



Les télangiectasies symptomatiques : évaluation et traitement.

The symptomatic telangiectasies: evaluation and treatment.

Ferrara F.¹, Ferrara G.²

Résumé

L'objectif du travail est d'évaluer les résultats d'un traitement médical pour les patientes symptomatiques de classe C1.

90 patientes, appartenant à la classe C1, ont été soumises à micro-sclérothérapie à la mousse. Le collectif des patientes a été divisé en deux groupes (A et B), de nombre égal de cas.

Après trois mois, les seules patientes du groupe B ont été soumises à stimulation dermique (LIDS) avec des injections intradermiques de Mésoglicane (un mélange de glycosaminoglycane ou GAGs).

Les résultats du point de vue symptomatologique ont été évalués, en mesurant l'amélioration subjective, obtenue dans le groupe B, par rapport à celle obtenue dans le groupe A traité avec la seule sclérose.

Le test de Mann-Whitney a montré que l'amélioration de la symptomatologie, relevée dans le groupe B, est significativement supérieure à celle du groupe A.

Selon les travaux de la littérature, la maladie veineuse commence par la décompensation de petites veinules dermiques.

Selon nos précédentes publications, les transformations physico-chimiques conjonctivales de la matrice extracellulaire (MEC) du tissu adventitial peuvent être considérées le pivot du remodelage variqueux, de la paroi veineuse.

Cette dégénération est caractérisée par la sécrétion de médiateurs algiques qui peuvent être considérés comme responsables de la symptomatologie des patientes de classe C1.

Les injections de Mésoglycane, en augmentant la concentration tissulaire de GAGs, améliorent la stabilité physico-chimique de la MEC.

Summary

The aim of this work is to analyse the conditions, which determine the symptomatology in the class C1.

90 cases, with symptomatic telangiectasias, treated with the microsclerotherapy (polidocanol foam 0,25%), have been divided into two equal groups A and B.

After 3 months only the patients of Group B were treated with LIDS therapy (Local Intra-Dermal Stimulation), using multiple intradermal injections of Glycosaminoglycans (GAGs) mixture.

The test of Mann-Whitney showed that this combined treatment (LIDS+sclerotherapy) to provide better symptomatological results than sclerotherapy only (group A).

Many publications of the literature have shown that the mediators of inflammation are responsible of the venous wall remodelling, and the strong relationship between the symptoms and these mediators; on the other hand some papers show that the venous disease begins through decompensation of small dermal reticular veins.

In our preceding publications, we have shown that Sclerotherapy combined with the administration of GAGs proved significantly effective in the treatment of recurrent telangiectasias, indicating that the proteoglycans modulate fibroblast inflammatory and proliferative response.

In conclusion GAGs administration, reducing the venous wall remodelling, improves the symptomatology of patients in C1 class. Therefore the presence of symptoms in telangiectasias disease is a clinical expression of varicose remodelling of veins.

Keywords: venous wall remodelling, telangiectasias, glycosaminoglycans.

1. F. Ferrara, Studio Flebologico, Ferrara, 80011 Acerra (Na) I v. Kuliscioff 33. Tél. : 081/5207231
E-mail : fferr@tiscali.it
2. G. Ferrara, Farmacia Ferrara, 82015 Durazzano (Bn) I v. S. Alfonso 15. Tél. : 0823 955396
E-mail : farmacia.ferrara@tiscali.it

❖ L'objectif de ce traitement adjuvant est de réduire la symptomatologie d'un côté, mais de l'autre de résister à l'évolution vers la MVC et d'éviter les récurrences télangiectasiques.

Mots-clés : remodelage variqueux, télangiectasies, glycosaminoglycanes.

Objectif

Plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la genèse des symptômes de la maladie veineuse chronique et en particulier l'absence d'une étroite relation entre sa sévérité et le symptôme le plus fréquent : la douleur [1].

L'objectif du travail est d'évaluer les résultats d'un traitement médical pour les patientes appartenant à la Classe C1 CEAP, qui se plaignaient de symptomatologie veineuse fonctionnelle, et non seulement esthétique.

Matériel et méthode

Matériel

90 sujets, de sexe féminin, âgés de 20 à 65 ans (âge moyen 41 ans), appartenant à la classe C1, ont été sélectionnés par les critères suivants :

- IMC < 35 ;
- présence de douleur et/ou de symptomatologie typique de maladie veineuse chronique.

N'étaient pas admises les patientes :

- ayant une incontinence des veines profondes ou des axes saphéniens ;
- diabétiques ;
- enceintes, ou étant sous thérapie hormonale depuis moins de 6 mois ;
- psychiatriques ;
- ayant des troubles de la coagulation ou étant sous anticoagulants ;
- ayant une néoplasie ou une maladie grave évolutive.

Toutes les patientes ont été soumises :

- A une microscélérothérapie à la mousse :
 - Polidocanol 0,25 %, parfois 0,5 %, obtenue selon la méthode de Monfreux ;
- Avec une compression concentrique :
 - bandage amovible à allongement court de 35 % pendant 1 journée ;
 - un bas de compression de classe II ou III est porté ensuite pendant 30 jours.

Méthode

Afin d'évaluer l'efficacité esthétique de la sclérose

Ont été utilisés des paramètres photographiques, quantifiés par le logiciel Adobe Photoshop®, sur une échelle analogique visuelle de 0 à 10, en tenant compte que la note 0 correspondait à la lésion initiale, l'état le plus grave observable, et 10 à l'absence de lésion.

La différence entre la valeur du score basal et celle du score après traitement était considérée comme le **score visuel d'efficacité (SVE)** [2].

Le collectif des patientes a été divisé en deux groupes (A et B), de nombre égal de cas (45) de telle manière que le SVE moyen de chaque groupe résultait très proche de la valeur de 6/10, considérée comme résultat satisfaisant du point de vue objectif et esthétique.

Après trois mois, les seules patientes du groupe B ont été traitées par régénération conjonctivale avec la technique LIDS : dans le but de traiter les télangiectasies résiduelles isolées avec un diamètre $\leq 0,2$ mm et sans reflux, ayant une paroi mince et précaire, composée seulement par un endothélium entouré de rares péricytes.

Elles ont été classées comme télangiectasies de « type C ».

La technique LIDS, acronyme de Local Intra-Dermal Stimulation [2] consiste à injecter, juste dans le derme, des zones télangiectasiques de type C par une aiguille (27 G 0,4 x 4 mm) plusieurs micro-doses de 0,1 cc du mélange suivant :

- 2 cc de Mésoglicane (Prisma® 2 amp.) ;
- + 4 cc de sérum physiologique ;
- + éventuellement de la xylocaïne 1 % 1 cc.

Le nombre moyen de séances était de 10 : 2 par semaine pendant trois semaines, puis 1 par semaine pendant trois semaines et enfin 1 séance de rappel après 2 semaines : soit au total 2 mois de thérapie.

Nous avons continué avec une dose orale de Mésoglicane de 100 mg par jour, pendant 21 jours.

Notre précédent travail a montré que cette technique (LIDS + sclérose) améliore les résultats esthétiques, grâce à une atténuation visuelle des télangiectasies C obtenue par renforcement de la paroi veineuse avec réduction de leur calibre [2].

Les télangiectasies symptomatiques : évaluation et traitement.

	Question	Réponse suggestive pour douleur veineuse	Incidence en 90 cas
P	Provoquée par : Paliée par :	position debout surélévation du membre	50 % 60 %
Q	Qualité subjective : Quantité :	vague description (échelle numérique)	60 %
R	Région (siège) :	difficile localisation	45 %
S	Symptômes associés :	irritabilité, inconfort, impatience	15 %
T	Moment de survenue (moment du début) :	en fin de journée, période prémenstruelle	55 %

TABLEAU 1 : Questionnaire PQRST.

À gauche : les questions visant à obtenir un portrait le plus juste possible de la douleur ressentie.

À droite : les taux de réponses relevés dans le collectif des patientes.

Le résultat du point de vue symptomatologique

A été évalué en mesurant l'amélioration subjective obtenue dans le groupe B, soit après la sclérothérapie, soit après le traitement LIDS, par rapport à celle obtenue dans le groupe A, traité avec la seule sclérose.

Afin d'obtenir un portrait le plus fidèle possible de la symptomatologie strictement veineuse, a été utilisé la « méthode PQRST » [3] pour l'évaluation de la douleur (Tableau 1).

Entre autre ont été considérés comme significatifs les symptômes suivants : lourdeur, impatience et sensation de gonflement.

L'efficacité du traitement a été qualifiée par une échelle analogique de 0 à 4 (score symptomatique d'efficacité « SSE ») en tenant compte que l'absence d'amélioration correspondait à la note 0 et l'absence du symptôme à la note 4.

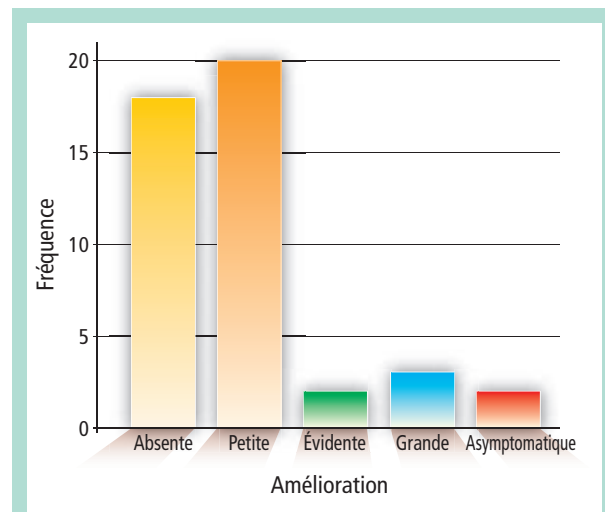


FIGURE 1 : Distribution des valeurs SSE parmi les patientes du groupe A.

Résultats

L'incidence des différents symptômes, avant l'inclusion dans l'étude, était représentée à raison de 60 % par la douleur, de 30 % par la lourdeur, ou sensation de gonflement, et de 25 % par l'impatience ou inconfort (15 % des cas présentaient plusieurs symptômes associés).

L'amélioration de la symptomatologie (score SSE) après la seule sclérose à été considérée, soit par les patientes que par les investigateurs, non satisfaisante dans les deux groupes.

La valeur SSE moyenne a été :

- dans le groupe A de 0,91 (médiane 1 ; SD 1 ; variance 1,1 ; skewness 1,4 ; kurtosis 1,9) (Figure 1) ;
- dans le groupe B de 0,93 (médiane 1 ; SD 1 ; variance 1,1 ; skewness 1 ; kurtosis 0,6) (Figure 2).

Après le traitement LIDS au contraire, dans le groupe B la symptomatologie est très améliorée avec une valeur SSE moyenne de 2,7 (médiane 3 ; SD 1,2 ; variance 1,6 ; skewness 0,6 ; kurtosis 0,7) (Figure 3).

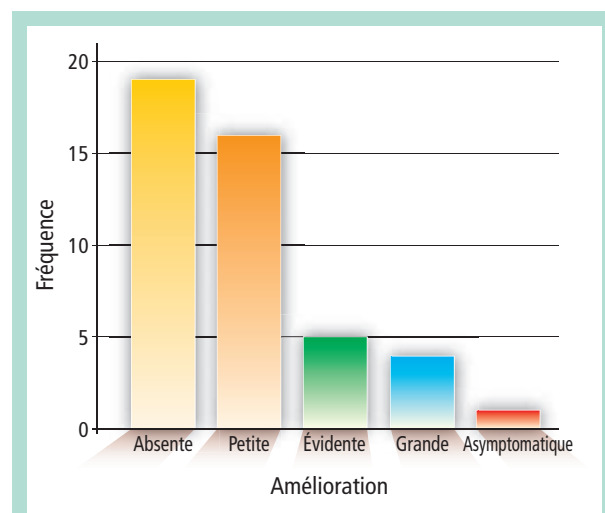


FIGURE 2 : Distribution des valeurs SSE parmi les patientes du groupe B, après la seule sclérothérapie.

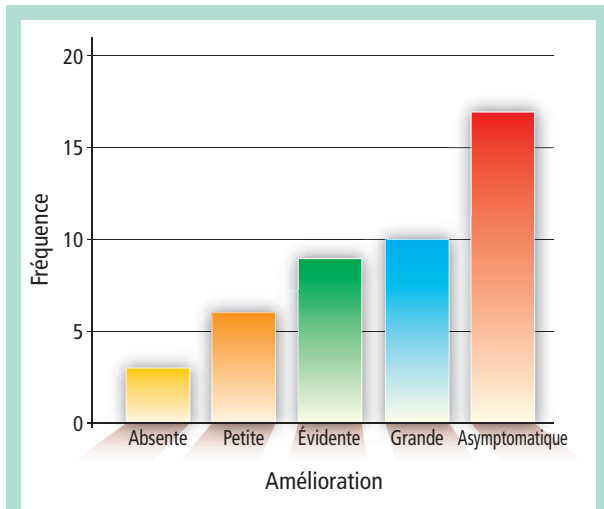


FIGURE 3 : Distribution des valeurs SSE parmi les patientes du groupe B, après le LIDS.

Le test de Mann-Whitney confirme que la différence statistique entre les deux groupes, relevée après le seul traitement sclérosant, n'est pas significative ($u : 101$; $z : -0,1$; $p < 0,9$).

En revanche, les résultats relevés chez les patientes traitées avec sclérose et LIDS sont significativement supérieurs à ceux du groupe A composé par les patientes soumises à la seule sclérose. ($u : 316$; $z : -5,7$; $p < 0,01$).

Discussion

Les travaux de la littérature sur la physiologie et l'histologie de l'innervation veineuse ont montré que :

1. Les veines sont innervées par des fibres sensibles myélinisées (fibres A δ) et non (fibres C), dont les terminaisons sont représentées par des nocicepteurs polymodaux, localisés dans l'adventice et dans l'espace compris entre l'endothélium et les cellules musculaires lisses de la média [4].
2. Ces nocicepteurs sont peu sensibles à la stimulation mécanique (la dilatation d'une veine peut être perçue douloureuse seulement lorsque son calibre est augmenté d'une valeur triple de son diamètre basal) [5], mais ils sont très sensibles aux médiateurs chimiques de l'inflammation (sérotonine, prostaglandines, bradykinines, leucotriènes, et histamine) [6].
3. La stimulation de ces récepteurs (véritables chémorécepteurs) est conduite jusqu'aux racines dorsales de la moelle épinière, par les fibres afférentes de neurones qui, à la fois, sont en rapport avec des fibres sensibles afférentes des autres endroits, et avec des neurones efférents du système végétatif [7] (**Figure 4**).

Les données du point 2 montrent que les stimulations chimiques sont plus importantes que les mécaniques, et que la dilatation variqueuse exceptionnellement peut être responsable de la douleur.

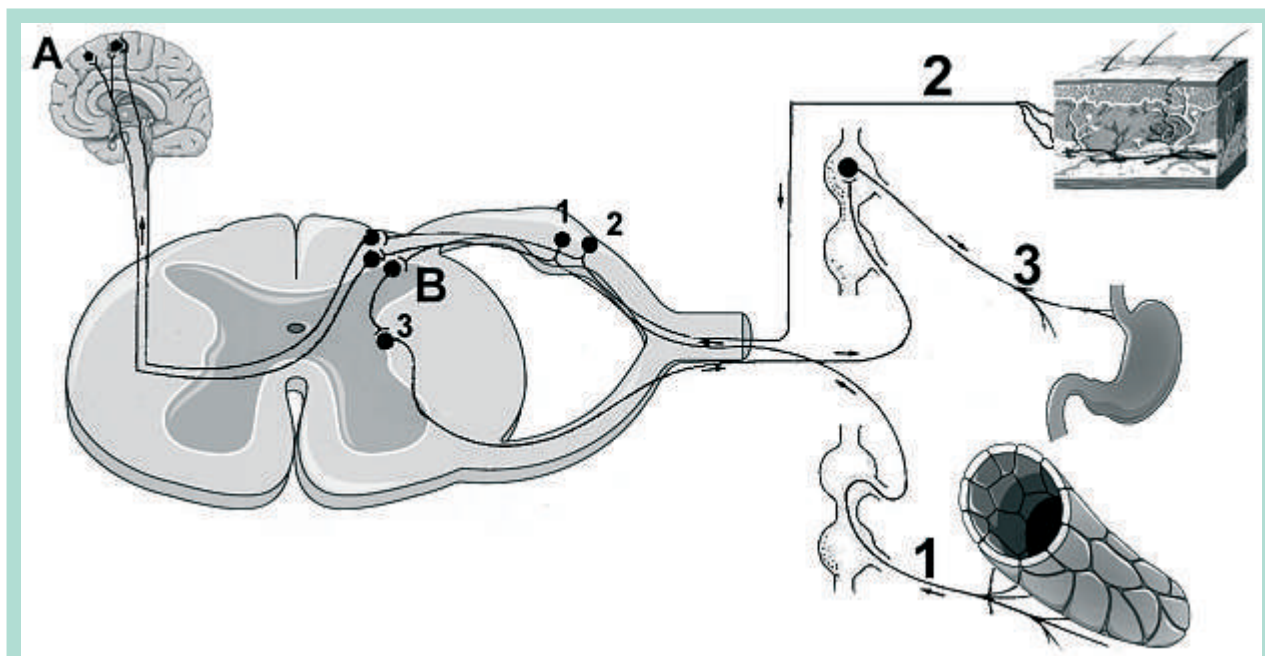


FIGURE 4 : Les messages générés par les récepteurs veineux sont transmis par des fibres sensibles (1) qui sont en rapport, au niveau de la moelle épinière (B), avec des neurones efférents végétatifs (3) et, au niveau cortical (A), avec des neurones sensitifs afférents des autres endroits (2).

Les télangiectasies symptomatiques : évaluation et traitement.

Les remarques de neurophysiopathologie du point 1 montrent que le milieu, où sont libérés les médiateurs chimiques algogènes, est représenté par la substance fondamentale du tissu conjonctif, donc les propriétés physico-chimiques peuvent influencer cette activation réceptorielle.

Les détails exposés par le point 3 peuvent expliquer les particuliers caractères de la douleur veineuse [8] : une difficile localisation, une vague description, comme la sensation de lourdeur ou de gonflement, mais surtout, son association à des symptômes pénibles et à des manifestations végétatives comme irritabilité, inconfort et impatience.

Tous ces symptômes vagues, associés ou non à la douleur, avec laquelle ils partagent du même mécanisme neurophysiologique, peuvent se présenter associés ou isolés, indépendamment les uns des autres.

Aujourd'hui il est encore difficile de résumer l'ensemble des altérations pathologiques complexes réalisant le remodelage variqueux : une pathologie caractérisée par le remaniement structural de la paroi veineuse, au niveau soit cellulaire, soit matriciel.

Bien que les données biochimiques des différents études soient parfois contradictoires, les travaux de la littérature ont montré unanimement que :

1. C'est l'accroissement de la vitesse et non l'hyperpression qui provoque la dilatation variqueuse ; la maladie veineuse chronique, selon **Hebrant** et **Colognon**, débute, dans tous les cas, par un hyperdébit généré dans la circulation dermique superficielle, puis transmis aux veines réticulaires et, par voie de conséquence, au réseau veineux superficiel en sa globalité [9].
2. L'endothélium libre, dans la paroi des varices, des médiateurs de l'inflammation (protéases comme les métallo protéases ou MMPs et prostaglandines $PGF_{2\alpha}$), des facteurs de croissance (comme bFGF et la $TGF\beta_1$), tandis que les cellules musculaires lisses de la média sont sujettes à hyperplasie hypertrophie et différenciation [10].
3. Les altérations de la composante matricielle, directement impliqués dans le remodelage de la paroi veineuse, entraînant une modification de ses propriétés biomécaniques, sont la fragmentation des fibres élastiques, l'augmentation du rapport Collagène type I / type IV, la désorganisation et l'accumulation de matrice extracellulaire (MEC) [11].

La maladie veineuse commence par des désordres de la circulation dermique, comme schématisé au point 1.

Une augmentation du débit de la circulation cutanée entraîne une surcharge hémodynamique des veines réticulaires et, successivement tronculaires, intéressées par le parcours du drainage de cet hyperdébit, avec une augmentation de la vitesse du flux. Cette dernière, dans le but de retourner à une valeur normale, induit une augmentation du calibre veineux, responsable de l'incontinence valvulaire et des varices.

Les altérations du profil du « Shear Stress », conséquentes aux perturbations du flux, entraînent la production, par l'endothélium, de médiateurs destinés à modifier soit la structure collagénique, soit la fonction des cellules musculaires lisses, comme illustré par le point 2 [12].

Selon les travaux de **Chen** [13], les intégrines et les récepteurs de la tyrosine kinase de l'endothélium ont le rôle de traduire les perturbations du shear stress en sécrétion des nombreux médiateurs inflammatoires, liés aussi à l'activation des nocicepteurs : bradykinine, prostaglandines, protéine G phosphorylée et radicaux libres. Leur synthèse est soumise au contrôle du facteur de transcription AP-1 [14].

Il ne faut pas négliger l'important rôle joué par le PAF (Platelet Activating Factor) : d'un côté il entraîne la sécrétion plaquettaire de sérotonine et d'histamine, de l'autre côté, en provoquant une anormale adhérence des polynucléaires neutrophiles à l'endothélium, il est responsable de la production de leucotriène B₄ par ces neutrophiles activés.

L'évolution du remodelage variqueux se complète avec les altérations (illustrées au point 3) de la matrice interstitielle et fibrillaire du conjonctif, à la charge surtout de la couche adventice.

Responsables de ces altérations sont les radicaux libres et les protéases, produits par l'activité synergique de l'endothélium et des cellules musculaires modifiées.

L'augmentation de l'activité des MMPs a un rôle clé dans le développement du remodelage [15].

Nos précédents travaux sur la couche adventice [16] ont conduit aux considérations suivantes :

1. Les protéoglycane, constituants essentiels de la matrice extracellulaire, sont constitués d'un axe protéique avec tout le long des « branchements » de glycosaminoglycane, qu'on appelle GAG [17].

Ces GAG sont chargés négativement, le côté positif du dipôle de la molécule d'eau va y être attiré (force de Van der Waals). Cela permet de fixer l'eau et donne une certaine élasticité et compacité au tissu conjonctif [18, 19]. En outre, les GAG sont des inhibiteurs des MMPs [20].

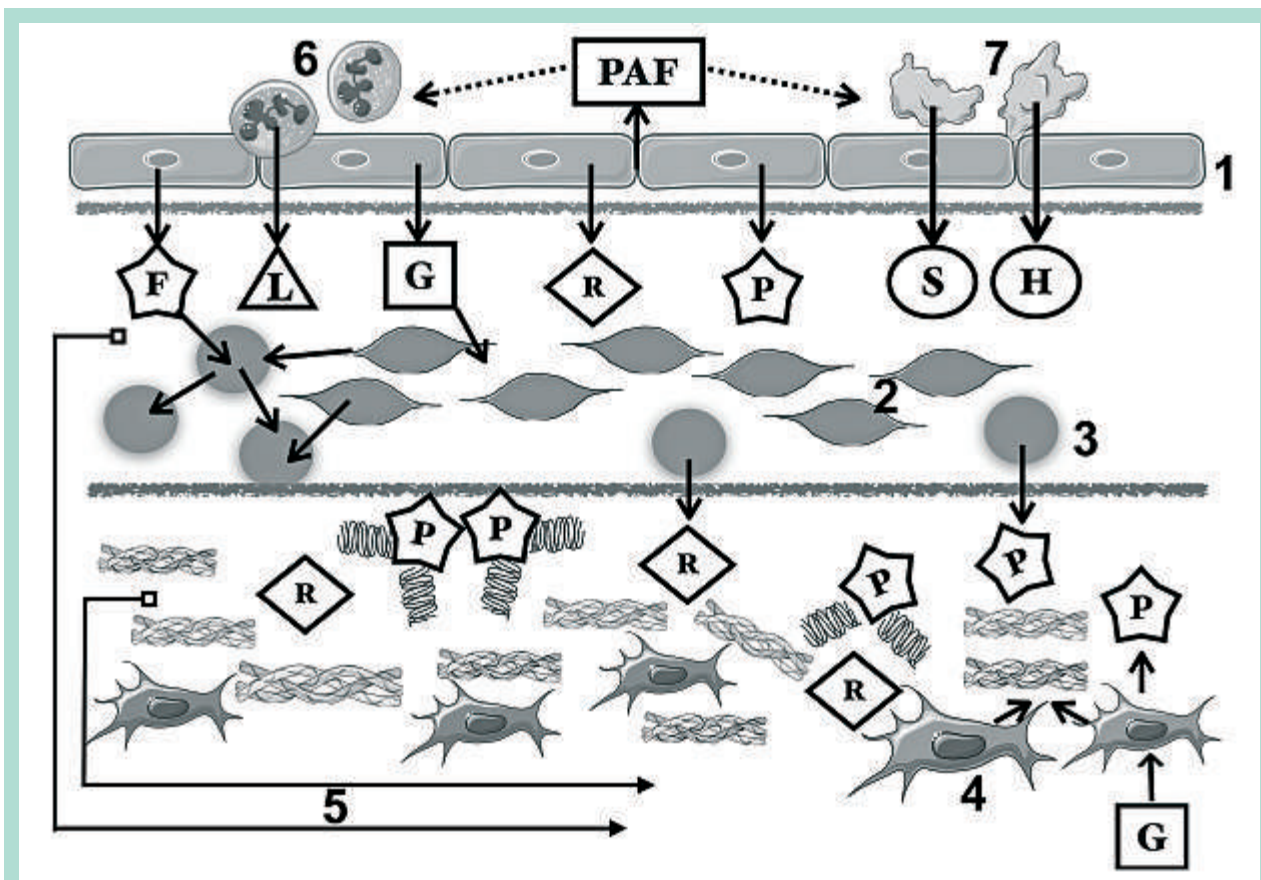


FIGURE 5 : Les médiateurs du remodelage :

- produits par la totalité de la composante cellulaire de la paroi : les Protéases (P) ; les Radicaux libres (R)
- produits par l'endothélium seul (1) : les Facteurs de croissance (F) ; les Prostaglandines (P), responsables d'hyperplasie, hypertrophie et dédifférenciation (3) des cellules musculaires lisses de la média (2), également le PAF, responsable à son tour de la sécrétion de Sérotonine (S), d'Histamine (H) et de Leucotriènes (L). Fibrocytes (4). Fibres sensibles (5). Polynucléaires neutrophiles (6). Plaquettes (7).

2. Les petites télangiectasies de type C (diamètre < 0,3 mm), avec une paroi précaire et dépourvue de couche adventice, ont été traitées par la stimulation dermique (LIDS) avec injections intradermiques de Mésoglicane (un mélange de GAG) qui, en renforçant la substance fondamentale autour des petits vaisseaux, ont montré une efficacité supérieure à celle de la sclérose [2].
3. **La physiopathologie du tissu conjonctif influence la sclérosensibilité (anomalie de la réactivité veineuse définie comme une différente réponse de varices, du même calibre, au même sclérosant, injecté à la même dose, concentration et forme physique, en différents patients).**

L'augmentation de la sclérosensibilité est associée à une réduction des protéoglycanes (GAG + protéines) du tissu conjonctif, comme dans le diabète, la vieillesse et les connectivites.

Une réduction de la sclérosensibilité est associée à une augmentation des protéoglycanes, comme dans l'hypothyroïdie [16].

Ces observations montrent, sur la base des données du point 3, que l'efficacité de la réaction phlogistique aux agents sclérosants est liée à une fibrose de la paroi veineuse assurée par le tissu conjonctif de la tunique adventicielle et que son évolution est modulée par l'une des trois composantes du tissu conjonctif : la substance fondamentale, dont l'homéostasie, est assurée par les GAG. Leurs caractéristiques physico-chimiques exposées par le point 1 donnent à ces substances la propriété de stabiliser le tissu conjonctif.

L'amélioration de la réponse thérapeutique, obtenue par le traitement LIDS associé à la sclérose comme visée au point 2, doit être motivée par la stabilisation du conjonctif périvasculaire qui semble avoir un rôle de résistance et donc de contre-pression sur l'hémodynamique de ces petits vaisseaux, ayant une paroi précaire.

Les télangiectasies symptomatiques : évaluation et traitement.

Commentaire

L'absence de varices et de reflux tronculaires objectivables à l'examen clinique et écho-Doppler est susceptible de conduire le phlébologue à sous-estimer la symptomatologie associée aux télangiectasies, souvent éclipsée, chez les sujets de sexe féminin, par une motivation esthétique tellement importante qu'elle peut être responsable d'une gêne psychologique.

Cette condition peut donc nous conduire à sous-estimer la plainte symptomatologique abusivement attribuable à une origine psychologique.

Dans notre expérience, l'incidence de patientes symptomatiques dans la classe C1 est de 37 %.

Ce travail montre que les raisons de cette symptomatologie, qui est typique de la maladie veineuse chronique (MVC), peuvent être retrouvées dans les transformations physico-chimiques des tissus conjonctifs liées au remodelage veineux.

Si l'augmentation du débit dermique peut être considéré le *primum movens* de l'évolution naturelle de la maladie variqueuse, selon la théorie du réticulum, exposé au point B1 de la discussion, les varices réticulaires et les télangiectasies, lorsqu'elles sont symptomatiques, représentent l'expression clinique la plus fidèle d'une MVC débutante.

Au contraire, on peut déduire que les télangiectasies, en absence de symptomatologie, peuvent être considérées comme une affection confinée exclusivement à la peau.

La matrice extracellulaire (MEC) du tissu conjonctif, comme rapporté par les points C2-3 de la discussion, peut être considérée le pivot de l'évolution fibreuse de la paroi veineuse.

L'injection de mésoglycane (technique LIDS), en augmentant la concentration tissulaire de GAGs, améliore la stabilité physico-chimique de la MEC.

Les études histochimiques montrent à la charge de la paroi des varices, une accumulation et une dégradation de la MEC, associées à deux éléments typiques de la réaction fibreuse : une nette augmentation et une disposition anarchique des fibres de collagène.

Cette réaction est le résultat des modifications structurelles induites par les sécrétions des médiateurs décrits aux points A2-B2, qui sont responsables aussi de la stimulation des nocicepteurs polymodaux localisés dans le conjonctif adventiciel.

C'est la raison pour laquelle ce travail a montré que les symptômes des patientes C1 sont améliorés après le traitement LIDS, qui évidemment a modifié l'évolution du remodelage de la paroi des veines dilatées par la surcharge hémodynamique.

L'accroissement et la persistance de cette dilatation réduisent à la normale la vitesse hématique malgré un débit élevé.

Le passage du stade CEAP C1 à la varicose évidente, CEAP C2, représente un point d'arrivée pour le remodelage, ce dernier ayant rétabli un équilibre entre la vitesse hématique et le calibre veineux.

Lors de ce passage, la cessation des sécrétions des médiateurs algogènes liés au remodelage peut rendre compte de la détection paradoxale de la fréquence d'une intensité modérée et/ou réduite des symptômes algiques souvent constatée au stade C2.

Cependant, aux stades les plus avancés de la MVC, l'hypertension veineuse et l'hypoxie entraînent de nouveau la sécrétion endothéliale des facteurs algogènes et la symptomatologie se manifeste avec ses caractères, bien connus des phlébologues.

Dans notre précédent travail [16], nous avons désigné par le terme de **sclérosensibilisation** un phénomène selon lequel les GAG, injectés selon le protocole MTT (microsclérothérapie suivie par la technique LIDS) ont amélioré les résultats de la sclérothérapie des télangiectasies.

Compte tenu des données de ce travail, il apparaît que la meilleure réponse à la sclérose n'a pas été obtenue grâce à une particulière sensibilisation de la paroi des télangiectasies au sclérosant, mais parce que les GAGs ont favorisé l'évolution du remodelage des veinules non encore bien visibles, réduisant ainsi l'incidence des récives.

Conclusions

Il ne faut pas sous-estimer la symptomatologie subjective algique associée aux télangiectasies qui sont une affection considérée sans raison valable comme exclusivement esthétique. Lourdeur, douleur, impatience et sensation de gonflement annoncent les menaces d'une maladie variqueuse.

Cette symptomatologie, qui est liée aux effets du remodelage variqueux, représente au niveau clinique le trait d'union entre les stades C1 et C2 de la MVC.

Ce qui veut dire qu'il faut traiter précocement les patientes présentant des télangiectasies symptomatiques, non seulement par sclérose, mais aussi par des médicaments, permettant de réduire les effets phlogistiques du remodelage variqueux, qui est supporté surtout par la substance fondamentale du tissu conjonctif adventiciel.

Le traitement adjuvant a d'un côté l'objectif de réduire la symptomatologie et, de l'autre côté, de résister à l'évolution vers la maladie veineuse chronique, mais il a aussi pour but d'améliorer les résultats esthétiques de la sclérothérapie des télangiectasies.

Références

1. Duque M.I., et al. Itch, pain, and burning sensation are common symptoms in mild to moderate chronic venous insufficiency with an impact on quality of life. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2005 ; 53 : 504-8.
2. Ferrara F., Ferrara G. A new multi-therapy treatment of telangiectasias. *Minerva Cardioangiol.* 2013 Apr ; 61(2) : 221-7.
3. PQRST Pain Assessment Method : <http://www.crozerkeystone.org/healthcare-professionals/nursing/pqrst-pain-assessment-method/>
4. Danziger N. Physiopathologie de la douleur au cours de la maladie veineuse. *J. Mal. Vasc.* 2007 ; 32 : 1-7.
5. Arndt J.O., Klement W. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans. *J. Physiol.* 1991 ; 440 : 467.
6. Klement W., Arndt J.O. Adenosine does not evoke pain from venous and perivascular nociceptors in the human. *Cardiovasc. Res.* 1992 ; 26 : 186.
7. Arcangeli P. Il significato diagnostico del dolore viscerale in Teodori U. *Trattato di Patologia Medica SEU* 1975.
8. Bradbury A., et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ* 1999 ; 318 : 353-6.
9. Colognon A., Hebrant J., Gutwith P., Adam A. La peau : berceau de la maladie variqueuse. Une hypothèse construite sur 20 années d'observation instrumentale. *Phlébologie* 2013 ; 4.
10. Haardt B. Comparaison histo-chimique des profils enzymatiques de veines saines et de veines variqueuses. *Phlébologie* 1986 ; 39 : 921-31.
11. Badier-Commander C., Jacob M.P., Michel J.B. Le remodelage variqueux. *Med. Ther.* 2000 ; 6 : 718-23.
12. Shy J.Y., Li Y.S., et al. Multiple cis-elements mediate shear stress-induced gene expression. *J. Biomech.* 1995 ; 28 : 1451-7.
13. Chen K.D., Li Y.S., Li S., Kim M., Yuan S., Chien S., et al. Mechanotransduction in response to Shear Stress. Roles of receptor tyrosine kinases, integrins, and Shc. *J. Biol. Chem.* 1999 ; 274 : 18393-400.
14. Feldner A., Hannes O., Rewerk S., Hecker M., Korff T. Experimental hypertension triggers varicosis-like maladaptive venous remodeling through activator protein-1. *FASEB J.* October 2011 ; 25 : 3613-21.
15. Raffetto J. Respective role of the vein wall and valves for the development of the varices *Phlébologie* 2011 ; 64, 2 : 16-21.
16. Ferrara F. Sclérorésistance, sclérosensibilité et sclérosensibilisation. *Phlébologie* 2014 ; 1.
17. Hardingham T.E., Fosang A.J. Proteoglycans: many forms and many functions. *FASEB J.* 1992 ; 6 : 861-70.
18. Trowbridge J.M., Gallo R.L. Dermatan sulfate: new functions from an old glycosaminoglycan. *Glycobiology* 2002 ; 12 (9) : 117-25.
19. Malavaki C., et al. Recent advances in the structural study of functional chondroitin sulfate and dermatan sulfate in health and disease. *Connect. Tissue Res.* 2008 ; 49 (3) : 133-9.
20. Mannello F., Raffetto J.D. Matrix metalloproteinase activity and glycosaminoglycans in chronic venous disease: the linkage among cell biology, pathology and translational research. *Am. J. Transl. Res.* 2011 ; 3 (2) : 149-58.