

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Argumentaire du PNDS

Sous la coordination du Centre national de référence des maladies vasculaires rares (malformations lymphatiques, lymphœdème primaire)

Filière FAVA-Multi



En collaboration avec le Centre national de référence des maladies rares digestives (MaRDI)



Cet argumentaire a été élaboré par le site constitutif (Hôpital Cognacq-Jay, Paris) du centre de référence des maladies vasculaires rares. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS
Lymphangiectasies intestinales primitives
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la HAS et de la filière FAVA-Multi

Sommaire

Liste des abréviations	4
Préambule	5
Méthodes de travail	5
Rédaction du PNDS	5
Argumentaire	5
1. Tableau 1. Articles de synthèse : enfants, adultes	6
2. Tableau 2. Séries de cas comportant un message utile à la pratique : suivi, traitement	7
3. Tableau 3. Signes cliniques, symptômes – Revues sur les entéropathies exsudatives ..	8
4. Tableau 4. LIP associée à d'autres maladies/syndromes complexes	13
5. Tableau 5. Explorations autres qu'EOGD	15
6. Tableau 6. Complications	18
7. Tableau 7. Traitements médicamenteux : octréotide, évérolimus	22
8. Tableau 8. Régimes sans graisse strict	24
9. Tableau 9. Manifestations immunologiques	25
10. Tableau 10. Traitements chirurgicaux, embolisation	26
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles	28
Annexe 2. Liste des participants	29
Références bibliographiques	31

Liste des abréviations

AGE : Acides Gras Essentiels

ALD : Affection de Longue Durée

CCBE1 : Collagen And Calcium Binding EGF Domains 1

CCMR : Centre de Compétence de Maladies Rares

DHA : Acide docosahexaénoïque

DICV : Déficit Immunitaire Commun Variable

EOGD : Endoscopie Œso-Gastro-Duodénale

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FAVA-MULTI : Filière de Santé pour les maladies vasculaires rares avec atteinte multisystémique

FOXC2 : Forkhead/Fox transcriptional factor C2

HAS : Haute Autorité de Santé

HGF/MET : Hepatocyte Growth Factor/high affinity hepatocyte growth factor receptor

Ig : Immunoglobulines

LIP : Lymphangiectasies Intestinales Primitives

mTOR : Mechanistic Target Of Rapamycin

OMI : œdèmes des membres inférieurs

PAI : Projet d'Accueil Individualisé

PIEZO1 : Piezo Type Mechanosensitive Ion Channel Component 1

PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins

PROX1 : Prospero-related homeobox-transcriptional factor 1

PTPN11 : Protein Tyrosine Phosphatase Non-Receptor Type 11

RIT1 : Ras Like Without CAAX 1

SOS1 : SOS Ras/Rac Guanine Nucleotide Exchange Factor 1

SOX18 : Sex-determining region Y-box transcription factor 18

TCM : Triglycérides à Chaines Moyennes

TSC1, TSC2 : TSC Complex Subunit 1, 2

VEGFA, VEGFC : Vascular Endothelial Growth Factor A, C

VEGFR3 : Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 3

Préambule

Le PNDS sur les lymphangiectasies intestinales primitives, aussi appelées maladie de Waldmann, 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 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.

Cet argumentaire a servi de base à l'élaboration du PNDS sur les lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann). Le PNDS et la liste des actes et prestations associés sont téléchargeables sur le site de la Haute Autorité de Santé www.has-sante.fr

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le centre de référence Maladies Rares « Maladies vasculaires rares », site constitutif Cognacq-Jay, le Centre de référence « Maladies digestives rares » du CHU Trousseau et le Centre de référence associé des « Maladies rares intestinales » du CHU Beaujon. Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction a rédigé une première version du PNDS qui a été soumise à un groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. Le groupe de relecture a été sollicité à plusieurs reprises par mail et a donné un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS. Les commentaires du groupe de lecture ont ensuite été analysés et discutés par le groupe de rédaction qui a rédigé la version finale du PNDS. Des réunions à distance ont été organisées lorsque cela s'est avéré nécessaire.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

Tableau 1. Articles de synthèse : enfants, adultes

Auteur, titre année, référence, pays	Objectifs	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Waldmann TA et al. 1961. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". Gastroenterology 1961; 41:197–207 USA	Article princeps		18 patients	Première description chez 18 patients avec OMI, hypo albuminémie, hypogammaglobulinémie, découverte de lymphangiectasies intestinales responsables des signes cliniques et biologiques
Kwon Y et al. 2021. The update of treatment for primary intestinal lymphangiectasia. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2021;24:413-22 COREE	Mise au point sur la prise en charge des lymphangiectasies chez l'enfants	Non	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Diagnostic, diagnostic différentiel, explorations, traitements, surveillance
Kwon Y et al. 2021. Individual approach for treatment of primary intestinal lymphangiectasia in children: single-center experience and review of the literature. BMC Pediatr 2021;21:21 COREE	Série de 7 cas pédiatriques, avec analyse de la littérature	Non	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Analyse d'une petite série pédiatrique avec arbre diagnostique, explorations, prise en charge et suivi au long cours

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Ozen A. 2019. CHAPLE syndrome uncovers the primary role of complement in a familial form of Waldmann's disease. Immunol Rev 2019;287:20-32. MONDE	Description du syndrome de CHAPLE	Non	NA	Description du syndrome CHAPLE (CD55 deficiency, hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, primary intestinal lymphangiectasia), forme spécifique de la maladie
Mansour S et al. 2021. Redefining WILD syndrome: a primary lymphatic dysplasia with congenital multisegmental lymphoedema, cutaneous lymphovascular malformation, CD4 lymphopaenia and warts. J Med Genet 2021, doi: 10.1136/jmedgenet-2021-107820 ROYAUME-UNI	Redéfinition du syndrome WILD	Non	Avis d'experts et synthèse de la littérature	Nouvelle définition du syndrome WILD (warts, immunodeficiency, lymphoedema, anogenital dysplasia), qui s'accompagne de lymphangiectasies intestinales primitives

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Tableau 2. Séries de cas comportant un message utile à la pratique : suivi, traitement

Auteur, titre année, référence, pays	Nombre de patients, âge au diagnostic	Signes cliniques, complications	Traitements	Suivi	Résultats
Munck A et al. 2002. Suivi de long cours des lymphangiectasies intestinales primitives de l'enfant. A propos de six cas. Arch Pediatr 2002 ; 9:388– 91 FRANCE	6 (5 garçons, 1 fille), âge : 17 mois	Ascite, œdèmes diffus	Régime sans graisse	11 ans	Efficacité du régime sans graisses (biologie, croissance) Rechute lors d'écart de régime ou d'apport lipidique plus large, y compris après un long régime bien suivi, risque d'épanchements difficilement contrôlables
Wen J et al. 2010. Primary intestinal lymphangiectasia: four case reports and a review of the literature. Dig Dis Sci 2010;55:3466–72 CHINE	4 (2 garçons, 2 filles), âge diagnostic : 4 mois	Ascite, œdèmes diffus, diarrhée chronique, lymphœdème Augmentation des IgE chez les 4 enfants	Régime sans graisse, octréotide, chirurgie dans les formes segmentaire s		4 cas et analyse de 84 cas de la littérature, efficacité du régime sans gras plus importante chez l'enfant que chez l'adulte

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Tableau 3. Signes cliniques, symptômes – Revues sur les entéropathies exsudatives			
Auteur, année,référence, pays	Nombre de patients, âge au diagnostic	Adultes Enfants, âge	Signes cliniques Symptômes
Vignes S & Bellanger J. 2008. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet J Rare Dis 2008;3:5. FRANCE	Revue de la littérature	Adultes	OMI Epanchements séreux (pleural, péricardique, ascite) Asthénie Diarrhée intermittente Lymphœdèmes MI, MS, face, organes génitaux externes Associations : syndrome des ongles jaunes, syndromes complexes génétiques (Noonan, Hennekam)
Vardy PA et al. 1975. Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. Pediatrics 1975; 55:842–50. ISRAEL	15, 9 hommes, 6 femmes	Enfants Ages lors du diagnostic : 6 semaines – 18 ans	Début < 3 ans (13/14) Diarrhée chronique OMI Retard de croissance Vomissements Convulsions hypocalcémiques Lymphœdème des membres Ascite, épanchement pleural
Schmider A et al. 2001. Isolated fetal ascites caused by primary lymphangiectasia: a case report. Am J Obstet Gynecol 2001 ; 184:227–8. ALLEMAGNE	Diagnostic prénatal	Foetus	Découverte chez une femme de 22 ans, à 28 semaines de grossesse, ascite, hydrothorax, diagnostic de LIP à 3 mois (œdèmes généralisés), amélioration sous régime sans graisse strict et apport de TCM
Goktan C et al.2005. Bilateral breast edema in intestinal lymphangiectasia [letter]. Breast J 2005 ; 11:360. TURQUIE	1, femme	67 ans	Œdèmes bilatéraux des seins révélant une LIP

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Wang X et al. 2016. Primary intestinal lymphangiectasia manifested as unusual edemas and effusions: a case report. Medicine (Baltimore) 2016;95:e2849. CHINE	1, femme	Adulte, 17 ans	LIP, lymphœdème primaire du MS droit, épanchement pleural
Boursier V & Vignes S. 2004. Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) révélées par un lymphœdème des membres. J Mal Vasc 2004 ; 29:103–6. FRANCE	1, homme	31 ans	Lymphœdème MIG depuis l'âge de 3 ans, puis MID et mains, puis organes génitaux externes A 24 ans, diarrhée, hypo albuminémie, diagnostic de LIP
Lee WS & Boey CC. 1999. Chronic diarrhoea in infants and young children: causes, clinical features and outcome. J Paediatr Child Health 1999 ; 35:260–3 MALAISIE	27, 14 femmes, 13 hommes	Enfants	LIP cause de diarrhée chronique chez l'enfant durant plus de 14 jours (2/27) Début des symptômes : 6 mois Délai de consultation : 2 mois
Rao R & Shashidhar H. 2007. Intestinal lymphangiectasia presenting as abdominal mass. Gastrointest Endosc 2007 ; 65:522–3, discussion 523. USA	1, femme	12 ans	Masse épigastrique révélatrice d'une LIP, volumineuse anse grêlique expliquant la masse Persistance à 1 an malgré le traitement symptomatique (non précisé)
Maamer AB et al. 2012. Primary intestinal lymphangiectasia or Waldmann's disease: a rare	1, homme	37 ans	Hémorragie digestive avec méléna Traitement médical (régime sans graisse strict + TCM) et chirurgical (résection de 40 cm de grêle, exérèse de lésions kystiques lymphatiques avec aspect laiteux)

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

cause of lower gastrointestinal bleeding. Arab J Gastroenterol 2012;13:97–8. TUNISIE			Evolution favorable
Lenzhofer R et al. 1993. Acute jejunal ileus in intestinal lymphangiectasia. Clin Investig 1993 ; 71:568–71. ALLEMAGNE	1, homme	26 ans	Occlusion du grêle, chirurgie d'exérèse d'une masse kystique lymphatique, diagnostic de LIP Evolution favorable après chirurgie, régime sans graisse strict, TCM
O'Driscoll JB et al. 1991. Chylous reflux into abdominal skin simulating lymphangioma circumscriptum in a patient with primary intestinal lymphangiectasia. Clin Exp Dermatol 1991 ; 16:124–6. ROYAUME-UNI	1, homme	47 ans	Diagnostic de LIP connu, apparition de lésion à type de lymphangiome kystique sur le flanc droit avec écoulement chyleux depuis 3 ans
Baricault S et al. 2006. Erythème nécrolytique migrateur au cours d'une maladie de Waldmann. Ann Dermatol Venereol 2006 ; 133:693–6. FRANCE	1, homme	55 ans	LIP connue depuis 20 ans, survenue d'un érythème nécrolytique migrateur Régime hyperprotidique par voie entérale, guérison
Wiedermann CJ et al. 2010. Digital clubbing in primary intestinal lymphangiectasia: a case report. Wien Med Wochenschr 2010;160:431–6. ITALIE	1, homme	57 ans	Diarrhée chronique intermittente depuis 12 ans, gammopathie monoclonale, hyperparathyroïdie, ostéopénie Hippocratisme digital associé
Amiot A. 2015. Gastro-entéropathies exsudatives.	Revue sur les gastro-entéropathies	Adultes	Revue de toutes les causes d'entéropathies exsudatives (inflammatoires, infectieuses, malignes, avec et sans ulcération, lymphatiques primitives et secondaires.

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Rev Med Interne 2015;36:467–73. FRANCE	exsudatives		
Braamskamp MJ et al. 2010. Clinical practice. Protein- losing enteropathy in children. Eur J Pediatr 2010;169:1179- 85. PAYS-BAS	Revue sur les gastro- entéropathies exsudatives	Enfants	Revue de toutes les causes d'entéropathies exsudatives (inflammatoires, infectieuses, malignes, avec et sans ulcération, lymphatiques primitives et secondaires.

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Tableau 4. LIP associée à d'autres maladies/syndromes complexes			
Auteur, année,référence, pays	Nombre de patients, âge au diagnostic	Adultes Enfants, âge	Syndrome associé
Perisic VN & Kokai G. 1992. Coeliac disease and lymphangiectasia. Arch Dis Child 1992 ; 67:13–6. SERBIE	1 homme, 1 femme	Enfants, 12 et 25 mois	Maladie coéliquaue, 2/74 avec LIP associée
Desramé J et al. 2000. Syndrome des ongles jaunes associé à des lymphangiectasies intestinales. Gastroenterol Clin Biol 2000;24:837–40. Samman P & White WF. 1964. The "yellow nail" syndrome. Br J Dermatol 1964; 76:153–7. Vignes S & Baran R. 2017. Yellow nail syndrome: a review. Orphanet J Rare Dis 2017;12:42. FRANCE	1 homme	74 ans	Suivi depuis 15 ans pour un syndrome des ongles jaunes (ongles jaunes, atteinte bronchique et sinusienne, lymphœdème), ascite et épanchement pleural chyleux, d'évolution favorable sous régime sans graisse et TCM A l'arrêt du régime, apparition d'OMI, d'anasarque, de lymphœdème, diagnostic de LIP A M12 après reprise du régime sans graisse, amélioration clinique partielle Cette association met en évidence des chevauchements de pathologies comme les LIP et les ongles jaunes
Hennekam RC et al. 1989. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. Am J Med Genet 1989 ; 34:593–600. PAYS-BAS	2, hommes, 2 femmes	Adulte	LIP, convulsions, lymphœdèmes des membres de la face et des organes génitaux externes, retard de croissance, léger retard mental, mutation du gène <i>CCBE1</i>

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Fotiou E, et al. 2015. Novel mutations in <i>PIEZO1</i> cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis. Nat Commun 2015;6:8085 ROYAUME-UNI	10, 6 femmes, 4 hommes	Enfant, adultes, 3-34 ans	Dysplasie lymphatique généralisée, lymphœdèmes des membres, lymphangiectasies pulmonaires et intestinales (LIP), responsable d'hydrops fetalis, mutation du gène <i>PIEZO1</i>
Pollack SF, et al. 2015. Primary intestinal lymphangiectasia treated with rapamycin in a child with tuberous sclerosis complex (TSC). Am J Med Genet A 2015;167A:2209–12. USA	1, femme	Fœtus	Sclérose tubéreuse de Bourneville, mutation du gène <i>TSC2</i> A partir de l'âge de 3 mois, diarrhée chronique, diagnostic de LIP Traitement par perfusion d'albumine, Ig IV, diurétiques, sirolimus partiellement efficace
Calabrese C, et al. 2006. Capsule endoscopy revealing small-intestinal lymphangiectasia and GI stromal tumor polyps in neurofibromatosis type 1. Gastrointest Endosc 2006;64:130–1. ITALIE	1, femme	26 ans	Diagnostic de neurofibromatose type 1 et de LIP simultané Ablation de 10 « polypes » de l'intestin grêle Bonne évolution après la chirurgie
Wang N, et al. 2020. A <i>PTPN11</i> mutation in a woman with Noonan syndrome and protein-losing enteropathy. BMC Gastroenterol 2020;20:34. MONDE	1, femme	30 ans	Tétralogie de Fallot à 7 ans, œdèmes des MI, convulsions, diagnostic de LIP et de Noonan simultanément, mutation gène <i>PTPN11</i> Revue de la littérature sur les 10 articles publiés de LIP avec syndrome de Noonan Diagnostic de LIP de 8 à 55 ans Autres gènes impliqués : <i>SOS1</i> , <i>RAF1</i> , <i>KRAS</i> , <i>SHOC2</i> , <i>NRAS</i>

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Tableau 5. Explorations autres qu'EOGD

Auteur, année, référence, pays	Nombre de patients, âge au diagnostic	Adultes Enfants, âge	Causes entéropathie exsudative	Apport de l'examen
Chiu NT, et al. 2011. Protein-losing enteropathy: diagnosis with 99mTc-labeled human serum albumin scintigraphy. Radiology 2001 ; 219:86–90. TAIWAN	26, 11 hommes, 15 femmes	Adultes, âges : 30–77 ans	Lupus érythémateux disséminé Lymphome Entérocolite LIP (n=3)	Scintigraphie à albumine marquée Confirmation de l'entéropathie avec des images à 30 min, 1, 4 et 24 h Mise en évidence du niveau de la fuite protéique
Sun X, et al. 2017. Primary intestinal lymphangiectasia: multiple detector computed tomography findings after direct lymphangiography. J Med Imaging Radiat Oncol 2017 ;61:607–13 CHINE	55, 23 hommes, 32 femmes	Adultes, âges au diagnostic : 1 – 55 ans (moyenne : 20 ans)	LIP	Scanner couplé à une lymphangiographie au Lipiodol® des membres inférieurs Anomalies visualisées : dilatation intestinale variable, atteinte extra-intestinales, épaississement des anses intestinales, œdème mésentérique, épanchements séreuses, reflux lymphatique (intestinal, lombaire, médiastinal, pulmonaire), anomalie de l'abouchement du canal thoracique (90%)
Maconi G, et al. 1998. Ultrasonographic features of long-standing primary intestinal lymphangiectasia. Eur J Ultrasound 1998; 7:195–8. ITALIE	1, femme	20 ans	LIP depuis l'âge de 6 mois	Echographie Examen potentiellement utile dans la suspicion diagnostique : dilatation des anses intestinales, épaississement de la paroi digestive, œdème mésentérique, hypertrophie des plis

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Fakhri A, et al. 1985. Primary intestinal lymphangiectasia: clinical and CT findings. J Comput Assist Tomogr 1985; 9:767–70. USA	2, 1 homme, 1 femme		LIP	Scanner abdominal Epaississement diffus des anses digestives Signes négatifs : absence d'adénopathie, de splénomégalie Mise en évidence de complications possibles : ex ascite
Malone LJ, et al. 2015. Pediatric lymphangiectasia: an imaging spectrum. Pediatr Radiol 2015 ;45:562–9. USA	13, 11 hommes, 2 femmes	Enfants, âges : 1 mois – 16 ans		Formes sévères avec lymphangiectasies diffuses, digestives et pulmonaires Epaississement des anses digestives du grêle, œdème mésentérique, dilatation lymphatique
Liu NF, et al. 2008. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. Lymphology 2008;41:111–5. CHINE	1, homme	Enfant	LIP	IRM Œdème mésentérique, dilatation lymphatique dans l'intestin grêle et le mésentère
Arrivé L et al. 2019. Non-contrast MR lymphography of the lymphatic system of the liver. Eur Radiol 2019;29:5879–88 FRANCE	Revue générale sur la lympho-IRM sans injection de gadolinium			

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Brownell JN, et al. 2022. Dynamic contrast magnetic resonance lymphangiography localizes lymphatic leak to the duodenum in protein-losing enteropathy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022;74:38–45. USA	19	Enfants, adulte Ages : 0,3–58 (médiane : 1,2)	IRM associée à une lymphangiographie intranodal, intra-hépatique, intra-mésentérique	La lymphographie/IRM par voie mésentérique ou hépatique permet de confirmer la fuite lymphatique, essentiellement dans le duodénum.
---	----	---	--	---

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Tableau 6. Complications				
Auteur, année, référence, pays	Nombre de patients, âge au diagnostic	Adultes Enfants, âge	Intervalle par rapport au diagnostic de LIP	Complications - évolution
Hu D et al. 2021. A case of primary intestinal lymphangiectasia with non-Hodgkin lymphoma. BMC Gastroenterol 2021;21:461 MONDE	Série de cas de la littérature	Adultes, 14 cas, diagnostic de LIP de 5 à 57 ans, 9 femmes, 2 hommes, 3 non précisés	De 3 à 40 ans	Essentiellement lymphome B à grandes cellules digestifs, mise en rémission du lymphome (n=9), décès (n=2), non précisé (n=3). Point intéressant : rémission de la LIP après traitement par chimiothérapie (n=4). Mécanisme mal compris, probable immunodépression favorisant les lymphomes
Lee SJ et al. 2015. Primary intestinal lymphangiectasia with generalized warts. World J Gastroenterol 2015;21:8467–72. COREE	1, homme	36 ans	Diagnostic simultané, lymphopénie T CD4+	Verrues diffuses des mains, pieds, corps
Ward M, et al. 1977. Malignant lymphoma and extensive viral wart formation in a patient with intestinal lymphangiectasia and lymphocyte depletion. Postgrad Med J 1977 ; 53:753–7. USA	1, homme	40 ans	Verrues diffuses des et des pieds apparues 11 ans avant le diagnostic de LIP (avec ascite chyleuse, occlusion intestinale)	Nutrition parentérale, radiothérapie, nutrition parentérale, décès

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Marie I et al. 1999. Gelatinous transformation of the bone marrow: an uncommon manifestation of intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Am J Med 1999 ; 107:99–100. FRANCE	1, homme	35 ans	Découverte simultanée d'une LIP (perte de poids, asthénie) et d'une transformation gélatineuse de la moelle	Régime sans graisses strict, supplémentation en TCM avec reprise pondérale et normalisation du myélogramme à 6 mois.
Dierselhuis MP et al. 2007. Recurrent and opportunistic infections in children with primary intestinal lymphangiectasia. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007;44:382–5. PAYS-BAS	5 femmes, 2 hommes	Enfants, âges non précisés	3 PIL formes congénitales (avec hydrops fœtal), connues et traitées par régime sans graisses stricts, supplémentation en TCM	Infection à Salmonelle (gastro-entérite), pneumopathie récidivante à <i>Klebsiella pneumoniae</i> , infection à VZV Méningite à pneumocoque, infections ORL récidivantes Gastro-entérite à <i>Cryptosporidium</i> 2 décès d'infection à 3 semaines et 9 ans (<i>K. pneumoniae</i>)
Kalman S et al. 2007. Recurrent hemolytic uremic syndrome associated with intestinal lymphangiectasia. J Nephrol 2007;20:246–9. TURQUIE	1, homme	Enfant, 17 ans	Syndrome hémolytique et urémique, à 2 reprises	Hypothèse : perte digestive de complément

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Bogdanović R et al. 1997. Recurrent hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and intestinal lymphangiectasia. Nephron. 1997;76:481-4. SERBIE	1, homme	23 ans	Syndrome hémolytique et urémique, à 5 reprises entre 8 et 15 ans Découverte d'une LIP	Association d'un SHU et d'une LIP
Cole SL et al 2007. Primary gastrointestinal lymphangiectasia presenting as cryptococcal meningitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2007;98:490-2. USA	1, homme	59 ans	Cryptococcose disséminée (méningite, ostéomyélite) Découverte simultanée d'une LIP	Guérison sous amphotéricine B et flucytosine
Naranjo-Saltos F et al. 2020. Gastrointestinal cryptococcosis associated with intestinal lymphangiectasia. Case Rep Med 2020;2020:7870154. EQUATEUR	1, homme	37 ans	Cryptococcose digestive disséminée, diagnostic de LIP simultané, hypocomplémentémie	Traitement : régime sans graisses, fluconazole, octréotide, évolution lentement favorable
Sahli H et al. 2008. Osteomalacia in a patient with primary intestinal lymphangiectasis (Waldmann's disease).	1, femme	63 ans	Longue histoire de malabsorption (20 ans), diagnostic d'ostéomalacie, découverte d'une LIP (avec ascite, œdème	Traitement par vitamine D haute dose, par voie parentérale, associé à un régime sans graisse. Amélioration partielle clinique et de l'ostéodensitométrie. Nécessité de perfusions d'albumine

Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Joint Bone Spine 2008 ; 75:73–5. TUNISIE			des membres inférieurs)	régulière.
Milazzo L et al. 2014. Intestinal lymphangiectasia and reversible high liver stiffness. Hepatology 2014; 60: 759–61 ITALIE	1, femme	52 ans	« Fibrose hépatique » sur l'élastographie, sans anomalie histologique, diagnostic simultané de LIP	Régime sans graisses, amélioration progressive de l'élastographie
Licinio R et al. 2014. Liver fibrosis in primary intestinal lymphangiectasia: An undervalued topic. World J Hepatol 2014;6:685–7. ITALIE	1, femme	17 ans	Fibrose hépatique à l'élastographie confirmée sur une biopsie hépatique	Aggravation de la fibrose malgré l'amélioration clinique et biologique avec le régime sans graisse strict

Tableau 7. Traitements médicamenteux :octréotide, évérolimus				
Auteur, année,référence, pays	Nombre de patients, sexe	Adultes Enfants Age	Traitement	Evolution
Chegini S & Hershey PA. 2010. Successful management of primary intestinal lymphangiectasia with subcutaneous immunoglobulin (SCIG) and octreotide. Clin Immunol 2010;135:319–20. USA	1, homme	50 ans	Octréotide et Ig SC pour infections récidivantes (bronchiques, pulmonaires), verrues des mains	Favorable avec amélioration clinique (OMI), infections
Ballinger AB, Farthing MJ. 1998. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. Eur J Gastroenterol Hepatol 1998; 10:699–702. ROYAUME-UNI	1, femme	17 ans	Talcage pleural peu partiellement efficace sur les épanchements pleuraux Ajout octréotide	Amélioration des OMI, des épanchements pleuraux
Sari S, et al. 2010. Primary intestinal lymphangiectasia in children: is octreotide an effective and safe option in the treatment? J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010;51:454–7. TURQUIE	6, 3 hommes, 3 femmes	Age au diagnostic : 2 - 23 ans	Régime sans graisse strict Octréotide, 15-20 $\mu\text{g/kg}$, 2/j, SC, pendant 3 à 36 mois	1 effet indésirable : pancréatite Amélioration clinique, maintien d'une albuminémie chez 3 patients après l'arrêt de l'octréotide
Al Sinani S et al. 2012. Octreotide in Hennekam syndrome-associated intestinal lymphangiectasia. World J Gastroenterol 2012;18:6333–7. OMAN	2, homme,	Nouveaux-nés	Régime sans graisse strict Octréotide, 80-100 μg , 2 fois par jour, SC	Normalisation de l'albuminémie, absence complications, bonne tolérance

Altit G, et al. 2012. Octreotide management of intestinal lymphangiectasia in a teenage heart transplant patient. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012;54:824–7. CANADA	1, homme	Enfant, 15 ans	Cardiomyopathie hypertrophique transplanté cardiaque, prise de poids, OMI LIP avec perfusion d'albumine régulière Octréotide, 50 µg, 2/j SC	Perte de poids Arrêt des perfusions d'albumine
Ozeki M, et al. 2016. Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy. Pediatrics 2016;137:e20152562. JAPON	1, homme	Enfant, 12 ans	LIP confirmée, traitée sans succès par régime sans graisse, perfusion d'albumine Echec du propranolol Everolimus, 2 mg/j	Amélioration partielle biologique Absence de modifications des lymphangiectasies digestives

Tableau 8. Régime sans graisse strict				
Auteur, année, référence, pays	Nombre de patients, sexe	Adultes Enfants Age	Traitement	Evolution
Holt PR. 1964. Dietary treatment of protein loss in intestinal lymphangiectasia. The effect of eliminating dietary long chain triglycerides on albumin metabolism in this condition. Pediatrics 1964;34:629–35. USA	1, homme	Enfant, 33 mois	Signes de LIP Confirmation par biopsies Régime sans graisse, TCM (10 atomes de carbone) Normalisation à 6 mois	Augmentation de l'albuminémie
Alfano V et al. 2000. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. Nutrition 2000; 16:303–4. ITALIE	1, homme	24 ans	Régime sans graisse strict + TCM	Amélioration clinique (OMI), biologique (albumine, lymphocytes), normalisation de l'histologie à M15
Aoyagi K et al. 2005. Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia: value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition. Dig Dis Sci 2005; 50:1467–70.	9, 5 femmes, 4 hommes	Age moyen : 45 ans (16–69) Lymphangiectasies intestinales primitives et secondaires	Diète élémentaire (acides aminés, sans graisse, n=4), polymérique (TCM, n=2), parentérale (n=3)	Nutrition entérale aussi efficace que parentérale Diète élémentaire > diète polymérique

Tableau 9. Manifestations immunologiques				
Auteur, année, référence, pays	Nombre de patients, âge au diagnostic	Adultes Enfants	Anomalies immunologiques	Traitement
Heresbach D et al. 1994. Immunological study in primary intestinal lymphangiectasia. Digestion 1994; 55:59 FRANCE	1, homme de 16 ans 1, homme de 17 ans	Adolescents	Diminution IgG, A Lymphopénie CD4+ Réduction de la prolifération après mitogènes	Spécifique : aucun Absence d'infection opportuniste malgré le déficit immunitaire
Vignes S & Carcelain G. 2009. Increased surface receptor Fas (CD95) levels on CD4+ lymphocytes in patients with primary intestinal lymphangiectasia. Scand J Gastroenterol 2009;44:252–6. FRANCE	9 : 6 femmes, 3 hommes, âge : 18–72 ans	Adultes	Lymphopénie CD4+, CD8+ Activation CD4+, CD8+ Déplétion LT CD4+ naïfs (CD45RA+ CD62L+) Augmentation des LT CD4+ CD95 (marqueur apoptose)	Spécifique : aucun Absence d'infection opportuniste
Sanges G, et al. 2022. Protein-losing enteropathy as a complication and/or differential diagnosis of common variable immunodeficiency. J Clin Immunol 2022, doi: 10.1007/s10875-022-01299-1. FRANCE	3 groupes de patients : déficit immunitaire commun variable isolé (n=19) ou avec gastro-entéropathie exsudative (n=8), lymphangiectasies intestinales seules (n=13)	Adultes	Patients avec LIP : moins d'infections et taux plus élevés d'IgG et IgA (p < 0.0001), et de LB switché, diminution des LT CD4+ et CD8+ naïfs.	Supplémentation en Ig nécessaire dans les déficits immunitaires communs variables, non dans les PIL où les infections sont rares

Tableau 10. Traitements chirurgicaux, embolisation			
Auteur, année, référence, pays	Nombre de patients, âge au diagnostic	Adultes Enfants	Chirurgie /embolisation - suivi
Persic M, et al. 1998. Intestinal lymphangiectasia and protein losing enteropathy responding to small bowel resection. Arch Dis Child 1998;78:194. CROATIE	1, homme	Enfant, 13 mois	Traitement initial : régime sans graisse + TCM Aggravation progressive des signes cliniques, perfusion d'albumine, puis résection à l'âge de 14 ans de 305/671 cm d'intestin grêle. A 20 ans, 6 ans après, va bien, seul persiste un lymphœdème unilatéral du membre inférieur droit
Kim NR, et al. 2009. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated by segmental resections of small bowel. J Pediatr Surg 2009;44:e13–7. COREE	1, homme	Enfant, 8 ans	Tableau clinique de LIP résistante à la nutrition parentérale et aux perfusions d'albumine Imagerie : épaissement des parois du grêle, œdème du mésentère Aggravation clinique, pulmonaire, biologique Résection d'une partie du jéjunum avec nombreuses lymphangiectasies Suivi à 10 ans, guérison
Kwon Y et al. 2021. Therapeutic lymphatic embolization in pediatric primary intestinal lymphangiectasia. Yonsei Med J 2021;62:470–3. COREE	1, homme	Enfant, 15 ans	Diagnostic de LIP quelques années auparavant Traitement : nutrition parentérale, perfusion d'albumine Aggravations clinique et biologique Évérolimus puis sirolimus inefficace Embolisation à deux reprises après lymphangiographie au Lipiodol® avec colle biologique et coils dans la zone de lymphangiectasies, normalisation de la biologie

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed, Scopus
Période de recherche	Depuis 1961
Langues retenues	Anglais - Français
Mots clés utilisés	Primary intestinal lymphangiectasia, Waldmann disease
Nombre d'article analysés	264
Nombre d'article retenus dans la bibliographie finale	78

Critères de sélection des articles

La plupart des articles sont d'un faible niveau de preuve (aucune étude comparative, la plupart sont des études rétrospectives de séries de cas, ou des cas isolés, ne permettant pas d'avoir l'assurance d'une cohorte homogène de patients). N'ont été retenus que les articles apportant un élément d'intérêt pour le diagnostic, les explorations et les traitements.

Un complément bibliographique a été fait sur :

- L'utilisation des inhibiteurs de mTOR (sirolimus, évérolimus) dans d'autres pathologies vasculaires avec une composante lymphatique
- Les déficits immunitaires, notamment le déficit immunitaire commun variable (DICC), qui s'associe parfois avec une LIP
- Les lymphoedèmes primaires et leur traitement
- Les épanchements pleuraux récidivants
- Les malformations vasculaires de l'enfant traitées par propranolol

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Stéphane Vignes, site constitutif du Centre de référence des maladies vasculaires rares (lymphoedème primaire et malformations lymphatiques) de l'Hôpital Cognacq-Jay, sous la direction du Pr Tristan Mirault, coordonnateur du Centre de référence des maladies vasculaires rares de l'HEGP et de la Filière FAVA-Multi (Pr Guillaume Jondeau).

Rédacteurs

- Dr Stéphane Vignes, interniste, Paris
- Pr Béatrice Dubern, gastro-entérologue pédiatre (MaRDI), Hôpital Trousseau, Paris
- Dr Mathieu Uzzan, gastro-entérologue, Clichy

Ont participé à l'élaboration du PNDS

Dr Sarah Abba, médecin généraliste

Pr Lionel Arrivé, radiologue, Hôpital Saint-Antoine, Paris

Madame Joanna Bettolo, diététicienne, service de Gastro-Entérologie, Hôpital Beaujon, Clichy

Madame Lara Bossard, patiente

Pr Claire Fieschi, immuno-hématologue, Hôpital Saint-Louis, Paris

Dr Caroline Fourgeaud, médecin vasculaire

Madame et Monsieur Ghignone, parents

Pr Jean-Pierre Hugot, gastroentérologue pédiatrique (MaRDI), Hôpital Robert Debré, Paris

Madame Manon Javalet, diététicienne, hôpital Trousseau

Pr Françoise Le Pimpec-Barthes, chirurgien thoracique, HEGP, Paris

Dr Guillaume Lefèvre, institut d'immunologie, Lille

Madame Claire Leroux, masseur kinésithérapeute

Dr Amina Mihoubi, médecin généraliste

Madame Nicole Robert, Association Lymphoedème Rhône-Alpes

Madame Tatiana Voyron, diététicienne

Dr Stéphanie Willot, gastro-entérologue pédiatrique, Tours

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDIS sur les lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) ont rempli une déclaration d'intérêt transmise à la HAS et disponible sur le site internet du Centre de référence des maladies vasculaires rares.

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions du groupe de rédaction les 10/12/2020, 16/07/2021, 10/09/2021, 14/02/2022, 10/10/2022

Envoi de la première version par mail au groupe de relecture le 19/01/2022, envoi de la deuxième version par mail au groupe de relecture le 17/10/2022.

Validation de la dernière version par les rédacteurs le 15/11/2022.

Finalisation du document pour envoi à la HAS le 15/11/2022.

Références bibliographiques

Adams DM, Trenor CC 3rd, Hammill AM, Vinks AA, Patel MN, Chaudry G, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of complicated vascular anomalies. *Pediatrics* 2016;137:e20153257.

Al Sinani S, Rawahi YA, Abdoon H. Octreotide in Hennekam syndrome-associated intestinal lymphangiectasia. *World J Gastroenterol* 2012;18:6333–7.

Alfano V, Tritto G, Alfonsi L, Cella A, Pasanisi F, Contaldo F. Stable reversal of pathologic signs of primitive intestinal lymphangiectasia with a hypolipidic, MCT-enriched diet. *Nutrition* 2000; 16:303–4.

Altit G, Patel H, Morinville VD. Octreotide management of intestinal lymphangiectasia in a teenage heart transplant patient. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:824–7.

Amiot A. Gastro-entéropathies exsudatives. *Rev Med Interne* 2015;36:467–73.

Aoyagi K, Iida M, Matsumoto T, Sakisaka S. Enteral nutrition as a primary therapy for intestinal lymphangiectasia: value of elemental diet and polymeric diet compared with total parenteral nutrition. *Dig Dis Sci* 2005; 50:1467–70.

Arrivé L, Monnier-Cholley L, Cazzagon N, Wendum D, Chambenois E, El Mouhadi S. Non-contrast MR lymphography of the lymphatic system of the liver. *Eur Radiol* 2019;29:5879–88.

Ballinger AB, Farthing MJ. Octreotide in the treatment of intestinal lymphangiectasia. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10:699–702.

Baricault S, Soubrane JC, Courville P, Young P, Joly P. Erythème nécrolytique migrateur au cours d'une maladie de Waldmann. *Ann Dermatol Venerol* 2006 ; 133:693–6.

Bogdanović R, Stanković I, Jojić N, Ognjanović M, Zlatković M, Popović O, Nikolić V. Recurrent hemolytic uremic syndrome with hypocomplementemia and intestinal lymphangiectasia. *Nephron* 1997;76:481–4.

Centre national de référence des maladies vasculaires rares (malformations lymphatiques, lymphœdème primaire) 31
Novembre 2022

Boursier V, Vignes S. Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) révélées par un lymphoedème des membres. *J Mal Vasc* 2004 ; 29:103–6.

Braamskamp MJ, Dolman KM, Tabbers MM. Clinical practice. Protein-losing enteropathy in children. *Eur J Pediatr* 2010;169:1179-85.

Brownell JN, Biko DM, Mamula P, Krishnamurthy G, Escobar F, Srinivasan A, et al. Dynamic contrast magnetic resonance lymphangiography localizes lymphatic leak to the duodenum in protein-losing enteropathy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2022;74:38–45.

Calabrese C, Pironi L, Di Febo G. Capsule endoscopy revealing small-intestinal lymphangiectasia and GI stromal tumor polyps in neurofibromatosis type 1. *Gastrointest Endosc* 2006;64:130–1.

Chamouard P, Nehme-Schuster H, Simler JM, Finck G, Baumann R, Pasquali JL. Videocapsule endoscopy is useful for the diagnosis of intestinal lymphangiectasia. *Dig Liver Dis* 2006 ;38:699–703.

Chegini S, Hershey PA. Successful management of primary intestinal lymphangiectasia with subcutaneous immunoglobulin (SCIG) and octreotide. *Clin Immunol* 2010;135:319–20.

Chiu NT, Lee BF, Hwang SJ, Chang JM, Liu GC, Yu HS. Protein-losing enteropathy: diagnosis with 99mTc-labeled human serum albumin scintigraphy. *Radiology* 2001 ; 219:86–90.

Cole SL, Ledford DK, Lockey RF, Daas A, Kooper J. Primary gastrointestinal lymphangiectasia presenting as cryptococcal meningitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:490-2.

Desramé J, Béchade D, Patte JH, Jean R, Karsenti D, Coutant G, et al. Syndrome des ongles jaunes associé à des lymphangiectasies intestinales. *Gastroenterol Clin Biol* 2000;24:837–40.

Dierselhuis MP, Boelens JJ, Versteegh FG, Weemaes C, Wulffraat NM. Recurrent and opportunistic infections in children with primary intestinal lymphangiectasia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:382–5.

Dipper A, Jones HE, Bhatnagar R, Preston NJ, Maskell N, Clive AO. Interventions for the management of malignant pleural effusions: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4(4):CD010529.

Fakhri A, Fishman EK, Jones B, Kuhadja F, Siegelman SS. Primary intestinal lymphangiectasia: clinical and CT findings. *J Comput Assist Tomogr* 1985; 9:767–70.

Finegold DN, Schacht V, Kimak MA, Lawrence EC, Foeldi E, Karlsson JM, Baty CJ, et al. HGF and MET mutations in primary and secondary lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2008;6:65–8.

Fotiou E, Martin-Almedina S, Simpson MA, Lin S, Gordon K, Brice G, et al. Novel mutations in *PIEZO1* cause an autosomal recessive generalized lymphatic dysplasia with non-immune hydrops fetalis. *Nat Commun* 2015;6:8085.

Goktan C, Pekindil G, Orguc S, Coskun T, Serter S. Bilateral breast edema in intestinal lymphangiectasia [letter]. *Breast J* 2005 ; 11:360.

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* 2011;57:1018–24.

Hennekam RC, Geerdink RA, Hamel BC, Hennekam FA, Kraus P, Rammeloo JA, Tillemans AA. Autosomal recessive intestinal lymphangiectasia and lymphedema, with facial anomalies and mental retardation. *Am J Med Genet* 1989 ; 34:593–600.

Heresbach D, Raoul JL, Genetet N, Noret P, Siproudhis L, Ramee MP, Bretagne JF, Gosselin M. Immunological study in primary intestinal lymphangiectasia. *Digestion* 1994; 55:59–64.

Hokari R, Kitagawa N, Watanabe C, Komoto S, Kurihara C, Okada Y, et al. Changes in regulatory molecules for lymphangiogenesis in intestinal lymphangiectasia with enteric protein loss. J Gastroenterol Hepatol 2008 ;23(7Pt2) :e88–95.

Holt PR. Dietary treatment of protein loss in intestinal lymphangiectasia. The effect of eliminating dietary long chain triglycerides on albumin metabolism in this condition. Pediatrics 1964;34:629–35.

https://has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-03/fiche_de_synthese_infections_cutanees_mel.pdf

Hu D, Cui X, Ren W, Zhang J, Guan X, Jiang X. A case of primary intestinal lymphangiectasia with non-Hodgkin lymphoma. BMC Gastroenterol 2021;21:461.

Ingle GR, Sievers TM, Holt CD. Sirolimus: continuing the evolution of transplant immunosuppression. Ann Pharmacother 2000;34:1044–55.

Kalman S, Bakkaloğlu S, Dalgiç B, Ozkaya O, Söylemezoğlu O, Buyan N. Recurrent hemolytic uremic syndrome associated with intestinal lymphangiectasia. J Nephrol 2007;20:246–9.

Kim NR, Lee SK, Suh YL. Primary intestinal lymphangiectasia successfully treated by segmental resections of small bowel. J Pediatr Surg 2009;44:e13–7.

Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Hyun D, Kim MJ. Therapeutic lymphatic embolization in pediatric primary intestinal lymphangiectasia. Yonsei Med J 2021;62:470–3.

Kwon Y, Kim ES, Choe YH, Kim MJ. Individual approach for treatment of primary intestinal lymphangiectasia in children: single-center experience and review of the literature. BMC Pediatr 2021;21:21.

Kwon Y, Kim MJ. The update of treatment for primary intestinal lymphangiectasia. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2021;24:413–22.

Lai Y, Yu T, Qiao XY, Zhao LN, Chen QK. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by double-balloon enteroscopy and treated by medium-chain triglycerides: a case report. *J Med Case Rep* 2013;7:19.

Le Bougeant P, Delbrel X, Grenouillet M, Leou S, Djossou F, Beylot J, et al. Maladie de Waldmann familiale. *Ann Med Interne* 2000;151:511–2.

Lee J, Kong MS. Primary intestinal lymphangiectasia diagnosed by endoscopy following the intake of a high-fat meal. *Eur J Pediatr* 2008;167:237–9.

Lee SJ, Song HJ, Boo SJ, Na SY, Kim HU, Hyun CL. Primary intestinal lymphangiectasia with generalized warts. *World J Gastroenterol* 2015;21:8467–72.

Lee WS, Boey CC. Chronic diarrhoea in infants and young children: causes, clinical features and outcome. *J Paediatr Child Health* 1999 ; 35:260–3.

Lenzhofer R, Lindner M, Moser A, Berger J, Schuschnigg C, Thurner J. Acute jejunal ileus in intestinal lymphangiectasia. *Clin Invest* 1993 ; 71:568–71.

Licinio R, Principi M, Ierardi E, Di Leo A. Liver fibrosis in primary intestinal lymphangiectasia: An undervalued topic. *World J Hepatol* 2014;6:685–7.

Lin TK, Erdman SH. Double-balloon enteroscopy: pediatric experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:429–32.

Liu NF, Lu Q, Wang CG, Zhou JG. Magnetic resonance imaging as a new method to diagnose protein losing enteropathy. *Lymphology* 2008;41:111–5.

Liviskie CJ, Brennan CC, McPherson CC, Vesoulis ZA. Propranolol for the treatment of lymphatic malformations in a neonate - A case report and review of literature. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2020;25:155–62.

Maamer AB, Baazaoui J, Zaafour H, Soualah W, Cherif A. Primary intestinal lymphangiectasia or Waldmann's disease: a rare cause of lower gastrointestinal bleeding. *Arab J Gastroenterol* 2012;13:97–8.

Centre national de référence des maladies vasculaires rares (malformations lymphatiques, lymphœdème primaire) 35
Novembre 2022

Maconi G, Molteni P, Manzionna G, Parente F, Bianchi Porro G. Ultrasonographic features of long-standing primary intestinal lymphangiectasia. *Eur J Ultrasound* 1998; 7:195–8.

Malone LJ, Fenton LZ, Weinman JP, Anagnost MR, Browne LP. Pediatric lymphangiectasia: an imaging spectrum. *Pediatr Radiol* 2015 ;45:562–9.

Malphettes M, Gérard L, Carmagnat M, Mouillot G, Vince N, Boutboul D, et al, DEFI Study Group. Late-onset combined immune deficiency: a subset of common variable immunodeficiency with severe T cell defect. *Clin Infect Dis* 2009;49:1329–38.

Mansour S, Josephs KS, Ostergaard P, Gordon K, Van Zanten M, Pearce J, et al. Redefining WILD syndrome: a primary lymphatic dysplasia with congenital multisegmental lymphoedema, cutaneous lymphovascular malformation, CD4 lymphopaenia and warts. *J Med Genet* 2021, 10.1136/jmedgenet-2021-107820.

Marie I, Lévesque H, Héron F, Courtois H, Callat MP. Gelatinous transformation of the bone marrow: an uncommon manifestation of intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). *Am J Med* 1999 ; 107:99–100.

Martinat M, Rossitto M, Di Miceli M, Layé S. Perinatal dietary polyunsaturated fatty acids in brain development, role in neurodevelopmental disorders. *Nutrients* 2021;13:1185.

Milazzo L, Peri AM, Lodi L, Gubertini G, Ridolfo AL, Antinori S. Intestinal lymphangiectasia and reversible high liver stiffness. *Hepatology* 2014; 60: 759–61.

Mummadi S, Kumbam A, Hahn P. Malignant pleural effusions and the role of talc poudrage and talc slurry: a systematic review and meta-analysis. *F1000Res* 2014;3:254.

Munck A, Sosa Valencia G, Faure C, Besnard M, Ferkdadji L, Cézard JP, et al. Suivi de long cours des lymphangiectasies intestinales primitives de l'enfant. A propos de six cas. *Arch Pediatr* 2002 ; 9:388–91.

Nadal M, Giraudeau B, Tavernier E, Jonville-Bera AP, Lorette G, Maruani A. Efficacy and safety of mammalian target of rapamycin inhibitors in vascular anomalies: A systematic review. *Acta Derm Venereol* 2016;96:448–52.

Naranjo-Saltos F, Hallo A, Hallo C, Mayancela A, Rojas A. Gastrointestinal cryptococcosis associated with intestinal lymphangiectasia. *Case Rep Med* 2020;2020:7870154.

O'Driscoll JB, Chalmers RJ, Warnes TW. Chylous reflux into abdominal skin simulating lymphangioma circumscriptum in a patient with primary intestinal lymphangiectasia. *Clin Exp Dermatol* 1991 ; 16:124–6.

Ozeki M, Hori T, Kanda K, Kawamoto N, Ibuka T, Miyazaki T, et al. Everolimus for primary intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy. *Pediatrics* 2016;137:e20152562.

Ozen A, Comrie WA, Ardy RC, Domínguez Conde C, Dalgic B, Beser ÖF, et al. CD55 deficiency, early-onset protein-losing enteropathy, and thrombosis. *N Engl J Med* 2017;377:52-61.

Perisic VN, Kokai G. Coeliac disease and lymphangiectasia. *Arch Dis Child* 1992 ; 67:13–6.

Persic M, Browse NL, Prpic I. Intestinal lymphangiectasia and protein losing enteropathy responding to small bowel resection. *Arch Dis Child* 1998;78:194.

Pollack SF, Geffrey AL, Thiele EA, Shah U. Primary intestinal lymphangiectasia treated with rapamycin in a child with tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet A* 2015;167A:2209–12.

Pollack SF, Geffrey AL, Thiele EA, Shah U. Primary intestinal lymphangiectasia treated with rapamycin in a child with tuberous sclerosis complex (TSC). *Am J Med Genet A* 2015;167A:2209–12.

Poralla C, Specht S, Born M, Müller A, Bartmann P, Müller A. Treatment of congenital generalized lymphangiectasia with propranolol in a preterm infant. *Pediatrics* 2014;133:e439–42.

Quemere MP, Descargues G, Verspyck E, Marpeau L. Maladie de Waldmann et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000 ;29 :517–9.

Rao R, Shashidhar H. Intestinal lymphangiectasia presenting as abdominal mass. *Gastrointest Endosc* 2007 ; 65:522–3, discussion 523.

Rivet C, Lapalus MG, Dumortier J, Le Gall C, Budin C, Bouvier R, et al. Use of capsule endoscopy in children with primary intestinal lymphangiectasia. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:649-50.

Safatle-Ribeiro AV, Iriya K, Couto DS, Kawaguti FS, Retes F, Ribeiro U Jr, et al. Secondary lymphangiectasia of the small bowel: utility of double balloon enteroscopy for diagnosis and management. *Dig Dis* 2008;26:383–6.

Sahli H, Ben Mbarek R, Elleuch M, Azzouz D, Meddeb N, Chéour E, et al. Osteomalacia in a patient with primary intestinal lymphangiectasis (Waldmann's disease). *Joint Bone Spine* 2008 ; 75:73–5.

Samman P, White WF. The "yellow nail" syndrome. *Br J Dermatol* 1964; 76:153–7.

Sanges S, Germain N, Vignes S, Séguy D, Stabler S, Etienne N, Terriou L, Launay D, Hachulla É, Huglo D, Dubucquoi S, Labalette M, Lefèvre G. Protein-losing enteropathy as a complication and/or differential diagnosis of common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2022, doi: 10.1007/s10875-022-01299-1.

Sari S, Baris Z, Dalgic B. Primary intestinal lymphangiectasia in children: is octreotide an effective and safe option in the treatment? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;51:454–7.

Schmider A, Henrich W, Reles A, Vogel M, Dudenhausen JW. Isolated fetal ascites caused by primary lymphangiectasia: a case report. *Am J Obstet Gynecol* 2001 ; 184:227–8.

So Y, Chung JK, Seo JK, Ko JS, Kim JY, Lee DS, et al. Different patterns of lymphoscintigraphic findings in patients with intestinal lymphangiectasia. Nucl Med Commun 2001 ; 22:1249–54.

Sun X, Shen W, Chen X, Wen T, Duan Y, Wang R. Primary intestinal lymphangiectasia: multiple detector computed tomography findings after direct lymphangiography. J Med Imaging Radiat Oncol 2017 ;61:607–13.

Valdes L, Huggins JT, Gude F, Ferreiro L, Alvarez-Dobano JM, Golpe A, et al. Characteristics of patients with yellow nail syndrome and pleural effusion. Respirology 2014;19:985–92.

van der Reijden SM, van Wijk MP, Jacobs MA, de Meij TG. Video capsule endoscopy to diagnose primary intestinal lymphangiectasia in a 14-month old child. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017 ;64 :e161.

Vardy PA, Lebenthal E, Shwachmann H. Intestinal lymphangiectasia: a reappraisal. Pediatrics 1975; 55:842–50.

Vignes S, Albuisson J, Champion L, Constans J, Tauveron V, Malloizel J, et al, French National Referral Center for Primary Lymphedema. Primary lymphedema French National Diagnosis and Care Protocol (PNDS; Protocole National de Diagnostic et de Soins). Orphanet J Rare Dis 2021;16:18.

Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome: a review. Orphanet J Rare Dis 2017;12:42.

Vignes S, Bellanger J. Intérêt de l'entéroscopie par vidéocapsule dans le diagnostic des lymphangiectasies intestinales primitives. Rev Med Interne 2007; 28:173–5.

Vignes S, Bellanger J. Primary intestinal lymphangiectasia (Waldmann's disease). Orphanet J Rare Dis 2008;3:5.

Vignes S, Carcelain G. Increased surface receptor Fas (CD95) levels on CD4+ lymphocytes in patients with primary intestinal lymphangiectasia. *Scand J Gastroenterol* 2009;44:252–6.

Vignes S. Les lymphoedèmes : du diagnostic au traitement. *Rev Med Interne* 2017;38:97–105.

Waldmann TA, Steinfeld JL, Dutcher TF, Davidson JD, Gordon RS. The role of the gastrointestinal system in "idiopathic hypoproteinemia". *Gastroenterology* 1961; 41:197–207.

Wang N, Shi W, Jiao Y. A PTPN11 mutation in a woman with Noonan syndrome and protein-losing enteropathy. *BMC Gastroenterol* 2020;20:34.

Wang X, Jin H, Wu W. Primary intestinal lymphangiectasia manifested as unusual edemas and effusions: a case report. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e2849.

Ward M, Le Roux A, Small WP, Sircus W. Malignant lymphoma and extensive viral wart formation in a patient with intestinal lymphangiectasia and lymphocyte depletion. *Postgrad Med J* 1977 ; 53:753–7.

Wen J, Tang Q, Wu J, Wang Y, Cai W. Primary intestinal lymphangiectasia: four case reports and a review of the literature. *Dig Dis Sci* 2010;55:3466–72.

Wiedermann CJ, Kob M, Benvenuti S, Carella R, Lucchin L, Piazzzi L, Chilovi F, Mazzoleni G. Digital clubbing in primary intestinal lymphangiectasia: a case report. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:431–6.