 55 05 62 39. Email : secretariat.ort@chu-limoges.fr.

- ▶ CCMR Lyon : Hospices civils de Lyon, hôpital Édouard Herriot, hôpital Femme Mère Enfant, service d'ORL, Lyon. 59 Boulevard Pinel, 69677 Bron cedex. Tél : 04 27 85 55 06/ 04 72 11 66 27/ 04 27 85 57 29. Email : ghe.hfme-consult-ork@chu-lyon.fr.
- ▶ CCMR Marseille : Hôpital de La Timone Enfants, service d'ORL, Marseille. 264 rue St Pierre 13 385 Marseille Cedex 05. Tél : 04 91 38 60 81 - 04 91 38 67 09. Email : orlpédiatrique@ap-hm.fr.
- ▶ CCMR Montpellier : Hôpital Gui de Chauliac, service d'ORL, Montpellier. 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier. Tél : 04 67 33 68 02.
- ▶ CCMR Nancy : Hôpital Brabois, service d'ORL, Nancy. Rue du Morvan, 54000 Nancy. Tél : 03 83 15 54 14.
- ▶ CCMR Nantes : Hôtel Dieu, service d'ORL, Nantes. Hôtel-Dieu 1 place Alexis-Ricordeau, 44093 Nantes Cedex 1. Tél : 02 40 08 34 75. Email : bp-secretariat-ork@chu-nantes.fr.
- ▶ CCMR Pointe à Pitre : Centre Hospitalier des Aymes, service d'ORL, Route de Chauvel, 97110 Pointe à Pitre. BP 465, 97159 Pointe à Pitre cedex. Tél : +590 05 90 89 14 60.
- ▶ CCMR Rouen : Hôpital Charles Nicole, service d'ORL, Rouen. Hôpital Charles-Nicolle 37 boulevard Gambetta – 76038 Rouen Cedex. Tél : 02 32 88 82 66. Email : ORL@chu-rouen.fr.
- ▶ CCMR Strasbourg : Hôpital Hautepierre, service d'ORL, 1 Av Molière, 67098 Strasbourg Cedex. Tél : 03 88 12 76 52.
- ▶ CCMR Toulouse : Hôpital Pierre Paul Riquet, service d'ORL, Toulouse. ORL, otoneurologie et ORL pédiatrique. Pôle céphalique, Hôpital Pierre-Paul Riquet. Place du Docteur Baylac - TSA 40031 - 31059 Toulouse cedex 9. Tél : 05 61 77 21 19.
- ▶ CCMR Tours : Hôpital pédiatrique Gatien de Clocheville, 39 Bd Béranger 37044 Tours Cedex 09. Pôle Tête et Cou. Service ORL et Chirurgie cervico faciale. Tél : 02 47 47 47 35.

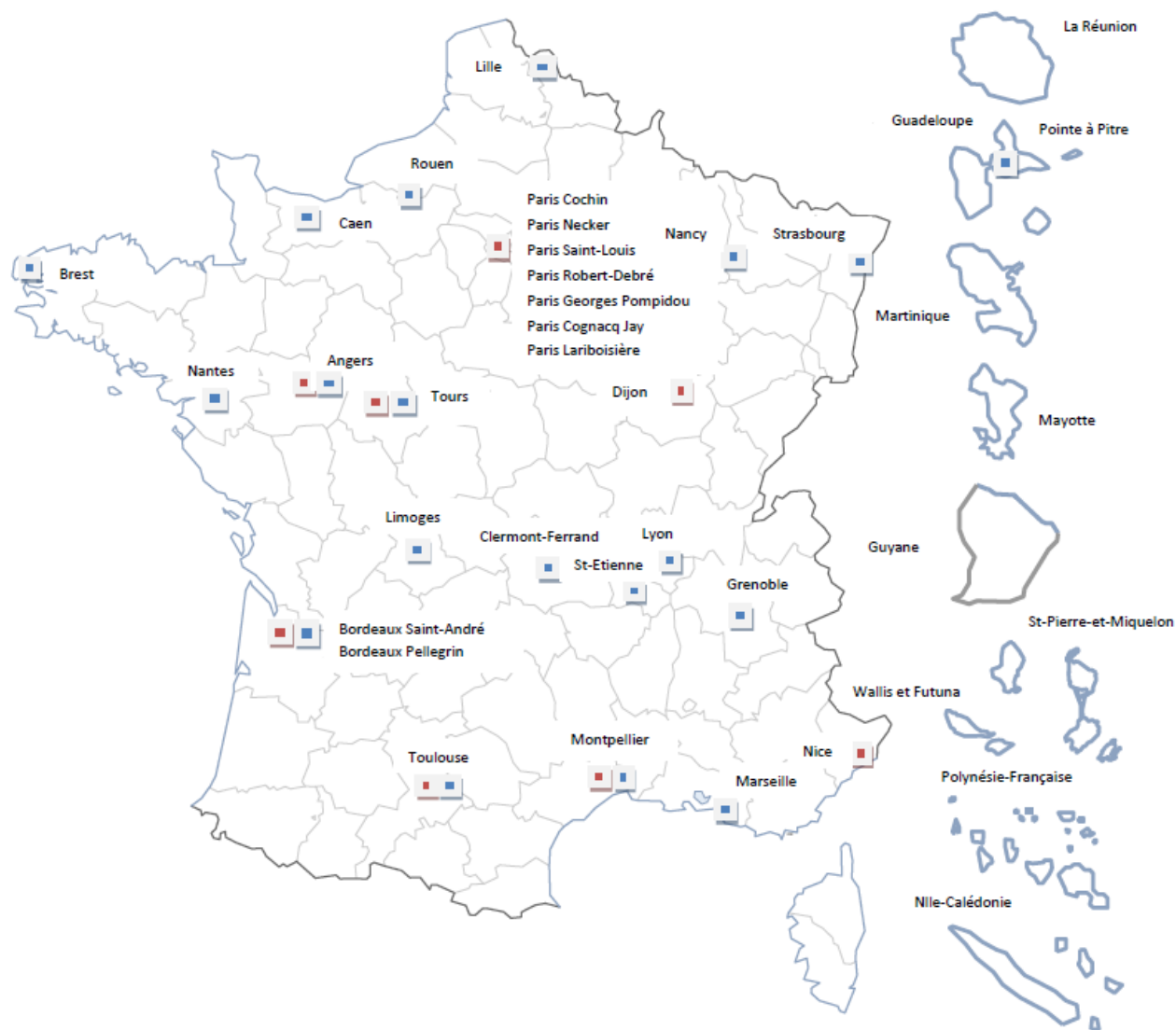
▶ **Centres de Référence et de Compétences Maladies Rares de la filière FAVAmulti** : <https://www.favamulti.fr/qui/acteurs-de-la-filiere/les-centres-de-reference/>

- Centres de Référence

- ▶ CRMR coordonnateur : Hôpital Européen Georges Pompidou – Paris, Tél : 01 56 09 50 41
- ▶ CRMR constitutif du lymphœdème primaire et des malformations lymphatiques : Hôpital Cognacq Jay – Paris, Tél : 01 45 30 81 35
- ▶ CRMR constitutif du lymphœdème primaire et des malformations lymphatiques : Hôpital Saint-Eloi – Montpellier, Tél : 04 67 33 70 28/77 02/76 86
- ▶ CRMR constitutif des malformations artério-veineuses superficielles, Hôpital Lariboisière – Paris, Tel : 01 49 95 83 59

- **Centres de Compétences**

- CCMR Angers – Dr Cristina Belizna
- CCMR Bordeaux – Pr Joël Constans
- CCMR Brest – Pr Luc Bressollette
- CCMR Caen – Dr Damien Laneelle
- CCMR Clermont-Ferrand – Pr Louis Boyer
- CCMR Grenoble – Dr Christophe Seinturier
- CCMR Lille – Pr Marc Lambert
- CCMR Limoges – Pr Philippe Lacroix
- CCMR Lyon – Pr Laurent Guibaud
- CCMR Lyon – Pr Arnaud Hot
- CCMR Marseille – Dr Bernard Vaisse
- CCMR Nancy – Pr Denis Wahl
- CCMR Nantes – Pr Marc-Antoine Pistorius
- CCMR Rouen – Dr Ygal Benhamou
- CCMR Saint-Etienne – Pr Claire Le Hello
- CCMR Strasbourg – Pr Dominique Stéphan
- CCMR Toulouse – Pr Alessandra Bura-Rivière
- CCMR Tours – Pr Loïc Vaillant



Cartographie des centres de référence (rouge) et de compétences (bleu)

9 Réseau associatif

- Association A.M.L.A - Agir pour les Malformations Lymphatiques en Alliance

Mme Frédérique Saint-Aubin - 12 rue Abel Leblanc - 77220 PRESLES-EN-BRIE

Tel : 33 (0)9 54 56 16 02

Site : <http://asso-aml.org/fr/>

aml.bureau@gmail.com

L'association A.M.L.A. - Agir pour les Malformations Lymphatiques en Alliance - représente les patients atteints d'une MLK depuis février 2014. L'association est régie par la loi du 1^{er} juillet 1901, elle est reconnue d'Intérêt Général par la préfecture de Seine et Marne sous le numéro W772003973.

- Association Syndrome CLOVES

Mme Anne-Sophie Lefeuvre - Association Syndrome CLOVES - 13, chemin de la Solvardière - 44800 SAINT-HERBLAIN

Tel : 33 (0)6 19 51 16 48

Site : <https://fr-fr.facebook.com/Association-Syndrome-Cloves-1202453779845122/>

- Association AVML - Vivre Mieux le Lymphœdème

Mme. Maryvone Chardon - Service de médecine interne et maladies vasculaires - CHU de Montpellier - Hôpital Saint-Eloi - 80 avenue Augustin Fliche, 34295 MONTPELLIER

Tel : 33 (0) 6 71 74 57 54

Site : <http://www.avml.fr/>

- Informations générales : <http://www.orpha.net>

10 Annexe 1 : recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire : réalisation d'une revue des données disponibles sur les malformations lymphatiques kystiques.

Bases interrogées :

Bases généralistes :

- BDSP, Irdes, Refdoc
- Medline
- Embase
- Thèses.fr
- National Library for Public Health
- Google scholar searches
- Current contents, Sci search

Bases spécialisées :

- EURONHEED (European Network of Health Economics Evaluation Databases)
- Cochrane Library
- Prospero

Agences gouvernementales :

- France (HAS)

Sites en lien avec la pathologie :

- Association de patient
- Orphanet
- Thérapeutique

Période de recherche :

Une période de publication entre 1990 et 2020 : les articles clés de l'avis des experts/groupes de travail antérieurs à cette date sont également intégrés.

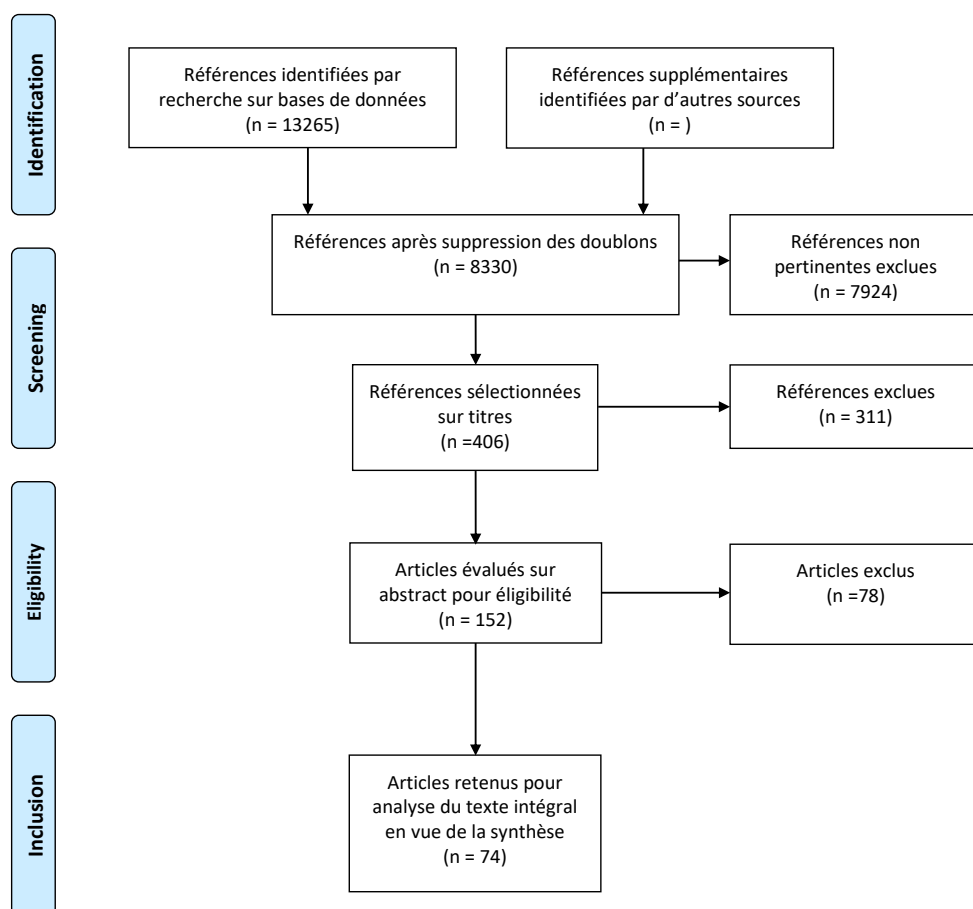
Langues retenues : Anglais – Français

Méthode et mots clés utilisés :

Méthode PICO

Mot / expression clé	Déclinaisons	Traductions
Malformations lymphatiques kystiques	Malformations lymphatiques kystiques, lymphangiomes, MLK microkystiques, MLK macrokystiques, MLK mixtes, lymphangiectasies, MLK syndromiques (PIK3CA-related overgrowth spectrum), MLK combinées, MLK viscérales	Lymphatic malformations, lymphangioma, CLOVES, PROS, PIK3CA, Gorham, cystic lymphangioma, lymphangiomatosis, microcystic lymphatic malformations,

		macrocytic lymphatic malformation
Prise en charge diagnostique	Diagnostic / Diagnostique / Dépistage Recommandations Pratiques	Diagnosis / Diagnostic / Screening / Detection Guidelines Practices Antenatal Diffuse
Prise en charge thérapeutique	Prise en charge / Traitement, Examen / Test / Mesures	Management / Treatment / Delivery of healthcare / Exam / Test / Process Rapamycin M-TOR, sirolimus Sclerotherapy Surgery
Parcours de soins		Healthcare pathways / system / flow



From: Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med 6(7): e1000097. doi:10.1371/journal.pmed1000097

For more information, visit www.prisma-statement.org.

Nombre de références retenues : 74

Critères de sélection des articles

Revue des références bibliographiques : sélection des références récentes > année 1990, spécifiques des malformations lymphatiques kystiques, de la prise en charge, du diagnostic, du suivi des patients atteints cette pathologie, articles de synthèse qui peuvent remplacer plusieurs références.

Toutes les références bibliographiques clés/incontournables, guidelines ou autres documents existants de la littérature grise, documents non référencés (rapports groupe de travail ALD, synthèse de rencontres...) cités par les experts/groupe de travail ont été retenus.

11 Annexe 2 : cartes urgences

Des cartes urgences ont été créées par les centres de référence maladies rares et sous le pilotage de la DGOS et des filières de santé maladies rares.

<https://www.maladiesraresinfo.org/parcours-d-infos/201810/cest-quoi.html>

<https://www.tete-cou.fr/parcours-de-soins/urgences?aMotsCles=a%3A2%3A%7Bs%3A0%3A%22%22%3Ba%3A2%3A%7Bi%3A0%3Bs%3A5%3A%22carte%22%3Bi%3A1%3Bs%3A9%3A%22d%27urgence%22%3B%7Ds%3A3%3A%22%2B%22%2B%22%3Bs%3A15%3A%22carte+d%27urgence%22%3B%7D>

12 Annexe 3 : liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Annabel MARUANI pour la filière FIMARAD, avec le Pr Nicolas LEBOULANGER, pour la filière TETECOU, comme coordinateur adjoint.

Ont participé à l'élaboration du PNDS (par spécialité) :

Dermatologie et dermatologie pédiatrique :

- Dr Olivia BOCCARA, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (75)
- Dr Christine LABREZE, CHU de Bordeaux (33)
- Pr Annabel MARUANI, CHRU de Tours (37)

ORL et chirurgie cervico-faciale pédiatrique :

- Pr Nicolas LEBOULANGER, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (75)

Chirurgie maxillo-faciale pédiatrique :

- Dr Aline JOLY, CHRU de Tours (37)
- Pr Arnaud PICARD, AP-HP, Hôpital Necker-Enfants Malades, Paris (75)

Chirurgie plastique et viscérale :

- Dr Anne LETOUZE, CHRU de Tours (37)

Dermatologie et médecine vasculaire :

- Pr Anne DOMPMARTIN, CHU de Caen (14)

Génétique :

- Dr Virginie CARMIGNAC, CHU de Dijon (21)

Médecine générale :

- Dr Stéphane MUNCK, Cabinet libéral et Université Côte d'Azur (06)
- Dr Thomas PINTO, Cabinet libéral (93) et Université de Paris (75)

Médecine vasculaire :

- Dr Julie MALLOIZEL-DELAUNAY, CHU de Toulouse (31)
- Pr Isabelle QUÉRÉ, CHU de Montpellier (34)
- Dr Stéphane VIGNES, Hôpital Cognac-Jay, Paris (75)

Ophtalmologie :

- Dr Jacques LAGIER, CHU de Nice (06)
- Dr Arnaud MARTEL, CHU de Nice (06)

Pédiatrie et néonatalogie :

- Dr Géraldine FAVRAIS, CHRU de Tours (37)

Pharmacologie :

- Dr Bénédicte LEBRUN-VIGNES, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (75)

Radiologie et radiologie interventionnelle :

- Dr Annouk BISSDORFF, AP-HP, Hôpital Lariboisière, Paris (75)
- Pr Laurent GUIBAUD, Hospices Civiques de Lyon, CHU de Lyon, (69)
- Pr Denis HERBRETEAU, CHRU de Tours (37)

Kinésithérapie :

- Mme Stéfania GÉRÉMIA, CHRU de Tours (37)

IDE puéricultrice :

- Mme Stéphanie CONSTANT, CHRU de Tours (37)

Psychologue :

- Mme Marion CRETIN, CRMR - CHRU de Tours (37)

Association de patients A.M.L.A.

- Mme Frédérique SAINT-AUBIN, Presles-en Brie (77)

Assistance technique :

- Mme Afi-Emiliène EDEE, CRMR-MAGEC Nord, CHRU de Tours (37)

13 Annexe 4 : classifications des MLK cervico-faciales

Classification des MLK de la tête et du cou

La classification de *de Serres* (Tableau 1) propose une classification topographique des malformations lymphatiques selon la localisation anatomique cervico-faciale. Cette classification propose comme limite l'os hyoïde et se base sur le caractère uni- ou bilatéral de la lésion, mais ne tient pas compte de l'aspect macro- ou microkystique. Elle a un intérêt pronostique.

Tableau 1 : Classification topographique des malformations lymphatiques kystiques cervico-faciales, d'après de Serres et al.(73)

Type	Localisation de la malformation lymphatique kystique
I	Infrahyoïdien unilatéral
II	Suprahyoïdien unilatéral
III	Suprahyoïdien et infrahyoïdien unilatéral
IV	Suprahyoïdien bilatéral
V	Suprahyoïdien et infrahyoïdien bilatéral

La classification de Berg (Tableau 2) s'intéresse spécifiquement aux localisations laryngées et propose 4 stades d'extension et de sévérité progressifs. Cette classification permet d'établir un pronostic dans la prise en charge. Les stades III et IV sont corrélés à un taux très élevé de recours à la trachéotomie et à un taux important d'échecs de décanulation.

Tableau 2: Classification des atteintes laryngées des malformations lymphatiques kystiques, d'après Berg et al.(74)

I	Lésions macro- ou microkystiques pharyngées ou basi-linguale présentant un effet de masse sur le larynx, mais sans envahissement des structures laryngées
II	Lésions macro- ou microkystiques infiltrant la base de langue, la vallécule ou la face linguale de l'épiglotte. Pas d'infiltration de la face laryngée de l'épiglotte ni des replis ary-épiglottiques ou des aryténoïdes. L'endolarynx est facilement exposable
III	Lésions macro- ou microkystiques infiltrant la face laryngée de l'épiglotte ou les replis ary-épiglottiques ou les aryténoïdes avec un effacement significatif de ces structures. L'exposition de l'endolarynx est plus difficile
IV (1)	Lésions microkystiques de la base de la langue ou de la face linguale de la langue responsable d'un effacement complet des reliefs de l'épiglotte
IV (2)	Lésions micro- ou macrokystiques de l'endolarynx. La vision claire de l'endolarynx est impossible quelles que soient les manœuvres d'intubations utilisées

La classification de Wiegand et al. (Tableau 3) propose une stadification à but pronostique des MLK linguales. Elle comporte 4 stades en fonction de l'étendue et de la profondeur de l'infiltration et aurait une valeur pronostique.

Tableau 3 : Classification des malformations lymphatiques kystiques avec atteinte linguale, d'après Wiegand et al.(6)

I	Malformation microkystique isolée superficielle
II	Malformation microkystique isolée superficielle avec infiltration des muscles linguaux. A : segment lingual. B : extension à l'ensemble de la langue
III	Malformation microkystique de la langue étendue au plancher de bouche
IV	Malformation étendue infiltrant la langue, le plancher de bouche et les structures cervicales adjacentes

Outre la classification des MLK, il existe des scores de sévérité des MLK cervico-faciales, essentiellement utilisés dans les études cliniques :

- Cologne Disease Score (CDS) (6) : il cote de 0 à 2 la gravité des signes (0 : sévère, 2 : absent) et comprend 5 items : la respiration, l'alimentation, la phonation, l'aspect esthétique ainsi que l'évolution. Plus le chiffre est bas, plus les conséquences sont sévères et la qualité de vie altérée.
- Lymphatic Malformation Function (LMF) Instrument (6) : il est basé sur l'évaluation parentale du retentissement des MLK cervico-faciales de l'enfant. La classification comporte 12 items, cotés de 0 (jamais) à 2 (la plupart du temps).

14 Références bibliographiques

1. Sjogren PP, Arnold RW, Skirko JR, Grimmer JF. Anatomic distribution of cervicofacial lymphatic malformations based on lymph node groups. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 juin 2017;97:72-5.
2. Hassanein AH, Mulliken JB, Fishman SJ, Quatrano NA, Zurakowski D, Greene AK. Lymphatic malformation: risk of progression during childhood and adolescence. *J Craniofac Surg*. janv 2012;23(1):149-52.
3. Hogeling M, Adams S, Law J, Wargon O. Lymphatic malformations: clinical course and management in 64 cases. *Australas J Dermatol*. août 2011;52(3):186-90.
4. Zenner K, Cheng CV, Jensen DM, Timms AE, Shivaram G, Bly R, et al. Genotype correlates with clinical severity in PIK3CA-associated lymphatic malformations. *JCI Insight*. 1 nov 2019;4(21).
5. Luks VL, Kamitaki N, Vivero MP, Uller W, Rab R, Bovée JVMG, et al. Lymphatic and other vascular malformative/overgrowth disorders are caused by somatic mutations in PIK3CA. *J Pediatr*. avr 2015;166(4):1048-1054.e1-5.
6. Wiegand S, Eivazi B, Barth PJ, von Rautenfeld DB, Folz BJ, Mandic R, et al. Pathogenesis of lymphangiomas. *Virchows Arch*. juill 2008;453(1):1-8.
7. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. juill 2015;136(1):e203-214.
8. Keppler-Noreuil KM, Rios JJ, Parker VER, Semple RK, Lindhurst MJ, Sapp JC, et al. PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS): diagnostic and testing eligibility criteria, differential diagnosis, and evaluation. *Am J Med Genet A*. févr 2015;167A(2):287-95.
9. Stone OA, Stainier DYR. Paraxial Mesoderm Is the Major Source of Lymphatic Endothelium. *Dev Cell*. 22 juill 2019;50(2):247-255.e3.
10. Lerat J, Bisdorff-Bresson A, Borsic M, Chopinet C, Couloignier V, Fakhry N, et al. Recommandations de la SFORL (version courte) sur les malformations lymphatiques cervicales de l'adulte et de l'enfant : le diagnostic. *Annales françaises d'Oto-rhinolaryngologie et de Pathologie Cervico-faciale*. 1 avr 2019;136(2):110-4.
11. Martinez-Corral I, Zhang Y, Petkova M, Ortsäter H, Sjöberg S, Castillo SD, et al. Blockade of VEGF-C signaling inhibits lymphatic malformations driven by oncogenic PIK3CA mutation. *Nat Commun*. 8 juin 2020;11(1):2869.
12. Perkins JA. New Frontiers in Our Understanding of Lymphatic Malformations of the Head and Neck: Natural History and Basic Research. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 1 févr 2018;51(1):147-58.
13. Peranteau WH, Iyoo SD, Boelig MM, Khalek N, Moldenhauer JS, Johnson MP, et al. Prenatal growth characteristics of lymphatic malformations. *J Pediatr Surg*. janv 2017;52(1):65-8.
14. Olive A, Moldenhauer JS, Laje P, Johnson MP, Coleman BG, Victoria T, et al. Axillary lymphatic malformations: Prenatal evaluation and postnatal outcomes. *J Pediatr Surg*. oct 2015;50(10):1711-5.
15. Domp Martin A, Ballieux F, Thibon P, Lequerrec A, Hermans C, Clapuyt P, et al. Elevated D-dimer level in the differential diagnosis of venous malformations. *Arch Dermatol*. nov 2009;145(11):1239-44.
16. Casassa E, Bergeron A, Maruani A, Labreze C, Barbarot S, Aubert H, et al. Factors influencing quality of life in children with low-flow vascular malformations: a qualitative study using focus groups. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 19 nov 2020;

17. Jacobas I, Adams DM, Pimpalwar S, Phung T, Blei F, Burrows P, et al. Multidisciplinary guidelines for initial evaluation of complicated lymphatic anomalies-expert opinion consensus. *Pediatr Blood Cancer*. janv 2020;67(1):e28036.
18. Hawkins CM, Chewning RH. Diagnosis and Management of Extracranial Vascular Malformations in Children: Arteriovenous Malformations, Venous Malformations, and Lymphatic Malformations. *Semin Roentgenol*. oct 2019;54(4):337-48.
19. Jiao-Ling L, Hai-Ying W, Wei Z, Jin-Rong L, Kun-Shan C, Qian F. Treatment and prognosis of fetal lymphangioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. déc 2018;231:274-9.
20. Heit JJ, Do HM, Prestigiacomo CJ, Delgado-Almandoz JA, English J, Gandhi CD, et al. Guidelines and parameters: percutaneous sclerotherapy for the treatment of head and neck venous and lymphatic malformations. *J Neurointerv Surg*. 2017;9(6):611-7.
21. Phang MJ, Courtemanche DJ, Bucevska M, Malic C, Arneja JS. Spontaneously Resolved Macrocystic Lymphatic Malformations: Predictive Variables and Outcomes. *Plast Surg (Oakv)*. févr 2017;25(1):27-31.
22. Perkins JA, Maniglia C, Magit A, Sidhu M, Manning SC, Chen EY. Clinical and radiographic findings in children with spontaneous lymphatic malformation regression. *Otolaryngol Head Neck Surg*. juin 2008;138(6):772-7.
23. Schreiber A, Soupre V, Kadlub N, Galliani E, Picard A, Chrétien-Marquet B, et al. Does surgery of lymphatic malformations lead to an increase in superficial lymphangiectasia? A retrospective study of 43 patients. *Br J Dermatol*. déc 2019;181(6):1324-5.
24. Lisan Q, Villepelet A, Parodi M, Garabedian E-N, Blouin MJ, Couloigner V, et al. Value of radiofrequency ablation in the management of retropharyngeal lymphatic malformation. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. avr 2016;83:37-40.
25. Maruani A, Brown S, Lorette G, Pondaven-Letourmy S, Herbreteau D, Eisenbaum A. Lack of Effect of Propranolol in the Treatment of Lymphangioma in Two Children: Lack of Effect of Propranolol in the Treatment of Lymphangioma. *Pediatric Dermatology*. mai 2013;30(3):383-5.
26. Leboulanger N, Roger G, Caze A, Enjolras O, Denoyelle F, Garabedian E-N. Utility of radiofrequency ablation for haemorrhagic lingual lymphangioma. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. juill 2008;72(7):953-8.
27. Leboulanger N. Propranolol Therapy for Hemorrhagic Lymphangioma of the Tongue. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1 août 2011;137(8):813.
28. Wang Y, Tang W, Li X. Safety and efficacy of surgery combined with bleomycin irrigation for complex cervical-facial lymphatic malformations of children. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1 janv 2020;128:109724.
29. Triana P, Miguel M, Díaz M, Cabrera M, López Gutiérrez JC. Oral Sirolimus: An Option in the Management of Neonates with Life-Threatening Upper Airway Lymphatic Malformations. *Lymphat Res Biol*. oct 2019;17(5):504-11.
30. Wang S, Du J, Liu Y, Zhang J, Ge W, Zhang Y, et al. Clinical analysis of surgical treatment for head and neck lymphatic malformations in children: a series of 128 cases. *Acta Otolaryngol*. août 2019;139(8):713-9.
31. Cheng J, Liu B, Lee H-J. 30-Day outcomes analysis of NSQIP-pediatric for surgical management of head and neck lymphatic malformations in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. mars 2019;118:21-4.
32. Parker VER, Keppler-Noreuil KM, Faivre L, Luu M, Oden NL, De Silva L, et al. Safety and efficacy of low-dose sirolimus in the PIK3CA-related overgrowth spectrum. *Genet Med*. 2019;21(5):1189-98.
33. Le Sage S, David M, Dubois J, Powell J, McCuaig CC, Théorêt Y, et al. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: A case series. *Pediatr Dermatol*. juill 2018;35(4):472-7.

34. Strychowsky JE, Rahbar R, O'Hare MJ, Irace AL, Padua H, Trenor CC. Sirolimus as treatment for 19 patients with refractory cervicofacial lymphatic malformation. *Laryngoscope*. 2018;128(1):269-76.
35. Mizuno T, Fukuda T, Emoto C, Mobberley-Schuman PS, Hammill AM, Adams DM, et al. Developmental pharmacokinetics of sirolimus: Implications for precision dosing in neonates and infants with complicated vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer*. août 2017;64(8).
36. Wang S, Zhang J, Ge W, Liu Y, Guo Y, Liu Y, et al. Efficacy and safety of oral sildenafil in treatment of pediatric head and neck lymphatic malformations. *Acta Otolaryngol*. juin 2017;137(6):674-8.
37. Thomas DM, Wieck MM, Grant CN, Dossa A, Nowicki D, Stanley P, et al. Doxycycline Sclerotherapy Is Superior in the Treatment of Pediatric Lymphatic Malformations. *J Vasc Interv Radiol*. déc 2016;27(12):1846-56.
38. Adams DM, Trenor CC, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and Safety of Sirolimus in the Treatment of Complicated Vascular Anomalies. *Pediatrics*. févr 2016;137(2):e20153257.
39. Danial C, Tichy AL, Tariq U, Swetman GL, Khuu P, Leung TH, et al. An open-label study to evaluate sildenafil for the treatment of lymphatic malformations. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1 juin 2014;70(6):1050-7.
40. Koshy JC, Eisemann BS, Agrawal N, Pimpalwar S, Edmonds JL. Sildenafil for microcystic lymphatic malformations of the head and neck: A prospective study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. juill 2015;79(7):980-2.
41. Balakrishnan K, Menezes MD, Chen BS, Magit AE, Perkins JA. Primary surgery vs primary sclerotherapy for head and neck lymphatic malformations. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. janv 2014;140(1):41-5.
42. Hammill AM, Wentzel M, Gupta A, Nelson S, Lucky A, Elluru R, et al. Sirolimus for the treatment of complicated vascular anomalies in children. *Pediatr Blood Cancer*. 1 déc 2011;57(6):1018-24.
43. Venot Q, Blanc T, Rabia SH, Berteloot L, Ladraa S, Duong J-P, et al. Targeted therapy in patients with PIK3CA-related overgrowth syndrome. *Nature*. juin 2018;558(7711):540-6.
44. Fourgeaud C, Simon L, Benoughidane B, Vignes S. [Lymphedema in patients treated with sirolimus: 15 cases]. *Rev Med Interne*. mars 2019;40(3):151-7.
45. Leducq S, Vrignaud S, Lorette G, Herbreteau D, Dubee V, Martin L, et al. Topical rapamycin (sirolimus) for treatment of cutaneous microcystic lymphatic malformation of the gluteal area. *Eur J Dermatol*. 1 févr 2019;29(1):82-3.
46. García-Montero P, Del Boz J, Baselga-Torres E, Azaña-Defez JM, Alcaraz-Vera M, Tercedor-Sánchez J, et al. Use of topical rapamycin in the treatment of superficial lymphatic malformations. *J Am Acad Dermatol*. févr 2019;80(2):508-15.
47. Ozeki M, Nozawa A, Yasue S, Endo S, Asada R, Hashimoto H, et al. The impact of sirolimus therapy on lesion size, clinical symptoms, and quality of life of patients with lymphatic anomalies. *Orphanet J Rare Dis*. 13 2019;14(1):141.
48. Weitz-Tuoretmaa A, Rautio R, Valkila J, Keski-Säntti H, Keski-Nisula L, Laranne J. Efficacy of OK-432 sclerotherapy in treatment of lymphatic malformations: long-term follow-up results. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. févr 2014;271(2):385-90.
49. De Maria L, De Sanctis P, Tollefson M, Mardini S, Garrity JA, Morris PP, et al. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the orbital and periorbital regions: Systematic review and meta-analysis. *Surv Ophthalmol*. févr 2020;65(1):41-7.

50. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: A systematic review. *J Vasc Surg.* janv 2020;71(1):318-27.
51. De Maria L, De Sanctis P, Balakrishnan K, Tollefson M, Brinjikji W. Sclerotherapy for lymphatic malformations of head and neck: Systematic review and meta-analysis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* janv 2020;8(1):154-64.
52. Shoji MK, Shishido S, Freitag SK. The Use of Sirolimus for Treatment of Orbital Lymphatic Malformations: A Systematic Review. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 9 déc 2019;
53. Lam SC, Yuen HKL. Medical and sclerosing agents in the treatment of orbital lymphatic malformations: what's new? *Curr Opin Ophthalmol.* sept 2019;30(5):380-5.
54. Langbroek GB, Horbach SE, van der Vleuten CJ, Ubbink DT, van der Horst CM. Compression therapy for congenital low-flow vascular malformations of the extremities: A systematic review. *Phlebology.* févr 2018;33(1):5-13.
55. Wiegand S, Wichmann G, Dietz A. Treatment of Lymphatic Malformations with the mTOR Inhibitor Sirolimus: A Systematic Review. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(4):330-9.
56. Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera A-P, Lorette G, Maruani A. Efficacy and Safety of Mammalian Target of Rapamycin Inhibitors in Vascular Anomalies: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* mai 2016;96(4):448-52.
57. Horbach SER, Lokhorst MM, Saeed P, de Goüyon Matignon de Pontouraude CMF, Rothová A, van der Horst CMAM. Sclerotherapy for low-flow vascular malformations of the head and neck: A systematic review of sclerosing agents. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* mars 2016;69(3):295-304.
58. Savas JA, Ledon J, Franca K, Chacon A, Zaiac M, Nouri K. Carbon dioxide laser for the treatment of microcystic lymphatic malformations (lymphangioma circumscriptum): a systematic review. *Dermatol Surg.* août 2013;39(8):1147-57.
59. Tu JH, Do HM, Patel V, Yeom KW, Teng JMC. Sclerotherapy for lymphatic malformations of the head and neck in the pediatric population. *J Neurointerv Surg.* oct 2017;9(10):1023-6.
60. Rössler J, Baselga E, Davila V, Celis V, Diociaiuti A, El Hachem M, et al. Severe adverse events during sirolimus « off-label » therapy for vascular anomalies. *Pediatr Blood Cancer.* 13 févr 2021;e28936.
61. Meurisse V, Denamur S, Herbreteau D, Le Touze A, Favrais G, Pondaven-Letourmy S, et al. Efficacy of sirolimus combined with sclerotherapy for giant cervical lymphatic macrocystic malformations: two newborn cases. *Eur J Dermatol.* 1 févr 2019;29(1):90-1.
62. Wagner KM, Lokmic Z, Penington AJ. Prolonged antibiotic treatment for infected low flow vascular malformations. *Journal of Pediatric Surgery.* 1 avr 2018;53(4):798-801.
63. Chen A-W, Wang T, Huang Y-Y, Liu S-H. Multistage Sclerotherapy for Extensive Lymphatic Malformations With Airway Involvement in Infant: A Protocol to Prevent Tracheotomy. *J Oral Maxillofac Surg.* sept 2017;75(9):1882-90.
64. Nassiri N, Rootman J, Rootman DB, Goldberg RA. Orbital lymphaticovenous malformations: Current and future treatments. *Survey of Ophthalmology.* 1 sept 2015;60(5):383-405.
65. Laje P, Peranteau WH, Hedrick HL, Flake AW, Johnson MP, Moldenhauer JS, et al. Ex utero intrapartum treatment (EXIT) in the management of cervical lymphatic malformation. *J Pediatr Surg.* févr 2015;50(2):311-4.
66. Chaudry G, Guevara CJ, Rialon KL, Kerr C, Mulliken JB, Greene AK, et al. Safety and efficacy of bleomycin sclerotherapy for microcystic lymphatic malformation. *Cardiovasc Intervent Radiol.* déc 2014;37(6):1476-81.

67. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Molecular Genetics of the PI3K-AKT-mTOR Pathway in Genodermatoses: Diagnostic Implications and Treatment Opportunities. *Journal of Investigative Dermatology*. 1 janv 2016;136(1):15-23.
68. Rodriguez-Laguna L, Ibañez K, Gordo G, Garcia-Minaur S, Santos-Simarro F, Agra N, et al. CLAPO syndrome: identification of somatic activating PIK3CA mutations and delineation of the natural history and phenotype. *Genet Med*. 2018;20(8):882-9.
69. Ozeki M, Fujino A, Matsuoka K, Nosaka S, Kuroda T, Fukao T. Clinical Features and Prognosis of Generalized Lymphatic Anomaly, Kaposiform Lymphangiomatosis, and Gorham-Stout Disease. *Pediatr Blood Cancer*. mai 2016;63(5):832-8.
70. Blatt J, Finger M, Price V, Crary SE, Pandya A, Adams DM. Cancer Risk in Klippel-Trenaunay Syndrome. *Lymphat Res Biol*. déc 2019;17(6):630-6.
71. Vahidnezhad H, Youssefian L, Uitto J. Klippel-Trenaunay syndrome belongs to the PIK3CA-related overgrowth spectrum (PROS). *Exp Dermatol*. janv 2016;25(1):17-9.
72. Brouillard P, Boon L, Vikkula M. Genetics of lymphatic anomalies. *J Clin Invest*. mars 2014;124(3):898-904.
73. de Serres LM, Sie KC, Richardson MA. Lymphatic malformations of the head and neck. A proposal for staging. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mai 1995;121(5):577-82.
74. Berg EE, Sobol SE, Jacobs I. Laryngeal obstruction by cervical and endolaryngeal lymphatic malformations in children: proposed staging system and review of treatment. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. sept 2013;122(9):575-81.