

JAMBES LOURDES ET MICROANGIOPATHIE DE STASE

Approches préventives et thérapeutiques

F. HENRY (1), P. PAQUET (2), C. PIÉRARD-FRANCHIMONT (3), G.E. PIÉRARD (4)

RÉSUMÉ : L'insuffisance veineuse des membres inférieurs est une pathologie fréquente et insidieuse qui, par la cascade de ses conséquences, entraîne une microangiopathie cutanée avec ischémie relative. L'ulcère chronique de jambe en est l'issue tardive avec son cortège d'aspects médicaux et socio-économiques. La pathogénie des lésions cutanées est en relation directe avec l'hémorrhéologie et l'adhésion des leucocytes intracapillaires. La contention élastique et quelques médicaments veinotropes exercent des effets préventifs sur le développement des ulcères de jambes. Elles ont aussi une action thérapeutique sur le symptôme de jambe lourde.

Dans la population féminine, la prévalence de l'insuffisance veineuse au niveau des jambes est relativement élevée (1). Les premières conséquences symptomatiques combinent des lourdeurs de jambe, des paresthésies et des sympathalgies veineuses. Des varicosités et un oedème intermittent vespéral complètent le tableau. En l'absence de mesures préventives, les varices deviennent apparentes et l'aspect polymorphe de l'angiodermatite de stase se développe. Après quelques années d'évolution, l'ensemble peut se compliquer d'un ulcère veineux. L'impact socio-économique devient alors important et la qualité de vie en est affectée durablement (2).

INSUFFISANCE VEINEUSE

Des facteurs dits constitutionnels, souvent héréditaires, de nature encore indéterminée permettent une distension anormale des veines sous l'effet de la pression hydrostatique intravasculaire. Cette caractéristique est révélée par divers éléments favorisants tels qu'une surcharge pondérale, le cycle ovarien et une grossesse. La distension anormale des veines entraîne un manque de coaptation des valvules, ce qui provoque ou aggrave la stase et la pression veineuse en position orthostatique. Cette anomalie hémodynamique est parfois aggravée par une pathologie artérielle concomitante. Elle se complique de lésions endothéliales, de réactions inflammatoires et d'une augmentation de la viscosité sanguine. Tant l'intégrité de la paroi veineuse que les paramètres hémodynamiques et de l'hémo-

LEG HEAVINESS AND STASIS MICROANGIOPATHY. PREVENTIVE AND THERAPEUTIC MEASURES

SUMMARY : Venous insufficiency of the legs is a frequent and insidious disorder which, through its consequences' cascade, lead to some cutaneous microangiopathy with relative ischemia. Chronic leg ulcer is the late issue of the process accompanied by varied medical and socio-economic aspects. The pathogeny of the cutaneous lesions is directly related to alterations in hemorrheology and leukocyte adhesion inside capillaries. Elastic contention and some venotropic drugs exert preventive effects on the development of leg ulcers. They also bring some therapeutic improvement of the symptoms of leg heaviness.

KEYWORDS : *Microangiopathy - Microcirculation - Leg ulcer - Stasis dermatitis*

stase sont perturbés. Tous les facteurs de risque d'une thrombose veineuse sont ainsi réunis. Cette complication n'est pas exceptionnelle lorsque des éléments pathogènes intercurrents se manifestent (3). Les mieux connus sont l'estrogénothérapie, le post-partum, l'insuffisance cardiaque, l'alitement prolongé, l'obésité, divers cancers et le grand âge.

RETENTISSEMENT MICROCIRCULATOIRE DANS LA PEAU

En cas d'insuffisance veineuse, des désordres microcirculatoires s'installent relativement tôt au niveau de la peau. Toutes les fonctions de l'unité microcirculatoire sont affectées. La microangiopathie veinulaire se développe pour des raisons mécaniques et inflammatoires. L'hypertension veinulaire favorise les court-circuits artériolo-veinulaires par l'entremise des canaux préférentiels. Ceux-ci jouent physiologiquement un rôle de réserve de débit sanguin cutané en équilibre avec le flux capillaire. Ils influencent de la sorte les échanges métaboliques et liquidiens dans le derme. Dans l'insuffisance veineuse, les canaux préférentiels s'hyperplasient et prennent un aspect similaire à celui de veinules. La fermeture des sphincters précapillaires qui accompagne ce remaniement de l'unité microvasculaire conduit à une ischémie relative locale et à des perturbations de l'hémodynamique et de l'hémostase.

Les lésions endothéliales secondaires à ces troubles microcirculatoires vont de pair avec une activation des leucocytes et des plaquettes qui libèrent des facteurs chimiotactiques. Une boucle d'amplification ainsi créée perpétue la réaction

(1) Assistant de Recherche, (2) Chercheur qualifié, (3) Chargé de Cours Adjoint, Chef de Laboratoire, (4) Chargé de Cours, Chef de Service, CHU du Sart Tilman, Service de Dermatopathologie.

inflammatoire. Celle-ci est responsable d'un accroissement de la perméabilité vasculaire avec fuite plasmatisque, dépôts fibrinoïdes et formation d'un oedème. L'accumulation de protéines dans le milieu extravasculaire sature le système d'épuration lymphatique. L'insuffisance veino-lymphatique et l'hypoxie tissulaire sont ainsi établies. Elles se reconnaissent par la diminution du nombre des capillaires perfusés, par la désorganisation de leur réseau, par leur occlusion fonctionnelle, par un vol nutritionnel dans des canaux artériolo-veinulaires et par l'obstruction capillaire secondaire à la margination leucocytaire (3-6). Ces anomalies microcirculatoires se traduisent sur le plan clinique par l'angiodermatite de stase suivie de la lipodermatosclérose lorsque le remaniement conjonctif prédomine (4, 7, 8).

La participation des macrophages, des neutrophiles et des plaquettes est capitale dans l'établissement de la microangiopathie veineuse (4, 6, 8). Ces cellules sont soustraites en grand nombre de la circulation sanguine lors de leur passage dans une jambe variqueuse (4, 6). Elles s'accumulent alors dans la peau où elles peuvent exercer des effets indésirables. Le stimulus biologique initial induit l'expression de molécules d'adhérence sur les leucocytes (sélectines et intégrines) et les cellules endothéliales (sélectines et famille des immunoglobulines). L'adhérence des cellules sanguines à l'endothélium dépend de l'équilibre entre leur affinité de liaison et le gradient de pression de perfusion dans le vaisseau qui tend à les détacher. En cas d'adhésion et de margination des leucocytes sur la paroi vasculaire, leur activation peut induire des dommages tissulaires par l'intermédiaire de la libération d'oxygène réactif (radicaux libres) et de cytokines tels le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et l'interleukine 1 (8, 9).

PREMIERS SYMPTÔMES DE LA MICROANGIOPATHIE VEINULAIRE

L'insuffisance veineuse débutante et la microangiopathie veineuse se révèlent au patient par des troubles fonctionnels et subjectifs comportant des sensations de lourdeur de jambe, d'engourdissement et des paresthésies fugaces de type de prurit ou de fourmillements (3). Cette symptomatologie subit parfois des phases d'exacerbation saisonnière. Elle est favorisée par l'orthostatisme ou les stations assises prolongées. Elle est amplifiée par divers facteurs dont les mieux connus sont la prise de poids, la sédentarité, l'exposition à une source de chaleur, la

période pré-menstruelle, la prise de certains estro-progestatifs et la grossesse.

Ces signes fonctionnels sont vraisemblablement le témoin d'une maladie veineuse évolutive. Ils méritent des mesures préventives et thérapeutiques car ils peuvent s'avérer être handicapants dans la vie quotidienne.

PREMIERS SIGNES CUTANÉS DE LA MICROANGIOPATHIE VEINULAIRE

Les varicosités sont des phlébéctasies intra-dermiques qui deviennent visibles lorsque leur diamètre atteint 0,1 mm. Celles situées sur les cuisses sont en général asymptomatiques et ne suscitent qu'une plainte motivée par leur aspect. Lorsqu'elles siègent sur les jambes et les chevilles, une incontinence des veines saphènes et perforantes est vraisemblable.

L'insuffisance veineuse débutante se traduit fréquemment par un oedème vespéral intermittent, uni- ou bilatéral, sans caractère inflammatoire. Celui-ci débute dans la région rétro-malléolaire, progresse sur le dos du pied et gagne au fil du temps la jambe. Il résulte de l'accroissement de perméabilité capillaire au niveau de la microangiopathie. L'extravasation d'hématies donne naissance à la dermatite ocre, forme clinique d'installation de l'angiodermatite de stase qui peut se compliquer des signes de l'atrophie blanche (fig. 1), précurseurs d'ulcères de la région malléolaire (8).

L'eczéma variqueux est un terme impropre cachant l'ignorance d'un diagnostic précis. Cette dermatite peut être le reflet d'une capillarite faisant partie du tableau de la microangiopathie veineuse. Parfois, une dermatite immunologique de contact peut prendre un aspect clinique très voisin. Il s'agit alors le plus souvent d'une allergie à une préparation topique utilisée par le patient pour soulager ses plaintes. Bon nombre de formulations prétendues cicatri-

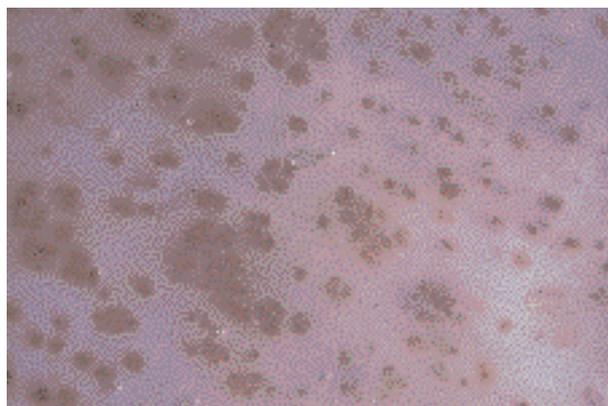


Fig. 1. Atrophie blanche vue par dermoscopie.

santes peuvent en être responsables. De même, l'allergie aux corticoïdes et aux antibiotiques topiques trouve son origine dans leur usage souvent inapproprié et chronique pour soulager l'angiodermatite de stase.

DE LA PRÉVENTION À LA THÉRAPEUTIQUE

A un stade précoce de la maladie veineuse et de sa microangiopathie cutanée, l'évolution peut être freinée par le contrôle ou l'éviction du facteur causal aggravant, par le respect de règles hygiéno-diététiques appropriées et par une contention élastique des membres inférieurs. La chirurgie est indiquée pour les veines variqueuses et les veines perforantes incontinentes.

Les varicosités peuvent être traitées par un laser vasculaire. Cet équipement émet une lumière dont la longueur d'onde est préférentiellement absorbée par l'hémoglobine. L'effet est donc relativement sélectif sur les vaisseaux sanguins du derme superficiel. Comme alternative au système laser, des sources de lumière pulsée intense sont également disponibles. Elles émettent une lumière polychromatique, non cohérente, dans le spectre de 500 à 1200 nm (Photoderm®). La longueur d'onde souhaitée pour le traitement peut être obtenue par l'interposition de filtres. Avec ce type d'appareillage, il est en outre possible de moduler l'énergie délivrée, la durée de l'impulsion et de la fractionner de façon variable. Les effets secondaires sont de la sorte réduits.

Les médications dites veinotropes ou phlébotropes réellement actives sur la microangiopathie veineuse de la peau ne sont pas foison. Les expérimentations *in vitro* et les études sur modèles animaux suggèrent une certaine activité sur quelques fonctions biologiques ciblées. L'extrapolation à la pathologie humaine reste un exercice audacieux, car la complexité microanatomique et fonctionnelle de la maladie veineuse n'est jamais prise en compte dans les modèles expérimentaux. L'efficacité clinique d'un médicament veinotrope est d'autant plus difficile à établir que les symptômes subjectifs qu'il traite ne sont accessibles qu'à l'interrogatoire. Les échelles visuelles ou analogiques d'efficacité ont une reproductibilité et une fiabilité contestables. En fait, le nécessaire appel à la sensibilité propre du patient et à son jugement personnel ne leur confère pas une objectivité quantitative.

Malgré ces réserves, des études cliniques ont attribué aux citroflavonoïdes (Daflon®, Servier) une activité clinique intrinsèque ou adjuvante à la contention élastique (10-20). L'efficacité de l'aescine et des rutosides (Reparil®, Madaus;

Venoruton®, Zyma) est moins bien documentée. Les veinotropes et la contention élastique ont pour effet commun la mobilisation des leucocytes accumulés dans les tissus ischémiés (4, 21). Les flavonoïdes auraient en plus un effet freinateur sur la filtration capillaire, ce qui aboutit à une réduction de l'oedème vespéral. Un effet anti-inflammatoire par activation des systèmes cyclo-oxygénase et lipo-oxygénase leur a été attribué. Ils présentent enfin un effet biologique anti-radicaux libres.

La pratique clinique indique la bonne tolérance des flavonoïdes. Leurs effets biologiques ne transforment jamais une veine variqueuse en une veine saine, et une microangiopathie cutanée en une microvascularisation intacte. Il ne faut donc pas assimiler leurs effets biologiques à des propriétés curatives, mais ils pourraient exercer un effet freinateur sur l'évolution de la microangiopathie veineuse et de son cortège symptomatique.

D'autres approches thérapeutiques ont prouvé leur efficacité clinique, particulièrement sur la sévérité et les conséquences de l'atrophie blanche. Les anticoagulants (22, 23), des antagonistes du calcium (24, 25) et la pentoxifylline (Torental®, Aventis) (17-19, 25-27) ont ainsi trouvé une indication dans les troubles liés à la microangiopathie veineuse. La prise combinée de pentoxifylline et d'un antagoniste du calcium tel que la nifédipine (Adalat®, Bayer) ou l'amlodipine (Amlor®, Pfizer) serait plus efficace (25).

Certains cosmétiques (Aureven®, Auriga) peuvent apporter un soulagement transitoire des sensations désagréables au niveau des jambes en apportant une impression de fraîcheur à la peau.

CONCLUSIONS

Les jambes lourdes ne sont pas une plainte sans conséquences. Elles indiquent l'existence de troubles fonctionnels et micro-anatomiques des petits vaisseaux cutanés. Traiter ce symptôme, c'est aussi prévenir les conséquences potentielles à plus long terme et représentées par l'angiodermatite de stase, la lipodermatosclérose, l'atrophie blanche et l'ulcère de jambe.

RÉFÉRENCES

1. Baker Sr, Stacey MC, Jopp-McKay AG, et al.— Epidemiology of chronic venous ulcers. *Br J Surg*, 1991, **78**, 864-867.
2. Phillips T, Stanton B, Provan A, et al.— A study of the impact of leg ulcers on quality of life: financial, social and psychological implications. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **31**, 49-53.

3. Piérard GE.— Jambes lourdes, microangiopathie veineuse et acrodermatite de stase. *Rev Med Liège*, 1996, **51**, 510-513.
4. Scott HJ, McMullin GM, Coleridge Smith PD, et al.— A histological study into white blood cells and their association with lipodermatosclerosis and ulceration. *Br J Surg*, 1990, **78**, 210-211.
5. Luetolf D, Bull RH, Bates DO, et al.— Capillary underperfusion in chronic venous insufficiency: a cause of leg ulceration. *Br J Dermatol*, 1993, **128**, 249-254.
6. Dormandy JA.— Microcirculation in venous disorders: the role of the white blood cells. *Int J Microcirc*, 1995, **15**, suppl 1, 3-8.
7. Herouy Y, Nockowski P, Schopf E, Norgauer J.— Lipodermatosclerosis and the significance of proteolytic remodeling in the pathogenesis of venous ulceration. *Int J Molec Med*, 1999, **3**, 511-515.
8. Quatresooz P, Henry F, Paquet P, et al.— Deciphering the impaired cytokine cascades in chronic leg ulcers. *Int J Mol Med*, 2003, **11**, 411-418.
9. Whiston RJ, Hallett MB, Lane IF, et al.— Lower limb neutrophil oxygen radical production is increased in venous hypertension. *Phlebology*, 1993, **8**, 151-154.
10. Duhault J, Pillion G.— Mécanisme d'action de Daflon 500 mg sur le tonus veineux noradrénergique. *Arteres Veines*, 1992, **11**, 217-228.
11. Schultz-Ehrenburg U, Muller B.— Two multicentre clinical trials of two different dosages of O-(b-hydroxyethyl)-rutosides in the treatment of leg ulcers. *Phlebology*, 1993, **8**, suppl 1, 29-30.
12. Bouskela E, Donyo KA, Berbeuren TJ.— Effects of Daflon 500 mg on increased microvascular permeability. *Int J Microcirc*, 1994, **14**, suppl 1, 79.
13. Dereure O, Guillot B, Dandurand M, et al.— Troubles trophiques veineux: intérêt du Daflon 500[®]. *Scripta Phlebol*, 1994, **2**, 64-65.
14. McHale NG, Hollywood MA.— Control of lymphatic pumping : interest of Daflon 500 mg. *Phlebology*, 1994, **9**, suppl 1, 23-25.
15. Bollinger A, Herrig I, Fischer M, et al.— Intravital capillaroscopy in patients with chronic venous insufficiency and lymphoedema: relevance to Daflon 500 mg. *Int J Microcirc*, 1995, **15**, suppl 1, 41-44.
16. Belcaro G, Cesarone MR, De Sanctis MT, et al.— Laser doppler and transcutaneous oxymetry: modern investigations to assess drug efficacy in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc*, 1995, **15**, suppl 1, 45-49.
17. Dereure O, Guilhou JJ, Marxin L.— Leg ulcer healing with Daflon 500 mg treatment. *Phlebology*, 1995, **10**, suppl 1, 1113-1115.
18. Guilhou JJ, Février F, Debure C, et al.— Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoid fraction on venous ulcer healing. A randomized, double-blind, controlled versus placebo trial. *Int J Microcirc*, 1997, **17**, suppl 1, 21-26.
19. Le Dévéhat C, Khodabandehlou T, Vimeux M, Kempf C.— Evaluation of haemorrhological and microcirculatory disturbances in chronic venous insufficiency : activity of Daflon 500 mg. *Int J Microcirc*, 1997, **17**, suppl 1, 27-33.
20. Gliniski W, Chodynicka B, Roszkiewicz J, et al.— The beneficial augmentative effect of micronised purified flavonoid fraction (MPFF) on the healing of leg ulcers : an open, multicentre, controlled, randomized study. *Phlebology*, 1999, **14**, 151-157.
21. Frisenecker B, Tsai AG, Allegra C, et al.— Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leucocyte adhesion in ischemia reperfusion injury: in vivo observations in the hamster skin fold. *Int J Microcirc*, 1994, **14**, 50-55.
22. Jetton RL, Lasarus CS.— Minidose heparin therapy for vasculitis of atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol*, 1983, **8**, 23-26.
23. Layton AM, Ibbotson SH, Davies JA, Goodfield MJD.— Randomised trial of oral aspirin for chronic venous leg ulcers. *Lancet*, 1994, **344**, 165-166.
24. Purcell SM, Hayes TJ.— Nifedipine treatment of idiopathic atrophie blanche. *J Am Acad Dermatol*, 1986, **14**, 851-854.
25. Nikolova K, Popov J, Obreshkova E.— Leg ulcerations due to livedo vasculitis: successful combined therapy with pentoxifylline and nifedipine. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 1995, **5**, 54-58.
26. Sams WM.— Levdo vasculitis. Therapy with pentoxifylline. *Arch Dermatol*, 1988, **124**, 684-687.
27. Samlaska CP, Winfield EA.— Pentoxifylline. *J Am Acad Dermatol*, 1994, **30**, 603-621.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. G.E. Piérard, Service de Dermatopathologie, CHU Sart Tilman, B-4000 Liège.