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



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLÉBOLOGIE Phlébologie ANNALES VASCULAIRES
*Phlébologie 2009, 62, 2. p. 84-93*

# De la microcirculation à la maladie veineuse : quelle place pour la FFPM en médecine vasculaire ?

Les affections veineuses chroniques sont la conséquence d'une cascade d'événements ayant pour point de départ, une augmentation de la pression veineuse, des troubles de la microcirculation et des atteintes tissulaires des parois des veines du réseau superficiel des membres inférieurs.

Lorsque l'augmentation de la pression veineuse perdure, elle provoque un remaniement de la paroi vasculaire, un œdème local, des troubles trophiques allant jusqu'à l'ulcère veineux.

Les acteurs principaux de ces événements en cascade sont aujourd'hui mieux connus. Et il existe des moyens d'agir à leur niveau, comme nous l'expliquent Jean-Charles Kerihuel (Expert pharmacologue, Vertical Paris), Jean-Pierre Gobin (Président de la Société Française de Phlébologie, Lyon), Michel Perrin (chirurgien vasculaire, ex-président de la Société Française de Phlébologie, Paris) et Michel Vayssairat (Président du Collège Français de Pathologie Vasculaire, Paris).

La session **"De la microcirculation à la maladie veineuse : quelle place pour Daflon® 500 mg en médecine vasculaire ?"** ***(43ème Congrès du Collège Français de Pathologie Vasculaire, 18-20 mars 2009 à Paris)*** a été l'occasion de faire le point sur les dernières données de la recherche fondamentale et d'en tirer des conclusions pour la pratique quotidienne.

## Symptômes et signes des affections veineuses chroniques

## Actualisation

### *D'après la communication du Dr Michel Perrin*

### Symptômes et signes de l'affection veineuse chronique

Selon le Dr Michel Perrin, les français confondent souvent les symptômes et les signes des affections veineuses chroniques (AVC). Une publication récente dans le *Journal of Vascular Surgery* en 2009, présente les symptômes des AVC : les fourmillements, l'endolorissement, les sensations de brûlure, de lourdeur, de fatigue, de douleur pulsatile ou non, les crampes, le prurit et les jambes sans repos. Bien qu'ils ne soient pas pathognomoniques, ces symptômes évoquent une pathogénie veineuse s'ils sont aggravés par la chaleur, augmentent en fin de journée ou s'ils sont améliorés par le repos ou la surélévation des jambes.

En revanche, les signes cliniques des affections veineuses chroniques sont : les télangiectasies, les veines réticulaires, les varices ou les veines variqueuses, la couronne phlébectasique, l'œdème, la pigmentation cutanée, l'eczéma, l'hypodermite scléreuse ou lipodermatosclérose, l'atrophie blanche et enfin l'ulcère veineux.

Il est important de mentionner qu'un certain nombre de ces signes cliniques de l'AVC, ne figure pas dans la classification CEAP.

### Jamais sans la classification CEAP

La CEAP 2004 n'est pas faite pour traduire la gravité des signes décrits, mais pour décrire s'ils sont présents ou pas. L'usage de cette classification dans les études cliniques est pratiquement devenu obligatoire pour être publié dans les revues indexées.

---

*43ème Congrès du Collège Français de Pathologie Vasculaire*
*Les données publiées dans cet article peuvent ne pas avoir été validées par les autorités françaises. Réunion organisée sous l' égide du CFPV*
*Article écrit sous la coordination du Pr Albert Claude BENHAMOU.*

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



Dans sa forme élaborée, elle fournit des informations suffisantes pour bien communiquer entre praticiens, *a fortiori* si le C (Clinique) n'est pas utilisé de façon isolée. «Les renseignements E (Etiologie), A (Anatomie) et P (Physiopathologie) doivent ainsi être donnés, a insisté le Dr Michel Perrin. Il est important que le niveau d'investigation soit précisé (1 pour Doppler de poche, 2 pour Doppler pulsé, 3 pour des investigations invasives). Enfin, l'indice "n" pour les rubriques EAP signifie que l'on n'a pas identifié de lésion étiologique (En), anatomique (An) ou physiopathologique (Pn). Cela permet d'inclure dans la classification, tous les patients Cos, En, An, Pn, qui représentent environ 20 % de la clientèle et qui ont des symptômes mais pour qui on ne retrouve pas encore de signes, ni en clinique, ni à l'écho-Doppler. Or ces malades ont probablement déjà des troubles veineux à l'échelle de la microcirculation, mais ils ne sont pas mis en évidence par les investigations couramment réalisées au cabinet (explorations limitées à la macrocirculation)».

**Classification CEAP révisée**

| Classe | Définition | Commentaires |
|---|---|---|
| C0 | Aucun signe visible ou palpable | |
| C1 | Télangiectasies, veines réticulaires, érythème malléolaire | Télangiectasies définies par la dilatation des veinules intradermiques < 1 mm de diamètre |
| | | Veines réticulaires définies par la dilatation non palpable de veines hypodermiques ≤ 3 mm de diamètre |
| C2 | Varices | Veines sous-cutanées dilatées et palpables généralement > 3 mm de diamètre |
| C3 | Œdèmes sans modification cutanée | |
| C4 | Modifications cutanées liées à la maladie veineuse | |
| C4A | | Pigmentation et/ou eczéma veineux |
| C4B | | Lipodermatosclérose et/ou atrophie blanche |
| C5 | Modifications cutanées avec ulcération fermée | |
| C6 | Modifications cutanées avec ulcération ouverte | |

*Bergan JJ,* et all. *N Engl J Med 2006;355:488-98*

## La maladie veineuse commence dès le stade CoS

Près de 20 % des malades qui viennent consulter pour une maladie veineuse sont au stade CoS. Ils se plaignent de jambes lourdes, et le diagnostic de maladie veineuse est souvent nié sous prétexte qu'ils n'ont pas de signes visibles. Le Dr Michel Perrin précise que « chez un patient en CoS, nous ne savons pas détecter la maladie veineuse, car nous n'explorons pas la microcirculation et les éléments qui prédominent à la douleur ». Selon lui, il faut élargir le débat : « ce n'est pas parce que nous n'avons pas les moyens de démontrer les anomalies, que ces gens ne souffrent pas réellement d'une maladie veineuse. ». D'autant que cette maladie est évolutive et que plus tôt elle est prise en charge, mieux c'est. Ces patients sont demandeurs, il faut leur apporter une solution pour les soulager, et les veino-actifs semblent le traitement le plus approprié, en association à des mesures hygiéno-diététiques et éventuellement à la contention, si elle est bien supportée.

## Dualité entre macro et microcirculation

La varice est une conséquence macrocirculatoire de la maladie veineuse, son traitement relève de la sclérose ou de la chirurgie. Mais les conséquences cliniques de cette maladie macrocirculatoire sont elles, microcirculatoires : l'œdème, les ulcères, les troubles trophiques sont liés à la souffrance de la microcirculation (les capillaroscopies montrent des anomalies majeures). Même si actuellement, il n'y a pas d'investigation portant sur la microcirculation en clinique, certains médicaments, comme la Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée (FFPM) sont déjà connus pour avoir montré leur action aussi bien au niveau de la micro que de la macrocirculation.

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



## Les dernières découvertes sur la Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée, (FFPM- principe actif de Daflon 500)

Pendant des années, nous étions nombreux à croire que l'efficacité de la FFPM se résumait à la présence de la diosmine. Et pourtant, en plus de la diosmine, la Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée, contient de l'hespéridine, de la linarine et de l'isorhoïfoline. L'étude Verbeuren* est venue apporter de nouvelles données. En effet, cette étude démontre d'une part que tous les principes actifs qui constituent la FFPM ont une efficacité propre sur la réduction de l'hyperperméabilité capillaire et surtout que leurs effets sont synergiques *(figure 1)*.

**Les effets synergiques des différents principes actifs de la Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée, (FFPM - principe actif de Daflon 500) expliquent son efficacité sur la réduction de la hyperperméabilité capillaire**

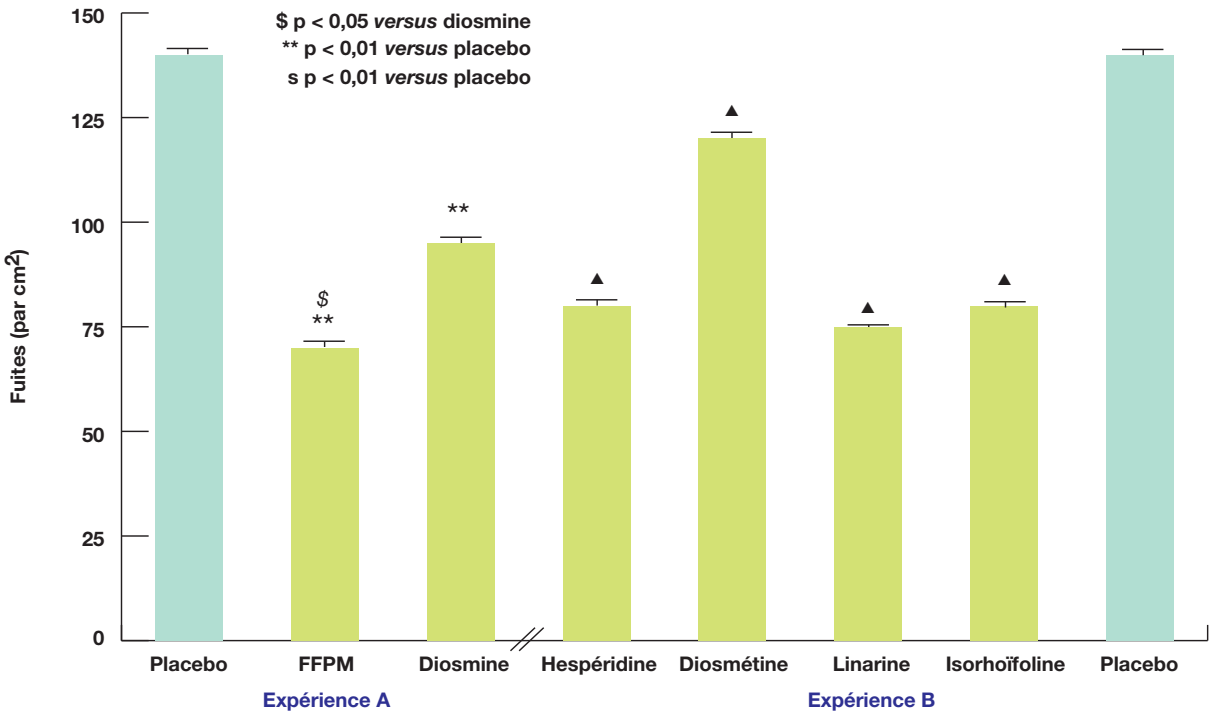



*FIGURE 1 : Paysant J, et al. International Angiology 2008;27:81-5*

* *étude faite chez le hamster*

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



Cette composition riche de plusieurs principes actifs permet à la FFPM d'être efficace sur toutes les composantes de la maladie veineuse : la FFPM renforce le tonus veineux *(figure 2)*, améliore le drainage des vaisseaux lymphatiques *(figure 3)* et réduit l'inflammation veineuse *(figure 4)*.

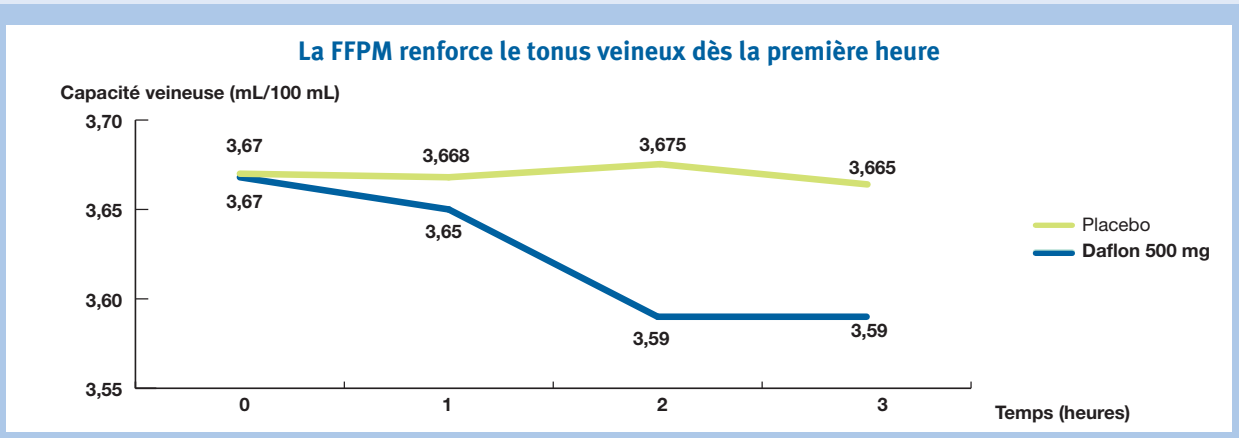



*FIGURE 2 : Etude Amiel R, Barbe M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500mg. Phlebology. 1992; (suppl 2): 41-44.*

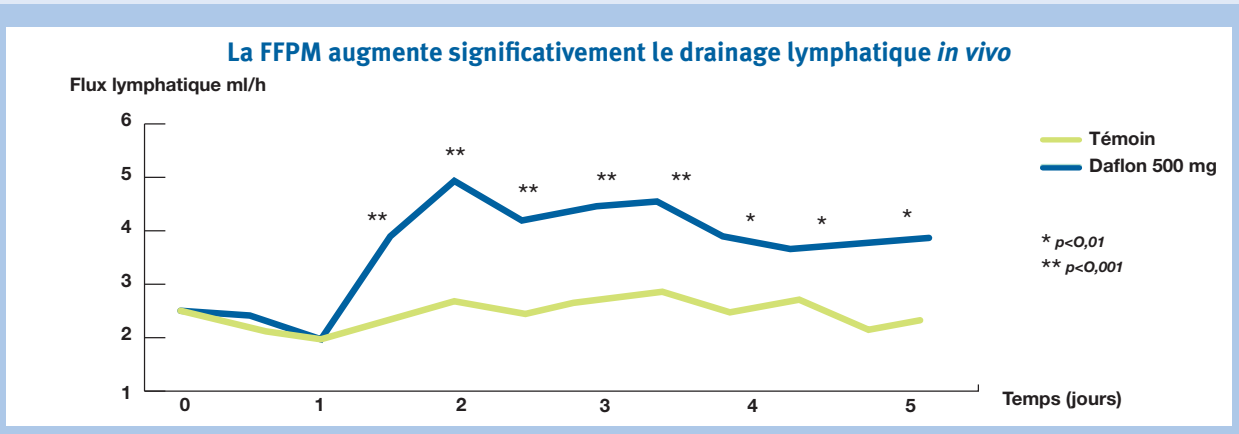



*FIGURE 3 : McHale NG, Hollywood MA. Control of lymphatic pumping: Interest of Daflon 500mg. Phlebology. 1994; (suppl 1):23-25*

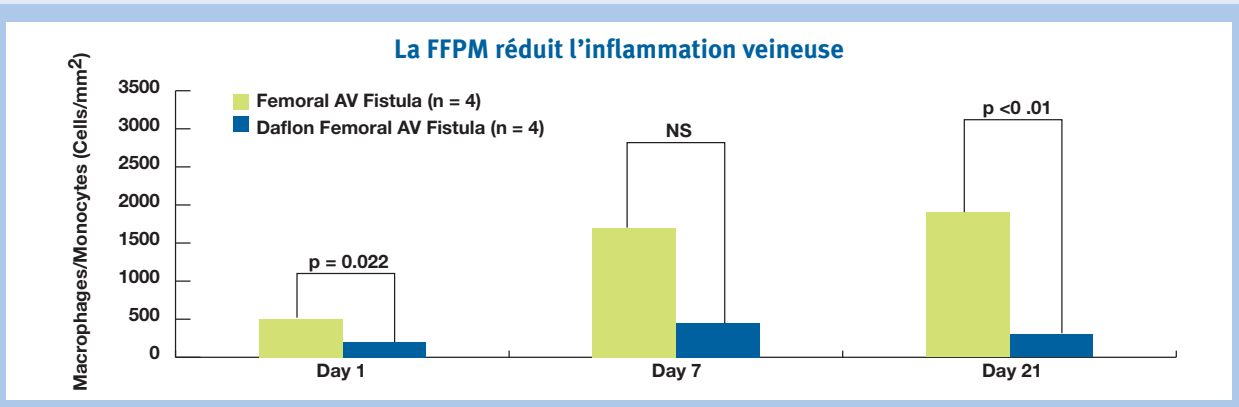



*FIGURE 4 : Pascarella L, Lulic D et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500mg. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008; 35, 102-110*

## Les effets synergiques des 5 principes actifs de la FFPM aboutissent à une supériorité d'efficacité *versus* diosmine simple

Par ailleurs, la FFPM résulte d'un processus de fabrication unique : la micronisation. Cette innovation galénique permet une absorption plus importante, plus rapide des différents principes actifs et par conséquent renforce l'efficacité de la FFPM.

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



# Prescription des veino-actifs : quid des recommandations internationales ?

*D'après la communication du Dr Jean-Pierre Gobin*

## Un consensus à partir de 83 études et 12 molécules passées au crible

A l'initiative de l'Union Internationale de Phlébologie, de l'Union Internationale d'angiologie et du *Central European Vascular Forum*, s'est tenue une conférence internationale de consensus. Seules les études randomisées en double aveugle, versus placebo, portant sur l'efficacité clinique des veino-actifs ont été retenues: sur 83 études ainsi passées au crible, 24 portaient sur la FFPM (Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée, principe actif du Daflon 500), 9 sur le dobésilate de calcium, 8 pour les extraits de Ruscus, 7 sur le Gingko Biloba etc. La conclusion est sans équivoque: les 12 veino-actifs étudiés ne présentent pas tous la même efficacité sur les symptômes et/ou ou les signes de la maladie veineuse.

Le seul phlébotrope ayant obtenu une recommandation de grade A (le plus haut niveau de preuve d'efficacité clinique) et disponible en France, est la FFPM. En effet, les nombreuses études réalisées avec la FFPM ont permis de démontrer son efficacité à la fois sur les symptômes (douleurs, crampes, lourdeurs, sensations de gonflements), et sur les signes cliniques (œdèmes, troubles trophiques, ulcères de jambe) de la maladie veineuse. Le dobésilate de calcium et l'hydroxyéthylrutoside ont également obtenu un grade A, mais ils ne sont respectivement pas utilisés dans l'indication de la maladie veineuse et pas disponibles dans notre pays.

| Recommandations | Spécialités | Essais randomisés contrôlés | Méta-analyses |
|---|---|---|---|
| **GRADE A** | Dobésilate de calcium | Casley-Smith 1988<br>Widmer 1990<br>Labs 2004 | Espinoza 2001<br>Clapponi 2004 |
| | **Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée (FFPM)** | Gilly 1994<br>Guilhou 1997<br>Chassignolle 1999<br>Danielsson 2002 | Poynard 1994 |
| | HF Oxérutine | Kranendonk 1993<br>Diebschiag 1994<br>Cloarec 1996<br>Unkeuf 1996<br>Grossmann 1997 | |
| **GRADE B** | Aescine : HCSB | Diehm 1996 | Pitlier 2002<br>Siebert 2002 |
| | Extraits de Ruscus | Vanecheidt 2002<br>Parrado 1999 | Boyle 2003 |
| **GRADE C** | Diosmine (synthèse)<br>Troxérutine | Carpentier 1994<br>Vin 1994<br>Rehn 1993 | |
| | Gingko Biloba | Zuccarelli 1986<br>Natali 1989 | |
| | Proanthocyanidines | Kiessewetter 2000<br>Petrassi 2000 | |
| | Troxérutine-coumarine | Vanscheidt 2002 | |
| | Centella asiatica | Allegra 1998 | |
| | Naftazone | Vayssairat 1997 | |

*Nicolaides AN, Allegra C, Bergen J. Management of chronic venous disorders of the lower limbs guidelines according to scientific evidence. International Angiology 2008;27:1-59.*

*TABLEAU 1 : D' après les recommandations de prescription des phlébotropes en 2008*

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



## Comparatif d'efficacité entre veino-actifs de grade A et de grade C

• *Aux premiers stades de la maladie*

Chez des patients symptomatiques de stades C1 à C4, l'efficacité de la FFPM, Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée (principe actif de Daflon 500), (grade A) sur la douleur a été comparée à celle obtenue avec la diosmine simple (grade C) (étude de Cospite M. et al.). Dès les premiers jours de traitement, on observe que l'efficacité obtenue avec un phlébotrope de grade A, comme la FFPM, est plus rapide et plus intense que celle que l'on obtient avec un phlébotrope de grade C, comme la diosmine simple. Au terme des 2 mois de traitement recommandés dans la prise en charge d'une maladie veineuse, 86 % des patients se disent soulagés par la FFPM contre seulement 46 % des patients sous diosmine, pourtant administrée à raison de 1,5 fois la posologie recommandée (soit 900mg, pour une posologie usuelle de 600mg/j)

**Sur la douleur, un phlébotrope de grade A est 2 fois plus efficace qu'un phlébotrope de grade C**

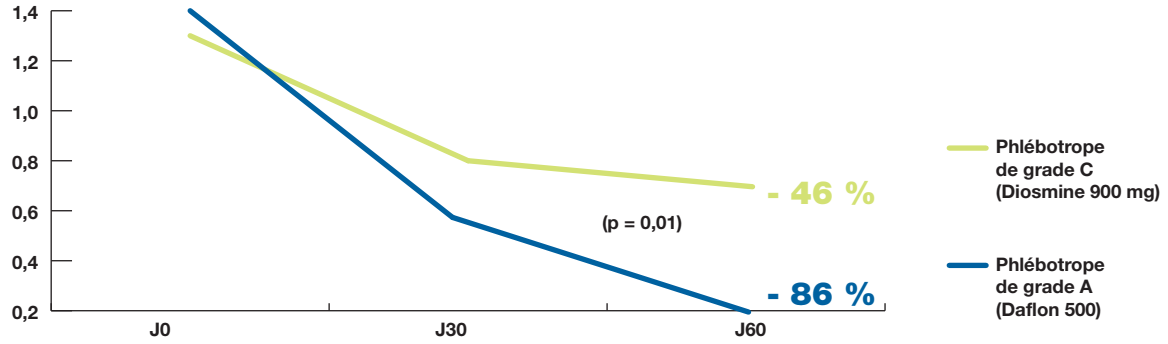



*FIGURE 5 : Cospite M, Dominici A. Avantages de la micronisation de Daflon 500 mg par rapport à une diosmine simple dans le traitement de l' insuffisance veineuse. Etude en double aveugle. Phlébologie 1998;51(2):243-7.*

Lors de cette étude comparative, la mesure de la circonférence de la cheville a permis d'évaluer un signe clinique fréquent dans cette pathologie : l'œdème. Alors que la diosmine simple ne démontre aucune efficacité sur ce signe clinique, la FFPM démontre une réduction significative de la circonférence de la cheville.

**Contrairement à une diosmine simple, la FFPM réduit significativement la circonférence de la cheville**

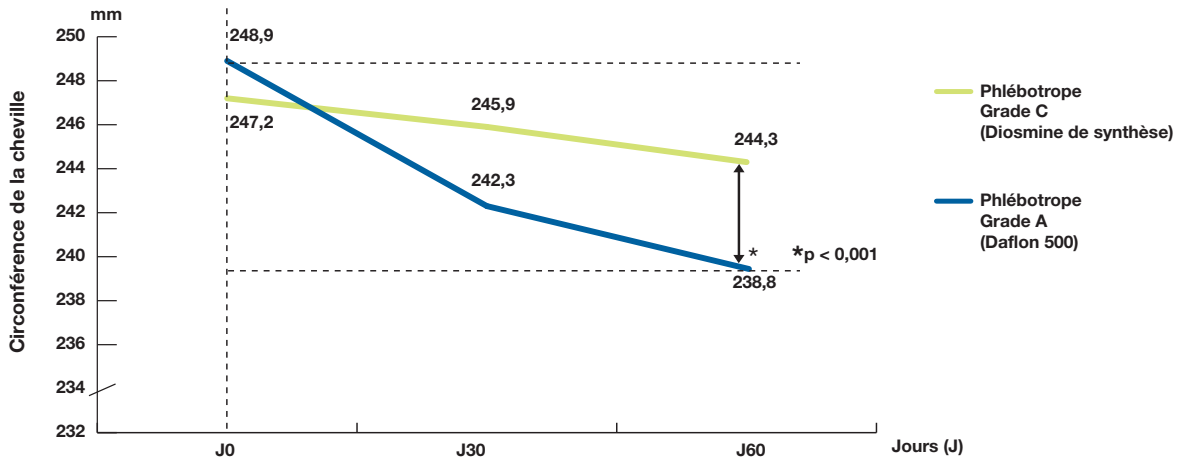



*FIGURE 6 : Cospite M, Dominici A. Avantages de la micronisation de Daflon 500 mg par rapport à une diosmine simple dans le traitement de l' insuffisance veineuse. Etude en double aveugle. Phlébologie 1998;51(2):243-7.*

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



• *Aux stades avancés de la maladie*

Il n'est pas habituel d'utiliser des veino-actifs aux stades d'ulcères de jambes. Pourtant, Gilly R. et al. ont montré que par rapport à la compression seule, l'adjonction de FFPM permet d'obtenir une cicatrisation plus rapide. En effet, alors qu'un groupe témoin comprenant 340 patients traités par de la compression seule a mis 21,3 semaines à cicatriser, un groupe d'étude de 372 patients recevant une compression et du Daflon 500 a cicatrisé en seulement 16,1 semaines, soit un raccourcissement du temps moyen de cicatrisation de 5 semaines.

### En pratique clinique

Si tous les veino-actifs n'ont pas apporté la preuve formelle de leur efficacité, la FFPM est la seule à avoir obtenu une recommandation de grade A en France, et avoir démontré son intérêt à tous les stades de la maladie, seule et en rajout à la contention. Les dernières recommandations confirment que les veino-actifs de Grade A, comme la FFPM, peuvent être utilisés à tous les stades de la maladie veineuse : « ils ne doivent pas être réservés aux seuls patients C1 à C3 de la classification CEAP (tableau) comme c'était surtout l'attitude jusqu'ici, mais ils sont intéressants dès le stade CoS (pas de signe, mais une symptomatologie fonctionnelle veineuse) et ils le sont encore aux stades C4 à C6 (ulcères) en complément des autres traitements» a conclu le Dr JP Gobin.

## Veino-actifs et ulcères veineux : pourquoi les avis divergent !

***D'après la communication du Pr Michel Vayssairat***

« Alors que les dernières recommandations 2008 de l'*American College of Chest Physicians* préconisent d'adjoindre un veino-actif de grade A au stade de l'ulcère veineux, les recommandations 2006 de l'HAS n'en font nulle part mention. Or les deux groupes d'experts ont travaillé à partir des mêmes études ! Cette contradiction apparente s'explique en fait par le classement 2C des études, qui correspond au plus faible niveau de preuves (suggestion de prescription).

Et s'il n'y a pas d'études de niveau 1a dans les ulcères veineux, c'est tout simplement parce qu'il est très difficile de les comparer entre eux. Leurs causes sont multifactorielles, leurs tailles différentes, leur niveau évolutif aussi. Et comme si tout cela n'était pas assez compliqué, des biais peuvent également porter sur les traitements associés et indispensables : comment est fait le pansement ? Quels produits sont mis sur la plaie ? Et quelle contention ?...

Il faut donc continuer à faire des études sur les ulcères veineux afin d'augmenter le nombre des patients inclus et ainsi augmenter le niveau de preuve !»

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



# Microcirculation : rôle des métalloprotéases dans la maladie veineuse, perspectives thérapeutiques

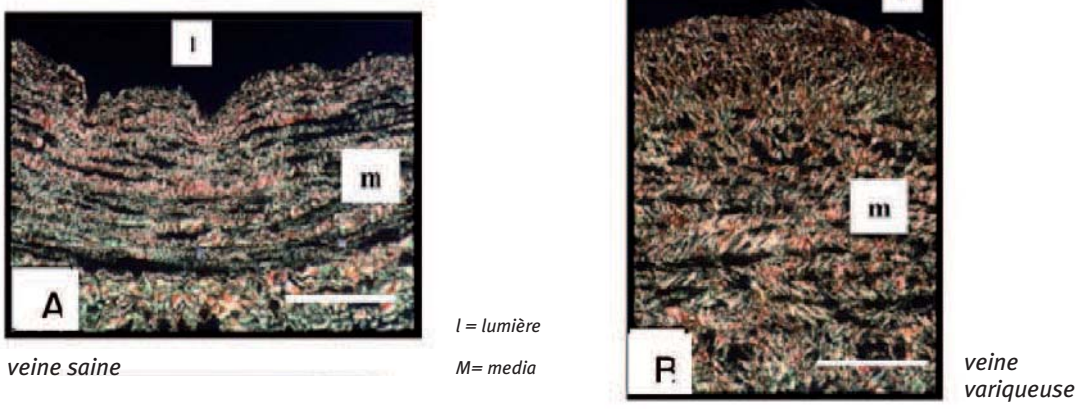
***D'après la communication du Dr J-C Kerihuel***

La maladie veineuse chronique des membres inférieurs se manifeste par un ensemble de signes, dont les plus évidents sont les varices. La compréhension des mécanismes à l'origine de ces diverses manifestations a considérablement évolué ces dernières années. Pour le Dr Jean-Charles Kerihuel, « dans une certaine mesure, la varice et ses complications sont à la veine, ce que la plaque d'athérome et ses complications sont à l'artère ». Un tel parallèle peut être fait aujourd'hui compte tenu de la similitude des mécanismes conduisant à la varice ou à la plaque d'athérome.

## Les acteurs clés du remodelage vasculaire bien identifiés : les métalloprotéases

Malgré la diversité des signes et des symptômes associés à la maladie veineuse chronique, il est probable qu'ils soient tous liés à l'augmentation de la pression veineuse. Pour maintenir un flux constant à ce niveau, la veine va subir un remodelage de sa paroi, tout comme le ferait une artère soumise à une augmentation de la pression artérielle. Des études histologiques et ultrastructurales des veines variqueuses ont révélé une structure hétérogène et une alternance de segments hypertrophiques et atrophiques, reflétant une désorganisation sévère de la média, ainsi que la présence de nombreux épaississements de l'intima. Dans les segments hypertrophiques, le nombre de vasa-vasorum est augmenté et la structure est altérée. Dans les segments atrophiques, les cellules musculaires lisses sont moins nombreuses et la matrice extra-cellulaire (MEC) réduite. Par ailleurs, une dysrégulation de la synthèse de collagène a été observée avec une surproduction de collagène de type I et une réduction de la synthèse de collagène de type III, conduisant à la faiblesse et à la diminution de l'élasticité des varices *(Figure 7)*

**Structure histologique d'une veine saine et d'une veine variqueuse**




*veine saine*

*l = lumière*

*M= media*

*veine variqueuse*

*FIGURE 7 : Sansilvestrie-Morel P., Fioretti F et al. Comparison of extracellular matrixin skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? Clinical Science (2007) 112, 229-239*

Les acteurs clés de ce remodelage vasculaire sont aujourd'hui bien identifiés et appartiennent à la famille des métalloprotéases (MMPs). Au nombre de 24, ces enzymes possèdent plusieurs propriétés. Elles sont impliquées dans le catabolisme de la MEC, elles interagissent avec les cytokines et ont un rôle dans la néoangiogenèse. Elles forment un groupe composé notamment de collagénases, de gélatinases ou de stromélysines et sont fabriquées puis libérées par l'organisme sous une forme inactive. Pour que ces enzymes deviennent actives, une réaction impliquant des ions zinc est nécessaire (d'où leur nom de "métalloprotéases"). Elles peuvent alors dégrader leur substrat : collagène, gélatine de la paroi vasculaire.

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



Fait particulier, ces MMPs peuvent s'activer en cascade. Une métalloprotéase, la MMP3 est au centre des activations de toutes les autres métalloprotéases. Il existe toutefois un mécanisme de contrôle pour éviter qu'elles ne s'activent en permanence. Au niveau tissulaire, ce sont les TIMPs (inhibiteur tissulaire des MMPs) au nombre de 4. Le rapport entre le taux de MMPs et de TIMPs est donc essentiel.

Dans les varices, les rapports MMPs/TIMPs étaient de 2 à 4 fois plus élevés que dans des veines saines. Ces rapports favorisent l'accumulation du matériel de la MEC dans les varices.

## Des preuves tangibles de l'implication des métalloprotéases dans le remodelage vasculaire.

Comme cela a été mentionné en introduction, il existe des mécanismes assez similaires de remodelage entre le système veineux et le système artériel.

Au niveau veineux : chez l'animal, si une veine est utilisée comme greffon artériel, la pression à laquelle elle est soudain soumise, provoque dès le 1er jour une stimulation des MMPs et une chute des TIMPs.

Enfin, chez l'homme, la comparaison d'une biopsie de veine variqueuse avec le tissu d'une veine normale montre que la première s'accompagne d'une augmentation du diamètre de ses fibres élastiques et de leur nombre. De même, on observe une sur-stimulation des MMPs *(Figure 8)*. Toutes ces études signifient que la veine augmente ses fibres d'élastine et se dilate pour répondre à une augmentation de la pression veineuse, qui dure souvent depuis des années. Elles signifient également que les MMPs sont directement impliquées dans ce remodelage.

## Maladie veineuse : origine de la réaction inflammatoire et activation des métalloprotéases

A l'issue de ces études fondamentales, il apparaît que tout débute par une augmentation de la pression veineuse, favorisant localement la chute des contraintes de cisaillement. Une réaction inflammatoire locale se met en place. Pour augmenter sa compliance, la veine se dilate, ses valves se déforment et l'activité des MMPs augmente fortement à ce niveau, ce qui entretient la réaction inflammatoire au long cours.

## Quels moyens d'action pour empêcher ce remodelage vasculaire ?

**Immunodétection de MMP 3 dans une veine saine et une veine variqueuse**

| Site | GroupE | MMP-3 |
|---|---|---|
| Intima | Témoin | + |
| | Veine variqueuse | +++ |
| Média | Témoin | + |
| | Varicose | +++ |

*FIGURE 8 : Sansilvestrie-Morel P., Fioretti F et al. Comparison of extracellular matrixin skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? Clinical Science (2007) 112, 229-239*

Pascarella L. et al. ont étudié les effets d'une fistule artério-veineuse (entre l'artère fémorale et la veine proximale) sur un modèle animal et montré que ce reflux provoquait une hyperactivité des MMPs, avec une augmentation du diamètre de la veine, ainsi qu'un infiltrat important de macrophages et de granulocytes au niveau des valves. Chez les mêmes animaux traités au préalable par Fraction Flavonoïque Purifiée Micronisée, une inhibition très significative de la dilatation veineuse et de l'infiltrat au niveau des valves, a été observée. *(Figure 9)*

Ces résultats sont sans doute la conséquence d'une propriété unique de la FFPM. La FFPM est un inhibiteur de la MMP3, qui est au démarrage de la réaction en chaîne, ce qui la rend d'autant plus intéressante. Cet effet peut entre autre expliquer l'inhibition de la dilatation de la veine et de l'infiltrat des valves.

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



## Nouvelles perspectives thérapeutiques avec la FFPM, inhibiteur de métalloprotéases.

L'inhibition des MMP3 par la FFPM permet d'expliquer l'inhibition de la réaction inflammatoire induite par la maladie veineuse. Par ailleurs, c'est également ce qui permet d'expliquer la réduction du temps de cicatrisation des ulcères veineux avec la FFPM, obtenu dans la méta-analyse de Coleridge-Smith.

**Une inhibition très significative de la dilatation veineuse avec la FFPM**

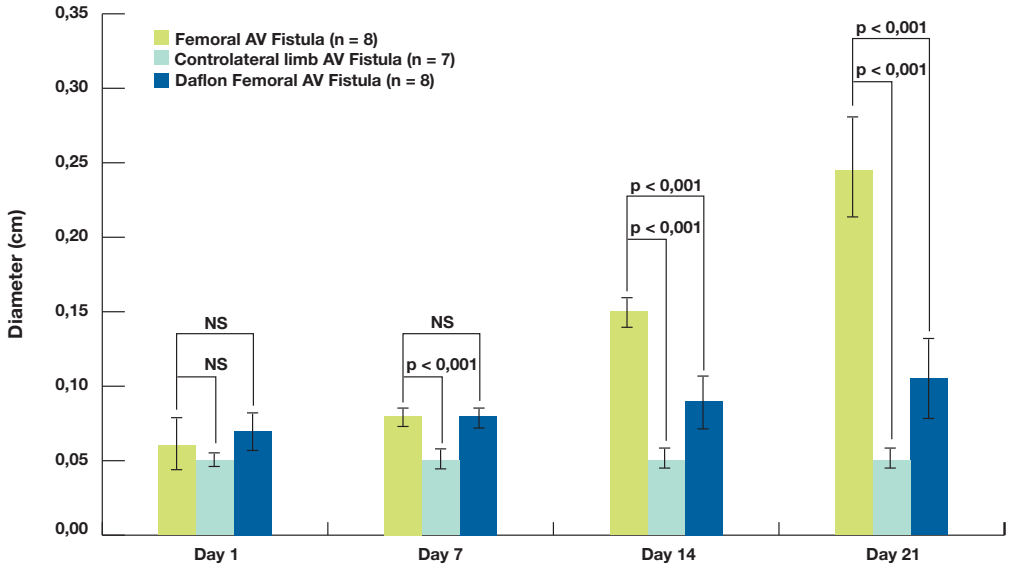



*FIGURE 9 : Pascarella L, Lulic D et al. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500mg. Eur J Vasc Endovasc Surg 35, 102e110 (2008)*

## Quels bénéfices peut-on attendre de l'association de la FFPM à la sclérothérapie ?

Les patientes qui présentent des télangiectasies et chez qui vous pratiquez des sclérothérapies veulent avant tout être améliorées le plus rapidement possible. Elles souhaitent une disparition totale ou presque totale des télangiectasies et le plus rapidement possible. Ainsi, une stratégie semble très prometteuse quant à l'augmentation de la satisfaction des patientes grâce à l'amélioration des résultats des sclérothérapies. Cette stratégie consiste à associer un inhibiteurs de MMP3, la FFPM à la sclérothérapie.

En effet, dans le cas de la sclérothérapie, l'agent sclérosant injecté dans une varicosité provoque une lésion de l'endothélium, une desquamation de l'intima et une exposition des fibres collagènes sous-endothéliales. Puis, le processus de réparation induit une fibrose de la veine en regard de l'endothélium lésé.

Cependant, cette lésion se produit sur une paroi veineuse surexprimant des métalloprotéases, ralentissant ainsi la formation du sclérus dans la veine et à l'origine de la formation de nouveaux vaisseaux grâce à des propriétés de néoangiogenèse. Ainsi, même si les résultats des sclérothérapies sont aujourd'hui satisfaisants, la prescription d'un inhibiteur de MMP3 comme la FFPM renforcerait la satisfaction des patientes.

En effet, la FFPM permettrait d'accélérer la formation du sclérus dans la veine, inhiberait la possible perméabilisation de celui-ci à plus long terme et limiterait le développement de télangiectasies secondaires. la FFPM contribuerait ainsi à augmenter le taux de disparition des télangiectasies après sclérothérapie.