



**HAL**  
open science

## Microlymphographie de fluorescence

Thierry Terrone

► **To cite this version:**

Thierry Terrone. Microlymphographie de fluorescence. Médecine humaine et pathologie. 1993.  
dumas-01290179

**HAL Id: dumas-01290179**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01290179>**

Submitted on 22 Mar 2016

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

*L'ensemble*

**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER  
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

ANNEE 1993

N° D'ORDRE 5076

**MICROLYMPHOGRAPHIE DE FLUORESCENCE**

**THESE**

PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

DIPLOME D'ETAT

**TERRONE Thierry  
Né le 26 juin 1961 à ROUEN**

**Thèse soutenue publiquement le 2 juillet à 17H00**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur A. FRANCO, Président de jury  
Monsieur le Professeur M. COMET,  
Monsieur le Professeur P. CARPENTIER  
Madame le Docteur A. FRANCOIS-JOUBERT  
Monsieur E. MICHOU



**UNIVERSITE JOSEPH FOURIER**  
**FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE**

ANNEE 1993

N° D'ORDRE

**MICROLYMPHOGRAPHIE DE FLUORESCENCE**

**THESE**

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE

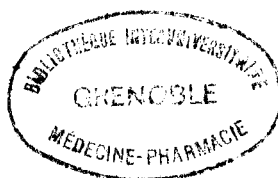
DIPLOME D'ETAT

**TERRONE Thierry**  
Né le 26 juin 1961 à ROUEN

**Thèse soutenue publiquement le 2 juillet à 17H00**

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur A. FRANCO, Président de jury  
Monsieur le Professeur M. COMET,  
Monsieur le Professeur P. CARPENTIER  
Madame le Docteur A. FRANCOIS-JOUBERT  
Monsieur E. MICHOU



## **E R R A T U M**

### **Références bibliographiques**

Les numéros des références dans le texte sont tous augmentés d'une unité.

Exemple : la référence n° 7 du texte correspond à la référence n° 6 dans la notice bibliographique, et ainsi de suite...

# UNIVERSITE JOSEPH FOURIER FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté  
Assesseurs du Doyen

M. le Professeur J. FOURNET  
M. le Professeur J.J. SOTTO  
M. le Professeur J.L. DEBRU  
M. le Professeur A. HADJIAN

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.

AMBLARD	Pierre	Dermato. Vénérologie	HALIMI	Serge	Nutrition
AMBROISE-THOMAS	Pierre	Parasitologie	HOLLARD	Daniel	Hématologie et Transf.
BACHELOT	Yvan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques	HOSTEIN	Jean	Hépto-Gastro-Entérol.
BARGE	Michel	Neurochirurgie	JALBERT	Pierre	Génétique.
BARRET	Luc	Médecine Légale	KOLODIE	Lucien	Hématologie et Transf.
BAUDAIN	Philippe	Radiologie et Imag. Méd.	LEBAS	François	Biophys.et Trait. de l'Image
BEANI	Jean-Claude	Dermatologie	LEBEAU	Jacques	Stomato. et Chir. Maxillo- faciale
BENABID	Alim-Louis	Biophys. et Trait. de l'image	LENOC	Pierre	Bactér. Virol. Hygiène
BENSA	J. Claude	Immunologie	LETOUBLON	Christian	Chirurgie Générale
BERNARD	Pierre	Gynéco et Obstétrique	LEVERVE	Xavier	Thérapeutique
BESSARD	Germain	Pharma. Fondamentale	LUNARDI	Joël	Biochimie et Bio. Molécu.
BLIN	Dominique	Chir. Tho. et Cardio Vascul.	MACHECOURT	Jacques	Cardio. et Mala. Vascu.
BOLLA	Michel	Radiothérapie	MAGNE	Jean-Luc	Chir. Vasculaire
BOST	Michel	Pédiatrie	MAGNIN	Robert	Epidémiologie Economie de la santé et prévention
BOUCHARLAT	Jacques	Psychiatrie Adultes			
BOUCHET	Yves	Anatomie	MALLION	J. Michel	Méd. du Trav. et Risques Prof.
BRAMBILLA	Christian	Pneumologie	MASSOT	Christian	Médecine Interne
CARPENTIER	Patrick	Méd. Interne-Gériatrie	MERLOZ	Philippe	Chir. Ortho. et Traumatol.
CHAMBAZ	Edmond	Biologie Cellulaire	MICOUD	Max	Maladies Infectieuses
CHARACHON	Robert	O.R.L.	MOUILLON	Michel	Ophthalmologie
CHIROSEL	J. Paul	Anatomie	MOUTET	François	Chir. Plast. et Reconst. et Esthétique
CINQUIN	Philippe	Biostatistique et Inf. Méd.			
COLOMB	Maurice	Immunologie	PARAMELLE	Bernard	Pneumologie
COMET	Michel	Biophys. et Trait. de l'image	PASQUIER	Basile	Anat. et Cyto. Patho.
CORDONNIER	Daniel	Néphrologie	PELLAT	Jacques	Neurologie
COULOMB	Max	Radiologie et Imagerie Méd.	PERRET	Jean	Neurologie
CROUZET	Guy	Radiologie et Imagerie Méd.	PHELIP	Xavier	Rhumatologie
DEBRU	Jean-Luc	Médecine Interne	POLLAK	Pierre	Pharm. Neurologie
DE GAUDEMARIS	Régis	Méd. du Trav. et des risques professionnels.	RACINET	Claude	Gynécologie-Obstétrique
DELORMAS	Pierre	Pneumologie	RAMBAUD	Pierre	Pédiatrie
DEMONGEOT	Jacques	Biostatistique et Inf. Méd.	RAMBEAUD	J. Jacques	Urologie
DENIS	Bernard	Cardio. et Malad. Vascu.	REYT	Emile	O.R.L.
DUPRE	Alain	Chirurgie Générale	RAPHAEL	Bernard	Stomato. et Chirurgie Maxillo-faciale
DYON	J. François	Chirurgie Infantile	ROMANET	J. Paul	Ophthalmologie
ETERRADOSSI (Mme)	Jacqueline	Physiologie	SARAGAGLIA	Dominique	Chir. Orthopédique et Traumatologique
FAGRET	Daniel	Bioph et Trait. Image			
FAURE	Claude	Anatomie	SARRAZIN	Roger	Chirurgie Générale
FEUERSTEIN	Claude	Physiologie	SCHAERER	René	Cancérologie
FOURNET	Jacques	Hépto-Gastro-Entéro.	SEIGNEURIN	Daniel	Histo.embryo.cytogénéti..
FRANCO	Alain	Méd. Interne-Gériatrie	SEIGNEURIN	J. Marie	Bactério-Viro - Hygiène.
GAVEND	Michel	Pharma. Fondamentale	SELE	Bernard	Biologie du Développement et de la Reproduction
GIRARDET	Pierre	Anesthé. et Réa. Chir.	SOTTO	J. Jacques	Hématologie et Transfusion
GOULLIER (Mme)	Andrée	Parasitologie	STAHL	J. Paul	Maladies Infectieuses
GUIDICELLI	Henri	Chirurgie Vasculaire	STIEGLITZ	Paul	Anesthési. et Réa. Chir.
GUIGNIER	Michel	Réanimation Médicale	STOEBNER	Pierre	Anatomie et Cytol. Pathol.
HADJIAN	Arthur	Biochimie et biol. Mol.	VIALTEL	Paul	Néphrologie
			VIGNAIS	Pierre	Biochimie
			VROUSOS	Constantin	Radiothérapie

# **REMERCIEMENTS**

**A** ma **Femme**,

**A** nos **Enfants**,



A mes Parents,

**A** Notre Maître et Président de Thèse,

**Monsieur le Professeur A. FRANCO**

En souvenir du bref passage dans votre service, où vous  
exercez avec humanité.

Nous vous remercions de bien vouloir présider ce jury.

**A** Nos Juges,

Monsieur le **Professeur M. COMET**

Vous avez bien voulu vous intéresser à ce travail.  
Trouvez ici le témoignage de notre reconnaissance.

Monsieur le **Professeur P. CARPENTIER**

Vous nous avez donné le sujet de cette thèse.  
Votre gentillesse et vos judicieux conseils nous ont permis  
de mener à bien cette étude.

Madame le **Docteur A. FRANCOIS-JOUBERT**

Votre aide nous a été précieuse.  
Soyez remerciée ici de votre gentillesse.

Monsieur **E. MICHOU**

Votre participation active démontre l'intérêt que vous portez  
à ce travail.  
Nous vous en remercions.

**A Cécile RICHAUD**

Sans vous la tâche eu été ardue.  
Vous connaissez les malades et avez donné un caractère humain à  
ce travail.  
En témoignage d'amitié.

**A Sophie BOUTON**

Nous vous remercions pour l'attention apportée à la réalisation  
dactylographique de cette thèse.

**A L'équipe d'Angiologie du Pavillon Elisée Chatin.**

# **INTRODUCTION**

## INTRODUCTION

L'étude de la microcirculation, jusqu'à ces derniers temps, a surtout porté sur le contingent artériovoineux, le système lymphatique faisant figure de "parent pauvre". Il est vrai que l'étude des capillaires sanguins est plus facile, leur visualisation étant plus aisée.

L'étude des microvaisseaux lymphatiques in vivo est de pratique récente et de réalisation moins commode [7,56].

Parmi les méthodes nouvelles, la microlymphangiographie de fluorescence permet de confirmer le diagnostic clinique de lymphoedème, de porter le diagnostic d'aplasie des capillaires lymphatiques typiques de la maladie de Milroy-Nonne [6], afin de confirmer la microangiopathie lymphatique dans l'insuffisance veineuse chronique [9,8].

Ceci ouvre la voie pour compléter la classification des lymphoedèmes et permettre une meilleure adaptation du traitement selon la pathologie en cause et son niveau d'évolution.

Nous avons réalisé ce travail avec deux objectifs :

1°- Valider la technique, d'abord sur un groupe de sujets sains (étude de faisabilité), puis sur un contingent de 23 malades porteurs de lymphoedèmes primaires ou secondaires, ou d'insuffisance veineuse chronique, afin d'en retrouver les critères.

2°- Proposer un traitement numérique des images obtenues, par un système informatique, afin d'obtenir des paramètres morphométriques quantifiés.

# **ETAT DES CONNAISSANCES**

## ETAT DES CONNAISSANCES

### I. Circulation lymphatique

#### 1. Rappels anatomiques

L'organisation générale de la circulation lymphatique des membres a des caractères qui leur sont propres : à partir d'un riche réseau initial distal, plantaire ou palmaire, s'opacifient deux systèmes du drainage, superficiel et profond. Le système superficiel est prédominant. Les anastomoses entre les deux systèmes, peu nombreuses, fonctionnent sur un membre normal dans le sens de la profondeur vers la superficie [31].

Les collecteurs superficiels, sous-cutanés, nombreux dans les secteurs distaux, gagnent la racine du membre sans relais, ni anastomose.

Leur nombre diminue par fusion progressive dans les secteurs proximaux en même temps que leurs trajets se rapprochent, les amenant à perforer l'aponévrose superficielle en des points électifs : triangle de Scarpa, base de l'aisselle [40].

#### *1.1. Le réseau lymphatique du membre inférieur [40]*

Le système lymphatique comprend des groupes ganglionnaires et des vaisseaux lymphatiques tributaires de ces ganglions.



Selon qu'ils sont pré ou post-ganglionnaires, les collecteurs lymphatiques sont dits afférents ou efférents.

Le réseau initial plantaire est une véritable "semelle lymphatique", homologue de la semelle veineuse de LEJARS. Les collecteurs profonds et superficiels sont alimentés par ce réseau que la marche exprime.

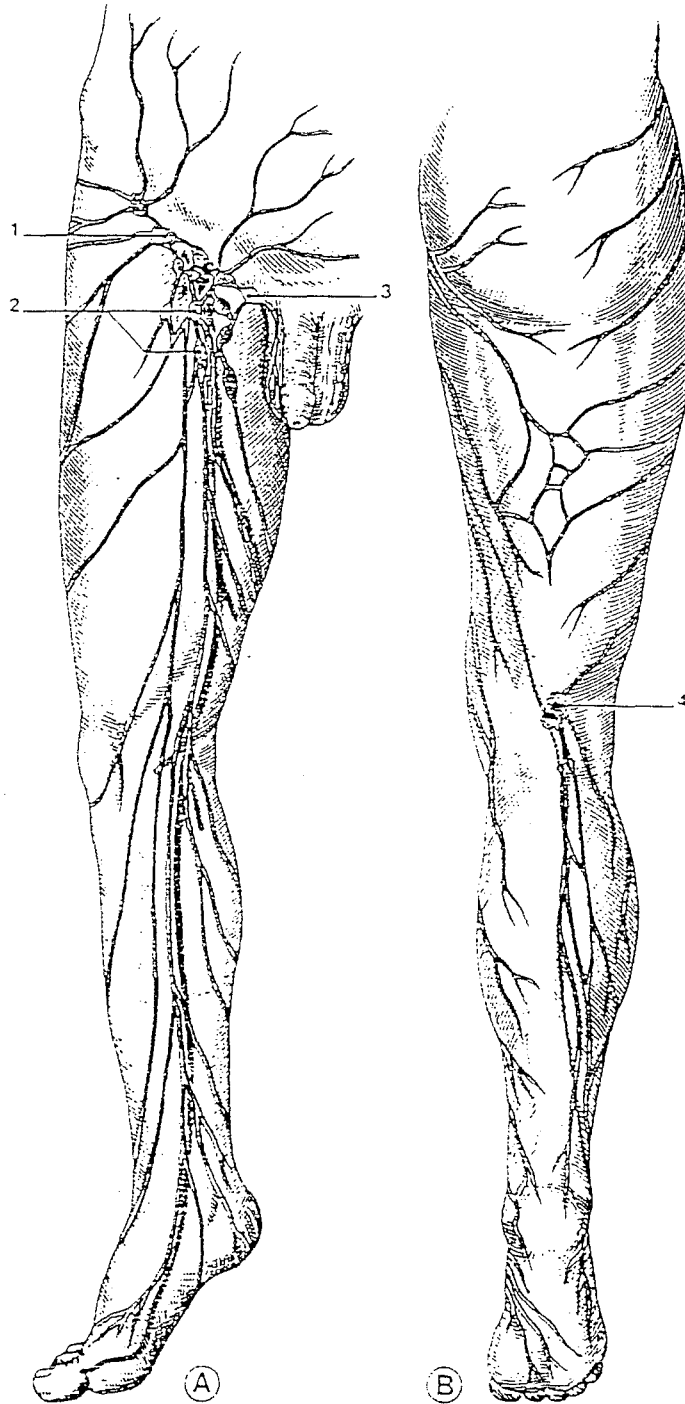
Les collecteurs profonds de la loge antérieure de la jambe sont grêles, les postérieurs, plus développés, présentent au tiers supérieur de la jambe plusieurs petits noeuds interrupteurs. Tous aboutissent au lymphocentre poplité, drainé à la cuisse par de gros collecteurs qui entourent la veine fémorale.

Les réseaux superficiels drainent le réseau cutané du membre inférieur et le périoste, dans les régions où celui-ci est seulement recouvert par les téguments. A la jambe, les collecteurs montent indifféremment sur toute l'étendue de la face antérieure de cette dernière : ils ne se rabattent à la face postéro-interne du condyle interne du genou qu'au niveau de celui-ci, constituant là le début d'une véritable écharpe lymphatique parallèle au trajet de la veine grande saphène.

Deux collecteurs encadrent celle-ci, les autres cheminent plus superficiellement dans la graisse. Ils s'abouchent tous aux noeuds inguinaux (Fig. 1).

Figure 1.

Les vaisseaux lymphatiques du membre inférieur  
(d'après KAMINA)



Vaisseaux lymphatiques du membre inférieur

A - vue antéro-médiale

B - vue postérieure

1 - nœuds inguinaux superficiels supéro-latéraux

2 - nœuds inguinaux superficiels inférieurs

3 - nœuds inguinaux superficiels supéro-médiaux

4 - nœuds poplités superficiels



## *1.2. Le réseau lymphatique du tronc*

Les ganglions inguinaux superficiels se continuent par des groupes de ganglions lymphatiques se plaçant le long des artères iliaques externe et interne et de l'aorte. Ils reçoivent la lymphe des organes pelviens et des organes intra et retro-péritonéaux.

Les ganglions coeliaques situés autour du tronc coeliaque représentent un relais important qui draine le foie, la vésicule biliaire, l'estomac, la rate, le duodénum et le pancréas.

La lymphe de l'ensemble de la cavité abdominale empreinte des vaisseaux lymphatiques de gros diamètre, les troncs lymphatiques intestinaux et lombaires, pour arriver à la citerne de PECQUET, d'importance variable. Celle-ci se dispose à la hauteur de l'orifice aortique du diaphragme entre l'aorte et la colonne vertébrale. Elle donne naissance au canal thoracique, c'est le cas d'une origine basse de celui-ci, face à L1-L2, intra-abdominale.

L'origine du canal thoracique peut être intra-thoracique. La citerne de PECQUET n'est alors pas individualisée.

Le canal thoracique monte en avant de la colonne vertébrale, passe en arrière de l'aorte vers la gauche et se jette obliquement vers le bas et la gauche dans l'angle veineux gauche (sous-clavière, jugulaire interne). Pendant son trajet il reçoit les vaisseaux lymphatiques intercostaux.

L'extrémité du canal thoracique peut être de forme ampoulaire.

Le canal thoracique présente des configurations anatomiques variables, tant dans son origine que dans son trajet.

1.3. *Le réseau lymphatique du membre supérieur*

Figure 2.

**Les Vaisseaux lymphatiques du membre supérieur**  
(d'après KAMINA)

Vaisseaux lymphatiques du membre supérieur

*A - vue antéro-médiale*

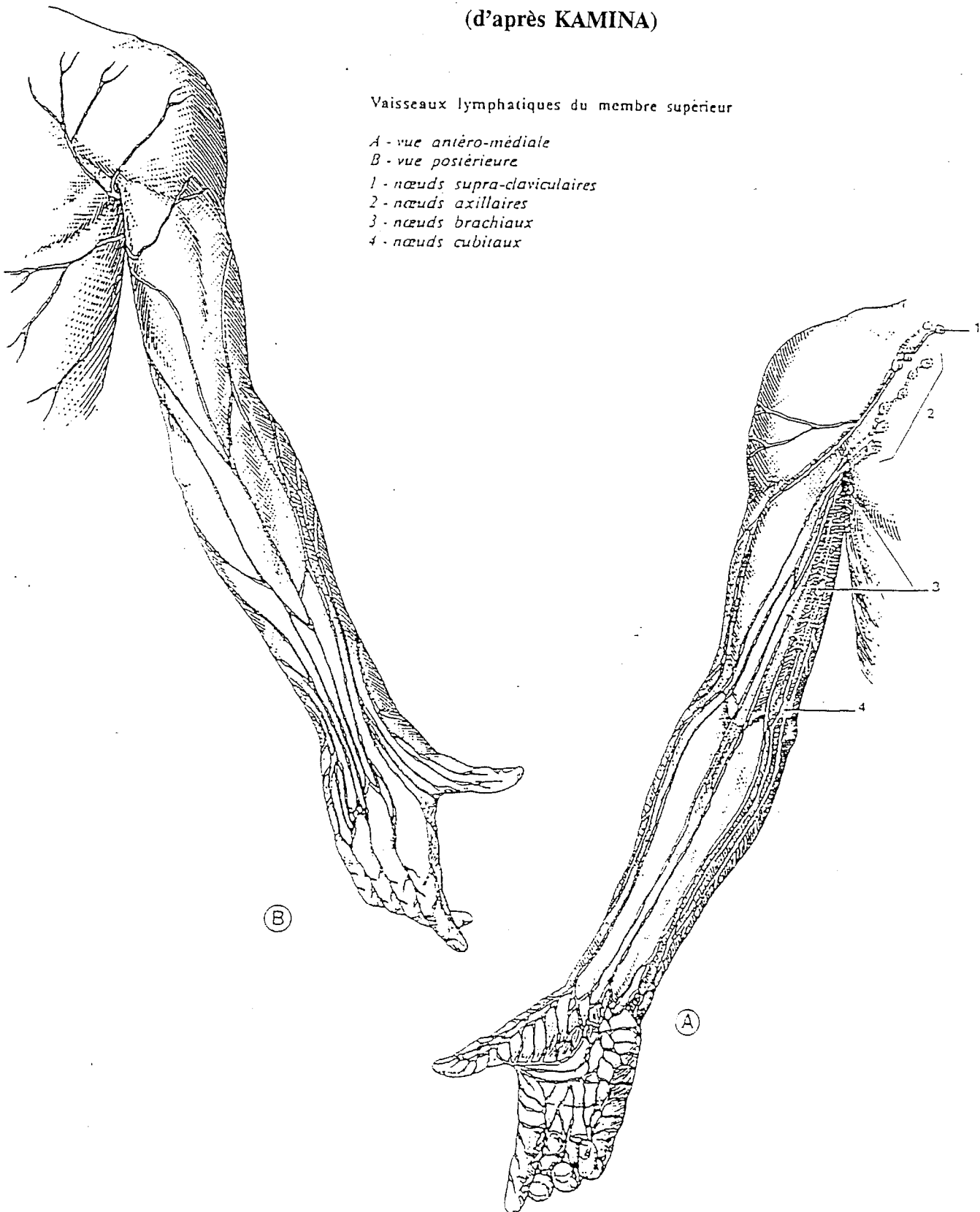
*B - vue postérieure*

*1 - nœuds supra-claviculaires*

*2 - nœuds axillaires*

*3 - nœuds brachiaux*

*4 - nœuds cubitiaux*



Le réseau superficiel est constitué d'une dizaine de collecteurs à la face antérieure de l'avant-bras qu'ils ont rejointe après leur émergence à la face dorsale de la main.

Ils fusionnent vers la région du coude en 3 à 5 collecteurs diminuant au niveau de la face antérieure du bras.

Au niveau de l'aisselle, ils plongent vers la base de celle-ci, les plus externes par un trajet presque transversal, traversant l'aponévrose chacun par un orifice propre. Leur abouchement, variable, se fait dans différents noeuds du triangle inférieur de l'aisselle.

Les mêmes ganglions reçoivent les collecteurs venus de la glande mammaire.

## **2. Morphologie**

### *2.1. Embryologie*

Il existe plusieurs théories sur la formation des lymphatiques [50,22].

A partir de la 7ème semaine de vie embryonnaire, se développe la voie lymphatique issue de territoires mésoblastiques, au stade de la différenciation en artères et veines [63].

#### **Première théorie : RANVIER (1895) et HOYER (1922)**

Les lymphatiques sont des veines remaniées, leur endothélium provient de l'endothélium veineux. Il s'agirait donc d'un bourgeonnement veineux.

#### **Deuxième théorie : VON RECKLINGHAUSEN (1922) et OTTAVIANI (1955)**

La voie lymphatique résulte du remaniement de structure du tissu conjonctif et de l'organisation des fentes et des lacunes en canalicules endothélialisées.

Cette théorie prime aujourd'hui.

## 2.2. Structure [17,25,36]

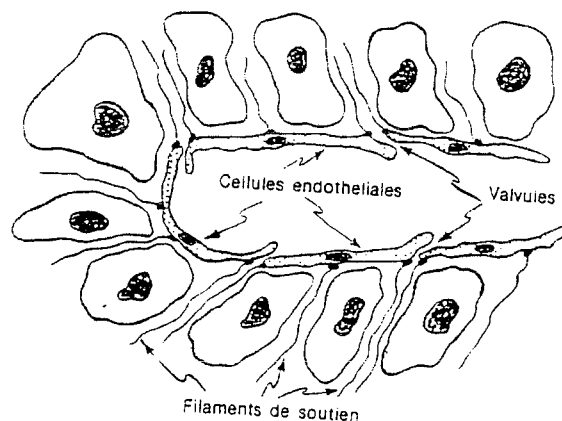
Le lymphatique semble naître littéralement de l'interstitium.

### A. Les lymphatiques initiaux

Les cellules endothéliales des capillaires lymphatiques sont reliées par des fibres de soutien aux tissus conjonctifs intercellulaires environnant. Par contre, il n'y a pas de connexion entre deux cellules endothéliales adjacentes ; leurs bords se chevauchent librement de façon à former une sorte de valve qui s'ouvre vers l'intérieur du capillaire, ce qui permet le passage unidirectionnel de fluides et de particules de l'interstitium vers la lumière capillaire.

**Figure 3.**

**Structure particulière des capillaires lymphatiques permettant le passage des substances de haut poids moléculaire dans la lymphe**  
(d'après GUYTON)



Au niveau du derme superficiel, les capillaires lymphatiques sont organisés en un réseau maillé comparable à un filet.

### B. Les pré-collecteurs ou canaux post-capillaires

Ils drainent les lymphatiques initiaux. C'est une structure parallèle aux capillaires, organisée en segments valvulés : ces unités contractiles autonomes sont appelées "lymphangions" (MISLIN, 1961).

### C. Les valvules lymphatiques

Elles sont comparables aux valvules du système veineux mais sont en nombre beaucoup plus élevé. Pour les vaisseaux lymphatiques de gros diamètre, on trouve pratiquement une valve chaque millimètre.

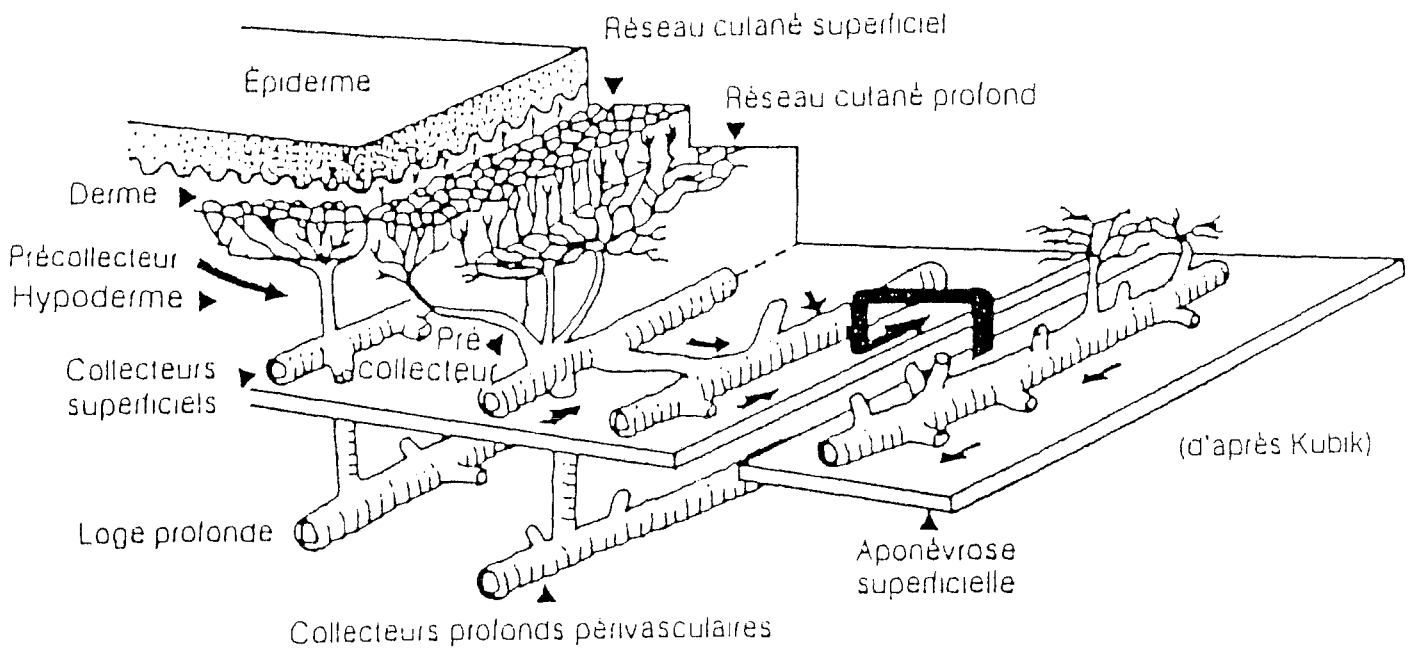
Elles sont constituées de cellules endothéliales provenant de deux héli-vaisseaux, en continuité avec l'intima des vaisseaux lymphatiques.

Elles se projettent dans la direction du courant, n'autorisant à la lymphe qu'un mouvement indirectionnel.

2.3 Organisation du réseau lymphatique intra-dermique

Figure 4.

Schéma d'après KUBIK (45)





### 3. Physiologie

Le système lymphatique représente une voie accessoire par laquelle les fluides peuvent passer de l'interstitium vers le système vasculaire sanguin (environ 10 % des fluides filtrés à travers la paroi capillaire sanguine). Mais surtout, les lymphatiques peuvent transporter des protéines et macromolécules qui ne peuvent être directement réabsorbées dans les capillaires sanguins (17,37,69).

Ceci est une fonction absolument essentielle sans laquelle nous ne pourrions survivre plus de 24 heures. En effet, à l'état normal, chaque jour, à peu près 50 % du pool total des protéines plasmatiques traverse la paroi des capillaires (21,71). Tous les tissus de l'organisme, à très peu d'exception (en particulier le système nerveux central), sont drainés des fluides en excès par le système lymphatique.

#### 3.1 *Filtration capillaire. Facteur de variation du flux lymphatique. Genèse de l'oedème.*

Le système capillaire sanguin relie le réseau artériel au réseau veineux. A ce niveau, s'effectuent les échanges entre le sang et les organes de nutriments et de fluides.

Ainsi que STARLING le démontrait dès 1894, les échanges de fluides à travers la paroi capillaire sont déterminés par la pression hydrostatique, la pression tissulaire et la pression oncotique des protéines plasmatiques et interstitielles.

De façon continue, du fluide sort du capillaire vers le liquide interstitiel et un volume à peine inférieur revient du liquide interstitiel vers le capillaire, la différence des flux étant égale au flux lymphatique (quand le volume du liquide interstitiel est stable).

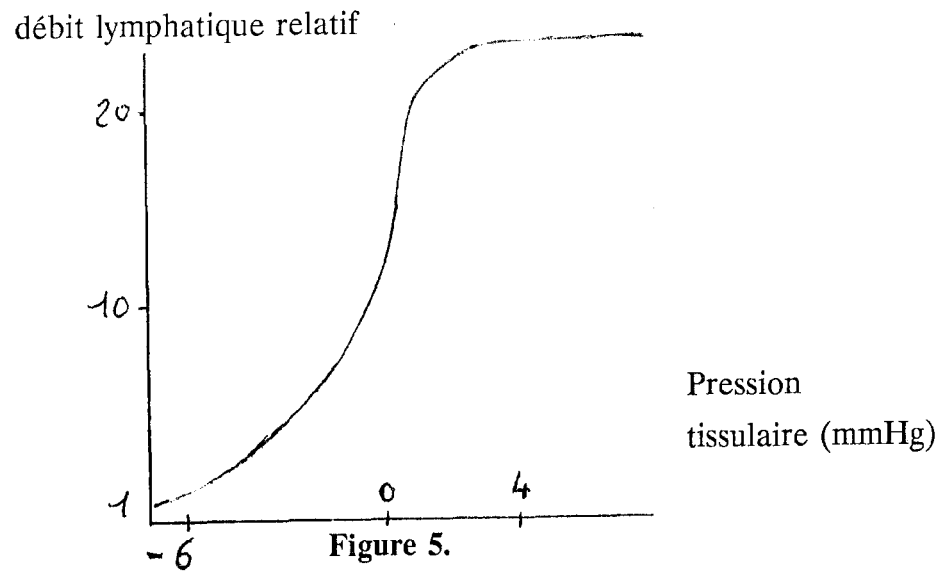
On peut écrire :

$$F = C [(P_C - P_I) - \sigma (P_{OC} - P_{OI})]$$

- F : Ultrafiltrat net  
 C : Coefficient de filtration capillaire  
 $P_C$  : Pression capillaire  
 $P_I$  : Pression tissulaire  
 $\sigma$  : Coefficient de résorption osmotique des protéines plasmatiques  
 $P_{OC}$  : Pression osmotique plasmatique  
 $P_{OI}$  : Pression osmotique du tissu interstitiel

Dans les conditions physiologique F est surtout fonction des variations de  $P_C$ .  
 Quand  $P_C$  augmente, deux mécanismes empêchent normalement la formation d'un oedème : l'augmentation de la pression tissulaire et l'augmentation du débit lymphatique [20].

Les deux sont liés [37] :



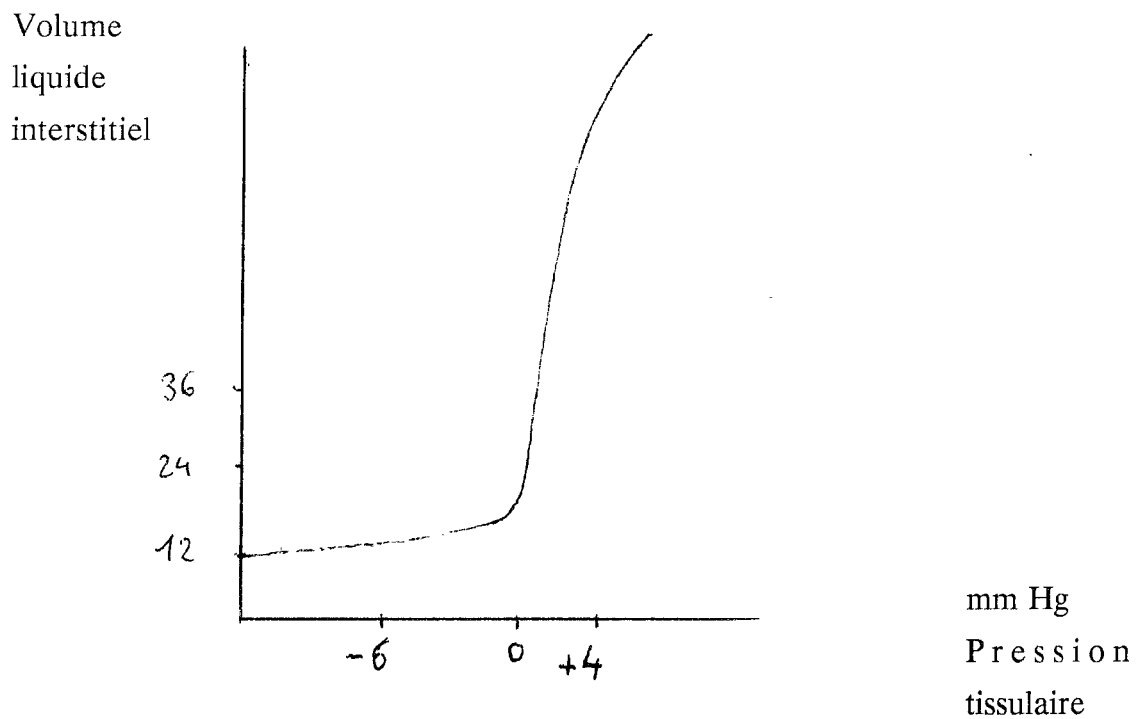
**Relation entre la pression des liquides interstitiels et le débit lymphatique :**  
**Le débit lymphatique atteint son maximum lorsque la pression tissulaire**  
**dépasse un peu la pression atmosphérique**  
 (d'après GUYTON)

La pression tissulaire augmente vite pour de faibles variations de volume du liquide interstitiel, la compliance tissulaire étant faible.

La pression tissulaire est liée aux variations de volume de liquide interstitiel par la relation suivante :

**Figure 6.**

**Courbe pression-volume des liquides interstitiels**  
(d'après GUYTON)



A l'état basal  $P_I$  : - 6 mm Hg

Le débit lymphatique, normalement faible (de l'ordre de 12 l/24 h), augmente jusqu'à 20 fois lorsque  $P_I$  passe de -6 à 0 mm Hg. Au delà, le flux lymphatique plafonne même si  $P_I$  augmente.

Dès que la pression tissulaire se positive, le volume augmente brusquement. Autrement dit, l'oedème apparaît dès que la pression tissulaire devient positive.

Tout ce qui tend à augmenter la pression des liquides interstitiels (en particulier l'élévation de la pression capillaire, la diminution de la pression osmotique plasmatique, l'augmentation de la concentration protéique interstitielle, l'augmentation de la perméabilité capillaire), entraîne une augmentation du flux lymphatique et, passé le seuil de la pression atmosphérique, génère l'oedème.

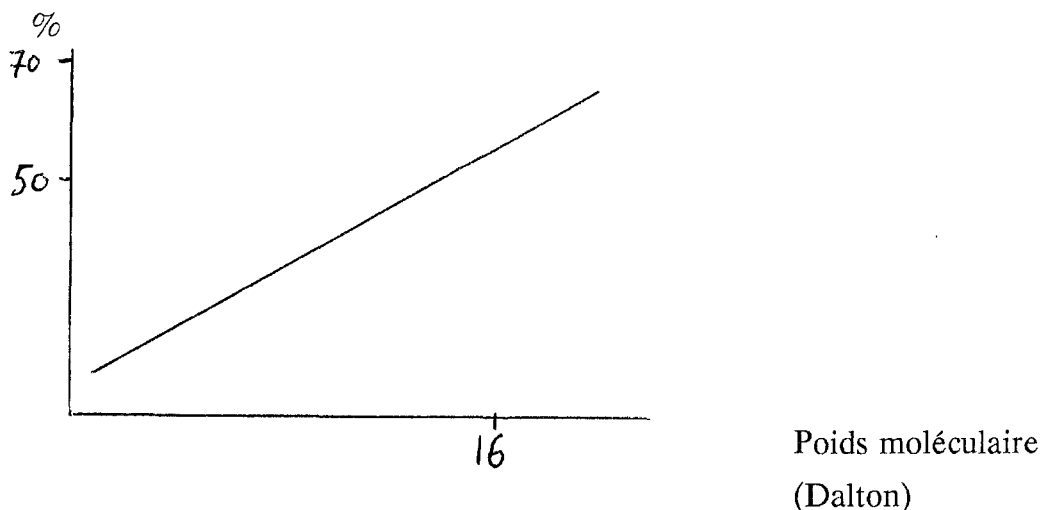
D'autre part, le flux lymphatique est fonction de la propre activité de pompage du système lymphatique lui-même : activité de la pompe capillaire lymphatique due à sa structure valvulée, et à son organisation en segments autonomes contractiles.

### 3.2 *Relation entre le poids moléculaire d'une substance et son absorption par le lymphatique. Conséquences.*

Il est démontré de façon expérimentale (68), qu'il existe une relation linéaire entre le poids moléculaire d'une substance administrée par voie sous-cutanée et son absorption par le système lymphatique : plus le poids moléculaire est élevé, plus l'absorption est grande :

Figure 7.

**Relation entre poids moléculaire d'une substance et pourcentage retrouvé dans la lymphe, après administration sous-cutanée**  
(d'après SUPERSAXO)



Ainsi, les molécules de plus de 16 000 daltons sont principalement réabsorbées par voie lymphatique.

Ceci est utilisé pour l'étude du système lymphatique, par les méthodes dites de lymphographie indirecte.

Elles consistent à étudier le suivi de substances de haut poids moléculaire marquées (en général il s'agit de colloïdes, parfois de Dextran), après leur administration sous-cutanée.

## **II. Troubles de la circulation lymphatique**

### **1. Oedème**

#### *1.1. Définition*

L'oedème est l'expression clinique d'une accumulation anormale du liquide dans le secteur interstitiel ; on parle d'infiltration oedémateuse [13,28].

#### *1.2. Aperçu morphologique et évolutif*

Les aspects microscopiques et macroscopiques de l'oedème sont variés ; ils dépendent de la structure et de la localisation des tissus ou organes intéressés, de caractère pur ou non de l'oedème (association à un tableau lésionnel complexe : troubles circulatoires, dystrophies, tumeurs...).

Quelques caractères sont constants :

#### **- Aspects microscopiques :**

Le liquide d'oedème forme des nappes ou coulées dissociant les cellules.

#### **- Biochimie :**

On distingue les exudats riches en protéines et colloïdes (densité : 1018-1020), des transudats pauvres en protéines (densité < 1015).

La distinction entre oedème riche en protéines et pauvre en protéines est importante pour les conséquences de l'oedème : les oedèmes chroniques riches en protéines ont pour conséquence une prolifération du tissu conjonctif évoluant vers la fibrose, ce qui n'est pas le cas des oedèmes pauvres en protéines [29].

**- Evolution :**

Certains sont labiles (ex : oedème de Quincke), d'autres sont stables.

Au long cours se produit une fibrose des tissus atteints qui provoque induration-épaississement d'où, par encombrement et déformation, des perturbations fonctionnelles : hypoxie - troubles des échanges.

*1.3. Aperçu physiopathologique*

L'apparition d'un oedème traduit un déséquilibre entre les entrées et les sorties au niveau tissulaire.

On l'a vu, ces échanges sont surtout régis par la deuxième loi de STARLING. Tout ce qui tend au déséquilibre des échanges selon cette loi (pressions) ainsi que les altérations des différents systèmes vasculaires (artériels, veineux, lymphatiques) concourent à créer l'oedème.

On distingue ainsi

**A. Des oedèmes généralisés**

**- Oedème cardiaque**

Conséquence de l'insuffisance cardiaque, il relève de l'augmentation de la pression hydrostatique, associée souvent à une atteinte de l'endothélium par hypoxie.

**- Oedème rénal**

Par une baisse de la pression osmotique plasmatique et/ou une augmentation de la pression osmotique interstitielle (rétention sodée).

**- Oedème hépatique**

Par une baisse de la pression osmotique du plasma et une augmentation de la pression hydrostatique plasmatique de certains territoires (Veine Cave Inférieure).

## B. Des oedèmes régionaux et locaux

- **Oedème par modification de la perméabilité capillaire** (inflammation, oedème cyclique idiopathique) [46].

### - Oedèmes veineux

Par obstacle à la circulation de retour d'où augmentation de la pression hydrostatique.

### - Oedème lymphatique ou lymphoedème

Exprime un obstacle à la circulation de la lymphe. Les facteurs pathogéniques en sont divers. Il existe deux cadres pathogéniques aux troubles de la circulation lymphatique :

- . par insuffisance mécanique avec baisse du débit lymphatique,
- . par insuffisance fonctionnelle

\* Les oedèmes par insuffisance mécanique avec diminution du débit lymphatique se rencontrent lors de :

- Pathologie du tissu interstitiel
- Pathologie du capillaire lymphatique
- Hypo/hyperplasie
- Maladies lymphatiques avec ou sans obstruction
- Insuffisance valvulaire des collecteurs (congénital ou acquis)
- Lympho-adénite chronique
- Insuffisance gravitationnelle (chyloedème)
- Iatrogène

\* Les oedèmes par insuffisance fonctionnelle résultent de :

- Insuffisance de propulsion extra-capillaire (muscles)
- Insuffisance murale
- Insuffisance motrice
- Lymphangiospasme
- Lymphangioparalysie (coup de soleil, entorse tibio-tarsienne)



Une autre classification physiopathologique peut être proposée [29] :

**a. Système lymphatique sain (anatomie + fonctionnel) mais surchargé : *Insuffisance dynamique (avec débit maximum)***

Toute augmentation supplémentaire de la pression tissulaire provoque l'oedème car le débit lymphatique ne peut plus augmenter. C'est le cas des oedèmes par :

- Augmentation de la pression hydrostatique (thrombose veineuse profonde (T.V.P.), compression veineuse, insuffisance cardiaque)
- Diminution de la pression osmotique plasmatique (oedème rénal, fuites protéiques)
- Augmentation de la perméabilité capillaire (oedème inflammatoire, anaphylaxie...). L'oedème est alors riche en protéines)

**b. Système lymphatique malade avec diminution de la capacité de transport, la charge lymphatique est normale : *Insuffisance mécanique (avec débit diminué)***

L'oedème est riche en protéines obligatoirement. L'étiologie la plus fréquente dans le monde est l'obstruction par filariose.

**c. Système lymphatique malade et surchargé : *Insuffisance de la fonction soupape de sécurité (avec débit augmenté)***

L'oedème est riche en protéines. L'exemple en est l'insuffisance veineuse chronique (IVC) qui évolue en trois stades [63] :

- Initialement le débit lymphatique augmente (fonction soupape de sécurité). Cliniquement il n'y a pas d'oedème. Ensuite, la surcharge du réseau lymphatique se décompense : stade de l'insuffisance phlébo-lympho-dynamique. Cliniquement, apparaît l'oedème en deuxième partie de la journée, mou, gardant le godet.
- Enfin, la progression du processus pathologique amène à une pathologie du système capillaire sanguin, du tissu interstitiel et des vaisseaux lymphatiques (lymphangiopathie de l'IVC).

## 2. Lymphoedème

Tout praticien face à un lymphoedème, se doit de poser 4 questions :

- 1- Reconnaître le lymphoedème
- 2- L'expliquer
- 3- L'évaluer
- 4- Le traiter

### 2.1. *Reconnaître le lymphoedème*

- Le diagnostic positif se fait essentiellement sur la clinique [12,27,49,66].
- Les antécédents-facteurs de risques : hérédité, infection, cancer, iatrogénie (chirurgie à risque lymphatique, radiothérapie, traumatisme).
- L'anamnèse : début, facteurs déclenchants, intervalle libre ("de 1 jour à 20 ans").
- Clinique : "oedème lymphatique"  
A la période d'état, c'est-à-dire un oedème apparu il y a plus de trois mois, on précisera son caractère fluctuant ou permanent ;
- \* L'examen local : s'agit-il d'un oedème distal, proximal, ou suspendu [34] ?
- \* Consistance : l'organisation fibreuse du lymphoedème vieilli lui donne son caractère particulier : peau et tissu cellulaire sous-cutané faisant bloc, sans glissement ni pincement, pour sonner une sensation ferme, peu élastique, en un mot lardacée.
- \* Indolore à la palpation (en dehors de complications).
- \* Signe de STEMMER qui est l'impossibilité de pincer la peau à la base de l'orteil, observée le plus souvent sur les 2ème et 3ème orteils. Signe majeur, il traduit un

oedème lymphatique ancien et fibrosé des orteils. Ne s'observe jamais dans les oedèmes veineux purs.

\* Aspect caractéristiques des orteils : base à section carrée avec des plis creux profonds.

- L'évolution non traitée se fait vers l'aggravation progressive avec poussées, notamment par l'apparition d'un éléphantiasis.

- Complications, surtout infectieuses :

\* Mycoses interdigitales, suintantes, quasi constantes, qui sont presque un signe secondaire de la maladie, facteur d'aggravation. A rechercher systématiquement et à traiter.

\* Lymphangites, érysipèle, habituellement développés après un traumatisme local minime, une simple érosion cutanée telle qu'une piqûre par épine ou piqûre d'insectes. Une mycose interdigitale peut également servir de porte d'entrée à l'infection.

La prévention par des mesures hygiéno-diététiques est donc primordiale : correction d'une éventuelle surcharge pondérale, des troubles de statiques du pied, prévention et traitement des mycoses par l'aération et l'assèchement des plis et éventuellement antifongiques, traitement énergique de la moindre excoriation cutanée.

\* Verrucosités, apparaissant après une évolution de plusieurs années, d'abord sur le bord supéro-externe ou interne de l'orteil mais aussi sur n'importe quel pli, avec des ampoules lymphatique acuminées qui peuvent se rompre.

\* Lymphorrhée spontanée ou post-traumatique, écoulement indolore de liquide transparent, intarissable.

\* Les véritables ulcérations sont rares : plates, propres, bourgeonnantes, très suintant avec lymphorrhée permanente, de guérison facile.

\* Le lymphangiosarcome (ou syndrome de STEWART et TREVES ; description initiale de 6 cas de lymphangiosarcome sur membre supérieur lymphoedémateux post-mammectomie selon HALSTED avec ou sans radiothérapie). Tumeur rare (<0,5 % du nombre de gros bras post-mammectomie).

Quelques cas de lymphangiosarcome ont été décrits, survenus sur lymphoedème chronique, idiopathique ( BRUNETON 1982, RUOCCO 1967), des membres inférieurs (GARBE 1986, RONAN 1967), ou filariens (MULLER 1987) [51].

### **Diagnostic différentiel [1]**

L'oedème des membres inférieurs est bilatéral. On s'attachera à éliminer :

- Un oedème de cause générale, cardiaque, rénal, hépatique, hypoprotéinémie.
- Une cause iatrogène médicamenteuse.
- Un oedème cyclique idiopathique, avec syndrome prémenstruel.
- Un oedème angioneurotique, intermittent, labile, migrant.
- Un myxoedème pré-tibial (de la maladie de BASEDOW).
- Le lipoedème, symétrique, respectant le dos du pied, de consistance gélatineuse, non dépressible.

Devant un oedème unilatéral, il faut bien sûr, et surtout s'il est récent, éliminer impérativement un oedème veineux, soit par phlébite profonde, soit par compression extrinsèque.

**Paraclinique** : cf. chapitre II3.

## 2.2. *Expliquer : classification étiologique*

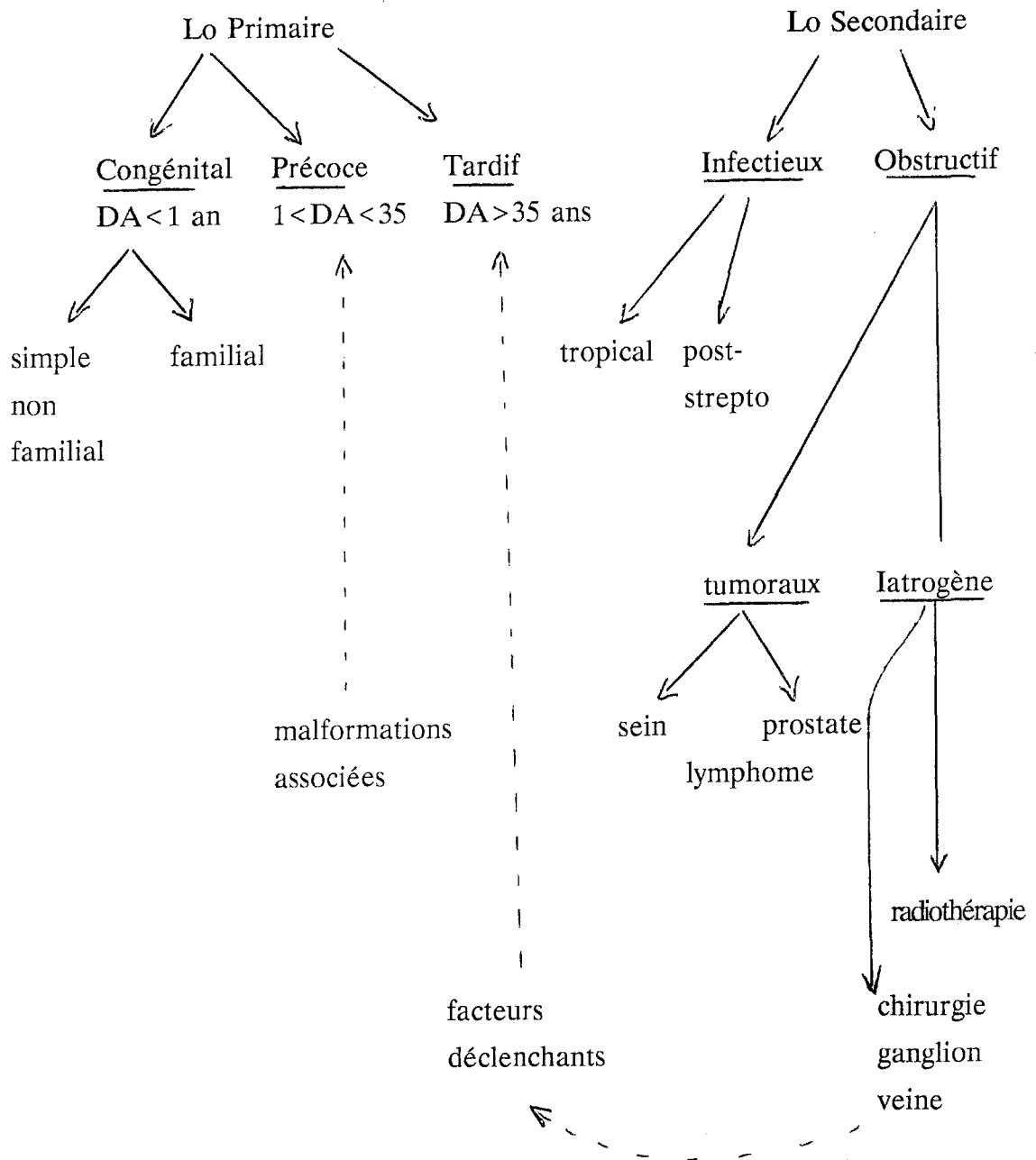
### A. **Lymphoedème primaire et congénital**

- Héritaires :
  - \* Syndrome de Milroy-Nonne
  - \* Syndrome de Turner
- Congénitaux sporadiques
- Précoces (pré-pubaires)
- Tardifs (post-pubaires)
- Pied-bot

### B. **Secondaires ou acquis**

- Lymphangite spécifique :
  - \* Filariose
  - \* Tuberculose
  - \* Syphilis
- Lymphangite aspécifique ou érysipèle
- Obstruction néoplasique des voies lymphatiques
  - \* Compression
  - \* Envahissement ganglionnaire
- Iatrogènes
  - \* Post-chirurgical ou radiothérapique sur néoplasie
  - \* Acte chirurgical ou traumatisme (ex : résection ganglionnaire/exérèse diagnostique).

Classification des lymphoedèmes  
(d'après C. DEBURE [23])



Lo : Lymphoedème

DA : date d'apparition

### 2.3. *Evaluer : stadification*

L'évolution des oedèmes du dos du pied présents dans 3/4 des lymphoedèmes primaires a été classée par BRUNNER en 4 stades [11,18,65] :

- I - Pré-clinique
- II - Reversible de nuit
- III - Irréversible de nuit
- IV - Elephantiasique

Le stade I, asymptomatique, est par exemple le cas du membre controlatéral, cliniquement sain, mais présentant une lymphoscintigraphie anormale (diminution de débit).

### 2.4. *Traiter*

Il est aujourd'hui admis que la base du traitement du lymphoedème est d'abord le traitement conservateur [19,43].

Celui-ci associe outre les règles hygiéno-diététiques, toujours importantes, des méthodes physiques, essentielles [48], et la prescription médicamenteuse qui semblerait pouvoir être d'une certaine efficacité [57,62].

#### A. **Prévention des lymphoedèmes [53]**

##### *- La prévention primaire*

Concerne surtout les lymphoedèmes secondaires : prudence chirurgicale des zones à risque (racine des membres, face interne du genou, trajet saphène interne).

##### *- La prévention secondaire*

Contre l'aggravation du lymphoedème existant.

\* Règles hygiéno-diététiques de base

- . Combattre la surcharge pondérale, éviter l'application de produits allergisants, éviter l'exposition au soleil.
- . Surélévation dès que possible, cales sous le lit, éviter la station debout ou assise prolongée, vêtements non serrés, pour les membres inférieurs.
- . Pour le membre supérieur [14] : effort privilégiant le membre sain, pas de port de charges lourdes du côté atteint, problème de la prothèse mammaire trop lourde et des sous-vêtements trop serrés.

\* Prévention des lymphangites

Par la prévention de toute plaie cutanée, la désinfection soigneuse, l'antibiothérapie prophylactique en cas d'antécédents de lymphangite.

Le traitement antibiotique utilise le plus souvent les B lactamines ou macrolides, actifs sur le streptocoque.

**B. Traitement curatif**

*a. Le repos*

Il est fondamental au début du traitement, d'autant qu'il est associé à la déclivité ; l'hospitalisation est encore le moyen le plus sûr de l'obtenir.

*b. Le traitement physique*

Associe diversement le drainage lymphatique manuel, les méthodes de pressothérapie, pneumatique ou au mercure, la contention, et les exercices actifs.

\* Le drainage lymphatique manuel [10]

C'est une méthode de rééducation du système lymphatique ; ce n'est donc pas qu'un simple massage.



Il joue sur l'aspect liquidien de l'oedème, et comporte deux types de manoeuvres:

- . Manoeuvre d'appel, en aval de l'oedème.
- . Manoeuvre de résorption en plusieurs aller-retour sur la partie oedématiée.

Après la séance qui dure environ 30 minutes, une double contention est installée. Celle-ci associe une contention inextensible en coton à une contention élastique. Le rythme des séances est quotidien pendant 2 à 3 semaines, avec un sevrage progressif ensuite sur 3 à 4 semaines, soit une trentaine de séances au total.

En cas de chronicité, une cure d'entretien de 10 à 20 séances est proposée chaque année.

Ses indications sont larges : tous les types d'oedèmes peuvent être améliorés par le drainage lymphatique manuel. Il n'y a pas de véritable contre-indication, on peut être prudent dans les états métastatiques, le doute existant sur la possibilité d'accélérer la diffusion des cellules néoplasiques, mais le confort apporté au malade incite en pratique à utiliser cette technique.

\* La contention [32,33]

Toujours associée au drainage lymphatique manuel, elle est double au début, semi-rigide.

Ensuite est adaptée, selon le type d'oedème et le patient, une contention définitive par manchon ou bas, sur mesures.

\* La pressothérapie

Pneumatique intermittente ou par bain de mercure, est un adjuvant utile, quoique contesté par certains, et dont les indications méritent d'être précisées, sous peine de complications iatrogènes [15].

c. *Les médicaments*

\* Les diurétiques ne sont pas indiqués

\* Le traitement antibiotique et antifongique

Les mycoses, fréquentes, sont systématiquement recherchées et traitées car elles sont un facteur d'aggravation du lymphoedème.

\* Les produits à visée lympho-kinétiques : les benzopyrones [57]

La coumarine semble avoir une action sur la motricité lymphatique ainsi que sur la stimulation macrophagique (activité protéolytique).

*d. Le traitement chirurgical [2]*

D'indications limitées : de deux types :

- d'exérèse [64],
- ou de dérivation.

Les techniques sont nombreuses, qu'il s'agisse d'anastomoses lymphoveineuses [41,55], lympho-lymphatiques, de transfert de lambeaux musculaires.

Le recul est insuffisant pour porter un jugement entier sur l'efficacité de ces méthodes.

### **III. Méthodes d'explorations actuelles du système lymphatique. Leur place dans l'étude du lymphoedème**

Un clinicien averti peut, dans la majorité des cas, se passer d'exams complémentaire pour poser le diagnostic de lymphoedème [35].

Cependant, outre l'imagerie générale à la recherche d'une cause immédiate au dysfonctionnement lymphatique, il peut être utile d'explorer l'arbre lymphatique dans sa fonction et/ou sa structure, tant sur le membre atteint que sur le membre sain controlatéral.

Le test au bleu est abandonné comme méthode diagnostique, la lymphographie directe n'est pratiquement plus pratiquée, sauf par certaines équipes dans un contexte chirurgical [24], ou lorsque le diagnostic étiologique du lymphoedème secondaire n'est pas fait par méthodes ultra-sonores, tomodynamométriques ou par IRM [5], car potentiellement agressive sur l'endothélium du lymphatique [54].

La méthode de choix est actuellement la lymphographie indirecte isotopique [67,73] ; elle donne des renseignements d'ordre morphologique, quoique à faible résolution, mais surtout donne la mesure de la fonction lymphatique restante. Pour en donner une interprétation correcte, l'on doit connaître le protocole technique utilisé ainsi que les critères aujourd'hui reconnus.

Deux autres méthodes indirectes sont actuellement à l'étude, pas encore utilisées en routine, l'une radiologique, l'autre de fluorescence, objet de notre travail.

## 1. Lymphoscintigraphie isotopique

### 1.1. Principe

La lymphoscintigraphie isotopique indirecte utilise la capacité du système lymphatique à épurer des particules inertes, injectées par voie sous-cutanée ou sous-dermique, et en permet le suivi [58]. Les substances colloïdales sont les plus convenables pour ce type d'exploration [42,59]. D'autres ont cependant été utilisées [26,39,72].

### 1.2. Matériels et techniques

Le colloïde actuellement utilisé est le Sulfure de Rhénium marqué au Technétium  $99^m$ , particules de 40 Å de diamètre, donc exclusivement drainée par le système lymphatique lorsqu'elle sont injectées par voie sous cutanée. Le choix du Tc  $99^m$  comme traceur est licite car c'est un émetteur  $\gamma$  pur, de deux raies d'énergies voisines 140 (98,6 % de l'émission) et 142 KeV, de période d'activité de 10 heures ; la dose injectée a disparu en 48 heures, l'élimination est rénale (14,6 % à la première heure).

Enfin, il est d'un coût modéré, ne présente pas de risque d'accident radiodermique, est bien toléré localement et délivre une irradiation modérée (77 m Bequerel).

Le système de détection est une camera à scintillation à balayage.

Le protocole est généralement le suivant :

#### - Au membre inférieur

Sur un patient en décubitus dorsal, au repos, 0,2 ml de sulfure colloïdal sont injectés au niveau du premier espace inter-digital de chaque pied simultanément, ce qui représente une activité globale de 2 m Ci approximativement.

On pratique des clichés successifs pendant 40 minutes, le patient restant au repos. Il pratique ensuite une activité musculaire (marche ou mouvements).

Une deuxième série de clichés est faite dans les mêmes conditions.

Le réseau superficiel est ainsi exploré :

**- Au membre supérieur**

L'injection se fait dans le premier espace interdigital.

**- Variation de la méthode**

L'exploration du réseau profond est possible par l'injection du colloïde radioactif lymphotrope dans l'espace retro-malléolaire externe [38].

D'autres auteurs la pratiquent simultanément par une double injection interdigitale et retromalléolaire.

*1.3. Critères d'interprétation [30]*

**- Au membre inférieur**

L'aspect morphologique normal est celui d'un trajet unique ou double à la jambe, unique à la cuisse, avec absence de diffusion de l'activité ; à la racine du membre apparaissent les relais ganglionnaires inguinaux superficiels et profonds et au dessus de l'arcade crurale les relais retro-cruraux. Au-delà, apparaissent les voies et ganglions satellites des vaisseaux iliaques.

L'aperçu fonctionnel est jugé sur la présence ou non d'une activité (fixation) ganglionnaire inguinale dans un délai de 40 minutes après l'injection.

**- Au membre supérieur**

On retrouve des aspects superposables à ceux observés au membre inférieur, compte-tenu de l'anatomie de la circulation lymphatique à ce niveau.

#### 1.4. Résultats : Aspects pathologiques

Les anomalies scintigraphiques les plus souvent révélées sont :

- La dilatation des trajets
  - La multiplicité des vaisseaux
  - L'extravasation du traceur
- Les blocages nets de la progression du traceur et parfois l'absence de visualisation des vaisseaux.
- \* La dilatation est un critère subjectif, les vaisseaux sont alors épais et hyperfixants.
  - \* La multiplicité des vaisseaux qui correspond à la mise en évidence de plus de 2 vaisseaux au niveau de la cuisse et de la jambe.
  - \* L'extravasation est la diffusion du traceur dans l'ensemble des parties molles à un étage donné du membre. Cet aspect est parfois qualifié de stase dermique ou "dermal back flow" par allusion à l'ancien test au bleu, aux images de lymphographie directe, retrouvées d'ailleurs par la méthode de lymphographie indirecte.
  - \* Un blocage signe l'interruption de la progression du traceur, souvent associé à la dilatation des vaisseaux lymphatiques en amont et/ou à une extravasation à ce niveau.
  - \* L'absence de visualisation des vaisseaux lymphatiques n'est reconnue comme pathologique que si aucune activité n'est observée au niveau inguinal après 40 minutes.

En fonction de la vitesse d'apparition de l'activité inguinale, les hypothèses diagnostiques sur l'état circulatoire du membre sont regroupées dans le tableau suivant [30] :

Etat clinique du membre inférieur	Délai	Conclusion
oedème	< 40	Système lymphatique sain : thrombose veineuse profonde ou insuffisance veineuse chronique ou dermoépidermite
	> 40	Lymphoedème
Normal	< 40	Système lymphatique normal si < 10' : effort prolongé ou augmentation anormale de la filtration capillaire
	> 40	Anomalie lymphatique ou repos prolongé

Il est à noter que l'on peut mettre en évidence une anomalie lymphatique scintigraphique d'un membre cliniquement sain [20].

Dans l'étude d'une grosse jambe lymphatique, l'on constaterait ainsi une anomalie du transit lymphatique dans le membre controlatéral supposé sain dans environ 1/4 des cas [58].

Il semble s'agir de sujets particulièrement exposés au risque d'installer un lymphoedème après traumatisme mineur (stade I selon BRUNNER).

## **2. Lymphographie radiologique indirecte**

Cette méthode décrite par H. PARTSCH et Coll. [56] et qui consiste en l'injection dans le derme superficiel d'un produit de contraste, radio-opaque lymphotrope, permet l'étude de la structure lymphatique loco-régionale, par simple prise de clichés radiographiques des tissus mous de la zone à examiner.

On visualise donc le système lymphatique périphérique (ou initial) ce qui n'était jusqu'alors pas possible, les lymphographies directes opacifiant le réseau à partir d'un collecteur de calibre déjà suffisant pour être canulé.

De plus, il n'y a pas d'influence mécanique de la pression d'injection du produit, l'opacification se faisant dans le respect de la physiologie. Les résultats se résument finalement en la mise en évidence de deux aspects retenus des lymphatiques initiaux, "hypoplasiques" (et/ou aplasiques) ou au contraire hyperplasiques, c'est-à-dire dilatés, tortueux, avec possible extravasation par reflux dans le derme (dermal back flow, selon la classification de Kinnmonth). L'aspect hyperplasique se rencontrant volontiers dans les cas de lymphoedèmes secondaires, impliquant une obstruction des systèmes en amont, l'hypoplasie, c'est-à-dire l'aspect grêle et raréfié du réseau étant plutôt l'apanage du lymphoedème primaire.

En cas de lymphoedème congénital (syndrome de Milroy-Nonne), on ne met pas en évidence de structure lymphatique superficielle (aplasie).

L'intérêt de la technique, outre le fait d'être simple à mettre en oeuvre, non traumatique pour le patient (simple piqûre sous-épidermique), est donc, par l'étude du réseau lymphatique initial, au niveau des précollecteurs, de permettre une meilleure compréhension physio-pathologique, ce qui a certainement une répercussion sur la prise en charge thérapeutique.



### 3. Microlymphographie de fluorescence

#### 3.1 *Principe et technique*

Cette méthode, décrite chez l'homme par BOLLINGER A. et Coll. [7], est le seul examen capable de montrer les collecteurs lymphatiques initiaux sous-épidermiques [16].

Le matériel utilisé est semblable à celui dont on se sert pour l'étude de la diffusion de la fluorescéine trans-capillaire.

L'utilisation d'une substance fluorescente est rendue nécessaire pour l'obtention d'un contraste suffisant en microscopie optique.

Cette substance doit être lymphotrope, c'est-à-dire d'un poids moléculaire suffisant pour être résorbée spécifiquement par le système lymphatique. L'auteur se sert de FITC-Dextran (fluoro-isothiocyanate de Dextran) de poids moléculaire 40 et 150.000.

L'injection est sous-épidermique, dans la région malléolaire ou la zone dorsale du gros orteil. Il n'a pas été noté de réaction après l'injection.

#### 3.2 *Résultats*

Les résultats chez le sujet sain montrent, lors de l'injection sur la face dorsale du gros orteil, péri-unguéal, un réseau de quelques mailles de capillaires lymphatiques, nettement plus grand que les boucles des capillaires sanguins, chaque maille en contenant 2 à 6.

La surface de fluorescence immédiatement après l'injection est d'environ 2 mm<sup>2</sup>.

En 2 à 5 minutes, la diffusion cutanée est maximale et la fluorescence a complètement disparue en 30 à 60 minutes.

Lorsque l'injection se fait dans la région malléolaire, le réseau est constitué de mailles plus larges.

En cas de lymphoedème primaire, non héréditaire, le réseau maillé qui apparaît est très riche, et s'il semble de morphologie sensiblement normale, la zone de diffusion de la fluorescence est nettement augmentée dans les quatre directions (proximale, distale, ventrale, dorsale) réalisant un aspect de "trop belle image".

Au cours du lymphoedème primaire héréditaire (maladie de Milroy), l'aspect réalisé est celui :

- . soit d'une aplasie du réseau superficiel (aucun capillaire lymphatique n'est décelé, la zone de fluorescence correspondant au dépôt d'injection [60] ;

- . soit d'une hyperplasie (ectasie) des microvaisseaux lymphatiques, avec un diamètre significativement augmenté ; dans ce cas la zone de diffusion de la fluorescence est elle aussi augmentée.

Dans l'insuffisance veineuse chronique, l'aspect varie selon le stade d'évolution de la maladie [8]. Au début (discret oedème de la cheville, dilatation veineuse superficielle, stade I selon WIDMER), l'aspect est identique au sujet sain. Au stade des complications (dermite ocre, hyperkératose : stade II ; ulcère : stade III), les capillaires lymphatiques apparaissent anormaux : il existe des interruptions dans les mailles du filet, un phénomène de reflux cutané. L'étude de la perméabilité montre une fuite vers l'interstitium, réalisant parfois l'aspect de flaques de fluorescence.

# **MATERIEL ET METHODE**

## MATERIEL ET METHODE

Nous décrivons ici la façon dont nous avons procédé afin de reproduire la technique

### I. Traceur

Nous utilisons le Fluoro-Isothio-Cyanate de Dextran, de poids moléculaire 150 000 Dalton en solution à 10 % dans du sérum physiologique, dans des ampoules de 0,5 ml préparées à la pharmacie de l'Hôpital.

Le Dextran est un polysaccharide branché du D-Glucose. La molécule de PM 150 000 ne peut être captée que par le lymphatique.

### II. Technique

Le patient est en décubitus dorsal, assez confortablement installé.

Le membre examiné est calé à l'aide d'une attelle à dépression (coquille partiel) afin d'obtenir le maximum d'immobilité.

Sur une seringue de 1 ml, est monté une aiguille de 30,5 G qui permet une injection sous-épidermique quasi-indolore. Le volume injecté est inférieur à 0,01 ml, ce qui ne provoque pratiquement pas de distension des tissus, donc respecte autant que faire se peut la physiologie locale.

Des mesures d'asepsie soigneuse sont bien évidemment respectées :

- désinfection de la zone à injecter par de l'alcool éthylique modifié à 70 %,
- matériel stérile, d'autant plus qu'il s'agit d'un membre lymphoedémateux.

Pour des raisons anatomiques (systématisations du drainage lymphatique) mais aussi pratiques, les sites d'injection retenus sont :

**\* Pour les membres inférieurs**

- la face antérieure de la jambe à 15 cm en dessous de la tubérosité tibiale antérieure (TTA - 15) si l'oedème est global,
- en cas d'oedème distal, au niveau du cou de pied,
- le membre contro-latéral est systématiquement injecté.

**\* Pour le membre supérieur**

- la face antérieure du bras. On ne pratique pas d'injection controlatérale pour les cas de lymphoedème secondaire.

Nous n'avons pas reçu de plaintes de la part des patients, ni pendant (sensation douloureuse quasi-nulle, pas de prurit), ni à distance de l'examen (pas de préjudice esthétique, la trace de l'injection disparaît en quelques heures).

Le produit est assez visqueux, ce qui rend le remplissage de la seringue parfois laborieux. L'aiguille mérite d'être assujettie à celle-ci lors de l'injection, sous peine de désagréments.

Une difficulté provient de la profondeur de l'injection : si elle est trop superficielle, le produit stagne dans les couches cornées de l'épiderme ; au contraire, si elle est trop profonde, on n'obtient pas d'image de définition suffisante.

Le recueil des images se fait par un microscope (WILD LEITZ) équipé d'une lampe à mercure (12 V, 100 W), excitant la fluorescence, le grossissement est de 25 fois.

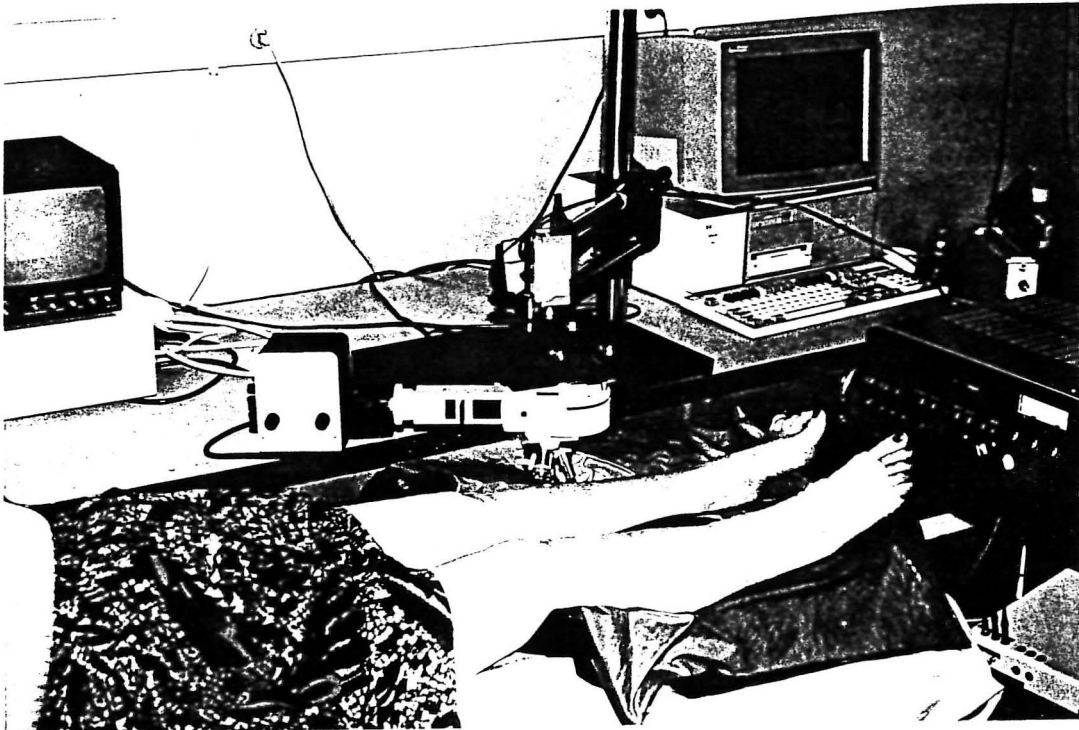
Une micro-caméra (CCD-HPR 610), placée sur le microscope, est connectée à un magnétoscope (JVC BR 6400 TR) qui permet de stockage des informations sur

bande vidéo et leur traitement ultérieur.

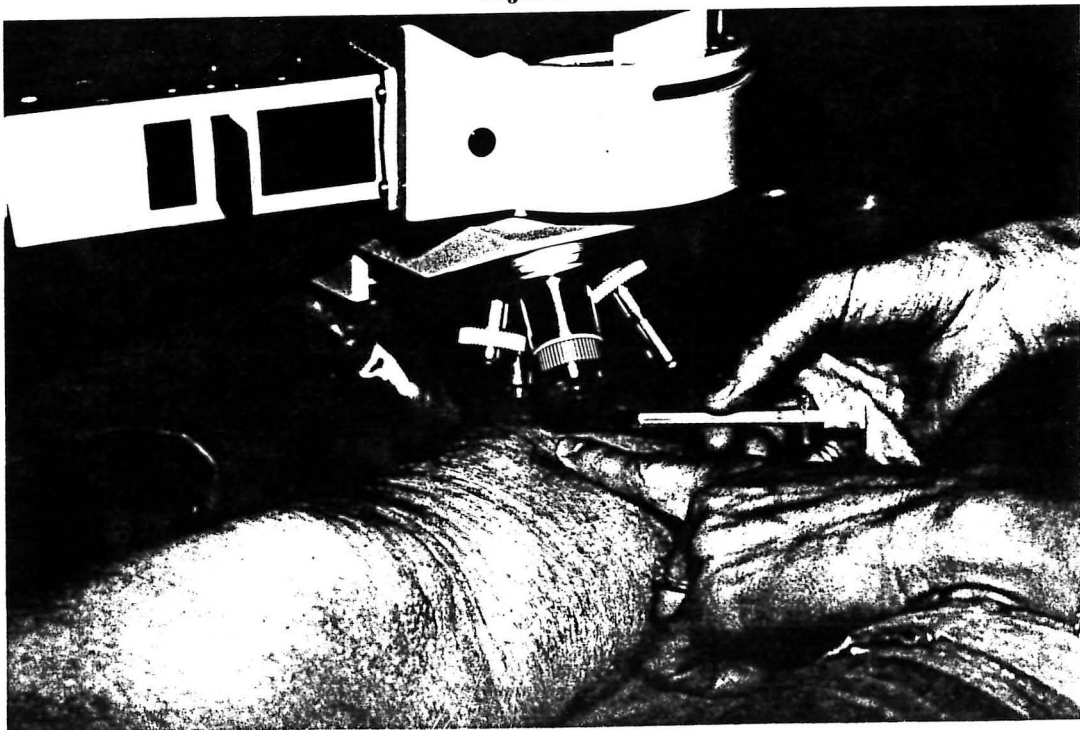
Un moniteur de contrôle est branché en parallèle ; on peut aussi voir directement par le binoculaire.

Figure 8.

Vue d'ensemble du dispositif



Injection



L'examen se fait dans une semi-obscurité. Nous enregistrons dès le début de l'injection. Il est parfois difficile d'obtenir une immobilité satisfaisante du membre. La coopération du patient est donc nécessaire.

Selon le cas, un réseau apparaît soit immédiatement, soit après quelques minutes. Si au bout de 5 minutes aucune image vasculaire n'est visible, un autre site est injecté. Le nombre d'injections étant limité arbitrairement à 3, par respect pour le patient.

La durée totale de l'examen varie de quelques minutes (une fois le patient installé) à un quart d'heure.

### **III. Traitement des données**

Nous distinguons trois phases :

**1. L'appréciation qualitative** immédiate, en cours d'examen, ce qui nous permet de décrire et d'expliquer ce que nous voyons au malade (sur un mode rassurant et motivant).

**2. La re-lecture de l'enregistrement à distance, selon 9 critères d'interprétation pré-définis, auxquels nous affectons un chiffre (**appréciation semi-quantitative**) :**

**a- Direction**, c'est-à-dire le sens de propagation de la fluorescéine, dans une ou plusieurs des quatre directions (proximal, distal, interne, externe).

Les résultats vont de 0 (aucune propagation) à 4 (diffusion maximale).

**b- Surface de fluorescence**, que l'on apprécie par rapport à celle de l'écran :

- 0 (limitée au dépôt),
- 1 : inférieure à l'écran,
- 2 : équivalente à l'écran,
- 3 : supérieure à l'écran.

**c- Maillage** : nul (dépôt),

- 1 : 1 capillaire,
- 2 : boucle complète ou quelques capillaires,
- 3 : réseau maillé important.

**d- Tortuosité** : index du nombre de segments tortueux par écran.

Le segment se définit entre deux bifurcations. Il est tortueux s'il ne s'apparente pas à une droite.

Variation de

0 : tortuosité nulle

1 : de 1 à 5 segments tortueux compris dans l'aire de l'écran.

2 : > 5 segments tortueux compris dans l'aire de l'écran.

**e- Interruptions** : index du nombre de segments interrompus par écran. Nous utilisons la même indexation que pour la tortuosité.

**f- Reflux cutané à distance** : apparition à distance du départ d'une flaque de fluorescence et/ou d'un réseau. Présent : 1 / absent : 0.

**g- Fuite** : dans l'aire de l'écran, présence (1) ou non (0) de fluorescence dans l'interstitium, lui conférant un aspect cotonneux.

**h- Flaques de fluorescence**, dont on compte le nombre par écran, indexation identique à la tortuosité.

(C'est en fait la quantification de la fuite).

**i- Irrégularité du diamètre capillaire** (1) ou non (0).



### 9 Critères d'interprétation

<b>DIRECTION</b>	0 ()	1 ()	2 ()	3 ()	4 ()
<b>SURFACE</b>	0 ()	1 ()	2 ()	3 ()	
<b>MAILLAGE</b>	0 ()	1 ()	2 ()	3 ()	
<b>TORTUOSITE</b>	0 ()	1 ()	2 ()		
<b>INTERRUPTIONS</b>	0 ()	1 ()	2 ()		
<b>REFLUX CUTANE A DISTANCE</b>	0 ()	1 ()			
<b>FUITE</b>	0 ()	1 ()			
<b>FLAQUES</b>	0 ()	1 ()	2 ()		
<b>IRREGULARITE DU DIAMETRE</b>	0 ()	1 ()			

### 3. Appréciation quantitative, par traitement numérique de l'image.

On utilise un matériel associant :

- un micro-ordinateur PC 386
- une carte d'acquisition et de traitement d'image MVPAT
- un logiciel de traitement d'image mis au point au Laboratoire d'Hémodynamique Périphérique et de Microcirculation (Université Joseph Fourier - GRENOBLE),

et on procède par phases successives :

- 1°- Numérisation du signal vidéo.
- 2°- Inversion Noir/Blanc.
- 3°- Segmentation : obtention d'un "masque" du réseau lymphatique.
- 4°- Squelettisation manuelle.

5°- Détermination automatique des 5 paramètres suivants :

- longueur du segment,
- tortuosité,
- diamètre,
- angles aux bifurcations,
- nombre de segments.

## **IV. Patients étudiés**

### **1. Groupe témoin**

4 sujets sans antécédents personnels ou familiaux d'oedèmes, lymphatiques ou veineux : 3 femmes, 1 homme.

Moyenne d'âge : 34,5 ans.

### **2. Lymphoedèmes secondaires**

10 sujets dont :

\* 6 lymphoedèmes secondaires du (des) membre(s) inférieur(s) :

5 femmes

1 homme

Moyenne d'âge : 64,3 ans.

<b>SUJET N° (dans l'ordre d'acquisition)</b>	<b>AGE</b>	<b>PATHOLOGIE RESPONSABLE</b>	<b>CHIRURGIE GANGLIONNAIRE</b>	<b>RADIOTHERAPIE PELVIENNE</b>
1	83	Carcinome Pelvien	non	non
2	78	Carcinome Pelvien	oui	oui
8	44	Mélanome malin	oui	non
10	63	Lymphome malin	non	non
12	64	Carcinome Pelvien	oui	oui
13	52	Carcinome Pelvien	oui	non

\* 4 lymphoedèmes secondaires du membre supérieur : 4 femmes.

Moyenne d'âge : 62,7 ans.

<b>SUJET N° (dans l'ordre d'acquisition)</b>	<b>AGE</b>	<b>PATHOLOGIE RESPONSABLE</b>	<b>CHIRURGIE GANGLIONNAIRE</b>	<b>RADIOTHERAPIE PELVIENNE</b>
3	78	Carcinome du sein	oui	oui
6	65	Carcinome du sein	oui	oui
15	42	Carcinome du sein	oui	oui
20	66	Mélanome malin	oui	oui

### 3. 3 lymphoedèmes primaires d'apparition tardive

Sujet N°	Age	Age d'apparition du lymphoedème	Lympho- scintigraphie	ATCD Fx	Facteur déclenchant	Site
4	48	43	non faite	Oui	Non	MIG
19	52	39	Lo. structurel avec blocage dilatations bilatérales	Non ?	Oui ? Hystérectomie totale - 1978	MIG
27	30	17	Blocage fonctionnel du MIG Flaques jambières	Non ?	? 3 grossesses	MIG

Lo : lymphoedème

### 4. 1 maladie de Milroy-Nonne

Femme de 34 ans. Transmission à 1 descendant.

Diagnostic - sur la clinique : évident - forme distale unilatérale  
- sur l'anamnèse

Site : membre inférieur droit.

Pas d'antécédent chez les ascendants.

### 5. 9 insuffisances veineuses chroniques

9 femmes : 7 IVC sévères avec troubles trophiques (stade III),  
2 IVC modérées (oedème distal reverssible, dilatations des veines :  
stade I).

SUJET N° (dans l'ordre d'acquisition)	AGE	LYMPHO- SCINTIGRAPHIE	RPO	ECHO- DOPPLER	STADE CLINIQUE
5	75	Insuffisance fonctionnelle	Normal	Normal	III
7	68	Hyperdébit bilatéral	-	-	III
9	64	Hyperdébit gauche	Syndrome restrictif	Reflux	III
11	66	-	Normal	Normal	III
14	66	-	Normal	Normal	III
16	80	-	-	-	III
17	75	Fonctionnel	Syndrome restrictif	-	III
18	33	Insuffisance fonctionnelle droite	Normal	-	I
24	44	-	Normal	Reflux	I

# **RESULTATS**

## RESULTATS

### I. Faisabilité

La mise au point de la technique a nécessité une vingtaine de manipulations. Les problèmes d'ordre technique étaient surtout liés :

- A l'immobilisation difficile du segment du membre : une solution est proposée par l'utilisation d'un matelas "coquille partielle", à dépression.

- A la profondeur de l'injection, mal maîtrisée au début ; elle doit être sous-épidermique.

- De façon plus triviale, le microscope équipé d'une lampe de fluorescence est lourd, d'un maniement mal aisé et l'on n'est pas trop de deux personnes pour installer le patient, positionner l'instrument, faire la mise au point, commencer l'enregistrement, injecter, faire la pénombre, suivre sur le moniteur les images et corriger la mise au point. Il y a là toute une gestuelle à acquérir.

Le patient ne ressent pratiquement aucune douleur, et il n'y a pas de mouvement vif de retrait de la piqûre. Tout juste a-t-il de désagrément de rester immobile durant une quinzaine de minutes.

Dans le cadre de cette étude, la visualisation du réseau lymphatique a été possible chez tous les sujets. Néanmoins, avant cette série et pour des raisons de maîtrise technique, les premiers essais n'avaient pas été tous concluants.

## II. Appréciation qualitative : morphologie

On note l'extension du réseau, la direction, la surface, sa richesse (maillage), la régularité du diamètre, la perméabilité capillaire.

### \* Chez le sujet sain

A partir du dépôt, s'opacifient progressivement quelques capillaires ne tardant pas à former un réseau ou une ébauche de réseau.

L'extension se fait dans une, parfois deux, directions. On ne distingue que quelques mailles, parfois une seule bouche capillaire est visible.

Le diamètre apparent est irrégulier, d'une maille à l'autre, d'un temps à l'autre, semble-t-il suivant le degré de "remplissage" du capillaire.

On ne note pas de diffusion extra-capillaire de fluorescence.

### \* Syndrome de Milroy-Nonne

a) en zone d'oedème,  
aucun capillaire n'a pu être mis en évidence.

b) en zone exempte d'oedème,  
du côté homolatéral tant que contro-latéral, quelques capillaires sont visibles, de morphologie normale, mais ne formant pas de réseau.  
On ne note pas de trouble de perméabilité.

### \* Lymphoedème primaire : 3 cas

L'extension du réseau est plus importante, le maillage plus prononcé.

Le diamètre capillaire est aussi variable. Surtout, dans deux cas, il existe une fuite de fluorescéine des capillaires vers l'interstitium, réalisant un aspect de "flaques" de fluorescence.

Nous obtenons donc un réseau plus riche, mais incontinent.



**\* Lymphoedème secondaire : 10 cas**

L'aspect général est celui du lymphoedème primaire : l'extension est plus importante que chez le sujet sain, avec apparition de troubles de la perméabilité. Cependant, dans 4 cas, l'aspect était superposable au groupe contrôle (extension similaire et pas de fuite).

**\* L'insuffisance veineuse chronique : 9 cas**

Il s'agit le plus souvent d'un magnifique réseau, tant pour son étendue en surface et direction, que pour la richesse du maillage.

L'aspect caractéristique montre des interruptions conférant un aspect déchiré du réseau, des capillaires tortueux, de nombreuses plaques de fluorescence.

### **III. Analyse semi-quantitative**

Seuls six critères sont retenus comme présentant des variations statistiquement significatives, par rapport au groupe contrôle, ceci pour les deux groupes pathologiques : lymphoedèmes secondaires et insuffisance veineuse chronique.

Il s'agit

- . de deux critères d'extension : direction, surface,
- . de deux critères morphologiques : maillage, tortuosité,
- . de deux critères de perméabilité : présence de fuite dans l'interstitium, nombre de plaques de fluorescence, traduisant une microangiopathie lymphatique.

Les résultats sont consignés dans la figure suivante (Figure 9).

Les autres critères (interruptions, reflux, irrégularité du diamètre) ne varient pas, selon notre procédé d'appréciation, de façon statistiquement significative :

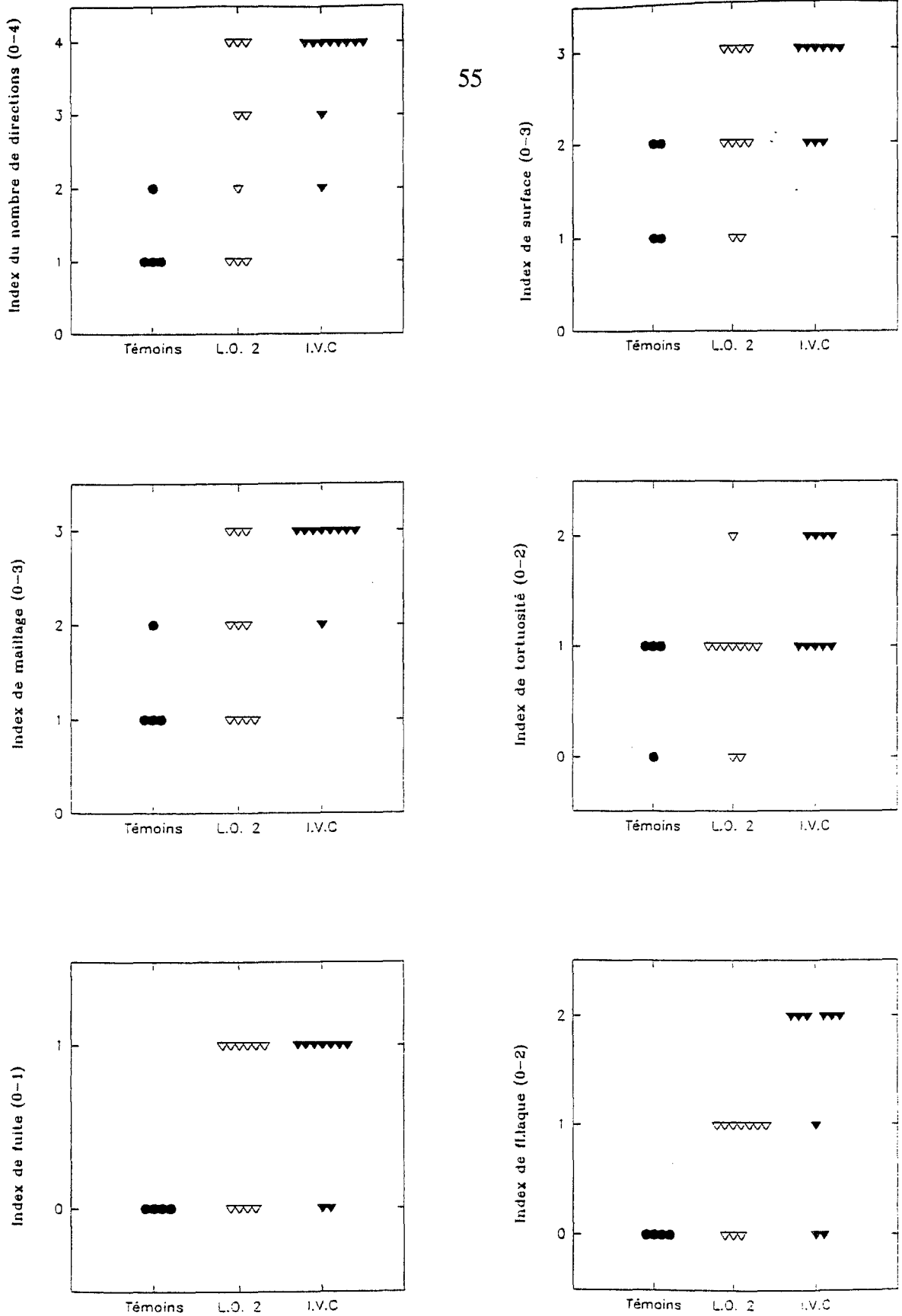


Figure 9.

Variation des six paramètres en fonction de la pathologie

● : sujet sain    ▽ : insuffisance veineuse chronique    ▼ : Lo2 (lymphoedème secondaire)

**\* Interruptions**

En fait, il est difficile de savoir, de façon objective, devant une interruption du maillage, s'il s'agit véritablement d'une atteinte lymphatique ou si le capillaire n'est pas encore opacifié, ou s'il rejoint un collecteur profond. De là une estimation par excès.

**\* Reflux cutané à distance**

Ce symptôme microlymphographique est visible de façon inconstante dans les deux groupes.

Dans la plupart des cas, les deux réseaux semblent reliés entre eux par une structure plus profonde, qu'il est parfois possible de visualiser.

**\* Irrégularités du diamètre**

Les capillaires nous sont rarement apparus à bords régulier : deux fois chez les sujets sains, une fois dans le groupe des lymphoedèmes secondaires, deux fois dans celui de l'insuffisance veineuse chronique.

Ceci dépend probablement de l'état de repletion du capillaire.

## **IV. Appréciation quantitative : traitement numérique de l'image**

L'analyse a portée sur 3 sujets témoins, 4 IVC (8 images traitées) et 5 lymphoedèmes secondaires (11 images traitées).

Le diamètre ne présente pas de variation significative entre ces 3 groupes. Notre mesure fournit un diamètre moyen de 207,64  $\mu\text{m}$ .

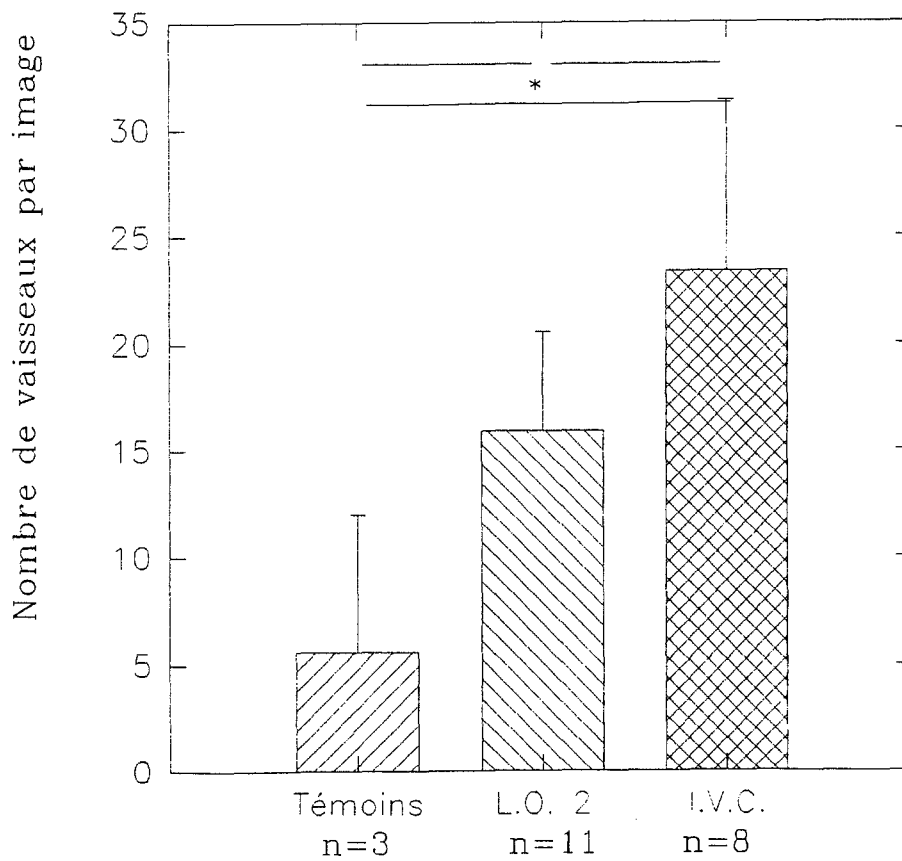
Les angles aux bifurcations ne varient pas en fonction des pathologies étudiées.

La longueur moyenne des segments varie de façon statistiquement significative entre le groupe témoin ( $l = 3,89 \text{ mm}$ ) et pathologique ( $l = 1,6$  et  $1,9 \text{ mm}$  respectivement). Ceci résulte du fait que le maillage implique une réduction de longueur des segments.

Il en est de même pour l'index de tortuosité (sain = 1,59, lymphoedème secondaire = 1,14, IVC = 1,15).

Le nombre de vaisseaux visibles par vaisseaux varie de façon statistiquement significative ( $p = 0,0016$ ) entre les 3 groupes étudiés, conséquence de la différence de l'intensité du maillage.

Figure 10.



# **DISCUSSION**

## **DISCUSSION**

### **I. Intérêt de la technique**

Il s'agit d'une nouvelle méthode d'exploration, au niveau microscopique, du système lymphatique. Actuellement, on ne dispose en routine que de la lymphographie isotopique qui donne une vision macroscopique, morphologique et fonctionnelle : l'idée semble logique de compléter cette approche macroscopique par une étude des structures les plus ténues.

Il s'agit d'un examen non invasif, indolore, représentant un faible coût relatif : on se sert du matériel commun aux capillaroscopies de fluorescence.

L'examen est utile à la connaissance du domaine physiopathologique des oedèmes en général et du lymphoedème en particulier. C'est la seule méthode qui permet de visualiser, in vivo, le réseau capillaire lymphatique superficiel.

Enfin, il a permis d'objectiver, de façon précise, le retentissement micro-angiopathique lymphatique de l'insuffisance veineuse chronique.

### **II. Critique de la technique**

#### **1. Limites**

L'information donnée est d'ordre microscopique et non globale.

A priori, on ne peut préjuger de l'état du réseau lymphatique en dehors de la zone étudiée.

Cependant, l'étude expérimentale, par la pratique systématique de plusieurs injections, en zone d'oedème comme en zone saine, peut lever l'objection.

## **II. Fiabilité**

Les résultats (partiels) que nous avons obtenus ainsi que les données de la littérature, montrent que seul le diagnostic d'insuffisance veineuse chronique, lorsqu'il y a retentissement microangiopathique, peut être porté sur l'examen.

En effet, les variations des différents paramètres sont statistiquement significatives par rapport au sujet sain. Par contre, dans les autres cas, c'est-à-dire le lymphoedème primaire ou secondaire, sur notre échantillon, les variations ne sont pas toujours significatives statistiquement par rapport au sujet sain et par rapport aux résultats de l'insuffisance veineuse chronique.

Tout ceci montre, pour l'étude du lymphoedème, que la méthode ne doit pas être pratiquée seule mais doit s'inscrire dans un bilan comportant idéalement une lymphoscintigraphie isotopique, et des explorations veineuses.

## **III. Explications physiologiques des résultats**

### **1. Dans l'insuffisance veineuse chronique**

#### **- Au début de l'évolution de la maladie**

La stase veineuse a pour conséquence une augmentation de la filtration capillaire d'où, on l'a vu, une augmentation du débit lymphatique.

En microlymphographie de fluorescence, le réseau est de structure apparemment normale (il n'y a pas encore de retentissement microangiopathique), mais présente

une "activité" accrue : le réseau est plus étendu ; l'image réalisée est qualifiée de trop belle.

**- Au stade de l'insuffisance veineuse chronique**

C'est-à-dire avec troubles trophiques, oedème permanent.

L'examen objective la microangiopathie lymphatique, résultant de la destruction partielle du réseau par la fibrose interstitielle : on note des interruptions dans les mailles du filet, des troubles de la perméabilité avec fuite de fluorescence dans l'interstitium.

**2. Au cours du lymphoedème secondaire**

Le blocage au niveau des collecteurs lymphatiques par obstruction et/ou compression aboutit à créer une incompetence valvulaire et à une stase lymphatique.

**- En microlymphographie**

Le réseau apparaît plus étendu que chez le sujet sain.

On note des signes de microangiopathie plus d'une fois sur deux, avec troubles de la perméabilité.

Ce fait n'est pas retenu dans la littérature.

**3. Au cours de la maladie de Milroy**

La stagnation du dépôt est évidente. Aucune structure lymphatique n'apparaît en zone d'oedème : il s'agit d'une aplasie capillaire superficielle.

Ceci, confronté aux données de la lymphographie radiologique conventionnelle (travaux de KINMONTH), nous montre que l'atteinte porte donc sur la totalité du système lymphatique : réseau capillaire et collecteurs.



#### **4. Au cours du lymphoedème primitif tardif**

L'étude lymphographique radiologique montre qu'il existe une hypoplasie des grands collecteurs.

En microlymphographie, le réseau est plus étendu que chez le sujet sain, comme pour le lymphoedème secondaire. Ceci est probablement dû à l'augmentation de la résistance à l'écoulement de la lymphe par réduction du nombre de collecteurs, ce qui provoque une stase et "l'étalement" de la fluorescéine au niveau capillaire.

### **IV. Discordances avec les données de la littérature**

#### **1. Dans le cadre du lymphoedème primaire**

Nous retenons, pour les 3 cas examinés, des troubles de la perméabilité capillaire lymphatique réalisant l'aspect de fuite dans l'interstitium (2 fois) et de "flaques" de fluorescence (3 fois).

Ceci est en contradiction avec les travaux du Professeur BOLLINGER pour qui la perméabilité est normale dans ce cadre pathologique.

Deux patients ont bénéficié d'une lymphe-scintigraphie isotopique qui a montré l'existence :

- pour l'une, d'un lymphoedème structural avec reflux cutané, des vaisseaux lymphatiques dilatés, blocage.
- pour l'autre, un aspect fonctionnel mais avec présence de "flaques" jambières.

Ces anomalies scintigraphiques ne sont pas la règle dans ce cadre. Les patients examinés sont peut être atypiques. D'autre part, on ne peut conclure sur un échantillon aussi réduit.

Le diagnostic de lymphoedème primaire d'apparition tardive est porté, pour les 3 patients, sur l'anamnèse, la négativité des explorations à la recherche d'une cause immédiate au lymphoedème, et le bilan veineux normal.

On trouve cependant deux fois des facteurs qui peuvent éventuellement être reconnus, sinon comme déclenchants, du moins comme aggravants : trois grossesses rapprochées (LSI : aspect fonctionnel), hystérectomie totale (LSI : aspect structural). Il n'a pas été noté de poussées inflammatoires. Si l'aspect de plaques jambières, de reflux cutané à l'examen scintigraphique peut être interprété comme signe d'un trouble de la perméabilité capillaire lymphatique, fût-il localisé, alors l'on est en droit de faire le lien entre l'aspect macroscopique et les troubles microscopiques.

On peut penser que les trois malades présentaient des anomalies lymphatiques qui se sont décompensées progressivement, et que ces anomalies sont de siège proximal, expliquant le blocage en scintigraphie ; le retentissement en distalité pourrait expliquer les troubles de perméabilité par atteinte capillaire.

## **2. Dans le cadre du lymphoedème secondaire**

Nous retrouvons aussi, dans 6 cas sur 10, un trouble de la perméabilité, ce que l'auteur de la technique ne décrit pas.

Comme explication, il semble que le blocage proximal entrainerait, par augmentation de la pression intraluminale, une dévalvulation progressive, d'où reflux, stase et atteinte capillaire dans lequel la fibrose interstitielle n'aurait pas la plus petite responsabilité.

### 3. Mesure du diamètre capillaire moyen

Notre résultat est plus du double de celui retenu par les travaux de BOLLINGER (207  $\mu\text{m}$  contre 90  $\mu\text{m}$ ).

Ceci s'explique aisément par le fait que notre détermination est automatique, prenant en compte les renflements capillaires, alors que la mesure de BOLLINGER est manuelle, centrée sur des segments rectilignes.

### V. Perspectives

Cette technique étudie la périphérie lymphatique au niveau microscopique. Elle est d'un grand apport pour une meilleure connaissance de la physiologie du système et des conditions pathologiques.

L'intérêt pour le malade :

- L'intérêt diagnostique est limité actuellement à l'insuffisance veineuse chronique. On ne peut pas être affirmatif sur le caractère primitif ou secondaire d'un lymphoedème.
- La surveillance de l'évolution au cours du lymphoedème ou de l'insuffisance veineuse chronique, à court, moyen ou long terme est possible ainsi que l'évaluation de l'efficacité d'une thérapeutique.
- On peut l'envisager dans le cadre d'un bilan d'extension notamment de la microangiopathie au cours de l'insuffisance veineuse chronique, et de l'atteinte éventuelle du membre contro-latéral supposé sain dans le cas d'un lymphoedème.

La reconnaissance par autorisation de mise sur le marché du produit, ce qui n'est pas le cas actuellement, conditionne les études ultérieures.

# CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Thierry TERRONE

TITRE :

## **MICROLYMPHOGRAPHIE DE FLUORESCENCE**

### **CONCLUSION**

Le système lymphatique participe à l'homéostasie par son rôle de réabsorption des liquides interstitiels en excès et des macromolécules. Son exploration actuelle fournit des indications d'ordre fonctionnel et morphologique sur la globalité du membre étudié. L'étude du système capillaire lymphatique superficiel, au niveau microscopique, a été proposée il y a 10 ans par l'équipe du Professeur BOLLINGER de Zurich. Cette technique, dite microlymphographie de fluorescence, consiste en l'observation du système lymphatique superficiel en vidéo-microscopie après l'injection sous-épidermique de 0,01 ml de FITC-Dextran de poids moléculaire 150 000. Le haut poids moléculaire utilisé conditionne une réabsorption uniquement par voie lymphatique. L'adjonction de fluorescéine permet, après excitation de la fluorescence, une visualisation du réseau lymphatique superficiel.

L'objectif de ce travail est d'étudier la faisabilité de cette technique sur le site Grenoblois. Après une phase de mise au point ayant nécessité une vingtaine de manipulations, la technique est validée par l'étude de 27 sujets dont 4 témoins et 23 pathologiques, présentant 3 fois un lymphoedème primaire tardif, 1 fois la maladie de Milroy, 10 fois un lymphoedème secondaire et 9 fois une insuffisance veineuse chronique.

L'analyse des images obtenues s'est faite de façon semi-quantitative par la cotation arbitraire de paramètres et quantitative par numérisation informatique.

Nous retrouvons les principales données de la littérature : six paramètres présentent des variations significatives entre le groupe témoin, les sujets porteurs de lymphoedème secondaire, ceux souffrant d'insuffisance veineuse chronique : 2 critères d'extension du dépôt (direction, surface), 2 critères morphologiques (maillage, tortuosité), 2 critères de perméabilité des vaisseaux (fuite dans l'interstitium, présence de flaques de fluorescence). Pour le syndrome de Milroy, aucun capillaire lymphatique n'est visible en zone d'oedème. Les résultats obtenus dans les cas de lymphoedème primaire semblent proches de ceux du lymphoedème secondaire.

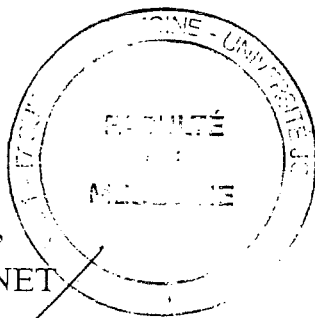
Le traitement numérique de l'image n'a pas mis en évidence de variation significative du diamètre capillaire et des angles entre les vaisseaux. Les sujets sains présentent des réseaux moins maillés et donc des segments capillaires plus longs.

Cette technique, d'approche microscopique, atraumatique et d'un coût modéré, vient en complément de l'étude lymphoscintigraphique. Elle permet une meilleure approche physiopathologique du lymphoedème, une analyse précise de la microangiopathie lymphatique dans l'insuffisance veineuse chronique. Elle semble également prometteuse pour le suivi thérapeutique.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 9 juin 1993

Le Doyen,  
J. FOURNET



Le Président de thèse,  
Professeur A. FRANCO

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'A. Franco', written over a horizontal line.

# **BIBLIOGRAPHIE**

## BIBLIOGRAPHIE

- 1- BARRELIER M.T.  
Les lymphoedèmes.  
**Presse Therm. Clim.** 1989 ; 126(3) : 139-144.
- 2- BARSOTTI J., GAISNE E.  
Traitement chirurgical des lymphoedèmes.  
**J. Mal. Vasc.** 1990 ; 15 : 163-169.
- 3- BAULIEU F., VAILLANT L., BAULIEU J.L., SECCHI V., BARSOTTI J.  
Place actuelle de la lymphoscintigraphie dans l'étude d'un lymphoedème des membres.  
**J. Mal. Vasc.** 1990 ; 15 : 152-156.
- 4- BOLLINGER A. et al.  
Explorations vasculaires : techniques et applications .  
**Explorations du système lymphatique** 1990 ; MASSON Eds. Paris : 197-200.
- 5- BOLLINGER A., ISENRING G., FRANZECK U.K., BRUNNER U.  
Aplasia of superficial lymphatic capillaries in hereditary and connatal lymphedema (Milroy's disease).  
**Lymphology** 1983 ; 16 : 27-30.
- 6- BOLLINGER A., JÄGER K., SGIER F., SEGLIAS J.  
Fluorescence microlymphography.  
**Circulation** 1981 ; 64(6) : 1195-1200.



- 7- BOLLINGER A., ISENRING G., FRANZECK U.K.  
Lymphatic microangiopathy : a complication of severe chronic venous incompetence (CVI).  
**Lymphology** 1982 ; 15 : 60-65.
- 8- BOLLINGER A., PFISTER G., HOFFMANN U., FRANZECK U.K.  
Fluorescence microlymphography in chronic venous incompetence.  
**Inter. Angio.** 1989 ; 8 : 23-26.
- 9- BOUCHET J.Y., RICHAUD C., CARPENTIER P., LEBRUN D., FRANCO A.  
La drainage lymphatique manuel.  
**Lyon. Medit. Med.** Médecine du sud-est 1985 ; 21 : 29-32.
- 10- BRUNNER U.  
Clinique et test au bleu du lymphoedème primaire des membres inférieurs.  
**Phlébologie** 1986 ; 39 : 629-647.
- 11- BUCHE M.  
Lower limb oedema : clinical diagnosis.  
**Lymphology** 1990 ; 1(314) : 53-54.
- 12- CABANNE F., BONNENFNT J.L.  
Anatomie pathologique.  
**Principes de pathologie générale et spéciale** 1980, MALOINE Eds. Paris.
- 13- CLERIN M.  
Non vascular pathology associated with lymphedema and their treatments.  
**Lymphology** 1990 ; 1(3,4) : 63-68.
- 14- CLODIUS L.  
On non operative management of chronic lymphedema.  
**Lymphology** 1990 ; 23 : 2-3.

- 15- CLUZAN R., ECALARD P., CHABROUN S.  
L'aide en diagnostic dans le lymphoedeme par les méthodes d'explorations  
; l'indispensable, l'utile, le superflu.  
**Artères et Veines** 1993 ; 12(1) : 16-24.
- 16- CLUZAN R.  
Physiologie, physiopathologie et classification des insuffisances lymphatiques.  
**Artères et Veines** 1988 ; 7(6) : 501-506.
- 17- CLUZAN R.  
Les lymphoedèmes primaires.  
**Artères et Veines** 1988 ; 7(6) : 513-522.
- 18- COGET J.  
Thérapeutiques médicales et chirurgicales. Leurs indications respectives dans  
les lymphoedèmes.  
**Phlébologie** 1988 ; 41(2) : 559-569.
- 19- COMET M.  
La lymphocintigraphie des membres.  
**Journal d'Imagerie Médicale** 1983 ; 2 : 209-217.
- 20- COMET M.  
Problèmes théoriques et pratiques posés par la mesure de la filtration  
capillaire avec des traceurs radioactifs.  
**J. Mal. Vasc.** 1989 ; 14 : 226-230.
- 21- CZYBA J.C., GIROD C.  
**Histologie** : Appareils circulatoires SIMEP Eds. 3ème édition 1979.
- 22- DEBURE C.  
Les lymphoedèmes acquis.  
**Ann. Dermatol. Venerol.** 1988 ; 115 : 229-234.

- 23- DESPREZ-CURELY J.P.  
Intérêt de la lymphographie dans les mélanomes.  
**J. Mal. Vasc.** 1990 ; 15 : 159-162.
- 24- ELIAS H., PAULY J.E., BURNS E.R.  
**Histology and Human Microanatomy** Piccin Nova Libraria. Padova. 1984.
- 25- ERCAN M.T., SCHNEIDEREIT M., SENEKOWITSCH R., KRIEGEL H.  
Evaluation of 99 m TC-Dextran as a lymphoscintigraphic agent in rabbits.  
**Eur. J. Nucl. Med.** 1985 ; 11 : 80-84.
- 26- FIESSINGER J.N., FRANCO G.  
Lymphoedème primitif des membres inférieurs.  
**Angéiologie R.P.** 1988 ; 38(6) : 335-338.
- 27- FIESSINGER J.N., ROUSSET E.  
La genèse d'un oedème.  
**Les Grosses Jambes R.P.** 1976 ; 26(25) : 1783-1791.
- 28- FÖLDI M.  
La fonction soupape de sécurité des vaisseaux lymphatiques. Le rôle des valvules.  
**Phlébologie** 1991 ; 44(3) : 597-602.
- 29- FRANCO A., COMET M., BEANI J.C., DOUCET J., MEAULNE P.Y., GUIDICELLI H.  
La lymphoscintigraphie indirecte : son intérêt pour le diagnostic étiologique des oedèmes des membres inférieurs de cause non générale.  
**J. Biophys. Et. Med. Nucl.** 1980 ; 4(5) : 299-303.
- 30- FURDERER C.R.  
Les lymphoedèmes du dos du pied.  
**Phlébologie** 1987 ; 40(2) : 277-286.

- 31- FURDERER C.R.  
La contention élastique en 1988.  
**J. Mal. Vasc.** 1989 ; 14 : 259-263.
- 32- GOURNAY J.  
Lymphostase et paroi veineuse. Dédutions thérapeutiques.  
**Phlébologie** 1984 ; 37(2) : 201-205.
- 33- GRITON P.  
Clinique et étiologie des lymphoedèmes des membres inférieurs chez l'adulte.  
**Phlébologie** 1988 ; 41(2) : 325-334.
- 34- GRUFFAZ J.  
Examens complémentaires à pratiquer devant une grosse jambe par atteinte lymphatique. Place respective des explorations fonctionnelles de la lymphographie conventionnelle et de la lymphographie isotopique.  
**Phlébologie** 1988 ; 41(2) : 343-346.
- 35- GRUFFAZ J.  
Anatomie et physiologie du lymphatique.  
**Phlébologie** 1984 ; 37(2) : 189-193.
- 36- GUYTON A.C.  
**Traité de Physiologie Médicale** Chapitre 31. WB SANDERS Eds. 1984.
- 37- HANNEQUIN P., CLEMENT C., NICAISE H., VALEYRE J.  
Explorations du système lymphatique profond des membres inférieurs par lymphoscintigraphie.  
**J. Biophys. et Biomécan.** 1987 ; 11(1) : 23-27.

- 38- HENZE E., SHELBERT H.R., COLLINS J.D., NAJAFI A., BARRIO J.R., BENNETT L.R.  
Lymphoscintigraphy with Tc 99m Labeled-Dextran.  
**J. Nucl. Med.** 1982 ; 23 : 923-929.
- 39- HIDDEN G.  
Quelques données récentes ou prétendues telles sur la circulation lymphatique superficielle des membres.  
**J. Mal. Vasc.** 1990 ; 15 : 149-151.
- 40- INGIANNI G.  
9 years experience in the treatment of secondary arm-lymphedema by micro-lympho-venous anastomosis.  
**Lymphology** 1991 ; 2(7) : 92-95.
- 41- INTENZO C.M., DESAI A.G., KIM S.S., PARK C.H., MERLI G.J.  
Lymphedema of the lower extremities : evaluation by microcolloidal imaging.  
**Clin. Nucl. Med.** 1989 ; 14 : 107-110.
- 42- JIMENEZ COSSIO J.A.  
Bassic quidelius in the conservative treatment of lymphedemas.  
**Lymphology** 1991 ; 2(8) : 124-128.
- 43- KLUKEN N., TIEDJEN K.U.  
Problèmes diagnostiques posés par les poussées inflammatoires du lymphoedème. Méthodes d'investigation isotopiques.  
**J. Mal. Vasc.** 1980 ; 5 : 109-113.
- 44- KUBIK S.T.  
Drainagemöglichkeiten der lymphoterritotien nach ver letzung peripheren. Kollektoren und nach lymphadenectomia.  
**Folia Angiol.** 1980 ; 23 : 228-237.

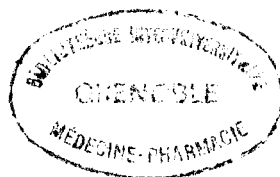
- 45- LAGRUE G., BEHAR A., MAUREL A.  
Les syndromes oedémateux par hyper-perméabilité capillaire. Angioedèmes diffus.  
**J. Mal. Vasc.** 1989 ; 14 : 231-235.
- 46- LARCAN A., STOLTZ J.F.  
Hemorrhéologie-Hémodynamique et microcirculation. 1ère partie.  
**J. Mal. Vasc.** 1989 ; 14 : 240-253.
- 47- LEDUC A.  
Douceur et force : paradoxe thérapeutique dans le traitement de l'oedème.  
**Lymphology** 1991 ; 2(8) : 121.
- 48- LEDUC A., LEDUC O.  
Clinical diagnosis of congenital lymphedema.  
**Lymphology** 1990 ; 1(3,4) : 60-61.
- 49- LEESON T.S., LEESON C.R.  
**Histology** WB SAUNDERS Eds. Philadelphie. 1976.
- 50- MANOS A.  
Angiosarcome du membre inférieur sur lymphoedème chronique à propos d'un cas. Revue de la littérature.  
Thèse de Médecine Grenoble I. 1991.
- 51- MEGRET G.  
La lymphopathie dans la maladie post-phlébitique.  
**Phlébologie** 1988 ; 41(2) : 335-342.
- 52- MISEREY G.  
Traitements médicaux des lymphedèmes.  
**Artères et Veines** 1988 ; 7(6) : 533-536.

- 53- O'BRIEN B., DAS S.K., FRANKLIN J.D., FIORRISON W.A.  
Effect of lymphangiography on lymphedema.  
**Plast. Reconstr. Surg.** 1981 ; 60(6) : 922-926.
- 54- OLSZEWSKI W.L.  
Surgical lympho-venous anastomoses for treatment of lymphedema.  
**Lymphology** 1991 ; 2(7) : 79-91.
- 55- PARTSCH H., WENZEL-HORA B.I., URBANEK A.  
Differential diagnosis of lymphedema after indirect lymphography with Iotasul.  
**Lymphology** 1983 ; 16 : 12-18.
- 56- PECKING A.  
Traitement médical du lymphoedème par les benzopyrones. Bases expérimentales et applications.  
**J. Mal. Vasc.** 1990 ; 15 : 157-158.
- 57- PECKING A.  
La lymphographie isotopique indirecte et la grosse jambe.  
**Bulletin de l'Acomen** 1983 ; 8 : 23-28.
- 58- PECKING A., LEDOUSSAL V., CLUZAN R. et al.  
Comportement d'un colloïde radioactif injecté dans le tissu interstitiel de l'homme.  
Circulations d'échange et de retour, Laboratoires BOOTS-DACOUR, Courbevoie, 1984 : 133-144.
- 59- PFISTER G., SAESSLI B., HOFFMANN V., GEIBER M., BOLLINGER A.  
Diameters of lymphatic capillaries in patients with different forms of primary lymphedema.  
**Lymphology** 1990 ; 23 : 140-144.

- 60- RAGAN D.M.S., SCHMIDT E.E., Mac DONALD I.C., GROOM A.C.  
Spontaneous cyclic contractions of the capillary wall in vivo, impeding red  
cell flow : a quantitative analysis. Evidence for endothelial contractility.  
**Microvasc. Res.** 1988 ; 36 : 13-30.
- 61- REINHAREZ D.  
Pathologie lymphatique et insuffisance veineuse.  
**Artères et Veines** 1988 ; 7(6) : 529-531.
- 62- SCHOEVAERDTS J.C.  
Pathologies avec complicité veineuse et lymphatique responsable d'un  
oedème des membres.  
**Lymphology** 1990 ; 1(3,4) : 55-59.
- 63- SERVELLE M.  
La lymphangiectomie superficielle totale. Traitement chirurgical du  
lymphoedème (46 années d'expérience).  
**Lymphology** 1991 ; 2(7) : 96-99.
- 64- STEMMER R., MARESCAUX J., FURDERER C.R.  
Lymphatique et paroi veineuse clinique.  
**Phlébologie** 1984 ; 37(2) : 195-200.
- 65- STEMMER R.  
Diagnostic et complications de oedèmes lymphatiques des membres  
inférieurs.  
**Phlébologie** 1988 ; 41(2) : 355-358.
- 66- STEWART G., GAUNT J.C., CROFT D.N., BROWSE N.L.  
Isotope lymphography : a new method of investigating. The role of the  
lymphatics in chronic limb edema.  
**Br. J. Surg.** 1985 ; 72 : 906-909.



- 67- SUPERSAXO A., HEIN W.R., STEFFEN H.  
Effect of molecular weight on the lymphatic absorption of water-soluble compounds following subcutaneous administration.  
**Pharmaceutical Res.** 1990 ; 7(2) : 167-169.
- 68- TAYLOR A.E., GRANGER D.N.  
**Handbook of Physiology**. IV : The Cardiovascular system. RENKIN E.M. et MICHEL C.C. Eds. 1985.
- 69- TAYLOR A.E.  
Starling forces and lymphatic flow.  
**Circ. Res.** 1981 ; 49 : 557-575.
- 70- VICAUT E., DUVELLEROY M.  
Perméabilité capillaire : problèmes fondamentaux et modélisations.  
**J. Mal. Vasc.** 1989 ; 14 : 218-225.
- 71- WEISSLEDER R., THRALL J.H.  
The lymphatic system : diagnostic imaging studies.  
**Radiology** 1989 ; 172 : 315-317.
- 72- WEISSLEDER H., WEISSLEDER R.  
Lymphedema : evaluation of qualitative and quantitative lymphoscintigraphy in 233 patients.  
**Radiology** 1988 ; 167 : 729-735.



# PLAN

## PLAN

<b>Remerciements</b> .....	p. 1
<b>Introduction</b> .....	p. 6
<b>Etat des Connaissances</b> .....	p. 7
<b>I. Circulation lymphatique</b> .....	p. 7
1. Rappels anatomiques .....	p. 7
1.1 Le réseau lymphatique du membre inférieur ..	p. 7
1.2 Le réseau lymphatique du tronc .....	p. 10
1.3 Le réseau lymphatique du membre supérieur .	p. 11
2. Morphologie .....	p. 12
2.1 Embryologie .....	p. 12
2.2 Structure .....	p. 13
2.3 Organisation du réseau lymphatique intra- -dermique .....	p. 15
3. Physiologie .....	p. 16
3.1 Filtration capillaire. Facteur de variation du flux lymphatique. Genèse de l'oedème .....	p. 16

- 3.2 Relation entre le poids moléculaire d'une substance et son absorption lymphatique. Conséquences . . . p. 19

## **II. Troubles de la Circulation lymphatique . . . . . p. 21**

### 1. Oedème . . . . . p. 21

1.1 Définition . . . . . p. 21

1.2 Aperçu morphologique et évolutif . . . . . p. 21

1.3 Aperçu physiopathologique . . . . . p. 22

### 2. Lymphoedème . . . . . p. 25

2.1 Reconnaître . . . . . p. 25

2.2 Expliquer : classification étiologique . . . . . p. 28

2.3 Evaluer : stadification . . . . . p. 30

2.4 Traiter . . . . . p. 30

## **III. Explorations actuelles du système lymphatique : Leurs places respectives dans l'étude du lymphoedème . . . . . p. 34**

### 1. Lymphoscintigraphie isotopique . . . . . p. 35

1.1 Principe . . . . . p. 35

1.2 Matériel et techniques . . . . . p. 35

1.3 Critères d'interprétation . . . . . p. 36

1.4 Résultats : aspects pathologiques . . . . . p. 37

### 2. Lymphographie radiologique indirecte . . . . . p. 39

### 3. Microlymphographie de fluorescence . . . . . p. 40

3.1 Principe et technique . . . . . p. 40

3.2 Résultats . . . . . p. 40

<b>Matériel et Méthode</b> .....	p. 42
<b>I. Traceur</b> .....	p. 42
<b>II. Technique</b> .....	p. 42
<b>III. Traitement des données</b> .....	p. 45
1. Appréciation qualitative .....	p. 45
2. Appréciation semi-quantitative .....	p. 45
3. Appréciation quantitative .....	p. 47
<b>IV. Patients étudiés</b> .....	p. 48
1. Groupe témoin .....	p. 48
2. Lymphoedèmes secondaires .....	p. 48
3. Lymphoedèmes primaires d'apparition tardive .....	p. 50
4. Maladie de Milroy-Nonne .....	p. 50
5. Insuffisance veineuse chronique .....	p. 50
<b>Résultats</b> .....	p. 52
<b>I. Faisabilité</b> .....	p. 52

II. Appréciation qualitative : morphologie .....	p. 53
III. Analyse semi-quantitative .....	p. 54
IV. Appréciation quantitative : traitement numérique de l'image .....	p. 56
<b>Discussion</b> .....	p. 58
I. Limites .....	p. 58
II. Fiabilité .....	p. 59
III. Explication physiologique des résultats .....	p. 59
IV. Discordance avec les données de la littérature .....	p. 61
V. Perspectives .....	p. 63
<b>Conclusion</b> .....	p. 64
<b>Bibliographie</b> .....	p. 66
<b>Table des matières</b> .....	p. 76





Qui diis memorem laudes, repetimque fideles  
 Ingenij dotes, Hippocratisque decus.  
 Democriti auditor Phœbea, ô, Coe propago,  
 Certeus an quis te tradidit artis opes!

## SERMENT D'HIPPOCRATE

*En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,*

*Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.*

*Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.*

*Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*

*Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.*

*Je garderai le respect absolu de la vie humaine.*

*Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.*

*Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*

*Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.*

*Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.*

