

## **Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)**

### **Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)**

#### **Texte 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)**



## Sommaire

Objectifs du PNDS.....	3
Liste des abréviations.....	5
Synthèse destinée au médecin traitant.....	6
Texte du PNDS	
1. Introduction - définition de la maladie.....	8
2. Étiologie et pathogénie.....	8
3. Épidémiologie.....	9
4. Démarche diagnostique	
• Objectifs.....	10
• Professionnels impliqués.....	10
• Anamnèse.....	11
• Examen clinique initial.....	11
▪ Œdèmes	
▪ Autres signes cliniques	
• Particularités de l'enfant.....	14
5. Syndromes associés aux lymphangiectasies intestinales.....	14
6. Conseils génétiques.....	15
7. Examens complémentaires.....	16
8. Principaux diagnostics différentiels d'une entéropathie exsudative et/ou lymphangiectasies.....	25
9. Complications.....	27
10. Prise en charge thérapeutique.....	29
11. Suivi, évolution.....	43
12. Réaliser la transition de la prise en charge dans un service adulte.....	45
13. Éducation thérapeutique.....	46
14. Grossesse.....	47
15. Rôle des associations de patients.....	47
16. Conclusion.....	48
<b>Annexe 1</b> – Références bibliographiques.....	49
<b>Annexe 2</b> – Réseaux de soins.....	59
<b>Annexe 3</b> – Liste des participants, remerciements.....	60
<b>Annexe 4</b> – Associations de patients.....	61
<b>Annexe 5</b> – Fiche sur le régime hypolipidique : pauvre en acides gras à longue chaîne (TCL) et enrichi en triglycérides à chaînes moyennes (TCM).....	62
<b>Annexe 6</b> – Fiche alimentation sans graisse stricte chez l'adulte.....	72
<b>Annexe 7</b> – Vitamines liposolubles.....	75

## **Objectif du protocole national de diagnostic et de soins**

L'objectif de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est d'expliquer, aux professionnels médicaux et paramédicaux concernés, la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint de LIP. Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de cette maladie rare sur l'ensemble du territoire. Il permet également d'identifier les spécialités 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 diététiques des patients mais non habituellement pris en charge par l'Assurance maladie.

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 du site constitutif du Centre de référence des Maladies vasculaires ou du Centre de référence des Maladies Rares Digestives.

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, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin avec son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint de LIP. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Le présent PNDS 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](http://www.has-sante.fr)).

Un document plus détaillé ayant servi de base à l'élaboration du PNDS et comportant notamment l'analyse des données bibliographiques identifiées (argumentaire scientifique) est disponible sur le site internet de la Filière de Santé Maladies Rares coordinatrice (FAVA-Multi : <http://www.favamulti.fr>).

## 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 : Éducation 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

MaRDI : Maladies Rares Digestives

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

## Synthèse destinée au médecin traitant

Les lymphangiectasies intestinales primitives (LIP) ou maladie de Waldmann, sont des pathologies très rares, d'étiologie inconnue, caractérisées par des dilatations lymphatiques digestives. Elles entraînent une fuite lymphatique (chyle) dans la lumière intestinale responsable d'une gastro-entéropathie exsudative avec hypoalbuminémie, lymphopénie et hypogammaglobulinémie. Le diagnostic est généralement fait avant l'âge de 3 ans, mais la maladie peut être découverte beaucoup plus tard. Les œdèmes des membres inférieurs sont le principal signe clinique, et des épanchements des séreuses (plèvre, péritoine, péricarde) parfois abondants sont possibles. La gastro-entéropathie exsudative est confirmée par l'augmentation de la clairance de l' $\alpha$ 1-antitrypsine. L'endoscopie œso-gastro-duodénale (EOGD) met en évidence des lésions d'aspect laiteux correspondant à des lymphangiectasies sur les biopsies duodénales confirmant alors le diagnostic. La vidéocapsule endoscopique peut être utile pour évaluer l'extension de la maladie et/ou si l'EOGD n'est pas contributive. Dans de rares cas, les LIP peuvent se compliquer de lymphomes B digestifs ou extra-digestifs chez l'adulte. La prise en charge repose avant tout sur un régime sans graisse strict, associé à une supplémentation en triglycérides à chaînes moyennes (TCM), en acides gras essentiels (AGE) et en vitamines liposolubles (ADEK). L'octréotide, un analogue de la somatostatine, a une efficacité inconstante, en association avec le régime sans graisse et le sirolimus, inhibiteur de mTOR, parfois proposé avec des effets positifs. Les diurétiques et les perfusions d'albumine peuvent être utiles en complément du régime sans graisse. Les résections intestinales sont proposées dans

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

les rares formes segmentaires localisées de la maladie. Une surveillance clinique et biologique à vie est nécessaire.

Le médecin traitant devra :

- Orienter le patient vers un centre de référence ou de compétence pour confirmer le diagnostic ;
- Assurer, en coordination avec le centre de référence ou de compétence et le diététicien, la prise en charge et le suivi du patient ;
- Proposer un soutien psychologique ;

Pour obtenir des informations complémentaires

- le site Orphanet : <http://www.orphanet.net> (code ORPHA:90362)

**Pour une revue simplifiée**, les médecins peuvent consulter les articles suivants :

Vignes S, Bellanger J. Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann). Rev Med Interne 2018;39:580–85.

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

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

## Texte du PNDS

### 1. Introduction - définition de la maladie

Les lymphangiectasies intestinales primaires (LIP) ont été décrites en 1961 par Waldmann chez 18 patients (Waldmann TA et al, Gastroenterology 1961). Tous les patients avaient des œdèmes, une hypoalbuminémie et une hypogammaglobulinémie. Il a pu démontrer qu'il existait une fuite digestive d'albumine alors que les biopsies de l'intestin grêle montraient des dilatations plus ou moins importantes des vaisseaux lymphatiques muqueux et sous-muqueux, qu'il a dénommées « lymphangiectasies intestinales ». Elles sont dites « primaires » ou « primitives » après élimination des maladies à l'origine des lymphangiectasies secondaires.

### 2. Etiologie et pathogénie

La cause des LIP reste à ce jour inconnue. Des anomalies de la régulation de gènes impliqués dans le développement du système lymphatique ont été rapportées : *VEGFR3*, *PROX1*, *FOXC2*, *SOX18* (Hokari et al, J Gastroenterol Hepatol 2008). Des mutations du gène *HGF/MET* pourraient être également impliquées dans les LIP (Finegold et al, Lymphat Res Biol 2008).

Les LIP sont associées à un tableau d'entéropathie exsudative avec une fuite plasmatique dans la lumière digestive. La perte de protéines plasmatiques qui en résulte est à l'origine du tableau clinique. La diminution de la concentration plasmatique de ces protéines n'est pas directement liée à leur perte digestive mais plutôt à une synthèse ne permettant pas de compenser leur dégradation dans la



## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

lumière intestinale. Elle affecte essentiellement les protéines à demi-vie longue comme l'albumine ou les immunoglobulines (Ig) G. Les taux plasmatiques des protéines à demi-vie plus courte comme la préalbumine, le fibrinogène ou les Ig A, M et E sont le plus souvent normaux ou à peine diminués (Sanges et al, J Clin Immunol 2022). Les anomalies du système lymphatique entraînent une perte de lymphes riches en lymphocytes T et chylomicrons – le chyle – à l'origine d'une lymphopénie, d'une hypocholestérolémie, d'un déficit en AGE et d'une stéatorrhée.

### 3. Epidémiologie

La maladie est très rare, même si sa prévalence exacte reste inconnue notamment du fait de l'existence de formes a- ou pauci-symptomatiques. Elle débute habituellement dans l'enfance avant l'âge de 3 ans, ou chez des adultes jeunes mais le diagnostic peut parfois être établi à l'âge adulte (Vignes & Bellanger, Orphanet J Rare Dis 2008, Vardy et al, Pediatrics 1975). Il existe également de très rares formes familiales (Waldmann et al, Gastroenterology 1961, Le Bougeant et al, Ann Med Interne 2000). Elles sont plus fréquentes dans certains syndromes : RASopathies (Noonan, ORPHA:648, gènes *PTPN11*, *RIT1*, *SOS1*), Turner (X0), Hennekam (ORPHA:2136, gène *CCBE1*) notamment (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010, Wang et al, BMC Gastroenterol 2020).

## 4. Démarche diagnostique

### *Objectifs*

Les objectifs sont de confirmer le diagnostic de LIP par une démarche clinique, d'éliminer les diagnostics différentiels avant de proposer une stratégie thérapeutique adaptée. L'histoire clinique et la symptomatologie sont proches entre la pédiatrie et les adultes. Les spécificités pédiatriques seront notées si nécessaire dans le texte.

### Professionnels impliqués dans le diagnostic initial

<b>Spécialiste</b>	<b>Motif de consultation</b>
Médecins	Croissance
- Médecin généraliste	Etat nutritionnel (vitamines liposolubles, albumine)
- Pédiatre	OMI, ascite
- Gastro-entérologue pédiatre, adulte	Carences en AGE chez l'enfant
- Nutritionniste	Complications
- Interniste	
Pneumologue, cardiologue	Si complications : épanchement péricardique, pleural
Médecin vasculaire	Lymphœdème
Chirurgien thoracique/viscéral	Si complications : épanchement pleural, péricardique

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

### *Anamnèse*

- histoire clinique : âge et circonstances de début des signes cliniques (OMI, épanchements séreux, diarrhée), autres antécédents notables chez l'enfant.
- histoire familiale, consanguinité
- autres signes ou malformations associés : lymphœdème, forme systémique avec entéropathie exsudative : syndrome de Hennekam, syndrome de Noonan, syndrome des ongles jaunes...

### *Examen clinique initial*

- Œdèmes

Les œdèmes périphériques sont les principaux signes cliniques. Ils sont liés à la diminution de la pression oncotique liée à l'hypoprotidémie. Ils sont d'intensité variable, allant d'œdème modéré des membres inférieurs (OMI), parfois asymétrique, à des formes plus marquées touchant le visage ou encore les organes génitaux externes. Les épanchements modérés des séreuses (pleural, péricardique, intrapéritonéal) sont fréquents mais peuvent être abondants et dans les formes majeures menacer le pronostic vital (tamponnade, épanchements pleuraux asphyxiants) (Waldmann et al, Gastroenterology 1961, Vardy et al, Pediatrics 1975). La maladie peut être suspectée en cours de grossesse par les échographies fœtales en montrant une ascite et/ou des OMI (Schmider et al, Am J Obstet Gynecol 2001). Cependant, les signes observés (ascite, OMI) ont des causes multiples et ne sont pas spécifiques de PIL.

Chez le petit nourrisson, âge le plus fréquent du diagnostic, les œdèmes ne sont pas sur les membres inférieurs compte-tenu de la position allongée et siègent alors volontiers sur le visage, les lombes et les organes génitaux chez le garçon.

- Autres signes cliniques

- Asthénie : c'est un symptôme fréquemment rapporté par les patients, avec une fatigabilité importante, majorée lors d'infections virales (ex : oro-pharyngées) ;
- Lymphœdème des membres : c'est une manifestation plus rare des LIP. Le lymphœdème peut être différencié des œdèmes liés à l'hypoprotidémie, le signe du godet dans la région infiltrée entraînant une empreinte moins marquée en raison de la composante liquidienne plus faible que la composante tissulaire du lymphœdème (fibrose). Le lymphœdème touche surtout la partie sous-gonale des membres inférieurs (pieds, chevilles, jambes) et plus rarement les cuisses ; il peut aussi toucher les membres supérieurs (main, avant-bras), le thorax (sein), la face et les organes génitaux externes (avec un épaissement de la peau du scrotum) [Goktan et al, Breast J 2005, Wang et al, Medicine (Baltimore) 2016]. Lors de l'examen clinique, il n'est pas toujours facile de distinguer les œdèmes liés à l'hypoprotidémie du lymphœdème. Le signe de Stemmer, quasi-pathognomonique, permet de confirmer le diagnostic de lymphœdème (s'il touche le pied) : il est alors impossible de pincer (ou la peau est épaissie) la peau de la face dorsale ou la base du 2<sup>ème</sup> orteil confirmant ainsi la présence de la fibrose du lymphœdème (Vignes, Rev Med Interne 2017). Un lymphœdème isolé peut aussi être révélateur, à un âge tardif, d'une LIP peu symptomatique (Boursier & Vignes, J Mal Vasc 2004) ;
- Diarrhée modérée et/ou intermittente : c'est le principal symptôme digestif de la maladie chez l'enfant et l'adulte jeune, non spécifique et inconstant (Lee & Boey, J Paediatr Child Health 1999) ;

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

- Palpation d'une masse abdominale épigastrique attribuée à une pseudo-masse créée par l'infiltration œdémateuse pariétale de l'intestin grêle (Rao & Shashidhar, *Gastrointest Endosc* 2007) ;
- Pâleur due à une anémie parfois sévère par carence martiale. Cette situation serait liée à la présence chronique d'une augmentation des pertes de sang au niveau de possibles ulcérations de l'intestin grêle, les hémorragies digestives extériorisées restant une manifestation considérée comme atypique (Vignes & Bellanger, *Orphanet J Rare Dis* 2008, Maamer et al, *Arab J Gastroenterol* 2012) ;
- Tableau de sub-occlusion, lié à la présence soit d'un œdème pariétal localisé majeur, soit à des dilatations pseudo-kystiques plus ou moins étendues de la paroi jéjunale. Ce tableau est rare et peut entraîner un tableau de sténose jéjunale serrée. Ces lésions sont identifiées lors de l'analyse anatomopathologique faite sur les pièces d'exérèse chirurgicale (Lenzhofer et al, *Clin Investig* 1993) ;
- Reflux chyleux dans la peau de l'abdomen, des membres inférieurs, du périnée et des organes génitaux externes évoquant un lymphangiome microkystique avec de nombreuses vésicules remplies de liquide laiteux rarement décrit (O'Driscoll et al, *Clin Exp Dermatol* 1991) ;
- Erythème nécrolytique migrateur (Baricault et al, *Ann Dermatol Venereol* 2006);
- Hippocratisme digital de mécanisme mal compris (Wiedermann et al, *Wien Med Wochenschr* 2010).

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

### - Particularités de l'enfant

Chez l'enfant, la maladie est habituellement diagnostiquée avant l'âge de 3 ans avec parfois des formes très étendues et létales (Vardy et al, Pediatrics 1975, Munck et al, Arch Pediatr 2002, Wen et al, Dig Dis Sci 2010, Kwon & Kim, Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2021). Les principaux signes cliniques sont comme chez l'adulte, les OMI avec parfois des œdèmes du visage et des mains, associés ou non à une ascite voire un épanchement péricardique, chyleux ou non, de sévérité variable pouvant mettre en jeu le pronostic vital (tamponnade). Des signes digestifs peu spécifiques sont fréquemment rapportés comme une diarrhée, des douleurs abdominales, des nausées ou vomissements. Une altération de l'état général est fréquente avec perte de poids ou absence de prise de poids et retard de croissance. La malabsorption peut entraîner une carence symptomatique en vitamines liposolubles (A, D, E, K), avec des épisodes d'hypocalcémie parfois responsables de convulsion ou d'ostéomalacie (Vardy et al, Pediatrics 1975). Une association avec la maladie cœliaque a été rapportée chez l'enfant (Perisic & Kokai, Arch Dis Child 1992).

## **5. Syndromes associés aux lymphangiectasies intestinales**

Des syndromes impliquant le système lymphatique – faisant évoquer des syndromes de chevauchement entre eux – peuvent s'accompagner de lymphangiectasies intestinales : le syndrome des ongles jaunes (comprenant aussi une atteinte pulmonaire avec toux chronique et fréquemment une dilatation des bronches, un lymphœdème des membres et une sinusite chronique), décrit initialement en 1964 par Samman et White (Samman & White, Br J Dermatol 1964, Vignes & Baran, Orphanet

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

J Rare Dis 2017, Desramé et al, Gastroenterol Clin Biol 2000), le syndrome de Hennekam lié à une mutation du gène *CCBE1* (retard mental, crises convulsives, lymphœdème des membres et de la face, ORPHA:2136) (Hennekam et al, Am J Med Genet 1989), la dysplasie lymphatique généralisée liée à une mutation du gène *PIEZO1* (ORPHA:3202) (Fotiou et al, Nat Commun 2015). Des associations encore plus rares ont été rapportées avec la sclérose tubéreuse de Bourneville (gènes *TSC1*, *TSC2*, ORPHA:805) (Pollack et al, Am J Med Genet A 2015), la neurofibromatose de type I (maladie de von Recklinghausen, gène *NF1*, ORPHA:636) (Calabrese et al, Gastrointest Endosc 2006) et le syndrome CHAPLE (CD55 deficiency with hyperactivation of complement, angiopathic thrombosis, and protein-losing enteropathy, ORPHA:566175) (Ozen et al, N Engl J Med 2017). Le syndrome WILD (Warts, Immunodeficiency, Lymphoedema and anogenital Dysplasia, ORPHA:568056), comprend toujours un lymphœdème multisegmentaire présent avant l'âge d'un an et est associé dans 70% des cas avec une LIP (Mansour et al, J Med Genet 2021).

## 6. Conseils génétiques

Aucun gène n'est à ce jour impliqué dans les PIL et les formes familiales sont rarissimes. Il n'y a donc pas de conseil génétique possible dans les PIL isolés mais une analyse génétique est utile dans les formes syndromiques telles que le syndrome de Hennekam (Hennekam et al, Am J Med Genet 1989).

## 7. Examens complémentaires

Le bilan à réaliser est identique à tous les âges de la vie.

### *Endoscopie œsogastroduodénale (EOGD) avec biopsies duodénales*

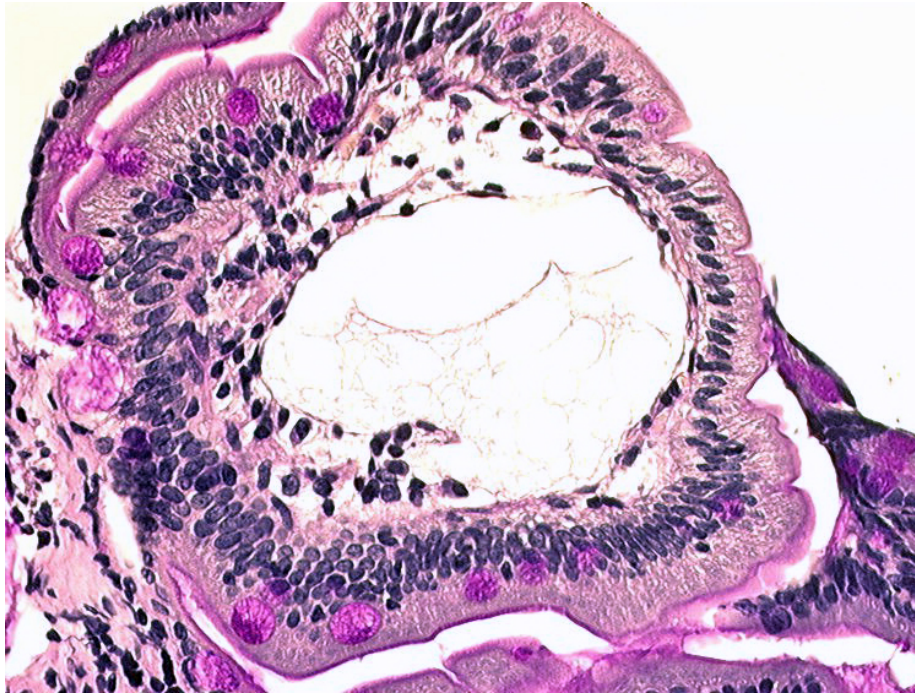
Les lymphangiectasies intestinales sont reconnues lors de l'EOGD. L'aspect macroscopique évocateur correspond à des élévations de couleur jaune/brune (chylomicrons) de densité et de taille variables. Les biopsies duodénales systématiques confirment le diagnostic avec la mise en évidence de dilatations lymphatiques, plus ou moins importantes et diffuses sur l'intestin grêle. Celles-ci contiennent un liquide laiteux, issu de la digestion des lipides alimentaires par les lipases pancréatiques et sont localisées dans la muqueuse et sous-muqueuse (parfois la séreuse, alors non visibles sur les biopsies) sans anomalie cellulaire. Parfois, les anomalies peuvent être minimales, la muqueuse ayant un aspect œdémateux et non lactescent. Dans ces situations, les biopsies peuvent être normales en raison de lésions segmentaires avec des biopsies faites en zones saines, n'éliminant pas le diagnostic de LIP. Il est important, pour voir les dilatations lymphatiques et effectuer des biopsies, de réaliser l'examen en régime normal non carencé en lipides.

Il n'y a pas d'atrophie villositaire, ni de micro-organisme dans les biopsies digestives. Il est important de préciser que l'EOGD et les biopsies peuvent être non contributives si l'atteinte est segmentaire et/ou en aval du duodénum. Il peut ainsi être nécessaire de répéter les endoscopies pour apporter la preuve histologique confirmant le diagnostic. Une charge en lipides avec ingestion de triglycérides à chaîne longue



## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

(beurre ou huile d'olive par exemple) 24-72h avant l'examen endoscopique peut permettre de sensibiliser la détection des LIP (Lee & Kong, Eur J Pediatr 2008).



### *Vidéocapsule endoscopique*

La vidéocapsule endoscopique permet d'évaluer l'étendue des lésions lymphangiectasiques au niveau de l'intestin grêle. Elle reste difficile à faire chez le nourrisson. Elle permet de préciser leur sévérité, leur localisation préférentielle (jéjunum proximal ou iléon distal par exemple) et leur extension (Chamouard et al, Dig Liver Dis 2006, Vignes & Bellanger, Rev Med Interne 2007, Safatle-Ribeiro et al, Dig Dis 2008). Elle permet de faire le diagnostic de LIP si elles sont absentes au niveau du duodénum et donc non vues lors de l'EOGD. Les lymphangiectasies seront identifiées sous la forme de points blanchâtres, millimétriques, plans ou surélevés, parfois coalescents. La charge en lipides (beurre, huile d'olive) peut là aussi sensibiliser le diagnostic de LIP (Lee & Kong, Eur J Pediatr 2008).

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

La vidéocapsule endoscopique est un examen clé pour le diagnostic initial et permet aussi de suivre l'évolution des lésions notamment en cas de dégradation clinique. Dans les situations avec anémie et carence martiale marquées, elle permettra de rechercher la présence rares d'ulcérations muqueuses pouvant être associées aux lymphangiectasies. Enfin, elle permet d'aider au dépistage de lymphome intestinal.



Chez l'enfant, la vidéocapsule endoscopique est aussi réalisable mais nécessite souvent pour les enfants âgés de moins de 6-8 ans qu'elle soit déposée directement dans l'estomac au cours d'une EOGD en raison des difficultés d'ingestion (Rivet et al, Gastrointest Endosc 2006, van der Reijden et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2017). Sa réalisation, lors de l'EOD au diagnostic, peut donc se discuter afin d'évaluer l'étendue des lésions intestinales.

### *Entéroscopie poussée ou à double ballon / biopsies chirurgicales*

L'entéroscopie n'est pas réalisée en première intention. Elle peut être indiquée en cas de zones atypiques (ulcérées par exemple) non accessibles aux endoscopies hautes et basses classiques, afin de réaliser des biopsies pour éliminer un diagnostic différentiel ou une complication, et en premier lieu le lymphome intestinal (Lai et al, J Med Case Rep 2013). Si les zones ciblées ne sont pas atteignables à l'entéroscopie

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

et en cas d'atypie faisant évoquer un diagnostic alternatif, une biopsie intestinale chirurgicale peut être proposée au cas par cas.

Au cas par cas, l'entéroscopie à double ballon peut être aussi réalisée chez l'enfant de plus de 6 ans et peut permettre d'apporter la preuve histologique confirmant le diagnostic de LIP (Lin & Erdman, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010).

### *Biologie*

Des anomalies biologiques indirectes sont évocatrices de LIP, identiques chez l'adulte et l'enfant (Kwon & Kim, Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2021).

- Hypoprotidémie, et notamment hypoalbuminémie constante et parfois très importante ( $< 10$  g/L). L'absence de protéinurie et d'insuffisance hépatique confirme l'origine digestive de la perte protéique. Le contraste entre l'hypoalbuminémie profonde et une préalbumine normale ou modérément diminuée est caractéristique d'une entéropathie exsudative ;
- Hypogammaglobulinémie avec baisse des IgG et principalement des IgG 1,2,4, alors que les IgA et IgM restent sub-normales (Sanges et al, J Clin Immunol 2022) ;
- Lymphopénie fréquente avec diminution du rapport CD4/CD8 ;

La fuite protidique digestive traduisant la gastro-entéropathie exsudative est confirmée par la mesure de la clairance de l' $\alpha$ 1-antitrypsine qui est significativement augmentée (normale  $< 24$  mL/24h chez l'enfant,  $< 15$  chez l'adulte) (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010). L' $\alpha$ 1-antitrypsine est une protéine aux fonctions anti-protéasiques non dégradée ou absorbée au niveau de l'intestin. En cas d'exsudation protéique, la totalité de l' $\alpha$ 1-antitrypsine déversée dans la lumière intestinale se retrouve intacte dans les selles et reflète l'importance de l'exsudation. Cette épreuve nécessite un prélèvement

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

sanguin pour déterminer la concentration plasmatique de l' $\alpha$ 1-antitrypsine et le recueil des selles sur 24 heures pour mesurer le volume total de selles et la concentration fécale d' $\alpha$ 1-antitrypsine fécale (Amiot, Rev Med Interne 2015).

### *Bilan des carences*

Il existe peu de données sur les carences spécifiques chez les patients ayant des LIP mais le risque est considéré comme important, en particulier pour les acides gras essentiels (AGE) et les vitamines liposolubles en raison de la malabsorption et du régime strict hypolipidique prolongé qui peuvent entraîner des conséquences délétères chez l'enfant et son développement (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010, Martinat et al, Nutrients 2021). Une carence en zinc peut être observée dans les très rares cas où il existe des ulcérations associées qui peuvent aussi expliquer les carences martiales.

Le statut en vitamines, oligoéléments et AGE doit être évalué lors du diagnostic puis si besoin en fonction des profils obtenus (au minimum une fois par an chez l'adulte et au minimum tous les 6 mois chez l'enfant). Ce bilan comporte le dosage des vitamines liposolubles (A, E, D) et du TP / Facteur II, VII, IX, X pour la vitamine K, des vitamines hydrosolubles (B9, B12, C), des oligo-éléments (fer, cuivre, zinc plasmatique, sélénium) et une chromatographie des AGE plasmatiques et érythrocytaires. En cas de carence, une supplémentation par voie orale voire intraveineuse est indispensable (cf paragraphe traitement).

### *Autres examens complémentaires*

- Scintigraphie à l'albumine marquée au  $^{99m}$ Technetium

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

C'est un examen peu utilisé en France qui a été remplacé par la clairance de l' $\alpha$ 1-antitrypsine. Il met en évidence une hyperfixation intestinale liée à la perte protidique intraluminaire. Des images obtenues pendant 24 heures sont nécessaires pour détecter les pertes protéiques intermittentes. Sa sensibilité est très bonne et permet de localiser le site de la fuite protidique (Chiu et al, Radiology 2001).

### - Echographie abdominale

L'échographie apporte des données indirectes des LIP l'adulte. Elle peut montrer la dilatation d'une anse digestive, un épaississement régulier et diffus de la paroi intestinale, un épaississement des plis, un œdème mésentérique et parfois une ascite (Maconi et al, Eur J Ultrasound 1998). Chez l'enfant, elle est peu utilisée pour le diagnostic de LIP, et permet plutôt de rechercher une ascite.

### - Scanner abdomino-pelvien ± entéroscanner

C'est un examen de première intention qui permet, avant tout, d'éliminer un obstacle lymphatique ou veineux central. Les images sont analysées après injection de produit de contraste. Elles sont identiques chez l'adulte et l'enfant : il s'agit d'un épaississement pariétal diffus ou parfois nodulaire de la paroi du grêle, dû à l'œdème. Il s'y associe parfois une dilatation digestive réalisant le signe du halo (Fakhri et al, J Comput Assist Tomogr 1985, Malone et al, Pediatr Radiol 2015). Le scanner peut être utile pour reconnaître une atteinte localisée. Un entéroscanner avec ingestion d'un produit permettant la distension de la lumière intestinale (mannitol par voie orale) et ainsi d'examiner finement sa paroi, peut être envisagé en cas de doute sur une lésion

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

focale de la paroi de l'intestin grêle faisant envisager un diagnostic différentiel ou une complication.

### - Lymphoscintigraphie

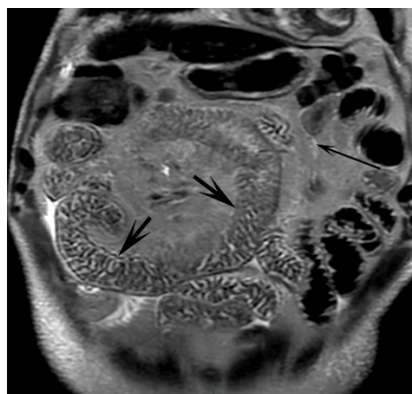
La lymphoscintigraphie est l'examen le plus utile pour explorer le système lymphatique au cours des lymphœdèmes des membres. Le traceur, un colloïde d'albumine marqué au Tc<sup>99m</sup> est injecté en intradermique dans le premier espace interdigital des mains ou des pieds. Ce colloïde, en raison de sa taille, est capté uniquement par les capillaires lymphatiques. L'utilisation de la lymphoscintigraphie dans les LIP n'est pas habituelle mais peut montrer une fixation digestive du traceur chez moins de 50 % des patients ayant un diagnostic histologiquement prouvé (So et al, Nucl Med Commun 2001). La lymphographie directe, utilisant un produit de contraste iodé, le Lipiodol®, n'est plus pratiquée en France mais, dans d'autres pays, elle est encore utilisée, couplée au scanner. Elle permet d'évoquer très fortement le diagnostic de LIP : œdème mésentérique, épaissement de la paroi intestinale, épanchements séreux (ascite, péricardique, pleural), reflux lymphatiques digestifs, lombaires, pleuro-pulmonaires, médiastinaux, absence de flux lymphatique dans le canal thoracique (Sun et al, J Med Imaging Radiat Oncol 2017).

### - Lymphographie par résonance magnétique

C'est une technique sans injection de produit de contraste qui exploite le signal très élevé des liquides se déplaçant lentement par rapport à celui des organes solides. Ainsi, il est tout à fait possible d'analyser le réseau canalaire lymphatique, les ganglions mais aussi des anomalies pariétales notamment au niveau de l'intestin

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

grêle. En cas de lymphangiectasie intestinale, l'IRM montre généralement un épaissement pariétal qui peut intéresser l'ensemble de l'intestin grêle ou prédominer au niveau du jéjunum mais aussi montrer directement des dilatations lymphatiques développées au sein de la sous-muqueuse et de la muqueuse (Liu et al, Lymphology 2008). Il n'est pas très facile de faire la différence entre des lymphangiectasies d'origine primaire (maladie de Waldmann) et secondaire. Le meilleur argument pour des LIP est l'association à d'autres anomalies lymphatiques qui peuvent être observées au niveau du rétropéritoine, de la rate, du thorax ou des membres (Arrivé et al, Eur Radiol 2019). Cette technique est réalisable chez l'enfant (si besoin sous anesthésie) pour apprécier l'atteinte digestive mais aussi une éventuelle maladie plus diffuse (lymphangiectasies pulmonaires et/ou des malformations lymphatiques comme une agénésie du canal thoracique) (Malone et al, Pediatr Radiol 2015, Brownwell et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2022). Elle permet aussi d'apprécier le réseau lymphatique des membres inférieurs en cas de lymphœdème associé avec les formes hypoplasiques, aplasiques ou dysplasiques des vaisseaux lymphatiques (Arrivé et al, Eur Radiol 2019).



Lympho-IRM : épaissement pariétal de l'intestin grêle et par des lymphangiectasies visibles sous la forme de petites logettes en hypersignal (flèches), dilatation du réseau canalaire lymphatique (flèche longue).

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

### - Explorations immunologiques

Les patients atteints de LIP ont des anomalies immunologiques touchant les lignées cellulaires B et T. L'atteinte de la lignée B est caractérisée par une diminution des immunoglobulines (IgG majoritairement, A, M dans une moindre mesure, à la différence des déficits immunitaires communs variables (DICV) avec lymphangiectasies intestinales et entéropathie exsudative) et une réduction de la production d'Ig après stimulations antigéniques *in vitro* par une éventuelle dysfonction de la collaboration des lymphocytes B et T (Heresbach et al, Digestion 1994). Le déficit de l'immunité cellulaire T est caractérisé par une lymphopénie, une augmentation du temps de rejet après allogreffe cutanée et une diminution de réponse proliférative *in vitro* à des stimulants variés (anti-CD3, anti-CD28). De plus, dans le sang périphérique des patients atteints de LIP, il existe un taux extrêmement bas de lymphocytes T CD4<sup>+</sup>, en particulier naïfs, CD45RA<sup>+</sup> CD62L<sup>+</sup> ou CD45RA<sup>+</sup> CCR7<sup>+</sup> alors que les cellules mémoires CD45RO<sup>+</sup> sont modérément diminuées. Les lymphocytes T CD45RA<sup>+</sup> et CD45RO<sup>+</sup> CD8<sup>+</sup> sont aussi modérément diminués, avec une augmentation des marqueurs d'apoptose lymphocytaire (Vignes & Carcelain, Scand J Gastroenterol 2009). Les lymphocytes B sont très modérément diminués (B mémoires switchés). Les anomalies de répartition des lymphocytes T et B peuvent mimer un phénotype de LOCID (Late Onset Combined Immune Deficiency) associant un risque d'infections bactériennes ORL et broncho-pulmonaires (hypogammaglobulinémie, baisse des lymphocytes B et notamment B mémoires switchés), et d'infections opportunistes (baisse des lymphocytes T CD4<sup>+</sup> et notamment des CD4<sup>+</sup> naïfs). Cependant, les LIP ne semblent pas exposer à ce type d'infection (Malphettes et al, Clin Infect Dis 2009, Sanges et al, J Clin Immunol 2022).



PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

- Echographie cardiaque, cathétérisme cardiaque

Ces examens sont utiles pour éliminer des diagnostics différentiels, chez l'adulte comme chez l'enfant, en particulier une cause cardiaque d'entéropathie exsudative. L'échographie cardiaque par voie transthoracique permet de rechercher une péricardite chronique constrictive qui peut aussi nécessiter un cathétérisme cardiaque afin de mesurer les pressions des cavités cardiaques (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010, Amiot, Rev Med Interne 2015).

## **8. Principaux diagnostics différentiels d'une entéropathie exsudative et/ou lymphangiectasies**

Afin de poser le diagnostic de LIP, il est nécessaire d'éliminer les autres diagnostics responsables de lymphangiectasies associées ou non à une gastro-entéropathie exsudative (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010, Amiot, Rev Med Interne 2015).

**Causes des gastro-entéropathies exsudatives associées ou non à des lymphangiectasies**, d'après (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010, Amiot, Rev Med Interne 2015).

	<b>Causes</b>
<b>Gastro-entéropathie exsudative avec lymphangiectasies*</b>	Lymphome intestinal Fistule lymphatico-entérique Maladie de Whipple Maladie de Crohn (lymphangiectasies inconstantes) Sarcoïdose Syndrome de Sjögren Tuberculose intestinale Sclérodermie systémique Fibrose rétropéritonéale après radiothérapie et/ou chimiothérapie Entéropathie liée au VIH Myélome, maladie de Waldenström Amylose Histiocytose Hyperpression veineuse en aval du canal thoracique : péricardite constrictive, thrombose veineuse (cave supérieure, subclavière), opération de Fontan pour traiter les malformations cardiaques
<b>Gastro-entéropathie exsudative sans lymphangiectasies</b>	Maladie de Ménétrier Lupus érythémateux systémique de l'adulte et de l'enfant Maladie de Behçet (télangiectasies possibles) Déficit immunitaire commun variable

\*Les descriptions histologiques ne recherchent et ne mentionnent pas toujours les lymphangiectasies pour certaines pathologies.

## 9. Complications

### *Lymphomes*

La survenue de lymphomes malins non hodgkiniens au cours des LIP, bien que rare, ne semble pas fortuite. Une revue récente de la littérature précise les chiffres : depuis 1961, 14 cas de « lymphomes » ont été rapportés chez des patients adultes suivis pour les LIP (Hu et al, BMC Gastroenterol 2021). Seuls 11 seront discutés ici car correctement documentés. Les lymphangiectasies sont connues depuis 3 à 45 ans selon les cas, au moment du diagnostic de lymphome. Les lymphomes sont toujours de la lignée B, le plus souvent à grandes cellules (agressif) et se trouvent dans le tractus digestif dans 70% des cas. La chimiothérapie a dans 4 cas/11, entraîné une disparition de la gastro-entéropathie exsudative. Parmi les 11 patients analysables, 9/11 sont en rémission et deux sont décédés de complications. Les mécanismes de survenue des lymphomes au cours des LIP sont mal connus. L'un des principaux serait l'existence d'un déficit immunitaire cellulaire primaire, B ou T auxiliaire, associé à un déficit secondaire par la perte d'immunoglobulines et de lymphocytes dans la lymphe digestive (Heresbach et al, Digestion 1994).

### *Infections*

Bien que les patients ayant une LIP aient une hypogammaglobulinémie plus ou moins sévère et une lymphopénie, leur risque d'infections bactériennes ou opportunistes ne semble pas plus important que dans la population générale et que lors de DICV avec entéropathie exsudative (Sanges et al, J Clin Immunol 2022). Cependant dans de très rares cas, l'hypogammaglobulinémie est associée à des infections bactériennes

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

récidivantes (sinusite, pneumopathie à *Klebsiella pneumoniae* parfois d'évolution fatale chez l'enfant) (Chegini & Hershey, Clin Immunol 2010). Un seul cas d'empyème à streptocoque du groupe G et deux autres cryptococcose disséminée (méningite, ostéoarthrite) ont été rapportés (Cole et al, Ann Allergy Asthma Immunol 2007, Naranjo-Saltos, Case Rep Med 2020). Des verrues, liées au virus HPV, disséminées et profuses ont été décrites chez des patients ayant le plus souvent, mais pas toujours un lymphome associé (Lee et al, World J Gastroenterol 2015, Ward et al, Postgrad Med J 1977). Une diarrhée persistante due à *Cryptosporidium* a été rapportée chez deux enfants âgés de 1 et 12 ans ayant une LIP (Dierselhuis et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2007).

### *Autres complications*

#### Transformation gélatineuse de la moelle

C'est une complication rare caractérisée par le remplacement des cellules hématopoïétiques et des adipocytes médullaires par un matériel amorphe extracellulaire composé de mucopolysaccharides acides. Un cas a été rapporté chez un patient ayant une LIP et attribué à la dénutrition secondaire à la malabsorption (Marie et al, Am J Med 1999).

#### Syndrome hémolytique et urémique (SHU)

Plusieurs observations associant une LIP et un SHU récidivant avec hypocomplémentémie ont été rapportées chez des adolescents de 17 et 23 ans (Bogdanović et al, Kalman et al, J Nephrol 2007). Il pourrait s'agir d'un déficit en CD45 inconnu au moment de ces publications.

### Fibrose hépatique

La fibrose hépatique est une complication (ou une association) qui a été confirmée par élastographie et histologie, plus ou moins réversible sous régime sans graisses strict (Milazzo et al, Hepatology 2014, Licinio et al, World J Hepatol 2014).

### Syndrome de malabsorption

Il a été observé chez les sujets âgés, et peut se limiter à une ostéomalacie par carence en vitamine D (Sahli et al, Joint Bone Spine 2008).

## 10. Prise en charge thérapeutiques

Ils comprennent plusieurs objectifs :

- Réduire la perte digestive de lymphe d'origine digestive, riche en triglycérides - le chyle - en réduisant les apports lipidiques à longues chaînes pour restaurer le taux d'albumine et réduire les œdèmes ;
- Apporter les vitamines liposolubles (ADEK) et éviter la carence en AGE ;
- Supplémenter en acides gras (triglycérides) à chaînes moyennes (< 10 atomes de carbone) ;
- Surveiller l'apparition d'éventuelles complications comme un lymphome ;
- Apprécier une éventuelle atteinte des séreuses avec le risque de complications spécifiques pouvant mettre en jeu le pronostic vital (épanchement pleural, péricardique avec tamponnade, ascite) ;
- Chez l'enfant en plus des objectifs précédents : éviter les carences et la dénutrition (retard de croissance).

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

*Régime hypolipidique strict enrichi de triglycérides à chaînes moyennes (TCM)*

(Annexes 5, 6)

Instauré de façon prolongée et parfois définitive, il est la base incontournable de la prise en charge thérapeutique des patients ayant une LIP (Holt, Pediatrics 1964). Cependant, chez l'enfant il est possible d'adopter un régime normal lors au cours de l'évolution. Le régime hypolipidique strict permet de diminuer la formation de chylomicrons, réduisant la pression lymphatique au niveau splanchnique. Il réduit ainsi la dilatation des vaisseaux lymphatiques et la fuite de chyle. L'ajout de TCM dans l'alimentation permet d'assurer un apport lipidique sans passer par la circulation lymphatique splanchnique car ils ne sont pas absorbés via les chylomicrons. Les TCM (dont l'huile de TCM®) sont directement absorbés par le système veineux porte sans passage lymphatique digestif. L'ajout de l'huile de TCM® (au minimum 1 cuillère à soupe d'huile par repas) chez l'adulte permet de se rapprocher d'une alimentation avec un apport normolipidique journalier.

Chez l'enfant, l'utilisation de préparations infantiles diététiques spécifiques (préparations à base de protéines du lait de vache sans lipides mais enrichies en TCM à plus de 50% et en AGE) permettent de couvrir les besoins spécifiques de cette tranche d'âge. Elles peuvent être utilisées le plus longtemps possible même après 3 ans pour aider à la couverture des besoins en AGE et autres macronutriments et micronutriments qui restent difficilement atteignables à cause de l'alimentation hypolipidique (fer notamment). Dès la diversification à partir de 4 mois révolus, les matières grasses de substitution doivent être utilisées (huile de TCM®, Liquigen®, MCTprocal®) afin d'apporter des TCM. Si la consommation de préparation infantile spécifique est insuffisante pour couvrir les besoins en AGE, un apport journalier d'huile

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

végétale (alternance d'huile de colza et d'huile de tournesol) en très faible quantité peut être conseillé en fonction de la tolérance clinique (soit par des huiles végétales classiques soit par des huiles spécifiques (Quintessens). Dans les cas les plus sévères, une supplémentation intraveineuse en AGE et vitamines liposolubles peut être proposée.

Par ailleurs, la carence en protides doit être compensée par une alimentation hyperprotidique (pouvant aller jusqu'à 3 g/kg/jour chez l'adulte). Si les besoins ne peuvent pas être couverts par l'alimentation, l'ajout de compléments alimentaires hyper-protéinés sans lipide est utile. Une bouillie comportant uniquement des protides et des glucides (Protifar® / Maltodextrine) peut aussi permettre un apport calorique et protidique majeur sans intégrer des lipides chez les adultes. La consommation de laitages hyperprotéinés sans lipides type Skyr® peut être proposée chez l'adulte et l'enfant plus grand.

Après quelques semaines de régime bien suivi, les anomalies cliniques (œdèmes) et biologiques (albuminémie, taux de gammaglobulines, nombre de lymphocytes) tendent à se corriger sans toutefois se normaliser, permettant de diminuer le rythme ou d'interrompre les perfusions d'albumine (Alfano et al, Nutrition 2000). Il est important de réévaluer régulièrement le suivi du régime pauvre en graisses - qui est le point central de la prise en charge - en cas d'inefficacité clinique. En cas d'échec avéré des mesures diététiques entreprises, une nutrition entérale et plus rarement parentérale peuvent être proposées (Aoyagi et al, Dig Dis Sci 2005).

Chez l'enfant, cette évaluation régulière (au moins tous les 3 à 6 mois) sous régime sans graisse permet de discuter en cas d'amélioration clinique, un élargissement progressif du régime sous surveillance clinique et biologique afin de couvrir les besoins

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

en AGE qui sont particulièrement élevés chez l'enfant, en particulier en oméga 3, qui sont précurseurs de la dihydroépiandrostérone (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010, Martinat et al, Nutrients 2021).

La surveillance régulière des dosages de vitamines liposolubles et des acides gras essentiels (chromatographie des acides gras essentiels) est indispensable afin de dépister la survenue éventuelle de carences avec le régime sans graisses. Chez tous les enfants, un apport en vitamines ADEK doit être assuré (Uvestérol ADEC deux doses n°1 par jour voire avec ajout de vitamines selon les dosages). En cas d'insuffisance d'apports, une supplémentation par voie intraveineuse peut être indiquée (émulsion lipidique à 20% 2 g/kg/mois avec ajout de vitamines hydrosolubles et liposolubles type Cernevit® ou Vitalip®).

### Tableau de synthèse de la prise en charge nutritionnelle

---

#### Alimentation

- **Régime pauvre en graisses (< 10% apport énergétique total) enrichi en TCM**
  - o Dès la naissance : préparations pour nourrissons à base de protéines du lait de vache, enrichies en TCM et à faible teneur en TCL (Lipistart™ Vitaflo ou Monogen® Nutricia). Ajout de Liquigen® Nutricia possible pour enrichir.
  - o A partir de la diversification, ajout systématique de matières grasses de substitution tout au long de l'enfance (Huile TCM® Nutricia, MTCprocal® Nestlé)
  - o A l'âge adulte : régime sans graisses strict (lait écrémé, viandes et poissons maigres, laitages 0% de matières grasses. Ajout de matières grasses de substitution (Huile TCM® Nutricia)
- **Alimentation hyperprotéinée**
  - o Chez l'enfant : viande/poisson maigres, 2 fois par jour ; consommation suffisante de produits laitiers 0% ou maigres (2 à 3 par jour)
  - o Chez l'adulte : viande/poisson maigres, 1 à 2 fois par jour ; consommation suffisante de produits laitiers 0% ou maigres (2 par jour minimum) type Skyr.



- **Apport en AGE selon l'âge**

- Lait infantile (Lipistart™/Monogen®),
- Ajout d'huiles végétales (ex : huile de colza) : une cuillère à café minimum, à adapter selon la tolérance
- Consommation de poisson gras (une fois par semaine)
- Apport par des gélules d'AGE (adulte ou si enfant capable de l'avaler)

---

**Vitamines liposolubles per os**

- Dès la naissance : Uvestérol ADEC deux doses n° 1 par jour (0,6 ml par jour) soit 6000 UI de vitamine A, 2000 UI de vitamine D, 100 mg de vitamine C, 10 mg de vitamine E.
- Ajout supplémentaire de vitamines liposolubles selon les dosages
  - Vitamine A : Vitamine A 313
  - Vitamine D : 50 000 UI / ampoule chez l'enfant (une ampoule toutes les 6 semaines); 100 000 UI/ampoule chez l'adulte
  - Vitamine E : Toco 500 (500 mg / gélule), Vedrop (50 mg/ml, solution buvable), Ephynal
  - Vitamine K Roche : 10 mg/ ml, ampoule de 1 ml en cas de troubles de l'hémostase par carence en vitamine K

---

**Dans les formes les plus sévères**

Apport de lipides par les émulsions lipidiques type SMOF lipides 20% 2 g/kg/mois en IV avec ajout de vitamines hydrosolubles et liposolubles type Cernevit® ou Vitalip®.

---

*Nutrition entérale et parentérale*

Chez les patients non répondeurs au régime hypolipidique strict et ayant un déficit énergétique avec dénutrition sévère, la nutrition entérale utilisant un produit élémentaire, semi-élémentaire ou polymérique mais toujours hypolipidique peut être nécessaire. Il n'a pas été démontré de différence d'efficacité entre les différents types de nutrition entérale (Aoyagi et al, Dig Dis Sci 2005). Il convient de doser les vitamines et les oligo-éléments, afin de discuter une supplémentation intraveineuse si nécessaire. Le dosage et l'apport intraveineux régulier d'AGE en conséquence est également nécessaire à la prise en charge, en complément de la nutrition entérale.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Dans de très rares cas, il peut être nécessaire de recourir à la nutrition parentérale (Aoyagi et al, Dig Dis Sci 2005). En pratique, les petits nourrissons nécessitent un régime sans graisse strict, ni huile, et de perfusions de lipides/vitamines par voie intraveineuse régulières (mensuelles ou bimensuelles).

### *Octréotide*

Dès 1998, Ballinger et Farthing ont proposé l'octréotide, analogue de la somatostatine, dans le traitement des LIP (Ballinger & Farthing, Eur J Gastroenterol Hepatol 1998). Depuis cette première publication, l'octréotide a été régulièrement utilisé dans cette indication, bien qu'il n'ait pas d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans cette indication, qu'il s'agisse de formes isolées ou associées à un syndrome de Hennekam (100 à 200  $\mu\text{g}$  par injection sous cutanée, deux fois par jour, ou de 20 à 30 mg par mois avec la forme à libération prolongée chez l'adulte,). La posologie d'octréotide varie de 1 à 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  en deux injections SC par jour chez l'adulte et de 15-20  $\mu\text{g}/\text{kg}$ , deux fois par jour chez l'enfant, relayé par la forme à libération prolongée à la même posologie soit 20 à 30 mg toutes les 4 semaines chez l'adulte (Sari et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010, Al Sinani et al, World J Gastroenterol 2012). L'octréotide est toujours utilisé en association avec le régime hypolipidique. Alors qu'il n'existe aucune étude prospective randomisée sur son efficacité, l'utilisation de l'octréotide est associée dans la littérature à une amélioration inconstante et d'importance variable, à la fois clinique, biologique (augmentation de l'albuminémie) et histologique chez l'adulte et l'enfant (Sari et al, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2010, Al Sinani et al, World J Gastroenterol 2012, Altit & Patel, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012). Ses mécanismes d'action sur l'intestin restent inconnus mais plusieurs sont évoqués :

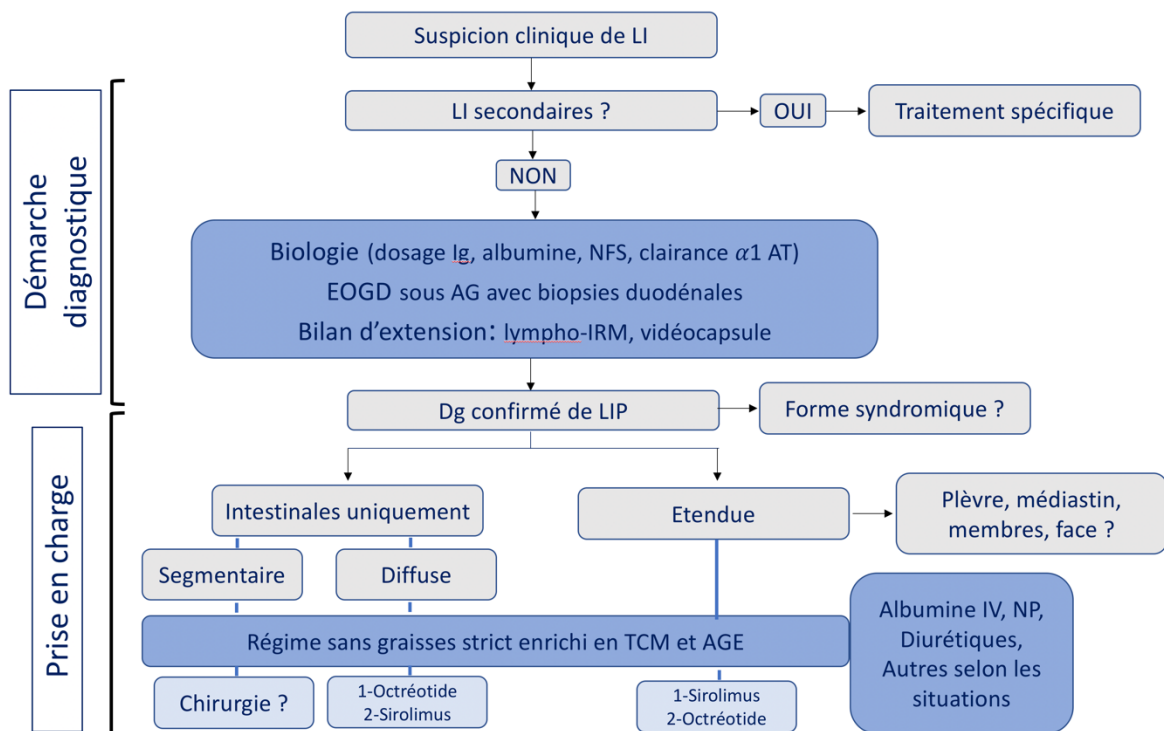
## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

réduction de la libération d'acétylcholine dans les plexus intestinaux (effets sur l'absorption et la motilité), diminution de l'absorption des graisses alimentaires et des triglycérides dans le canal thoracique, réduction du débit sanguin intestinal et de la libération des peptides vaso-actifs liés à l'inflammation microscopique locale (Altit & Patel, J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012).

Chez l'enfant, la stratégie suivante peut être proposée :

- 1) Les causes secondaires sont rares mais doivent être éliminées systématiquement et sont les mêmes que chez l'adulte (voir chapitre 8) ;
- 2) L'étendue de l'atteinte digestive doit être précisée par une imagerie (lympho-IRM et/ou vidéo-capsule endoscopique quand l'âge de l'enfant le permet) ;
- 3) Dans tous les cas, l'objectif principal est de contrôler l'entéropathie exsudative et passe par un régime strict sans lipides et hyperprotéiné voire en cas d'échec un repos digestif strict avec une nutrition parentérale exclusive (Braamskamp et al, Eur J Pediatr 2010) ;
- 4) Dans les cas de rares formes digestives localisées, un traitement chirurgical (résection et/ou embolisation) peut se discuter en seconde intention. En cas de forme digestive diffuse, le recours à des traitements médicamenteux comme l'ocréotide puis le sirolimus peut être indiqué ;
- 5) Enfin en cas de forme systémique (épanchement séreux), le sirolimus peut être indiqué avant l'ocréotide en raison de son action anti-vasculaire. Cette approche selon l'étendue des LIP a été proposée récemment par Kwon et al. après une étude rétrospective de 7 cas et une analyse de la littérature (Kwon et al, BMC Pediatr 2021;21:21).

**Stratégie diagnostique et thérapeutique proposée chez l'enfant**



LI : lymphangiectasies intestinales, NP : nutrition parentérale, Dg : diagnostic, TCM : triglycérides à chaînes moyennes, AGE : acides gras essentiels, IV : intraveineux

*Sirolimus/évérolimus*

Le sirolimus, inhibiteur du récepteur à la rapamycine (mammalian Target Of Rapamycin, mTOR), est utilisé avec une certaine efficacité dans le traitement de malformations vasculaires ayant une composante lymphatique (Hammill et al, *Pediatr Blood Cancer* 2011, Adams et al, *Pediatrics* 2016). Le sirolimus a des propriétés anti-lymphangiogéniques avec altération de la signalisation du facteur de croissance endothélial vasculaire A (VEGFA) et C (VEGFC) dans les cellules endothéliales lymphatiques. Ce sont avec ces mécanismes d'action que le sirolimus serait actif dans les LIP.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Il existe une observation de PIL associé à une sclérose tubéreuse de Bourneville avec mutation du gène *TSC2* chez un enfant de 2 ans, d'évolution favorable avec un traitement par sirolimus augmenté progressivement jusqu'à 0,61 mg/kg et des taux sériques de 10,7 ng/mL (taux de référence : 3.0– 18.0) (Pollack et al, Am J Med Genet A 2015).

La posologie initiale de sirolimus chez l'adulte est de 2 mg par jour, avec des 2 dosages sanguins par semaine au début et un taux plasmatique souhaité compris entre 5 et 15 ng/mL (Ingle et al, Ann Pharmacother 2000, Kwon et al, BMC Pediatr 2021). Chez l'enfant, par analogie avec les malformations vasculaires la posologie d'initiation est de 0,08 à 0,1 mg/kg par jour, idéalement en deux prises, avec le même objectif de taux résiduel que chez l'adulte (Nadal et al, Acta Derm Venereol 2016). Chez l'adulte et l'enfant, les examens nécessaires à la prescription de sirolimus sont identiques :

- avant prescription (NFS, ionogramme sanguin, urée, créatininémie, bilan hépatique, cholestérol total, triglycérides, glycémie, sérologies VIH, hépatites B, C,  $\beta$ -HCG si femme en âge de procréer, IDR tuberculine/Quantiféron®, radiographie de thorax en cas de risque de tuberculose, recherche d'anguillulose par examen parasitologique des selles voire ivermectine si facteur de risque) ;

- lors de la surveillance du traitement (concentration résiduelle de sirolimus tous les 15 jours jusqu'à l'obtention de la zone thérapeutique souhaitée (4 – 15 ng/ml), puis une fois par mois, NFS, ionogramme, urée, créatininémie, bilan hépatique, cholestérol, triglycérides, glycémie).

L'évérolimus, autre inhibiteur de mTOR, de prescription plus anecdotique, a été proposé chez un enfant de 12 ans, débuté à la dose de 1,6 mg/m<sup>2</sup> par jour puis adapté pour obtenir un taux sérique entre 5 et 15 ng/mL, avec une réponse partielle :

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

disparition de la diarrhée, augmentation des gammaglobulines, diminution des perfusions d'albumine (Ozeki et al, Pediatrics 2016).

Cette prise en charge médicamenteuse permet une approche personnalisée originale centrée sur l'extension des lésions mais nécessite d'être validée dans une cohorte plus large.

### *Autres traitements*

Dans la littérature, d'autres traitements ont été proposés, après ou avec le régime hypolipidique et la supplémentation en TCM. Leur efficacité n'a pas été évaluée par des études ayant une méthodologie rigoureuse. Chez les enfants et en particulier les plus jeunes (avant 12 mois), l'utilisation du propranolol par analogie avec son utilisation dans les hémangiomes a été proposée dans quelques situations mais aucune étude à large échelle est disponible (Liviskie et al, J Pediatr Pharmacol Ther 2020, Poralla et al, Pediatrics 2014).

### *Perfusions d'albumine, immunoglobulines, vitaminothérapie, diurétiques, anticoagulants*

- Les perfusions d'albumine sont un traitement symptomatique utile lors des épanchements séreux importants ou d'œdèmes des membres inférieurs invalidants. Ces perfusions sont effectuées à un rythme (toutes les 1-3 semaines) et des posologies variables en fonction des objectifs cliniques (œdèmes, épanchements) et/ou biologiques souhaités. Leur efficacité est très transitoire du fait de la persistance des pertes protidiques digestives.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Chez l'enfant, il est classique de faire une perfusion d'1 g/kg d'albumine 20% sur 2 à 3 h en IV suivie d'une injection de diurétique type furosémide à 0,5–1 mg/kg.

- En cas d'infections bactériennes répétées attribuées à une hypogammaglobulinémie profonde, il est parfois proposé des injections d'immunoglobulines par voie sous-cutanée, éventuellement associées à l'octréotide (Chegini & Hershey, Clin Immunol 2010). Les besoins en Ig sont parfois très importants en raison de la fuite digestive et nécessite donc de réévaluer le bénéfice/risque de la supplémentation. L'existence d'un taux d'IgA normal ou subnormal pourrait être une hypothèse contribuant à limiter le risque infectieux. Chez l'enfant, une supplémentation en Ig peut être proposée en cas d'hypogammaglobulinémie profonde même en l'absence d'infections à répétition.
- Malgré une fréquente hypoalbuminémie, parfois majeure (<15 g/L), le risque thrombotique n'est pas augmenté et les indications de la prescription d'anticoagulant sont identiques à celles de la population générale.

### *Vitamines liposolubles*

Chez l'enfant, la supplémentation en vitamines liposolubles est assurée par l'Uvestérol ADEC® (une dose n°1 par jour voire deux doses n°1) chez le nourrisson. Chez l'enfant plus grand, l'ajout de vitamine A (A 313) et/ou de vitamine E sera nécessaire selon les dosages vitaminiques. Pour la vitamine D, les recommandations actuelles sont de 50 000 UI toutes les 6 semaines et seront adaptées selon les dosages réguliers des taux plasmatiques. En cas d'apports de lipides par voie intraveineuse (émulsions lipidiques), les vitamines liposolubles sont apportées par voie IV grâce des mélanges vitaminiques IV (Vitalipid®, Cernevit®) (Annexe 7).

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Bien qu'il n'y ait pas de saignement (ou exceptionnellement) dans cette maladie, il est parfois utile de traiter une carence martiale (voie orale ou parentérale).

Les diurétiques (furosémide, spironolactone) peuvent parfois être nécessaires dans les œdèmes persistants et invalidants chez l'adulte.

### *Chirurgies*

#### Chirurgie digestive

La chirurgie a une place très réduite dans le traitement des LIP. Elle est envisageable lorsque les lymphangiectasies sont segmentaires et très localisées. Leur résection permet une amélioration majeure des signes cliniques et biologiques. Ainsi, chez l'enfant, les résections intestinales limitées ont aussi été pratiquées pour des formes segmentaires de la maladie ou sur une lésion macroscopique importante (Persic et al, Arch Dis Child 1998, Kim et al, J Pediatr Surg 2009, Kwon, BMC Pediatr 2021). Récemment, l'embolisation lymphatique (pouvant être répétée plusieurs fois) en cas de LIP limitée à un territoire a montré son efficacité chez quelques enfants atteints de LIP et pourrait être proposée en première intention (Kwon Y et al, Yonsei Med J 2021).

#### Chirurgie thoracique

Des épanchements pleuraux récidivants ou volumineux pouvant mettre en le pronostic vital du patient. Lorsqu'ils sont bilatéraux, les épanchements sont généralement la conséquence de l'hypoprotidémie et hypoalbuminémie entraînant une fuite liquidienne depuis les vaisseaux lymphatiques et systémiques devenus plus perméables vers l'interstitium et les cavités pleurales et péricardique. L'altération de la paroi des vaisseaux lymphatiques secondaire aux épanchements pleuraux récidivants a été



## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

évoquée dans les cas associés au syndrome des ongles jaunes (Valdes et al, *Respirology* 2014). Ces épanchements peuvent être chyleux ou non. Le régime diététique, déjà décrit, est la base de la prise en charge afin de réduire la production liquidienne intrapleurale tout en facilitant sa réabsorption essentiellement par la plèvre pariétale. En parallèle de ce régime, une évacuation simple ou par drainage à l'aide d'un drain de petit calibre (16 French environ) doit être faite si l'épanchement est de grand volume. Cette évacuation complète va permettre de redonner à la cavité pleurale (espace entre la plèvre pariétale et la plèvre viscérale réelle « peau » du poumon) sa forme et son volume quasi « virtuel ». Si cela ne survient pas et que la fuite liquidienne persiste, contribuant à la non-correction de l'hypoalbuminémie, un talcage pleural doit être proposé pour faciliter cette symphyse entre les 2 plèvres. Habituellement le talcage est proposé en cas d'épanchement néoplasique invalidant car il permet d'obtenir une symphyse effective dans plus de 80% des cas si la réexpansion pulmonaire est effective (Mummadi et al, *F1000Res* 2014). Il peut être indiqué au cours des LIP car c'est certainement le moyen le plus simple et le plus efficace pour stopper les pertes protidiques. Il est habituellement réalisé sous vidéothoroscopie ce qui permet un saupoudrage du talc sous contrôle de la vue. Il s'agit là d'une procédure simple faite couramment sous anesthésie générale. Chez des patients considérés comme « trop fragiles » le talcage peut être fait sous anesthésie locale soit directement par l'instillation au travers du drain soit sous vidéothoroscopie. Le succès de cette symphyse par talcage sous vidéothoroscopie a été identifié comme sensiblement supérieur à celui obtenu par injection de la suspension par le drain dans la méta-analyse de Dipper et al (Dipper et al, *Cochrane Database Syst Rev* 2020). Cependant 4 essais très homogènes ont

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

conclu à l'équivalence des 2 techniques permettant une symphyse effective dans plus de 80% des cas (Mummadi et al, F1000Res 2014). La pleurectomie pariétale, parfois proposée pour résoudre des pleurésies récidivantes, ne peut certainement pas être proposée de première intention si une malformation des vaisseaux lymphatiques sous la plèvre pariétale est suspectée. En effet, si la pleurectomie peut apparaître radicale pour obtenir une symphyse, elle altère les lymphatiques pariétaux pouvant alors majorer les fuites de lymphes voire de chyle. Dans un contexte de LIP, le talcage doit donc être privilégié si l'indication de symphyse est retenue.

### Traitement du lymphœdème

Le traitement est basé sur les compressions élastiques et les bandages peu élastiques. La prise en charge des lymphœdèmes primaires a fait l'objet d'un précédent PNDS en 2019 ([https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2904795/fr/lymphoedeme-primaire](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2904795/fr/lymphoedeme-primaire)). Schématiquement, le traitement comprend une phase de réduction de volume basée sur les bandages peu élastiques (avec des bandes à allongement court < 100%) puis une phase d'entretien basée sur le port de compressions élastiques. Il s'y associe des soins de peau pour prévenir les érysipèles (HAS 2019), des exercices physiques et éventuellement des drainages lymphatiques manuels mais qui n'ont pas d'effet sur la réduction de volume (Vignes et al, Orphanet J Rare Dis 2021). Les bandages sont recommandés le plus tôt possible et doivent être appris aux parents lors de séances d'éducation thérapeutique avec les kinésithérapeutes. Le port de compression, sur mesure, de classe 3 (20-36 mmHg) est possible dès que l'enfant a acquis la marche. Des tutoriels vidéos réalisés avec les kinésithérapeutes sont disponibles pour l'apprentissage des bandages par les parents.

**Deux phases de la physiothérapie décongestive complète dans le traitement  
des lymphœdèmes (PNDS Lymphœdèmes primaires)**

---

<b>Phase 1 : traitement intensif (réduction du volume)</b>	<b>Phase 2 : traitement d'entretien (maintien du volume)</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Bandages monotypes peu élastiques 24 h/24, de 5 jours à 3 semaines</li><li>▪ Exercices sous bandages</li><li>▪ Drainages lymphatiques manuels</li><li>▪ Soins de peau</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Compression élastique la journée (tous les jours, du matin au soir)</li><li>▪ Bandages monotypes peu élastiques la nuit (3 par semaine)</li><li>▪ Exercices sous bandages</li><li>▪ Drainages lymphatiques manuels si nécessaire</li></ul>

---

## **11. Suivi – évolution**

Le suivi et l'évolution sont nécessaires et globalement similaire chez l'adulte et l'enfant, à vie. Le suivi peut être fait en consultation ou en hôpital de jour à une fréquence à adapter en fonction des cas (au moins 1 fois par an chez l'adulte, tous les 3 à 6 mois chez le jeune enfant). Cette réévaluation multimodale doit être réalisée chez les patients, qu'ils reçoivent ou non une nutrition entérale ou parentérale :

- Examen clinique et nutritionnel médical : appréciation des œdèmes, poids, éléments en faveur d'une complication (infectieuse, néoplasique) ;

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

- Évaluation et consultation par le diététicien analysant le suivi strict du régime et la prise des compléments nutritionnels (AGE, TCM, vitamines liposolubles). Il réitère les conseils diététiques ;
- Dosages biologiques standards (albuminémie, taux de lymphocytes, ionogramme sanguin), dosage et supplémentation des vitamines, des oligo-éléments et des AGE (chromatographie des AGE plasmatiques et dans les membranes érythrocytaires).
- Recherche de complications orientées par l'interrogatoire (perte de poids, fièvre, asthénie...) et l'examen clinique (auscultation, palpation abdominale, aires ganglionnaires...) voire examens complémentaires (échographie, scanner...) : lymphome, épanchement séreux...
- Adaptation du traitement du lymphœdème en fonction du volume et des objectifs du patient (bandages peu élastiques, compressions élastiques).

### *Professionnels impliqués dans la prise en charge thérapeutique*

<b>Spécialiste</b>	<b>Surveillance, dépistage des complications</b>	<b>Fréquence</b>
Médecins <ul style="list-style-type: none"><li>- Gastro-entérologue enfant, adulte</li><li>- Nutritionniste</li><li>- Interniste</li></ul>	Croissance Etat nutritionnel (vitamines liposolubles, albumine) Carences en AGE chez l'enfant Complications Observance	Enfant : 3 à 6 mois Adulte : 1 an
Diététicienne	Apports énergétiques Supplémentation en TCM, AGE, vitamines liposolubles, apports protéiques	Enfant : 3 à 6 mois voire 1 an selon équilibre alimentaire et âge Adulte : 1 à 3 ans selon équilibre alimentaire

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Psychologue	Important retentissement sur la qualité de vie (régime sans graisse, lymphœdème)	A la demande
Pneumologue, cardiologue	Si suspicion de complications : épanchement péricardique, pleural	A la demande
Médecin vasculaire	Suivi d'un lymphœdème	A la demande
Chirurgiens thoraciques/viscéral	Si complications : épanchement pleural, péricardique	A la demande
Infirmières	Education thérapeutique	1 fois, à répéter si nécessaire
Kinésithérapeutes	Traitement du lymphœdème : bandages peu élastiques, éducation thérapeutique	Si nécessaire, réévaluation à distance
Pédicure-podologue	Soins des pieds en cas de lymphœdème	Tous les 6-12 mois
Orthésiste – pharmacien orthopédiste	Fourniture des compressions et matériels de bandages pour le lymphœdème	Tous les 3-6 mois
Assistante sociale	Reconnaissance handicap, aides financières pour les produits peu ou mal pris en charge par l'assurance maladie	A la demande
Médecin scolaire, médecin de la protection maternelle et infantile (PMI)	Mise en place d'un projet d'accueil individualisé (PAI)	A la demande

### 12. Réaliser la transition de la prise en charge dans un service adulte

La transition est le passage de la prise en charge pédiatrique à la prise en charge en milieu adulte Elle doit être évoquée à partir de l'âge de 15 ans et être effective à l'âge

de 20 ans. Cette transition peut passer par des consultations alternées entre service de pédiatrie et service adulte voire des consultations avancées en présence des référents des deux services ou une consultation de transition avec les équipes multiprofessionnelles du Centre de référence. Cette consultation est l'occasion de refaire une évaluation des atteintes et des complications potentielles de la maladie et de ses traitements. Le suivi du régime pauvre en graisses, ainsi que l'adhésion au traitement vitaminiques et aux suppléments en TCM seront discutés lors de cette consultation de transition. Le processus de transition des soins pédiatriques aux soins adultes commence au tout début de l'adolescence et doit conduire à l'appropriation de la maladie et du soin par le patient lui-même. Elle s'intègre dans l'accompagnement de l'adolescent dans son processus d'autonomisation, doit répondre à ses inquiétudes et questionnements et sur l'adaptation de son mode de vie. Il est nécessaire de favoriser la bonne compréhension de la maladie par l'adolescent en utilisant des outils comme la prise de décision médicale partagée et l'ETP spécifiques, sans les parents, pour faciliter l'autonomie de façon progressive.

### **13. Éducation thérapeutique**

L'éducation thérapeutique (ETP) est indispensable tout au long de la vie afin d'expliquer la pathologie et permettre le suivi optimal du régime sans graisses en particulier. Elle doit être réalisée lors d'entretiens individuels avec la diététicienne référente et peut aussi être prodiguée sous forme d'atelier collectif en particulier au cours de l'adolescence afin d'autonomiser au mieux les patients. L'ETP rentre dans le cadre de programmes autorisés par l'ARS, comprend un bilan éducatif partagé ainsi que la réalisation d'ateliers individuels et collectifs pour acquérir des connaissances

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

sur la maladie, sur les traitements et les conseils diététiques. Ces ateliers comprennent l'acquisition de compétences (ex : pourcentage de graisses dans différents aliments usuels) et de savoir-faire (recettes pour utiliser les huiles de TCM®). La dimension du savoir-être doit être abordée en raison du retentissement social important (repas en collectivité). Il peut être nécessaire de prévoir un soutien psychologique à certaines périodes de la vie de l'enfant/adolescent compte-tenu des difficultés rencontrées avec le régime sans graisse strict.

### **14. Grossesses**

Peu de données sont disponibles en ce qui concerne l'impact des LIP chez la femme et le fœtus en cas de LIP. Quelques cas cliniques ont décrit des grossesses normales sans conséquences pour les nouveau-nés en cas de suivi du régime et des traitements (Quemere et al, J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000).

### **15. Rôle des associations de patients**

Il n'y a pas d'association de patients pour les PIL des enfants et des adultes. Cependant, comme beaucoup de patients ont aussi un lymphœdème des membres, les associations de patients pour les lymphœdèmes peuvent informer, au moins en partie, les patients ayant une PIL.

Le rôle de ces associations est :

- Organiser l'information des malades et de leurs proches en publiant des documents et revues d'information, en organisant des réunions d'information, avec la participation des professionnels, partout en France, participant ainsi à leur éducation, à la

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

sensibilisation grand public et à la diffusion de l'information vers les professionnels non spécialistes sur le lymphœdème ;

- Organisation d'ateliers, de journées, ou de séjours, basés sur un programme d'éducation thérapeutique, favorisant l'autogestion du lymphœdème (auto-surveillance) coordonné avec des soignants ;
- Création d'espaces de rencontre et de permanences téléphoniques, leur permettant d'échanger leurs expériences ;
- Action auprès des pouvoirs publics afin d'améliorer la prise en charge des malades et leur qualité de vie ;
- Représentation des malades dans les diverses institutions dédiées à la santé ;
- Stimuler et contribuer au financement de la recherche sur les maladies et les traitements. Il existe plusieurs associations de malades dans le domaine des lymphœdèmes (Annexe 4).

## 16. Conclusion

Les LIP sont des maladies chroniques nécessitant un régime hypolipidique strict prolongé et contraignant, supplémenté en TCM et en vitamines liposolubles. La qualité de vie est souvent altérée par la présence d'œdème et/ou de lymphœdème et l'asthénie fréquente. L'évolution peut être compliquée d'épisodes d'épanchements séreux (pleuraux, péricardiques) ayant un retentissement fonctionnel plus ou moins important et pouvant dans les formes les plus graves comporter un risque vital. La survenue d'un lymphome non hodgkinien est plus rare. Une surveillance clinique multiprofessionnelle et biologique prolongée est nécessaire.



## Annexe 1. 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 Veneréol* 2006 ; 133:693–6.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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.

Boursier V, Vignes S. Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann) révélées par un lymphœdème 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.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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.

Hamill 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.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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](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.

PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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 Investig* 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.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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.

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.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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.

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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.



PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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.

PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

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 lymphœdèmes : 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, Piazzini L, Chilovi F, Mazzoleni G. Digital clubbing in primary intestinal lymphangiectasia: a case report. *Wien Med Wochenschr* 2010;160:431–6.

## Annexe 2 - Réseaux de soins

### Centres de Référence et de Compétence Maladies Rares de la filière FAVA-

**MULTI** : <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 00
- 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

#### Centre de Compétence

- CCMR Bordeaux – Pr Joël Constans
- CCMR Caen – Dr Damien Lanéelle
- CCMR Limoges – Pr Philippe Lacroix
- CCMR Lyon – Pr Laurent Guibaud
- CCMR Nantes – Pr Marc-Antoine Pistorius
- CCMR Rouen – Dr Sébastien Miranda
- CCMR Tours – Pr Loïc Vaillant

### **Annexe 3. Liste des participants**

Ce travail a été coordonné par le Dr Stéphane Vignes, site constitutif du Centre de référence des maladies vasculaires rares (lymphœdème 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 Lymphœdème Rhône-Alpes

Madame Tatiana Voyron, diététicienne

Dr Stéphanie Willot, gastro-entérologue pédiatrique, Tours

#### **Remerciements**

Nous remercions Madame Nathalie Tellouck pour sa relecture attentive.

## **Annexe 4 - Association de patients**

### **Association Vivre Mieux le Lymphœdème (AVML : [www.avml.fr](http://www.avml.fr)) et ses antennes locales**

Hôpital Saint Eloi Service de Médecine Vasculaire 80 Avenue Augustin Fliche, 34295 Montpellier Cedex 5, e-mail : [secretariat\\_avml@yahoo.fr](mailto:secretariat_avml@yahoo.fr)

### **Associations indépendantes partenaires de l'AVML**

AVML 43

AVML 63

Association Lymphœdème Rhône-Alpes (Contact : Mme Nicole Robert, tél : 06 89 94 42 20 e-mail : [lymphoedeme.ra@gmail.com](mailto:lymphoedeme.ra@gmail.com))

Lymph'Arm

AVML Le Havre 76

## **Annexe 5. Fiche sur le régime hypolipidique chez l'enfant : pauvre en acides gras à longue chaîne (TCL) et enrichi en TCM**

Les graisses contenant des TCL sont les plus courantes dans notre alimentation quotidienne. L'observance de ce régime reste moyenne à médiocre s'il existe des difficultés de compréhensions dans un contexte psycho-social précaire, de ce fait un suivi diététique très régulier doit être mis en place. Un suivi psychologique est alors souvent nécessaire si le régime perdure dans le temps (régime très contraignant). Ce régime d'exclusion doit être strict dans les premières années de la maladie puis il peut être élargi progressivement selon la tolérance clinique et biologique de l'enfant.

### **Principes du régime**

- Régime hypolipidique strict : lipides < 10 % AET\* : éducation nutritionnelle
- Enrichi en TCM : assurer la couverture des besoins en lipides
- Alimentation hyperprotéinée
- Couvrir les besoins en acides gras essentiels (AGE, tableau ci-dessous)
- Veiller à couvrir les besoins énergétiques

Besoins en acides gras essentiels en fonction de l'âge

	<b>Acide linoléique</b>	<b>Acide alpha-linolénique</b>	<b>Acide docosahexaénoïque (DHA)</b>
0 – 3 ans	2,7 % AET	0,45 % AET	70 mg/j
3 – 9 ans	4 % AET	1 % AET	125 mg/j
10 – 18 ans	4 % AET	1 % AET	250 mg/j

\*AET : Apport Énergétique Total, source AFSSA 2010

## Plan

1. Produits diététiques spécifiques (en pharmacie hospitalière)
2. Matières grasses du commerce contenant des TCM (non remboursées)
3. Alimentation riche en protéines
4. Tendre à la couverture des besoins acides gras essentiels (AGE)
5. Education nutritionnelle
6. Répartition journalière

### 1. Produits diététiques spécifiques (en pharmacie hospitalière)

Prise en charge par l'Assurance Maladie : protocole de soin pour une demande de prise en charge à 100% ALD 17 (En cochant « maladie métabolique héréditaire »).

- Laites infantiles de substitution (ADDFMS) : préparations en poudre nutritionnellement complètes, à haute teneur en triglycérides à chaîne moyenne (TCM) et à faible teneur en triglycérides à chaîne longue (TCL). Elles conviennent aux nourrissons dès la naissance.
  - o Lipistart™ Vitaflo
  - o Monogen® Nutricia
- A utiliser le plus longtemps possible > 3 ans, permet de couvrir les besoins lipidiques, en AGE et autres macronutriments et micronutriments qui sont difficilement atteignables à cause de l'alimentation hypolipidique.
- Conseils d'utilisation
  - o En biberons ou bouillies (avec des céréales infantiles les plus maigres).
  - o Ajouter des mesures de Lipistart™/Monogen® dans les repas : petits pots/purées/laitages/comptes...
  - o Concentrer à 1 mesure/ 25 ml si diminution des prises au biberon.
  - o Si mauvaise prise : ajouter des céréales infantiles/poudres chocolatées les plus maigres ou du sucre en poudre.

**Valeurs nutritionnelles du Lipistart™ et du Monogen®**

	Lipistart™ Vitaflo	Monogen® Nutricia
Energie (kcal)	70	75
Lipides (g)	3,2	2,2
TCM (%)	74%	85%
Acides gras saturés (g)	2,46	1,9
Acide linoléique (mg)	221	157
Acide alpha linoléique (mg)	35	32
Acide arachidonique (ARA) (mg)	15	11
Acide docosahexaénoïque (mg)	15	11
Vitamine A (µg)	69,9	56,9
Vitamine D (µg)	1,8	2
Vitamine E (mg)	1,5	0,82
Vitamine K (µg)	4,2	3
Fer (mg)	0.87	1.1
Calcium (mg)	60	60
Reconstitution (%)	15	16,8
Osmolarité (mOsm/L)	180	210

**2. Matières grasses de substitution**

Elles sont indispensables pour couvrir les besoins en lipides. Il s'agit exclusivement de TCM sans AGE dans ces produits.



## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

- o Huile TCM® Nutricia (bouteille de 500 ml) : huile à intégrer dans tous les plats salés (midi et soir), peut s'utiliser pour cuisiner (gâteaux...). Eviter la cuisson > 170°C.

Délivrance : pharmacie de ville/hôpital ou prestataire.

- o Liquigen® Nutricia (bouteille de 250 ml) : émulsion blanche (50% de TCM et 50% d'eau), principalement pour enrichir le lait infantile (Lipistart™ ou Monogen®).

Délivrance : rétrocession hospitalière [pas de Liste des produits et Prestations (LPP)].

- o MTCprocal® Nestle (sachet de 16 g, 112 kcal, 10 g de TCM, 2 g de protéines, 3,3 g de glucides) : poudre à incorporer dans les laitages/compotes/lait/préparations salés et sucrés... Peut se chauffer et servir de base de pâtes pour cuisiner des gâteaux, crêpes...

Délivrance : Rétrocession hospitalière (pas de LPP)



### 3. Matières grasses du commerce contenant des TCM (non remboursées)

- Matières grasses « Kansa » (anciennement Cérès)
- Matières grasses de TCM et contenant aussi des TCL apportant des AGE
- Huiles intéressantes pour apporter des lipides et des AGE.

Nom du produit	MCT OIL 100%	MCT OIL 77%	MCT margarine 83% MCT
Forme	Huile	Huile	Margarine
Lipides (g)	91	91	80
TCM (g)	90 (98,9%*)	70 (77%*)	66 (83%*)
AGS (g)	91	74	67
AGMI	/	3	2
AGPI	/	14	11
W6 (g)	/	9,5 (10,4%*)	7,4 (9%*)
W3 (g)	/	4,5 (4,9%*)	3,6 (4,5%*)
Rapport w6/w3	/	2,1	2
Vitamine A (µg)	/	728	800
Vitamine D (µg)	/	2,3	2,5
Vitamine E (mg)	/	22	23

\* % de TCM dans la matière grasse totale

NB : dans le commerce (sur internet), on trouve de nouvelles huiles de TCM notamment commercialisées pour le régime cétogène.

- Huile de coco / graisse de coco : 60% TCM : contenant naturellement des triglycérides à chaînes moyennes, elle est moins conseillée pure car elle contient 25% de TCL mais elle est l'ingrédient de base (avec l'huile de palme) des produits spécifiques riches en TCM. Elle peut être envisagée pour les pays en voie développement n'ayant pas accès aux produits de substitution.

### 3. Alimentation riche en protéines

Une alimentation hyperprotéinée est souvent prescrite pour compenser la fuite de chyle digestive responsable de l'hypoalbuminémie. Une consommation de viande/poisson maigres 2 fois par jour ainsi qu'une consommation suffisante de produits laitiers 0% ou maigres est alors conseillée. Le fromage blanc 0% de matières grasses est alors conseillée contenant plus de protéines que le yaourt. Une prescription de compléments nutritionnels sous forme de jus ne contenant pas de lipide peut être prescrite. Les laitages hyperprotéinés et à 0% de matières grasses vendus en grandes surfaces sont très intéressants pour cette prise en charge, exemples : « Danio, Hipro, Skyr... ».

### 4. Tendre à la couverture des besoins acides gras essentiels (AGE)

Seuls, le lait infantile (Lipistart™/Monogen®), les huiles végétales, le poisson gras ou encore les gélules d'AGE pourront satisfaire les besoins en AGE.

- o Gélules d'acides gras essentiel (AGE). L'ajout d'huile végétale peut être délétère même en faible quantité, des gélules d'acides gras essentiels peuvent être proposées pour couvrir les besoins en AGE dès lors que l'enfant sera capable de les avaler. Ci-dessous quelques exemples de gélules : il est important de calculer le nombre de gélules à conseiller car il n'est pas déterminé pour l'enfant. Attention certaines contiennent de la vitamines D (non présentes ci-dessous). Ces gélules ne sont pas prises en charge par l'assurance maladie ; il convient au médecin nutritionniste et/ou au diététicien de déterminer la marque et la posologie (n'étant pas conçu pour la pédiatrie, il ne faut pas ne pas tenir compte de la notice d'utilisation) : Omacor® 1000 Pierre Fabre, Arkogélules® Oméga 3, Omegabiane DHA, Omegabiane EPA, Solgar Omega 3-6-9, Solgar Oméga-3, Omegabiol® 1000.
- o Huiles végétales. Dès lors que la consommation de lait infantile spécifique devient insuffisante pour couvrir les besoins en AGE (< à 800 ml/h de Lipistart™/Monogen®) : nous recommanderons l'ajout journalier

d'huiles végétales en très faible quantité. On privilégiera l'huile de colza pour sa haute teneur d'acide alpha linoléique et l'huile de tournesol pour sa haute teneur en acide linoléique. L'huile mélangée type « Isio 4 » est également intéressante due à son bon rapport en w6/w3 mais elle reste moins concentrée en ces deux AGE par rapport à l'huile de tournesol et colza. L'huile « Quintesens après 3 ans » est intéressante pour sa teneur en DHA. Néanmoins elle n'est pas utile si l'enfant consomme du poisson gras 1 fois par semaine (ou si l'enfant a une supplémentation en gélule d'AGE).

### Composition des huiles végétales conseillées

Valeurs pour 100 g	W6 (g)	W3 (g)	Rapport w6/w3	DHA (g)	AGS (g)	AGMI (g)	AGPI (g)
Huile de colza	19,6	11	1,8	0	6,5	63	30,5
Huile de tournesol	65,7	0,1	657	0	10,3	19,5	65,7
Huile « Isio 4 »	24,6	5,7	4,3	0	8	62	30
Huile « Quintesens après 3 ans »	16,6	9	1,8	530	11	63,4	25,5

Il conviendra d'ajouter à partir de 1 an (avant si la consommation de lait spécifique est faible), 1 cuillère à café / jour en alternance « huile de colza et l'huile de tournesol » puis d'augmenter progressivement en fonction de l'âge pour essayer de satisfaire les besoins en AGE. Voir les exemples de combinaisons ci-dessous. Le médecin nutritionniste et/ou le diététicien déterminera les quantités.

Exemples de combinaisons possibles pour couvrir besoins en LA, ALA et DHA. Attention pour certaines propositions, ces quantités d'huiles proposées peuvent considérablement augmenter l'apport en lipides. Ces chiffres sont donc calculés pour couvrir les besoins en AGE mais pour la majorité de ces propositions les lipides dépassent 10% de l'AET.

Âges	Exemples
6 mois	850 ml Lipistart™
1 an	1,3 L Lipistart™ <b>OU</b> 500 ml Lipistart™ + 2 g d'huile de tournesol + 2 g d'huile de colza
3 ans	500 ml Lipistart™ + 1 càc d'huile de tournesol + 1 càc d'huile de colza
5 ans	12 g d'huile de colza + 6 g d'huile de tournesol + 60 g poisson gras / semaine <b>OU</b> 5 g d'huile de tournesol + 20 g d'huile de « Quintesens après 3 ans »
8 ans	1 càs d'huile de tournesol + 1 càs d'huile de colza + 1 capsule « Omacor 1000 » <b>OU</b> 100 g poisson gras/semaine + 20 g d'huile de colza + 7 g d'huile de tournesol <b>OU</b> 23 g d'huile de « Quintesens après 3 ans » + 7 g d'huile de tournesol
13 ans	15 g d'huile de colza + 13 g d'huile de tournesol + 1 capsule « Omacor 1000 » <b>OU</b> 1 portion de poisson gras / semaine + 25 g d'huile de colza + 10 g d'huile de tournesol <b>OU</b> 40 g d'huile de « Quintesens après 3 ans » + 6 g d'huile de tournesol
17 ans	20 g d'huile de colza + 13 g d'huile de tournesol + 1 capsule « Omacor 1000 » <b>OU</b> 120 g poisson gras / semaine + 28 g d'huile de colza + 17 g d'huile de tournesol <b>OU</b> 45 g d'huile de « Quintesens après 3 ans » + 6 g d'huile de tournesol

Nb : 1 cuiller à café (càc) = 3 g et 1 cuiller à soupe (càs) = 10 g

## 5. Education thérapeutique nutritionnelle

Elle doit se faire auprès d'un diététicien expérimenté afin d'expliquer au mieux ce régime contraignant étant autant sélectif que restrictif. Pour chaque groupe d'aliments

le patient/les parents devront reconnaître les aliments les plus faible en lipides. Le patient/les parents doivent être formés la lecture des étiquetages alimentaires.

<b>Aliments</b>	<b>Autorisés</b>	<b>Interdits</b>
Lait et produits laitiers	< 1,5 à 2 %lipides	➤ 2% lipides
Viande, poisson, crustacés, coquillages	< 5–7% lipides	➤ 7% lipides
Œufs	Blanc	Jaune
Sucre et produits sucrés	Biscuits et céréales <5 % de lipides	Chocolat, pâte à tartiner au chocolat, barres chocolatées, caramels au lait, bonbons avec beurre ou crème au chocolat ou autre MG, barres céréalières, viennoiseries (pain au lait, brioche ...) biscuits > 5% de lipides

Pour les autres groupes d'aliments ne contenant naturellement pas de lipides : fruits/légumes/produits céréaliers : l'étiquetage doit être étudié dès lors qu'ils sont sous forme de préparations industrielles déjà cuisinées et de produits transformés. La diététicienne remettra une répartition ainsi qu'un récapitulatif détaillé des aliments qui pourront être consommés ou non.

## 6. Répartition journalière pour un enfant > 3 ans

### *Petit déjeuner et gouter*

- Lait écrémé (+ poudre chocolatée sucrée) ou Lipistart™/Monogen®

Ou laitage 0 % ou ≤ 1 g/100 g de matières grasses (yaourt : sucré, aux fruits, aromatisé ou fromage blanc 0 % ou laitages hyperprotéines 0%)

- Céréales ≤ 4 g de matières grasses /100g (type : « Frosties, Miel pops, Choco pops, Rice Krispies, etc... »)

## PNDS – Lymphangiectasies intestinales primitives (maladie de Waldmann)

Ou pain/biscotte avec confiture ou miel

Ou biscuits  $\leq 5$  g de MG / 100 g (type : « Boudoirs, Paille d'Or, Lu Mini roulé etc. »)

- Fruit ou compote ou de jus de fruits

### *Midi et soir*

- $\pm$  (entrée : crudités avec vinaigrette d'huile de TCM® ou soupe)
- Viande/poisson  $\leq 5-6$  g de matières grasses /100 g
- Féculents : pâtes/riz/pommes de terre/semoule/légumineuses...
- $\pm$  légumes cuits  
→ Huile de TCM® pour la cuisson et/ou cru dans le plat de l'enfant
- Dessert : laitage 0 % de matières grasses ou  $\leq 1$  g de matières grasses / 100 g ou 1 verre de lait écrémé
- $\pm$  fruit ou compote
- Pain

Ajout d'huile végétale et /ou de poisson gras pour couvrir les besoins en AGE :

- Huile de colza (riche en oméga 3) : quantité à déterminer en fonction de l'âge
- Huile de tournesol (riche en oméga 6) : quantité à déterminer en fonction de l'âge

Ajout d'un poisson gras / semaine : saumon, maquereau, truite, sardine, hareng...

→ Et/ou capsules d'AGE, type « Omacor 1000 » : 1 capsule / jour

## Annexe 6. Fiche alimentation sans graisse stricte chez l'adulte

### Conseils généraux

- Prenez vos repas dans le calme et à heures régulières.
- Mangez lentement, en mastiquant bien.
- Pesez-vous une fois par semaine : il ne doit pas y avoir de perte de poids.

### Conseils diététiques

#### *Il ne faut pas :*

- Se priver de nourriture et de boisson
- Supprimer au hasard n'importe quel aliment
- Sauter un repas
- Faire un seul repas par jour
- Cumuler deux repas en un seul

#### *Il faut :*

- Faire 3 repas plutôt légers par jour, plus ou moins 2 à 3 collations

### Conseils culinaires

#### *Cuisiner simplement*

Supprimer toutes les graisses visibles avant ou après cuisson

- Les poissons seront grillés, cuits au four sans matières grasses, cuits au four en papillote ou cuits au court bouillon
- Les légumes seront cuits à l'anglaise, à la vapeur, à l'étouffée avec un peu d'eau

#### *Petites astuces diététiques*

##### ☺ **Les ustensiles de cuisine**

Cocotte-minute, poêle anti-adhésive, grill, four, four à micro-ondes

##### ☺ **Les aromates et épices**

Ail, oignon, échalote, cerfeuil, ciboulette, aneth, clou de girofle, laurier, poivre, muscade, paprika, coulis de tomate, ketchup ...etc... selon votre tolérance et goûts personnels

##### ☺ **Les parfums divers**

Café, chicorée, cacao dégraissé, vanille, zeste de fruits (citron, orange, pamplemousse), extraits d'amandes amères, eau de fleur d'oranger

##### ☺ **Les liants de sauces**

A la place de la crème fraîche utiliser le fromage blanc à 0% pour déglacer. Vous pouvez également utiliser des fonds de sauce du commerce (fond de volaille, fond de veau) à diluer avec un peu d'eau ou de lait écrémé selon les préparations.



☉ **Les gélifiants pour remplacer les œufs**

Agar-agar : 1 sachet de 2 g de poudre pour ½ l de liquide

Poudre d'algue aromatisée pour entremets : NATALI

Gélatine végétale : 3 feuilles pour ½ L de liquide

Tapioca, maïzena, arrow root : farine sans gout, à cuisson rapide pour épaissir tout liquide

**Liste des aliments conseillées/déconseillées**

ALIMENTS	CONSEILLES	DECONSEILLES
<b>PRODUITS LAITIERS</b>	Lait écrémé Laits végétaux (riz, châtaignes, sarrasin avec mention « riches en calcium » et ajouter 2 doses de Protifar®) Yaourt au lait écrémé ou partiellement écrémé Fromage blanc de 0% Crème 0% (type Taillefine® au chocolat...) Carré frais Gervais 0%	Lait entier, lait concentré, lait demi-écrémé Yaourt au lait entier (Bulgare, velouté, Bio ...) Fromage blanc > à 20 % ou 40% Crème glacée
<b>VIANDE</b>	Blanc de poulet sans peau	Toutes
<b>ABATS</b>	Aucun	Tous
<b>CHARCUTERIE</b>	Blanc de dinde Viande des grisons Saucisson type Le Galibier à 13% de matière grasse (consommer 25 g max) Filet de bacon 2% (100 g max/jour)	Toutes les autres charcuteries
<b>POISSONS</b>	Poissons frais et surgelés non cuisinés : bar, cabillaud et truite (100 g max/ jour) Brochet, sole, carlet, dorade, églefin, merlan, morue, perche, raie, lieu noir ou jaune, lotte, merlan, morue, raie, calamar, thon albacore au naturel en conserve	Poissons fumés, panés, en conserve à l'huile ou au vin blanc, en sauce, frits Saumon, hareng, maquereau, sardines, thon frais, thon rouge, anguille, flétan, hareng, turbot
<b>PRODUITS DE LA MER</b>	Crevettes roses, moules, noix de St Jacques cuits vapeur, bulots, les huitres non laiteuses, bigorneau, calmar, crabe, homard	Tous les autres crustacés et coquillages
<b>ŒUFS</b>	Blanc d'œuf cuit dur	Jaune d'œuf
	Riz, pâtes, semoule, pomme de terre, quinoa	Pois chiches, soja jaune sec, soja vert entier, topinambour,

<b>PANNETERIE FECULENTS</b>	Céréales : Corn Flakes, Frosties Légumes secs : Maïs en boîte (200 g max/jour), haricots rouges, petit pois en conserves, lentilles corail, lentilles cuites (100 g max/ jour) Pain blanc, tradition, pain de seigle flocon de blé, galettes de riz	Pommes de terre sautées, en ragoût, frites, chips, Raviolis, cannellonis ... Pain aux céréales, pain au maïs, flocon d'avoine, pain de mie, pain viennois, biscottes, farine d'avoine, farine de soja, pop-corn salé, riz complet, muesli
<b>LEGUMES</b>	Tous les légumes verts (selon votre tolérance personnelle) frais, surgelés ou en conserve non cuisinés	Soupe de légumes du commerce si à la crème : crème de champignons, crème d'asperges... germes de soja
<b>FRUITS</b>	Tous les fruits frais, au sirop, en compote sauf châtaignes fraîches consommer 100 g max/jour Fruits secs : abricot, raisin, datte, figes (100 g max/jour)	Fruits oléagineux : noix, noisettes, amandes, noix de cajou, noix de coco, pignon, pistaches, cacahouètes, olives, avocat.
<b>MATIERES GRASSES</b>	Huile TCM à utiliser en vinaigrette, en mayonnaise (1 jaune d'œuf autorisé pour le volume d'huile TCM) Crème fraîche à 5% de matière grasse type Bridelight® (3 cuillères à soupe par jour) Margarine à 15% de matière grasse type Bridelight® (1 noix par jour)	<b>Toutes les graisses cuites ou cruës (huile, beurre,...)</b>
<b>PRODUITS SUCRES</b>	Sucre, confiture, mélasse, miel, cacao poudre chocolatée pour petit-déjeuner, crème de marrons, pâtes de fruits, sorbets (2 boules maximum/jour). Biscuits : Paille d'or, Barquette de Lu aux fruits, Chamonix à l'orange, Pain d'épices Van Damme ou Prosper, boudoir, Casse-Croute (2/j)	Nougat, pâte d'amande. Tous les autres biscuits
<b>BOISSONS</b>	Eau plate, gazeuse, jus de fruits, tisanes, thé et café avec modération	Boissons alcoolisées
<b>AROMATES CONDIMENTS</b>	Herbes aromatiques, épices, vinaigre, cornichon, moutarde, Ketchup	Toutes les graines (sésame, citrouilles, courge, pavot...)

## **Annexe 7. Vitamines liposolubles**

Vitamine A : Vitamine A 313

Vitamine D : Uvedose 100.000 UI / ampoule

Vitamine E : Toco 500 (500 mg / gélule), Vedrop (50 mg/ml, solution buvable)

Vitamine K Roche : 10 mg/ ml, ampoule de 1 ml