

# Acquisitions récentes sur la physiologie et la génétique des lymphœdèmes

S. Vignes, Unité de Lymphologie,  
Hôpital Cognacq-Jay, Paris



Fondation Cognacq-Jay



Centre de référence des  
maladies vasculaires rares

Qu'est ce que lymphoedème ?

**C'est de la lymphe...**

# Physiopathologie

1. Stase lymphatique initiale
2. Mais très « rapidement » (jours, semaines), transformation tissulaire...

## Conséquences cliniques

- "Irréversibilité" des modifications tissulaires (fibrose)
- ↓ modeste du volume sous traitement
- ↓ relative de la composante liquidienne au profit de la composante tissulaire

# Physiopathologie du lymphoedème

## Pathogenesis of lymphedema

---

Lymphatic aplasia, hypoplasia, valvular insufficiency, obliteration/disruption of lymphatic vessels, primary decreased lymphatic contractility



Lymphatic hypertension, decreased contractility, secondary valvular insufficiency



Lymphostasis, accumulation of lymph, interstitial fluid, proteins, glycosaminoglycans within the skin and subcutaneous tissue



Stimulation of collagen production by fibroblasts, disruption of elastic fibers, activation of keratinocytes, fibroblasts and adipocytes



Skin thickening, subcutaneous tissue fibrosis

---

Qu'est ce que lymphoedème ?

**C'est d'abord de la peau et du tissu adipeux et... un peu de lymphhe (donc en grande partie irréversible et chronique)**

# Pourquoi une femme a un lymphoedème après cancer du sein ?

- **Curage axillaire** : 15% vs 6-8% pour le ganglion sentinelle
- **Radiothérapie** même ne comprenant pas le creux axillaire
- **Obésité** lors du cancer du sein (IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>), risque ≈ 4
- Mais les conseils classiques de prévention (TA, piqûres...) ?

DiSipio T et al. Lancet 2013;14:500

Ridner SH et al. Support Care Cancer 2011;19:853

Published in final edited form as:

*Ann Surg Oncol.* 2013 March ; 20(3): 842–849. doi:10.1245/s10434-012-2631-9.

## **Lifestyle Risk Factors Associated with Arm Swelling among Women with Breast Cancer**

Shayna L. Showalter, MD<sup>1</sup>, Justin C. Brown, MA<sup>2</sup>, Andrea L. Cheville, MD<sup>3</sup>, Carla S. Fisher, MD<sup>1</sup>, Dahlia Sataloff, MD<sup>4</sup>, and Kathryn H. Schmitz, PhD, MPH<sup>2</sup>

1. Etude prospective (cohorte PAL : Physical Activity Lymphedema)
2. Questionnaire sur 30 items (FDR potentiels) à 3, 6 et 12 mois
3. LO défini > 5% (volumétrie à eau) à 3, 6 et 12 mois

Et si le lymphoedème après cancer du sein avait une composante génétique ?

# Lymphatic and Angiogenic Candidate Genes Predict the Development of Secondary Lymphedema following Breast Cancer Surgery

Christine Miaskowski<sup>1\*</sup>, Marilyn Dodd<sup>1</sup>, Steven M. Paul<sup>1</sup>, Claudia West<sup>1</sup>, Deborah Hamolsky<sup>2</sup>, Gary Abrams<sup>3</sup>, Bruce A. Cooper<sup>4</sup>, Charles Elboim<sup>5</sup>, John Neuhaus<sup>6</sup>, Brian L. Schmidt<sup>7</sup>, Betty Smoot<sup>8</sup>, Bradley E. Auizerat<sup>9</sup>

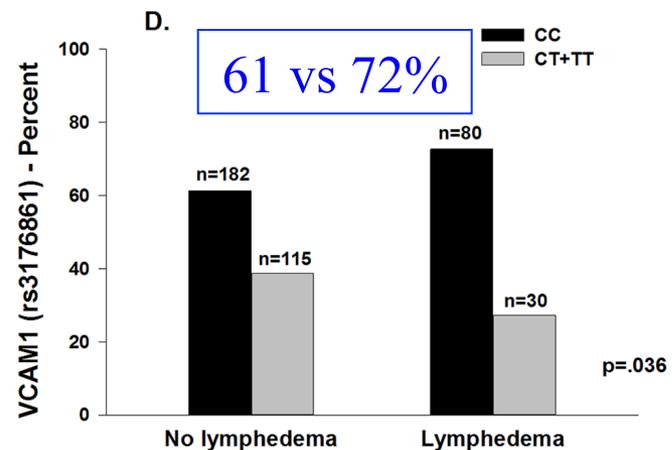
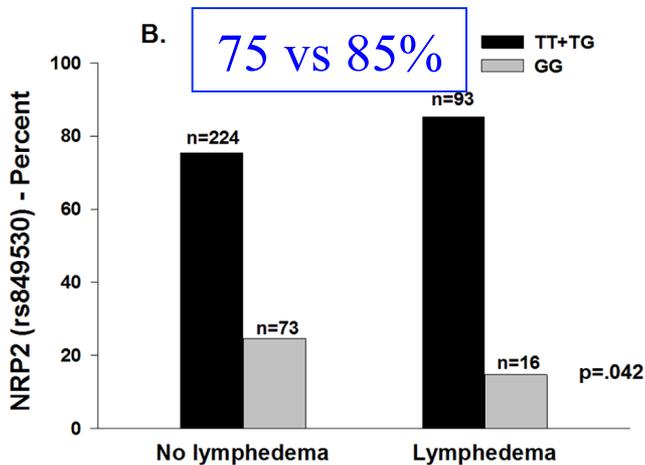
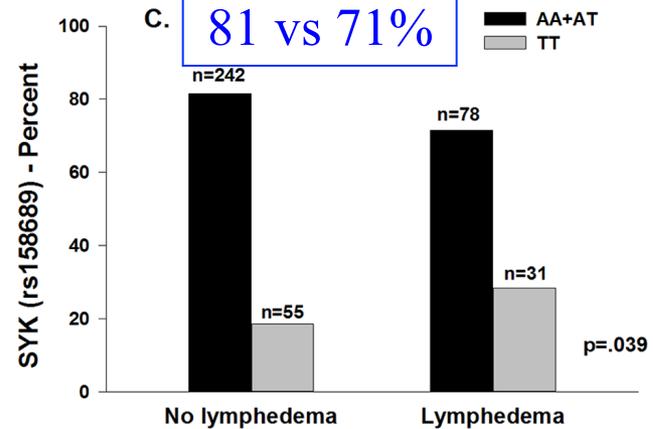
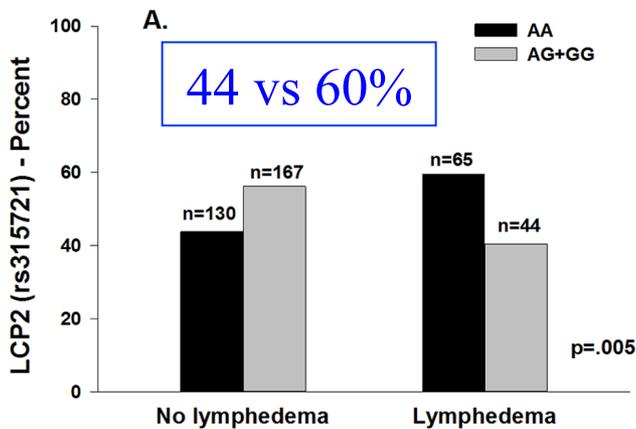
 PLOS ONE

April 2013 | Volume 8 | Issue 4 | e60164

- Diagnostic de lymphoœdème par impédancemétrie
- 110 femmes avec LO, 297 sans LO
- Analyse en aveugle du polymorphisme de différents gènes

# Gènes étudiés

- Angiopoietin-2 (**ANGPT2**)
- Elastin microfibril interfacier (**EMI-LIN1**)
- **FOXC2, PROX1, LYVE1**
- Hepatocyte growth factor (**HGF**), lymphocyte cytosolic protein 2 (**LCP2**)
- Hepatocyte growth factor receptor (**MET**)
- Neuropilin-2 (**NRP2**)
- ROR orphan receptor C (**RORC**)
- SpSRY-box 17 (**SOX17**)
- Protein tyrosine kinase (**SYK**)
- Vascular cell adhesion molecule 1 (**VCAM1**)
- Vascular endothelial growth factor-B (**VEGFB**), -C (**VEGFC**), -D (**VEGFD**), -receptor 2 (**VEGFR2**), -receptor 3 (**VEGFR3**)



**Figure 2. Differences between the lymphedema and no lymphedema groups.** A – Differences between the lymphedema and no lymphedema groups in the percentages of patients who were homozygous for the common allele (AA) or heterozygous or homozygous for the rare allele (AG+GG) for rs315721 in lymphocyte cytosolic protein 2 (LCP2). B – Differences between the lymphedema and no lymphedema groups in the percentages of patients who were homozygous or heterozygous for the common allele (TT+TG) or homozygous for the rare allele (GG) for rs849530 in neuropilin-2 (NRP2). C – Differences between the lymphedema and no lymphedema groups in the percentages of patients who were homozygous or heterozygous for the common allele (AA+AT) or homozygous for the rare allele (TT) for rs158689 in protein tyrosine kinase (SYK). D – Differences between the lymphedema and no lymphedema groups in the percentages of patients who were homozygous for the common allele (CC) or heterozygous or homozygous for the rare allele (CT+TT) for rs3176861 in vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM1).  
doi:10.1371/journal.pone.0060164.g002

Et gène FOXC2

# Possible Genetic Predisposition to Lymphedema after Breast Cancer

Beth Newman, Ph.D.,<sup>1</sup> Felicity Lose, Ph.D.,<sup>2</sup> Mary-Anne Kedda, Ph.D.,<sup>1</sup>  
Mathias Francois, Ph.D.,<sup>3</sup> Kaitin Ferguson,<sup>2</sup> Monika Janda, Ph.D.,<sup>1</sup> Patsy Yates, Ph.D.,<sup>4</sup>  
Amanda B. Spurdle, Ph.D.,<sup>2,\*</sup> and Sandra C. Hayes, PhD<sup>1,\*</sup>

LYMPHATIC RESEARCH AND BIOLOGY  
Volume 10, Number 1, 2012  
© Mary Ann Liebert, Inc.  
DOI: 10.1089/lrb.2011.0024

- 120 femmes : 98 sans et 22 avec lymphoedème (apparu 6-18 mois après la chirurgie)
- Etude polymorphisme de plusieurs gènes candidats

*SOX18, VEGFC, VEGFD, VEGFR2, VEGFR3, RORC, FOXC2, LYVE1, ADM, and PROX1*

- Résultats : *VEGFR3, VEGFR2* et *RORC* (Retinoic acid receptor-related Orphan Receptor gamma) => organogénèse lymphoïde, lymphangiogénèse

# Lymphoedème primaire et génétique

# Syndromes comportant un lymphoedème

Table 2. List of known syndromes associated with lymphoedema and the causative gene (or chromosomal abnormality) if known<sup>a</sup>

Known syndrome	Chromosome/gene
Agenaes syndrome	Not known
Carbohydrate deficient glycoprotein types 1a, 1b, and 1h	<i>PMM2</i> , <i>PM1</i> , <i>ALG8</i>
Cardio-facio-cutaneous syndrome	<i>KRAS</i> , <i>BRAF</i> , <i>MAP2K1</i> , <i>MAP2K2</i>
CHARGE syndrome	<i>CDH7</i>
Choanal atresia-lymphoedema	<i>PTPN14</i>
Ectodermal dysplasia, anhidrotic, immunodeficiency, osteopetrosis and lymphoedema (OL-EDA-ID syndrome)	<i>IKBKKG (NEMO)</i>
Fabry disease	<i>GLA</i>
Hennekam syndrome	<i>CCBE1</i>
Hypotrichosis-lymphoedema-telangiectasia	<i>SOX18</i>
Irons-Bianchi syndrome	Not known
Lymphoedema-myelodysplasia (Emberger syndrome)	<i>GATA2</i>
Macrocephaly-capillary-malformation (MCM)	<i>PIK3CA</i>
Microcephaly-chorioretinopathy-lymphoedema-mental retardation (MCLMR)	<i>KIF11</i>
Mucke syndrome	Not known
Noonan syndrome	<i>PTPN11</i> , <i>KRAS</i> , <i>SOS1</i> , and others
Oculo-dento-digital syndrome (ODD)	<i>GJA1</i>
Progressive encephalopathy, hypsarrhythmia, optic atrophy (PEHO)	Not known
Phelan McDermid syndrome	22q terminal deletion or ring chromosome 22
Prader Willi	15q11 microdeletion or maternal UPD 15
Thrombocytopenia with absent radius	1q21.1 microdeletion and <i>RBM8A</i>
Turner syndrome	45XO
Velocardiofacial syndrome	22q11 microdeletion
Yellow Nail syndrome	Not known

# Conclusions

1. Meilleure compréhension de la physiopathologie des lymphoedèmes (inflammation à « bas bruit »)
2. « Implication » génétique dans les formes secondaires (MS)
3. Démembrement des lymphoedèmes primaires avec les découvertes génétiques...  
 futur : prévention, traitement...