Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie 2009, 62, 2. p. 9-14

Proposition d'un modèle mathématique du calcul de l'efficacité de la mousse sclérosante par analogie avec l'effet biologique du laser

A proposed mathematical model to calculate the efficacy of sclerosing foam by analogy with the biological effects of laser

Sadoun S.

Résumé

Depuis la mise au point du premier laser dans les années 1960, de nombreux de travaux ont permis de créer une théorie de l'action de la délivrance de photons hautement énergétiques sur les tissus vivants. L'action des molécules sclérosantes pour les parois variqueuses, dont le but est d'entraîner une disparition non sanglante des varices, a été étudiée principalement sur un versant clinique selon une méthodologie échec/succès.
La similitude de certaines actions du laser et de la mousse sclérosante nous amène à proposer un équivalent de l'Irradiance et de la Fluence - qui caractérisent tout laser - sous la forme d'une Efficacité sclérosante et d'une Puissance sclérosante respectivement.
Pour théorique que soit cette approche, elle constitue une première étape vers la construction d'un modèle mathématique permettant de comparer les mousses entre elles pour différentes molécules, différents procédés de fabrication et différents temps d'application.
Le résultat de nos calculs montre que le temps de contact entre la mousse et la paroi variqueuse a une action plus nette que la concentration du produit utilisé ou la modification de la surface traitée.

Mots clés : *Laser, mousse, temps de contact.*

Summary

Since the development of the first Laser in the 1960's, much work has been carried out so that it is possible to propose a theory on the action of the highly energetic photons delivered to living tissues. The action of molecules, with a sclerosing effect on the walls of varicose veins, which aim at causing a disappearance of the varicose veins, has been studied mainly on a clinical basis according to a methodology of failure/success.
The similarity of certain actions of Laser and of sclerosing foam, justify the proposal of an equivalence of Irradiance and Fluence – the hallmark of any Laser – with sclerosing Efficiency and sclerosing Power respectively.
However theoretical this approach may be, it establishes the first step towards the construction of a mathematical model allowing the comparison of different foams obtained from different molecules by different techniques and with different durations of contact.
The result of calculations showed that the duration of contact between the foam and the varicose wall had more effect than the concentration of the solution or than modification of the treated surface.

Keywords: Laser, foam, duration of contact.

Introduction

La médecine a toujours su s'emparer des découvertes scientifiques dans le but d'améliorer la prise en charge des patients.

Il existe un nombre infini de découvertes qui ont permis directement ou indirectement de faire avancer l'exploration des organes et les traitements : les rayons X, Les rayons gamma, la théorie quantique, le laser, l'informatique etc.

Les découvertes sont en général issues de la théorie pure, moteur de la recherche fondamentale.

Hôpital Tenon, 4 Rue de La Chine, 75020, Paris.
E-mail : drsadoun@wanadoo.fr
Accepté le 12 mars 2009

En 1905 **A. Einstein** écrit que : « ... lorsqu'un rayon de lumière est diffusé à partir d'un point, [l'énergie] ... consiste en un nombre fini de quanta d'énergie qui sont localisés en des points de l'espace, se déplaçant sans être divisés et qui peuvent être absorbés ou générés seulement comme un tout. » (1)
Cette phrase, fondamentale pour la physique des particules émane d'un physicien théoricien qui cherche à expliquer l'effet photo-électrique découvert par **Philipp Von Lenard** en 1887, un élève de **Rudolf Hertz**, si cher aux échographistes.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

De nos jours, il semble que la théorie des quanta a toujours existé.

Les différentes recherches vont aboutir à la mise au point au début des années soixante du premier LASER (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) Rubis de 694 nm (16 mai 1960, par **Theodore Maiman**).

Depuis près de 50 ans, les **lasers** ont fait l'objet de recherches approfondies dans tous les domaines, aidées en partie par les recherches réalisées dans un but strictement militaire.

Les premières publications concernant la sclérothérapie remontent au début du XX^{e} siècle avec **J. Genevrier** et **JA. Sicard** qui réalisent chimiquement ce que **Hippocrate**, - cinq siècles av. JC - avait réalisé en incisant une varice : la sclérose.

La recherche de drogues de plus en plus efficaces et de plus en plus concentrées a fait place dans les années 1990 à une recherche de puissance basée sur une modification physique des solutions pour cibler l'effet sclérosant et maximiser l'effet d'une seule injection. (2).

Il nous a semblé que l'effet biologique des **lasers** avait certaines similitudes avec l'effet des mousses sclérosantes. Le développement d'équations permettant d'expliquer voire de prévoir l'effet des mousses sur la paroi variqueuse peut amener à quantifier le rôle respectif du temps de contact, de la concentration – si chère à nos maîtres - et de la quantité injectée sur le résultat attendu.

Matériels

Mousse sclérosante et puissance sclérosante : (Graphe 1)

De nombreuses études ont établi que la mousse sclérosante est un progrès indéniable dans la prise en charge de la maladie variqueuse de par l'action lytique ciblée sur l'endothélium variqueux.

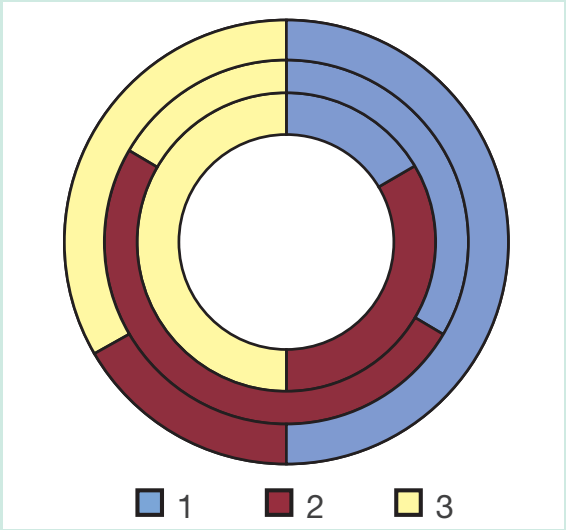
Sur un plan théorique, on peut considérer que la puissance sclérosante d'une mousse est fonction de trois paramètres au moins :

- La Concentration de l'agent sclérosant moussant
- Le pouvoir Couvrant
- Le temps de Contact mousse-endothélium

Concentration :

Il existe une concentration minimale en dessous de laquelle, le nombre de molécules de substance sclérosante est trop faible pour assurer la cohésion nécessaire au film tensioactif enserrant les molécules d'eau dans les conditions standard de fabrication.

De manière empirique, on considère qu'avec une concentration inférieure à 0,125% pour l'Aetoxisclérol® et à 0,05 % pour le Trombovar®, il est quasiment impossible d'obtenir une mousse stable injectable.



GRAPHE 1 : 1 = Concentration, 2 = Pouvoir Couvrant, 3 = Temps de Contact.

Pouvoir Couvrant :

Injecter de la mousse consiste à reconstituer la colonne de mousse contenue dans le volume de la seringue dans le volume vasculaire. Seule une mousse compacte, stable et fluide peut permettre un refoulement de la colonne sanguine et un remplissage correct.

Différents auteurs ont proposé une légère surpression – avec les risques de fuite vers le réseau des communicantes et des perforantes que cela suppose - pour optimiser le contact au plus près de la colonne de mousse et de l'endothélium.

Temps de contact :

Une fois la bonne concentration déterminée et une mousse de qualité obtenue, intervient un paramètre essentiel, probablement à l'origine de l'incroyable efficacité de la mousse : le temps de contact.

Si l'usage de solutions autorise un contact fugace avec la paroi variqueuse, la mousse permet – en théorie – un contact d'une durée au choix de l'opérateur. On passe ainsi à des temps de l'ordre de la minute voire pour certains auteurs de dix à 20 minutes.

Ces trois paramètres sont reliés de manière schématique par l'équation suivante.

Puissance Sclérosante = Concentration + Pouvoir Couvrant + Temps de Contact

L'établissement de cette égalité est intuitif et sert à démontrer que si l'on considère que la puissance

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

	P	Watts			Watt * secondes	Joules
I =	—	—	F =	I * t	———	—
	S	Cm^2			cm^2	cm^2

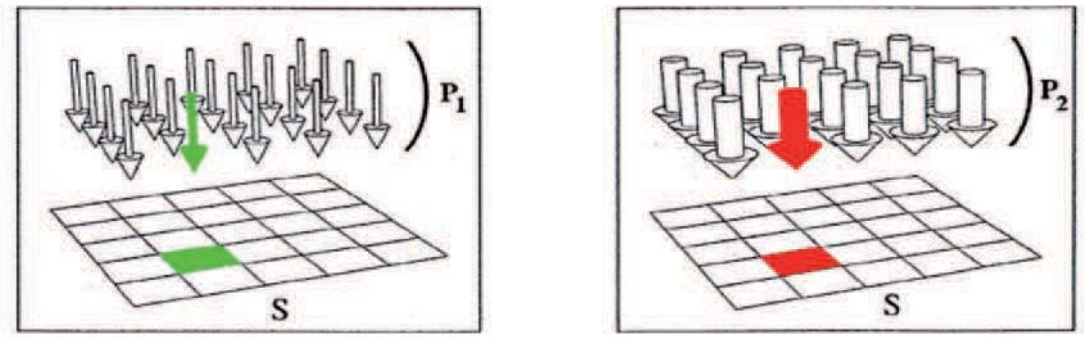
I = Irradiance
P = Puissance en Watts
S = Surface en cm2

F = Fluence
t = secondes

TABLEAU 1 : Irradiance.

En augmentant la puissance on augmente l'irradiance

P↗ I↗



En augmentant la durée d'illumination on augmente la fluence

T↗ F↗

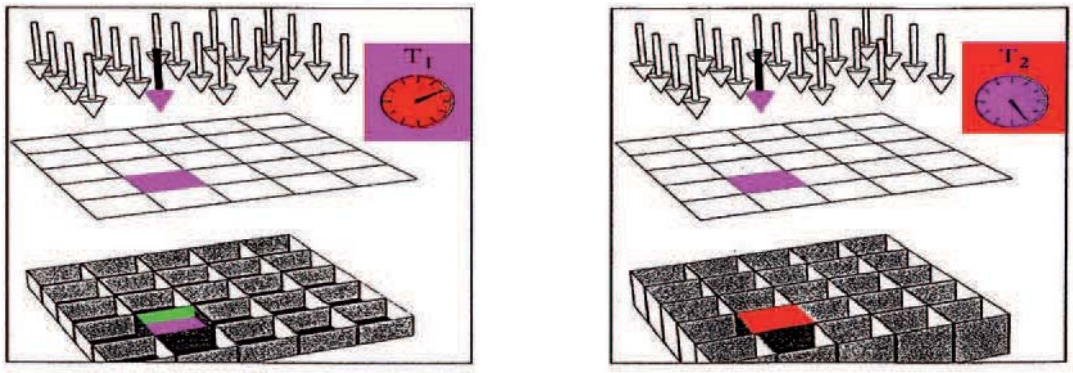


SCHÉMA 1 : (d'après G. Bourg-Heckly).

sclérosante est une constante, la variation de l'un quelconque des paramètres « C » doit entraîner une variation inverse de l'un ou l'autre des 2 autres paramètres.
Par exemple, l'utilisation d'une concentration plus faible sera compensée par une augmentation du temps de contact.

Données fondamentales sur les LASERS :
Un laser est défini par une Irradiance et une Fluence.
- *L'irradiance « I »* est la quantité de puissance délivrée par unité de surface, elle est exprimée en Watt par cm^2. (nb. 1 Watt = 1 joule par seconde)
- *La Fluence « F »* est un débit d'énergie, elle est exprimée en Joules par cm^2.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Ces notions qui peuvent sembler abstraites sont explicitées dans le schéma 1, d'après **Madame le Professeur G. Bourg-Heckly.**

L'effet biologique des lasers est fonction de l'énergie transportée qui est proportionnelle à la fréquence démission selon l'équation : E = hν. Les lasers les plus puissants utilisent les très hautes fréquences (rayons X, Ultraviolets, etc.). *On distingue différents effets biologiques par ordre décroissant de l'énergie des photons :* un effet photo-mécanique, ablatif, thermique et chimique.

L'une des règles fondamentales de l'absorption du rayonnement laser, permettant un effet est résumé dans l'équation de Beer-Lambert, qui établit que : l'intensité d'un rayon laser de longueur d'onde λ, traversant un milieu transparent subit une diminution exponentielle, fonction de la distance parcourue et de la densité des absorbants dans ce milieu.

$$I(\lambda,X) = I_0(\lambda) \cdot e^{-\alpha X r}$$

I_0 est l'intensité du faisceau à l'entrée dans le milieu.
I est l'intensité après la traversée sur une distance X.
α est le coefficient d'absorption.

Pour simplifier, on peut considérer que l'Irradiance est la quantité d'énergie **instantanée** appliquée, la Fluence la dose **totale** reçu sur un temps d'exposition donné et l'absorption la propriété du milieu à conserver l'énergie appliquée.

Notions de mathématiques
Nous avons utilisé le calcul différentiel et intégral simple.
Le calcul différentiel consiste à déterminer les taux de variation instantanés (ou dérivés) de la valeur d'une fonction par rapport aux variations de ses paramètres.
Si on considère, dans un plan (xOy) un rectangle de côté x et y.
La surface est égale à xy et dépend des coordonnées x et y d'un point M.
Par convention on note par dx et dy une très petite variation des variables x et y respectivement.
Lorsqu'on fait subir au point M un déplacement très faible, la surface va changer d'une quantité ds qui peut être calculée.
Le calcul intégral peut être considéré comme le procédé inverse de la dérivée.
L'intégrale peut être définie comme la limite de la somme de termes qui correspondent chacun à la surface d'une fine bandelette dessinée par le graphe de la fonction.
L'intégration donne un moyen effectif de calculer l'aire sous une courbe.

Parallèle Mousse/Laser

Préambule :

Wollmann (3) a répertorié plus de 1500 techniques pour faire de la mousse depuis 1940, parmi lesquelles seul un petit nombre a fait l'objet d'études.

Une seule « mousse » a été utilisée dans un travail prospectif randomisé contrôlé : la mousse Varisolve® obtenue à partir de Lauromacrogol 400 à la concentration de 1%. (4).

Cette étude réalisée selon une méthodologie ouverte, prospective, sur 2 groupes et 4 bras, selon une randomisation 2/1 (2 patients Varisolve® pour 1 patient autre traitement) a permis de montrer une efficacité équivalente à 12 mois, de Varisolve® et du traitement par sclérothérapie.

Nous avons donc choisi de définir le Varisolve® comme étalon pour les calculs.

Par analogie entre les photons du Laser qui vont délivrer de l'énergie et les molécules de sclérosant qui vont dénaturer les molécules des cellules endothéliales, nous considérons que l'équivalent de l'**Irradiance** (I = Puissance/Surface) est l'**Efficacité sclérosante** (ES) :

ES = Σ = Concentration du sclérosant (c'est-à-dire molécules actives biologiquement) par Unité de surface

$$\Sigma = \frac{Cc}{S} = \frac{\%}{cm^2}$$

TABLEAU 2.

Par analogie entre la dose totale d'énergie reçue et la Puissance sclérosante appliquée sur la face luminale de l'endothélium variqueux, nous postulons que la Fluence est l'équivalent de la Puissance sclérosante (PS), produit de l'efficacité par le temps :

$$PS = \Pi = \Sigma * t$$

$$\Pi = \Sigma * t = \frac{Cc}{S} * t$$

TABLEAU 3.

Si nous considérons que Π est la dérivée d'une fonction de sclérose, la fonction K = f(t) est donnée par le calcul de l'intégrale de la fonction Π :

$$K = \int \Pi = \frac{Cc}{S} * \frac{t^2}{2}$$

TABLEAU 4.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Calcul des paramètres :

La **concentration** est aisément déterminée par l'opérateur par la méthode des dilutions. L'expression des données en pourcentage ou en masse molaire est équivalente et sera exprimée dans nos calculs par le pourcentage pour plus de clarté.

La **surface** de la grande saphène peut être calculée simplement en considérant qu'une Grande saphène de hauteur h, est un cône tronqué dont la circonférence (P) au niveau de la jonction fémorale est différente de la circonférence au niveau de la malléole (p).
Si l'on ouvre virtuellement la saphène, on obtient donc un trapèze dont la surface est calculée par la formule habituelle : (P + p) * h/2.

Le **temps** de contact est calculé par l'opérateur sur un patient immobile, en surveillant la présence de la mousse dans la lumière variqueuse à l'échographie.

Représentations graphiques :

Nous proposons 3 graphes (Graphe 2, 3 et 4) établis pour des valeurs de K, en faisant varier l'un des paramètres pour les deux autres constants :
Graphe 2 : La variation de la concentration de 0,17% à 1% (facteur 6) entraîne une variation proportionnelle du Π.
Graphe 3 : La variation de la surface de 3 fois entraîne une variation inverse du Π de 2 fois.
Graphe 4 : Le temps entraîne une augmentation exponentielle de la valeur du Π.

Discussion

L'action exponentielle **du temps** peut s'expliquer de manière simple.

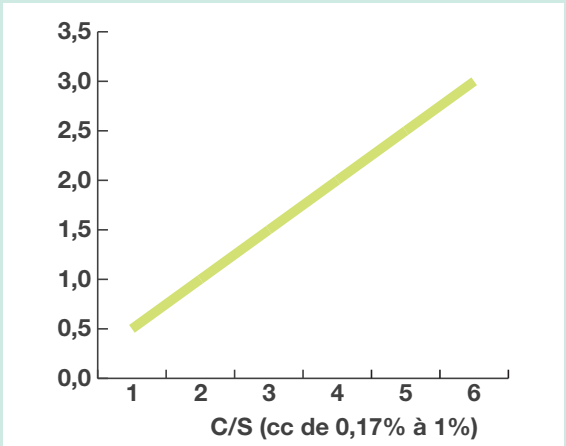
On peut imaginer que la colonne de mousse injectée dans une varice est une juxtaposition de polyèdres de gaz organisés en cylindres enchâssés les uns dans les autres à la manière des poupées gigognes.

A to, l'action du « cylindre » le plus externe va consister en l'explosion des microbulles avec libération de l'agent sclérosant au contact direct de l'endothélium.

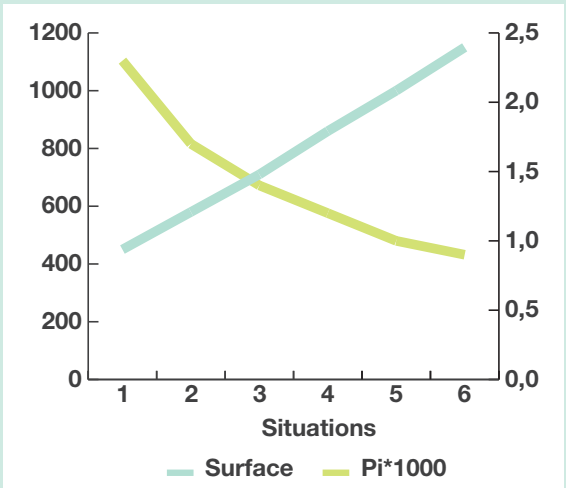
A t1, le cylindre immédiatement en dessous entre à son tour en contact avec un endothélium déjà attaqué, ce qui va faciliter des dommages plus importants.
Etc.

On assiste ainsi à un phénomène exponentiel de dommages sur la paroi, l'action n+1 est effectuée par des molécules aussi agressives que pour l'action n ou n-1 mais agissant sur des composants organiques déjà détériorés.

La similitude avec le laser est de faire un deuxième ou un troisième passage sur une zone déjà traitée.



GRAPHE 2 : Concentration.



GRAPHE 3 : Surface.

Le paramètre qui fait varier le plus les valeurs du Π est le temps de contact.

La courbe obtenue rappelle les courbes de l'effet ablatif en fonction de l'irradiance **(Graphe 5).**

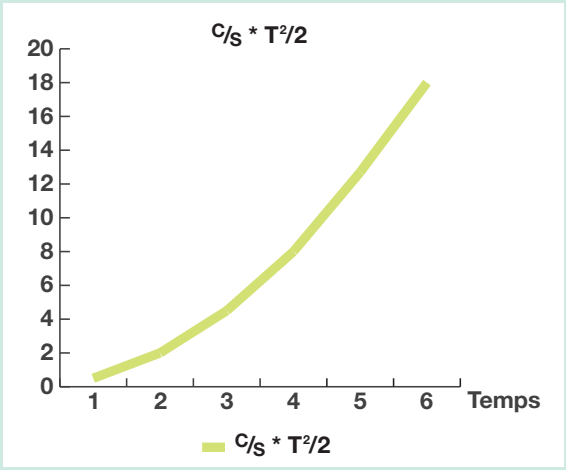
Il serait indispensable en particulier de réaliser une étude de « time-ranging », in vivo ou in vitro pour analyser l'impact des paramètres des mousses en fonction du temps.

L'effet de la concentration de sclérosant est sujet à de nombreux débats et discussions.

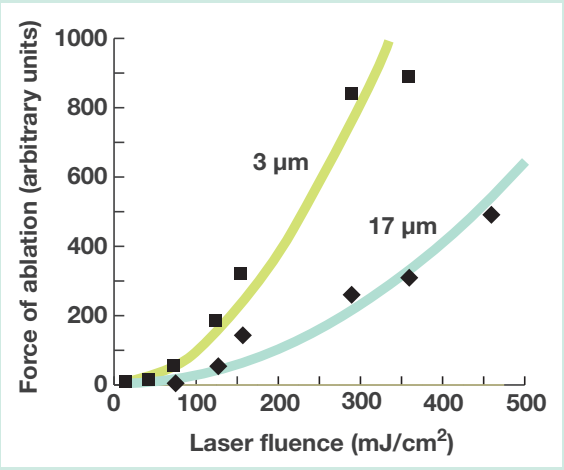
Pour les utilisateurs quotidiens du temps de contact comme arme principale, de la mousse obtenue à partir de Trombovar 1% par exemple peut sembler excessivement puissante.

Inversement pour ceux qui utilisent de la mousse obtenue à partir d'Aetoxisclérol 3%, un temps de contact de dix minutes peut sembler largement excessif.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



GRAPHE 4 : Temps.



GRAPHE 5 : Effet ablatif en fonction de l'Irradiance. (Exemple).

Nous disposons donc d'un modèle pour :
• Comparer les mousses entre elles.
• Déterminer le temps optimal de contact pour chaque sclérosant et chaque concentration.
• Effectuer des travaux en attendant de disposer de l'énergie et des moyens pour réaliser des études cliniques, seul moyen de démontrer la validité des hypothèses.

Il existe bien évidemment d'autres débats :
• L'injection doit elle être faite via un cathéter court ? ou long ?
• La mousse doit elle être obtenue à partir d'azote ? de CO2 ? d'Oxygène ?
Tous éléments qui jouent sur la stabilité des mousses et leur viscosité. Nous avions proposé un classement des techniques servant à faire les mousses par leur viscosité. (6). Il pourrait exister une corrélation entre viscosité élevée et efficacité.
• Quelle est la concentration « efficace », non pas pour faire une mousse correcte mais pour détruire les varices ?
• Etc.

Conclusion

La publication de séries a largement démontré la faisabilité de la sclérothérapie échoguidée par la mousse de sclérosant.
Le rapport de l'Anaes de 1997 a établi pour la chirurgie conventionnelle et la sclérothérapie conventionnelle une recommandation de grade C.
Mais « ...aucune étude réalisée depuis 1997 ne permet de modifier cette recommandation. (Juin 2004) ». (6)...

Ce jugement sévère pourrait être tempéré par l'étude Varisolve® de 2002, qui est de Grade A ou B et qui présente un incontestable progrès dans la maîtrise et la connaissance du traitement des varices.

La mise en place d'études cliniques est une entreprise très lourde et la théorie pure ne peut en aucun cas se substituer à leur mise en place.

L'apport de travaux théoriques ne peut que permettre d'asseoir les bases d'une science balbutiante qui est le traitement à part entière, non sanglant, des varices.

Le procédé de fabrication de la mousse, le matériel d'injection, le protocole de traitement, le délai des contrôles, sont autant de champs de recherche pour l'avenir pour contribuer à une meilleure prise en charge des patients et de leur pathologie.
Mais à défaut, la théorie aide à la réflexion ! C'est ce que nous avons essayé de faire ici.

Bibliographie

1. A. Einstein. Ueber einen die Erzeugung und Verwandlung des Lichtes betreffenden heuristischen Gesischtspunkt. Annalen der Physik, ser. 4, XVII, 1905, 132-148.

2. JP Gobin & al. La Sclérothérapie. Eds ESKA, 2006.

3. Wollmann JC. The history of sclerosing foams. Dermatol Surg. 2004;30:694-703.

4. Varisolve® European Phase III Investigators Group. Varisolve® polidocanol microfoam compared with surgery or sclerotherapy in the management of varicose veins in the presence of trunk vein incompetence: European randomized controlled trial. Phlebology 2006; 21:180-190.

5. Sadoun. S. Testing the viscosity and the adherence of the "on-site" made foam for sclerosing varicose veins - 15th WORLD CONGRESS OF UIP - RIO UIP 2005.

6. Rapport de l'ANAES : traitement des varices des membres inférieurs. Juin 2004.