

Diagnostic et prise en charge

Varices chez la personne âgée

Malgré sa prévalence très élevée, notamment chez les personnes âgées, l'impact de la maladie veineuse chronique sur la morbidité et la qualité de vie des patients est souvent sous-estimé. Un bilan approfondi par un spécialiste avec un examen écho-Doppler permet de déterminer la prise en charge optimale. En plus des traitements conservateurs standard comme la compression élastique, plusieurs types de traitements interventionnels sont actuellement à disposition. Les nouvelles techniques endoveineuses (thermiques tel que le laser et chimiques tel que la sclérothérapie écho-guidée à la mousse) sont particulièrement adaptés chez les patients âgés au vu de leur caractère peu invasif, et leur faible taux de complication.

Les affections veineuses chroniques (AVCh) (en anglais „chronic venous disorders“) englobent tout le spectre des anomalies morphologiques et fonctionnelles du système veineux évoluant sur un mode chronique (1). Lorsque une AVCh se manifeste par des symptômes ou signes cliniques, on parle de maladie veineuse chronique (MVC; en anglais „chronic venous disease“). Le terme insuffisance veineuse chronique (IVC; en anglais „chronic venous insufficiency“) est réservé aux stades de MVC avancés (stades C3-6 selon classification CEAP).

Depuis son introduction en 1995, la classification CEAP est la classification la plus répandue et a remplacé les autres comme celle de Widmer (2). Le système de classification selon CEAP a été développé pour intégrer les aspects cliniques (C), étiologiques (E), anatomiques (A) et physiopathologiques (P), résumés dans le tableau 1.



Dr Rolf P. Engelberger
Lausanne



Dr Philippe Kern
Vevey et Lausanne

Selon un consensus international, le terme varices (C2 selon classification CEAP) définit des veines sous-cutanées dilatées d'un diamètre de plus de 3 mm mesuré en position debout, normalement d'aspect tortueux, mais des veines saphènes rectilignes avec un reflux sont également considérées comme varices (3). Les varices réticulaires sont de petites veines dilatées intradermiques ou sous-cutanées d'un diamètre de 1-3 mm, et les téléangiectasies sont des veinules dilatées intradermiques de < 1mm de diamètre.

Physiologie et physiopathologie de la maladie veineuse chronique

En position debout, la pression hydrostatique gravitationnelle s'oppose au retour veineux (4). Lors de la marche, chaque contraction musculaire, principalement du mollet, provoque une importante

TAB. 1 Classification CEAP

C: signes cliniques	E: étiologiques	A: anatomiques	P: physiopathologiques
C ₀ : pas de signe clinique visible ou palpable	E _c : congénitale	A _s : système veineux superficiel	P _r : reflux
C ₁ : téléangiectasies ou veines réticulaires	E _p : primitive	A _d : système veineux profond	P _o : obstruction
C ₂ : varices	E _s : secondaire	A _p : veines perforantes	P _{ro} : obstruction et reflux
C ₃ : œdème sans troubles trophiques cutanés	E _n : pas d'étiologie retrouvée	A _n : pas de lésion anatomique identifiée	P _n : pas de mécanisme physiopathologique identifié
C ₄ : atteinte cutanée			
C _{4a} : dermite ocre ou eczéma			
C _{4b} : hypodermite scléreuse ou atrophie blanche			
C ₅ : ulcère cicatrisé			
C ₆ : ulcère ouvert, non cicatrisé			
A = asymptomatique; S = symptomatique			



Fig. 1: Ulcère variqueux. Il s'agit d'un ulcère variqueux ($C_{2,3,4a,6}E_pA_sP_{r2,3}$) sur insuffisance de la grande veine saphène qui du fait qu'elle est uniquement intra-fasciale n'est cliniquement ni apparente, ni palpable. Seul les varices tributaires sus-fasciales (qui ne sont pas présentes chez ce patient) sont cliniquement apparentes. L'absence de varices visibles n'exclut de ce fait pas l'étiologie veineuse d'un ulcère. Le traitement interventionnel de cette varice grande saphène a permis de fermer définitivement cet ulcère (évoluant depuis 3 ans...)



Fig. 2 : Hypodermite scléreuse, dermite ocre et cicatrice d'ulcère sur varice de la grande saphène ($C_{2,3,4a,4b,5}E_pA_sP_{r2,3,5}$). Il y a une indication absolue à effectuer un traitement interventionnel indépendamment de l'âge du patient. Au vu du stade très avancé de cette IVC et particulièrement la présence d'une hypodermite scléreuse il y aura lieu de poursuivre au long cours le port d'un bas de compression après l'intervention

augmentation de la pression intramusculaire créant un gradient de pression qui est le facteur principal permettant un retour du flux veineux vers le cœur (4). Grâce à l'association des pompes musculaire, articulaire et de valves veineuses compétentes, la pression veineuse distale mesurée lors de la marche, dénommée la pression veineuse ambulatoire, diminue de façon significative. Cette pompe musculo-articulaire est si importante qu'une simple immobilisation de la cheville, une mobilité réduite ou une maladie neuro-musculaire peuvent provoquer une insuffisance veineuse chronique (5).

Les mécanismes physiopathologiques principaux de la MVC sont le reflux, l'obstruction, ou une combinaison des deux. En cas de varices, des modifications morphologiques avec augmentation des fibres de collagène et diminution des cellules musculaires lisses et de l'élastine provoquent une faiblesse de la paroi veineuse et une dilatation de l'anneau valvulaire avec comme conséquence une incompétence de la valve et un reflux. Dans le syndrome post-thrombotique les valves ont été détruites par le processus thrombotique. L'obstruction chronique des veines profondes, s'observe après une thrombose veineuse sous forme d'une sténose résiduelle en cas de recanalisation incomplète, d'une occlusion, de synéchies intraluminales ou de rigidité de la paroi veineuse.

La conséquence aussi bien du reflux que de l'obstruction est une diminution de la capacité à vider les veines lors de l'effort avec une augmentation de la pression veineuse ambulatoire (5). Par

conséquent une hypertension veineuse s'installe qui est à l'origine des symptômes et signes cliniques observés en cas de MVC.

Symptômes et signes cliniques

Les symptômes de la MVC sont très variables et peuvent causer une morbidité importante avec répercussion négative sur la qualité de vie des patients (6). Les symptômes typiquement relevés sont une sensation de gonflement, de lourdeur, de fatigue ou de douleur des jambes, des démangeaisons, des brûlures et des crampes nocturnes. Selon une étude récemment publiée comparant la fréquence des symptômes entre des patients avec MVC et des patients avec d'autres pathologies des membres inférieurs, la sensation de gonflement et les démangeaisons étaient les symptômes les plus spécifiques pour la MVC (7). Mais encore plus spécifique que le type de symptômes était la survenue des symptômes en fin de journée (7). En général les femmes rapportent plus souvent des symptômes dits veineux que les hommes (8). A noter également que l'absence de symptômes veineux n'exclut pas une IVC avancée, y compris des ulcères veineux.

Les signes cliniques de la MVC sont également vastes, allant de l'absence de signes cliniques (C_0 selon classification CEAP) aux ulcères veineux (C_6 , cf tableau 1 et figure 1). Les manifestations cliniques les plus fréquentes sont les tégangiectasies et varices réticulaires (C_1), suivi des varices (C_2) et de l'œdème (C_3). Les altérations cutanées avancées se présentent sous forme d'hyper-



Photos mises à disposition par le CEMCAV

Fig. 3: Ablation thermique par laser endoveineux. Après mise en place d'un introducteur 6 French dans la grande veine saphène (GVS) au niveau du genou (a), la sonde laser est introduite dans la veine puis avancée (b) sous contrôle échographique jusqu'à la jonction saphéno-fémorale. (c) Image échographique de la GVS à mi-cuisse avec la sonde laser (flèche blanche) située dans la lumière de la GVS et la limite postérieure du compartiment aponévrotique saphénien («œil égyptien») indiquée par le doigt. (d) Même endroit après administration de l'anesthésie locale par tumescence (zones hypoéchogènes autour de la sonde laser indiquée par la flèche blanche), avec la partie postérieure du compartiment saphénien indiquée par le pointeur

pigmentation (dermite ocre), d'eczéma (C_{4a}), de lipodermatosclérose (aussi appelé hypodermite scléreuse, figure 2) ou d'atrophie blanche (C_{4b}). Un autre signe cutané associé à la MVC est le corona phlebectatica paraplantaris (correspondant à l'ancienne classification de Widmer au stade I) mais ce dernier n'a pas été intégré dans la classification CEAP (9). Une présentation clinique aiguë sous forme de thrombose veineuse superficielle (varicophlébite), de dermite de stase, ou rarement d'hémorragie sur varice, potentiellement fatale, est également possible (5).

Epidémiologie et facteurs de risque

La MVC est considérée comme la maladie vasculaire la plus fréquente (10). Plusieurs grandes études populationnelles ont relevé une prévalence des télangiectasies/veines réticulaires (C_1) entre 50 à 60%, voire plus élevées chez les femmes (5, 10). La présence de varices (C_2) varie entre 10–30% (10, 11) et l'IVC (C_{3-6}) a une prévalence d'environ 5%, voire 10% chez les personnes âgées (5, 10, 11). Les stades ultimes de la MVC, les ulcères actifs (C_6) ou guéris (C_5), sont reportés dans 1–2% de la population générale.

Le facteur de risque principal pour la MVC est clairement l'âge. Selon une grande étude populationnelle en Allemagne, les patients de plus de 70 ans avaient un risque d'avoir des varices 16 fois et d'IVC 23 fois plus élevé par rapport aux personnes plus jeunes (11). D'autres facteurs de risque reconnus pour la MVC sont l'obésité, une anamnèse familiale positive, un antécédent de thrombose veineuse profonde ou superficielle, et le nombre de grossesses (5).

Les facteurs favorisant la progression vers des stades cliniques plus avancés sont peu connus. Une petite étude sur 73 patients opérés pour des varices d'un côté avec absence de MVC symptomatique de l'autre côté lors de l'opération a suivi ces patients pendant 5 ans. Les facteurs associés avec une progression clinique ou échographique de la jambe non-opérée étaient un body mass index de $> 30 \text{ kg/m}^2$, un orthostatisme prolongé (> 4 heures debout de façon continue par jour de travail) et une mauvaise compliance pour les bas de compression (< 8 heures par jour) (12). Les résultats d'une grande étude de cohorte écossaise, la „Edinburgh Vein Study“, qui a réévalué 880 individus sélectionnés au hasard dans la population générale après un suivi moyen de 13 ans, ont été publiés très récemment. Parmi les individus sans varices ou d'IVC lors de l'examen initial, l'incidence annuelle était de 1.4% pour des varices et de 0.7% pour l'IVC, et les incidences augmentaient de façon linéaire avec l'âge (13). Parmi les individus avec des varices ou une IVC à l'examen initial, une progression clinique était observé dans 58% après 13 ans de suivi, équivalent à une incidence annuelle de 4.3%. Les facteurs favorisant une progression étaient l'âge, une anamnèse familiale positive pour une MVC, un antécédent personnel de thrombose veineuse profonde, un body mass index de $> 25 \text{ kg/m}^2$, et la présence de reflux dans les veines superficielles, surtout si associé à un reflux profond (14).

Prise en charge

Options thérapeutiques

Les options thérapeutiques pour la prise en charge de la MVC sont multiples. Les traitements interventionnels ont énormément évolués ces dernières années avec la venue des techniques telle que les ablations thermiques endoveineuses ou la sclérothérapie écho-guidée à la mousse (SEM). Avant toute prise en charge, une évaluation par un angiologue avec une écho-Doppler détaillée du système vei-

neux profond et superficiel des membres inférieurs est indiquée. Une évaluation globale du patient avec établissement du risque cardiovasculaire (nécessité d'un éventuel greffon veineux avec la grande veine saphène pour un pontage) est également importante.

L'écho-Doppler veineux permet d'évaluer l'anatomie, de documenter des altérations morphologiques (lésions postphlébitiques, occlusions, ectasies etc.) des veines profondes et superficielles, et de déterminer la nature et l'étendue du reflux valvulaire. Il permet de choisir le traitement, la technique la plus adaptée pour chaque situation (5). Dans de rares cas, une imagerie complémentaire (phlébo-graphie, phlébo-IRM ou phlébo-CT) est nécessaire, notamment en cas de suspicion d'une atteinte veineuse pelvienne ou abdominale (5).

Traitement conservateur

La surélévation des jambes, une activité physique régulière (p.ex. marche, aquagym) est conseillé à tous les patients avec MVC. La compression élastique reste la clé de voûte du traitement conservateur de la MVC (15). Les effets principaux de la compression sont une amélioration de la pompe musculaire, une diminution du reflux et de l'hyperpression veineuse (5, 15). La compression élastique peut être appliquée sous forme de bas à varices ou de bandes élastiques et leur indication relative dépend surtout du stade et des caractéristiques du patient. Même en l'absence d'études randomisées de bonne qualité, la compression élastique est clairement indiquée pour améliorer les symptômes veineux et pour diminuer l'œdème (5), et une force de compression de classe I (non remboursé par les caisses maladie en Suisse), voire de classe II, est normalement suffisante pour cette indication (16). A l'heure actuelle, il n'existe pas d'évidence claire que la compression élastique ralentit la progression de la MVC ou qu'elle prévient les récurrences après traitement (17). Une étude française a testé la praticabilité de bas de compression de classe I chez des patients âgés avec la conclusion que les difficultés d'enfiler et de retirer des bas sont fréquentes à cause de problèmes avant tout orthopédiques mais que ces problèmes sont nettement contrebalancés par le meilleur confort des patients en portant les bas (18). La compression fait également partie intégrante du traitement des ulcères veineux (5). Néanmoins, pour prévenir des récurrences d'ulcères veineux, la compression seule est inférieure au traitement interventionnel associé à la compression (19).

Sur le plan pharmacologique, les médicaments dits „véno-actifs“ agissent par une diminution de la perméabilité capillaire, une libération réduite de médiateurs inflammatoires et une augmentation du tonus veineux. Plusieurs études randomisées ont montré que ces médicaments réduisent l'œdème et les symptômes

veineux (20). Le taux de guérison d'ulcères veineux semble aussi être amélioré avec les flavonoïdes (fraction flavonoïque purifiée micronisée) ou avec la pentoxyfylline, un médicament avec des actions principalement rhéolytiques, ceci toujours en association avec la compression élastique (21). Des données récentes montreraient une meilleure guérison des ulcères veineux avec un traitement par héparine à bas poids moléculaire ou par statines (22, 23), mais ces résultats préliminaires doivent encore être confirmés.

Traitement interventionnel

L'indication pour un traitement interventionnel des varices en plus du traitement conservateur de base dépend surtout du stade de la MVC, de la sévérité des symptômes et de la demande esthétique du patient (tab. 2). Les différentes méthodes interventionnelles peuvent être classifiées selon leur mode de destruction des varices: mécanique ou chirurgicale, thermique ou chimique. Pendant des décennies, le traitement chirurgical classique par ligature de la jonction saphéno-fémorale ou saphéno-poplitée avec stripping tronculaire plus ou moins phlébectomie des tributaires était le gold standard. Actuellement, la chirurgie classique reste une bonne option thérapeutique mais a perdu la place de premier choix face aux techniques endoveineuses (5, 24), notamment à cause des douleurs post-opératoires plus importantes et d'une durée d'incapacité de travail plus longue.

Traitements endoveineux thermiques

Le principe des traitements endoveineux, parmi lesquels l'ablation thermique (AT) par laser endoveineux ou radiofréquence sont les plus répandus, est l'application d'une énergie thermique dans la paroi veineuse par l'intermédiaire d'un dispositif (cathéter, fibre) introduit dans la lumière veineuse pour provoquer une rétraction du collagène de la média suivi d'une occlusion fibrotique de la veine (15). L'AT s'effectue sous anesthésie locale par tumescence qui est injectée sous contrôle échographique le long du tronc saphénien (fig. 3). L'AT est fréquemment combiné avec des phlébectomies ou la SEM des varices tributaires, soit lors de la même session thérapeutique, soit en différé (5). Les limitations de l'ablation thermique sont anatomiques. Le tronc saphénien doit être rectiligne car les cathéters sont rigides. Seul l'examen écho-Doppler permettra de déterminer si une ablation thermique est techniquement possible. Une étude franco-suisse récente a démontré que l'AT est sûre et efficace chez les patients de plus de 75 ans (25).

Récemment, de nouvelles techniques endoveineuses sans application d'énergie thermiques et donc sans nécessité d'anesthé-

TAB. 2 Indications possibles pour un traitement phlébologique interventionnel

a) Indication claire	Insuffisance veineuse chronique à CEAP C ₄₋₆ Antécédent ou présence d'une varicophlébite: 15–20% de risque de récurrence Progression des signes cutanés d'IVC même modéré malgré un traitement conservateur bien conduit
b) Indication relative	Patient symptomatique et/ou intolérance du port du bas compressifs (été, impossibilité de l'enfiler seul, personne âgée...)
c) Indication esthétique	Choix personnel
d) Mauvaise indication	En cas de souhait de grossesse* Présence ou risque d'une maladie cardio-vasculaire, coronarienne ou artérielle des membres inférieurs#
Remarques: CEAP, Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological classification; IVC, insuffisance veineuse chronique; * Le risque de récurrence de varices en cas de grossesse après chirurgie augmente de 5x; # Greffon saphène, l'écho-Doppler diagnostic permet de préciser si le tronc saphénien présente un diamètre régulier et compatible pour être prélevé comme matériel de pontage	

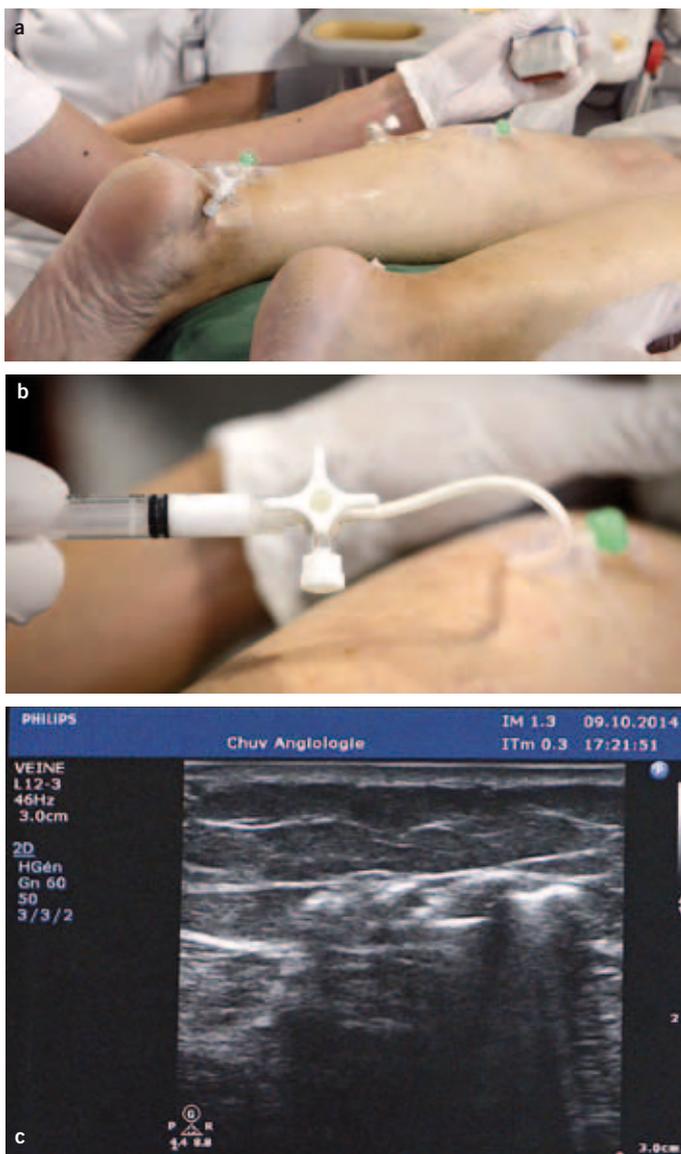


Fig. 4: Sclérothérapie écho-guidée à la mousse de la petite veine saphène (PVS). (a) Patient en décubitus ventral après mise en place écho-guidée de deux venflons dans la PVS proximale et distale. (b) Injection de l'agent sclérosant sous forme de mousse (Aethoxysklerol 3%, Kreussler Pharma, Wiesbaden, Allemagne). (c) Image échographique du compartiment aponévrotique de la PVS après injection de la mousse montrant la présence de la mousse dans des varices tortueuses (images hyperéchogène dans le compartiment saphénien) donnant des cônes d'ombres échographiques postérieurement

sie par tumescence ont été décrites mais leur validité clinique doit encore être prouvée (26).

Sclérothérapie écho-guidée à la mousse (SEM)

L'ablation chimique implique l'introduction d'un agent corrosif dans la veine qui a pour but de léser l'endothélium et d'obtenir une fibrose progressive de la paroi veineuse avec occlusion de la lumière (fig. 4) (15). Les résultats de cette vieille technique se sont nettement améliorés depuis l'introduction du sclérosant sous forme de mousse, plus puissante que sous forme liquide, et l'injection sous contrôle écho-guidé (24). Malgré un taux d'occlusion à moyen-long terme plus bas comparé aux méthodes mécaniques et thermiques, la SEM est une bonne option thérapeutique, notamment pour des récidives et pour des patients âgés surtout en cas d'ulcères veineux (5).

Dans la plus grande étude randomisée sur le traitement interventionnel des varices publiée en 2014, presque 800 patients ont été randomisés pour un traitement chirurgical, une AT par laser endoveineux, ou une SEM. L'end point primaire, la qualité de vie à 6 mois du traitement, était similaire dans les différents groupes, avec le moins de complications périprocédures dans le groupe laser, et une occlusion complète des veines traitées moins fréquente après sclérothérapie (27).

Conclusion

En raison de sa prévalence très élevée, notamment chez les patients âgés, et son impact important sur la morbidité et la qualité de vie des patients, la MVC ne peut pas être négligée. Un bilan approfondi par un angiologue est la première étape pour déterminer la meilleure prise en charge pour chaque patient. Grâce aux différentes thérapies efficaces à disposition, le traitement des varices peut et doit être individualisé et le choix des différentes techniques dépend de la taille des varices à traiter, de leur site anatomique, des antécédents de traitements phlébologiques, des compétences de l'opérateur, et des comorbidités et préférences du patient. Le port d'une compression élastique chez la personne âgée est souvent difficile (impossibilité d'enfilage, manque de force, raideur articulaire, le patient doit réussir à toucher son talon, etc.). Le traitement interventionnel prévient l'aggravation de l'IVC, la récurrence d'ulcères. Il est donc particulièrement indiqué chez les patients âgés. Les risques opératoires des nouvelles techniques sont réduits. Elles s'effectuent sous anesthésie locale (AT) ou sans anesthésie (SEM) et représentent dès lors le traitement de choix pour ce groupe de patients.

Dr Rolf P. Engelberger

Service d'angiologie, CHUV, Hôpital Nestlé
Av. Pierre Decker 5, 1011 Lausanne
rolf.engelberger@chuv.ch

Dr Philippe Kern

Service d'angiologie, CHUV, Hôpital Nestlé
Av. Pierre Decker 5, 1011 Lausanne
Cabinet privé d'angiologie, 1800 Vevey

+ **Conflit d'intérêts:** Les auteurs n'ont déclaré aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article

Messages à retenir

- ◆ La maladie veineuse chronique (MVC) est la maladie vasculaire la plus fréquente
- ◆ Le facteur de risque principal pour la MVC est l'âge
- ◆ La classification CEAP donne des informations sur la présentation clinique, l'étiologie, l'anatomie et la pathophysiologie de chaque patient atteint de MVC
- ◆ Un écho-Doppler veineux du réseau veineux profond et superficiel des membres inférieurs est le premier et souvent le seul examen nécessaire pour déterminer la prise en charge de la MVC
- ◆ Les options thérapeutiques, conservatives et interventionnelles, sont multiples et permettent une prise en charge individualisée de chaque patient

Références:

1. Eklof B et al. the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg* 2009;49:498-501
2. Porter JM, Moneta GL. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. *J Vasc Surg* 1995;21:635-45
3. Eklof B et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248-52
4. Engelberger RP et al. The impact of orthostatic challenge on arterio-venous hemodynamics and volume changes of the lower extremity *J Vasc Surg: Venous and Lym Dis* 2013;1:250-6
5. Wittens C et al. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49:678-737
6. Darvall KA et al. Generic health-related quality of life is significantly worse in varicose vein patients with lower limb symptoms independent of CEAP clinical grade. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:341-4
7. Van der Velden SK et al. How specific are venous symptoms for diagnosis of chronic venous disease? *Phlebology* 2014;29:580-6
8. Langer RD et al. Relationships between symptoms and venous disease: the San Diego population study. *Arch Intern Med* 2005;165:1420-4
9. Uhl JF et al. Clinical analysis of the corona phlebectatica. *J Vasc Surg* 2012;55:150-3
10. Criqui MH et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population: the San Diego Population Study. *Am J Epidemiol* 2003;158:448-56
11. Rabe E et al. Bonn Vein Study by the German Society of Phlebology: Epidemiological study to investigate the prevalence and severity of chronic venous disorders in the urban and rural residential populations. *Phlebologie* 2003;32:1-14
12. Kostas TI et al. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. *J Vasc Surg* 2010;51:900-7
13. Robertson L et al. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. *Journal of Vascular Surgery Venous and Lymphatic Disorders* 2013;1:59-67
14. Lee AJ et al. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. *J Vasc Surg Ven Lymph Disorders* 2015;3:18-26
15. Ramelet AA et al. *Les varices et télangiectasies*. 2e ed: Elsevier Masson; 2010
16. Amsler F, Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders - a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;35:366-72
17. Palfreyman SJ, Michaels JA. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 2009;24 Suppl 1:13-33
18. Carpentier PH et al. Acceptability and practicability of elastic compression stockings in the elderly: a randomized controlled evaluation. *Phlebology* 2011;26:107-13
19. Gohel MS et al. Long term results of compression therapy alone versus compression plus surgery in chronic venous ulceration (ESCHAR): randomised controlled trial. *BMJ* 2007;335:83
20. Ramelet AA et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;33:309-19
21. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Current vascular pharmacology* 2009;7:303-8
22. Serra R et al. Low molecular weight heparin improves healing of chronic venous ulcers especially in the elderly. *Int Wound J* 2015;12:150-3
23. Evangelista MT et al. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Brit J Dermat* 2014;170:1151-7
24. Willenberg T. Treatment of varicose veins. *Reviews in Vascular Medicine* 2014;2:67-72
25. Hamel-Desnos C et al. Thermal ablation of saphenous veins is feasible and safe in patients older than 75 years: A prospective study (EVTA study). *Phlebology* 2014
26. Sadek M, Kabnick LS. Are Non-Tumescent Ablation Procedures Ready to Take Over? *Phlebology* 2014;29:55-60
27. Brittenden J et al. A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *N Engl J Med* 2014;371:1218-27