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

Traitement conservateur de la maladie veineuse chronique : l'expérience italienne.

Conservative treatment of chronic venous disease: the Italian experience.

Agus G.B.

Résumé

La maladie veineuse chronique (MVC) est une pathologie très courante qui a d'importantes répercussions épidémiologiques et socio-économiques. C'est un problème mondial qui ne touche pas uniquement les pays occidentaux. Les conséquences de sa forte prévalence, les coûts associés à son diagnostic et à son traitement, le taux d'absentéisme au travail significatif qu'elle entraîne, ainsi que son impact sur la qualité de vie des patients sont bien connus.

Le traitement pharmacologique de la MVC, représenté uniquement par les médicaments phlébotropes, a connu des évolutions importantes au cours de ces 40 dernières années.

Les phlébotropes sont couramment utilisés dans le traitement symptomatique de la MVC, en association avec la compression médicale, pour soulager la souffrance des patients. Des études ouvertes et contrôlées ont depuis longtemps confirmé l'efficacité clinique des médicaments phlébotropes sur les symptômes (sensation de lourdeur, douleur aux jambes, paresthésie, sensation de chaleur et de brûlure, œdème, crampes nocturnes, etc.).

Nous avons mené une analyse conjointe de la prise en charge et des coûts de la MVC en Italie, qui a révélé que le traitement pharmacologique était très utile dans les deux cas.

Des essais randomisés en double aveugle ont utilisé la fraction flavonoïque purifiée micronisée, les rutosides, l'escine, les anthocyanosides et le dobésilate de calcium (synthétique) dans le traitement de la MVC.

Dans la revue de littérature qui suit, nous avons utilisé des méthodes basées sur la médecine factuelle (« evidence-based medicine ») pour passer en revue les publications disponibles dans la littérature médicale.

Summary

CVD is a worldwide problem and does not only affect patients in Western countries.

The consequences of its high prevalence, diagnosis and therapy costs, significant worker absenteeism, and its impact on patients'quality of life are well known.

Pharmacotherapy for CVD, solely represented by venoactive drugs, has seen great developments over the last 40 years.

Venoactive drugs are widely used in the symptomatic treatment of CVD together with compression therapy in order to relieve patient suffering.

The clinical efficacy of venoactive drugs on symptoms (sensations of heaviness, leg pain, paresthesia, sensations of warmth and burning, swelling, night cramps, etc) has long been confirmed by both open and end-controlled studies.

We carried out a joint analysis of the management and costs of CVD in Italy and found that pharmacotherapy is very useful in both.

Double-blind randomized trials have used micronized purified flavonoid fraction, rutosides, escin, anthocyanosides, and synthetic calcium dobesilate in the treatment of CVD.

In the following state-of-the-art review article, we have used evidence-based medicine methods to review publications found in the medical literature.

Cet article a été adapté d'un article publié dans Minerva Cardioangiol 2011 ; 59 : 285-98.
This article is adapted from a publication in Minerva Cardioangiol 2011;59:285-98.
Phlebolymphology 2013;20(2):101-111.

Giovanni B. Agus. Service de chirurgie vasculaire et d'angiologie, département des Sciences cliniques et de Santé communautaire, Université de Milan, Milan, Italie.
E-mail : giovanni.agus@unimi.it
Accepté le 12 septembre 2013

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

Une attention particulière a été accordée aux éléments de preuve obtenus dans les méta-analyses, les lignes directrices et les déclarations de consensus.

Actuellement, les données probantes disponibles sur les agents pharmacologiques comme les phlébotropes utilisés dans le traitement de la MVC semblent indiquer une généralisation de leur utilisation pour réduire l'œdème et les symptômes veineux associés à toutes les stades de la classification CEAP.

Mots-clés : *maladie veineuse chronique, médicament phlébotrope, compression médicale, essai contrôlé randomisé, veine.*

Particular consideration was given to the evidence obtained in meta-analyses, guidelines, and consensus statements.

Currently, the evidence for pharmacological agents such as venoactive drugs in the treatment of CVD suggests their wide use for the resorption of venous edema and the relief of venous symptoms associated with all classes of the CEAP classification.

Keywords: chronic venous disease; compression therapy; randomized controlled trial; vein; venoactive drug.

Introduction

La MVC, définie comme l'ensemble des anomalies morphologiques et fonctionnelles de longue durée touchant le système veineux, qui se manifestent par des symptômes ou des signes, voire les deux, justifiant des examens et/ou des soins [1], a un impact socio-économique reconnu puisqu'elle touche entre 50 et 85 % de la population occidentale et absorbe au moins 2 à 3 % des budgets alloués aux soins de santé communautaire [1].

Pendant longtemps, jusqu'au début des années 90, la définition de la MVC se limitait uniquement à la présence de varices et/ou d'ulcères, dont la prise en charge reposait sur un seul traitement, à savoir la crossectomie/stripping de la veine atteinte et la prise en charge des ulcères veineux.

Cela se reflète dans les études épidémiologiques publiées à l'époque, qui portaient essentiellement sur ces deux affections [2].

Toutefois, tous les spécialistes ne préconisaient pas la résection systématique des veines atteintes chez les patients présentant des varices, et certains spécialistes réputés comme Felix Jaeger et Edmondo Malan ne recommandaient l'ablation de la varice qu'après avoir effectué des examens approfondis.

La douleur veineuse et les symptômes généralement associés aux varices et aux ulcères n'étaient pas pris en compte.

C'est seulement en février 1994, lors du sixième congrès annuel de l'American Venous Forum (AVF), qu'un comité international *ad hoc*, composé de représentants d'Australie, d'Europe et des États-Unis, a proposé une vision plus globale de la phlébologie et des pathologies associées.

Cette commission a élaboré une déclaration de consensus pour la classification des différents stades de la MVC, désignée par l'acronyme « CEAP », qui s'appuie sur les signes cliniques (C), les facteurs étiologiques (E), la répartition anatomique (A) et les mécanismes physiopathologiques (P) de la maladie veineuse.

L'objectif était de fournir une classification objective et complète pouvant être utilisée dans le monde entier, d'abord dans le cadre de la recherche scientifique, puis en pratique clinique spécialisée, et enfin en pratique médicale générale [3].

Selon la classification CEAP, les signes cliniques de la maladie au niveau des jambes sont répartis en 7 classes, de Co à C6.

Les symptômes associés à la MVC au niveau des jambes comprennent des fourmillements, un endolorissement, une douleur à type de brûlure, des crampes musculaires, une sensation de gonflement, une sensation d'élancement ou de lourdeur, un prurit, des impatiences et une fatigue au niveau des jambes [1].

Bien qu'ils ne soient pas pathognomoniques, ces signes et symptômes peuvent indiquer une MVC, surtout s'ils sont exacerbés par la chaleur ou la déclivité au cours de la journée et soulagés par le repos et/ou la surélévation.

Cette nouvelle classification a introduit des nouvelles catégories telle que les classes Cos (« symptômes uniquement »), et En, Pn, An (« pas d'étiologie, pas de localisation, pas d'anomalie physiopathologique identifiée », permettant de refléter les sujets se plaignant de symptômes au niveau des jambes avant l'apparition de tout signe, reflux voire même de toute obstruction.

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

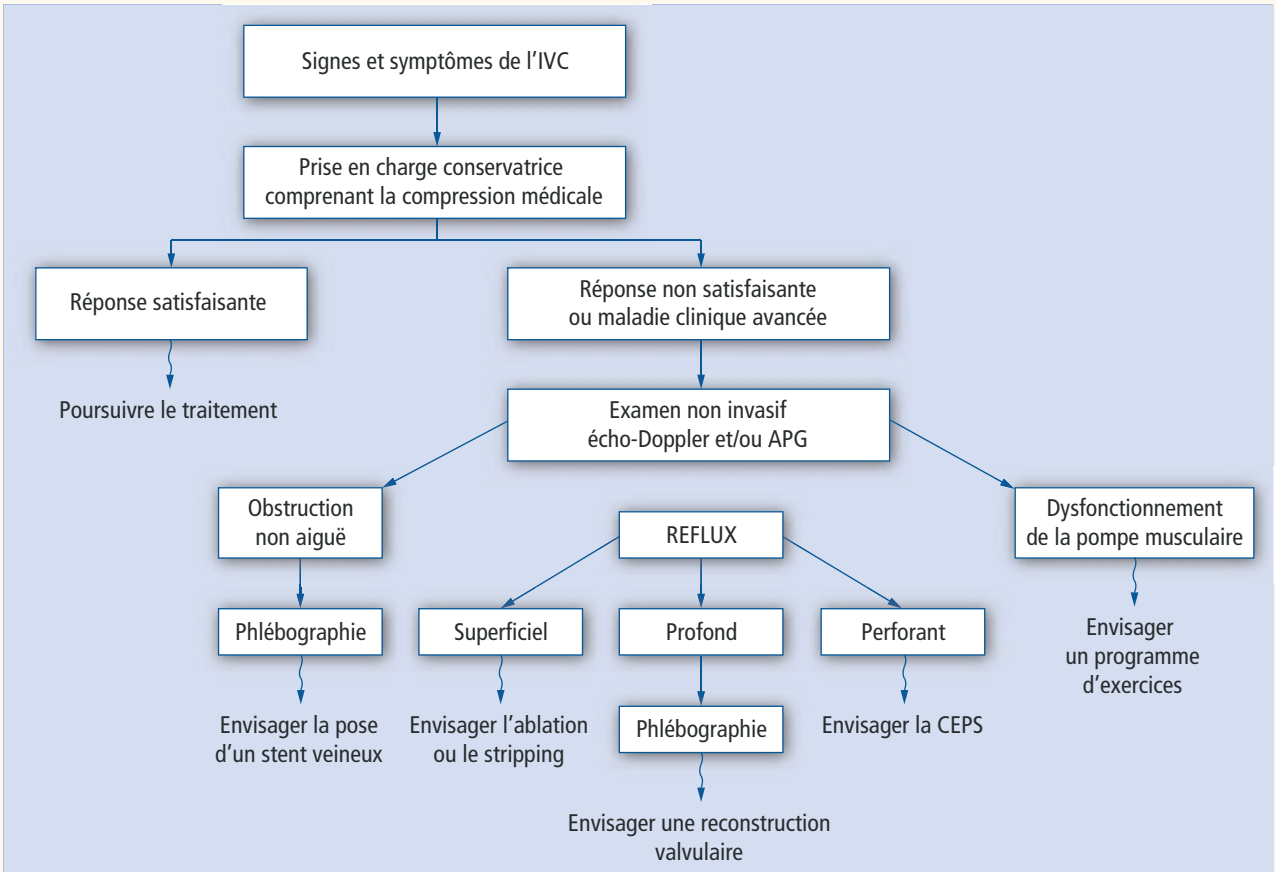

FIGURE 1 : Prise en charge de la maladie veineuse chronique : algorithme clinique (adapté de [7]).

Cette dernière est généralement difficile à identifier. Les patients relevant de la classe Cos sont souvent suivis en médecine générale.

Dans la classification CEAP, l'ancien terme « variqueux » a été remplacé par des définitions plus complexes selon lesquelles le terme « *affections veineuses chroniques* » est utilisé pour décrire l'ensemble des signes et symptômes associés aux classes Cos à C6, le terme « *maladie veineuse chronique* » englobe les stades cliniques C1 à C6 de la CEAP et le terme « *insuffisance veineuse chronique* » (IVC) est généralement réservé aux stades plus sévères de la maladie (c'est-à-dire les classes C3 à C6) [1].

Tous les stades de la maladie requièrent une attention médicale, généralement à partir de la fin des premiers stades lorsque les symptômes et les signes sont apparents, mais aussi dès l'apparition de la maladie lorsque les patients se présentent avec de simples imperfections esthétiques, avant qu'un effet indésirable grave et invalidant, comme un ulcère, ou un événement potentiellement mortel, comme un évènement thromboembolique veineux, ne survienne.

Étant donné la grande diversité des affections associées à la MVC et l'incidence élevée des premiers stades de la maladie (avant l'apparition de varices), il est clair que la prise en charge conservatrice présente un intérêt majeur dans le cadre de la MVC, comme en témoignent les récentes lignes directrices **(Figure 1)** [5, 6, 7].

Malgré cela, le recours au traitement conservateur va probablement reculer car, au nom d'économies nécessaires, les politiques de santé ont contribué à remplacer l'expertise des phlébologues dans le traitement de la MVC par des approches génériques et esthétiques, appelées « traitements alternatifs ».

Épidémiologie

Depuis 2000, la majorité des études épidémiologiques portant sur la MVC utilisent la classification CEAP.

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

Parmi elles, un récent programme épidémiologique international appelé « Vein Consult Program » (VCP), lancé par l'Union internationale de phlébologie, a fourni des résultats fiables sur l'épidémiologie mondiale de la MVC dans 20 pays et 5 continents et montre que la MVC touche une partie importante de la population mondiale. En tenant compte des patients relevant des classes C1 à C6, la prévalence de la MVC a été estimée à 64 % [8].

Ce chiffre, qui peut paraître élevé, est en fait comparable et même inférieur à ceux obtenus dans d'autres études menées en utilisant la CEAP : 90 % dans l'étude « Bonn Vein Study » (Allemagne) [9], 49 % en Pologne [10], 77 % dans l'étude italienne menée par Chiesa *et al*. [11] sur 24 villes italiennes, 83 % en Bulgarie [12] et 71 % aux États-Unis [13].

Dans le VCP, la prévalence de la MVC s'élevait même à 84 % en incluant les sujets de la classe Cos, 20 % des sujets appartenant à la classe Cos, 22 % à la classe C1 (télangiectasies), 18 % à la classe C2 (varices), 15 % à la classe C3 (œdème) et 9 % aux classes C4 à C6 (complications de la MVC) [8].

Des ulcères cicatrisés ou actifs, ont été observés autant chez les hommes que chez les femmes dans la population du VCP. Ces résultats concordent avec ceux de l'étude « Bonn Vein Study » [9].

Dans la plupart des études épidémiologiques, des ulcères actifs au niveau des membres inférieurs (C6) ont été observés chez environ 0,3 % de la population adulte des pays occidentaux.

Cependant, en incluant les ulcères cicatrisés (classe C5 : présence de signes d'ulcération cutanée), les ulcères des membres inférieurs touchent au moins 1 % de la population. Les résultats observés dans le VCP étaient proches de ces chiffres : 1,4 % des sujets appartenaient à la classe C5 et 0,7 % à la classe C6. Ces observations semblent indiquer une propagation mondiale de la MVC, qui ne touche pas uniquement les pays occidentaux, comme on le croit trop souvent, mais tous les continents.

Globalement, une altération de la qualité de vie a été observée chez tous les sujets identifiés comme atteints de MVC dans l'étude du VCP, et pas seulement chez ceux ayant atteint un stade avancé de la maladie. Cette observation va dans le sens d'un certain nombre d'études précédentes [14, 15].

Malgré cela, il est important de noter que le diagnostic de la MVC est généralement sous-évalué, en particulier aux stades précoces, et que le traitement conservateur (médicaments phlébotropes et compression médicale) est, par conséquent, trop peu prescrit.

Une étude italienne évaluant l'auto-prise en charge de la MVC dans une population italienne choisie, ainsi que le profil de prescription de phlébologues italiens choisis, a révélé que les médecins avaient tendance à proposer un traitement à un plus grand nombre de personnes que celles déjà traitées, et qu'ils avaient également tendance à recommander le même traitement que celui déjà utilisé par leurs patients (figure 2) [14].

Les patients préféraient le traitement conservateur (principalement traitement médicamenteux) à la chirurgie ou la sclérothérapie. Ainsi, la recommandation d'utiliser des bas de compression qui étaient considérés comme le traitement de référence dans la prise en charge de la MVC, a progressivement été remplacée par la recommandation d'utiliser des phlébotropes **(Tableau 1)**.

Traitement suivi		Traitement prescrit			
		Traitement médicamenteux	Bas de compression	Sclérothérapie	Chirurgie
Traitement médicamenteux	Oui	86,8 %	68,5 %	24,6 %	25,3 %
	Non	66,8 %	52,3 %	17,9 %	16,0 %
Bas de compression	Oui	85,9 %	54,2 %	23,8 %	32,1 %
	Non	70,3 %	88,1 %	15,1 %	13,9 %
Sclérothérapie	Oui	82,2 %	78,2 %	78,2 %	29,2 %
	Non	69,9 %	54,2 %	17,5 %	17,0 %
Chirurgie	Oui	77,8 %	78,9 %	21,7 %	49,0 %
	Non	70,2 %	54,0 %	19,0 %	15,4 %

TABLEAU 1 : Corrélation entre la recommandation d'un traitement par le phlébologue et la proportion de patients interrogés déclarant avoir suivi ce traitement (extraite de [14]).

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

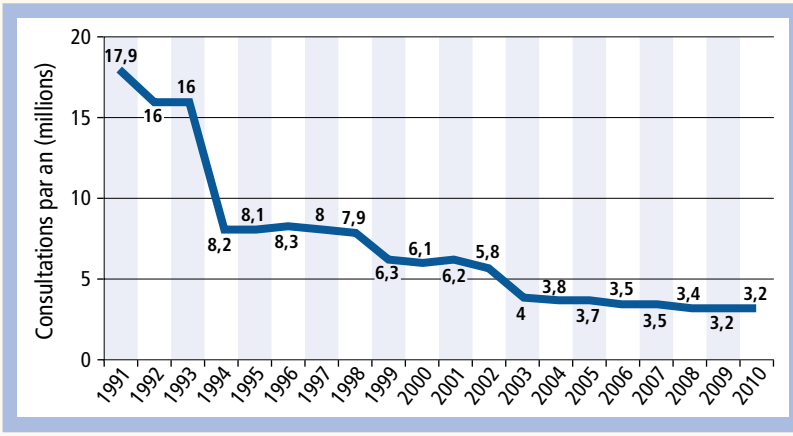

FIGURE 2 : Nombre de consultations chez des médecins généralistes liées à la maladie veineuse chronique par an (entre 1991 et 2010) (extraite de [17]).

Prise en charge de la maladie veineuse chronique : exemple des décisions récentes prises en Italie en matière de politiques de santé

Au cours des 15 dernières années, divers instruments de politique de santé ont influencé la comparaison des aspects scientifiques et économiques de la MVC.

En Italie, nous avons élaboré les premières lignes directrices fondées sur les faits pour la prise en charge des affections veineuses chroniques en vue de mettre en œuvre une approche correcte de la prise en charge diagnostique et thérapeutique de la MVC [16].

Les lignes directrices italiennes stipulent que chez un patient présentant des varices, « ***l'indication chirurgicale doit faire l'objet de discussions approfondies, quel que soit le traitement chirurgical choisi.***

Le but de l'intervention chirurgicale est l'ablation totale de toutes les varices, un acte qui doit tenir compte de la pathologie sous-jacente, la MVC, et du problème inquiétant posé par la récurrence des varices et l'apparition de nouvelles varices après l'opération. Le traitement des patients atteints de MVC vise principalement à guérir ou à soulager les symptômes, ainsi qu'à prévenir ou à traiter les complications ».

En ce qui concerne le recours au traitement médicamenteux, les lignes directrices italiennes précisent que « ***de nombreuses preuves plaident en faveur d'une stratégie thérapeutique à base de phlébotropes lorsque la chirurgie n'est pas indiquée ou est impossible. Les médicaments phlébotropes sont indiqués pour traiter les symptômes subjectifs associés à la MVC, quel que soit le stade de la maladie (fatigue, crampes nocturnes, impatiences, tension), réduire l'œdème et, d'après une méta-analyse, comme traitement adjuvant de la cicatrisation des ulcères de jambe veineux (seule la fraction flavonoïque purifiée micronisée [FFPM]*** [1] ***s'est révélée efficace en traitement adjuvant dans la cicatrisation des ulcères de jambe)*** » [16].

Cependant, en Italie, le problème posé par la hausse des coûts des soins de santé a donné lieu à une réforme, qui s'est traduite par l'adoption de mesures contre-productives.

Le déremboursement des médicaments phlébotropes en 1994, combiné au non remboursement actuel des bas élastiques (bien que les bas soient remboursés dans tous les autres pays européens), a provoqué une diminution significative du nombre de consultations chez les médecins traitants et du nombre de prescriptions, y compris celles de médicaments phlébotropes.

Ainsi, le coût du traitement a été laissé à la seule charge des patients atteints de MVC, ce qui a eu un impact négatif évident sur leur santé **(Figure 2)** [17].

La question du rapport coût-efficacité des médicaments phlébotropes a été plus souvent analysée dans d'autres pays de l'Union européenne [18]

L'étude italienne portant sur les avantages de la réforme, en partie basée sur les données recueillies en Lombardie [17], a montré l'impact d'une autre mesure de la réforme du régime de la sécurité sociale et comment celle-ci a changé la façon de traiter la MVC.

1 La FFPM est enregistrée sous les noms suivants : Alvenor®, Ardium®, Arvenum® 500, Capiven®, Daflon 500 mg®, Detralex®, Elatec®, Flebotropin®, Variton®, Venitol®.

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

La directive 119 du 1er janvier 1995 a, en privilégiant le traitement chirurgical au détriment du traitement conservateur, provoqué une augmentation du nombre d'interventions chirurgicales, qui s'élevaient à 136 075 ligatures et stripping de varices en 2009 (d'après les données officielles).

En fait, suite à la réforme, la redistribution des coûts de la prescription et des consultations en faveur de l'hospitalisation qui représente une forme de traitement agressive clairement inappropriée dans certaines indications, a eu pour effet d'augmenter les dépenses liées à la prise en charge de la MVC.

L'Organisation mondiale de la Santé (OMS) considère que la prévention des maladies chroniques est un investissement vital et se dit extrêmement préoccupée par « la négligence vis-à-vis des malades chroniques dans le monde » [19].

Les résultats obtenus en Italie suite à la réforme soulignent la nécessité d'envisager des « interventions efficaces et réalisables susceptibles d'endiguer et de faire reculer les menaces croissantes que représentent les maladies chroniques, avec des dépenses minimales » comme l'a proposé l'OMS [19].

La confusion engendrée ces dernières années par la propagation des compléments alimentaires, qui seraient considérés comme des traitements et non comme des adjuvants thérapeutiques, a également contribué à réduire l'utilisation des médicaments phlébotropes.

Le marché des médicaments phlébotropes semble être de plus en plus tiré par les compléments alimentaires.

Ces derniers, vendus en parapharmacies (espaces de vente de produits cosmétiques et de compléments alimentaires), représentaient 20,4 % du marché total des phlébotropes en 2004, et près de 28 % en 2010. Les ventes de compléments alimentaires augmentent au détriment des médicaments phlébotropes éthiques, qui sont eux délivrés en pharmacies.

Le volume des ventes et les indications des bas de compression dans le traitement de la MVC, comprenant l'achat d'au moins deux paires par an, autorisés soit par le régime de la sécurité sociale, soit par l'assurance privée (selon le pays), sur la base d'indications thérapeutiques précises [20], sont extrêmement difficiles à déterminer. Dans l'industrie pharmaceutique européenne, les résultats sont contrastés.

En France, par exemple, avec une population et un nombre de patients atteints de MVC similaires à ceux de l'Italie, on estime que le marché représente 7 millions de paires de bas par an.

En Allemagne, le nombre de paires de bas vendues à des fins curatives s'élève à 3,5 millions par an.

Toutefois, les critères de prescription diffèrent entre les deux pays.

En Allemagne, les bas sont prescrits gratuitement sous réserve de fournir une description précise de l'affection. **En France**, au contraire, on considère qu'il est plus facile de se faire prescrire des bas. Mais les patients portent-ils réellement ces bas ?

En Italie, il existe un marché pour les bas prescrits à des fins curatives et les données disponibles montrent qu'environ 500 000 à 600 000 paires de bas sont vendues pas an. Il est clair qu'une certaine confusion règne encore dans l'esprit de nombreux spécialistes autour de l'utilisation des bas à des fins curatives et préventives.

Principes du traitement conservateur

Le traitement conservateur de la MVC repose sur trois principes fondamentaux : i) les modifications du mode de vie et la correction des anomalies fonctionnelles par des méthodes physiques, ii) le traitement pharmacologique et iii) la compression médicale.

Modifications du mode de vie

Les modifications du mode de vie font partie des directives émises en 2010 par le ministère de la Santé italien, qui a mis en place en 2011 la « plateforme nationale sur l'alimentation, l'activité physique et le tabagisme », présidée par le ministère de la Santé, ainsi qu'un vaste programme de prévention dans l'ensemble du pays appelé « Préserver sa santé : faciliter les choix pour améliorer son état de santé ».

Le but était de limiter les principaux facteurs de risque des affections veineuses chroniques (ainsi que d'autres affections), à savoir le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les mauvaises habitudes alimentaires et le manque d'activité physique. Ces initiatives, qui sont considérées comme innovantes en Italie et qui reposent sur la responsabilité des patients et des représentants de la santé, font de l'avis médical un élément essentiel de la prévention précoce de la MVC.

Il existe différents traitements pour corriger les anomalies fonctionnelles par des méthodes physiques, dont l'efficacité prouvée a donné lieu à la recommandation de leur utilisation généralisée.

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

C'est le cas de l'hydrothérapie, une pratique ancienne, qui a été confirmée, depuis les principes de Kneipp jusqu'à la balnéothérapie moderne, par des études randomisées ainsi que par des phlébologues [16, 21].

C'est aussi le cas du massage veino-lymphatique [22], des programmes de traitement sur table basculante et de la kinésithérapie pour les stades plus avancés dans la classification CEAP [16, 23, 24, 25], ainsi que de la correction posturale à l'aide d'un dispositif de soutien de la voûte plantaire [26, 27].

Traitement pharmacologique

Cibles thérapeutiques potentielles en fonction de l'étiologie

Le traitement pharmacologique moderne de la MVC devrait désormais cibler de manière spécifique la cause principale de la maladie.

La MVC primaire est la conséquence d'une augmentation soutenue de la pression veineuse, causée dans la plupart des cas par un reflux du sang à travers les valvules veineuses déficientes, et parfois par une obstruction et un reflux primaires non post-thrombotiques [28]**.**

L'hypertension veineuse joue un rôle central dans les altérations des veines superficielles (moins fréquemment des veines profondes), des capillaires et, à terme, de la peau [29]. Les études histologiques et ultrastructurales des varices ont révélé des modifications de la paroi veineuse, qui se traduisent par une alternance de segments hypertrophiques et hypotrophiques.

Une hyperplasie intimale, caractérisée par une augmentation de la teneur en collagène et une prolifération anormale des cellules musculaires lisses (CML), est observée dans les zones hypertrophiques, tandis que les zones hypotrophiques présentent un nombre inférieur de CML et une matrice extracellulaire réduite en raison de la dégradation de la matrice par les enzymes protéolytiques, dont les métalloprotéases matricielles (MMP) [29, 30, 31].

Le remodelage de la paroi veineuse résulte probablement d'une synergie complexe entre de nombreux facteurs, notamment les modifications liées aux MMP et aux inhibiteurs tissulaires des métalloprotéases (TIMP) ainsi que les concentrations élevées en catéchine et en facteurs de croissance, qui, ensemble, favorisent la dégradation de la matrice extracellulaire [30, 31].

Un nombre croissant de données probantes recueillies au cours de ces dernières années a montré que les neutrophiles et les mastocytes, ainsi que leurs interactions avec l'endothélium veineux, jouaient un rôle important dans l'induction d'une réponse inflammatoire spécifique entraînant un dysfonctionnement veineux [29]. Les modifications de la paroi veineuse découlant des processus inflammatoires contribuent à la dilatation des veines des membres inférieurs, en raison d'une perte de tonicité de la paroi veineuse. Le rôle de la microcirculation dans ce processus pathologique ne doit pas être négligé.

L'interaction des leucocytes avec l'endothélium constitue la première phase du processus inflammatoire entraînant le processus de remodelage de la paroi et des valvules veineuses. Ce processus se caractérise par l'expression des molécules d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1 à la surface des cellules endothéliales, ainsi que par le chimiotactisme des monocytes.

Lors du processus d'adhésion, les leucocytes roulent à la surface des cellules endothéliales avec l'intervention des sélectines P et E ainsi que des molécules VCAM-1 et ICAM-1. Puis, une liaison forte est établie entre les intégrines présentes à la surface des leucocytes, telles que VLA-4 et CD11b/CD18, et les molécules d'adhésion des cellules endothéliales, permettant ainsi aux leucocytes de pénétrer dans la couche sous-endothéliale [29].

La migration des leucocytes dans la paroi veineuse produit des métabolites et des radicaux libres toxiques, qui endommagent les valvules des veines et affaiblissent la paroi veineuse.

L'insuffisance valvulaire des veines superficielles et perforantes provoque une augmentation de la pression dans les veines et les veinules du tissu cutané et sous-cutané, ce qui entraîne des lésions au niveau des capillaires, de l'œdème, des modifications cutanées (pigmentation) et enfin, des ulcères veineux [7, 29]**.**

Pour finir, le rôle des modifications de la glycoprotéine qui confère à la surface endothéliale sa propriété anti-adhésive est essentiel [32].

La circulation lymphatique est également impliquée dans les stades plus avancés du processus pathologique.

Cibles potentielles des médicaments phlébotropes

L'objectif de cet article n'est pas d'apporter un nouveau point de vue sur les aspects étiopathogéniques de la MVC. Des articles de revue consacrés au sujet ont déjà examiné ces événements de façon approfondie [7, 29].

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

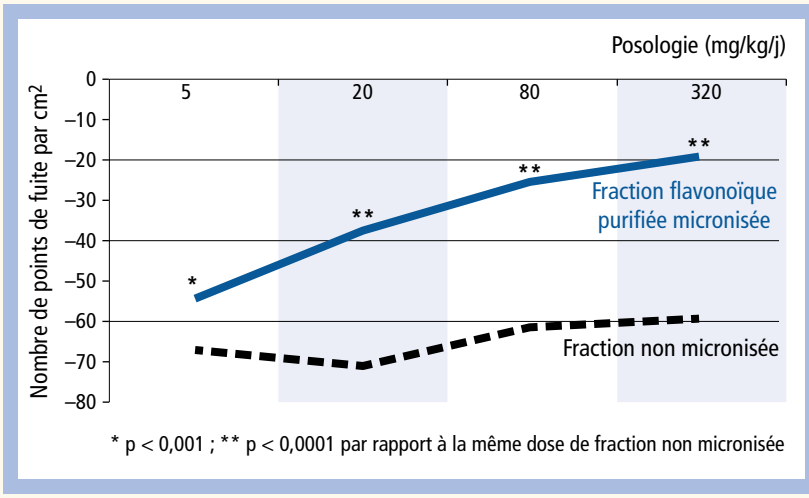

***FIGURE 3 :** Efficacité dose-dépendante de la fraction flavonoïque purifiée micronisée sur l'œdème par rapport à celle de la forme non micronisée (extraite de [34]).*

La recherche fondamentale, en revanche, peut avoir un impact direct sur le traitement pharmacologique de la MVC, qui, comme en témoignent les données épidémiologiques, concerne un grand nombre de sujets et devrait être résolument mis en œuvre avant toute intervention chirurgicale.

En effet, le traitement pharmacologique ne devrait pas être réservé aux patients (en particulier les personnes âgées) qui ne sont pas éligibles à la chirurgie veineuse ou au traitement endoveineux ou qui ne souhaitent pas en faire l'objet [33], mais devrait être envisagé dès les premiers stades de la maladie, c'est-à-dire dès la classe Cos.

Les médicaments phlébotropes se sont avérés avoir les propriétés suivantes. Ils :
– augmentent la tonicité de la paroi veineuse ;
– limitent la stase au niveau de la microcirculation ;
– stimulent le drainage lymphatique ;
– réduisent l'hyperperméabilité capillaire ;
– limitent l'inflammation des parois et des valvules veineuses, ainsi que des capillaires.

Par conséquent, en agissant sur les nombreuses cibles responsables des symptômes et des signes de la MVC, les phlébotropes ont un effet bénéfique sur la MVC et peuvent prévenir son aggravation.

Les effets des médicaments phlébotropes sur ces paramètres physiologiques, en particulier sur la tonicité des parois veineuses, l'hémodynamique veineuse, la perméabilité capillaire et le drainage lymphatique peuvent être évalués dans un cadre expérimental ou clinique, de préférence avec des méthodes non invasives.

Des procédés technologiques avancés, comme la micronisation, ont permis d'augmenter l'efficacité de certains médicaments.

L'exemple le plus connu est celui de la fraction flavonoïque purifiée micronisée (FFPM), dont le mécanisme d'action complet peut être attribué à sa formulation spécifique, conjuguée à la micronisation des ses principes actifs. La FFPM est composée à 90 % de diosmine et à 10 % d'autres flavonoïdes (hespéridine, diosmétine, linarine et isorhoifoline).

Chacun des principes actifs agit en synergie avec la diosmine.

En outre, le procédé de micronisation, qui permet de réduire les particules de substance active à une taille inférieure à 2 µm, augmente l'absorption et l'efficacité dose-dépendante de la FFPM par rapport aux formes non micronisées, pour lesquelles une augmentation de la posologie ne correspond pas à une augmentation de l'efficacité **(Figure 3)** [34].

La majorité des essais expérimentaux et des essais cliniques contrôlés randomisés ayant été analysés dans le cadre de revues ont utilisé la FFPM [34, 35, 36, 37, 38], les rutosides [35, 39, 40, 41], l'escine, les anthocyanosides et le dobésilate de calcium (synthétique) [5, 35].

Il a été démontré que la plupart des phlébotropes augmentaient la tonicité des parois veineuses grâce à un mécanisme lié à la voie de la noradrénaline. La FFPM prolonge l'activité noradrénergique, permettant ainsi de diminuer le métabolisme de la noradrénaline et de prolonger les effets veinoconstricteurs.

Les hydroxyéthylrutosides agissent en bloquant l'inactivation de la noradrénaline, et les extraits d'escine et de ruscus exercent une action agoniste sur les récepteurs β1-adrénergiques [5, 35].

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

Un certain nombre d'essais pharmacologiques ont montré que les médicaments phlébotropes augmentaient la résistance capillaire et réduisaient la filtration capillaire, permettant ainsi de prévenir la fuite capillaire. Ces propriétés ont été démontrées pour la FFPM, les rutosides, l'escine, les extraits de ruscus, les proanthocyanidines et le dobésilate de calcium [5].

Les essais pharmacologiques portant sur les traitements oraux, notamment la coumarine et ses dérivés, les hydroxyéthylrutosides, le dobésilate de calcium, les extraits d'escine, les O-(bêta-hydroxyéthyl)-rutosides et la FFPM, ont révélé que ces médicaments pouvaient être utiles dans le traitement du lymphœdème car ils réduisent la perméabilité vasculaire et l'accumulation de protéines et de liquide extracellulaire, stimulent la contraction des vaisseaux lymphatiques et la circulation lymphatique, et réduisent la concentration en protéines et l'induration des tissus liée à la fibrose en stimulant la protéolyse.

De plus, la microlymphographie a permis de montrer que la FFPM entraînait une amélioration de la fonction lymphatique en stimulant le drainage lymphatique et en augmentant le nombre de vaisseaux lymphatiques [5].

Concernant l'inflammation des valvules et des parois veineuses, le traitement par FFPM a permis d'atténuer de façon significative la diminution de la hauteur des valvules dans les veines comprimées, et le flux sanguin rétrograde à 3 semaines avait nettement diminué avec la FFPM par rapport aux résultats observés dans le groupe témoin.

La FFPM a montré une tendance à réduire l'infiltration des valvules par les granulocytes. En comparaison avec les résultats observés dans le groupe témoin, le traitement par FFPM a inhibé l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales (sélectines P et ICAM-1), a réduit l'infiltration des leucocytes et a diminué le phénomène d'apoptose au niveau des valvules de manière dose-dépendante.

Ces données semblent indiquer que, dans le modèle d'hypertension veineuse chez le rat, la FFPM atténue les modifications morphologiques des valvules et réduit les perturbations hémodynamiques qui surviennent par la suite. Une diminution concomitante de l'inflammation des valvules médiée par les leucocytes a été observée.

Dans une étude précédente, il a été démontré que la FFPM diminuait l'expression des molécules d'adhésion des cellules endothéliales et des leucocytes (ICAM-1, VCAM, CD11b, CD62L).

Aucun des autres médicaments disponibles n'a montré une capacité à atténuer les interactions leucocytes-endothélium *in vivo* [5, 29, 42, 43].

Indications des médicaments phlébotropes

Des essais cliniques bien menés, avec des critères d'inclusion clairs et des critères de jugement évaluables, et respectant les exigences éthiques requises, constituent le meilleur instrument pour évaluer les effets cliniques des médicaments phlébotropes.

Tous les essais cliniques devraient être randomisés, si possible en double aveugle, et avoir une puissance statistique suffisante pour fournir une réponse à une question bien définie.

Il est aujourd'hui plus simple de mener de tels essais, grâce à l'introduction de la classification CEAP qui offre un cadre permettant d'améliorer la description des patients et de rapporter la réponse au traitement.

Du point de vue de la recherche clinique, rappelons que les médicaments phlébotropes (produits d'origine naturelle, semi-naturelle ou synthétique) appartiennent en grande majorité à la famille des bioflavonoïdes. Certains (comme la FFPM) contiennent une combinaison de substances actives afin d'offrir une plus grande efficacité et permettent d'obtenir de meilleurs résultats en termes d'amélioration des symptômes et des signes cliniques qu'avec les autres phlébotropes.

Les médicaments phlébotropes peuvent être administrés pour réduire les symptômes (sensation de lourdeur, douleur, paresthésie, sensation de chaleur et de brûlure, crampes nocturnes, prurit) à tous les stades de la MVC, avec des données probantes de qualité variable.

Il a été démontré que la FFPM exerçait son action à tous les stades de la MVC et était significativement plus efficace que la diosmine non micronisée pour réduire les principaux symptômes et signes de la MVC.

En outre, l'efficacité clinique de la FFPM sur le principal signe et symptôme cible de la MVC, c'est-à-dire l'œdème, a été mise en évidence dans une étude menée chez des patients présentant un œdème des membres inférieurs. En seulement 6 semaines, la FFPM a réduit la quantité de liquide présent dans les membres inférieurs d'environ un litre **(Figure 4)** [44].

Pour finir, chez les patients présentant des ulcères veineux, la FFPM réduit le temps de cicatrisation et augmente le nombre d'ulcères cicatrisés.

En outre, une autre série d'études a abouti aux mêmes conclusions, en utilisant du sulodexide dans les stades avancés de la MVC, en particulier dans le traitement du syndrome post-thrombotique.

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

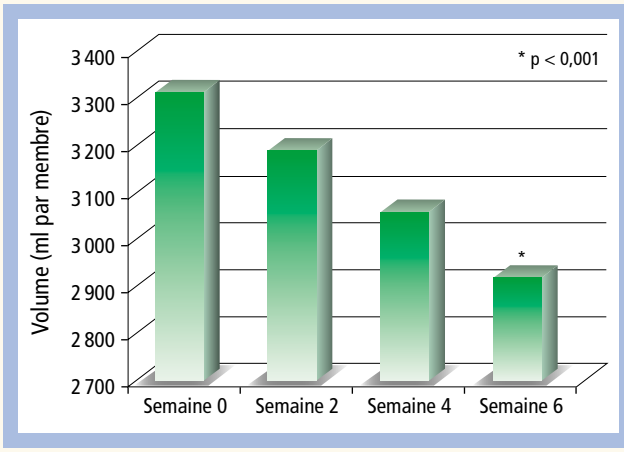

FIGURE 4 : Efficacité des substances actives présentes dans la fraction flavonoïque purifiée micronisée sur l'œdème au cours du temps (extraite de [44]).

En démontrant l'utilité du traitement chez les patients présentant des ulcères veineux, les dernières lignes directrices nord-américaines ont souligné l'efficacité de la FFPM et du sulodexide et recommandé leur utilisation [45].

Outre l'évaluation clinique des effets bénéfiques des médicaments, la communauté scientifique a accordé ces dernières années, une attention croissante à la détermination de la qualité de vie (QdV) des patients, en raison notamment de la question soulevée au sujet du bénéfice direct du traitement médical pour les patients.

L'utilisation du questionnaire à 20 items CIVIQ-20 (ChronIc Venous dIsease Questionnaire) au cours de l'étude RELIEF (Reflux assEssment and quaLity of lIfe improvEment with micronized Flavonoids) a confirmé que la FFPM atténuait les symptômes veineux (douleur, sensation de gonflement, crampes) et réduisait l'œdème en présence et/ou en l'absence de reflux veineux [46].

Le questionnaire CIVIQ-20 est utilisé pour évaluer l'effet bénéfique de divers traitements [47].

De récentes révisions systématiques ont mis en évidence le manque d'études de « qualité » pour de nombreux médicaments phlébotropes.

Un groupe d'experts, réuni lors de la 13e conférence de l'*European Society for Clinical Hemorheology* (Sienne, 2005), a identifié seulement 83 études qui méritaient d'être examinées de façon plus approfondie [48]. Un constat similaire ressort des récentes revues Cochrane sur les extraits de graines de marronnier d'Inde [49], et sur les médicaments phlébotropes dans leur ensemble [50].

Dans la première revue, seuls 17 des 44 essais identifiés ont été analysés, tandis que dans la deuxième, 110 essais randomisés ont été identifiés, mais seulement 44 ont été retenus.

Sur la base de ces revues, des résultats significatifs et homogènes ont été constatés pour la plupart des médicaments phlébotropes concernant la réduction de l'œdème, la diminution des sensations d'impatiences et l'amélioration des troubles trophiques.

Certains phlébotropes sont plus efficaces que d'autres pour soulager les troubles veineux.

Compte-tenu des données probantes disponibles, seules la FFPM et l'oxérutine ont obtenu une recommandation de grade élevé (grade A) pour le traitement des symptômes et de l'œdème [48]**, et seuls la FFPM et le sulodexide ont été recommandés pour traiter les patients présentant des ulcères veineux** [35].

Compléments alimentaires

Il convient de mentionner l'utilisation croissante des compléments alimentaires par les patients atteints de maladie veineuse, déjà décrite plus haut comme un phénomène « commercial ».

La plupart de ces « compléments alimentaires » sont des médicaments présentés comme ayant des propriétés curatives ou préventives chez l'homme ou l'animal, des **médicaments à base de plantes** commercialisés en tant qu'aliment, complément alimentaire, médicament, ou produit cosmétique [45], ou des **compléments alimentaires**, définis comme des produits physiologiques et adjuvants « non curatifs ».

De nombreux doutes subsistent quant à l'efficacité réelle de ces traitements, pour lesquels les données cliniques sont rares ou anecdotiques en l'absence d'essais cliniques randomisés. À l'exception des médicaments actuellement disponibles, il n'existe aucune donnée probante clinique sur l'efficacité pharmacologique d'aucun autre médicament à base de plantes, ou médicament phytothérapeutique, présent sur le marché dans le traitement de la MVC.

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

Compression médicale

La compression médicale est considérée comme le traitement de base de la MVC des membres inférieurs dans différentes classes de la CEAP en raison de ses effets sur l'hémodynamique veineuse, la pression hydrostatique dans les grosses veines superficielles et profondes, la microcirculation, la coagulation et la fibrinolyse, et enfin, la réduction de l'œdème.

La compression des veines consiste à appliquer des bandes ou des long bandages sur des périodes à moyen ou à court terme ; des bas élastiques de forme et de taille diverses peuvent être utilisés dans divers cas en fonction des exigences thérapeutiques, avec une certaine préférence pour les bandages dans le traitement des cas aigus, et les bas dans les cas chroniques.

Dans l'Union européenne, la quantification des niveaux de compression dépend des normes nationales car aucune norme de référence communautaire n'a, à ce jour, été adoptée.

Des lignes directrices nationales et internationales sont disponibles concernant la prescription et l'utilisation adéquates de la compression médicale [51, 52, 53, 54].

Discussion

Compte tenu de la prévalence et de la propagation actuelle de la MVC, ainsi que de ses effets sur la qualité de vie [55], il convient de prendre des mesures cruciales, alors que l'attention accordée à la MVC en Italie a diminué au cours de ces dernières années. **En effet, une analyse médico-scientifique de la MVC doit prendre en compte les aspects économique, éthique et intersociétal ainsi que l'impact global de la maladie.**

D'un point de vue économique, comme nous l'avons mentionné précédemment, avec le déremboursement des médicaments utilisés dans le traitement de la MVC et des bas de compression élastiques (comme cela a été le cas en Italie), ainsi que l'augmentation des taxes sur ces produits, il est devenu plus difficile pour les médecins traitants et les angiologues de prescrire un traitement conservateur pour la prévention de cette maladie.

Dans le même temps, les autorités de santé nationales et régionales prêtent peu d'attention à l'utilisation croissante de compléments alimentaires inadaptés dans le cadre de cette maladie. Le désengagement économique du gouvernement et les conséquences juridiques de la prescription de substances non curatives restent en grande partie ignorés.

De plus, une attention insuffisante est accordée à l'importance inappropriée donnée actuellement à la chirurgie, qui est discutable compte tenu de la situation de crise économique actuelle.

L'importance croissante donnée à la chirurgie est contrôlée par la baisse irrationnelle du barème d'honoraires dans les groupes homogènes de diagnostic (DRG) et l'imposition d'indications chirurgicales inappropriées (des hospitalisations ordinaires à la chirurgie d'un jour, ou à la chirurgie ambulatoire pour les varices).

En outre, la chirurgie elle-même est aujourd'hui à l'origine d'un « déclin » de l'intérêt porté à la phlébologie, en raison d'une **controverse sans fondement** autour de l'utilisation de différentes techniques et stratégies chirurgicales, par exemple stripping *versus* méthode CHIVA (traitement ambulatoire et hémodynamique de la maladie veineuse), stripping versus traitements endovasculaires, laser endoveineux versus sclérothérapie à la mousse, etc.

Cette controverse, parfois extérieure à la discussion de la méthodologie scientifique (comparant les résultats présentés aux congrès et dans les revues scientifiques spécialisées), est diffusée de façon inappropriée (presse, télévision, internet), **créant ainsi de la perplexité et de la confusion** au sein même de ces médias et des autorités gouvernementales, ainsi que de la **confusion et de l'anxiété chez les patients et les médecins traitants**.

Par ailleurs, parmi les critiques actuelles, nous ne devons pas négliger la sous-évaluation de la MVC ainsi que la fragmentation actuelle créée par le trop grand nombre de sociétés scientifiques et de « groupes » actifs dans le domaine de la phlébologie.

Conclusions

Les médecins traitants ainsi que les angiologues et les autres domaines médicaux concernés par la MVC, notamment la gynécologie-obstétrique, l'orthopédie, etc. doivent être sensibilisés au traitement médical de la MVC.

Le traitement de la MVC implique des modifications du mode de vie et ce, pour toutes les classes cliniques de la classification CEAP.

La médecine factuelle (essais cliniques randomisés, revues et méta-analyses) soutient cet intérêt pour le traitement médical, en mettant en évidence l'efficacité du traitement pharmacologique par les phlébotropes, associé à une utilisation plus adaptée des bas de compression certifiés, dans le traitement de la MVC.

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

Parmi tous les médicaments, la FFPM est le seul agent phlébotrope disponible sous forme micronisée dont le mécanisme d'action complet est bien connu.

Ce médicament et quelques autres ont montré une efficacité dans la réduction des symptômes (comme la douleur) et des signes (comme l'œdème), permettant ainsi d'améliorer considérablement la qualité de vie des patients.

Les recommandations des lignes directrices nationales et internationales proposent, par conséquent, d'élargir la stratégie thérapeutique de la MVC dans ce sens.

Références

1. Eklof B., Perrin M., Delis K.T., et al. Updated terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. J. Vasc. Surg. 2009 ; 49 : 498-501.
2. The management of chronic venous disorders of the leg: An evidence-based report of an international task force. Phlebology 1999 ; 14(suppl 1) : 1-126.
3. Porter J.M., Moneta G.L. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic venous Disease. J. Vasc. Surg. 1995 ; 21 : 635-45.
4. Eklof B., Rutherford R.B., Bergan JJ., et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J. Vasc. Surg. 2004 ; 40 : 1248-52.
5. Nicolaides A., Allegra C., Bergan J., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Int. Angiol. 2008 ; 27 : 1-59.
6. Coleridge Smith P.D. Drug treatment of varicose veins, venous oedema, and ulcers. In: Gloviczki P, editor. Handbook of venous disorders: guidelines of the American venous Forum. 3rd ed. London, UK: Hodder Arnold; 2009 : 359-65.
7. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. Circulation 2005 ; 111 : 2398-409.
8. Rabe E., Guex J.J., Puskas A., et al. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult program. Int. Angiol. 2012 ; 31 : 105-15.
9. Rabe E., Pannier-Fischer F., et al. Bonner Venenstudie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie. Phlebologie 2003 ; 32 : 1-14.
10. Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency (CVI) in men and women in Poland: multicenter cross-sectional study in 40 095 patients. Phlebology 2003 ; 18 : 110-22.
11. Chiesa R., Marone E.M., Limoni C., et al. Chronic venous insufficiency in Italy: the 24-cities cohort study. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2005 ; 30 : 422-9.
12. Zahariev T., Anastassov V., Girov K., et al. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. Int. Angiol. 2009 ; 28 : 303-10.
13. McLafferty R.B., Passman M.A., Caprini J.A., et al. Increasing awareness about venous disease: The American Venous Forum expands the National Venous Screening Program. J. Vasc. Surg. 2008 ; 48(2) : 394-9.
14. Marone E.M., Volontè M., Limoni C., et al. Therapeutic options and patterns of prescription in chronic venous disorders: Results of a 3-year survey in Italy. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009 ; 38 : 511-7.
15. Agus G.B., Mondani P., Ferrari P., et al. New epidemiology. The impact of CEAP classification and style of life on chronic venous insufficiency. Acta Phlebol. 2000 ; 1 : 7-15.
16. Agus G.B., Allegra C., Arpaia G., et al. Linee guida diagnostico-terapeutiche delle malattie delle vene e dei linfatici. Acta Phlebol. 2000 ; 1(suppl. 1) : 1-55. Revised version: Acta Phlebol. 2003 ; 4 : 1-52. Revised English version: Int. Angiol. 2005 ; 24 : 107-68.
17. Allegra C. Chronic venous insufficiency: the effects of health-care reforms on the cost of treatment and hospitalization. An Italian perspective. Curr. Med. Res. Opinions 2003 ; 19 : 761-9.
18. Garde C. Les phlébotoniques en question. Phlébologie 2003 ; 56 : 101-2.
19. WHO. Preventing chronic diseases: a vital investment. WHO global report. Geneva. World Health Organization. 2005.
20. Korn P., Patel S.T., Heller J.A., et al. Why insurers should reimburse for compression stockings in patients with chronic venous stasis. J. Vasc. Surg. 2002 ; 35 : 950-7.
21. Ernst E., Saradeth T., Resch K.L. Hydrotherapy for varicose veins: a randomized, controlled trial. Paris, France: John Libbey Eurotext; 2003 : 944-6.
22. Garde C. Le drainage veineux manuel. Phlébologie 1992 : 948-51.
23. Abu-Own A., Scurr J.H., Coleridge Smith P.D. Effect of leg elevation on the skin microcirculation in chronic venous insufficiency. J. Vasc. Surg. 1994 ; 20 : 705.
24. Ohgi S., Tanaka K., Maeda T., et al. Comparison of three exercises for evaluation of the calf muscle pump. Phlebology 1995 ; 10 : 23-7.
25. Padberg F.T., Johnston M.V., Sisto S.A. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: A randomized trial. J. Vasc. Surg. 2004 ; 39 : 79-87.

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

26. Peresa M., Krajcar J. Troubles de la statique du pied et insuffisance veineuse chronique. Phlébologie 1987 ; 40 : 1029-37.
27. Brizzio O.E., Bacci P.A., Pierguidi P. Il ruolo del plantare flebo logico. Int. Angiol. 1997 ; 16(suppl. 1) : 38.
28. Raju S., Neglen P. High prevalence of nonthrombotic iliac vein lesions in chronic venous disease: a permissive role in pathogenicity. J. Vasc. Surg. 2006 ; 44 : 136-44.
29. Bergan J.J., Schmid-Schönbein G.N., Coleridge Smith P., et al. Chronic venous disease. N. Engl. J. Med. 2006 ; 355 : 488-98.
30. Lim C.S., Davies A.H. Pathogenesis of primary varicose veins. Br. J. Surg. 2009 ; 96 : 1231-42.
31. Lim C.S., Shaloub J., Gohel M.S., et al. Matrix metalloproteinases in vascular disease. A potential therapeutic target? Curr. Vasc. Pharmacol. 2010 ; 8 : 75-85.
32. Simionescu M., Simionescu N. Functions of the endothelial cell surface. Ann. Rev. Physiol. 1986 ; 48 : 279-93.
33. Gohel M.S., Davies A.H. Pharmacological treatment in patients with C4, C5 and C6 venous disease. Phlebology 2010 ; 25(suppl 1) : 35-41.
34. Cyrino F.Z., Lerond L., Bouskela E. Micronization enhanced the protective effect of Purified Flavonoid Fraction against post-ischemic microvascular injury in hamster cheek pouch. Clin. Experim. Pharmacol. Physiol. 2004 ; 31 : 159-62.
35. Perrin M., Ramelet A.A. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2011 ; 41 : 117-25.
36. Domínguez C., Brautigam I., González E., et al. Therapic effects of hidrosmin on chronic venous insufficiency of the lower limbs. Curr. Med. Res. Opin. 1992 ; 12 : 623-30.
37. Gilly R., Pillion G., Frileux C. Evaluation of a new veno active micronized Flavonoid-Fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb: a doubleblind, placebocontrolled study. Phlebology 1994 ; 9 : 67-70.
38. Ramelet A.A. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency. Angiology 2001 ; 52(suppl 1) : S49-S56.
39. Poynard T., Valterio C. Meta-analysis of hydroxyethylrutosides in the treatment of chronic venous insufficiency. Vasa 1994 ; 23 : 244-50.
40. Vin F., Chabanel A., Taccoen, et al. Double blind trial of the efficacity of troxerutin in chronic venous insufficiency. Phlebology 1994 ; 9 : 71-6.
41. Petruzzellis V., Troccoli T., Candiani C., et al. Oxerutins: efficacy in chronic venous insifficiency. A double-blind, randomized, controlled study. Angiology 2002 ; 53 : 257-63.
42. Nicolaides A.N. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. Angiology 2005 ; 56(suppl 1) : 11-9.
43. Bergan J.J., Pascarella L., Schmid-Schönbein G. Pathogenesis of primary chronic venous disease: insights from animal models of venous hypertension. J. Vasc. Surg. 2008 ; 47 : 183-92.
44. Blume J., Langenbahn H., de Champvallins M. Quantification of edema using the volometer technique: therapeutic aplication of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. Phlebology 1992 ; suppl 2 : 37-40.
45. Kearon C., Kahn S.R., Agnelli G.C., et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. 8th ed. Chest 2008 ; 133 : 454-545.
46. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF Study. Angiology 2002 ; 53 : 245-56.
47. Launois R., Mansilha A., Jantet G. International psychometric validation of the chronic venous disease quality of life questionnaire CIVIQ-20. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2010 ; 40 : 783-9.
48. Ramelet A.A., Boisseau M.R., Allegra C., et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: Current medical position, prospective views and final resolution. Clin. Hemorheol. Microcirc. 2005 ; 33 : 309-19.
49. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency (Review). Cochrane Library. 2007 ; Issue 2.
50. Martinez M.J., Bonfill X., Moreno R.M., et al. Phlebotonics for venous insufficiency (Review). Cochrane Library. 2007 ; Issue 2.
51. Agus G.B., Allegra C., Arpaia G., et al. Guidelines on compression therapy. Acta Phleb. 2001 ; 2(suppl 1) : 3-24.
52. Partsch H. Evidence based compression therapy. Vasa 2003 ; 32(S63) : 3-39.
53. Cornu-Thénard A., Benigni J.P., Uhl J.F., et al. Recommandations de la Société Française de Phlébologie sur l'utilisation quotidienne de la thérapeutique compressive. Phlébologie 2006 ; 59 : 237-44.
54. Mariani F. Consensus conference on compression therapy. Torino: Minerva Medica. 2009.
55. Andreozzi G.M., Cordova R., Scomparin M.A., et al. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. Int. Angiol. 2005 ; 24 : 272-7.