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 2010, 63, 2, p. 58-64

Fondements et objectifs de la commission Cos-C1s de la SFP.

Terms and objectives of the SFP commission on Cos-C1s.

Boisseau M.R.[1], Chardonneau J.M.[2]

Résumé

Le stade Cos (En, An, Pn) de la classification CEAP regroupe, selon les études, 4 à 15 % des patients.
Les douleurs veineuses sont à la base d'une altération de la qualité de vie personnelle et sociale des sujets, rendant nécessaire leur prise en charge. Néanmoins, la spécificité de ce groupe de patients, sur les plans clinique et physiopathogénique, reste discutée.
La commission ad hoc de la SFP doit tenter de répondre à plusieurs interrogations.

- **Peut-on attribuer les douleurs aux veines à ce stade ?**
Cela semble acquis consensuellement (identification précise des symptômes, réversibilité des douleurs, scores de discrimination et de sensibilité).

- **Les aspects cliniques se résument-ils à une seule forme essentielle ?**
L'exploration par pléthysmographie identifie fréquemment une veinopathie fonctionnelle associée, suggérant l'existence d'une fonction pariétale déficiente. Ces recherches méritent d'être étendues pour associer un terrain particulier au stade Cos.

- **Le mécanisme des douleurs est-il connu ?**
Il demeure obscur, ce qui nuit à l'identité du stade Cos. Néanmoins, une séquence d'événements est identifiée : la pression hydrostatique élevée induit une hypoxie de la paroi et des cisaillements anormaux du flux sanguin à la base d'adhésion de leucocytes à l'endothélium activé et de perméabilité accrue ; au cours de cette inflammation aseptique se mettent en place des pathways d'activation des fibres C agissant comme nocicepteurs (rôle en particulier de la bradykinine, d'écosanoïdes et du NO). Les fibres C étendent les influx douloureux (réflexe d'axone) d'où la localisation imprécise et angoissante des douleurs.

Summary

According to vein disease surveys, 4-15 % of patients belong to the CEAP Cos class. Lower limb pain produces a deterioration in personal and social quality of life and is the reason patients seek treatment. Whether this constitutes a specific group of patients with a specific clinical picture and physiopathology remains debatable. An ad hoc *committee has been set up by the "Société Française de Phlébologie" to try to answer several questions.*

- ***Do the pains arise from the veins ?***
This appears to be generally agreed following recent consensus meetings (accurate description of the symptoms, reversibility of the pains, discriminating scores).

- ***Is the clinical picture limited to this particular class (Cos) ?***
Plethysmography frequently reveals abnormalities suggesting a dysfunction of the venous wall.
Further research is required to determine whether these changes are specific to class Cos.

- ***What is the mechanism of these pains ?***
This remains obscure, which leads to doubt about the identi ty of thi s class. However, a sequence of events has been identified: a raised hydrostatic pressure in the veins induces hypoxia and abnormal shear stresses on the vein wall leading to adhesion of leukocytes on the activated endothelium which becomes more permeabile; this aseptic inflammatory reaction is associated with the formation of pathways of activation of nociceptive C- Fibre (particular role of bradykinin, ecosanoids and NO). Via axon reflexes, the C-Fibres spread the painful influxes, which explains the vague localisation and distressing nature of the pains.

1. *Pharmacologie, Université de Bordeaux 2, 168, rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France.*
2. *Phlébologie, Université Paris XIII, 5, rue de Budapest, 44000 Nantes, France.*
E-mail : m.r.boisseau@wanadoo.fr
Accepté le 1er mars 2010

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 commission devra éclaircir un certain nombre de points : ce stade Cos que l'on sait lié à C3 (œdème), est-il prédictif d'une évolution variqueuse ou en rapport avec un collectif particulier ? Y a-t-il une organicité pariétale de ces patients ? La participation des phlébologues s'effectuera par une enquête (formulaire) et des investigations associées.

Mots-clés : *maladie veineuse, stade Cos, douleurs veineuses.*

The commission will need to elucidate a certain number of points. Is class Cos, which is known to be linked with class C3 (oedema), predictive of an evolution to varicosities or is it the manifestation of a particular situation? Do these patients have lesions of the vein walls? The participating French phlebologists will work through enquiries (questionnaires) and investigations.

Keywords : chronic venous disorders, CEAP Class Cos, venous pain.

Composition de la commission :

Président : Chardonneau J.M.

S/C clinique : Bénigni J.P. (Phlébologie), Allaert F.A. (Angiologie), Chardonneau J.M. (Phlébologie), Villeneuve P.H. (Posturologie), Vignes S. (Lymphologie), Uhl J.F. (Chirurgie vasculaire).

S/C para-clinique : Rapin J.R. (Micronutrition), Boisseau M.R. (Biologie), Gniadecka M.(Échographie), Barbe R. (Photopléthysmographie).

Introduction

La classification CEAP mise en place par les comités d'Hawaï en 1995, revue et corrigée à plusieurs reprises, offre un progrès considérable pour l'approche clinique et thérapeutique des patients présentant une maladie veineuse chronique (MVC) [1, 2]. Elle a pour principale finalité la réalisation d'études épidémiologiques.

Si les stades 1 à 6 sont bien documentés, le stade Cos, qui traduit la relation entre la maladie veineuse et la symptomatologie veineuse, souffre d'un manque d'études. Il s'agit du **profil Cos En An Pn**, caractérisé par l'existence de douleurs veineuses, mais aussi par l'absence d'étiologie, de lésions anatomiques et de physiopathologie discernée...

Les membres du comité ont tenu ferme étant donné qu'une critique surgit immédiatement : sont-ce vraiment des douleurs veineuses ? S'agit-il vraiment d'une forme clinique de la MVC ?

Il faut néanmoins s'en tenir à ce qui a été décidé : oui, Cos est le premier stade de la maladie veineuse selon la classification CEAP et ce stade serait peut-être davantage considéré comme un précurseur du stade C3 (œdèmes) plutôt que du C2 (varices).

Ce stade Co est principalement représenté par les lourdeurs de jambe, même si la symptomatologie est beaucoup plus riche.

Une commission d'étude a été mise en place par la **Société Française de Phlébologie**, dont la composition est donnée plus haut, présidée par Jean-Marc Chardonneau.

Objectifs de l'enquête de la commission Cos-C1s de la SFP

L'objectif principal de ce travail est l'étude épidémiologique de Cos-C1s. L'objectif secondaire est d'identifier éventuellement des critères biologiques ou échographiques à Cos-C1s.

1. Un questionnaire : pour répondre à l'objectif principal

La commission a établi avec le concours de spécialistes venant d'horizons divers (angio-phlébologie, nutrition, neurologie, biologie, posturologie, podologie, lymphologie, chirurgie vasculaire...) un questionnaire, sous forme d'une grille, d'utilisation aisée. **Ce questionnaire sera adressé aux phlébologues par le biais de la Newsletter de la SFP « *Phlebo News* ».**

Le **questionnaire** devra répondre aux questions suivantes :

1. Quelle est la prévalence des signes cliniques rattachés à Cos-C1s ?

2. Quel est le diagnostic différentiel des symptômes les plus spécifiques ?

3. Peut-on associer au syndrome des jambes lourdes un ensemble de signes communs non veineux ? Notamment une augmentation de la circonférence de la région malléolaire et/ou une efficacité réduite de la systole musculaire ?

2. Diverses investigations sont proposées pour satisfaire à l'*objectif secondaire* de l'enquête permettant d'identifier éventuellement des critères biologiques ou échographiques spécifiques du Cos-C1s.

– les marqueurs biologiques (VCAM [vascular cell adhesion molecule], kaliémie) ;

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

– les investigations par échographie pour étudier l'épaisseur de l'hypoderme susmalléolaire médiale ;

– les explorations écho-Doppler pour mesurer la compliance (rapport orthostatisme/décubitus) de veines poplitées et de la grande veine saphène dans sa portion fémorale.

Cette enquête est étendue au stade C1s de problématique proche, quoique plus nettement impliqué dans la MVC, du fait de la présence de signes du type télangiectasies et de varices réticulaires.

Les problèmes posés par la veinopathie Cos

Les questions posées par ce stade sont nombreuses, d'ordre clinique et pratique et d'ordre conceptuel. Les symptômes proposés par les patients (souvent des patientes) sont souvent imprécis et posent un problème de diagnostic différentiel élargi vis-à-vis des douleurs des membres inférieurs, surtout chez les personnes âgées.

Comme les douleurs auxquelles sont confrontés les patients altèrent leur qualité de vie, une donnée psychologique prend souvent le dessus, avec la dialectique classique de la « poule et l'œuf » : n'est-ce pas un état dépressif qui est à l'origine de douleurs supposées ou de sensations quasi normales mais amplifiées ?..

Tout ceci serait résolu s'il existait une ou des explorations mettant en évidence une lésion ou une caractéristique de l'arbre veineux des membres inférieurs en rapport avec la veinopathie Cos, mais ce n'est pas le cas, en l'absence, aujourd'hui, de décision consensuelle.

Ainsi le Doppler veineux apparaît ici comme une exploration confirmant seulement des aspects négatifs sur le plan anatomique.

A. Dès lors peut-on être tenté de « négliger » ces formes de stade Cos et C1s ? La réponse est nettement négative pour un ensemble de raisons dont les suivantes :

1. *Fréquence*

Les études de populations et les enquêtes épidémiologiques récentes montrent une **fréquence non négligeable** de l'attribution des patients au stade Cos. Cette fréquence, que l'on établit en pourcentages des personnes étudiées, dépend de la méthode utilisée : elle est plus élevée si l'étude porte d'abord sur les symptômes comme critère d'entrée dans l'étude et plus basse dans le cas où l'investigation porte sur l'aspect variqueux. De plus, certaines études épidémiologiques ne tiennent pas compte d'un stade Cos !

On peut citer les données suivantes, qui sont cependant des extrapolations en ce qui concerne des études de références antérieures à l'introduction de la classification CEAP :

– RELIEF Study 2002 : 4 % [3] ;
– CRETE Study 2003 : 0 % [4] ;
– VEINES Study 2004 : 3,8 % [5] ;
– SAN DIEGO Study 2005 : 15,5 % [6] ;
– NICE study, Health Status in symptomatic females 2005 : 4,5 % [7] ;
– BULGARIAN Study 2009 : 7 % [8].

2. *Pronostic*

Si on reconnaît un nombre non négligeable de patients Cos dans le cadre de la MVC, cela suppose que l'on accepte l'idée qu'ils puissent évoluer vers des stades à **manifestations cliniques** accompagnées d'**œdèmes** ou de **lésions variqueuses**.

Ceci est néanmoins une hypothèse, car les stades CEAP ne se succèdent pas obligatoirement et on ne peut qualifier, tout au moins aujourd'hui, ces stades comme des « stades précoces ».

Il faut reconnaître qu'il existe un paradoxe de patients présentant des symptômes, douleurs dites veineuses, mais sans maladie veineuse identifiable, en opposition à d'autres patients présentant un statut variqueux prononcé indolore.

Ceci rend le lien entre douleurs et risque de développer des varices encore plus hypothétique. On peut imaginer (ce qui reste à démontrer) que ce groupe de patients représente un collectif particulier avec un mécanisme différent.

Néanmoins, on est obligé de considérer ces patients dans la perspective d'une évolution vers un état variqueux et d'instituer un traitement de prévention.

Un autre aspect du pronostic est l'altération manifeste de la **qualité de vie**, en particulier sur le plan professionnel et la station debout prolongée.

B. Parmi les nombreuses interrogations que pose la veinopathie algique Cos, trois questions ont été choisies faisant partie en priorité des objectifs de la commission :

– la difficulté de l'*attribution des douleurs* aux veines ;
– la définition de *formes cliniques* ;
– et enfin l'approche actuelle, et en large partie prospective, des *mécanismes des douleurs*.

1. *L'attribution des douleurs*

L'identification des symptômes en relation avec l'arbre veineux superficiel repose sur une **nomenclature homogénéisée** consensuellement ; cela a été réalisé à partir de travaux épidémiologiques et de dénominations en langue anglaise.

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

Terme anglais	Terme français
Heaviness [1]	Lourdeurs de jambes
Swelling (feeling of) (with, without oedema at the ankle) [2]	Sensation de gonflement (avec ou sans œdème à la cheville)
Pain, Aching (dull steady pain) [4]	Douleurs, douleurs sourdes, phlébalgies
Cramps (muscles)	Crampes (musculaires)
Itching	Démangeaison, prurit
Burning [3]	Sensation de brûlures (souvent associée au prurit)
Tingling (including paresthesias)	Picotement (incluant fourmillement, engourdissement et paresthésie)
Tired legs (leg-tiredness), fatigue	Sensation de fatigue dans les jambes
Throbbing (calf)	Sensation de pulsation, d'élancement (mollet)
Restless legs (day time) [5]	Jambes sans repos (pendant la journée)
Bradbury, 1999 et 2000 ; Kahn, 2004 ; Isaac, 1995 ; Langer, 2005 ;RELIEF Study ; Kendler, 2007 ; Eklof, 2009. **Score de Carpentier** [9] : classement de 1 à 5 de la performance des signes. L'ensemble ajouté à l'aggravation par la chaleur et absence d'aggravation par la marche atteint 95 % de discrimination et 76 % de sensibilité. **Facteurs associés en faveur de la MVC** [1] : douleurs augmentées par la chaleur, la station debout pendant la journée, soulagées par le repos des membres inférieurs et/ou leur élévation.	

TABLEAU 1 : Liste et valeurs de 10 symptômes de la maladie veineuse chronique (MVC).

Le **Tableau 1** rapporte ces études qui ont retenu 10 termes auxquels il faut adhérer, c'est-à-dire qu'il faut tendre à ne noter que ceux-là en les faisant énoncer précisément par les malades.

Cela est repris dans une publication récente conduite par Eklöf [2]. De plus, certaines études ont permis une « cotation » des symptômes de 1 à 5 dans leur performance ; associés à l'absence d'aggravation par la marche ces ensembles arrivent, pour l'attribution aux veines, à une discrimination de 95 % et 75 % de sensibilité [9].

Ainsi un « corpus » de diagnostic de veinopathie algique Cos peut être énoncé, provenant des études des symptômes relevés suivant la nomenclature :

– symptômes accentués par la station debout prolongée, au fur et à mesure de la journée par le piétinement ;

– n'entraînant pas de boiterie ;

– plus accentués en période estivale, par la chaleur, la période prémenstruelle de la grossesse ;

– diminués par le repos et surtout la surélévation des membres ;

– marche indifférente mais surtout non aggravante ; cependant elle soulage les sujets présentant le syndrome des jambes sans repos ;

– diminués par la compression et les médications veino-actives.

Deux remarques néanmoins : un « fond douloureux » peut être présent (« *aching* ») ; de plus, le syndrome des jambes sans repos peut concerner un syndrome neurologique spécifique, caractérisé par des mouvements rythmiques pendant le sommeil.

La symptomatologie ici retenue concerne surtout une agitation des jambes pendant la journée, au restaurant, etc...

2. *Le problème des formes cliniques*

Faute d'examen complémentaire, ces aspects cliniques sont donc à considérer comme une **forme essentielle**, uniquement basée sur l'existence de symptômes.

On peut y ajouter dès à présent une **forme essentielle dépressive** avec altération de la qualité de vie en s'appuyant sur l'étude de Kendler ayant appliqué le questionnaire SF-12 à une cohorte de patientes présentant des douleurs veineuses [10].

Le but cependant est de pouvoir incorporer les patients dans un cadre plus précis, celui des **phlébopathies fonctionnelles**. Elles sont évidentes dans le cas de troubles dus à une forte altération du retour veineux (insuffisance cardiaque, respiratoire, fortes anomalies posturologiques, personnes âgées, compressions tumorales).

Un travail inaugural est celui de Maurice Cloarec et al., identifiant un « *syndrome prévariqueux* » [11]. Il s'agit surtout de femmes jeunes chez lesquelles la pléthysmographie met en évidence une augmentation de la distensibilité veineuse.

Cette idée a été reprise plusieurs fois aboutissant à la conception d'Allegra et d'Andreozzi de **phlébopathie hypotonique**. Ces concepts sont intéressants et méritent d'être recherchés, d'autant que l'on connaît l'existence de **troubles structuraux génétiques de la paroi veineuse liés à une dysfonction du tissu collagène**.

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

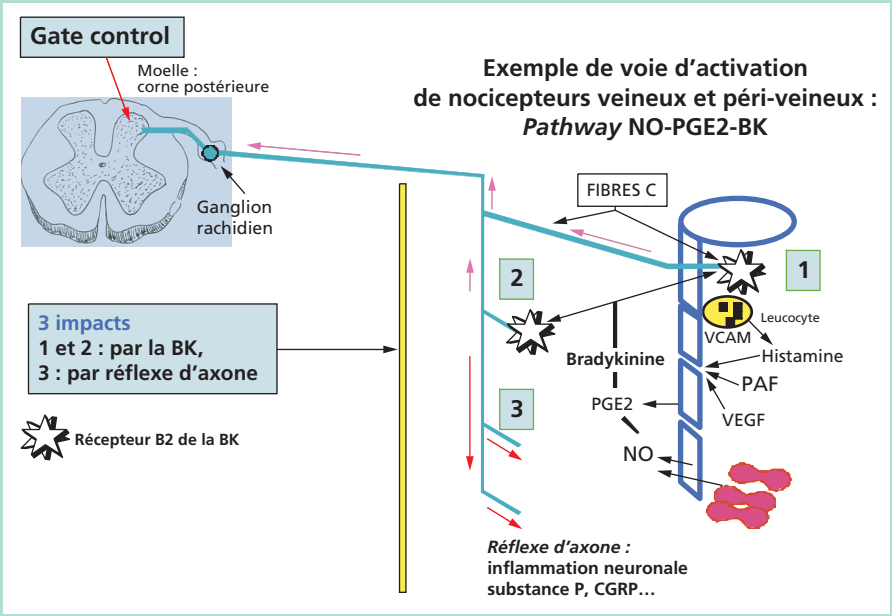

FIGURE 1

Mais le problème est que la pléthysmographie n'est plus employée en dehors des centres de recherche…

Rappelons néanmoins, comme dit plus haut, que Cos est considéré comme précurseur du C3 plus que du C2 (œdèmes plutôt que varices).

3. Mécanisme des douleurs veineuses

La physiopathologie de la douleur rattachée aux conduits veineux des membres inférieurs n'est pas élucidée de manière précise. On connaît néanmoins un certain nombre de points ayant trait à l'organisation neurologique et à sa mise en jeu.

Depuis les travaux d'Arndt, on sait que l'influx douloureux est recueilli et transmis par les **fibres C amyéliniques**, voies afférentes du **système nerveux périphérique**, ayant leurs corps cellulaires dans les ganglions rachidiens, agissant comme **nocicepteurs** au niveau de leurs axones tissulaires.

Un travail en microscopie électronique a montré qu'elles étaient présentes, mais peu nombreuses, dans la partie externe de la média au contact de l'adventice [12].

Il apparaît que les influx sont aussi recueillis en dehors des veines dans le tissu cutané et sous-cutané au niveau des loges saphènes. La corne postérieure de la moelle reçoit les dendrites des fibres C, où ils se trouvent en compétition avec ceux des fibres myéliniques relevant les éléments du toucher, des piqûres et de la température.

Le « *gate control* » module l'acheminement des influx et donc des sensations douloureuses vers les centres étagés de la moelle, puis vers le cortex **(Figure 1)**.

L'activation des nocicepteurs est discutée… On sait que cela ne peut être uniquement par distension mécanique du conduit veineux car celui-ci est largement insensible à la dilatation. Un intermédiaire chimique est donc nécessaire, représenté par l'**activation aseptique de l'endothélium et des éléments figurés du sang**.

On peut lister une série de séquences d'activation :

- **L'augmentation de la pression hydrostatique** en position debout est le phénomène de base qui préside à la mise en jeu des mécanismes des douleurs, comme il est d'ailleurs reconnu comme facteur provoquant à terme l'apparition des varices et le reflux. Son action principale est de provoquer une stase veineuse. L'effet de la pression peut être ressenti particulièrement du fait de l'existence de troubles de l'environnement veineux autorisant la veine à se dilater davantage.
- La **stase des veines superficielles** des membres inférieurs, ainsi constituée, parfois favorisée par une difficulté du retour veineux, va provoquer une **hypoxie** se développe, ainsi qu'une altération des **cisaillements** du flux à la paroi. L'endothélium est alors activé et exprime des molécules d'adhésion pour les leucocytes (VCAM, ICAM) et une cascade de produits d'inflammation.
- Parmi eux du PAF activant les globules blancs circulants, du VEGF augmentant la perméabilité du vaisseau (ce qui introduit des protéines plasmatiques sous l'endothélium), des écosanoïdes tels que la PGE2, des cytokines.
- Les leucocytes adhérents et retenus (*white cell trapping*) sécrètent de nombreux produits inflammatoires, dont l'histamine, des leucotriènes. Les hématies fournissent du NO parmi d'autres sources.

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

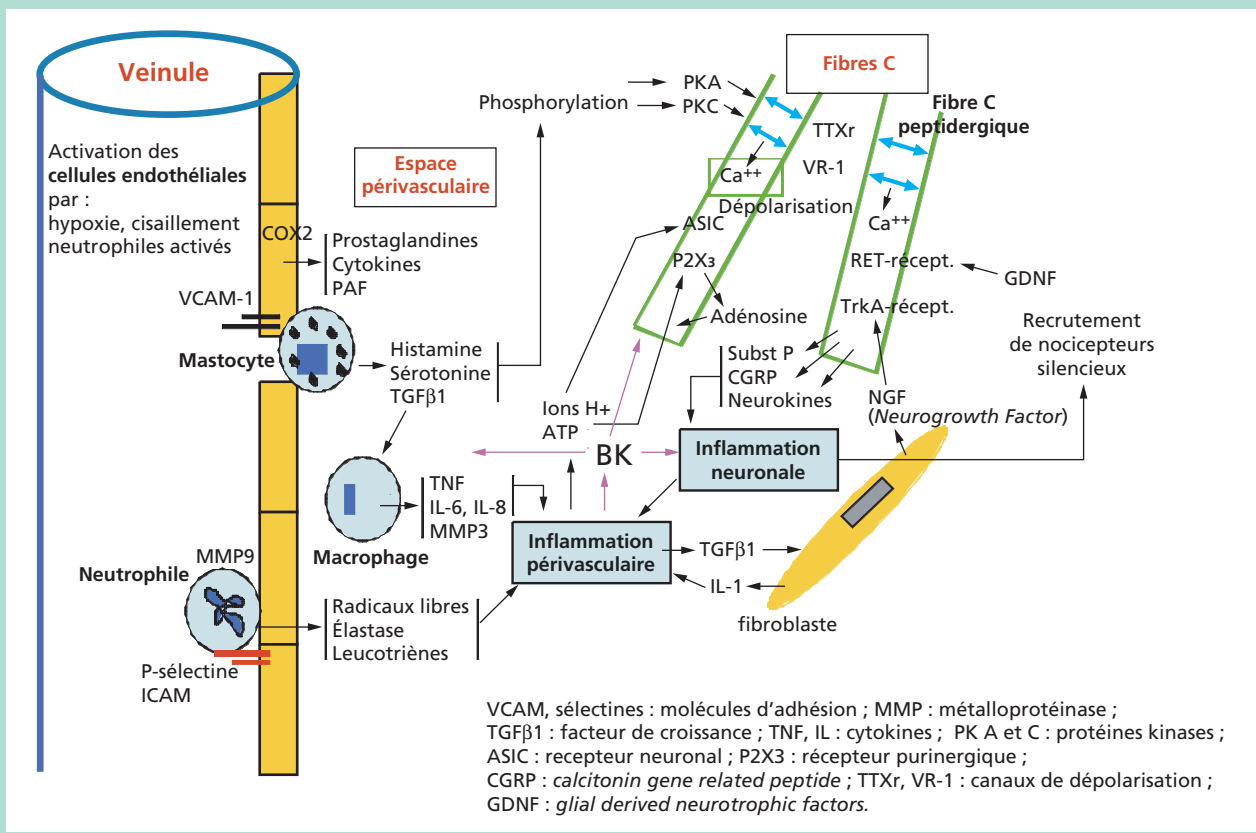

FIGURE 2

• A partir de ces produits des **voies d'activation des nocicepteurs** se mettent en place : ainsi du kininogène, d'origine plasmatique, est scindé en kinines au contact ou sous l'endothélium. Parmi elles se forme la bradykinine (BK) qui se lie à des écosanoïdes (PGE2) et au NO pour activer les récepteur B2 de la BK des nocicepteurs les plus proximaux. Plusieurs *pathways* ont été ainsi décrits associant la BK et le NO à des corps comme le cGMP ou des phospholipases. Ces voies sont de vie courte (15 à 30 secondes).

• Une fois activés les nocicepteurs développent eux-mêmes une **auto-activation neuronale** par sécrétion de substance P ou de CGRP et étendent la sensibilisation à d'autres nocicepteurs (réflexe d'axone), les douleurs devenant ainsi mal localisées et étendues à une aire large.

• Au total ces processus biochimiques sont nombreux et complexes **(Figure 2)**.

• On peut souligner la multiplicité des processus entrant dans l'**activation neuronale** et l'intrication avec des processus entrant dans le **remodelage** de la paroi, soit la mise en jeu de facteurs de croissance (TGFβ1), de métallo protéinases (MMP 9 & 3).

• Dès lors se pose la question de savoir si ces épisodes douloureux ne constituent pas un « starter » à l'apparition des processus variqueux. Cela semble cependant à démontrer car le remodelage s'institue d'abord dans l'environnement des valves et n'est pas douloureux.

Au total les douleurs de la veinopathie Cos ne sont pas d'ordre infectieux, ni allergique, peut-être sont-elles éloignées du *remodeling* ; elles sont réversibles du fait de la vie courte des processus biochimiques et constituent un caractère spécifique à l'affection.

La commission souhaite confirmer ces données en mesurant des marqueurs, type VCAM, en étudiant le rapport à la constitution des varices et de manière générale en réétudiant les schémas ci-dessus proposés.

Conclusion

L'importante prévalence des jambes lourdes, leurs répercussions sur la qualité de vie de millions de personnes en font un problème de santé publique dont le principal observateur est **le phlébologue**.

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

L'étude des malades entrant dans les stades Cos et C1s est riche de perspectives : mieux cadrer les formes cliniques, mieux comprendre les mécanismes, mettre en place des investigations complémentaires. Éventuellement, cela peut conduire à considérer que l'on a affaire à un collectif particulier de patients.

De plus, les aspects thérapeutiques sont à développer : on sait déjà que la compression agit en améliorant le retour veineux et donc accentuant caractère réversible des processus biochimiques d'activation et favorisant le *gate control* des influx fibres C.

De même, les **médications veino-actives** ont-elles une place privilégiée du fait de leur action d'antalgique veineux.

Enfin, forts de l'analyse du questionnaire, d'autres approches thérapeutiques en rapport avec l'ensemble des signes cliniques communs non veineux ayant une répercussion sur le système veineux pourront peut-être nous apparaître intéressantes à mettre en œuvre.

Références

1. Eklof B, ad hoc committee. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J. Vasc. Surg. 2004 ; 40 : 1248-52.
2. Eklof B., et al. Updated terminology in chronic venous disorders: the Vein Term Transatlantic Interdisciplinary Consensus Documents. J. Vasc. Surg. 2009 : 49 : 498-501.
3. Jantet G. Relief study: first consolidated European data. Angiology 2000 ; 51 : 31-7.
4. Giannoukas A.D., et al. Clinical presentation and anatomic distribution of CVI of the lower limbs in a typical Mediterranean population. Int. Angiol. 2002 ; 21 : 187-92.
5. Kahn S.R., et al. Relationship between clinical classification of CVD and patient reported quality of life: results from an international cohort study. VEINES Study. J. Vasc. Surg. 2004 ; 39 : 823-8.
6. Langer R.D., et al. Relationships between symptoms and venous disease. The San Diego population study. Arch. Intern. Med. 2005 ; 165 : 1420-4.
7. Guex J.J., et al. Chronic venous disease: health status of population and care impact on this heal status through quality of life questionnaires. Int. Angiol. 2005 ; 24 : 258-64.
8. Zahariev T., et al. Prevalence of primary chronic venous disease: the Bulgarian experience. Int. Angiol. 2009 ; 28 : 303-10.
9. Carpentier P., et al. Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population based study in France. J. Vasc. Surg. 2004 ; 40 : 650-9.
10. Kendler M., Haas E. Subjective venous symptoms: review and presentation of pilot study. Phlebolymphology 2007 ; 14 : 74-9.
11. Cloarec M., et al. Update on functional venous insufficiency. Phlebolymphology 1997 ; 3 : 3-9.
12. Vital A., Boisseau M.R., et al. Unmyelinated C fibers and inflammatory cells are present in the wall of human varicose veins. A clinico-Pathological study. XVI World Congress Union Internationale de Phlébologie 2009 ; Monaco, August 31-September 4, 2009 ; p. 45.