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

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2021, 74, 1, p. 70-75

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

Quel effet dose efficacité pour la sclérothérapie écho-guidée (ou non) à la mousse des veines tributaires variqueuses des membres inférieurs : revue narrative de la littérature.

Looking for the minimum effective dose for sclerotherapy, echo-guided or not, to foam the varicose tributary veins of the lower limbs: a narrative review of the literature.

Baraké H.

Résumé

La maladie veineuse chronique est une infection fréquente. Elle touche en moyenne 1 femme sur 4 et 1 homme sur 6.

- La sclérothérapie à la mousse écho-guidée ou non est un des piliers importants dans la prise en charge thérapeutique des varices des membres inférieurs.
- Les complications de la sclérothérapie à la mousse sont dose-dépendantes de la concentration du produit sclérosant.
- L'objectif de cette revue de littérature est de trouver la dose minimale efficace dans le traitement des tributaires variqueuses de petit calibre, en utilisant le polidocanol en forme mousse.

Cette recherche a été réalisée sur Medline et OvidSP Health Databases. (https ://wiki.ubc.ca/Library :How_to_Search_OvidSP_Health_Databases). 10 publications ont été sélectionnées.

- La concentration du produit sclérosant en mousse est l'un des facteurs influençant l'efficacité, à côté du volume injecté, du ratio air/liquide, de la méthode d'injection et de la pression avec laquelle la mousse est confectionnée.
- Les doses recommandées actuellement dans la littérature varient entre 0.5 % et 1 % pour les veines de petit calibre.
- Il est utile de réaliser des essais randomisés contrôlés pour consolider ces recommandations.

Mots-clés : *polidocanol ; sclérothérapie à la mousse ; biophysique ; concentration ; ratio ; histopathologie ; tributaires, matting, pigmentation.*

Abstract

Chronic venous disease is a common infection. It affects on average 1 in 4 women and 1 in 6 men.

- *Sclerotherapy with ultrasound-guided or non-echo-guided foam sclerotherapy is one of the important pillars in the therapeutic treatment of varicose veins of the lower limbs.*
- *The complications of foam sclerotherapy are dose-dependent on the concentration of the sclerosing product.*
- *The aim of this literature review is to find the minimum effective dose in the treatment of small varicose tributaries, using foam-formed polidocanol.*

This research was carried out on Medline and OvidSP Health Databases. (https://wiki.ubc.ca/Library:How_to_Search_OvidSP_Health_Databases). 10 publications were selected.

- *The concentration of the foam sclerosing agent is one of the factors influencing the effectiveness, alongside the volume injected, the air/liquid ratio, the injection method and the pressure with which the foam is made.*
- *The doses currently recommended in the literature vary between 0.5% and 1% for small veins.*
- *It is useful to conduct randomized controlled trials to consolidate these recommendations.*

Keywords: polidocanol; foam sclerotherapy; biophysics; concentration; ratio; histopathology; tributaries, matting, pigmentation.

Hassan Baraké. Médecin vasculaire. hassanbarake@hotmail.com

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

Introduction

Les varices des membres inférieurs sont trouvées chez 20 à 25 % des femmes et 10 à 15 % des hommes au-delà de l'âge de 15 ans. [1]

- La prise en charge de la maladie veineuse des membres inférieurs a connu une grande avancée depuis la découverte et l'évolution de la sclérothérapie vers la sclérothérapie à la mousse.
- La sclérose d'une varice signifie la transformation d'une veine en un cordon fibreux. Une veine étant formée de 3 couches, la sclérose définitive survient quand une destruction de l'endothélium veineux et surtout des fibres collagènes de la média au contact du produit sclérosant.

Plusieurs formes et concentrations de produits sont utilisées dans la pratique de tous les jours.

Le polidocanol est l'une des molécules les plus utilisées actuellement.

- Plus la dose est petite, moindre est le risque de complications. [2]
- À noter que la pigmentation, le "matting" et la nécrose tissulaire sont proportionnels à la vitesse d'injection et la concentration du sclérosant utilisée. [2]

Le but de cette revue de littérature est de savoir la dose minimale efficace de polidocanol utilisée, en forme mousse, dans la sclérose des tributaires de petit calibre. Il s'agit de tributaires ayant un diamètre inférieur à 4 mm.

Matériels et méthode

Les articles ont été sélectionnés après une recherche réalisée dans PubMed en utilisant Mesh Databases et OvidSP Health Databases.

La recherche est réalisée par introduction des mots clés cités ci-dessus.

Les critères d'inclusion sont les études dans lesquelles le polidocanol a été utilisé, sous forme mousse (avec ou sans forme liquide pour les études comparatives), dans le traitement des veines variqueuses. [3-11, 29]

Les articles sous forme de lettre à l'éditeur, résumé de conférence et la littérature grise sont exclues de cette revue. Le choix d'étudier le polidocanol (POL)s'explique, car il est le sclérosant en mousse le plus utilisé en Europe de l'Ouest et il s'agit du seul produit mis sur le marché belge.

Résultats

Dix publications sont retenues.

La majorité des études réalisées montre un usage d'une dose minimale de 0.5 % de polidocanol en mousse, dans les injections des veines variqueuses de petit calibre.

- *Alos et al.* ont utilisé une dose intermédiaire de 0.75 %. [4]
- *Monfreux et al.* reportent un usage d'une concentration de 2 %. [29]

Les critères de jugement étaient histo-pathologiques dans trois études. [3, 5, 8]

Les différentes doses de polidocanol en mousse utilisées en fonction des diamètres de la veine à traite, sont présentées dans le **tableau 1**.

Auteurs	Année	Diamètre de la veine	Concentration utilisée
Abbadie et al.	2018	3-4 mm 4-6 mm	0.5 % 1 %
Alos et al.	2006	3.1-4 mm 4.1-5 mm 5.1-6 mm	0.75 % 1 % 1.25 %
A. Monfreux	2013	2-7 mm	0.5-1.5 %
Bush et al.	2016	0.8-1 mm	0.3 % - Liquide
Erkin al.	2012	⇦ 5 mm ⇨ 5 mm	0.5-1 % 2-3 %
Goldman et al.	2016 (2002)	1-2 mm 2-4 mm 4-8 mm	1 % 2 % 3 %
Jaggi et al.	2005	⇦ 1 mm 1-3 mm 3-6 mm	0.5 % Liquide 1 % liquide 1 % Mousse
Kathleen et al.	2018	1-3 mm	1 %
Margaret et al.	2013	Veines réticulaires	0.2-0.5 %
Rabe et al.	2014	Petit calibre Moyen calibre Gros calibre	1 % 2-3 % 3 %

Tableau 1

Discussion

Fegan et al [12], puis *Schneider et al* [13] avaient déjà démontré les aspects histologiques après sclérothérapie au tétradécyl sulfate de sodium (TDS). Le processus chimique s'étendait sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. L'action du Polidocanol étant similaire à celle du TDS. [8]

Le mécanisme de la sclérose peut se détailler comme suit : [14, 15]

La première étape est une altération endothéliale immédiate, suivie d'une formation d'un caillot pauvre en fibrine.

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

- Le caillot se crée par stimulation de la voie extrinsèque de la coagulation par activation du facteur XII, cette activation se déroulant davantage dans la paroi veineuse que dans la lumière [16]. Cette action sur les facteurs de coagulation et la fonction plaquettaire peut se poursuivre jusqu'au 5e jour.
- *Hamel-Desnos CM et al* [17] avaient démontré qu'en termes d'inflammation et de coagulation, la mousse sclérosante n'a qu'un impact minimal sur le sang périphérique et ce indépendamment d'une compression post-procédurale éventuelle.
- Par la suite une colonisation du sclérus par des fibroblastes aura lieu.
- L'infiltration fibrineuse maximale dans l'intima, la média et la tunique externe est retrouvée entre le 5e et le 7e jour. [16]

Le but de la sclérothérapie n'étant pas de provoquer une thrombose de la veine variqueuse mais bien de la transformer en un cordon fibreux.

- Ce mécanisme est fondamental pour obtenir l'occlusion définitive de la veine.
- La forme mousse du produit sclérosant est bien démontrée supérieure à la forme liquide. [17, 18, 19, 20]
- Il existe trois groupes de produits sclérosants à la disposition du corps médical :
  - Les détergents dans lesquels on retrouve le polidocanol (POL) agent non-ionique.
  - Le Tétradécyl sulfate de sodium (TDS), agent anionique ;
  - Les agents osmotiques (sérum salé hypertonique) ;
  - Les agents irritants chimiques dont fait partie la glycérine chromée.

Mécanismes d'action des détergents

Les sclérosants du groupe détergent contiennent un pôle hydrophile et un pôle hydrophobe.

- Grâce à leur grande similitude moléculaire avec les phospholipides de la bicouche lipidique membranaire.
- Ils interfèrent avec les membranes cellulaires et aboutissent à la destruction des cellules endothéliales.
- Cette adsorption réduit la tension de surface provoquant rapidement une hydratation cellulaire intense [22].
- À faible concentration et basse température, la plupart des molécules de détergents se dissolvent dans la solution sans formation de micelles (ce qui renforce l'action sclérosante). La toxicité au niveau de l'endothélium est alors minimale.

Par augmentation de la concentration en sclérosant et à température plus élevée (corporelle), l'effet inverse est observé avec une augmentation proportionnelle de l'effet sclérosant sur l'atteinte des cellules endothéliales.

- *Certains auteurs ont rappelé l'interaction des sclérosants* (TDS/POL) sur les membranes cellulaires [23] ainsi que leurs propriétés rhéologiques [24]
- *Goldman MP et al.* décrivaient des similitudes avec le détergent vaisselle, lequel produisait beaucoup plus de mousse et avait une action plus efficace lorsqu'il était utilisé dans l'eau chaude que dans l'eau froide. [11]

Pharmacologie du polidocanol

Polidocanol Laurel Macro Gel 400 Laureth-9 (C14H30O2) fut synthétisé pour la première fois en 1936.

- Principalement utilisé comme anesthésique topique dans les crèmes et lotions pour irritation de la peau, brûlures, piqûres d'insectes mais également comme anesthésique épidural. Ce n'est que dans les années 60 que ses propriétés d'agent sclérosant ont été révélées.
- Le polidocanol exerce une action sclérosante de même qu'un effet anesthésique local. Suite à cela, il permet un traitement sclérosant pratiquement indolore.
  - La solubilité et la stabilité du POL sont obtenues par l'ajoute de 5 % d'éthanol.
  - Le polidocanol est quasi totalement éliminé (90 %) après 12 heures.
  - L'élimination est essentiellement urinaire (clearance rénale 2,43 l/h) et fécale (clearance biliaire 3,14 l/h). Liaison aux protéines 64 %. [11, 22, 25]
  - En Europe, la dose maximale recommandée ne peut dépasser 2 mg par kilo.

Différents paramètres ont été étudiés pour obtenir la mousse sclérosante la plus efficace " ideal foam", et des clubs « mousse » ont été créés.

- **Aucune mousse n'est pareille à une autre, bien que différents systèmes ont été conçus pour standardiser la formation de la mousse :**
  - **Varisolve™ ;**
  - **Turbo Foam™ ;**
  - **Easy Foam™ ;**
  - **Stéri-Sclérivein™**
- C'est ainsi qu'ont été étudiés à tour de rôle :
  - L'influence du type et/ou de la concentration du sclérosant utilisé,
  - Le type de gaz,
  - Le ratio liquide/gaz,
  - La méthode de préparation de la mousse.
- **La technique la plus utilisée actuellement est la méthode Tessari**. Elle consiste à connecter deux seringues à un robinet trois voies, l'une contenant le plus souvent un volume d'agent sclérosant et l'autre quatre volumes d'air. La mousse est produite en effectuant une vingtaine de mouvements de va-et-vient à travers le robinet à trois voies.
- **La méthode DSS consiste à connecter les deux seringues par un adaptateur Combidyn®** [42]
  - Le matériel utilisé (seringues, aiguilles, connecteurs),
  - L'intervalle de temps entre la confection de la mousse et son injection. [26-30]

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

- **Il a été démontré que l'ajout de glycérine** en petite quantité est bénéfique sur la stabilité de la mousse. [31, 32].

Toutes ces variables ont un rôle déterminant sur la qualité de la mousse qui s'évalue par sa stabilité, sa viscosité et la taille des bulles.

Rabe et al. valident les recommandations européennes suivantes [7] :

- Utilisation de seringues de 10 ml non siliconées ;
- Utilisation d'aiguilles d'un calibre minimal de 25 G ;
- Utilisation de l'air en tant que gaz ;
- Temps le plus court possible entre la production de mousse et l'injection (maximum 60 secondes).

Les ratio liquide air recommandé dans la littérature se situe, selon les auteurs, entre 1 :3 et 1 :5. Les recommandations européennes proposent les ratios 1 :4 et 1 :5.[7]

- *Tessari* et *Coleridge Smith* proposent un ratio 1 :4.
- *A. Monfreux* estime qu'il y a lieu de choisir la concentration du polidocanol et le ratio en fonction de la veine à traiter [29, 33].
  - Ainsi, il propose, pour le traitement des veinules et varicosités, l'utilisation de mousse "humide" (ratio 1 :2 à 1 :3) avec une concentration de produit sclérosant variant de 0,125 % à 0,25 %.
  - Pour les veines dont le calibre est compris entre 2mm et 6-7 mm, l'utilisation de « mousse moyenne » de ratio 1 :4 avec une concentration de POL allant de 0,5 % à 1,5 %.

Dans notre pratique quotidienne nous utilisons souvent une mousse de type moyenne avec un ratio 1 :3 en se référant à l'étude de Raynal P réalisée sur les injections de polidocanol 2 % au niveau de la GVS [34]

- Les travaux réalisés in vitro, ex vivo ou in vivo sur des prélèvements de grandes veines saphènes ou des tributaires, ont révélé que quel que soit les concentrations testées (Pol 0,5 %1 %, 2 %, 3 %), on observe une atteinte précoce avec des lésions intimales caractérisées par une importante perte des cellules endothéliales, une atteinte sous-endothéliale avec essentiellement un dème et une vacuolisation des fibres musculaires lisses de manière inégale et superficielle. [5, 34-37]
- Nous pourrions en déduire que la concentration du produit sclérosant n'est pas le principal élément déterminant de l'efficacité de la sclérothérapie, à condition que la mousse soit confectionnée valablement, l'élastine et le collagène étant restés intacts pour des temps d'exposition courts avec des concentration élevées. [34] Mais les résultats de cette étude expérimentale doivent être interprétés en tenant compte des biais méthodologiques qu'elle comporte :
  - L'injection du produit dans un segment veineux prélevé, ne correspond pas à une situation physiologique,
  - Le temps de contact est plus élevé,
  - Des lésions pariétales sont ajoutées par la dissection et la ligature.

Ces différentes études sont en parfaite concordance puisqu'à la fois :

- **sur un plan histologique avec temps d'exposition court,**
- **et sur un plan échographique (après un suivi de 2 ans),**

il n'est pas démontré que l'utilisation de polidocanol à haute concentration soit plus efficace.

Cependant *Parsi et al.* insistent sur le concept d'un effet dose-dépendant. [23]

Il montre que l'interaction du détergent avec la double couche de phospholipides de la paroi cellulaire endothéliale résulte par la destruction de l'architecture membraneuse. Ce phénomène est dose dépendant.

Or si la concentration est élevée, la membrane sera déstructurée, ce qui aboutit à une lyse cellulaire.

Il existe une concentration de saturation membraneuse critique (critical saturation concentration) à atteindre pour avoir l'effet recherché sur la couche de phospholipides.

Cette interaction dépend aussi de la charge ionique du détergent, de la structure moléculaire et du pH, ainsi que la nature du diluant (NaCl- H2O).

Parsi avait aussi démontré auparavant qu'une *dose faible de sclérosant*, active directement les plaquettes en l'absence d'un autre agoniste, ce qui crée un effet procoagulant et provoque la formation d'un caillot de fibrine [43, 44]

Le volume utilisé joue aussi un rôle dans l'efficacité du traitement par la mousse, comme cela est démontré dans la revue de littérature de *Stucker el al.* [45]

Donc il faut une dose minimale efficace pour atteindre la fibrose de la veine variqueuse tout en évitant des complications liées à un dosage important.

La sclérothérapie à la mousse présente multiples complications. Mais il s'agit de complications bénignes ou d'ordre esthétique dans la majorité des cas.

La concentration de la mousse et le volume injecté jouent un rôle dans l'apparition de la nécrose, les complications thrombotiques et les accidents neurologiques. [38, 39] Diminuer la concentration évite les complications bénignes. [46]

Myers et al ont montré un risque de TVP majoré lors de traitement de varices > 5 mm, ceci étant en relation avec le volume injecté, qui dépasse les 10 ml par séance. [47]

La taille petite des bulles offre une meilleur stabilité ce qui diminue aussi les risques des complications

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

neurologique et thrombotiques, d'où l'avantage de préparation selon la technique Tessari.

- **Les complications** rares **de la mousse** sont :
  - Les évènements thrombo-emboliques veineux
  - Les thromboses artérielles
  - La nécrose cutanée étendue
  - Les complications neurologiques : AVC, AIT
  - L'anaphylaxie
- Les autres complications plus fréquentes mais moins graves sont :
  - Le matting
  - Les pigmentations
  - Les phlébites
  - Les ulcères
  - Les troubles visuels

Ces complications sont moins fréquentes pour les faibles dose de produits sclérosants.

- **La revue systématique de Jia et al montre le manque de données dans la littérature à propos de la dose optimale à utiliser. [40]**
- **D'autres paramètres sont à l'étude tels que :**
  - la taille optimale des bulles de mousse avec l'apparition de la notion de micro mousse [41]
  - le ratio
  - la pression avec laquelle la mousse est confectionnée.

Conclusion

En se basant sur les différentes études ci-dessus, on peut retenir que la concentration minimale recommandée dans le traitement des tributaires de petit calibre est 0.5 % pour le polidocanol.

- La concentration du produit sclérosant n'est certainement pas le seul et principal paramètre d'efficacité.
- Certains auteurs ont signalé que le diamètre de la veine est un facteur important pour le choix de la concentration.
- Le niveau de preuve actuel des recommandations des concentrations est 1B.

En termes de pratique clinique, notre revue montre qu'il n'y a pas de données d'essais randomisés contrôlés d'où la nécessité d'en mener dans le futur pour renforcer les recommandations (grade 1A) du choix du sclérosant et de la formulation sclérosante.

Bibliographie

1. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. British Journal of Surgery 1994;81:167-73.
2. Alder G, Lees T, Foam sclerotherapy Phlebology 2015;30: 18-23.
3. Jaggi R, John K, Double-Blind Prospective Comparative Trial between Foamed and Liquid Polidocanol and Sodium Tetradecyl Sulfate in the Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins, Dermatol Surg. 2005;31:631-5.
4. Alos J, Carren P, Efficacy and Safety of Sclerotherapy Using Polidocanol Foam: A Controlled Clinical Trial, Eur J Vasc Endovasc Surg 2006;31:101-7.
5. Erkin A, Kosemehmetoglu, Evaluation of the Minimum Effective Concentration of Foam Sclerosant in an Ex-vivo Study, Eur J Vasc Endovasc Surg 2012;44:593-7.
6. Margaret A, Jeffrey T S, Consensus for sclerotherapy, Dermatol Surg 2014,40:1309-18.
7. Rabe E, Breu FX, European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders, Phlebology 2014;29:338-54.
8. Bush R, Bush P, Evaluation of sodium tetradecyl sulfate and polidocanol as sclerosants for leg telangiectasia based on histological evaluation with clinical correlation, Phlebology 2017;32:496-500.
9. Abbadie F, Allouche L, Concentrations des sclérosants en fonction des diamètres veineux pour la sclérothérapie à la mousse, Phlébologie Annales Vasculaires 2018;71: 7-9.
10. Gibson K, Gunderson K, Liquid and Foam Sclerotherapy for Spider and Varicose Veins, Surg Clin North Am 2018;98:415-429.
11. Goldman MP, Bergan JJ, Sclerotherapy treatment of varicose and telangiectasic leg veins.4th Ed. St Louis: Mosby/Elsevier; 2007.
12. Fegan WG, Fitzgerald DE. A histologic assessment of continuous compression sclerotherapy. Angiology 1965 16 : 433-442.
13. Schneider W, Fischer H On the histology of varicose vein in man sclerosed with new sclerosing solutions. Arch. Klin Exp Dermatol 1964, 31 ; 220 :234-49
14. Furie B, Furie BC, Mechanism of thrombus formation. N Engl J Med. 2008 ; 359 :938-49.
15. Artemi P. Mechanism of action of sclerotherapy. Pharmacology of Phlebology ACP Australian meeting Sept 2007
16. Wuppermann Th Mécanisme de la sclérose des varices : Explorations hémostatiques, isotopiques et histologiques. Phlébologie, 1991, 44 n°1, 23-29.
17. Hamel-Desnos CM, Desnos PR. In vivo biological effects of foam sclerotherapy. Eur J Endovasc Surg 2011 ;42(2) :238-45.
18. Ouvry P, Allaert FA, Desnos P, Hamel-Desnos C. Efficacy of polidocanol foam versus liquid in sclerotherapy of the great saphenous vein: a multicentre randomised controlled trial with a 2-year follow-up. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Sep;36(3):366-70.
19. Rabe E, Otto J. Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardised polidocanol foam (ESAF): a randomised controlled multicentre clinical trial. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35(2):238-45
20. Orbach EJ. A new approach to the sclerotherapy of varicose veins, Angiology. 1950;1(4):302-5.
21. Duffy DM. Sclerosants: a comparative review. Dermatol Surg. 2010; 36 Suppl 2:1010-25.
22. Parsi K. Interaction of detergent sclerosants with cell membranes. Phlebology. 2015 Jun;30(5):306-15.
23. Wong K, Connor DE. Basic physiological and rheological properties of detergent sclerosants. Phlebology 2014, Mar 26 (Epub ahead of print).

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

24. Sadick N. Manual of sclerotherapy, Lippincott Williams& Wilkins; 2000

25. Wollmann JC. Sclerosant foams: Stabilities, physical properties and rheological behavior. Phlebologie 2010 ; 39 : 208-217.

26. Wollmann JC. An experimental model to pinpoint properties and behavior of sclerosing foams. American College of Phlebology 17th Annual Congress, san Diego; California, August 27-31, 2003.

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

28. Monfreux A. Quelles mousses ? Pour quelles indications ? Phlébologie. 2013, 66,3:11-18.

29. Ratier P. L'apport du ratio 1/5 (méthode Monfreux) dans la sclérothérapie par mousse des troncs saphéniens. Phlébologie 2014.

30. Rial R, Hervas LS, Monux G, Galindo A, Martin A, Hernando M2, Martinez I, Hernando A, Serrano FJ. Polidocanol foam stability in terms of its association with glycerin. Phlebology. 2013 May 3;29(5):304-309.

31. Peterson JD, Goldman MP. An investigation on the influence of glycerin on sclerosant foam stability. Phlebology. 2011 Sep; 26(6):232-4.

32. Coleridge-Smith P. Sclerotherapy et foam sclerotherapy for varicose veins. Phlebology 2009;24:260-269.

33. Raynal P., Nagy N., Évaluation histopathologique de l'action sur la paroi de la grande veine saphène de la mousse de polidocanol 2% en fonction de différents ratios volumiques air-liquide. Étude pilote portant sur dix segments de grande veine saphène in situ. Comptage et mesurage des bulles en microscopie optique pour chaque ratio et en fonction du temps. Phlébologie Annales Vasculaires 2015, 68(1):41-52.

34. Ikponmwosa A1, Abbott C, Graham A, Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ. The impact of different concentrations of sodium tetradecyl sulphate and initial balloon denudation on endothelial cell loss and tunica media injury in a model of foam sclerotherapy. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Mar; 39(3):366-71.

35. McAree B1, Ikponmwosa A, Brockbank K, Abbott C, Homer-Vanniasinkam S, Gough MJ. Comparative stability of sodium tetradecyl sulphate (STD) and polidocanol foam: impact on vein damage in an in-vitro model. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2012 Jun; 43(6):721-5.

36. Orsini C, Brotto M. Immediate pathologic effects on the vein wall of foam sclerotherapy. Dermatol Surg. 2007 Oct; 33(10):1250-4.

37. Guex JJ, Schliephake DE. The French Polidocanol Study on Long-Term Side Effects: A Survey Covering 3,357 Patient Years. Dermatol Surg. 2010;36 2:993-1003

38. Frullini A, Cavezzi A, Sclerosing foam in the treatment of varicose veins and telangiectases: history and analysis of safety and complications. Dermatol Surg. 2002; 28(1):11-5

39. Jia X, Mowatt G, Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. Br J Surg. 2007, 94(8):925-36.

40. Todd K, Wright D. The VANISH-2 study: a randomized, blinded, multicenter study to evaluate the efficacy and safety of polidocanol endovenous microfoam 0.5% and 1.0% compared with placebo for the treatment of saphenofemoral junction incompetence. Phlebology. 2014 ;29(9):608-18.

41. L Tessari, A Cavezzi, Preliminary experience with a new sclerosing foam in the treatment of varicose veins. Dermatol Surg. 2001;27(1):58-60

42. Parsi K, Connor D, Low concentration detergent sclerosants induce platelet activation but inhibit aggregation due to suppression of GPIIb/IIIa activation in vitro. Thromb Res 2012; 130: 472–478.

43. Parsi K, Exner T. In vitro effects of detergent sclerosants on clot formation and fibrinolysis. Eur J Vasc Endovasc Surg 2011; 41: 267–277.

44. Stücker M, Kobus S. Sclerotherapy. Dermatol Surg. 2010 Jun;36 Suppl 2:983-92.

45. Lourdes Reina Gutiérrez. How to prevent complications and side effects from sclerotherapy of the lower limb veins. Phlebolymphology. 2018;25(2):137-153.

46. Myers KA, Jolley D. Outcome of ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins: medium-term results assessed by ultrasound surveillance. Eur J Vasc Endovasc Surg.2007;33(1):116-121.