

Année 2018/2019

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

par

Zelda SENSE

Né(e) le 14/07/1989 à Saint Mandé (94)

**Les thérapeutiques du lymphœdème des membres : une revue systématique de la
littérature internationale.**

Présentée et soutenue publiquement le 4 Juin 2019 devant un jury composé de :

Président du Jury : Professeur Loïc VAILLANT, Dermatologie, PUPH, Faculté de Médecine-CHRU de Tours

Membres du jury :

Professeur Laurent MACHET, Dermatologie, PUPH, Faculté de Médecine - CHRU de Tours

Professeur François MAILLOT, Médecine interne, PUPH, Faculté de Médecine - CHRU de Tours

Professeur Jean ROBERT, Département de Médecine générale, PA, Faculté de Médecine - Université de Tours

Directrice de thèse :

Docteur Anne HERON, Physiologie humaine. MCU / HDR - Université de Paris (Paris Descartes)

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr. Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr. Henri MARRET

ASSESSEURS

Pr. Denis ANGOUVANT, Pédagogie
Pr. Mathias BUCHLER, Relations internationales
Pr. Hubert LARDY, Moyens – relations avec l'Université
Pr. Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, Médecine générale
Pr. François MAILLOT, Formation Médicale Continue
Pr. Patrick VOURC'H, Recherche

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr. Emile ARON (†) – 1962-1966
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Pr. Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972
Pr. André GOUAZE - 1972-1994
Pr. Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004 Pr.
Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr. Daniel ALISON
Pr. Philippe ARBEILLE
Pr. Catherine BARTHELEMY
Pr. Christian BONNARD
Pr. Philippe BOUGNOUX
Pr. Alain CHANTEPIE
Pr. Pierre COSNAY
Pr. Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Pr. Loïc DE LA LANDE DE CALAN
Pr Alain GOUDEAU
Pr. Noël HUTEN
Pr. Olivier LE FLOCH
Pr. Yvon LEBRANCHU
Pr. Elisabeth LECA
Pr. Anne Marie LEHR-DRYLEWICZ
Pr. Gérard LORETTE
Pr. Roland QUENTIN
Pr. Alain ROBIER
Pr. Alain ROBIER Pr. Elie SALIBA

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD
– P. BEUTTER – P. BONNET – M. BROCHIER – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T.
CONSTANS – C. COUET - J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUAZE
– J.L. GUILMOT – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – J. LAUGIER – P. LECOMTE – E.LEMARIE
– G. LEROY – Y. LHUINTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BALLON Nicolas	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERNARD Anne	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladie infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle....	Biologie Nucléaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie nucléaire
BODY Gilles	Gynécologie et obstétrique
BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
CHANDENIER Jacques	Parasitologie, mycologie
COLOMBAT Philippe	Hématologie, transfusion
CORCIA Philippe	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe.....	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
DUMONT Pascal.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adulte
EHRMANN Stephan	Réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOURGERE Bertrand.....	Gériatrie
FOUQUET Bernard	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier	Urologie
HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique
HANKARD Régis	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
LABARTHE François	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie

LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
MARRET Henri	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MORINIERE Sylvain	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis	Rhumatologie
ODENT Thierry	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna	Gynécologie-obstétrique
PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Dominique	Réanimation médicale, médecine d'urgence
PERROTIN Franck	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent	Physiologie
REMERAND Francis	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
TOUTAIN Annick	Génétique
VAILLANT Loïc	Dermato-vénéréologie
VELUT Stéphane	Anatomie
VOURC'H Patrick	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé	Immunologie

PROFESSEUR	DES	UNIVERSITES	DE	MEDECINE	GENERALE
-------------------	------------	--------------------	-----------	-----------------	-----------------

LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien	Soins palliatifs
POTIER Alain	Médecine Générale
ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

BAKHOS David	Physiologie
BARBIER Louise	Chirurgie digestive
BERHOUE Julien	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERTRAND Philippe	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
BRUNAUT Paul	Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès	Biostatistiques, informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane	Biophysique et médecine nucléaire
FAVRAIS Géraldine.....	Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe	Néphrologie

GOUILLEUX Valérie	Immunologie
GUILLON Antoine	Réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
HOARAU Cyrille	Immunologie
IVANES Fabrice	Physiologie
LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
MACHET Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille	Médecine légale
ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Néphrologie
TERNANT David	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
ZEMMOURA Ilyess	Neurochirurgie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia	Neurosciences
BOREL Stéphanie	Orthophonie
DIBAO-DINA Clarisse	Médecine Générale
MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - orthophonie
PATIENT Romuald	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 1253
LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier
------------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition 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 gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.
Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne 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.
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

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont en premier à ma directrice de thèse, le Docteur Anne Héron, qui m'a toujours soutenu à travers ces longs mois de travail. Elle a su me guider dans mes recherches, m'apprendre la rigueur méthodologique nécessaire à la rédaction d'une revue de la littérature, et me conseiller dans mes moments d'incertitudes et de doutes.

Je remercie ensuite les membres du jury :

- Professeur Vaillant qui me fait l'honneur de présider ma soutenance en tant que Président de la société française du lymphœdème : merci pour votre confiance.
- Professeur Machet qui a fait partie de mes maîtres de stage en temps qu'externe et interne au sein de son service et qui m'a fait aimer la dermatologie.
- Professeur Maillot en qui j'ai une profonde admiration et qui m'a énormément appris lors de mon externat au cours de mon stage en médecine interne.
- Professeur Robert qui m'a suivi au cours de mon internat jusqu'au passage de mon DES.

Un grand merci à mon conjoint Amaury Belhomme qui a toujours cru en moi et accompagné durant ses derniers mois difficiles ainsi que tout au long de mon internat : je t'aime.

À mes amours de chiens : Louna, Goliath, Largo et ma petite Lagertha.

Merci à mes parents qui m'ont soutenu tout au long de mon parcours de médecine, les rendre fiers aujourd'hui est le plus beau des cadeaux.

A Michel pour son grand cœur et son soutien.

A ma meilleure amie Narjess qui a toujours su me tirer vers le haut, trouver les bons mots et être tout simplement là.

Au Docteur Frédéric Brissé et à sa femme Fabienne ainsi que leur 3 enfants Camille, Julie et Guillaume que je n'aurais jamais rencontrés si je n'avais pas réalisé une grande partie de mon internat à Dreux : une famille formidable que nous sommes heureux de compter aujourd'hui parmi nos très chers amis.

Au Docteur Diot-Laugier Marie-Hélène qui m'a énormément appris de la médecine générale et qui a surtout été pour moi une marraine de cœur : tu m'as vu grandir en tant que médecin, tu as toujours su m'écouter et être là pour moi. Reste la personne formidable que tu es.

Un grand merci à l'équipe de soins palliatifs de Dreux qui ont été pour moi une petite famille lors de mon stage et dont je n'oublierai jamais leur grand cœur : Francine tu es unique, pétillante et pleine de vie, il n'y en a pas deux comme toi ! Je sais que nos chemins se recroiseront ; Jorge ta grande humanité et ta sensibilité m'ont profondément touchée au cours de mon stage tu es un médecin exceptionnel et un être remarquable ; Sandrine merci pour ta joie de vivre au

quotidien et enfin Justine notre psychologue et une fille en or à qui je souhaite la plus grande réussite personnelle et professionnelle.

Pour terminer, un grand merci à tous les professionnels de santé qui nous ont aidé à travers ce chemin difficile : le Docteur Auvert, l'équipe de lymphologie de l'hôpital Cognacq-Jay, le département de maladie infectieuse de la Salpêtrière et enfin au Professeur Corinne Becker qui a rendu l'impossible possible.

Cette thèse est dédiée à ma très chère sœur, en qui je suis admirative de son courage, de sa détermination au cours de ces deux dernières années de combat quotidien : « tu as su te battre en gardant la tête haute, je t'aime et tu pourras toujours compter sur moi, ta sœur Zelda. »

RESUME

Contexte : Le système lymphatique demeure mal connu, la recherche dans ce domaine étant encore peu développée. Les pathologies l'affectant sont ainsi souvent laissées pour compte. Le lymphœdème ne fait pas exception et reste aujourd'hui une maladie incurable, ayant des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients. Sa prise en charge est peu connue et les centres de soins spécialisés sont rares, ce qui entraîne bien souvent des retards de prise en charge considérable.

Objectif : L'objectif de notre étude a été de faire le point sur les différentes thérapeutiques actuellement utilisées dans le traitement du lymphœdème des membres et d'évaluer leurs effets sur la réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint.

Méthode : Une recherche à partir de mots clefs, dans les bases de données Pubmed et Cochrane, a été menée entre le 02/11/2018 et le 02/02/2019. Seules les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses répondant aux critères de la PRISMA checklist ont été incluses. Chaque étude incluse a fait l'objet d'une évaluation méthodologique en utilisant la grille R-AMSTAR.

Résultats : Sur 1588 articles identifiés, 19 revues ont été incluses après application des critères d'inclusion et d'exclusion. L'évaluation méthodologique des revues a donné un score moyen sur l'échelle de R-AMSTAR de 27/44, soit 61%. L'analyse a mis en évidence 4 groupes principaux de traitements du lymphœdème : la physiothérapie, la chirurgie, la pharmacothérapie et les thérapies mixtes. L'étude de la littérature montre que nombre de ces thérapeutiques ont un effet sur la réduction du volume du membre mais que la grande hétérogénéité des données et la faible qualité des études originales rendent l'interprétation des résultats incertaine.

Conclusion : La thérapie décongestive combinée reste le traitement de référence du lymphœdème mais ne mène pas à la guérison. De nouvelles thérapies telles que l'autogreffe de ganglions lymphatiques sont encourageantes mais doivent faire l'objet d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité et de méta-analyses rigoureuses pour que leurs effets soient confirmés. De nouvelles pistes de recherches sur le système lymphatique et le lymphœdème doivent être envisagées. En attendant, une prise en charge pluridisciplinaire du patient, dans un centre spécialisé, est indispensable.

Mots clefs : Lymphœdème, Thérapeutique, Revue/méta-analyse, Thérapie complexe décongestive, Chirurgie, Pharmacothérapie, Nouvelles thérapies

ABSTRACT

Context: The lymphatic system remains poorly known, research in this area is still underdeveloped. The pathologies affecting it are thus often left aside. Lymphedema is no exception and remains an incurable disease with major repercussions on patient's quality of life. Its management is little known and specialized care centers are rare, which often leads to considerable delays in support.

Research question: The aim of our study was to review the various therapies currently used in the treatment of lymphedema of the limbs and to evaluate their effects on the volume or circumferential reduction of the affected limb.

Method : A search with keywords in the Pubmed and Cochrane databases was conducted between 02/11/2018 and 02/02/2019. Only systematic reviews of the literature and meta-analyses meeting the criteria of the PRISMA checklist were included. Each included study was methodologically evaluated using the R-AMSTAR grid.

Results : Out of 1588 articles identified, 19 reviews were included after the inclusion and exclusion criteria were applied. The methodological evaluation of the reviews gave an average score on the R-AMSTAR scale of 27/44, that being 61%. The analysis revealed 4 main groups of lymphedema treatments: physiotherapy, surgery, pharmacotherapy and mixed therapies. The literature review showed that many of these therapies have an effect on the reduction of limb volume but that the high heterogeneity of the data and the low quality of the original studies make the interpretation of the results uncertain.

Conclusion : Decongestive complex therapy remains the standard treatment for lymphedema but does not lead to cure. New therapies such as autologous lymph node transplantation are encouraging but need to be the subject of high quality randomized controlled trials and rigorous meta-analyses for their effects to be confirmed. New avenues for research on the lymphatic system and lymphedema should be considered. In the meantime, multidisciplinary care of the patient in a specialized center is essential.

Key words : Lymphedema, Therapeutics, Review/meta-analysis, Complex decongestive therapy, Surgery, Drug therapy, Novel therapy

TABLE DES MATIERES

Table des matières

LISTE DES FIGURES.....	14
LISTE DES TABLEAUX	15
LISTE DES ABREVIATIONS	16
INTRODUCTION	17
I. ANATOMIE ET PHYSIOLOGIE DU SYSTEME LYMPHATIQUE	17
A. UN PEU D'HISTOIRE... ..	17
B. LA LYMPHE	19
C. LES CAPILLAIRES LYMPHATIQUES	20
D. LES CANAUX LYMPHATIQUES COLLECTEURS	23
E. LES TRONCS LYMPHATIQUES.....	23
F. LES VAISSEAUX CHYLIFERES ET LE TRANSPORT DES CHYLOMICRONS	25
G. LES ORGANES LYMPHOÏDES ET LEURS FONCTIONS DANS LA REPOSE IMMUNITAIRE	25
H. SYSTEME LYMPHATIQUE ET HOMEOSTASIE DES FLUIDES	25
II. LE LYMPHŒDEME : DEFINITION, EPIDEMIOLOGIE ET ETIOLOGIES.....	27
A. LE LYMPHŒDEME PRIMAIRE.....	28
B. LE LYMPHŒDEME SECONDAIRE.....	29
III. SEMIOLOGIE DU LYMPHŒDEME	30
IV. PHYSIOPATHOLOGIE DU LYMPHŒDEME	34
A. LYMPHOCYTES T CD4+	36
B. LYMPHOCYTES T REGULATEURS (TREGS)	36
C. MACROPHAGES	36
D. CELLULES DENDRITIQUES	37
PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE	37
METHODOLOGIE	38
I. SOURCES D'INFORMATIONS ET STRATEGIE DE RECHERCHE	38
II. MODE DE SELECTION DES ETUDES, CRITERES D'ELIGIBILITE	40
A. CRITERES D'INCLUSION.....	40
B. CRITERES D'EXCLUSION	40

III. DATES	41
IV. PROCESSUS DE RECUEIL DES DONNEES ET DONNEES RECHERCHEES	41
V. EVALUATION DU RISQUE DE BIAIS.....	43
RESULTATS	43
I. SELECTION DES ARTICLES	44
II. QUALITE METHODOLOGIQUE DES ETUDES	46
III. LES THERAPEUTIQUES DU LYMPHŒDEME ET LEURS EFFETS	47
PHYSIOTHERAPIE.....	47
A. THERAPIE DECONGESTIVE COMBINEE	47
B. EXERCICE PHYSIQUE.....	51
C. THERAPIE AQUATIQUE	52
D. DRAINAGE LYMPHATIQUE MANUEL	54
E. COMPRESSION PNEUMATIQUE INTERMITTENTE.....	56
F. KINESIO-TAPING	57
G. THERAPIE PAR LASER DE FAIBLE INTENSITE	59
CHIRURGIE	61
PHARMACOTHERAPIE	65
THERAPIE MIXTE	67
DISCUSSION	69
I. SYNTHÈSE DES PRINCIPAUX RESULTATS	69
A. THERAPIE DECONGESTIVE COMBINEE	69
B. EXERCICE PHYSIQUE ET THERAPIE AQUATIQUE	69
C. DRAINAGE LYMPHATIQUE MANUEL	69
D. LA COMPRESSION PNEUMATIQUE INTERMITTENTE	70
E. KINESIO-TAPING	70
F. THERAPIE PAR LASER DE FAIBLE INTENSITE	70
G. CHIRURGIE.....	70
H. PHARMACOTHERAPIE	71
II. LIMITES DES REVUES ET META-ANALYSES INCLUSES DANS L'ETUDE	71
A. POPULATION.....	71
B. INTERVENTION	72
C. CRITERES D'INCLUSION.....	72

D.	CRITERE DE JUGEMENT.....	72
E.	METHODOLOGIE GLOBALE DES REVUES INCLUSES.....	73
III.	LIMITES DE NOTRE ETUDE	73
IV.	ESPOIRS THERAPEUTIQUES/ETUDES EN COURS.....	73
	CONCLUSION.....	75
	BIBLIOGRAPHIE	77
	ANNEXES.....	83
	ANNEXE 1 : PRISMA CHECKLIST ET LIGNES DIRECTRICES	83
	ANNEXE 2 : GRILLE R-AMSTAR, EVALUATION DE LA QUALITE METHODOLOGIQUE DES REVUES DE LA LITTERATURE ET DES META-ANALYSES.	91

LISTE DES FIGURES

<i>Figure 1 : Première description des lymphatiques : identification des collecteurs lymphatiques (2). Mésentériques avec du chyle chez le chien en période post-prandiale. Gasparo Aselli (1627).....</i>	<i>18</i>
<i>Figure 2 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques de la paroi abdominale postérieure, planche 261. Atlas d'anatomie humaine, 6^{ème} édition, Netter F. 2015 (3).....</i>	<i>19</i>
<i>Figure 3 : Organisation générale du système lymphatique et du système cardio-vasculaire, Quéré I. 2010 (2).</i>	<i>.....</i>
<i>.....</i>	<i>Erreur ! Le signet n'est pas défini.</i>
<i>Figure 4 : Extrémité ouverte d'un capillaire lymphatique initial observé en microscopie électronique à balayage, Quéré I. 2010 (2).....</i>	<i>21</i>
<i>Figure 5 : Comparaison schématique d'un capillaire sanguin et d'un capillaire lymphatique, Henno A. et al. 2008 (5).</i>	<i>22</i>
<i>Figure 6 : Passage de la lymphe du réseau vasculaire au réseau lymphatique, Lévy B. 2016</i>	<i>22</i>
<i>Figure 7 : Contraction du lymphangion (unité contractile de propulsion de la lymphe), Quéré I. 2010</i>	<i>23</i>
<i>Figure 8 : Drainage lymphatique par le conduit lymphatique droit.</i>	<i>24</i>
<i>Figure 9 : Drainage lymphatique par le canal thoracique.</i>	<i>24</i>
<i>Figure 10 : Loi de Starling, Quéré I. 2010.</i>	<i>26</i>
<i>Figure 11 : Condition basale de la réabsorption du liquide interstitiel, Thibaut G. 2016 (7).</i>	<i>27</i>
<i>Figure 12 : Classification étiologique des lymphœdèmes primaires.....</i>	<i>28</i>
<i>Figure 13 : Etiologies principales des lymphœdèmes secondaires.</i>	<i>30</i>
<i>Figure 14 : lymphœdème primaire stade I chez une jeune femme de 26 ans.</i>	<i>32</i>
<i>Figure 15 : lymphœdème primaire stade II chez une jeune femme de 26 ans.</i>	<i>33</i>
<i>Figure 16: signe de Stemmer, Coupé M. (9).</i>	<i>33</i>
<i>Figure 17 : Eléphantiasis , Vignes S. 2010 (15).</i>	<i>34</i>
<i>Figure 18 : agénésie de collecteurs lymphatiques, Thibaut G. 2016 (7).</i>	<i>35</i>
<i>Figure 19 : séquence physiopathologique des CD4+ dans le lymphœdème (17).</i>	<i>36</i>
<i>Figure 20 : Méthodes de mesures du lymphœdème</i>	<i>42</i>
<i>Figure 21 : Diagramme de flux PRISMA.....</i>	<i>45</i>
<i>Figure 22 : matériel de capitonnage : de haut en bas, Mobiderm®, mousse NN®, ouate Cellona®, Vignes S. (47).</i>	<i>.....</i>
<i>.....</i>	<i>48</i>
<i>Figure 23 : mise en place du capitonnage par mousse pour un lymphœdème primaire du membre inférieur chez une jeune fille de 26 ans.....</i>	<i>49</i>
<i>Figure 24 : mise en place de bande à allongement court avec lissage sur le capitonnage pour un lymphœdème du membre inférieur chez une jeune fille de 26 ans.</i>	<i>49</i>
<i>Figure 25 : drainage lymphatique manuel, Ferrandez J-C (49).....</i>	<i>54</i>
<i>Figure 26 : kinésio-taping , Ferrandez J-C (51).</i>	<i>58</i>

LISTE DES TABLEAUX

<i>Tableau 1: Stade du lymphœdème d'après le consensus 2016 de l'International society of lymphology (ILS) (14).</i>	31
<i>Tableau 2 : Cytokines et facteurs de croissance retrouvés dans le lymphœdème (17).</i>	37
<i>Tableau 3 : Sources et équations de recherches.</i>	40
<i>Tableau 4 : Qualité méthodologique des revues incluses, évaluée selon le score R-AMSTAR.</i>	46
<i>Tableau 5 : la compression médicale dans le traitement du lymphœdème-HAS 2010 (45)</i>	48
<i>Tableau 6 : caractéristiques des revues sur la thérapie complexe décongestive.</i>	50
<i>Tableau 7 : caractéristiques de la revue sur l'exercice physique.</i>	51
<i>Tableau 8 : caractéristiques de la revue sur la thérapie aquatique.</i>	53
<i>Tableau 9 : caractéristiques des revues sur le drainage lymphatique manuel.</i>	55
<i>Tableau 10 : caractéristiques de la revue sur la compression pneumatique intermittente.</i>	56
<i>Tableau 11 : caractéristiques de la revue sur le kinésio-taping.</i>	58
<i>Tableau 12 : caractéristiques des revues sur la TLFI.</i>	60
<i>Tableau 13 : caractéristiques des revues chirurgicales sur le lymphœdème.</i>	63
<i>Tableau 14 : caractéristiques de la revue sur les benzo-pyrones.</i>	66
<i>Tableau 15 : caractéristiques des revues sur les thérapies mixtes.</i>	67

LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION

Dans un premier temps, nous aborderons l'anatomie et la physiologie du système lymphatique. En effet, ce dernier étant souvent méconnu du monde médical, il semblait important de le décrire avant de parler du lymphœdème. Puis, dans un second temps, nous définirons ce qu'est le lymphœdème et décrirons la sémiologie ainsi que les mécanismes physiopathologiques qui le caractérisent.

I. Anatomie et physiologie du système lymphatique

A. Un peu d'histoire...

Le système lymphatique correspond à une entité complexe de vaisseaux et de relais ganglionnaires assurant le transport et le drainage de la lymphe.

Il fut décrit pour la première fois dans les textes d'Hippocrate comme une « structure spongieuse relâchant un liquide huileux après compression » (1).

Le premier exposé du système lymphatique remonte au XVII^{ème} siècle : l'italien Gasparo Aselli y décrit l'anatomie des vaisseaux lymphatiques et la lymphe chez le chien en période post-prandiale (Figure 1).

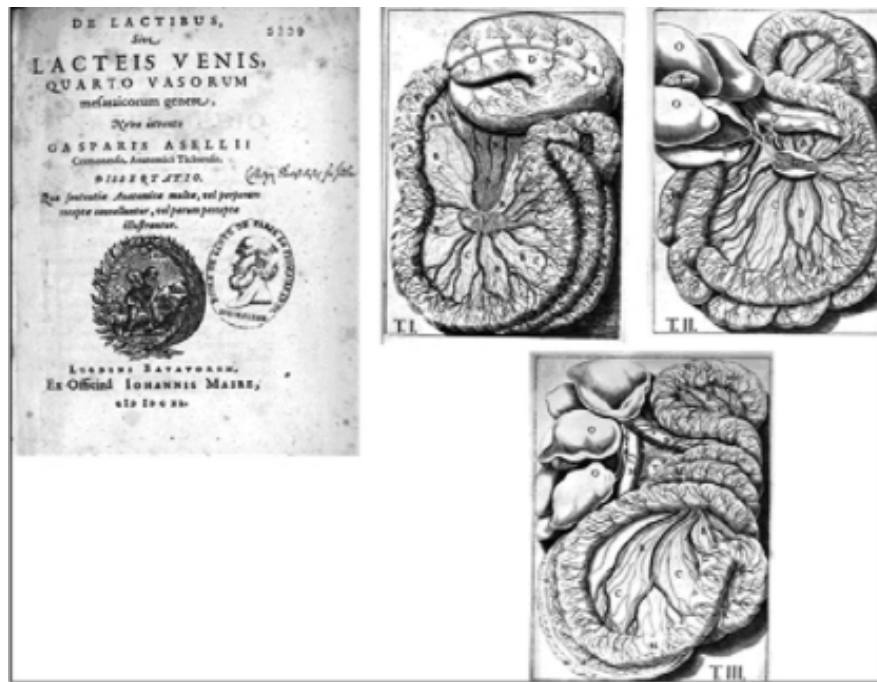


Figure 1 :Première description des lymphatiques : identification des collecteurs lymphatiques (2). Mésentériques avec du chyle chez le chien en période post-prandiale. Gasparo Aselli (1627).

Peu de temps après, en 1651, Jean Pecquet décrit chez l'homme la citerne de Pecquet (citerne de chyle), le canal thoracique et leur connexion avec les vaisseaux lymphatiques (Figure 2). Malpighi observera par la suite la structure des ganglions lymphatiques au microscope en 1680 (1).

Même si le système lymphatique est connu depuis la haute antiquité, la description de son anatomie et de son fonctionnement n'a que peu évolué depuis le XVIIème siècle et a fait l'objet de nombreuses controverses dans le monde scientifique jusqu'à nos jours.

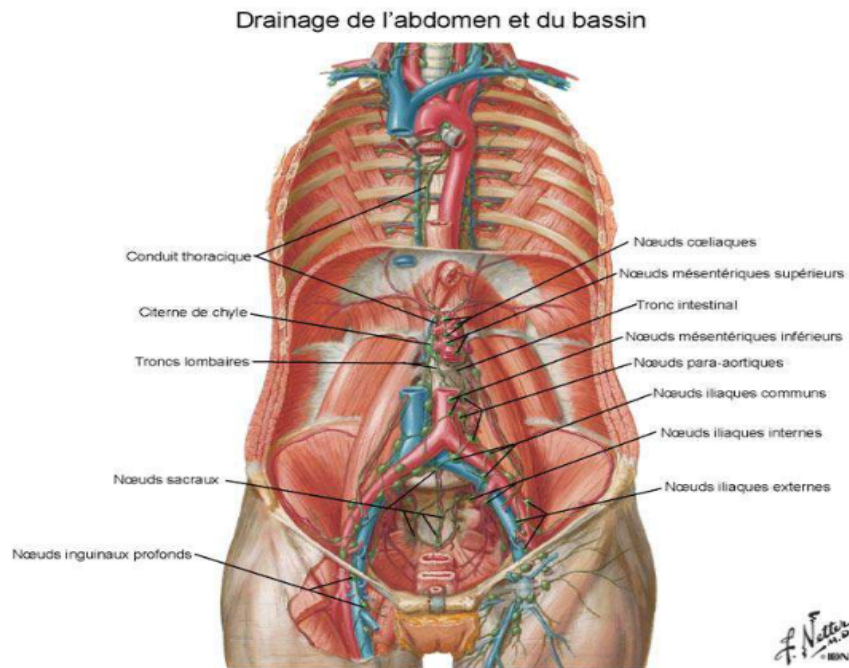


Figure 2 : Vaisseaux et nœuds lymphatiques de la paroi abdominale postérieure, planche 261. Atlas d'anatomie humaine, 6^{ème} édition, Netter F. 2015 (3)

B. La Lymphe

Originaire du latin « *lympa* » (eau, fontaine), lui-même dérivé du grec « *numphê* » (par analogie avec les nymphes des sources et des fontaines), la lymphe était associée par les grecs à un fluide corporel froid et humide. Également synonyme du latin « *phlegma* », retrouvé à de nombreuses reprises dans les textes d'Hippocrate, il caractérise les personnes d'un caractère calme et imperturbable : « *phlegmatic* », « *lymphatic* » (1).

La lymphe est un liquide clair, de couleur blanche ou laiteuse, dont la composition varie en fonction de la partie du corps drainée. Elle correspond au liquide interstitiel une fois arrivé au niveau des premiers vaisseaux lymphatiques.

Proche du plasma sanguin, la lymphe transporte essentiellement des protéines et s'enrichit progressivement en lymphocytes après passage dans les différents relais ganglionnaires.

La composition de la lymphe afférente dans les premiers collecteurs lymphatiques est très proche du liquide interstitiel sur le plan ionique et protéique (20-30g/L de protéines). Au fur et à mesure de son passage dans les différents relais ganglionnaires sa composition est modifiée. Les lymphocytes ganglionnaires passent dans la lymphe tandis que les antigènes apportés par la lymphe afférente sont modifiés par les différentes réactions immunitaires provoquées dans le ganglion.

On retrouve donc une lymphe efférente (après passage dans les ganglions) plus riche en protéines (60g/L), composée de complexes antigène-anticorps et de lymphocytes (2000 à 20 000 lymphocytes/mm³) (4).

Les principales fonctions de la lymphe sont d'assurer la réabsorption du liquide interstitiel, la circulation des lymphocytes et la reconnaissance des antigènes. Comparée au sang, la lymphe véhicule des déchets cellulaires, mais peu de nutriments. Au niveau de l'intestin, elle assure aussi le transport des lipides issus de la digestion.

C. Les capillaires lymphatiques

A l'inverse du système sanguin, circuit fermé dont la pompe est le cœur, le réseau lymphatique est un système unidirectionnel, débutant par des capillaires à extrémité ouverte, en cul-de-sac, au sein de l'espace intercellulaire, au contact des capillaires sanguins (Figure 3), (Figure 4).

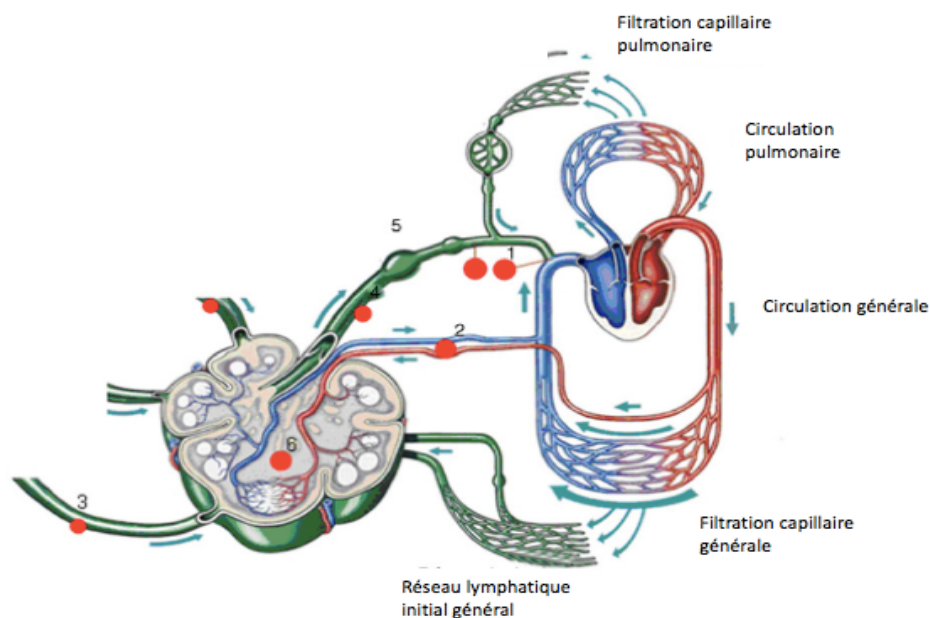


Figure 3 : Organisation général du système lymphatique et vasculaire, Quéré I., 2010 (2)

1. Jonction lymphatique et veineuse ; 2. Artère et veine du ganglion ; 3. Collecteurs lymphatiques afférents ; 4. Canal lymphatique efférent ; 5. Lymphangion ; 6. Ganglion.

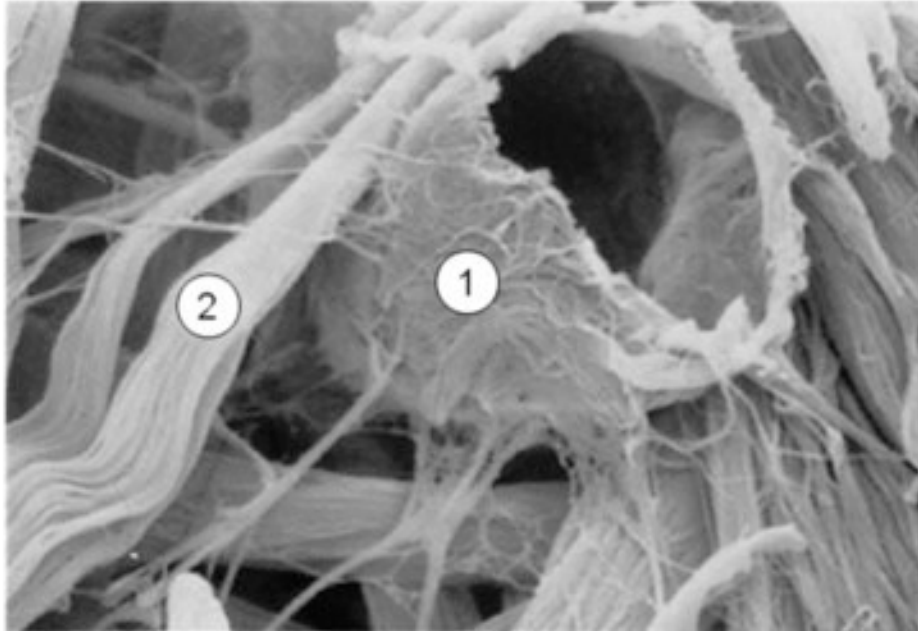


Figure 4 : Extrémité ouverte d'un capillaire lymphatique initial observé en microscopie électronique à balayage, Quéré I. 2010 (2).

1. Face externe de la cellule endothéliale lymphatique terminale.
2. Fibres élastiques, ancrage de la cellule endothéliale dans la matrice extracellulaire interstitielle.

Les canalicules lymphatiques possèdent une lumière plus large et plus irrégulière que les vaisseaux sanguins (Figure 5). Leur calibre au repos est cinq à dix fois celui d'un capillaire vasculaire. Leur paroi est plus fine. Ils sont constitués d'une couche de cellules endothéliales dépourvues de membrane basale et s'amarrent à la matrice intercellulaire par des fibres d'ancrage. Les replis et recouvrement des bords des cellules endothéliales forment des ébauches de valvules. Leur structure leur permet, en cas d'hyperpression tissulaire, de réabsorber les fluides excédentaires.

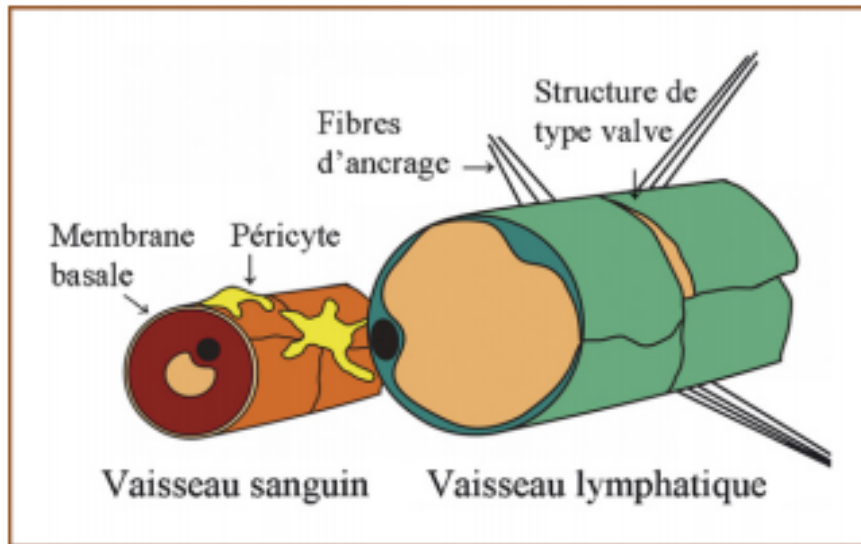


Figure 5 : Comparaison schématique d'un capillaire sanguin et d'un capillaire lymphatique, Henno A. et al. 2008 (5).

Exemple (6) :

- En cas de pression interstitielle négative les cellules endothéliales sont imbriquées les unes aux autres et la lumière n'est que virtuelle.
- En cas d'hyperpression tissulaire les cellules se desserrent les unes des autres sous l'effet des tractions de leur arrimage, créant alors des interstices permettant aux fluides en excès de pénétrer dans la lumière lymphatique (Figure 6).

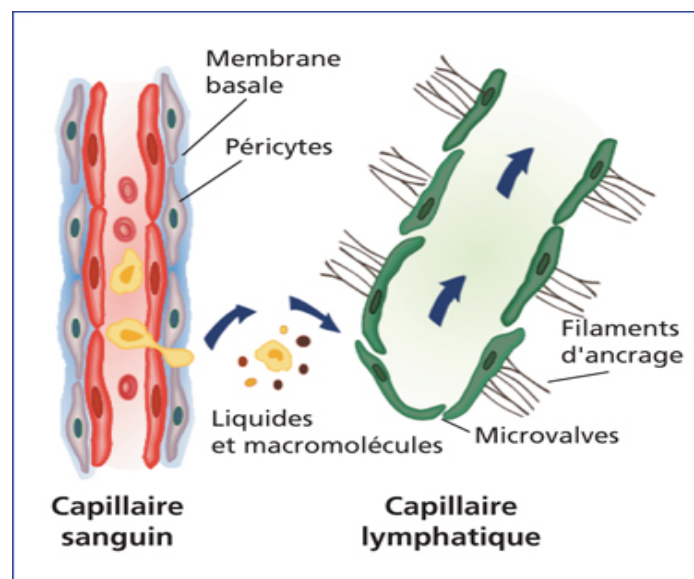


Figure 6 : Passage de la lymphe du réseau vasculaire au réseau lymphatique, Lévy B. 2016

D. Les canaux lymphatiques collecteurs

Une fois réabsorbée par les capillaires lymphatiques, la lymphe atteint les canaux dit « pré-collecteurs ». Formés d'une membrane basale discontinue, de valvules et de quelques cellules musculaires lisses, ils sont munis d'une structure de transition et confluent vers des canaux de structure évolutive pour aboutir à des canaux plus gros appelés collecteurs.

On classe les collecteurs en deux groupes : le groupe superficiel qui draine le derme et le groupe profond assurant le drainage des viscères, des séreuses et des muscles.

Leur structure est identique à celle des vaisseaux sanguins et comprend une couche de cellules endothéliales internes, continues et jointives, une couche de cellules musculaires lisses puis une couche externe de fibroblastes et de péricytes formant une membrane basale continue.

Leurs valves, formées par des replis de tissus conjonctif et leur structure musculaire leur permet de se contracter, assurant la propulsion de la lymphe ou du chyle. Cette unité contractile située entre deux valvules est appelée lymphangion (Figure 7Figure 7).

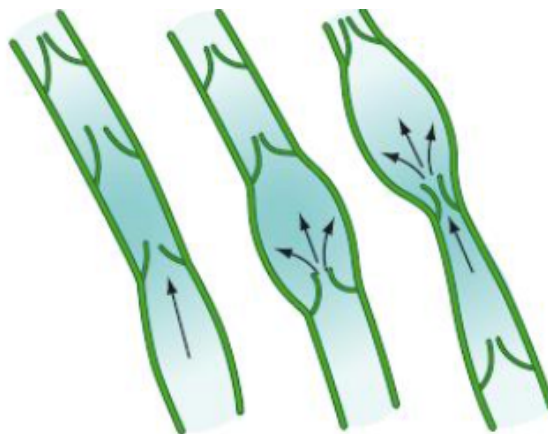


Figure 7 : Contraction du lymphangion (unité contractile de propulsion de la lymphe), Quéré I. 2010

Répartis dans le corps entier, à l'exception des tendons, des globes oculaires et du cerveau, les collecteurs lymphatiques véhiculent la lymphe jusqu'aux troncs lymphatiques centraux d'où elle regagnera la circulation veineuse.

E. Les troncs lymphatiques

Tous les canaux lymphatiques collecteurs se rejoignent dans deux troncs lymphatiques centraux : le canal thoracique, drainant les trois quarts de la lymphe de l'organisme et le conduit lymphatique droit. Leur structure est identique à celle d'un vaisseau sanguin.

Le conduit lymphatique droit aussi appelé « grande veine lymphatique » assure le drainage de la moitié droite de la tête et du cou, le membre supérieur droit ainsi que la moitié droite de la cavité thoracique et la moitié inférieure du poumon gauche (Figure 8). Il se termine soit dans le confluent veineux jugulo-sous clavier droit, soit dans la veine jugulaire interne ou dans la veine sous-clavière, au voisinage de l'angle de jonction de ces deux vaisseaux.

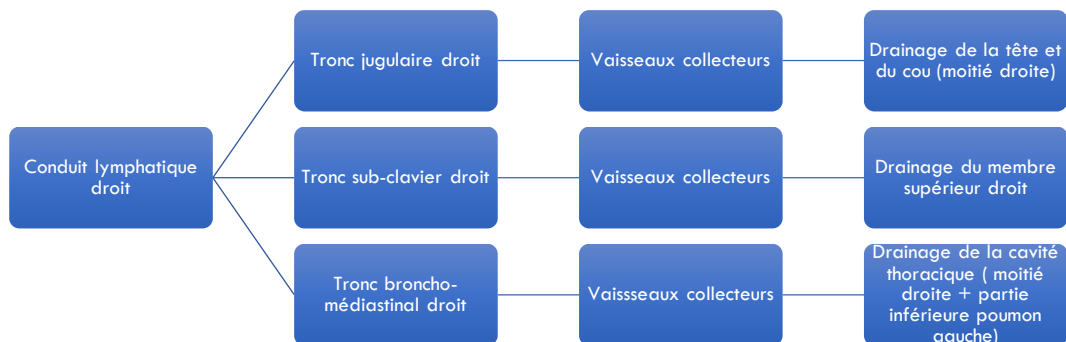


Figure 8 : Drainage lymphatique par le conduit lymphatique droit.

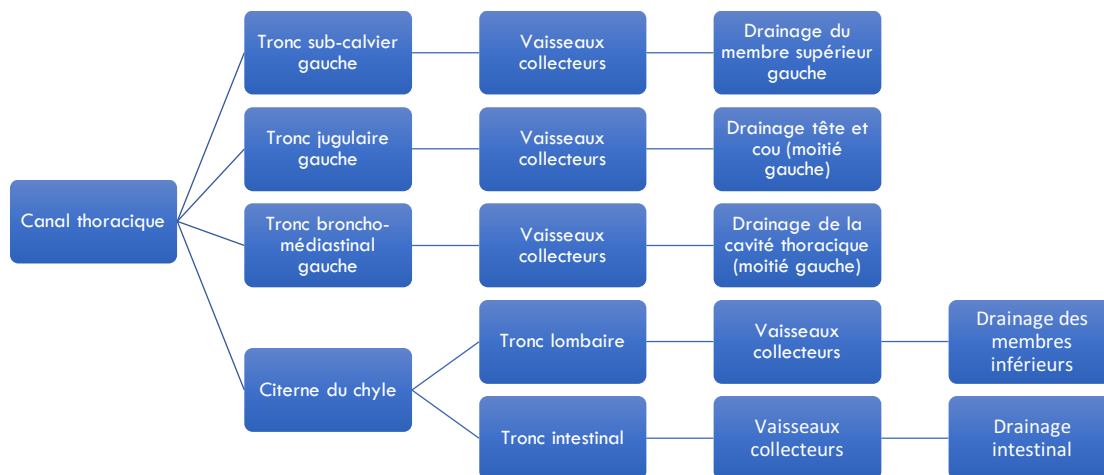


Figure 9 : Drainage lymphatique par le canal thoracique.

Le canal thoracique se forme en regard de la deuxième vertèbre lombaire au niveau de la citerne de Pecquet ou « citerne du chyle » et longe le bord droit de l'aorte pour se déverser dans le confluent jugulo-sous-clavier gauche. Il draine toutes les parties du corps n'appartenant pas au territoire de drainage du canal lymphatique droit (Figure 9).

F. Les vaisseaux chylifères et le transport des chylomicrons

Situés au niveau de l'intestin grêle, les vaisseaux chylifères assurent la réabsorption des graisses. Lors de la digestion, les lipides de la lumière intestinale absorbés par les entérocytes (acides gras et glycérol) se regroupent pour former des triglycérides. Là, ils se retrouvent enveloppés par des protéines de la membrane du réticulum endoplasmique et forment des lipoprotéines appelées chylomicrons.

Du fait de leur volume important, les chylomicrons ne peuvent être réabsorbés par les capillaires sanguins. Ce sont les vaisseaux chylifères qui assurent ce rôle, ce qui donne à la lymphe sa consistance laiteuse aussi appelée « chyle ». Les graisses sont ensuite transportées vers la circulation sanguine et utilisées selon les besoins.

G. Les organes lymphoïdes et leurs fonctions dans la réponse immunitaire

Les organes lymphoïdes sont classés en deux groupes :

- les organes lymphoïdes primaires comprenant la moelle osseuse et le thymus qui assurent la production, la prolifération et la maturation des lymphocytes
- les organes lymphoïdes secondaires regroupant la rate, les ganglions lymphatiques, les formations lymphoïdes associées aux muqueuses « MALT » (Mucosa-associated lymphoid Tissue comprenant les amygdales et les plaques de Peyer). Ce sont des lieux de concentration des lymphocytes, au niveau desquels s'effectue l'activation de la réponse immunitaire adaptative (différentiation des lymphocytes en cellules effectrices et cellules mémoires).

Ces organes n'ont aucun rôle dans la circulation du système lymphatique. Ils sont pourvus de capillaires lymphatiques, comme les autres viscères, lieux d'échanges avec la circulation sanguine générale.

Le système lymphatique permet ainsi à l'organisme de se défendre contre les agents pathogènes (bactéries, virus...) et de détruire des cellules tumorales. Il est aussi à l'origine de la production d'anticorps jouant de ce fait un rôle important dans le système immunitaire.

H. Système lymphatique et homéostasie des fluides

Le système lymphatique participe à l'homéostasie des fluides.

L'anatomie spécifique du système lymphatique de chaque partie du corps humain ne sera pas décrite ici mais il convient de spécifier que le système lymphatique est constitué de deux réseaux,

peu, voire pas, connectés entre eux : un réseau superficiel qui assure 80% du drainage, et un réseau profond assurant 20% du drainage.

Le système lymphatique superficiel draine la lymphe du tissu cutané et sous cutané superficiel sus-aponévrotique. Il est lui-même composé de deux ensembles de collecteurs complémentaires et largement anastomosés, situés dans le derme et le tissu sous-cutané sus-fascial.

Le système lymphatique profond sous-aponévrotique draine les muscles, le périoste et les articulations.

A l'équilibre, la quantité de lymphe formée est égale à la quantité de liquide interstitiel filtré depuis les capillaires sanguins de l'unité microcirculatoire.

La filtration capillaire est déterminée par la loi de STARLING (**Erreur ! Nous n'avons pas trouvé la source du renvoi.**) et varie en fonction de la perméabilité de la membrane capillaire et des différentes pressions, hydrostatique et oncotique, qui s'exercent aussi bien à l'extrémité artérielle qu'à l'extrémité veineuse du capillaire sanguin.

$$\text{Taux de Filtration} = L_p \cdot A \cdot ((P_c - P_i) - \delta(\pi_p - \pi_i))$$

Figure 10 : Loi de Starling, Quéré I. 2010.

L_p = perméabilité membranaire hydraulique ; A = aire membranaire ; $L_p \cdot A$ = capacité de filtration capillaire des tissus ; δ = coefficient de réflexion (1 ou 100% pour une membrane semi-perméable parfaite, 80-85% pour un capillaire normal) ; P_c = pression hydrostatique capillaire ; P_i = pression hydrostatique interstitiel ; π_p = pression oncotique plasmatique ; π_i = pression oncotique capillaire.

A l'état basal, la réabsorption s'effectue en majeure partie par le réseau veineux. Seules les protéines et autres grosses molécules stagnent dans l'espace interstitiel pour être réabsorbées par les vaisseaux lymphatiques avant de rejoindre le canal thoracique (Figure 11).

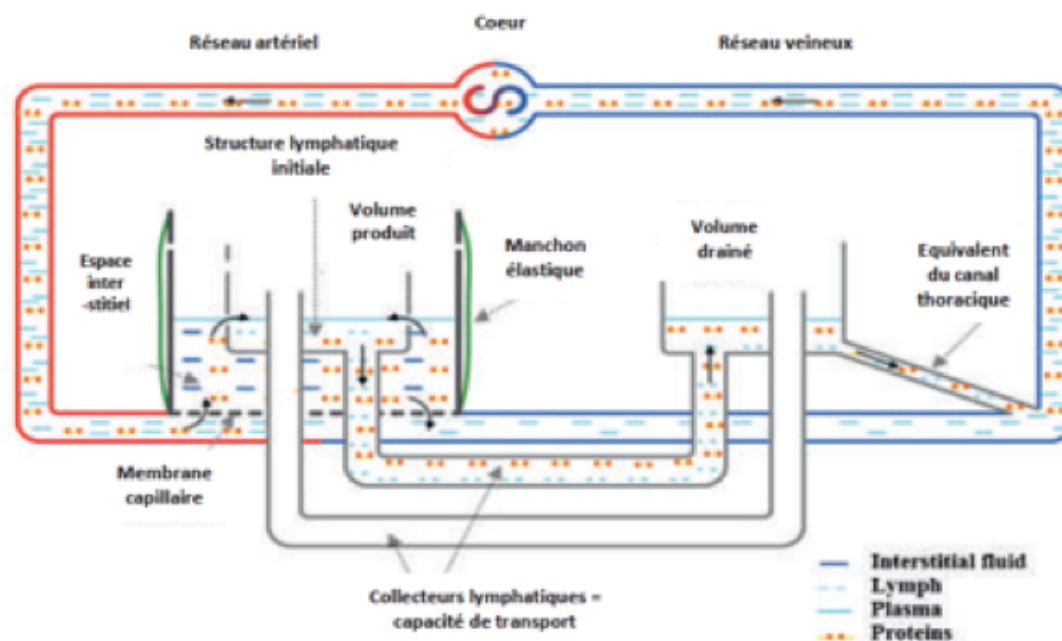


Figure 11 : Condition basale de la réabsorption du liquide interstitiel, Thibaut G. 2016 (7).

II. Le lymphœdème : Définition, épidémiologie et étiologies.

Le lymphœdème est la conséquence d'un dysfonctionnement du système lymphatique responsable d'une stase de la lymphe dans les tissus interstitiels, se traduisant par l'augmentation de volume du membre (8).

Le lymphœdème peut toucher n'importe quelle partie du corps pourvue d'un réseau lymphatique mais l'atteinte la plus fréquente est de loin celle des membres.

Le lymphœdème est une maladie jusqu'à présent incurable et sous-diagnostiquée, posant un vrai problème en termes de santé publique.

On estime sa prévalence à environ 250 millions de personnes atteintes dans le monde (9), la majorité secondaire à une filariose lymphatique.

Le Lymphœdème primaire est plus rare avec une prévalence estimée à 1/10 000 avant l'âge de 20 ans (10) et prédominant chez la femme.

A. Le lymphœdème primaire

Le lymphœdème primaire est une affection chronique, primitivement due à une absence ou une insuffisance de drainage de la lymphe produite, entraînant un œdème suite à l'accumulation de liquide lymphatique dans les espaces interstitiels, surtout dans le tissu sous-cutané (7).

Il débute souvent à la puberté ou bien au cours d'une grossesse. Ces particularités épidémiologiques sont expliquées par le rôle des œstrogènes et des progestatifs, qui augmentent la perméabilité capillaire, d'où l'augmentation de la charge lymphatique (11).

Le lymphœdème peut être uni ou bilatéral touchant le plus souvent les membres inférieurs. Les membres supérieurs, les organes génitaux et la face sont plus rarement atteints.

Le lymphœdème primaire est lié à une malformation constitutionnelle du système lymphatique : dysplasie, aplasie, dilatation des voies lymphatiques ou fibrose des ganglions. Il s'agit le plus souvent d'une hypoplasie plus ou moins étendue, avec réseaux de suppléance expliquant la survenue tardive des symptômes (8).

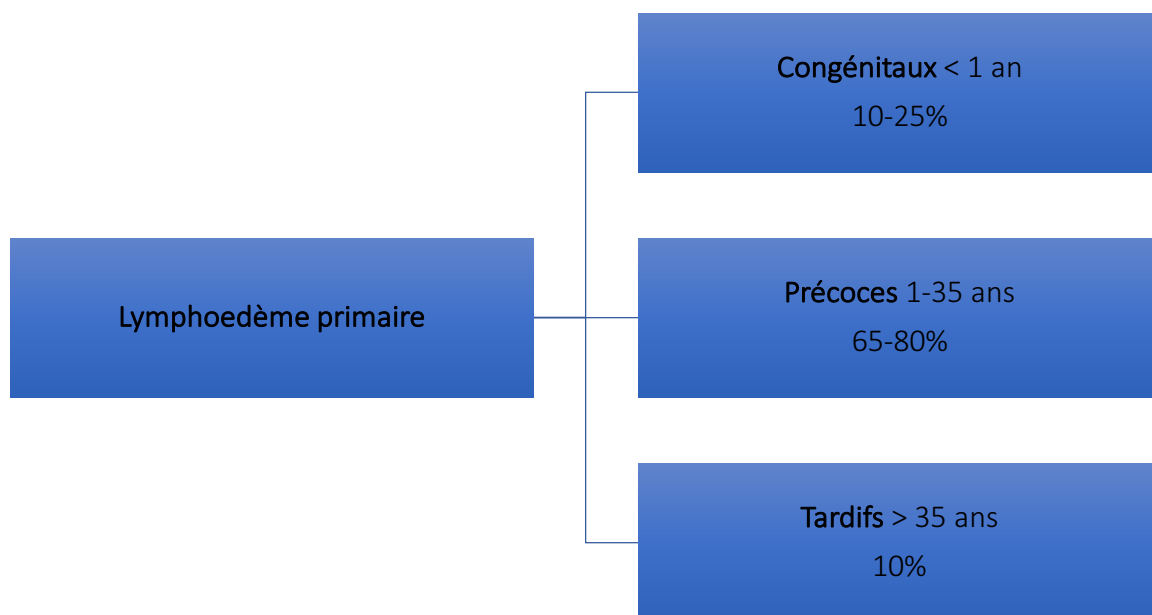


Figure 12 : Classification étiologique des lymphœdèmes primaires.

Le lymphœdème primaire peut se manifester dès la naissance où plus tardivement à la puberté ou chez le jeune adulte (Figure 12). De façon plus rare il peut apparaître après 35 ans.

Même si 95% des lymphœdèmes primaires sont d'origine sporadique, il existe de rares formes familiales dont les plus connues sont les maladies de Milroy, apparaissant dès la naissance, et la maladie de Nonne-Meige se développant plus tardivement à la puberté.

Chez l'enfant il peut être accompagné d'autres malformations vasculaires, comme le syndrome de Parkes-Weber ou de Klippel-Trenaunay, ou bien entrer dans le cadre de syndrome malformatifs plus complexes (2) : syndrome de Turner, syndrome de Noonan, syndrome des ongles jaunes, maladie de Waldman...

L'étude de la lymphangiogénèse a permis de mieux comprendre l'apparition du lymphœdème primaire, même si beaucoup de cas restent encore inexpliqués, la mutation de certains gènes a été retrouvée dans certaines formes familiales (5).

Exemples :

- Maladie de Milroy : mutation du domaine tyrosine kinase du récepteur **VEGFR3** nécessaire à la mise en place initiale du système cardio-vasculaire puis du système lymphatique.
- Le lymphœdème-dischiasis (double rangée de cils) : mutation du gène **FOXC2**(16q24), facteur de transcription responsable de la formation des valves et de l'inhibition du recrutement des cellules musculaires lisses et/ou des péricytes autour des vaisseaux lymphatiques.

B. Le lymphœdème secondaire

Le lymphœdème secondaire est dû à la destruction du réseau lymphatique suite à un traumatisme, une chirurgie, une radiothérapie ou obstruction par des cellules tumorales ou infectieuses (Figure 13).

En occident, les étiologies prédominantes restent les cancers de la région pelvienne (sphère gynécologique, vessie, prostate, testicule, lymphomes) et du sein, même si les progrès de la chirurgie (technique du ganglion sentinelle) ont diminué son incidence.

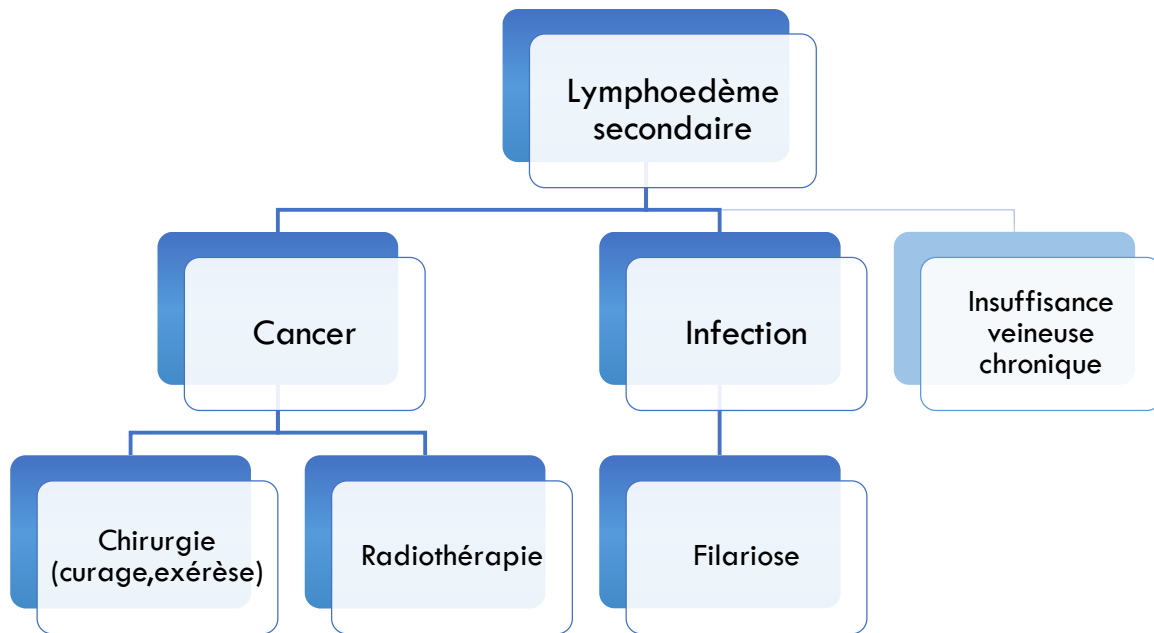


Figure 13 : Etiologies principales des lymphœdèmes secondaires.

Le lymphœdème lié à l'insuffisance veineuse chronique est un cas un peu à part qui diffère de par son mécanisme physiopathologique. Il s'agit là d'une insuffisance veineuse dynamique et non mécanique : l'œdème est lié à une augmentation de la charge lymphatique hydrique et/ou protéique mais le débit lymphatique est augmenté (12).

III. Sémiologie du lymphœdème

La clinique du lymphœdème est fondamentale car elle permet de poser le diagnostic initial. Elle varie en fonction de la localisation du lymphœdème : membre supérieur ou inférieur.

Au membre supérieur, cas le plus fréquent dans le cancer du sein après un curage ganglionnaire ou une radiothérapie, il débute le plus souvent au niveau proximal du membre mais peut également toucher la main et y rester localisé. La peau peut être souple, prenant le godet (persistance d'une dépression de l'œdème après appui digital) ou plus induré avec un érythème notamment après une radiothérapie.

Au membre inférieur, le lymphœdème évolue selon trois stades définis par la société internationale de lymphologie (Tableau 1) :

STADE I	augmentation de volume s'atténuant à la surélévation du membre Stemmer* parfois positif
STADE II	IIa : l'élévation ne réduit plus le volume et l'œdème est toujours dépressible. Stemmer +.
	IIb : apparition de modifications cutanées à type de fibrose. Stemmer parfois absent.
Stade III	éléphantiasis avec disparition du caractère dépressible de l'œdème, apparition de troubles trophiques cutanés (papillomes, vésicules) et unguéaux.
*signe de Stemmer: impossibilité de pincer la peau de la face dorsale du 2ème orteil-pathognomonique du lymphoedème.	

Tableau 1: Stade du lymphœdème d'après le consensus 2016 de l'International society of lymphology (ILS) (13).

- Stade I (Figure 14) : l'œdème débute le plus souvent au niveau distal du membre intéressant le pied et les orteils. Il est régressif la nuit et à la surélévation du membre. Le signe du godet peut être présent mais de façon inconstante. Les plis transverses des orteils sont marqués avec un comblement inter-tendineux.

Stade II (Figure 15) : plus caractéristique il est marqué par le signe de Stemmer, pathognomonique du lymphœdème (Figure 16).



- Figure 16: signe de Stemmer, Coupé M. (8). Il correspond à l'impossibilité de pincer la peau de la face dorsale du 2^{ème} orteil. A ce stade le lymphœdème progresse vers la cheville, le mollet et la cuisse et n'est plus régressif. Au stade tardif des manifestations cutanées à type de fibrose apparaissent.

- Stade III : Il est marqué par l'apparition de complications cutanées, la peau est épaissie avec apparition de papillomes et de vésicules lymphatiques pouvant être à l'origine de lymphorrhées. Au stade ultime, l'évolution peut conduire à un éléphantiasis (Figure 17).



Figure 14 : lymphœdème primaire stade I chez une jeune femme de 26 ans.



Figure 15 : lymphœdème primaire stade II chez une jeune femme de 26 ans.



Figure 16: signe de Stemmer, Coupé M. (8).



Figure 17 : Eléphantiasis , Vignes S. 2010 (14).

IV. Physiopathologie du lymphœdème

Le lymphœdème résulte d'une accumulation de liquide interstitiel riche en protéines au sein des tissus mous. Cette stase interstitielle chronique entraîne un état inflammatoire permanent ainsi que le développement de fibrose et de dépôts adipeux au sein des tissus mous.

En cas de destruction du système vasculaire lymphatique, le liquide interstitiel stagne dans la partie du corps atteinte par l'anomalie. Les collecteurs lymphatiques qui normalement doivent assurer le transport de la lymphe n'existent pas.

Pour mieux illustrer ce mécanisme, nous reprendrons le schéma précédent (Figure 11) en condition pathologique (Figure 18). L'absence de réabsorption par le système lymphatique entraîne une augmentation de volume du liquide interstitiel qui remplit le container central jusqu'à son niveau supérieur ; au-delà, le liquide interstitiel mêlé à la lymphe se déverse dans le manchon qui entoure le container. Ce dernier se remplit progressivement et en gonflant peut-être comparé à l'installation d'un lymphœdème. Il s'agit d'un lymphœdème à drainage lymphatique restreint ou inexistant.

Nous ne détaillerons pas ici le cas de l'insuffisance lymphatique fonctionnelle liée à une insuffisance veineuse qui constitue, comme cité précédemment, d'un mécanisme physiopathologique à part.

Quand la capacité de drainage lymphatique est dépassée, les graisses stagnent dans les tissus interstitiels au lieu de regagner la circulation sanguine d'où augmentation de la pression oncotique et l'œdème (15).

Une défaillance du système lymphatique entraîne une immunodépression ce qui explique que les sujets atteints d'un lymphœdème présentent un risque majeur de complications infectieuses.

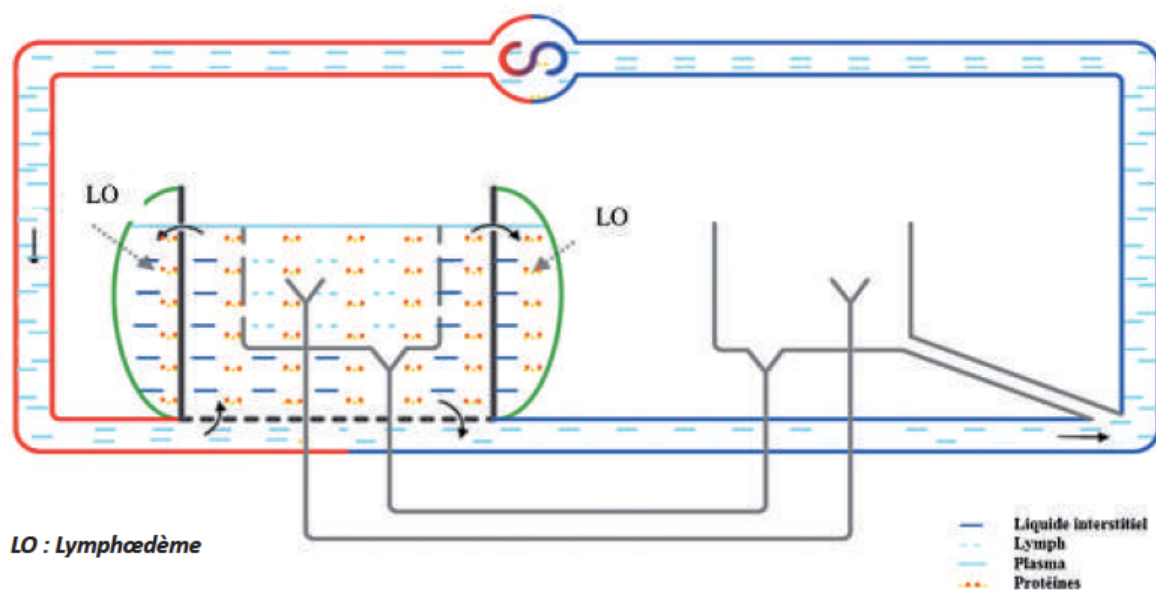


Figure 18 : agénésie de collecteurs lymphatiques, Thibaut G. 2016 (7).

Les mécanismes à l'origine de l'inflammation sont de plus en plus étudiés dans l'espoir de trouver de nouvelles pistes thérapeutiques. Ly et al. en ont fait une synthèse à travers une revue internationale publiée en janvier 2017, permettant de mettre en lumière les différents médiateurs de l'inflammation et leurs rôles dans le lymphœdème (16).

A. Lymphocytes T CD4+

De nombreuses études expérimentales suggèrent que les LT CD4+, notamment les Th2 (issu de la différenciation des CD4+), jouent un rôle important dans la régulation de la fibrose et le dysfonctionnement des vaisseaux lymphatiques dans le lymphœdème (17). Une étude chez la souris (18) a montré qu'après endommagement du système lymphatique un afflux de divers médiateurs de l'inflammation (CD4+ ,Th2,IL-4 et 13) conduit à la formation de fibrose et d'anomalies de la lymphangiogénèse (Figure 19).



Figure 19 : séquence physiopathologique des CD4+ dans le lymphœdème (17).

-abréviations : Th2 = Lymphocyte T helper de type-2 ; IL = interleukine ; TGF-β1 = Transforming Growth Factor Beta1

B. Lymphocytes T régulateurs (Tregs)

Des recherches ont été menées et montrent que les Tregs atténueraient la réponse inflammatoire dans le lymphœdème. En effet, Gousopoulos *et al.* ont constaté que l'absence de Tregs serait corrélée à une exacerbation de l'œdème et un afflux excessif de cellules immunitaires à leur place (19). Ces données suggèrent les Tregs pourraient atténuer le processus inflammatoire dans le lymphœdème.

C. Macrophages

Il est connu que les macrophages ont un rôle primordial dans l'inflammation et la fibrose tissulaire. De nombreuses recherches se sont aussi penchées sur leur mode d'action spécifique dans le lymphœdème mettant en évidence les résultats suivants :

- Stimulation de certains facteurs de croissance de la lymphangiogénèse tel que le VEGF-A et le VEGF-C (*Vascular endothelial growth factor*).
- Stimulation de la production d'Interleukine IL-6 ayant un rôle important dans la régulation de l'inflammation chronique et du métabolisme adipeux : Karlsen *et al.* ont montré que chez la souris génétiquement modifiée (modèle d'un lymphœdème primaire congénital), un taux important d'IL6 a été retrouvé à un stade avancé du lymphœdème (20).

- Les macrophages sont aussi connus pour promouvoir l'expression de l'oxyde nitrique synthase qui diminuerait la contraction des lymphangions dans l'inflammation (20).

D. Cellules dendritiques

Les cellules dendritiques produisent des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine IL-1 et le facteur de nécrose tumorale TNF-alpha qui ont été retrouvés en nombres importants dans le liquide interstitiel des souris porteuses d'un lymphœdème, laissant penser que leur présence contribuerait à l'inflammation chronique observée dans le lymphœdème (22).

Pour avoir un meilleur aperçu des différents médiateurs de l'inflammation, les différentes cytokines et facteurs de croissances jouant un rôle dans la physiopathologie du lymphœdème sont résumés ci-dessous (Tableau 2).

Cytokine	Function
IFN- γ	Impairs lymphangiogenesis Activates macrophages
IL-1	Induces DC migration
IL-13	Impairs lymphangiogenesis Promotes M2 macrophage activation
IL-4	Impairs lymphangiogenesis Promotes M2 macrophage activation
IL-6	Regulates chronic inflammation Decreases adipose deposition
TGF- β 1	Mediates soft-tissue fibrosis Negatively regulates lymphatic vessel regeneration
VEGF-C	Promotes lymphangiogenesis

Tableau 2 : Cytokines et facteurs de croissance retrouvés dans le lymphœdème (17).

-abréviations : IFN = interféron ; IL = interleukine ; TGF- β = transforming growth Factor bêta ; VEGF = vascular endothelial growth factor.

PROBLEMATIQUE ET OBJECTIFS DE L'ETUDE

Le lymphœdème est une maladie relativement rare qui reste aujourd'hui une pathologie incurable. Elle entraîne pour le patient une modification de l'image corporelle et devient à terme un handicap majeur (impotence fonctionnelle) pouvant limiter les déplacements, les activités de

la vie quotidienne et la vie professionnelle. Le retentissement sur la qualité de vie est d'autant plus important que la maladie évolue d'où l'importance d'une prise en charge rapide du patient. Le fonctionnement du système lymphatique et les thérapeutiques du lymphœdème relèvent d'une grande complexité et ne sont que trop peu enseignés au cours du cursus médical. De plus les centres spécialisés sont peu nombreux, ce qui limite l'accès aux soins à de nombreux patients et par conséquent induit des retards de prises en charge pouvant être dramatiques pour le patient aussi bien sur le plan clinique que psychologique (23).

Les différentes thérapeutiques du lymphœdème sont mal connues en médecine générale. Aussi, nous avons souhaité faire le point sur ces thérapeutiques.

Dans la présente étude, nous avons réalisé une synthèse de revues systématiques et de méta-analyses avec un double objectif :

- 1) Déterminer les différentes thérapeutiques du lymphœdème
- 2) Evaluer leurs effets sur la réduction volumique ou circonférentielle des membres.

METHODOLOGIE

La sélection des articles a été réalisée par un seul chercheur.

Cette étude a suivi les lignes directrices de la PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*) Checklist 2009 (24), une méthodologie prévue pour présenter les résultats des revues systématiques et méta-analyses (cf. annexe 1).

I. Sources d'informations et stratégie de recherche

Les articles ont été sélectionnés après une recherche exhaustive sur les bases de données Pubmed et de la Cochrane Database of Systematic reviews.

La littérature grise (rapports, actes de congrès, thèses, brevets, etc.) n'a pas été documentée car l'objectif de notre recherche est une synthèse de revues systématiques et de méta-analyses publiées contenant le moins de biais possibles.

Les principaux mots clés utilisés étaient « lymphedema or lymphoedema » et « therapy or treatment ». Dans un second temps, des mots clés supplémentaires regroupant les grandes catégories de traitement du lymphœdème ont été combinés aux termes principaux afin de ne pas omettre d'articles se focalisant sur une thérapie bien spécifique : « Complex decongestive

therapy or physical therapy », « surgery », « drug therapy or pharmacotherapy or medication », « novel treatment or therapy » (Tableau 3).

Les filtres suivants ont été appliqués afin de mieux cibler la recherche :

- Article types : meta-analysis , review
- Text availability : abstract
- Species : humans
- Languages : English or French

Base de données	Equations de recherche
Pubmed	((("lymphoedema"[All Fields] OR "lymphedema"[MeSH Terms]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))
	((("lymphoedema"[All Fields] OR "lymphedema"[MeSH Terms]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("surgery"[Subheading] OR "surgery"[All Fields] OR "surgical procedures, operative"[MeSH Terms] OR ("surgical"[All Fields] AND "procedures"[All Fields] AND "operative"[All Fields]) OR "operative surgical procedures"[All Fields] OR "surgery"[All Fields] OR "general surgery"[MeSH Terms] OR ("general"[All Fields] AND "surgery"[All Fields]) OR "general surgery"[All Fields]))
	((("lymphoedema"[All Fields] OR "lymphedema"[MeSH Terms]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND complex[All Fields] AND decongestive[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))
	((("lymphoedema"[All Fields] OR "lymphedema"[MeSH Terms]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND ("drug therapy"[Subheading] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields])) AND ("pharmaceutical preparations"[MeSH

	Terms] OR ("pharmaceutical"[All Fields] AND "preparations"[All Fields]) OR "pharmaceutical preparations"[All Fields] OR "medication"[All Fields]))
	((("lymphoedema"[All Fields] OR "lymphedema"[MeSH Terms]) AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]) AND novel[All Fields] AND ("therapy"[Subheading] OR "therapy"[All Fields] OR "treatment"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields]))
Cochrane	"Lymphedema" OR "Lymphoedema"

Tableau 3 : Sources et équations de recherches.

II. Mode de sélection des études, critères d'éligibilité

Dans un premier temps, les articles ont été sélectionnés sur lecture du titre uniquement puis sur lecture de l'abstract, avec application des critères d'éligibilité ci-dessous.

A. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion des articles étaient :

- Type d'article : revue systématique de la littérature, méta-analyse.
- Objectif principal : Evaluation de l'effet d'une thérapeutique dans le lymphœdème.
- Critère de jugement principal : réduction volumique ou circonférentielle du membre.
- Population cible : patient adulte atteint d'un lymphœdème du membre d'origine primaire et/ou secondaire quel que soit la cause.
- Qualité de la revue : revue et résumé structurés selon les recommandations de la PRISMA Checklist 2009 (24), (25), (*Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*, prévue pour rapporter les revues systématiques et les méta-analyses) traduisant une rigueur méthodologique permettant d'extraire des données scientifiques fiables (cf. annexe1).
- Langue : français ou anglais

B. Critères d'exclusion

- Etudes faites chez l'animal

- Population cible : patients atteints de
- Lymphœdème touchant une autre partie du corps que les membres (le visage, les parties génitales...).
- Diagnostic différentiel : lipœdème ; œdème d'origine cardiaque, veineuse, rénale, hépatique...
- Article dans lequel le volume du membre n'était pas le critère de jugement principal
- Qualité méthodologique de la revue faible : revue et résumé non structurés selon les recommandations de la PRISMA Checklist 2009 (24) (cf. annexe1).
- Texte intégral de l'article non trouvé

Les doublons ont été éliminés après lecture du titre en tenant compte de l'ordre suivant : articles identifiés sur Pubmed en premier, puis Cochrane. En cas de doute, l'article était inclus pour lecture intégrale.

Les revues Cochrane sont d'emblée considérées comme bien menées car elles suivent un protocole établi et validé par la Cochrane Database of systematic reviews.

La deuxième étape a consisté en l'application des critères d'éligibilité après lecture de l'article dans son intégralité.

III. Dates

L'inclusion des articles a été effectuée du 02/11/2018 au 02/02/2019.

La banque de données PROSPERO (base internationale regroupant les protocoles des différentes revues systématiques de la littérature en cours) a été consultée avant la fin de l'inclusion afin de vérifier les études en cours pouvant se rapporter à notre sujet.

IV. Processus de recueil des données et données recherchées

Les données ont été extraites après lecture intégrale de chaque article selon la grille suivante :

Les caractéristiques générales de l'étude

- Premier auteur

- Année de publication
- Revue
 - Design de l'étude : méta-analyse ou revue de la littérature
 - Nombre et types d'articles inclus

Les caractéristiques spécifiques de l'étude

- Outils et unités de mesure du critère de jugement principal : aucun consensus n'existe jusqu'à présent sur la méthode de mesure permettant de définir et d'évaluer l'efficacité d'un traitement dans le lymphœdème. Classiquement on le définit par une différence de volume de 10 % ou de 200 ml, ou une différence de circonférence de 2 cm en tout point par rapport au membre controlatéral. Le membre atteint peut donc être mesuré selon son volume ou sa circonférence (moins précis) avec des méthodes variables (Figure 20) et exprimé de différentes façons : réduction du volume (ml/%) ou de la circonférence (cm/mm) absolue ou du volume en excès (ml ou %).

Paramètre étudié	Test utilisé
Circonférence du membre	Circonférence prise à l'aide d'un ruban à mesurer (périmétrie) Circonférence et volume du membre (pérométrie)
Volume du membre	Volumétrie à eau (déplacement d'eau dans un cylindre ou pléthysmographie) et volumétrie inversée Volume estimé à l'aide de formules mathématiques Pérométrie
Liquide intracellulaire et extracellulaire	Spectrométrie de bio-impédance (impédance bioélectrique)
Circulation lymphatique	Lymphoscintigraphie Microlymphangiographie de fluorescence Lymphographie indirecte
Tissus mous	Tonométrie Ultrasons (échographie) Tomographie informatisée Imagerie par résonance magnétique (IRM) Tomographie par émission de positrons (TEP)

Figure 20 : Méthodes de mesures du lymphœdème

- Caractéristiques des populations : sexe, membre atteint, étiologie du lymphœdème, effectif.
- Stade du lymphœdème : selon la dernière classification de la société internationale de lymphologie (Tableau 1: Stade du lymphœdème d'après le consensus 2016 de l'International society of lymphology (ILS) (13).Tableau 1) (13).
- Intervention : physiothérapie, chirurgie, pharmacothérapie, nouvelles thérapies.
- Thérapie conventionnelle associée : on appelle thérapie conventionnelle toute composante de la thérapie décongestive combinée (TDC) actuel « gold star » du traitement du lymphœdème associant : compression, drainage lymphatique manuel, soins cutanés et exercice physique.
- Groupe contrôle : absent, placebo, autre intervention.

- Durée de suivi
- Principaux résultats : si une méta-analyse a été conduite, seuls ses résultats sont interprétés.
- Complications éventuelles liées au traitement.
- Principales limites de la revue.

V. Evaluation du risque de biais

Pour chaque article une évaluation méthodologique et une évaluation de la qualité de l'étude ont été effectuées selon la grille R-AMSTAR (Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews). La grille R-AMSTAR (cf. annexe n°2) est une version adaptée de la grille AMSTAR et permet d'évaluer de manière quantitative la qualité méthodologique de revues systématiques et de méta-analyses (26). Cette grille comprend onze items, cotés de 1 à 4, selon la présence ou non de critères définis. Les onze scores sont ensuite additionnés ce qui permet d'évaluer l'étude sur un score total de 44. Les résultats ont également été exprimés en pourcentage par rapport au score maximal possible.

Le score final donne une idée de la qualité méthodologique de l'étude mais aucun critère de qualité n'a encore été établi en fonction du score obtenu.

Afin d'avoir une vision plus synthétique de la qualité des revues et méta-analyses incluses dans notre étude, nous avons attribué un critère de qualité aux scores obtenus. Les scores ont ainsi été qualifiés de la manière suivante :

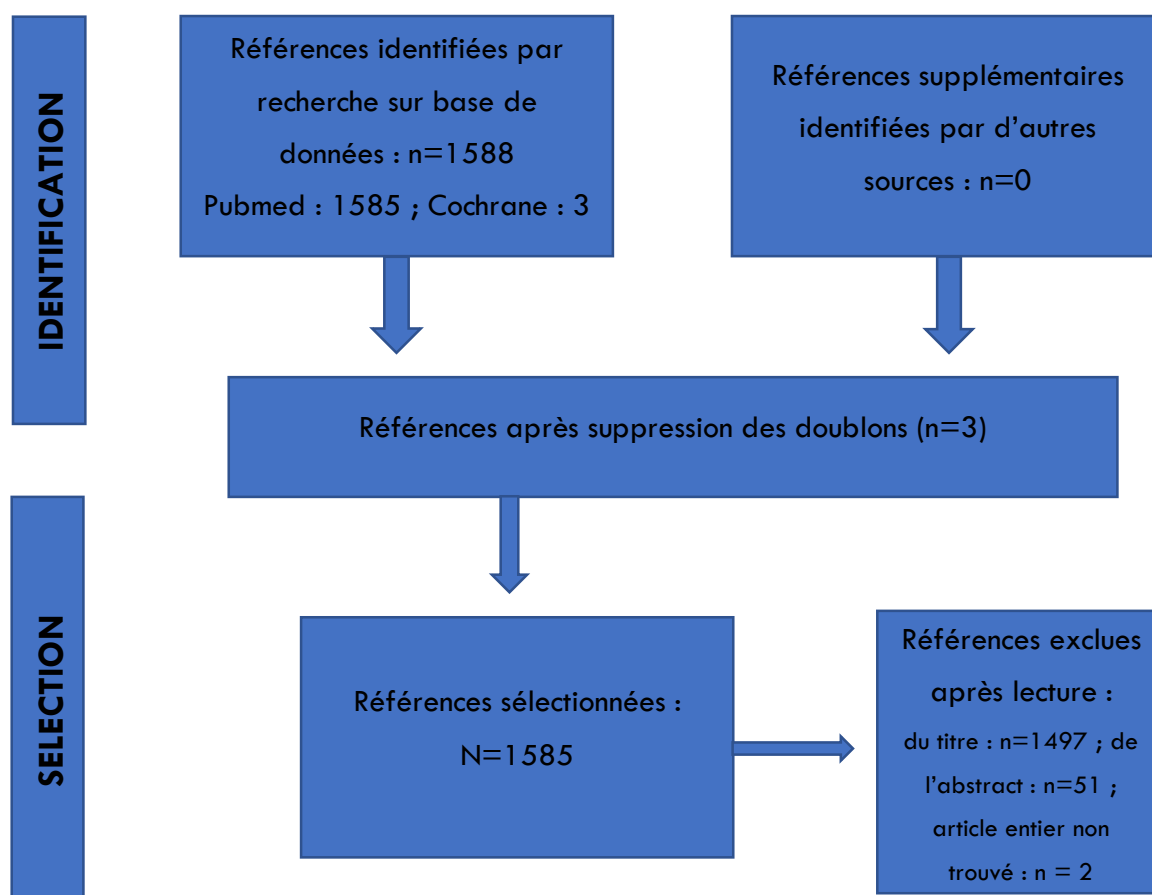
- Score $\geq 90\%$: revue/méta-analyse de très bonne qualité
- Score compris entre 70 et 89% : revue/méta-analyse de bonne qualité
- Score compris entre 50 et 69% : revue/méta-analyse de qualité moyenne
- Score $\leq 50\%$: revue/méta-analyse de qualité faible

RESULTATS

I. Sélection des articles

Au total, 1 588 articles ont été recensés après interrogation des bases de données (Figure 21). La lecture du titre a permis d'exclure les articles ne répondant pas de façon évidente à nos critères d'éligibilité (hors sujet, objectif non conforme...). Après lecture de chaque abstract, 35 revues ont été retenues pour lecture intégrale. Les articles présentant un abstract non conforme aux critères PRISMA ont été exclus.

Au final, 19 articles ont été inclus pour étude.



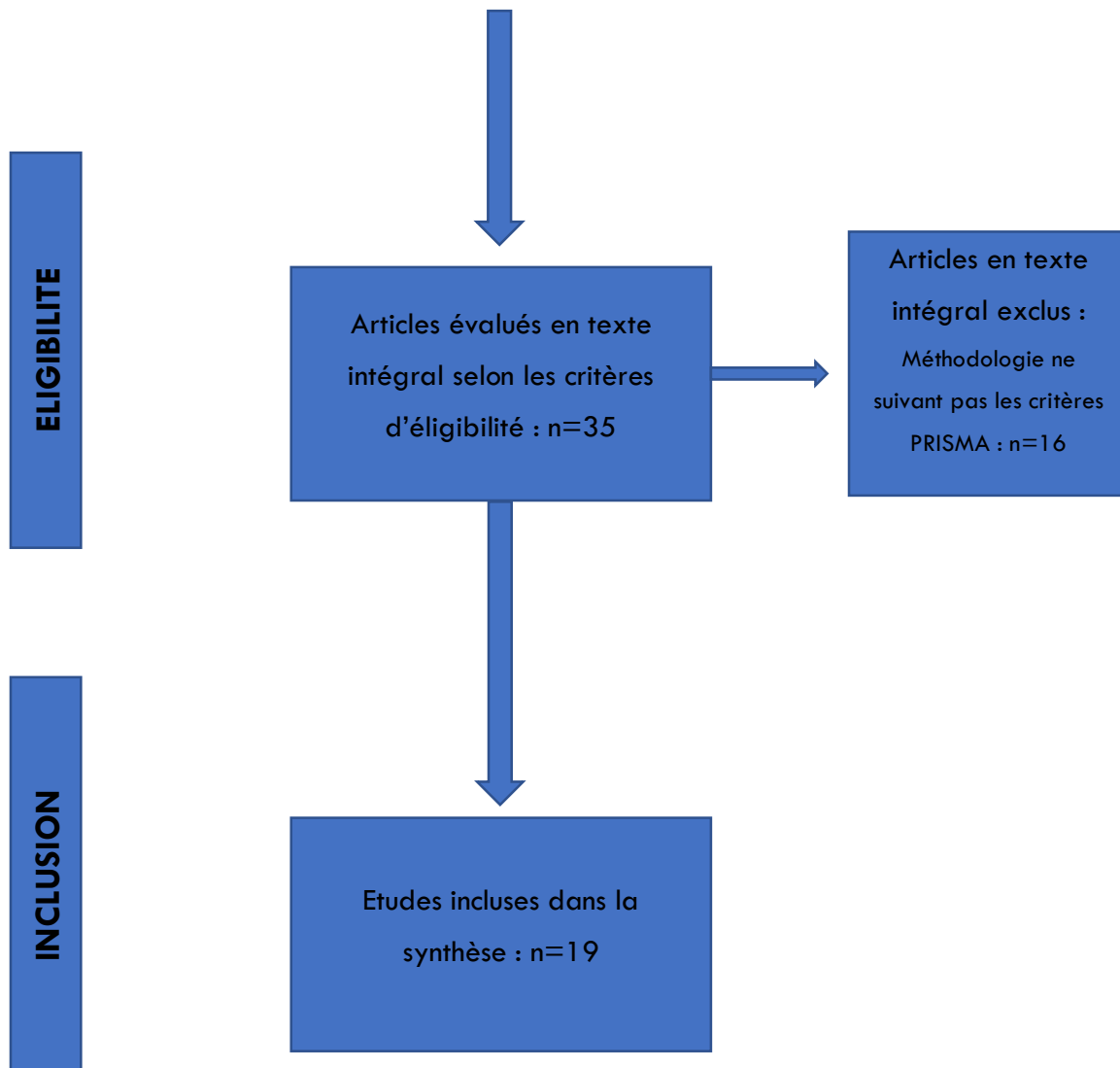


Figure 21 : Diagramme de flux PRISMA.

Les thérapeutiques étudiées dans les revues systématiques et les méta-analyses retenues ont été classées en 4 catégories :

- Physiothérapie : 11 revues dont 7 méta-analyses
 - Thérapie décongestive combinée ou complexe (traitement conventionnel) : 2 revues.
 - Exercice physique (aérobie, renforcement musculaire, yoga, tai-chi, aquagym) : 1 méta-analyse.
 - Aqua-lymphatic therapy : 1 méta-analyse
 - Drainage lymphatique manuel : 1 revue, 2 méta-analyses
 - Compression pneumatique intermittente : 1 méta-analyse
 - Kinésio-taping : 1 méta-analyse
 - Thérapie par laser de faible intensité : 1 revue, 1 méta-analyse.

- Chirurgie (excision, liposuction, anastomoses lympho-veineuse, autogreffe de ganglions lymphatiques) : 5 revues
- Pharmacothérapie (benzopyrones) : 1 méta-analyse
- Thérapies mixtes : 2 revues

II. Qualité méthodologique des études

THERAPEUTIQUE		REVUE	R-AMSTAR											TOTAL
			Un plan de recherche établi à priori est-il fourni?	Sélection des études/extraction des données	Recherche documentaire exhaustive	Nature de la publication comme critère d'inclusion?	Liste des études (incluses et exclues) fournies	Indication des caractéristiques des études incluses?	Evaluation et consignation de la qualité méthodologique des études incluses	Qualité scientifique mentionnée dans la conclusion?	Combinaison des résultats appropriée?	Biais de publication évaluée?	Conflit d'intérêt déclaré?	
PHYSIOTHERAPIE	Exercice	Singh et al. 2016	3	4	4	2	2	4	3	1	5	3	1	32/44 (73%)
	ALT	Yeung et al. 2018	4	4	2	2	1	4	2	2	3	2	2	28/44 (64%)
	TDC	Badger et al. 2004	4	4	4	4	4	4	4	3	4	3	3	41/44 (93%)
		Iwersen et al. 2017	2	2	3	2	1	2	4	1	0	1	3	21/44 (48%)
	DLM	Shao et al. 2017	3	4	3	2	1	4	3	1	4	1	2	27/44 (61%)
		Ezzo et al. 2015	4	4	4	4	4	4	4	2	4	3	3	40/44 (91%)
		Huang et al. 2013	1	4	4	2	2	3	1	1	4	1	3	26/44 (59%)
	CPI	Shao et al. 2014	2	3	2	1	1	3	3	1	3	1	2	22/44 (50%)
	KT	Kasawara et al. 2018	3	4	4	2	1	4	4	1	4	1	2	30/44 (68%)
	TLFI	Omar et al. 2012	3	4	3	2	1	2	3	1	1	1	1	22/44 (50%)
		Smoot et al. 2015	2	2	3	3	2	3	2	1	2	3	1	24/44 (55%)
CHIRURGIE		CARL et al. 2017	2	2	3	3	0	4	4	3	4	1	1	27/44 (61%)
		Penha et al. 2013	2	2	4	2	1	3	3	1	1	1	1	21/44 (48%)
		Cormier et al. 2012	2	2	2	3	1	3	3	1	2	1	1	21/44 (48%)
		Scaglioni et al. 2017	2	2	1	2	1	4	1	1	1	1	1	17/44 (39%)
		Ozturk et al. 2016	2	2	3	2	1	4	3	1	1	1	2	22/44 (50%)
PHARMACOTHERAPIE		Badger et al. bis 2004	4	4	4	4	4	4	4	2	4	3	3	40/44 (91%)
MIXTE		Leung et al. 2015	2	2	4	4	1	2	1	1	1	1	4	23/44 (52%)
		Rogan et al. 2016	4	3	3	2	2	2	1	1	4	4	1	28/44 (64%)

Tableau 4 : Qualité méthodologique des revues incluses, évaluée selon le score R-AMSTAR.

-Abréviations : ALT : aqua-lymphatic therapy ; TDC : thérapie décongestive combinée ; DLM : drainage lymphatique manuel ; CPI : compression pneumatique intermittente ; KT : kinésio-taping ; TLFI : thérapie par laser de faible intensité.

-Références bibliographiques : Singh et al. (27), Yeung et al. 2018 (28), Badger et al. 2004 (29), Iwersen et al. 2017 (30), Shao et al. 2017 (31), Ezzo et al. 2015 (32), Huang et al. 2013 (33), Shao et al. 2014 (34), Kasawara et al. 2018 (35), Omar et al. 2012 (36), Smoot et al. 2015 (37), Carl et al. 2017 (38), Penha et al. 2013 (39), Cormier et al. 2012 (40), Scaglioni et al. 2017 (41), Ozturk et al. 2016 (42), Badger et al. bis 2004 (43), Leung et al. 2015 (44), Rogan et al. 2016 (45).

On retrouve un score moyen de 27/44 (61%) pour l'ensemble des revues sélectionnées, soit une qualité méthodologique globale moyenne.

On compte :

- 3 revues de très bonne qualité correspondant aux revues Cochrane (score $\geq 90\%$)
- 1 revue de bonne qualité (score entre 70 et 89%)
- 11 revues de qualité moyenne (score entre 50 et 69%)
- 4 revues de faible qualité (score $\leq 50\%$)

III. Les thérapeutiques du lymphœdème et leurs effets

Physiothérapie

A. Thérapie décongestive combinée

La Thérapie décongestive combinée (ou complexe) est actuellement la méthode la plus utilisée pour le traitement du lymphœdème et celle recommandée par la Haute Autorité de Santé (46) et la société internationale de lymphologie (47).

Elle est composée de 4 grands piliers thérapeutiques : les soins cutanés, le drainage lymphatique manuel, la compression et la gymnastique douce.

Sa stratégie thérapeutique est regroupée en deux phases (Tableau 5) :

- Une phase de réduction : phase d'attaque idéalement réalisée en milieu hospitalier car elle nécessite d'être accompagnée d'une éducation thérapeutique importante afin d'assurer l'observance au long court du traitement. En effet, l'application des bandages dit multicouches monotypes est complexe et nécessite d'être parfaitement réalisé afin d'obtenir un résultat optimal au risque d'aggraver le lymphœdème ou d'être inefficace. Ces bandages consistent à réaliser un capitonnage à l'aide de mousse ou de ouate (Figure 22 ; Figure 23) puis de poser sans les serrer des bandes à allongement court (Figure 24).
- Une phase de maintien : traitement au long court fait par le patient à son domicile avec une réévaluation régulière du bénéfice/risque du traitement, en consultation.

PHASE DE REDUCTION <i>Lieu</i> : hospitalisation <i>Fréquence</i> : 5j/semaine , 1 à 6 semaine	PHASE DE MAINTIEN <i>Lieu</i> : ambulatoire <i>Fréquence</i> : traitement au long court, réévaluation régulière du bénéfices/risques
➤Bandes sèches à allongement court ou inélastique et dispositifs de capitonnage (manchon, bas-cuisse, collants, hémicollants en 2ème intention) ➤Utiliser la pression maximale tolérée	Membre supérieur ➤ manchon de 15 à 20, 20 à 36, > à 36mmHg (bandes sèches éventuellement) ➤ utiliser la pression maximale tolérée. Membre inférieur ➤chaussettes, bas-cuisse, collants ou hémicollants de 20 à 36 mmHg ou > 36 mmHg (bandes sèches en deuxième intention ou en complément pour des bandages nocturnes) ➤utiliser la pression maximale tolérée au moins 45 mmHg si possible (éventuellement par superposition).
Traitements associés soins cutanés, drainage lymphatique manuel, gymnastique, lutte contre la surcharge pondérale	

Tableau 5 : la compression médicale dans le traitement du lymphoedème-HAS 2010 (46)

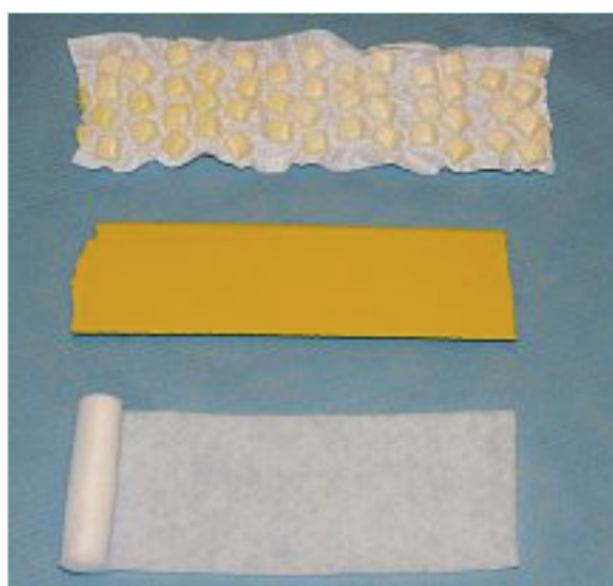


Figure 22 : matériel de capitonnage : de haut en bas, Mobiderm®, mousse NN®, ouate Cellona®, Vignes S. (48).



Figure 23 : mise en place du capitonnage par mousse pour un lymphœdème primaire du membre inférieur chez une jeune fille de 26 ans.



Figure 24 : mise en place de bande à allongement court avec lissage sur le capitonnage pour un lymphœdème du membre inférieur chez une jeune fille de 26 ans.

Deux revues de la littérature, une publiée en 2004 par Badger et al. (29) et l'autre en 2017 par Iwersen et al. (30) dans une revue de physiothérapie se sont penchées sur l'efficacité de la thérapie décongestive combinée dans le lymphœdème (Tableau 6).

ARTICLE	REVUE	META-ANALYSE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDES (N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Iwersen et al. 2017	Physiotherapy Theory and Practice	NON	21/44 (48%)	N = 3	Études rétrospectives	Réduction volumique du membre (%)
Badger et al. 2004	Cochrane	NON	41/44 (93%)	N = 3	Essais contrôlés randomisés	Réduction volumique du membre (%)

ARTICLE	POPULATION (n)	STADE ILS	INTERVENTION	DUREE DU SUIVI	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Iwersen et al. , 2017	n = 259 ♀ membre inférieur après cancer gynécologique	NR	TDC	1 mois (N=1) 12 mois (N=2) NR (N=1)	+	NR
Badger et al. 2004	n = 150 ♀ : n=143 ; ♂ : n=7 membre supérieur : n=121 membre inférieur : n = 29 Etiologie : ➤ cancer du sein: n=67 ➤ NR : n=83	NR	(1)DLM+DLS +compression vs compression (2)compression vs aucun traitement (3)Bandage multicouche vs compression	6 mois	(1) 48%;95%IC(32-65)vs 60%;95%IC(43-78%) (2)+ (3) 32,6%(DS 33,2) vs 19,6%(DS 28,5)	NR

Tableau 6 : caractéristiques des revues sur la thérapie décongestive combinée.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; NR = non renseigné ; TCD : thérapie décongestive combinée ; DLM = drainage lymphatique manuel ; DLS = drainage lymphatique simple ; IC = intervalle de confiance ; DS = dérivation standard.

-bibliographie : Iwersen et al. 2017 (30) ; Badger et al. 2004 (29).

- * réduction volumique observée

Aucune méta-analyse n'a pu être menée en raison de l'hétérogénéité des données pour Badger et al. et de la faible qualité des essais inclus pour Iwersen et al. (études rétrospectives).

Au total, 509 patients ont été inclus, avec une prédominance de femmes ayant subi un cancer du sein ou de la sphère gynécologique.

Iwersen et al. concluent à un effet bénéfique de la thérapie décongestive combinée avec une réduction volumique du membre rapportée dans les trois études sans mentionner de données chiffrées (volume pré et post traitement, réduction volumique total après traitement) ou statistiquement justifiées.

Badger et al. aboutissent à des résultats peu concluants :

➤ L'apport du drainage lymphatique manuel en complément de la compression n'a pas montré d'effet significatif sur le volume du membre par rapport à l'utilisation de la compression seule :

48% (IC 95% 32-65%) pour le groupe drainage lymphatique + compression versus

60% (IC 95% 43-78%) pour le groupe compression seule.

➤ L'utilisation de la compression élastique seule aurait un effet bénéfique mais aucune donnée chiffrée n'a été rapportée.

- **Un bénéfice du bandage multicouche par rapport à la compression seule : 32,6% (DS 33,2) vs 19,6%(DS 28,5).**

Aucune complication n'a été rapportée.

B. Exercice physique

Approuvé de façon consensuelle dans la prise en charge globale du lymphœdème par la société internationale de lymphologie (47), l'exercice physique fait partie intégrante des 4 piliers de la thérapie décongestive combinée.

Une méta-analyse récente de 2016 menée par Singh et al. (26) s'est penchée sur l'impact d'un exercice physique régulier seul ou en association avec une compression élastique. Les données ont été résumées Tableau 7.

ARTICLE	REVUE	META-ANALYSE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ARTICLES(N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Singh B. et al 2016	Archives of Physical medicine and Rehabilitation	OUI	32/44 (73%)	N= 9 ➤ Méta-analyse 1 : N=6 ➤ Méta-analyse 2 : N =3	Essais contrôlés randomisés : (N=8) Cohorte (N=1)	Réduction volumique ou du membre (%)

ARTICLE	POPULATION	STADE ILS	INTERVENTION	THERAPIE CONVENTIONNELLE ASSOCIÉE	SUIVI	PRINCIPAUX RÉSULTATS	COMPLICATIONS
Singh et al. 2016	♀ membre supérieur, cancer du sein méta-analyse 1 : n=354 méta-analyse 2 : n= 138	I à III	Méta-analyse 1 : exercice vs placebo Méta-analyse 2 : exercice + compression vs exercice	OUI (N=2 , méta-analyse 1)	aucun	Méta-analyse 1 : DMS = -0,1;95%IC(-0,3;-0,1);p=0,31,I2 =0% Méta-analyse 2 : DMS = -0,2;95%IC(-0,5;-0,1);p=0,24;I2=0%	abandon (n=1)

Tableau 7 : caractéristiques de la revue sur l'exercice physique.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; DMS : déviation moyenne standardisée ; IC = intervalle de confiance ; p = seuil de significativité fixé à 0,05 ; I2 = index d'hétérogénéité.

Cette revue de bonne qualité (R-AMSTAR 73%) se divise en deux parties :

- **Méta-analyse 1** : évaluation de la réduction volumique du membre avant et après exercice physique ;

- *Méta-analyse 2* : évaluation du bénéfice de l'association d'une compression élastique durant l'exercice sur le volume du membre.

Le mode d'exercice était variable selon les études incluses (aérobie, renforcement musculaire, yoga, tai-chi, aquagym) à un rythme de 3 à 5 séances de 20 à 90 minutes par semaine. Des séances de forte intensité ont également été réalisées afin de s'assurer qu'aucun effet délétère ne pouvait être observé.

La première méta-analyse comportait 5 essais contrôlés randomisés et une étude de cohorte prospective, regroupant un total de 354 patientes. Le port d'une compression était systématique dans 2 essais et variable selon la volonté du patient pour les autres essais.

La deuxième méta-analyse était moins importante, effectuée sur 3 essais contrôlés randomisés avec un total de 138 femmes.

L'évaluation du volume a été faite immédiatement après la séance d'exercice et la technique de mesure variable en fonction des études : périmétrie, déplacement d'eau, impédance bioélectrique.

Aucune amélioration statistiquement significative n'a pu être mise en évidence entre groupe traité et groupe contrôle (SMD = -0,1 ;95% IC (-0,3 ; -0,1) ; $p=0,31$, $I^2=0\%$) **et le port d'une compression n'a également pas apporté de bénéfice** (SMD = -0,2 ;95% IC (-0,5;-0,1) ; $p=0,24$; $I^2=0\%$).

Une analyse indépendante sur les différents sous-groupes a été menée et **ne conclut pas au bénéfice d'un mode d'exercice par rapport à un autre.**

Aucune complication n'a été rapporté au sein de la méta-analyse.

C. Thérapie aquatique

Le lymphœdème fait partie des indications classiques de la cure thermale dans les stations agréées pour « l'orientation phlébologie » mais cette indication n'a jamais été développée ni évaluée spécifiquement.

L'eau aurait en effet des propriétés aidant à réduire les symptômes du lymphœdème. L'activité musculaire dans l'eau aiderait à stimuler le drainage lymphatique et donc à lutter contre l'œdème.

En dehors de son action sur le système lymphatique, l'exercice physique en milieu aquatique est non traumatique pour les articulations et les muscles. Il réduirait également la sensation de fatigue et les troubles anxio-dépressifs présents chez les patients souffrant de maladie chronique comme le lymphœdème.

Une seule méta-analyse de Yeung et al. publiée en 2018 a tenté d'évaluer l'efficacité de la thérapie aquatique (Aqua-lymphatic therapy : ALT) dans la prise en charge du lymphœdème (28). Ses caractéristiques ont été résumées dans le Tableau 8. Cette revue systématique de la littérature a été rédigée selon le protocole PRISMA avec un score de qualité de 63% sur l'échelle R-AMSTAR.

Elle regroupe les résultats de deux essais contrôlés randomisés.

ARTICLE	REVUE	META-ANALYSE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDES (N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Yeung et al. , 2018	LYMPHATIC RESEARCH AND BIOLOGY	OUI	28/44 (64%)	N=2	Essais contrôlés randomisés	Réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint(%)

ARTICLE	POPULATION	STADE ILS	INTERVENTION	THERAPIE CONVENTIONNELLE ASSOCIÉE	DUREE DE SUIVI	PRINCIPAUX RÉSULTATS	COMPLICATIONS
Yeung et al. , 2018	n = 73 membre supérieur après cancer du sein	NR	▸ALT versus thérapie conventionnelle	NON	3 mois minimum	▸ALT versus thérapie conventionnelle : DMS 0,14 (95%IC : 0,37-0,64 , I2 0% , p = 0,59)	AUCUNE

Tableau 8 : caractéristiques de la revue sur la thérapie aquatique.

-abréviations : ILS : international society of lymphology ; NR : non renseigné ; ALT : aqua lymphatic therapy ; DMS : déviation moyenne standard ; IC : intervalle de confiance ; I2 : index d'hétérogénéité ; p : seuil de significativité fixé à 0,05.

- bibliographie : Yeung et al. 2018 (28).

Un effectif de 73 patientes présentant un lymphœdème du membre supérieur dans le cadre d'un cancer du sein ont suivi soit une thérapie conventionnelle (un ou plusieurs piliers de la thérapie décongestive combinée), soit des séances de thérapie aquatique avec une durée de suivi minimale de 6 mois. Le stade du lymphœdème n'a pas été renseigné et son volume ou circonférence a été mesuré par différentes techniques : volumétrie par déplacement d'eau, pérométrie, périmétrie à l'aide d'un ruban à mesurer.

La méta-analyse conclut à une absence de différence significative entre la thérapie aquatique et la thérapie standard à douze semaines [DMS 0,14 (95%IC : 0,37-0,64, I2 0%, p = 0,59)].

Aucune complication n'a été rapportée et le traitement globalement bien toléré.

D. Drainage lymphatique manuel

Le DLM fût développé dans les années 1930 par le Dr Emil Vodder.

Il consiste en « un massage original qui utilise des manœuvres réalisant sur la peau un déroulement appuyé de la main ou des deux mains, d'un ou de plusieurs doigts, d'une simple pulpe. Leur caractère commun est de réaliser un mouvement dit en tampon buvard, c'est-à-dire un déroulement effectué sans glissement qui est répété plusieurs fois sur place. Ces manœuvres sont caractérisées par un contact qui débute en amont de l'œdème et se déroule vers l'aval, sens de la circulation de retour du sujet (Figure 25). Ces manœuvres sont réalisées avec un étirement de la peau et une pression spécifique. Elles permettent par augmentation de la pression tissulaire d'augmenter la résorption veino-lymphatique et l'évacuation du liquide capté. Elles permettent aussi de déplacer l'œdème dans le secteur interstitiel. Le choix pertinent du sens du déroulement des manœuvres a tout son intérêt, pouvant faire passer l'œdème d'un territoire en insuffisance circulatoire à un autre sain » (49).

Partie intégrante de la thérapie décongestive combinée, il peut également être pratiqué seul.



Figure 25 : drainage lymphatique manuel, Ferrandez J-C (50).

Trois revues de la littérature ont été publiées depuis 2013, étudiant l'efficacité du drainage lymphatique manuel dans la prise en charge du lymphœdème du membre supérieur chez la femme, après un cancer du sein. Ces revues regroupent 2 méta-analyses de qualité moyenne (R-AMSTAR 61 % (31) et 59% (33) respectivement) et une revue systématique de haute qualité (R-AMSTAR 91%) publiée par Ezzo et al. en 2015 dans la revue Cochrane (32). Chaque revue compare l'adjonction du drainage lymphatique manuel à la thérapie complexe décongestive (thérapie conventionnelle). Les caractéristiques des études sont résumées dans le Tableau 9.

ARTICLE	REVUE	Meta-analyse	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDES (N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Shao et al. , 2017	European Journal of Cancer Care	oui	27/44 (61%)	N = 3	Essais contrôlés randomisés	Réduction volumique du membre (% ou ml)
Ezzo et al. , 2015	Cochrane Database of Systematic Reviews	non	40/44 (91%)	N = 6	Essais contrôlés randomisés	Réduction volumique du membre (% ou ml)
Huang et al. , 2013	World Journal of Surgical Oncology	oui	26/44 (59%)	N = 6	Essais contrôlés randomisés	Réduction volumique du membre (% ou ml)

ARTICLE	POPULATION	STADE ILS	INTERVENTION	THERAPIE CONVENTIONNELLE ASSOCIÉE	DUREE DE SUIVI	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Shao et al. , 2017	n = 181 ♀ membre supérieur cancer du sein	NR	DLM + TC vs TC	oui	6 mois	RR = 72,10ml ,95%IC(16,65-130,55);p=0,02 I2 = 0,0% ,p<0,61	NR
Ezzo et al. , 2015	n = 208 ♀ membre supérieur cancer du sein	I à III	DLM + TC vs TC	oui	12 mois	48%(95%IC : 32 à 65%);60%(95%IC:43 à 78%),p = 0,66.	aucune
Huang et al. , 2013	n = 208 ♀ membre supérieur cancer du sein	NR	DLM + TC vs TC	oui	12 mois	➤DMS 75,12ml,95%IC(-9,34-159,58)p=0,08 ➤I2=96%,p<0,00001.	NR

Tableau 9 : caractéristiques des revues sur le drainage lymphatique manuel.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; NR = non renseigné ; DLM = drainage lymphatique manuel ; TC = thérapie conventionnelle ; RR = risque relatif ; IC = intervalle de confiance ; p = seuil de significativité ; I2 = index d'hétérogénéité ; DMS : déviation moyenne standardisée.

-bibliographie : Shao et al. 2017 (31) ; Ezzo et al. 2015 (32) ; Huang et al. 2013 (33).

Les résultats concernant l'application du drainage lymphatique manuel dans la prise en charge du lymphœdème sont globalement non concluants :

Drainage lymphatique manuel + thérapie conventionnelle versus thérapie conventionnelle seule : Shao et al. sont les seuls à conclure à un apport bénéfique du DLM en adjonction au traitement standardisé avec une réduction significative du volume du bras (RR = 72,10 ml ; 95%IC (16,65-130,55) ; p=0,02. L'hétérogénéité entre les essais est considérée comme nulle (I2 = 0,0%) malgré un seuil de significativité p> 0,05.

Ezzo et al. retrouvent un pourcentage de réduction volumique significatif dans les deux groupes, sans pour autant montrer de supériorité entre la thérapie standard seule et associée au drainage lymphatique manuel (p=0,66).

La méta-analyse de Huang et al. ne retrouve pas un bénéfice statistiquement significatif du drainage lymphatique manuel en association à la thérapie standard (MD 75,12ml,95%IC (-9,34-159,58) p=0,08). L'hétérogénéité entre les groupes est significative I2=96%, p<0,00001.

Aucune complication n'a été rapportée et le traitement globalement bien toléré(32).

Le stade du lymphœdème n'a pas été précisé à chaque fois.

E. Compression Pneumatique Intermittente

La pressothérapie ou compression pneumatique intermittente (CPI) fait partie des traitements adjuvants proposés dans les troubles circulatoires veino-lymphatiques. Le principe est l'utilisation de manchons ou de bottes pluricellulaires qui sont insufflées de façon intermittente en commençant par la partie distale du membre vers la partie proximale. Dans le lymphœdème, on préconise des pressions dites « physiologiques » de l'ordre de 30 à 60 mm Hg, plus faible que dans les troubles veineux (51). Sa pratique est controversée car elle déplacerait l'œdème vers la partie proximale du membre pouvant aggraver l'obstruction du flux lymphatique (13). De ce fait, son emploi ne serait pas recommandé en cas de blocage complet (51).

Une méta-analyse ayant obtenu un score de 50% sur l'échelle de R-AMSTAR a été conduite en 2014 par Shao et al., évaluant l'efficacité de la compression pneumatique intermittente en adjonction à la thérapie décongestive combinée dans le lymphœdème du membre supérieur après un cancer du sein (34). Trois essais contrôlés randomisés ont été inclus regroupant un total de 162 patientes. Les caractéristiques sont résumées Tableau 10.

ARTICLE	REVUE	META-ANALYSE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDES (N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Shao et al. 2014	Oncology Research and Treatment	OUI	22/44 (50%)	N = 3	Essais contrôlés randomisés	Réduction volumique du membre (%)

ARTICLE	POPULATION	STADE ILS	INTERVENTION	THERAPIE CONVENTIONNELLE ASSOCIÉE	DUREE DE SUIVI	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Shao et al 2014	n = 162 ♀ membre supérieur cancer du sein	II (N=1)	TDC + CPI vs TDC	oui	1,5 à 3 mois	$\geq$ DMS 4,51% ; 95%IC(-7,01 , 16,03); p=0,44. I2 = 85% (p=0,001)	NR

Tableau 10 : caractéristiques de la revue sur la compression pneumatique intermittente.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; TDC = thérapie décongestive combinée ; CPI = compression pneumatique intermittente ; SMD : déviation moyenne standardisée ; IC = intervalle de confiance ; p = seuil de significativité fixé à 0,05 ; I2 = index d'hétérogénéité ; NR = non renseigné.

- bibliographie : Shao et al. 2014 (34).

La durée de suivi variait de 1,5 à 3 mois et le stade n'a été renseigné que dans une seule étude. Le volume réduit était mesuré par déplacement d'eau et exprimé en pourcentage de réduction volumique.

Le groupe traité bénéficiait de séances de compression pneumatique intermittente associées à une thérapie décongestive combinée comparativement au groupe contrôle qui recevait uniquement la thérapie décongestive combinée. Il est important de signaler que, dans la description des protocoles, seul le drainage lymphatique manuel est mentionné, les autres composantes de la thérapie complexe décongestive ne sont pas précisées.

Les résultats de cette méta-analyse n'ont pas pu mettre en évidence de réduction significative du volume du membre comparativement aux techniques usuelles [MD 4,51 % ; 95%IC (-7,01, 16,03) ; p= 0,44].

Aucune complication n'a été mentionnée par l'auteur.

L'observance était inférieure à 25% pour 42% des femmes traitées.

F. Kinésio-taping

Cette méthode japonaise a été initiée par le Dr Kenzo Kase en s'appuyant sur le fait que nos muscles, en plus de leur rôle dans le mouvement, sont aussi des vecteurs de la circulation sanguine et lymphatique.

La technique consiste à coller des bandes adhésives et élastiques de différentes formes et couleurs sur la peau en continu pendant plusieurs jours consécutifs (Figure 26).

Les quatre principaux effets physiologiques du K-taping sont :

- un effet sur la fonction musculaire : il facilite ou inhibe la contraction musculaire, selon le type d'application.
- la réduction de la douleur par diminution de la pression sur les mécanorécepteurs.
- l'amélioration de la circulation sanguine et lymphatique aidant à éliminer l'excès d'œdème et le drainage des hématomes.
- la réadaptation de la fonction articulaire en assistant la physiologie de l'articulation.

Les différentes techniques correctives enseignées dépendent de la découpe et de la tension appliquée sur la bande.



Figure 26 : kinésio-taping , Ferrandez J-C (52).

L'intérêt du kinésio-taping dans la prise en charge du lymphœdème serait une stimulation du drainage lymphatique via la tension appliquée sur la bande qui améliorerait l'état congestif et donc réduirait le volume du membre (53).

Une méta-analyse récente de Kasawara et al. 2018, rédigée selon la méthode PRISMA et référencée dans PROSPERO, étudie l'efficacité du K-taping comme thérapeutique alternative dans la prise en charge du lymphœdème (35). Les résultats et caractéristiques de la méta-analyse sont résumés dans le Tableau 11.

ARTICLE	REVUE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDES (N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT	POPULATION
Kasawara et al. , 2018	Physiotherapy Theory and Practice	30/44 (68%)	N = 7	Essais contrôlés randomisés : N=6 (5 "études pilotes") ; non randomisés : N=1	réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint (%)	n = 303 (♀) Membre supérieur après mastectomie

ARTICLE	STADE ILS	INTERVENTION	THERAPIE CONVENTIONNELLE ASSOCIEE	DUREE DE SUIVI	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Kasawara et al. , 2018	I à III	➤KT versus placebo ➤KT versus TC	OUI (N = 6)	3 mois (N= 1)	Méta-analyse ➤0 (p<0,04 IC95%: - 0,24 ;0,33) ➤0 (p<0,12 IC95%: - 0,16;0,41)	0

Tableau 11 : caractéristiques de la revue sur le kinésio-taping.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; p = seuil de significativité fixé à 0,05 ; IC= intervalle de confiance.

-bibliographie : Kasawara et al. 2018 (35).

Regroupant sept essais cliniques, cette étude englobe un total de 303 patientes atteintes d'un lymphœdème du membre supérieur après mastectomie.

La durée de suivi ainsi que le stade du lymphœdème sont, dans la plupart des études, non renseignés.

Un essai a évalué l'efficacité du kinesio-taping contre placebo et les six autres contre une ou plusieurs des composantes de la thérapie complexe décongestive. Une des composantes de la thérapie conventionnelle est dans la majeure partie des cas associée au groupe kinésio-taping.

Les résultats de chaque essai montrent un effet positif du traitement sur la réduction du volume du membre atteint, cependant les résultats obtenus au décours de la méta-analyse ne permettent pas d'établir une supériorité du kinesio-taping par rapport au groupe placebo ($p < 0,04$; IC95% : -0,24-0,33) ou à la thérapie conventionnelle ($p < 0,12$; IC95% : -0,16-0,81).

Le degré d'hétérogénéité des études était considéré comme non significatif ($p = 0,78$), $I^2 = 0\%$, $\tau^2 = 0$.

Aucune complication n'a été rapportée.

G. Thérapie par laser de faible intensité

La TLFI est un traitement alternatif dans le lymphœdème. Il agit en réduisant l'expression d'un facteur de croissance pro-fibrotique ainsi que le dépôt de collagène de type I (54). Il a également été observé chez la souris, une augmentation de la croissance des vaisseaux lymphatiques après utilisation du laser (55). Ces données suggèrent que la TLFI pourrait avoir une place dans la stratégie thérapeutique du lymphœdème en stimulant la lymphangiogénèse et en réduisant l'apparition de fibrose.

Deux revues de la littérature (56) dont une méta-analyse (37) ont étudié l'effet de la TLFI pour le traitement du lymphœdème du membre supérieur chez la femme après cancer du sein

ARTICLE	REVUE	META-ANALYSE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDE(N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Omar et al. , 2012	Support Care Cancer	NON	22/44 (50%)	N = 7	Essais contrôlés randomisés (N=5) Série de cas (N=2)	Réduction volumique ou circonférentielle du membre(ml)
Smoot et al. 2014	J Cancer Surviv	OUI	24/44 (55%)	N=7	Essais contrôlés randomisés	Réduction volumique ou circonférentielle du membre(ml)

ARTICLE	POPULATION	STADE ILS	INTERVENTION	THÉRAPIE CONVENTIONNELLE ASSOCIÉE	SUIVI	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Omar et al. , 2012	n=256 , ♀ membre supérieur, cancer du sein	NR	<i>TLFI vs placebo</i> (N=4) <i>TLFI vs CPI</i> (N=1) <i>TLFI seule</i> (N=2)	NON	1 à 12 mois	<i>TLFI vs placebo</i> : + <i>TLFI vs CPI</i> : + <i>TLFI seule</i> : +	NR
Smoot et al. 2014	n=262 , ♀ membre supérieur, cancer du sein	NR	TLFI vs placebo (N=6) TLFI vs TC (N=4)	OUI (N=3)	1 à 12 mois	<i>TLFI vs placebo</i> : ➤ 75,7ml ES -0,52 ; IC95%(-0,78,-0,25) <i>TLFI + TC vs TC</i> : ➤90,9ml ES -0,52 ; 95%IC(-0,97,-0,28)	NR

Tableau 12 : caractéristiques des revues sur la TLFI.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; NR = non renseigné ; TLFI = thérapie par laser de faible intensité ; ES = effect size (taille de l'effet observé).

-bibliographie : Omar et al. 2012 (36), Smoot et al. 2014 (37)

La méta-analyse de *Smoot et al.* est d'une qualité méthodologique supérieure avec un score de R-AMSTAR estimé à 55%. Elle recense 7 essais contrôlés randomisés.

Les résultats de la méta-analyse coïncident avec ceux de la revue d'Omar et al. et montre une réduction significative du volume du membre dans les groupes traités par laser comparativement aux groupes contrôles

(vs placebo : 75,7ml ES -0,52 ; IC 95% (-0,78 ; -0,25))

(vs thérapie conventionnelle seule : 90,9ml ES -0,62 ; 95%IC (-0,97 ; -0,28)).

Le stade du lymphœdème n'a pas été pris en compte dans ses études et aucune complication liée au traitement n'a été rapportée.

Chirurgie

Avant d'exposer les résultats des revues et méta-analyses incluses dans notre étude, nous décrirons succinctement les principales techniques chirurgicales possibles dans la prise en charge du lymphœdème.

L'excision : technique de résection invasive développée en 1912 avec « la procédure de Charles » consistant en l'ablation de la peau et de tout le tissu mou, suivie d'une greffe de peau (38). Cette technique est quasi-obsolète de nos jours où l'on privilégie la restauration de la fonction lymphatique. Elle peut néanmoins encore être employée dans les cas extrêmes de lymphœdème éléphantiasique où il y a un épaissement de la peau ainsi que des infections répétées et potentiellement mortelles.

La liposuction : décrite par O'Brien et al. en 1989 elle permet l'exérèse des tissus adipeux et de la fibrose sous cutané. Elle est réalisée après les thérapies décongestives conventionnelles, une fois l'excès de liquide lymphatique réduit au maximum, et si la cause de l'augmentation persistante du volume du membre est un excès de tissus graisseux et fibreux.

Les anastomoses lympho-veineuses (Lympho-venous anastomosis : LVA) : cette technique de microchirurgie vise à restaurer le fonctionnement du système lymphatique en le raccordant au réseau veineux. Elle demeure techniquement difficile et le résultat dépend de l'expertise du chirurgien.

Autogreffe ou transfert de ganglions lymphatique (Autologous lymph node transfer : ALNT) : technique chirurgicale dont la pionnière est le Dr Corinne Becker (57). Elle implique le prélèvement de quelques ganglions sains sur une autre partie du corps (en général au niveau inguinal) qui viendront remplacer les ganglions endommagés.

Cinq revues de la littérature récentes publiées entre 2012 et 2017 se penchent sur les différentes techniques chirurgicales employées aujourd'hui dans le traitement du lymphœdème et leur indication (Tableau 13).

ARTICLE	REVUE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDES (N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Carl et al. 2017	Journal of Reconstructive Microsurgery	27/44 (61%)	N = 39	Essai non contrôlés	Réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint (%)
Penha et al. 2013	Journal of Reconstructive Microsurgery	21/44 (48%)	N = 10	Etudes de cas	Réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint (%)
Cormier et al. 2012	Annals of surgical oncology	21/44 (48%)	N = 19	Prospective : N= 10 Rétrospective : N=8 Essais contrôlés randomisés : N= 1	Réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint (%)
Scaglioni et al. 2017	MICROSURGERY	17/44 (39%)	N = 18	Prospective : N=8 Rétrospective : N=10	Réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint (%)
Ozturk et al. 2016	Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery	22/44 (50%)	N= 18	Etudes de cas	Réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint (%)

ARTICLE	POPULATION (n)	STADE ILS	TYPE DE CHIRURGIE	TRAITEMENT CONVENTIONNEL ASSOCIÉ	DUREE DE SUIVI
Carl et al. 2017	n = 3575 <u>Membre supérieur</u> : n = 590 <u>Membre inférieur</u> : n = 359 <u>Non précisé</u> : n = 2626 <u>Etiologie</u> : non précisée	Excision: IIb/III Liposuccion: IIb/III LVA : I à III VLNT : II à III	<u>Excision</u> : n = 76 <u>Liposuccion</u> : n = 105 <u>LVA</u> : n = 3074 <u>ALNT</u> : n = 185 <u>Chirurgie combinée</u> : n = 135	Oui	12 à 120 mois
Penha et al. 2013	n = 248 (♀) <u>Membre supérieur</u> = 248 <u>Etiologie</u> : Cancer du sein	NR	<u>Technique de dérivation(anastomoses)</u> : n = 57 (LVA = 10 ; autres techniques = 47) <u>Transfert tissulaire</u> : n = 191 (ALNT = 52 ; autre technique : 139)	Oui	1 à 132 mois
Cormier et al. 2012	n = 2257 <u>Membre supérieur</u> = 2000 <u>Membre inférieur</u> 257 <u>Etiologie</u> : NR	NR	<u>Résection(excision/liposuccion)</u> : n=139 <u>LVA</u> : n = 2058 <u>Transfert tissulaire</u> : n= 61	NR	6 à 120 mois (N=5 NR)
Scaglioni et al. 2017	n = 939 <u>Membre supérieur</u> = 37 <u>Membre inférieur</u> = 359 <u>NR</u> = 543 <u>Etiologie</u> : primaire = 62 ; secondaire = 449 ; NR = 428	NR	<u>LVA</u> : n=898 <u>LVA + liposuccion</u> : n=41	oui (46%)	5 à 55 mois
Ozturk et al. 2016	n= 305 <u>Membre supérieur</u> = 195 <u>Membre inférieur</u> = 114 <u>Etiologie</u> : primaire = 30 ; secondaire = 255 ; NR = 20	I à III parfois NR	<u>ALNT</u> : N=13 <u>ALNT + autogreffe de lambeau</u> : N=5	oui	2 à 132 mois

ARTICLE	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Carl et al. 2017	<u>Excision</u> : NR <u>Liposuccion</u> : 96.6% (95% IC: 86.2–107%, I2 = 0%) <u>LVA</u> : 33.1% (95% IC: 14.4–51.9%, I2=40,6%) <u>ALNT</u> : 26.4% (95% IC: - 7.98 to 60.8%, I2 79,2%) <u>ALNT + liposuccion</u> : 70,8% (95% IC: 32-110%, I2 96,9%)	<u>Excision</u> : 39,3% <u>Liposuccion</u> : 0% <u>LVA</u> : 5,9% <u>VLNT</u> : 30,1%
Penha et al. 2013	<u>Dérivation</u> : 2% LVA <u>Transfert</u> : > 50% ALNT	<u>Dérivation</u> : NR <u>Transfert(19,3%)</u> : infection sur cicatrice(n=1); lymphangite (n=8); thrombose veineuse profonde (n=1); veinite(n=1)
Cormier et al. 2012	<u>Résection</u> : 91,1% <u>LVA</u> : 54,9 % <u>Transfert</u> : 47,6%	NR
Scaglioni et al. 2017	NR (réduction circonférentielle 83% cas , réduction volumique dans 2-44% des cas)	Réduction du nombre de cellulite (N=1 , nombre de patient NR)
Ozturk et al. 2016	NR (réduction circonférentielle 91% cas , réduction volumique dans 86% des cas)	Retard de cicatrisation : n=8 Hématome : n = 6 Infection : n = 3 Oedème des extrémités : n = 1

Tableau 13 : caractéristiques des revues chirurgicales sur le lymphœdème.

-abréviations : NR = non renseigné, ILS = international society of lymphology ; LVA = lymphovenous anastomosis (anastomose lympho-veineuse) ; ALNT = autologous lymph node transfer (transfert autologue de ganglions lymphatiques) ; IC = intervalle de confiance ; I2 = index d'hétérogénéité.

-bibliographie : Carl et al. 2017 (38) ; Penha et al. 2013 (39) ; Cormier et al. 2012 (40) ; Scaglioni et al. 2017 (41) ; Ozturk et al. 2016 (42).

Carl et al. (38) , Penha et al. (39) , Cormier et al. (40) analysent l'efficacité de plusieurs techniques chirurgicales, Scaglioni et al. (41) se focalisent sur les anastomoses lympho-veineuses et Ozturk et al. (42) sur les transferts ganglionnaires.

Ces études ont toutes été publiées dans des revues chirurgicales uniquement.

Un seul essai contrôlé randomisé a été inclus par Cormier et al.

L'étude de Carl et al. se démarque au niveau méthodologique avec un score R-AMSTAR supérieur à la moyenne de 61% (27/44). Les autres scores varient de 39 à 50%.

La population est hétérogène avec des lymphœdèmes primaires , secondaires , touchant les membres supérieurs ou inférieurs. Ces critères sont absents dans deux nombreuses études.

Le stade du lymphœdème est également peu renseigné bien qu'il soit un point essentiel à prendre en compte d'une technique chirurgicale à l'autre.

Quelque soit le type de chirurgie, un suivi a été réalisé systématiquement sur une période de 1 à 120 mois et un traitement conventionnel a été associé dans la grande majorité des cas.

La grande hétérogénéité des outils de mesure utilisés pour quantifier la réduction du membre a rendu l'interprétation des résultats difficile. En effet, le pourcentage de réduction du membre a été mesuré par des méthodes différentes dans chaque étude (circonférence, volume).

Seul Carl et al. ont pu regrouper leurs résultats en s'appuyant sur le pourcentage de réduction volumique. **On retrouve par ordre croissant une réduction volumique de 26.4%(95% IC: - 7.98 to 60.8%,I2 79,2%) pour la greffe ganglionnaire ; 33.1% (95% IC: 14.4– 51.9%,I2=40,6%) pour les anastomoses et 96.6% (95% IC: 86.2–107%, I2 = 0%) pour la liposuccion.** Le pourcentage de réduction de volume n'a pu être quantifié pour l'excision mais les auteurs rapportent une réduction de la circonférence ou du volume supérieure à 50% dans 3 études sur 5.

Les autres revues vont dans le même sens même si l'étude de Lopez et al. en 2013 rapporte un résultat décevant après anastomose lympho-veineuse avec une réduction volumique de seulement 2%. Cette différence s'explique par l'emploi d'une technique chirurgicale ancienne datant des années 1980 et d'une population sélective souffrant d'un lymphœdème de stade avancé (volume important de tissu adipeux et fibrotique).

Les résultats des techniques chirurgicales combinées n'ont pas été rapportés par manque de données excepté **l'association du transfert de ganglion et de la liposuccion avec une réduction de la circonférence du membre de 70,8% (95%IC:32-110%,I2 96,9%).**

Les complications rapportées étaient majoritairement d'ordre infectieuse et thrombo-embolique.

Pharmacothérapie

Nos recherches n'ont retrouvé qu'une revue, publiée dans la Cochrane Database of Systematic Reviews, et rédigée par Badger et al. en 2004 étudiant l'efficacité des benzopyrones dans le traitement du lymphœdème.

Les benzopyrones sont des extraits de plantes pouvant être scindés en deux grandes catégories :

- Les alpha-benzopyrones : la coumarine et ses dérivés (lysedem, 5-6 alpha benzopyrones).
- Les gamma-benzopyrones : des flavonoïdes comprenant les flavones et flavonols (diosmine, rutine) et les flavanes (hespéridine).

Les benzopyrones ont pour propriétés communes d'augmenter la contractilité des capillaires lymphatiques, de réduire la perméabilités des vaisseaux, de stabiliser la membrane lysosomiale et de diminuer les effets de certains médiateurs de l'inflammation tels que les radicaux libres (58).

Actuellement seul l'Endotélon® (γ-benzopyrones), extrait purifié de pépins de raisin standardisé en oligomères procyanidoliques, dispose de l'AMM pour la prise en charge du lymphœdème post-thérapeutique dans le cancer du sein (59).

Badger et al. (43) ont étudié l'efficacité des benzopyrones sur la base de 15 essais contrôlés randomisés publiés entre 1985 et 1999. Chaque médicament a été testé contre placebo sur une période minimale de 3 mois :

- Alpha-benzopyrones (coumariniques) : lysedem, 5-6 alpha-benzopyrones
- Gamma-benzopyrones : oxérutines (dérivés de la rutine) ; Daflon® (hespéridine + diosmine) ; Cyclo 3 Fort® (hespéridine).

ARTICLE	REVUE	META-ANALYSE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ETUDE	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT
Badger et al bis 2004	Cochrane Breast Cancer Group	NON	40/44 (91%)	N = 15	Essais contrôlés randomisés	Reduction volumique du membre atteint (%)

ARTICLE	POPULATION	INTERVENTION	STADE ILS	DUREE DE SUIVI	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Badger et al bis 2004	N = 917 (♀ >> ♂) <u>Membre supérieur</u> : n = 556 <u>Membre inférieur</u> : n = 331 <u>Etiologie</u> : - Cancer du sein : n = 451 - Filariose : n = 163 - Non renseigné : n = 303	<i>Oxerutin vs placebo</i> : n = 81 <i>Cyclo 3 Fort vs placebo</i> : n = 48 <i>Daflon vs placebo</i> : n = 94 <i>Lysdem (coumarin) vs placebo</i> : n = 223 <i>5-6 alpha-benzopyrones vs placebo(coumarin)</i> : n = 471	NR	> 3 mois	<i>Oxerutine</i> : données insuffisantes <i>Cyclo 3 Fort</i> : + (1% à 1 mois, 9% 2 mois, 13% 3 mois) versus placebo (0,5% 1 mois , - 1% à 1 mois , - 3% à 3 mois) <i>Daflon</i> : + 6% <i>5-6 alpha benzo-pyrones</i> : données insuffisantes <i>Lysedem</i> : données insuffisantes	NR

Tableau 14 : caractéristiques de la revue sur les benzo-pyrones.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; NR = non renseigné ; + réduction de volume.

-bibliographie : Badger et al. bis 2004 (43).

Au total, 917 patients ont participé et ont pu être suivis jusqu'à la fin de la période de l'essai avec une prédominance nette de femmes. Le nombre exact d'hommes et de femmes n'a pu être rapporté car toutes les études ne précisaient pas en détails leurs effectifs.

Un total de 536 patients présentait un lymphœdème du membre supérieur et 331 du membre inférieur.

La majorité des patients (n= 451) présentait un lymphœdème secondaire lié à un cancer du sein, 163 liés à une filariose. L'étiologie n'a pu être précisée pour 303 patients.

Le lymphœdème a été défini par Badger et al. comme une augmentation du volume du membre d'au moins 10% comparativement au membre controlatéral (la différence physiologique de volume entre deux membres pouvant atteindre 8 à 9% maximum (60)). La réduction volumique du membre atteint a été exprimée en % et mesurée par déplacement d'eau, volumètre électronique ou mesure de surface.

Seul le Cyclo 3 Fort® et le Daflon® ont permis une réduction de volume du membre atteint par rapport au groupe placebo mais le manque de données ne peut permettre de conclure à une différence statistiquement significative.

Il est important de souligner que les doses thérapeutiques recommandées dans le traitement du lymphœdème sont bien supérieures à celle préconisées dans l'insuffisance veineuse. Une hépatotoxicité de la coumarine a été mise en évidence chez certains patients ayant conduit à son retrait du marché français en 1996 (7).

Thérapie mixte

Les revues traitant de plusieurs thérapeutiques de façon simultanées sont difficilement interprétables du fait de l'hétérogénéité des données.

Deux revues systématiques de la littérature, dont une méta-analyse, ont pu être incluses dans notre synthèse. Les données sont résumées dans le Tableau 15 .

ARTICLE	REVUE	META-ANALYSE	R-AMSTAR	NOMBRE D'ARTICLES(N)	TYPE	CRITERE DE JUGEMENT	POPULATION (n)
Rogan et al. , 2016	Breast Cancer Research and Treatment	OUI	28/44 (63,6%)	N=28	Méta-analyse 1(N=9) Méta-analyse 2(N=19)	Réduction volumique du membre (ml)	n= 625, ♀ membre supérieur cancer du sein
Leung et al. , 2015	Palliative medecine	NON	23/44 (52%)	N = 7	Essais contrôlés randomisés : N=2 Cohortes : N=4 Etude de cas : N = 1	Réduction volumique du membre (% / ml)	n = 778 sexe NR Membre inférieur Etiologie : cancer gynécologique (N=2) Mixte (N=4) Kaposi (N=1)

ARTICLE	STADE ILS	INTERVENTION	THÉRAPIE CONVENTIONNELLE ASSOCIÉE	SUIVI	PRINCIPAUX RESULTATS	COMPLICATIONS
Rogan et al. , 2016	NR	➤ Exercices (yoga, renforcement musculaire, marche nordique) ➤ CPI ➤ CE ➤ bandage multicouche (Groupe contrôle : aucun traitement/composante de la TC)	OUI (N= 7)	NR	Méta-analyse 1: ➤ Exercice: 200ml SMD - 0,49;95%IC(-0,86;-0,11),p=0,011 ➤ CPI : 400ml SMD - 0,54;95%IC(-1,01;-0,064),p=0,064 ➤ CE : 50ml SMD- 0,15;95%IC(-0,44;0,14),p=0,314 Méta-analyse 2: ➤ Exercice : SMD - 0,077;95%IC(-0,28;0,13),p=0,479 ➤ CPI : SDM 0,013;95%IC(-0,519;-	➤ Exercice : aucune ➤ CPI : NR ➤ CE : NR ➤ Bandage : NR
Leung et al. , 2015	NR	Essais contrôlés randomisés ➤ CE vs autres composante TC ➤ coumarin vs pacebo Etudes observationnelles ➤ CPI, LVA, DLM + CE, bandage multicouches, phytothérapie+/- DLM	OUI (N=2)	NR	➤ CE : 6,9%-350ml ➤ CPI : 8%-1150ml ➤ Phyto : 7,8-17% ➤ Bandage : 20% ➤ LVA : 20-30%	➤ CE : érythème, crampes ➤ CPI : NR ➤ Bandage : aucune ➤ Phyto : troubles gastro-intestinaux mineurs ➤ LVA : aucune

Tableau 15 : caractéristiques des revues sur les thérapies mixtes.

-abréviations : ILS = international society of lymphology ; NR = non renseigné ; CPI = compression pneumatique intermittente ; CE = compression élastique ; TC = thérapie conventionnelle ; LVA = lymphovenous anastomosis (anastomose lympho-veineuse) ; DLM = drainage lymphatique manuel.
-bibliographie : Rogan et al. 2016 (45) ; Leung et al. 2015 (44).

Une méta-analyse de 2016, Rogan et al. (45), se consacre à l'étude de différentes composantes de la thérapie décongestive combinée (exercices, compression élastique, bandages multicouches) et la compression pneumatique intermittente, chez des femmes atteintes d'un lymphœdème du membre supérieur après cancer du sein. Elle recense 28 essais contrôlés randomisés regroupant un total de 625 patientes.

La méta-analyse a été scindée en deux parties : la première partie présente les résultats basés sur la réduction volumique et la deuxième partie présente les mesures volumiques pré et post-traitement.

Les groupes traités sont comparés à une composante de la thérapie standard où à l'absence de traitement.

Une réduction significative du volume du membre n'a pu être observée que chez les patients traités par bandages (SMD -0,33 ; 95%IC (-0,48 ; -0,17), $p < 0,0001$).

Alors que l'exercice physique permettrait de réduire le volume du membre (200ml SMD -0,49 ; 95%IC (-0,86 ; -0,11), $p = 0,011$), la taille de l'effet observé n'est pas significative (SMD -0,077 ; 95%IC (-0,28 ; 0,13), $p = 0,479$).

La revue de Leung et al. de 2015 (44) ne s'intéresse qu'au traitement du lymphœdème du membre inférieur d'étiologie mixte à travers 7 études (2 essais contrôlés randomisés, 4 cohortes, 1 étude de cas) regroupant un total de 778 patients.

Différentes composantes de la thérapie décongestive combinée ont été analysées (bandages, compression élastique, drainage lymphatique manuel) et la pressothérapie ainsi que l'efficacité des anastomoses lympho-veineuses et de la phytothérapie.

Chaque technique a montré une réduction volumique du membre atteint, avec des pourcentages de réduction plus importants retrouvés dans les groupes traités par bandages (20%) et ayant bénéficié d'une chirurgie (20 à 30%). Aucun intervalle de confiance n'accompagne les résultats.

Les stades et suivis n'ont pas été renseignés. Des complications mineures ont été rapportées suite au port d'une compression élastique (érythème, troubles gastro-intestinaux) et prise d'un traitement à base de coumarine (troubles gastro-intestinaux).

DISCUSSION

I. Synthèse des principaux résultats

A. Thérapie décongestive combinée

Actuellement considéré comme le traitement « Gold star » dans la prise en charge du lymphœdème, il existe un accord commun sur son efficacité dans la réduction volumique du membre qui a été mis en évidence dans plusieurs essais randomisés. Il faut préciser que ces études ont été effectuées sur des effectifs faibles ($n < 100$) et sont peu nombreuses. Aucune méta-analyse n'a encore pu être conduite comparant la thérapie décongestive combinée à l'absence de traitement ou à une autre thérapie.

Le bandage multicouche semblerait être la composante la plus efficace (61) mais aucune étude n'a été menée sur une période de suivi suffisamment long et sur les différents stades du lymphœdème.

En effet, la phase de réduction, utilisant le bandage multi-couche est effectuée sur une période de 4 à 6 semaines encadrée par des médecins en milieu hospitalier alors que la phase de maintien s'effectue par le patient au domicile et consiste essentiellement en le port de contention élastique. Il serait intéressant d'évaluer sur un suivi de un an minimum si le volume obtenu après la phase de réduction est maintenu ainsi que le degré d'observance du patient.

B. Exercice physique et thérapie aquatique

Aucune revue n'a pu montrer une réduction significative du volume du membre atteint chez des patients bénéficiant d'un exercice physique régulier, en milieu aquatique ou non. Des méta-analyses conduites sur des effectifs plus grands sont nécessaires. Les populations étudiées devront être plus homogènes, bénéficiant du même type d'exercice, au même rythme et à la même intensité.

C. Drainage lymphatique manuel

Deux revues sur trois s'accordent sur l'apport bénéfique du drainage lymphatique manuel en adjonction au bandage multicouche et à la compression élastique mais les données scientifiques actuelles ne recommandent pas son utilisation seule.

D. La compression pneumatique intermittente

Il n'existe pas de preuves scientifiques suffisantes permettant d'affirmer que la compression pneumatique intermittente entraîne une réduction significative du volume du membre. Par ailleurs, l'observance étant médiocre, on peut se demander si cette technique n'engendre pas certains effets secondaires (douleur, inconfort...), non rapportés par les investigateurs.

E. Kinesio-taping

Nouvelle technique dans la prise en charge du lymphœdème, le kinesio-taping a donné des résultats encourageants dans la réduction volumique du membre quand il est combiné à la thérapie conventionnelle mais ces résultats ne sont malheureusement pas statistiquement significatifs une fois regroupés dans la méta-analyse. Des essais contrôlés randomisés versus placebo de plus grande ampleur et de meilleure qualité, sont nécessaires afin de mieux évaluer l'efficacité de cette technique.

F. Thérapie par laser de faible intensité

Une réduction significative du volume des membres a pu être montrée après un traitement par laser seul ou en adjonction à un traitement standard. Cette technique prometteuse, sans effets secondaires rapportés, nécessite d'être d'avantage explorée par des essais contrôlés randomisés sur de plus grands effectifs. Les doses, la fréquence et la durée des séances doivent être standardisées car elles sont variables selon les essais, ce qui peut avoir un impact sur les résultats observés.

G. Chirurgie

Longtemps critiquées car sources de complications, les techniques chirurgicales ont nettement progressé ces dernières années notamment avec l'arrivée de la greffe de ganglions

lymphatiques laissant percevoir un espoir de guérison pour certains patients. Néanmoins, des essais contrôlés randomisés contre traitement standard seul nécessitent d'être conduits afin de montrer l'avantage de la chirurgie pour certains patients, en fonction du stade du lymphœdème et de son étiologie. Les complications sont également non-négligeables comparées aux autres thérapeutiques notamment sur le plan infectieux et thromboemboliques. De plus certains cas de lymphœdème iatrogénique se développant au niveau du site donneur ont été rapportés dans une étude publiée en 2013 analysant les complications après autogreffe de ganglions lymphatiques (62) : 10 patients sur un effectif total de 26. Des cas de lymphocèles (n=4) et d'hydrocèle (n=1) ayant nécessités des reprises chirurgicales ont également été observés.

H. Pharmacothérapie

Les benzopyrones ont longtemps été utilisées dans le traitement du lymphœdème. Le retrait du marché de la coumarine a limité leur place dans la stratégie thérapeutique. L'Endotélon® est le seul à avoir une indication mais limité au lymphœdème post-thérapeutique, dans le cancer du sein et en complément des méthodes physiques. Son AMM a été basée sur une seule étude menée par Pecking et al. en 1989 sur 63 patientes présentant un lymphœdème unilatéral du membre supérieur (63). Le faible nombre de patients et l'absence de résultat en valeur absolue sur le volume du membre n'ont pas permis de quantifier l'effet. Une autre étude publiée en 2000 réalisée en double aveugle contre placebo sur 104 patientes atteintes de cancer du sein, rapporte des résultats significatifs de l'Endotélon® sur la réduction volumique du membre. Là aussi l'absence de données statistiques ne permet pas de conclure à un lien de causalité (64). Il n'existe pas à l'heure actuelle de traitement médicamenteux ayant démontré son efficacité dans le traitement du lymphœdème. Le faible effectif de patients, l'ancienneté des études et leur faible niveau de preuve ne permet pas de leur accorder une place dans la stratégie thérapeutique.

II. Limites des revues et méta-analyses incluses dans l'étude

A. Population

L'hétérogénéité importante des populations étudiées de par la localisation du membre atteint (supérieur/inférieur), l'étiologie, avec une nette prédominance d'études portant sur le lymphœdème du membre supérieur après cancer du sein, rend difficile une généralisation des résultats à l'ensemble des patients. Le lymphœdème primaire n'est que très peu étudié ce qui

peut s'expliquer du fait de sa faible prévalence mais également par le fait que cette pathologie touche aussi la population pédiatrique que nous n'avons pas incluse dans notre étude.

B. Intervention

Les groupes traités et les groupes contrôles sont difficilement comparables de par leur hétérogénéité. Parmi les groupes traités par une même technique, on retrouve une différence non négligeable sur la durée, la fréquence, l'intensité du traitement, ou des techniques opérateur-dépendant pour la chirurgie (ex : nombre d'anastomoses lympho-veineuses). Mis à part la revue de Badger et al. sur les benzopyrones (43), aucune étude ne compare un même traitement à un placebo. D'autre part, les groupes traités bénéficient le plus souvent d'une thérapie décongestive combinée associée ce qui vient biaiser l'interprétation des résultats : quelle part de la réduction volumique du membre observé est réellement liée au traitement analysé ?

C. Critères d'inclusion

Parmi les critères d'inclusion choisis dans les études que nous avons analysées, deux d'entre eux ne sont que trop peu pris en compte : le stade du lymphœdème et la durée de suivi. Effectivement, il est difficile d'interpréter le pourcentage de réduction volumique du membre atteint sur des patients présentant un lymphœdème stade 1 et stade 3 par exemple : un lymphœdème stade 3 aura un volume en excès de base supérieur à un stade 1 donc la réduction observée après traitement sera forcément plus spectaculaire pour un stade 1 que pour un stade 3, entraînant un biais d'interprétation des résultats obtenus. Il est important d'étudier les populations en fonction du stade de leur lymphœdème afin de pouvoir construire des algorithmes de prises en charge.

L'interprétation de la réduction de volume sur une période de suivi suffisamment long est également indispensable pour pouvoir juger de l'efficacité d'une thérapeutique et de l'apparition d'éventuelle complications : au sein des études incluses, les durées de suivis sont trop disparates ou parfois non précisées, ce qui rend encore une fois difficile l'interprétation du résultat final.

D. Critère de jugement

La réduction volumique du membre est le critère de jugement que nous avons choisi d'analyser car le plus étudié et un des plus important pour juger de l'efficacité d'un traitement.

Malheureusement aucune technique de mesure n'est actuellement standardisée pour mesurer le volume du membre. L'hétérogénéité des outils de mesures employés (Figure 20) et leur degré de précision variable vient fondamentalement influencer sur l'interprétation des résultats : des résultats obtenus par périmétrie seront moins fiables que ceux obtenus par volumétrie à eau par exemple.

Il en est de même pour l'unité de mesure utilisée pour exprimer la réduction de volume : ml, cm, % de réduction du volume absolue ou excédentaire. Leur variabilité rend difficile l'interprétation globale des résultats.

E. Méthodologie globale des revues incluses

Au total, nous avons pu inclure 8 méta-analyses et 11 revues systématiques de la littérature avec des scores de qualité allant de 17/44 (41) à 41/44 (29). Les revues traitant des techniques chirurgicales sont celles ayant obtenu les scores les plus faibles, ce qui s'explique surtout par le fait qu'elles sont basées en grande majorité sur des études non comparatives.

Trois revues publiées par l'équipe Cochrane se distinguent par leur haute qualité méthodologique (R-AMSTAR $\geq 40/44$) étudiant respectivement l'efficacité de la thérapie décongestive combinée (29), le drainage lymphatique manuel (32) et des benzopyrones (43). Aucune de ces 3 revues n'a pu aboutir à une méta-analyse, qui était l'objectif initial, du fait de l'hétérogénéité trop importante des données.

III. Limites de notre étude

La sélection et l'évaluation méthodologique des articles a été conduite par une seule personne créant un biais de sélection inévitable. La littérature grise n'a pas été documentée.

IV. Espoirs thérapeutiques/études en cours

L'évolution des connaissances sur les mécanismes inflammatoires du lymphœdème et la lymphangiogénèse ouvrent actuellement des portes vers de nouveaux espoirs thérapeutiques (65) :

- Des études pilotes ont été menées montrant des bénéfices potentiels à l'emploi des anti-inflammatoires dans le lymphœdème (66) : une étude menée contre placebo, sur 34

patients, entre août 2011 et octobre 2015, avec administration de Kétoprofen à la dose de 75 mg 3 fois par jour, a retrouvé une amélioration de la qualité de la peau et notamment de son épaisseur. Aucune complication n'a été rapportée mais aux vues des complications gastro-intestinales et du risque hémorragique connus des anti-inflammatoires non stéroïdiens des études sur des effectifs plus grands et des suivis plus longs nécessitent d'être menées.

- Des études ont montré que les cellules souches mésenchymateuses peuvent se différencier en cellules endothéliales lymphatiques dans certaines conditions de culture *in vitro*. Ces cellules peuvent augmenter le drainage du liquide interstitiel lorsqu'elles sont injectées *in vivo*. Pour cette raison, les cellules souches mésenchymateuses dérivées du tissu adipeux ou de la moelle osseuse pourraient apporter un bénéfice thérapeutique chez les patients atteints de lymphœdème. Une étude menée chez des patientes atteintes de lymphœdème du membre supérieur après cancer du sein, a montré une réduction plus importante du volume du bras et de la douleur, suite à l'injection de cellule souches dérivées de la moelle osseuse, comparativement au groupe traité par thérapie standard (67). Néanmoins, une autre étude, menée dans les mêmes conditions, ne confirme pas ces résultats (68). Il en est de même pour les cellules souches provenant du tissu adipeux, des études pilotes suggèrent un certain bénéfice, sans aboutir à des résultats statistiquement significatifs. Dans une étude intéressante utilisant un modèle murin du lymphœdème du membre postérieur, seul un traitement associant transfert de ganglion lymphatique vascularisé et cellules souches dérivées de tissu adipeux, a montré une réduction significative du volume de la patte postérieure, suggérant qu'un bénéfice clinique pourrait être obtenu en potentialisant les résultats du transfert de ganglion lymphatique vascularisé (69).
- La thérapie par facteur de croissance de l'endothélium vasculaire : le VEGF-C (vascular endothelial growth factor C) est un facteur de croissance essentiel au cours de la lymphangiogenèse, notamment pour la formation des vaisseaux lymphatiques. Des expériences chez la souris démontrent que la délétion du gène codant pour le VEGF-C entraîne l'absence complète de vaisseaux lymphatique et est létale, durant le développement embryonnaire (70). On note alors l'absence de migration des cellules destinées à un devenir lymphatique, ces altérations étant corrigées par l'administration exogène de VEGF-C. A l'inverse, une surexpression de ce facteur de croissance par l'épiderme entraîne l'hyperplasie des vaisseaux lymphatiques (71). Un espoir thérapeutique réside dans la thérapie génique par le VEGF-C chez les patients exempts de cancer (la surexpression de VEGF-C provoque la lymphangiogenèse tumorale et

accroît les métastases lymphatiques (72)). L'administration de VEGF-C induit en effet la croissance de vaisseaux lymphatiques au niveau cutané chez la souris *chy* (70) ainsi que dans d'autres modèles animaux reproduisant un lymphœdème secondaire (73). Néanmoins, une étude plus récente de 2017 menée par Gousopoulos et al. (74) a montré chez la souris (modèle de lymphœdème secondaire après cancer) une aggravation du lymphœdème suite à la surexpression du facteur de croissance. Inversement, on observe une réduction de l'œdème et de l'inflammation après blocage du VEGF-C par surexpression de son récepteur soluble, le VEGF receptor-3 (74). D'avantage d'études doivent-être conduites afin de déterminer comment utiliser la thérapie par facteur de croissance en fonction de l'origine du lymphœdème (primaire ou secondaire lié à un cancer).

Deux méta-analyses d'essais contrôlés randomisés sont en cours sur PROSPERO, évaluant l'efficacité de la thérapie complexe décongestive et de l'exercice physique associés à la compression (versus placebo), sur le volume du membre :

- Soares et al. Effectiveness of complex decongestive therapy in reducing and controlling lymphoedema of the limbs.
- Al Onazi et al. A combined approach of resistance exercise with compression for women with lymphedema : a systematic review and meta-analysis.

CONCLUSION

La Thérapie décongestive combinée reste le « Gold star » de la prise en charge du lymphœdème. L'efficacité de ses différentes composantes seules (drainage lymphatique manuel, compression élastique, bandage, exercice) reste néanmoins controversée. La thérapie complexe décongestive permet de retarder l'évolution de la maladie et l'apparition de complications mais n'est qu'un traitement symptomatique. Elle reste un traitement lourd, demandant une observance rigoureuse au quotidien, avec une éducation thérapeutique importante.

La chirurgie a longtemps été controversée en raison des complications éventuelles, mais les progrès récents de la microchirurgie, notamment de l'auto-greffe de ganglions lymphatiques laissent entrevoir un espoir de guérison.

D'autres thérapeutiques, comme la thérapie par laser et le kinésio-taping, ont montré des résultats intéressants sur la réduction de volume du membre et méritent d'être davantage explorées.

Les différentes revues que nous avons étudiées associent souvent une combinaison de traitements, rendant difficile l'évaluation d'une thérapeutique seule mais suggérant également qu'une prise en charge optimale nécessite de combiner plusieurs traitements. Il est indispensable de mener des essais contrôlés randomisés à large effectif (versus placebo ou un autre traitement) afin de pouvoir évaluer l'efficacité d'une thérapeutique. Une standardisation des méthodes de mesures du volume du membre permettrait de conduire des méta-analyses de meilleures qualités dans le futur.

Implication pour la recherche

L'évolution des connaissances des mécanismes inflammatoires impliqués dans le lymphœdème ouvrent actuellement les portes de nouvelles thérapeutiques. Ces observations offrent des perspectives de thérapies génétiques et biologiques innovantes pour traiter le lymphœdème. Actuellement, le VEGF-C est l'outil moléculaire le plus prometteur pour le traitement des lymphœdèmes primaires et secondaires, bien que son efficacité et sa sécurité à long terme restent encore à démontrer.

Implication pour la pratique future

Le lymphœdème reste une pathologie complexe, méconnue du grand public et de la médecine générale classique. Un retard ou une mauvaise prise en charge peut entraîner une évolution plus rapide de la maladie et l'apparition précoce de complications, sans parler de l'impact psychologique et de l'altération de la qualité de vie du patient. Une formation médicale continue et la création de nouveaux centres spécialisés pourraient faciliter l'accès aux soins des patients. Un travail pluridisciplinaire entre professionnels de santé (angiologue, chirurgien, kinésithérapeute, psychologue, médecin généraliste) est indispensable à une prise en charge optimale du patient atteint de lymphœdème.

BIBLIOGRAPHIE

1. Suy R, Thomis S, Fourneau I. The discovery of lymphatic system in the seventeenth century. Part I: the early history. *Acta Chirurgica Belgica*. 3 juill 2016;116(4):260-6.
2. Quéré I. Description anatomique et histologique, physiologie du système lymphatique. EMC, Presse Med. 2010;(39):1269-78.
3. Netter F. Vaisseaux et nœuds lymphatiques de la paroi abdominale postérieure, planche 261. In: *Atlas d'anatomie humaine*. 6ème. Elsevier Masson; 2015.
4. Netgen. Lymphœdèmes des membres [Internet]. *Revue Médicale Suisse*. [cité 18 nov 2018]. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2006/RMS-51/31029>
5. Henno A, Lapière C-M, Nusgens BV, de la Brassinne M. Le système vasculaire lymphatique : états des connaissances et implications dermatologiques potentielles. *Annales de Dermatologie et de Vénéréologie*. oct 2008;135(10):704-9.
6. Carpentier PH. [Physiopathology of lymphedema]. *Rev Med Interne*. juin 2002;23 Suppl 3:371s-4s.
7. Thibaut G. Les mécanismes physiologiques du lymphoedème. HEGEL - HEpato-GastroEntérologie Libérale [Internet]. 2016 [cité 12 nov 2018];(03). Disponible sur: <http://hdl.handle.net/2042/61403>
8. Coupé M. Les lymphœdèmes du membre inférieur. :12.
9. Földi M, Földi E. Foldi's textbook of lymphology. 2nd edition. New York: Elsevier GmbH; 2006.
10. Orphanet: Lymphoedème primaire [Internet]. [cité 15 nov 2018]. Disponible sur: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=FR&Expert=77240
11. Lymphœdème des membres - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 5 nov 2018]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1207&lang=fr>
12. Vaillant L, Gironet L, Machet L. Lymphœdème des membres - Thérapeutique Dermatologique [Internet]. [cité 3 mars 2019]. Disponible sur: <http://www.therapeutique-dermatologique.org/spip.php?article1207>
13. International Society of Lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2013 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. mars 2013;46(1):1-11.
14. Vignes S. Lymphœdèmes secondaires des membres. /data/revues/07554982/v39i12/S0755498210004793/ [Internet]. 2 déc 2010 [cité 17 avr 2019];

Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/274584>

15. Sabeh G, Ishak S. Lymphoedème des membres inférieurs-revue de la littérature.
16. Ly CL, Kataru RP, Mehrara BJ. Inflammatory Manifestations of Lymphedema. *Int J Mol Sci*. 17 janv 2017;18(1).
17. Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Avraham T, Weitman E, Mehrara BJ. CD4(+) cells regulate fibrosis and lymphangiogenesis in response to lymphatic fluid stasis. *PLoS ONE*. 2012;7(11):e49940.
18. Avraham T, Zampell JC, Yan A, Elhadad S, Weitman ES, Rockson SG, et al. Th2 differentiation is necessary for soft tissue fibrosis and lymphatic dysfunction resulting from lymphedema. *FASEB J*. mars 2013;27(3):1114-26.
19. Gousopoulos E, Proulx ST, Bachmann SB, Scholl J, Dionyssiou D, Demiri E, et al. Regulatory T cell transfer ameliorates lymphedema and promotes lymphatic vessel function. *JCI Insight*. 06 2016;1(16):e89081.
20. Karlsen TV, Karkkainen MJ, Alitalo K, Wiig H. Transcapillary fluid balance consequences of missing initial lymphatics studied in a mouse model of primary lymphoedema. *J Physiol (Lond)*. 15 juill 2006;574(Pt 2):583-96.
21. Liao S, Cheng G, Conner DA, Huang Y, Kucherlapati RS, Munn LL, et al. Impaired lymphatic contraction associated with immunosuppression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 15 nov 2011;108(46):18784-9.
22. Rutkowski JM, Moya M, Johannes J, Goldman J, Swartz MA. Secondary lymphedema in the mouse tail: Lymphatic hyperplasia, VEGF-C upregulation, and the protective role of MMP-9. *Microvasc Res*. nov 2006;72(3):161-71.
23. Vaillant L. Le lymphœdème est-il une maladie incurable ?
/data/revues/07554982/v39i12/S0755498210004859/ [Internet]. 2 déc 2010 [cité 23 avr 2019];
Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/274581>
24. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 31 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19621072>
25. Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses.
/data/revues/17790123/v15i157/S177901231400432X/ [Internet]. 9 janv 2015 [cité 17 avr 2019]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/949713>
26. Kung J, Chiappelli F, Cajulis OO, Avezova R, Kossan G, Chew L, et al. From Systematic Reviews to Clinical Recommendations for Evidence-Based Health Care: Validation of Revised Assessment of Multiple Systematic Reviews (R-AMSTAR) for Grading of Clinical

Relevance. *Open Dent J.* 16 juill 2010;4:84-91.

27. Singh B, Disipio T, Peake J, Hayes SC. Systematic Review and Meta-Analysis of the Effects of Exercise for Those With Cancer-Related Lymphedema. *Arch Phys Med Rehabil.* févr 2016;97(2):302-315.e13.
28. Yeung W, Semciw AI. Aquatic Therapy for People with Lymphedema: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lymphat Res Biol.* 2018;16(1):9-19.
29. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Physical therapies for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 18 oct 2004;(4):CD003141.
30. Iwersen LF, Sperandio FF, Toriy AM, Palú M, Medeiros da Luz C. Evidence-based practice in the management of lower limb lymphedema after gynecological cancer. *Physiother Theory Pract.* janv 2017;33(1):1-8.
31. Shao Y, Zhong D-S. Manual lymphatic drainage for breast cancer-related lymphoedema. *Eur J Cancer Care (Engl).* sept 2017;26(5).
32. Ezzo J, Manheimer E, McNeely ML, Howell DM, Weiss R, Johansson KI, et al. Manual lymphatic drainage for lymphedema following breast cancer treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 21 mai 2015;(5):CD003475.
33. Huang T-W, Tseng S-H, Lin C-C, Bai C-H, Chen C-S, Hung C-S, et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *World J Surg Oncol.* 24 janv 2013;11:15.
34. Shao Y, Qi K, Zhou Q-H, Zhong D-S. Intermittent pneumatic compression pump for breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncol Res Treat.* 2014;37(4):170-4.
35. Kasawara KT, Mapa JMR, Ferreira V, Added MAN, Shiwa SR, Carvas N, et al. Effects of Kinesio Taping on breast cancer-related lymphedema: A meta-analysis in clinical trials. *Physiother Theory Pract.* mai 2018;34(5):337-45.
36. Omar MTA, Shaheen AAM, Zafar H. A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema. *Support Care Cancer.* nov 2012;20(11):2977-84.
37. Smoot B, Chiavola-Larson L, Lee J, Manibusan H, Allen DD. Effect of low-level laser therapy on pain and swelling in women with breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis. *J Cancer Surviv.* juin 2015;9(2):287-304.
38. Carl HM, Walia G, Bello R, Clarke-Pearson E, Hassanein AH, Cho B, et al. Systematic Review of the Surgical Treatment of Extremity Lymphedema. *J Reconstr Microsurg.* juill

2017;33(6):412-25.

39. Penha TRL, Ijsbrandy C, Hendrix NAM, Heuts EM, Voogd AC, von Meyenfeldt MF, et al. Microsurgical techniques for the treatment of breast cancer-related lymphedema: a systematic review. *J Reconstr Microsurg.* févr 2013;29(2):99-106.
40. Cormier JN, Rourke L, Crosby M, Chang D, Armer J. The surgical treatment of lymphedema: a systematic review of the contemporary literature (2004-2010). *Ann Surg Oncol.* févr 2012;19(2):642-51.
41. Scaglioni MF, Fontein DBY, Arvanitakis M, Giovanoli P. Systematic review of lymphovenous anastomosis (LVA) for the treatment of lymphedema. *Microsurgery.* nov 2017;37(8):947-53.
42. Ozturk CN, Ozturk C, Glasgow M, Platek M, Ashary Z, Kuhn J, et al. Free vascularized lymph node transfer for treatment of lymphedema: A systematic evidence based review. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* sept 2016;69(9):1234-47.
43. Badger C, Preston N, Seers K, Mortimer P. Benzo-pyrones for reducing and controlling lymphoedema of the limbs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(2):CD003140.
44. Leung EYL, Tirlapur SA, Meads C. The management of secondary lower limb lymphoedema in cancer patients: a systematic review. *Palliat Med.* févr 2015;29(2):112-9.
45. Rogan S, Taeymans J, Luginbuehl H, Aebi M, Mahnig S, Gebruers N. Therapy modalities to reduce lymphoedema in female breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(1):1-14.
46. HAS. La compression médicale dans le traitement du lymphoedème. 2010.
47. International society of lymphology. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema. 2016 p. 170-84. Report No.: 49.
48. Vignes S. Compression médicale et lymphoedème des membre inférieur. *Phlébologie.* 2014;67(2):81-5.
49. Ferrandez J, Serin D. Le drainage lymphatique. In: Rééducation et cancer du sein. Elsevier-Masson. Paris; 2006. (2ième Edition).
50. Ferrandez J. Rééducation et cancer du sein. 2ème édition. Paris: Elsevier-Masson; 2006.
51. Vaillant L, Müller C, Goussé P. [Treatment of limbs lymphedema]. *Presse Med.* déc 2010;39(12):1315-23.
52. Ferrandez J-C, Theys S, Bouchet J-Y. Taping et lymphœdème. *Kinésithérapie, la Revue.* 1 mars 2014;14(147):31-3.
53. Pinheiro M, Godoy A, Sunemi M. Kinesio taping associated with manual lymphatic drainage in post-mastectomy lymphedema. *Revista Fisioterapia Saude Funcional.*

2015;(4):30-6.

54. Assis L, Moretti AIS, Abrahão TB, de Souza HP, Hamblin MR, Parizotto NA. Low-level laser therapy (808 nm) contributes to muscle regeneration and prevents fibrosis in rat tibialis anterior muscle after cryolesion. *Lasers Med Sci.* mai 2013;28(3):947-55.

55. Lievens PC. The effect of a combined HeNe and i.r. laser treatment on the regeneration of the lymphatic system during the process of wound healing. *Laser Med Sci.* 1 juin 1991;6(2):193-9.

56. A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 30 janv 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22875413>

57. Becker C. Autologous Lymph Node Transfers. *J Reconstr Microsurg.* janv 2016;32(1):28-33.

58. Boursier V. [Lymphedema: which drug therapy?]. *Rev Med Interne.* juin 2002;23 Suppl 3:421s-5s.

59. Haute Autorité de Santé - ENDOTELON 50 mg, comprimé Boîte de 20 (code CIP : 321 187 8) ENTOTELON 150 mg, comprimé Boîte de 20 (code CIP : 331 288 1) [Internet]. [cité 12 févr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_400467/en/endotelon-50-mg-comprime-boite-de-20-code-cip-321-187-8-entotelon-150-mg-comprime-boite-de-20-code-cip-331-288-1

60. Sitzia J, Stanton AW, Badger C. A review of outcome indicators in the treatment of chronic limb oedema. *Clin Rehabil.* août 1997;11(3):181-91.

61. Badger CM, Peacock JL, Mortimer PS. A randomized, controlled, parallel-group clinical trial comparing multilayer bandaging followed by hosiery versus hosiery alone in the treatment of patients with lymphedema of the limb. *Cancer.* 15 juin 2000;88(12):2832-7.

62. Vignes S, Blanchard M, Yannoutsos A, Arrault M. Complications of autologous lymph-node transplantation for limb lymphoedema. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* mai 2013;45(5):516-20.

63. Pecking A D-CJ, Megret G DM. Oligomères procyanidoliques:une alternative médicale dans le traitement du lymphoedème. *Artères et Veines.* 1989;(8):1-6.

64. Olszewski W. Clinical efficacy of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in edema. *Angiology.* janv 2000;51(1):25-9.

65. Schaverien MV, Aldrich MB. New and Emerging Treatments for Lymphedema. *Semin Plast Surg.* févr 2018;32(1):48-52.

66. Rockson SG, Tian W, Jiang X, Kuznetsova T, Haddad F, Zampell J, et al. Pilot studies

demonstrate the potential benefits of antiinflammatory therapy in human lymphedema. *JCI Insight*. 18 oct 2018;3(20).

67. Hou C, Wu X, Jin X. Autologous bone marrow stromal cells transplantation for the treatment of secondary arm lymphedema: a prospective controlled study in patients with breast cancer related lymphedema. *Jpn J Clin Oncol*. oct 2008;38(10):670-4.

68. Maldonado GEM, Pérez CAA, Covarrubias EEA, Cabriaes SAM, Leyva LA, Pérez JCJ, et al. Autologous stem cells for the treatment of post-mastectomy lymphedema: a pilot study. *Cytotherapy*. nov 2011;13(10):1249-55.

69. Hayashida K, Yoshida S, Yoshimoto H, Fujioka M, Saijo H, Migita K, et al. Adipose-Derived Stem Cells and Vascularized Lymph Node Transfers Successfully Treat Mouse Hindlimb Secondary Lymphedema by Early Reconnection of the Lymphatic System and Lymphangiogenesis. *Plast Reconstr Surg*. mars 2017;139(3):639-51.

70. Karkkainen MJ, Saaristo A, Jussila L, Karila KA, Lawrence EC, Pajusola K, et al. A model for gene therapy of human hereditary lymphedema. *Proc Natl Acad Sci USA*. 23 oct 2001;98(22):12677-82.

71. Jeltsch M, Kaipainen A, Joukov V, Meng X, Lakso M, Rauvala H, et al. Hyperplasia of lymphatic vessels in VEGF-C transgenic mice. *Science*. 30 mai 1997;276(5317):1423-5.

72. Mandriota SJ, Jussila L, Jeltsch M, Compagni A, Baetens D, Prevo R, et al. Vascular endothelial growth factor-C-mediated lymphangiogenesis promotes tumour metastasis. *EMBO J*. 15 févr 2001;20(4):672-82.

73. Szuba A, Skobe M, Karkkainen MJ, Shin WS, Beynet DP, Rockson NB, et al. Therapeutic lymphangiogenesis with human recombinant VEGF-C. *FASEB J*. déc 2002;16(14):1985-7.

74. Gousopoulos E, Proulx ST, Bachmann SB, Dieterich LC, Scholl J, Karaman S, et al. An Important Role of VEGF-C in Promoting Lymphedema Development. *J Invest Dermatol*. 2017;137(9):1995-2004.

Annexes

Annexe 1 : Prisma checklist et lignes directrices



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
TITLE			
Title	1	Identify the report as a systematic review, meta-analysis, or both.	
ABSTRACT			
Structured summary	2	Provide a structured summary including, as applicable: background; objectives; data sources; study eligibility criteria, participants, and interventions; study appraisal and synthesis methods; results; limitations; conclusions and implications of key findings; systematic review registration number.	
INTRODUCTION			
Rationale	3	Describe the rationale for the review in the context of what is already known.	
Objectives	4	Provide an explicit statement of questions being addressed with reference to participants, interventions, comparisons, outcomes, and study design (PICOS).	
METHODS			
Protocol and registration	5	Indicate if a review protocol exists, if and where it can be accessed (e.g., Web address), and, if available, provide registration information including registration number.	
Eligibility criteria	6	Specify study characteristics (e.g., PICOS, length of follow-up) and report characteristics (e.g., years considered, language, publication status) used as criteria for eligibility, giving rationale.	
Information sources	7	Describe all information sources (e.g., databases with dates of coverage, contact with study authors to identify additional studies) in the search and date last searched.	
Search	8	Present full electronic search strategy for at least one database, including any limits used, such that it could be repeated.	
Study selection	9	State the process for selecting studies (i.e., screening, eligibility, included in systematic review, and, if applicable, included in the meta-analysis).	
Data collection process	10	Describe method of data extraction from reports (e.g., piloted forms, independently, in duplicate) and any processes for obtaining and confirming data from investigators.	
Data items	11	List and define all variables for which data were sought (e.g., PICOS, funding sources) and any assumptions and simplifications made.	
Risk of bias in individual studies	12	Describe methods used for assessing risk of bias of individual studies (including specification of whether this was done at the study or outcome level), and how this information is to be used in any data synthesis.	
Summary measures	13	State the principal summary measures (e.g., risk ratio, difference in means).	
Synthesis of results	14	Describe the methods of handling data and combining results of studies, if done, including measures of consistency (e.g., I^2 for each meta-analysis).	



PRISMA 2009 Checklist

Section/topic	#	Checklist item	Reported on page #
Risk of bias across studies	15	Specify any assessment of risk of bias that may affect the cumulative evidence (e.g., publication bias, selective reporting within studies).	
Additional analyses	16	Describe methods of additional analyses (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression), if done, indicating which were pre-specified.	
RESULTS			
Study selection	17	Give numbers of studies screened, assessed for eligibility, and included in the review, with reasons for exclusions at each stage, ideally with a flow diagram.	
Study characteristics	18	For each study, present characteristics for which data were extracted (e.g., study size, PICOS, follow-up period) and provide the citations.	
Risk of bias within studies	19	Present data on risk of bias of each study and, if available, any outcome level assessment (see item 12).	
Results of individual studies	20	For all outcomes considered (benefits or harms), present, for each study: (a) simple summary data for each intervention group (b) effect estimates and confidence intervals, ideally with a forest plot.	
Synthesis of results	21	Present results of each meta-analysis done, including confidence intervals and measures of consistency.	
Risk of bias across studies	22	Present results of any assessment of risk of bias across studies (see Item 15).	
Additional analysis	23	Give results of additional analyses, if done (e.g., sensitivity or subgroup analyses, meta-regression [see Item 16]).	
DISCUSSION			
Summary of evidence	24	Summarize the main findings including the strength of evidence for each main outcome; consider their relevance to key groups (e.g., healthcare providers, users, and policy makers).	
Limitations	25	Discuss limitations at study and outcome level (e.g., risk of bias), and at review-level (e.g., incomplete retrieval of identified research, reporting bias).	
Conclusions	26	Provide a general interpretation of the results in the context of other evidence, and implications for future research.	
FUNDING			
Funding	27	Describe sources of funding for the systematic review and other support (e.g., supply of data); role of funders for the systematic review.	

Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses



French translation of the PRISMA Reporting Guidelines for writing and reading systematic reviews and meta-analyses

Laboratoire ER3S (Atelier SHERPAS), Unité de recherche pluridisciplinaire Sport, Santé, Société - Université d'Artois, France

Michel Gedda
(Directeur général des
Instituts de formation
en masso-
kinésithérapie et
ergothérapie de
Berck-sur-Mer,
Rédacteur en chef
de « Kinésithérapie,
la Revue »)

RÉSUMÉ

Cet article présente sommairement les lignes directrices PRISMA sous forme d'une fiche synthétique.
PRISMA est prévue pour rapporter les revues systématiques et les méta-analyses.
Une traduction française originale de la liste de contrôle et de son diagramme de flux est proposée.
Cette traduction est mise à disposition en accès libre selon les termes de la Licence Creative Commons Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale - Partage dans les Mêmes Conditions 4.0 International.
Niveau de preuve. — non adapté.
© 2014 Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

SUMMARY

This article presents guidelines PRISMA as a summary sheet.
PRISMA is provided for reporting systematic reviews and meta-analyses.
An original French translation of the checklist and his flow diagram is proposed.
This translation is open access under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.
Level of evidence. — not applicable.
© 2014 Elsevier Masson SAS.

Mots clés

Édition
Évaluation
Méta-analyse
Pratique factuelle
Qualité
Lecture
Recherche
Rédaction
Responsabilité
Revue systématique
Standard
Transparence

Keywords

Editor
Assessment
Meta-analysis
Evidence-based practice
Quality
Reading
Research
Reporting
Responsibility
Systematic review
Standard
Transparency

DOI des articles originaux :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.006>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.003>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.009>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.002>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.007>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.010>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.005>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.001>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.011>
<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.008>

<http://dx.doi.org/10.1016/j.kine.2014.11.004>

© 2014 Elsevier Masson SAS. Este é um artigo Open Access sob a licença de CC BY-NC-ND

Adresse e-mail :
direction@a-3pm.org

Note de la rédaction

Cet article fait partie d'un ensemble indissociable publié dans ce numéro sous forme d'un dossier nommé « Traduction française de dix lignes directrices pour l'écriture et la lecture des articles de recherche » et composé des articles suivants :

- Gedda M. Traduction française des lignes directrices CONSORT pour l'écriture et la lecture des essais contrôlés randomisés. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices STROBE pour l'écriture et la lecture des études observationnelles. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices PRISMA pour l'écriture et la lecture des revues systématiques et des méta-analyses. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices STARD pour l'écriture et la lecture des études sur la précision des tests diagnostiques. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices COREQ pour l'écriture et la lecture des rapports de recherche qualitative. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices ENTREQ pour l'écriture et la lecture des synthèses de recherche qualitative. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices SQUIRE pour l'écriture et la lecture des études sur l'amélioration de la qualité des soins. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices CARE pour l'écriture et la lecture des études de cas. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M, Riche B. Traduction française des lignes directrices SAMPL pour l'écriture et la lecture des méthodes et analyses statistiques. *Kinesither Rev* 2015;15(157).
- Gedda M. Traduction française des lignes directrices SPIRIT pour l'écriture et la lecture des essais cliniques, des études expérimentales et protocoles divers. *Kinesither Rev* 2015;15(157).

RÉFÉRENCE ORIGINALE

Acronyme et intitulé complet :

PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses*

Objet des lignes directrices :

Revues systématiques et méta-analyses

Site Internet officiel :

<http://www.prisma-statement.org>

Dates de référence :

- 1996 : création du guide QUOROM (*QUality Of Reporting Of Meta-analyses*) [1] ;

- 2009 : version actuelle [2] qui remplace QUOROM + ses explications [3].

Langue :

Anglais

Références bibliographiques de la version en cours :

- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097. PMID: 19621072
BMJ 2009;339:b2535. PMID: 19622551
Ann Intern Med 2009;151(4):264-9, W64. PMID: 19622511
J Clin Epidemiol 2009;62(10):1006-12. PMID: 19631508
Open Med 2009;3(3):123-30.

Contact :

Courriel : prisma@ohri.ca

TRADUCTION FRANÇAISE

Contenus traduits :

- Liste de contrôle : 27 items répartis en 7 sections (*Tableau 1*) :
 - titre ;
 - résumé ;
 - introduction ;
 - méthode ;
 - résultats ;
 - discussion ;
 - financement.
- Diagramme de flux : *Fig. 1*.

Traduction française originale :

La traduction ici proposée est originale et inédite.

• Méthode générale

La grille anglophone initiale a été reproduite à l'identique afin d'en conserver la disposition. Chaque item a été traduit séparément ; en ajoutant la traduction sous le texte original afin de permettre une vérification analytique ultérieure. Les locutions et termes méconnus, équivoques ou susceptibles de confusion ont systématiquement été relevés pour faire l'objet de recherches approfondies au sujet de leur usage francophone spécifique en méthodologie, y compris statistique, et dans le contexte des listes de contrôle [4-12].

Lorsque les ressources documentaires ne suffisaient pas à résoudre les incertitudes – notamment les expressions francophones les plus utilisées, des personnes compétentes, identifiées grâce à leurs publications sur le thème traité ou à leurs fonctions professionnelles, ont été interrogées ponctuellement sur des questions précises mais contextualisées. Leurs réponses ont permis de lever les doutes ou d'identifier de nouveaux supports documentaires, voire d'autres personnes ressources.

Une relecture d'ensemble a ensuite été réalisée à des fins d'harmonisation. La traduction obtenue a ensuite été comparée à d'autres grilles.

Enfin, la traduction a été soumise simultanément à deux professionnels anglophones indépendants pour validation externe ; leurs propositions ont été intégrées et adressées séparément l'une à l'autre lorsqu'elles étaient

Traduction de dix lignes directrices pour des articles de recherche

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009.

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
TITRE			
Titre	1	Identifier le rapport comme une revue systématique, une méta-analyse, ou les deux.	
RÉSUMÉ			
Résumé structuré	2	Fournir un résumé structuré incluant, si applicable : contexte ; objectifs ; sources des données ; critères d'éligibilité des études, populations, et interventions ; évaluation des études et méthodes de synthèse ; résultats ; limites ; conclusions et impacts des principaux résultats ; numéro d'enregistrement de la revue systématique.	
INTRODUCTION			
Contexte	3	Justifier la pertinence de la revue par rapport à l'état actuel des connaissances.	
Objectifs	4	Déclarer explicitement les questions traitées en se référant aux participants, interventions, comparaisons, résultats, et à la conception de l'étude (PICOS [®]).	
MÉTHODE			
Protocole et enregistrement	5	Indiquer si un protocole de revue de la littérature existe, s'il peut être consulté et où (par exemple, l'adresse web), et, le cas échéant, fournir des informations d'identification, y compris le numéro d'enregistrement.	
Critères d'éligibilité	6	Spécifier les caractéristiques de l'étude (par exemple, PICOS, durée de suivi) et les caractéristiques du rapport (par exemple, années considérées, langues, statuts de publication) utilisées comme critères d'éligibilité, et justifier ce choix.	
Sources d'information	7	Décrire toutes les sources d'information (par exemple : bases de données avec la période couverte, échange avec les auteurs pour identifier des études complémentaires) de recherche et la date de la dernière recherche.	
Recherche	8	Présenter la stratégie complète de recherche automatisée d'au moins une base de données, y compris les limites décidées, de sorte qu'elle puisse être reproduite.	
Sélection des études	9	Indiquer le processus de sélection des études (c.-à-d. : triage, éligibilité, inclusion dans la revue systématique, et, le cas échéant, inclusion dans la méta-analyse).	
Extraction des données	10	Décrire la méthode d'extraction de données contenues dans les rapports (par exemple : formulaires pré-établis, librement, en double lecture) et tous les processus d'obtention et de vérification des données auprès des investigateurs.	
Données	11	Lister et définir toutes les variables pour lesquelles des données ont été recherchées (par exemple : PICOS, sources de financement) et les suppositions et simplifications réalisées.	
Risque de biais inhérent à chacune des études	12	Décrire les méthodes utilisées pour évaluer le risque de biais de chaque étude (en spécifiant si celui-ci se situe au niveau de l'étude ou du résultat), et comment cette information est utilisée dans la synthèse des données.	
Quantification des résultats	13	Indiquer les principales métriques de quantification des résultats (par exemple : <i>risk ratio</i> , différence entre les moyennes).	
Synthèse des résultats	14	Décrire les méthodes de traitement des données et de combinaison des résultats des études, si effectué, y compris les tests d'hétérogénéité (par exemple : I^2) pour chaque méta-analyse.	
Risque de biais transversal aux études	15	Spécifier toute quantification du risque de biais pouvant altérer le niveau de preuve global (par exemple : biais de publication, rapport sélectif au sein des études).	
Analyses complémentaires	16	Décrire les méthodes des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression), si effectuées, en indiquant celles qui étaient prévues <i>a priori</i> .	

Tableau I. Traduction française originale de la liste de contrôle PRISMA 2009 (suite).

Section/sujet	N°	Critères de contrôle	Page N°
RÉSULTATS			
Sélection des études	17	Indiquer le nombre d'études triées, examinées en vue de l'éligibilité, et incluses dans la revue, avec les raisons d'exclusion à chaque étape, de préférence sous forme d'un diagramme de flux.	
Caractéristiques des études sélectionnées	18	Pour chaque étude, présenter les caractéristiques pour lesquelles des données ont été extraites (par exemple : taille de l'étude, PICOS, période de suivi) et fournir les références.	
Risque de biais relatif aux études	19	Présenter les éléments sur le risque de biais de chaque étude et, si possible, toute évaluation des conséquences sur les résultats (voir item 12).	
Résultats de chaque étude	20	Pour tous les résultats considérés (positifs ou négatifs), présenter, pour chaque étude : (a) une brève synthèse des données pour chaque groupe d'intervention ; (b) les amplitudes d'effets estimés et leurs intervalles de confiance, idéalement avec un graphique en forêt (<i>forest plot</i>).	
Synthèse des résultats	21	Présenter les principaux résultats de chaque méta-analyse réalisée, incluant les intervalles de confiance et les tests d'hétérogénéité.	
Risque de biais transversal aux études	22	Présenter les résultats de l'évaluation du risque de biais transversal aux études (voir item 15).	
Analyse complémentaire	23	Le cas échéant, donner les résultats des analyses complémentaires (par exemple : analyses de sensibilité ou en sous-groupes, méta-régression [voir item 16]).	
DISCUSSION			
Synthèse des niveaux de preuve	24	Résumer les principaux résultats, ainsi que leur niveau de preuve pour chacun des principaux critères de résultat ; examiner leur pertinence selon les publics concernés (par exemple : établissements ou professionnels de santé, usagers et décideurs).	
Limites	25	Discuter des limites au niveau des études et de leurs résultats (par exemple : risque de biais), ainsi qu'au niveau de la revue (par exemple : récupération incomplète de travaux identifiés, biais de notification).	
Conclusions	26	Fournir une interprétation générale des résultats dans le contexte des autres connaissances établies, et les impacts pour de futures études.	
FINANCEMENT			
Financement	27	Indiquer les sources de financement de la revue systématique et toute autre forme d'aide (par exemple : fourniture de données) ; rôle des financeurs pour la revue systématique.	

*Note du traducteur : Patient, problem or population, Intervention, Comparison, control or comparator, Outcomes, Study design

contradictoires, pour être confrontées, discutées et régularisées ; en cas de discordance persistante l'auteur décidait en privilégiant les principes de fidélité au texte initial et de conformité aux usages francophones. Le résultat obtenu a été soumis à un méthodologiste expérimenté pour relecture finale.

Il n'a pas été effectué de traduction inversée (*back-translation*) par défaut de traducteur subsidiaire maîtrisant suffisamment les subtilités méthodologiques de ces contenus spécifiques.

• Commentaires particuliers

La traduction intègre la correction de l'item 21 recommandée sur le site officiel, et tel que spécifié dans le document d'explications [3] : « *Present the main results of the review. If meta-analyses are done, include for each, confidence intervals and measures of consistency* ».

L'acronyme anglophone de la méthode « PICOS » a été conservé ; sa signification complète est précisée en note de bas de page.

L'expression anglophone couramment utilisée « *risk ratio* » a été conservée puisqu'il s'agit d'une méthode de calcul du risque relatif qui prend en compte le délai de survenue des événements, et ne peut donc être complètement assimilée à la notion de « risque relatif » [13,14].

L'expression anglophone « *measures of consistency* » a été traduite par la locution « tests d'hétérogénéité », plus usuelle dans le langage francophone pour désigner les moyens de vérifier l'hypothèse d'homogénéité [10,13,15,16].

Pour faciliter l'appropriation de la traduction, l'appellation anglophone « *forest plot* », très couramment utilisée par les professionnels francophones, est citée entre parenthèses à la suite de sa traduction officielle « *graphique en forêt* », moins connue mais aussi employée.

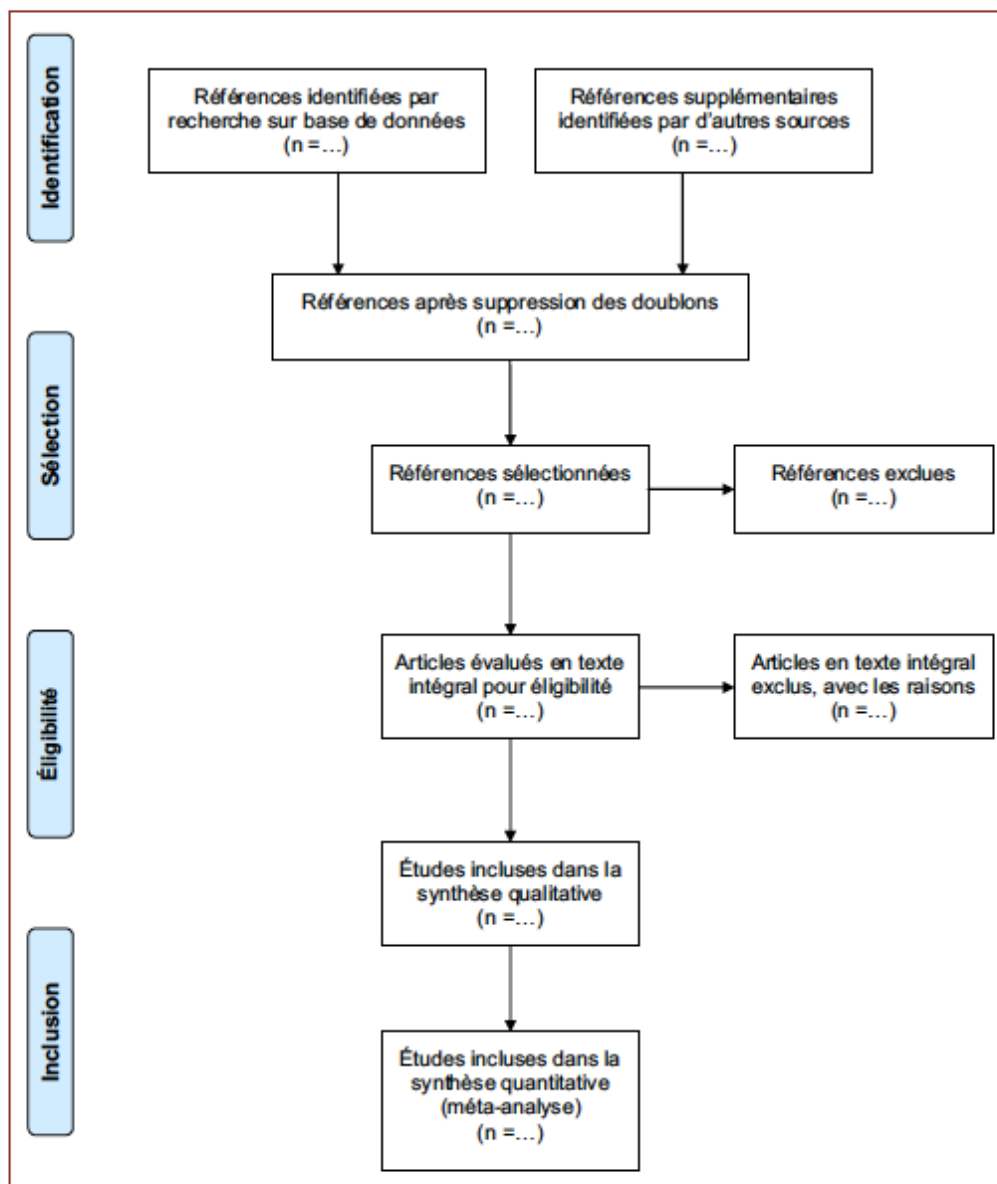


Figure 1. Traduction française originale du diagramme de flux PRISMA 2009.

Déclaration d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Jacques BÉNICHOU, CHU Rouen
Natalie CLAIROUX, Université de Montréal
Cyrille DUCLOS, Université de Montréal
Hannah FRANCE, Montreuil-sur-Mer
Francis GUILLEMIN, INSERM, CHU de Nancy
Michel LAURENCE, Haute Autorité de Santé
Benjamin RICHE, Université Lyon 1, CNRS
Joanna ROBERTSON, CHU de Nantes

RÉFÉRENCES

- [1] Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, et al., for the QUOROM group. Improving the quality of reporting of meta-analysis of randomized controlled trials: The QUOROM statement. *Lancet* 1999;354:1896-900.
- [2] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000097 [PMID: 19621072. *BMJ* 2009;339:b2535. PMID: 19622551. *Ann Intern Med* 2009;151(4):264-9, W64. PMID: 19622511. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):1006-12. PMID: 19631508. *Open Med* 2009;3(3):123-30].
- [3] Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche PC, Ioannidis JP, et al. The PRISMA Statement for Reporting Systematic Reviews and Meta-Analyses of Studies That Evaluate Health Care Interventions: Explanation and Elaboration. *PLoS Med* 2009;6(7):e1000100 [PMID: 19621070. *BMJ* 2009;339:b2700. PMID: 19622552. *Ann Intern Med* 2009;151(4):W65-94. PMID: 19622512].
- [4] Marfin V, Renaud J, Dagenais P. Les normes de production des revues systématiques : Guide méthodologique. Institut national d'excellence en santé et en services sociaux (INESSS); avril 2013 [52 p.].
- [5] Booth A, Papaioannou D, Sutton A. *Systematic approaches to a successful literature review*. Sage Publications Limited; 2012 [288 p.].
- [6] Rutter D, Francis J, Coren E, Fisher M. *SCIE systematic research reviews: Guidelines* (2nd ed.). Social Care Institute for Excellence; 2010, <http://www.scie.org.uk/publications/researchresources/r01.asp> [126 p.].
- [7] Balshem H, Helfand M, Schunemann HJ, Oxman AD, Kunz R, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 2011;64(4):401-6.
- [8] Eden J, Levit L, Berg A, Morton S. *Finding what works in health care: Standards for systematic reviews*. Institute of Medicine (IOM). Washington, DC: National Academies Press; 2011, <http://www.iom.edu/Reports/2011/Finding-What-Works-in-Health-Care-Standards-for-Systematic-Reviews.aspx> [340 p.].
- [9] Gotzsche PC, Hrobjartsson A, Maric K, Tondal B. Data extraction errors in meta-analyses that use standardized mean differences. *JAMA* 2007;298(4):430-7.
- [10] Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327:557-60.
- [11] Vandaele S. Les essais cliniques en pleine évolution (2^e partie) : Outcome et endpoint, une histoire sans fin. *Pharmateam. Bulletin terminologique de l'industrie pharmaceutique* 1998;9(4):1-4.
- [12] Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple graphical test. *BMJ* 1997;315:829-34.
- [13] Cucherat M. *Méta-analyse des essais thérapeutiques*. Masson; 1997 [390 p.].
- [14] Prescrire Rédaction. *Lectures critiques Prescrire*. B.A.-BA N° 2 : Différence des risques absolus, risque relatif, variation relative du risque, nombre de patients à traiter (NNT). *Rev Prescrire* 2011;31(338):1-4 [957].
- [15] Chevalier P, van Driel M, Vermeire E. Hétérogénéité dans les synthèses méthodiques et méta-analyses. *Minerva F* 2007;10(6):160.
- [16] Cucherat M, Leizorovicz A. La méta-analyse des essais thérapeutiques. Concepts et interprétation des résultats. *MT Thérapeutique* 2007;13(4):311-6.

Annexe 2 : Grille R-AMSTAR, évaluation de la qualité méthodologique des revues de la littérature et des méta-analyses.

How to use the R-AMSTAR tool?

The tool contains 11 questions with regard to the quality of the review. These questions are in the left column. Based on the criteria mentioned in the right column, every question should be assigned a score from 1 to 4. The sum of all scores is the overall quality score of the systematic review.

<i>AMSTAR items</i>	<i>Criteria</i>
1. Was an “a priori” design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.	A A clearly focused (PICO-based) question B Description of inclusion criteria C Study protocol is published and/or registered in advance 3 criteria → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1
Explanation: A. It should be explicitly mentioned that a protocol was published or registered, for example in PROSPERO an online international prospective register of systematic reviews. C. The question contains P opulation, I ntervention/exposure, C omparator/control and O utcome.	
2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two persons who independently extracted data and a consensus procedure for disagreements should be in place.	A At least two persons independently extracted the data, explicitly stated B Statement of consensus procedure for disagreements C Disagreements among extractors resolved properly as stated or implied 3 criteria → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g., Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated, and where feasible, the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.	A At least two electronic sources are searched B Years and databases used are mentioned C Key words and/or MESH terms are stated and where feasible the search strategy outline is provided D Searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, registers and by reviewing the references in the studies found E Journals are hand-searched or manual searched 4 or 5 criteria → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 or 0 → 1
Explanation: E. hand-searched means identifying highly relevant journals and conducting a manual, page-by-page search of their contents looking for potentially eligible studies.	
4. Was the status of publication (i.e., grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.	A The authors state that they searched for reports regardless of their publication type. B The authors state whether or not they excluded any reports based on their publication status, language etc. C “Non-English papers were translated” or readers sufficiently trained in foreign language D No language restriction or recognition of non-English articles 3 or 4 criteria → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

<i>AMSTAR items</i>	<i>Criteria</i>
5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.	A Table/list/figure of included studies, a reference list does not suffice B Table/list/figure of excluded studies either in the article or in a supplemental source C Satisfactory/sufficient statement of the reason for exclusion of the seriously considered studies D Reader is able to retrace the included and the excluded studies anywhere in the article bibliography, reference or supplemental source 4 criteria → 4, 3 → 3, 2 → 2, 1 → 1
Explanation: “Excluded studies” refers to those studies seriously considered on the basis of title and/or abstract, but rejected after reading the body of the text.	
6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form, such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions/exposure, and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed, e.g., age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.	A In an aggregated form such as a table, data from the original studies are provided on the participants, interventions/exposure and outcomes B Ranges are provided of the relevant characteristics in the studies analyzed C The information provided appears to be complete and accurate 3 criteria → 4, 2 → 3, 1 → 2, 0 → 1

7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? “A priori” methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo-controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies, alternative items will be relevant. Explanation: D. A characterized instrument is a created instrument that ranks the level of evidence, e.g. GRADE [Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation].	A ‘A priori’ methods are provided B The scientific quality of the included studies appears to be meaningful C Discussion/recognition/awareness of level of evidence is present D Quality of evidence is rated/ranked base on characterized instruments 4 criteria→4, 3→3, 2→2, 1 or 0→1
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.	A The scientific quality is considered in the analysis and the conclusions of the review B The scientific quality is explicitly stated in formulating recommendations C Conclusions integrated/drives towards practice guidelines D Clinical consensus statement drives toward revision or confirmation of practice guidelines 4 criteria→4, 3→3, 2→2, 1 or 0→1
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e., Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists, a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e., is it sensible to combine?).	A Statement of criteria that were used to decide that the studies analyzed were similar enough to be pooled B For the pooled results, a test is done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity C a recognition of heterogeneity or lack of thereof is present D If heterogeneity exists a ‘random effects model’ is used and/or the
AMSTAR items	Criteria
	rationale of combining is taken into consideration E If homogeneity exists, author state a rationale or a statistical test 4 or 5 criteria→4, 3→3, 2→2, 1 or 0→1
10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).	A Recognition of publication bias or file-drawer effect B Graphical aids (e.g. funnel plot) C Statistical tests (e.g. Egger regression test) 3 criteria→4, 2→3, 1→2, 0→1
11. Was the conflict of interest included? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.	A Statement of sources of support B No conflict of interest. This is subjective and may require some deduction or searching. C An awareness/statement of support or conflict of interest in the primary inclusion studies 3 criteria→4, 2→3, 1→2, 0→1

Maximum quality score sum: 44

Vu, le Directeur de Thèse

Anne HERON, le 22 avril 2019

A handwritten signature in black ink, consisting of a stylized 'A' followed by a horizontal stroke and a small dot.

Vu, le Doyen

De la Faculté de Médecine de Tours

Tours, le

Sense Zelda

97 Pages-15 tableaux-26 Figures

RESUME

Contexte : Le système lymphatique demeure mal connu, la recherche dans ce domaine étant encore peu développée. Les pathologies l'affectant sont ainsi souvent laissées pour compte. Le lymphœdème ne fait pas exception et reste aujourd'hui une maladie incurable, ayant des répercussions majeures sur la qualité de vie des patients. Sa prise en charge est peu connue et les centres de soins spécialisés sont rares, ce qui entraîne bien souvent des retards de prise en charge considérable.

Objectif : L'objectif de notre étude a été de faire le point sur les différentes thérapeutiques actuellement utilisées dans le traitement du lymphœdème des membres et d'évaluer leur effet sur la réduction volumique ou circonférentielle du membre atteint.

Méthode : Une recherche à partir de mots clefs, dans les bases de données Pubmed et Cochrane, a été menée entre le 02/11/2018 et le 02/02/2019. Seules les revues systématiques de la littérature et les méta-analyses répondant aux critères de la PRISMA checklist ont été incluses. Chaque étude incluse a fait l'objet d'une évaluation méthodologique en utilisant la grille R-AMSTAR.

Résultats : Sur 1588 articles identifiés, 19 revues ont été incluses après application des critères d'inclusion et d'exclusion. L'évaluation méthodologique des revues a donné un score moyen sur l'échelle de R-AMSTAR de 27/44, soit 61%. L'analyse a mis en évidence 4 groupes principaux de traitements du lymphœdème : la physiothérapie, la chirurgie, la pharmacothérapie et les thérapies mixtes. L'étude de la littérature montre que nombre de ces thérapeutiques ont un effet sur la réduction du volume du membre mais que la grande hétérogénéité des données et la faible qualité des études originales rend l'interprétation des résultats incertaine.

Conclusion : La thérapie décongestive combinée reste le traitement de référence du lymphœdème mais ne mène pas à la guérison. De nouvelles thérapies telles que l'autogreffe de ganglions lymphatiques sont encourageantes mais doivent faire l'objet d'essais contrôlés randomisés de bonne qualité et de méta-analyses rigoureuses pour que leurs effets soient

confirmés. De nouvelles pistes de recherches sur le système lymphatique et le lymphœdème doivent être envisagées. En attendant, une prise en charge pluridisciplinaire du patient, dans un centre spécialisé, est indispensable.

Mots clefs : Lymphœdème ; Thérapeutique ; Revue/méta-analyse ; Thérapie complexe décongestive ; Chirurgie ; Pharmacothérapie ; Nouvelles thérapies.

Jury :

Président du jury : Professeur Loïc VAILLANT

Directeurs de thèse : Docteur HERON Anne

Membres du jury : Professeur Laurent MACHET, Professeur François MAILLOT, Professeur Jean ROBERT

Date de soutenance : 4 juin 2019