

UNIVERSITE CATHOLIQUE DE LOUVAIN

Faculté des sciences de la motricité



**Effet phlébotonique de la pressothérapie pneumatique sur les
veines du membre inférieur**

Thèse en vue de l'obtention du grade de Docteur en kinésithérapie et
réadaptation

Doctorant : Harfouche Joseph

Promoteurs : Professeurs Sturbois Xavier et Theys Serge

*A mes parents,
à mon épouse Sandra,
à mes enfants : Jad Nathanaël,
Laura & Laetitia.*

*Une connaissance non transmise aux générations futures
est une ignorance future...*

*A knowledge that is not transmitted to the future generations
is a future ignorance...*

Joseph Harfouche

Remerciements

Cette thèse est l'aboutissement de plusieurs années de recherches passionnantes et enrichissantes.

Je tiens à remercier tous ceux qui m'ont apporté leur aide, leurs avis et leur soutien de quelque nature que ce soit.

Je tiens à remercier aussi vivement tous les patients et les étudiants qui ont accepté de prendre part aux traitements effectués dans le cadre de cette thèse et qui, sans eux, ce travail n'aurait pas pu avoir lieu.

Un grand merci aux membres du Jury et à sa Présidente Madame le Professeur Bénédicte Schepens pour leur disponibilité et leurs conseils judicieux.

Mes remerciements s'adressent aussi à Messieurs les Professeurs Philippe Blanchemaison et Christian Rondeux pour leurs avis éclairés et leurs conseils précis et précieux.

Un tout grand merci à Messieurs les Professeurs Michel Buche, Philippe Hanson, Jean-Claude Schoevaerds et Serge Theys qui m'ont accueilli chaleureusement dans leurs départements respectifs aux cliniques universitaires de Mont Godinne

Ma reconnaissance s'adresse particulièrement à Monsieur le Professeur Serge Theys, mon promoteur, qui m'a donné le goût de l'angiologie tout en m'initiant à l'échographie.

Je remercie aussi chaleureusement Monsieur le Professeur Xavier Sturbois, mon promoteur, pour son incomparable

disponibilité et sa direction bienveillante tout au long de ce travail

Je désire remercier tout particulièrement mes parents et ma famille pour leur soutien permanent et indéfectible.

Enfin, je ne pourrais terminer ces quelques lignes sans remercier le Professeur Marc Francaux qui m'a apporté dans la phase finale de cette thèse une efficacité redoutable et une sollicitude remarquable. Qu'il en soit chaleureusement remercié.

Liste des abréviations

BMI : body mass index ou indice de masse corporelle

CO₂ : dioxyde de carbone

EC : énergie cinétique

EP : énergie potentielle

FC : fémorale commune

FS : fémorale superficielle

IPC : intermittent pneumatic compression

IV : insuffisance veineuse

IVC : insuffisance veineuse chronique

LL : lower limb

Lym : lymphœdème

MI : membre inférieur

NO : monoxyde d'azote

P : poplitée

PTP : pressothérapie pneumatique

S : Section de la veine

SE : saphène externe

SI : saphène interne

SIC : saphène interne à sa crosse

TVP : thrombose veineuse profonde

V : vitesse du sang

Var : insuffisance veineuse

VFC : veine fémorale commune

VFP : veine fémorale profonde

VFS : veine fémorale superficielle

VP : veine poplitée

VSE : veine saphène externe ou petite saphène

VSI : veine saphène interne ou grande saphène

<u>Introduction</u>	page 08
<u>Chapitre I :Position du problème</u>	page 11
<u>Chapitre II :Article I</u>	page 19
<u>Chapitre III :Article II</u>	page 33
<u>Chapitre IV :Discussion</u>	page 49
<u>Chapitre V :Conclusion</u>	page 63

Introduction:

L'idée d'utiliser une pression externe pour améliorer la circulation sanguine remonte à l'Antiquité.

Au fil des siècles, le traitement de la pathologie veineuse a évolué selon des techniques invasives ou non. Ces évolutions sont passées de la saignée et des bandes du temps des pharaons à des technologies de plus en plus sophistiquées et pointues de nos jours.

Parmi les technologies non invasives développées depuis le début du 19^{ième} siècle figure la pressothérapie pneumatique (PTP) plus connue dans son nom anglais « intermittent pneumatic compression » (IPC). Cette technique a montré son efficacité dans diverses pathologies vasculaires et plus spécifiquement dans les pathologies veineuses.

Les insuffisances veineuses chroniques (IVC) qui touchent le réseau superficiel sont appelées varices. Les varices sont localisées dans les territoires de la veine saphène interne, de la veine saphène externe ou issues des veines du réseau pelvien. Ces maladies veineuses chroniques des membres inférieurs (MI) affectent globalement entre 30 et 50 % de la population des pays industrialisés (Woodside, Hu et al. 2003; Caprini 2010). Les varices se caractérisent par des dilatations, des elongations et des tortuosités d'une ou de plusieurs veines du réseau superficiel.

Sur le plan circulatoire, l'IVC engendre un problème hémodynamique suite à la dilatation des vaisseaux et/ou à l'insuffisance valvulaire. Cela crée le ralentissement de la vitesse du sang veineux, l'installation d'une stase veineuse et l'augmentation de la pression intraveineuse. Cette pression accentue l'effet d'étirement sur la paroi et aggrave à son tour l'état de stase et de dilatation veineuse. Un cercle vicieux est ainsi créé.

Lors d'une IVC, la stase veineuse s'installe progressivement et favorise l'accumulation de toxines et de molécules veinorelaxantes comme le dioxyde de carbone (CO₂) et monoxyde

d'azote (NO) (Lefrère 2011). Ces molécules provoquent le relâchement du tonus de la paroi veineuse, d'où l'importance de lutter contre l'installation de cette stase veineuse. L'IPC, vu ses effets hémodynamiques, pourrait y participer activement. En effet, la majorité des travaux s'accordent à démontrer que l'IPC améliore la réponse hémodynamique en réduisant le calibre veineux (section veineuse), créant ainsi une accélération du flux veineux du moins durant le traitement (Kessler, Hirsch et al. 1996; Arcelus, Caprini et al. 2001; Kim, Kim et al. 2009; Caprini 2010; Nose, Murata et al. 2010; Moheimani and Jackson 2011). Par conséquent, l'IPC empêche l'installation de stase veineuse et de ce fait pourrait rompre le cercle vicieux pendant son application.

Pour évaluer cette ectasie veineuse et objectiver ces traitements, l'échographie est actuellement considérée comme la technique « gold standard » (Zygmunt 2009; Hnatek and Hnatkova 2010). Cette technique non invasive et non douloureuse est capable de détecter des reflux ou des thromboses tant dans les grosses veines du MI que dans les petites veines et les perforantes. L'échographie permet aussi de mesurer le calibre veineux, l'épaisseur des parois ainsi que la forme des vaisseaux (Lurie, Kistner et al. 2003; Min, Khilnani et al. 2003; Meissner, Moneta et al. 2007).

Tous ces effets de l'IPC n'ont été démontrés que pendant le traitement. Rien n'est décrit sur des effets potentiels de l'IPC au-delà de la phase de traitement. Au contraire, tous les paramètres laissent supposer un rétablissement des conditions basales dans les 1-2 minutes après l'arrêt de la séance. La majorité des études s'intéressant à l'hémodynamique veineuse se sont concentrées sur le débit sanguin et la vitesse du sang sans mesurer le calibre veineux, paramètre primordial pour l'hémodynamique veineuse.

Blanchemaison et Theys (Blanchemaison and Theys 2001) ont étudié chez 6 patients la veinotonicité des saphènes variqueuses dans les premiers instants après une séance d'IPC. Ils ont observé une réduction du calibre veineux de près de 10 %. Toutefois, les conditions pour

réaliser une étude contrôlée n'ont pas été recherchées : le nombre de cas d'IVC était de 6 sujets et le protocole d'IPC différait selon l'indication.

En dehors de l'étude précitée, aucune étude jusqu'à présent n'a investigué le changement du calibre veineux après un traitement d'IPC.

La question de recherche qui sera traitée dans le cadre de cette thèse est :

- L'IPC peut-elle avoir un effet pour améliorer la tonicité (effet phlébotonique) sur les veines traitées du membre inférieur au-delà du traitement ?
- L'effet phlébotonique, s'il existe, se propage-t-il sur le membre inférieur non traité ?

L'originalité de nos travaux porte sur cet effet phlébotonique au-delà du traitement et plus particulièrement pour une durée allant jusqu'à 30 minutes après.

Chapitre I : Position du problème

La morbidité des maladies veineuses chroniques (IVC) dans la société et plus spécifiquement dans les sociétés industrialisées est importante. De nos jours, la pathogenèse de l'IVC peut être systématisée en trois entités qui s'expriment soit individuellement, soit simultanément.

Dans la première entité, la dilatation veineuse s'installe suite à une incontinence valvulaire (Goldman and Fronek 1989). Dans la deuxième, la dilatation veineuse va provoquer une incontinence valvulaire (Clarke, Smith et al. 1989). Et dans la troisième, une augmentation du débit artériel associée à de multiples communications artério-veineuses peut engendrer une IVC (Clarke, Vasdekis et al. 1992).

Quel que soit le modèle pathogénique adopté, nous devons admettre que l'IVC peut devenir handicapante. Les répercussions de cette maladie sur l'organisme et sur la vie des patients sont pesantes et lourdes. L'IVC crée un déséquilibre hémodynamique entraînant un reflux dû à l'incontinence valvulaire et une diminution de la vitesse de retour veineux due à la distension des veines et donc à l'augmentation de leurs calibres.

Le calibre veineux est un paramètre primordial pour l'hémodynamique. Le débit sanguin (Q) est tributaire de la section (S) - où $S = \pi.r^2$ et où r est le rayon de la veine - et de la vitesse (V) du sang dans les vaisseaux ($Q = V.S$). A débit constant, toute augmentation de la section entraîne inexorablement une diminution de la vitesse. Dans les cas d'IVC, le relâchement de la veine crée une perte d'énergie cinétique du sang circulant et l'élargissement de son calibre provoque un ralentissement de la vitesse et augmente le risque de thromboses veineuses. A l'inverse, une veine plus tonique empêche la perte d'énergie cinétique du sang circulant et le calibre réduit des veines sert à accélérer le retour veineux – le flux axial au centre de la lumière veineuse – (Sumner 1989; Partsch and Partsch 2005). L'IVC entraîne également une augmentation du volume de stase et une augmentation de la pression intraveineuse exercée

par le sang sur la paroi veineuse quand les valvules sont incontinentes. Elle peut débuter avec l'élargissement du calibre veineux causant l'incontinence valvulaire et créant l'augmentation de la pression intraveineuse. Cette augmentation de la pression intraveineuse va générer à son tour des incontinenances valvulaires plus basses. Ces incontinenances vont promouvoir un élargissement veineux Un cercle vicieux s'installe et génère des complications.

Ces déformations morphologiques peuvent créer différents désagréments et complications allant du simple problème esthétique par l'apparition de télangiectasies ou de varices plus importantes, en passant par plusieurs symptômes tels que jambes lourdes, crampes, douleurs, sensations de brûlures, œdèmes, changements cutanés, Ces symptômes et complications peuvent déboucher sur des ulcères variqueux, des thromboses veineuses et des embolies pulmonaires. Le risque vital et la dégradation de la qualité de vie sont donc engagés. Un programme de soins pour limiter les complications doit être mis en place le plus tôt possible. L'efficacité des soins dépend en effet de la relative rapidité des traitements. La maladie veineuse peut évoluer insidieusement durant des mois ou même des années, la rendant encore plus redoutable. Les premiers symptômes ont tendance à disparaître suite à des interventions mineures comme la surélévation des jambes ou le décubitus nocturne. Ceci procure à la personne atteinte de ces premiers symptômes un sentiment de guérison potentielle sans traitement et aura tendance à retarder sa décision de consulter rapidement avec comme conséquence une aggravation de son état.

Une IVC non traitée peut engendrer un œdème sévère et persistant qui provoque à la longue un œdème lymphatique secondaire. Les ulcères surviennent plus fréquemment en présence d'œdème et cicatrisent plus difficilement (Theys 2009) entre 4 mois et 5 ans (Nicolaidis 2000; Bergan, Schmid-Schonbein et al. 2006). Pour améliorer l'état du patient dans sa vie quotidienne et tenter d'empêcher que des complications ne surviennent rapidement, différentes pistes sont explorées pour traiter l'IVC d'une manière optimale.

Ces pistes sont divisées en trois grandes catégories :

- 1) Le traitement par intervention locale : la sclérothérapie, l'écho-sclérothérapie, la résection des veines superficielles malades, la valvuloplastie reconstructrice ou encore par gainage externe de la veine,
- 2) Le traitement pharmacologique a pour but, soit de protéger ou tonifier la paroi veineuse (veinotropes ou veinotoniques), soit de diminuer le risque de formation de caillots sanguins et d'améliorer la fluidité sanguine (anti-thrombotiques).
- 3) Le traitement physique par la kinésithérapie utilise entre autres des techniques de pressions externes qui peuvent être classées en trois catégories : les bas, les bandes et la pressothérapie pneumatique. Les bas et les bandes ont montré une certaine efficacité sur les différentes pathologies angiologiques, spécialement la lymphatique et la veineuse. L'IPC ne prétend pas remplacer ni les bas, ni les bandes, mais de s'y associer pour optimiser l'effet hémodynamique attendu. Rappelons-nous qu'il n'existe toujours pas d'alternative thérapeutique au traitement compressif, même avec les médicaments modernes (Gardon-Mollard and Ramelet 2005).

L'IPC s'est montrée efficace dans les domaines angiologiques, qu'ils soient artériels, lymphatiques ou veineux. Le nombre croissant d'études qui s'y consacrent garde encore bon nombre de points d'interrogations quant aux mécanismes d'actions. La majorité des études se sont penchées sur les effets de l'IPC pendant le traitement.

Nos travaux porteront sur la pressothérapie pneumatique et ses effets sur le calibre des veines après le traitement.

La tonicité veineuse sera étudiée en mesurant le calibre de plusieurs veines du réseau profond et superficiel et ce, à deux reprises. La première mesure est prise avant l'application du traitement et la deuxième après le traitement.

Le but et l'originalité du présent travail consistent à investiguer si un traitement par IPC entraîne des effets veinotoniques, non pas durant ou juste dans la minute qui suit le traitement, mais jusqu'à 30 minutes au-delà du traitement.

Dans ce cadre, deux protocoles d'IPC ont été utilisés pour tester la tonicité veineuse après le traitement. Un protocole utilisait un cycle de compression long (Harfouche, Theys et al. 2005), tandis que l'autre utilisait un cycle de compression relativement court (Harfouche, Theys et al. 2008).

Dans les deux chapitres qui suivent, nous analyserons les deux protocoles expérimentaux, les traitements appliqués aux différents groupes de sujets, ainsi que les résultats obtenus.

Avant de conclure, nous discuterons des différents résultats et de leurs effets potentiels auprès des sujets traités, ainsi que des applications thérapeutiques qui peuvent découler de ces recherches.

La pathologie veineuse et la pressothérapie pneumatique sont deux matières qui interpellent. Nous espérons à travers le développement de cette thèse pouvoir susciter la curiosité scientifique de ceux qui s'intéresseront à ces sujets et qui continueront d'enrichir en ces matières la connaissance collective.

Références

- Arcelus, J. I., J. A. Caprini, et al. (2001). "Home use of impulse compression of the foot and compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency." J Vasc Surg **34**(5): 805-11.
- Bergan, J. J., G. W. Schmid-Schonbein, et al. (2006). "Chronic venous disease." N Engl J Med **355**(5): 488-98.
- Blanchemaison, P. and S. Theys (2001). Objectivation échographique de la réduction du calibre veineux suite à une séance de pressothérapie programmable : rapport des essais préliminaires réalisés chez six femmes variqueuses. Paris, Biocritt: 1/61:4.
- Caprini, J. A. (2010). "Mechanical methods for thrombosis prophylaxis." Clin Appl Thromb Hemost **16**(6): 668-73.
- Clarke, G. H., S. N. Vasdekis, et al. (1992). "Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins." Surgery **111**(4): 402-8.
- Clarke, H., S. R. Smith, et al. (1989). "Role of venous elasticity in the development of varicose veins." Br J Surg **76**(6): 577-80.
- Gardon-Mollard, C. and A.-A. Ramelet (2005). La compression médicale, Masson.
- Goldman, M. P. and A. Fronek (1989). "Anatomy and pathophysiology of varicose veins." J Dermatol Surg Oncol **15**(2): 138-45.
- Harfouche, J. N., S. Theys, et al. (2008). "Venous tonus enhancement after a short cycle of intermittent pneumatic compression." Phlebology **23**: 58-63.
- Harfouche, J. N., S. Theys, et al. (2005). "Venous calibre reduction after intermittent pneumatic compression." Phlebology **20**: 38-42.

- Kessler, C. M., D. R. Hirsch, et al. (1996). "Intermittent pneumatic compression in chronic venous insufficiency favorably affects fibrinolytic potential and platelet activation." Blood Coagul Fibrinolysis **7**(4): 437-46.
- Kim, J. S., H. J. Kim, et al. (2009). "[Effects on changes in femoral vein blood flow velocity with the use of lower extremity compression for critical patients with brain injury]." J Korean Acad Nurs **39**(2): 288-97.
- Lefrère, C. (2011). L'insuffisance veineuse des membres inférieurs: prise en charge par le pharmacien, le phlébologue et le chirurgien. Thèse doctorale en pharmacie, Lille pp118.
- Lurie, F., R. L. Kistner, et al. (2003). "Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept." J Vasc Surg **38**(5): 955-61.
- Meissner, M. H., G. Moneta, et al. (2007). "The hemodynamics and diagnosis of venous disease." J Vasc Surg **46 Suppl S**: 4S-24S.
- Min, R. J., N. M. Khilnani, et al. (2003). "Duplex ultrasound evaluation of lower extremity venous insufficiency." J Vasc Interv Radiol **14**(10): 1233-41.
- Moheimani, F. and D. E. Jackson (2011). "Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management." ISRN Hematol **2011**: 124610.
- Nicolaides, A. N. (2000). "Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997)." Circulation **102**(20): E126-63.
- Nose, Y., K. Murata, et al. (2010). "The impact of intermittent pneumatic compression devices on deep venous flow velocity in patients with congestive heart failure." J Cardiol **55**(3): 384-90.
- Partsch, B. and H. Partsch (2005). "Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions." J Vasc Surg **42**(4): 734-8.

- Sumner, D. S. (1989). Hemodynamics and Pathophysiology of venous Disease. Philadelphia, W.B. Saunders Co.
- Theys, S. (2009). "Compression pneumatique intermittente et troubles trophiques." Phlébologie **62**(4): 47-52.
- Woodside, K. J., M. Hu, et al. (2003). "Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases." J Vasc Surg **38**(1): 162-9.
- Zygmunt, J., Jr. (2009). "What is new in duplex scanning of the venous system?" Perspect Vasc Surg Endovasc Ther **21**(2): 94-104.

Chapitre II : Venous calibre reduction after intermittent pneumatic compression (Harfouche, Theys et al. 2005).

J N Harfouche (1), S Theys (2), V Scavée (3), P Hanson (2) J C Schoevaerds (4), X Sturbois (1)

(1) Université catholique de Louvain, Faculté de Médecine, Institut d'Education Physique et de Réadaptation; Place Pierre de Coubertin 1, B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium, EUROPE

(2) Cliniques Universitaires Godinne, Department of Physical Medicine and Rehabilitation; B-5530 Yvoir, Belgium, EUROPE

(3) Hôpital Saint Pierre, Department of Vascular Surgery; B-1340 Ottignies, Belgium, EUROPE

(4) Cliniques Universitaires Godinne, Department of Thoracic and Vascular Surgery; B-5530 Yvoir, Belgium, EUROPE

Phlebology. 2005; 20: 38-42.

II.1. Abstract

Objective: Evaluate the effect of the Intermittent Pneumatic Compression (IPC) on the venous calibre after the treatment.

Methods: 28 subjects were divided in three groups: 15 with venous insufficiency (Var), 6 with lymphoedema (Lym) and 7 healthy (Hlt) subjects. One of the two lower limbs was treated by the IPC. Both limbs were assessed by the duplex scanner, before and after the treatment, and the calibres were then compared.

Results: A significant decrease in the venous calibre was observed only on the treated limbs. The veins affected were: in the Lym group, the lesser saphena ($p < 0,05$); in the Var group, the greater saphena at its cross ($p < 0,01$), the lesser saphena ($p < 0,02$) and the superficial femoral vein ($p < 0,05$).

Conclusion: A 40mmHg IPC was sufficient to enhance some venous tonus, especially in subjects with venous insufficiency, for 15 to 30 min after the 30 min of treatment.

Keywords: Venous insufficiency, venous calibre, Intermittent Pneumatic Compression, Duplex scanning.

II.2. Introduction

The relation between the vascular disease and the use of the intermittent pneumatic compression (IPC) devices has a long history. This relation began in the early 19th century, when Sir James Murray applied an external negative or positive pressure by using a kind of bath into which the subject is introduced in order to enhance the blood circulation¹. These experiments led the research in three different directions, with good or worth results. The first two types, applied either negative pressure²⁻⁵ or positive pressure.⁶⁻⁸ The third type had worked on alternating positive and negative pressures.⁹⁻¹¹ Since the 70's, the IPC was more

accepted to be a prophylactic treatment against venous thrombosis^{12,13} and to treat the oedema too.¹⁴⁻¹⁶ Across the years, the material used to apply the pressure evolves from the bath¹ to the tube³, to arrive to the boot-shaped chamber⁹. The boots used till early 80's were monocompartmental^{17,18}, for lymphoedema, they were replaced by sphygmomanometer cuffs¹⁹. They let the place to multicompartmental boots which gave better results^{15,20}. In the early 90's²¹ the programmable IPC appeared, which permits to personalise the treatment. These technical progresses permit to enhance the hemodynamics in both artheriopathy²²⁻²⁴ and venous diseases²⁵⁻²⁹.

The beneficial hemodynamic effects of IPC were demonstrated by studying at least one of the following three parameters: the venous outflow, the blood velocity and the vessels' calibre. All these effects were evaluated during the length of the session. A number of questions remain unanswered after the end of the session. Perhaps, because the literature shows that after the deflation, the modulation of the veins outflow and the veins refilling are completed in the minute that follows the compression^{30,31}. However, since the leg volume decreases at the same time, IPC is thought to lessen the interstitial liquid and the oedema^{32,33}. This plethysmographic response may be attributed to an additional factor; the venous calibre reduction of the limb covered by the pneumatic boot. That is the aim of this study.

II.3.Methods

II.3.1.Subjects

The study included 28 subjects; 25 women and three men. They all gave their written consent after the explanation of the experiment and its different phases. They were divided in three groups according to their pathology. The first group consisted of 15 subjects who suffer from anatomic-pathological disease: venous insufficiency (Var). The second group of 6 subjects suffering from physio-pathological disorder lymphoedema (Lym), and the third group was

composed of 7 healthy lower limb subjects (Hlt) who does not have any apparent or described vascular pathology in their lower limbs. The mean $\pm$ standard deviation of their age, weight, height, and body mass index were respectively: for the Var group: : 61,3 $\pm$ 15,76 years, 72,1 $\pm$ 13 kg, 1,7 $\pm$ 0,1 m, 25,6 $\pm$ 4,97 kg/m² ; for the Lym group: 53,4 $\pm$ 25,54 years, 81 $\pm$ 24,85 kg, 1,7 $\pm$ 0,07 m, 28,9 $\pm$ 8 kg/m² ; and concerning the Hlt group: 70 $\pm$ 19,24 years, 72,7 $\pm$ 10,79 kg, 1,6 $\pm$ 0,05 m, 27,3 $\pm$ 5,94 kg/m².

II.3.2.Material

The IPC used in this study was the MulticomTM, model TM300 (Talley Medical Equipment, Hertfordshire, England). The compressor provides a successive inflation of the three semi-superposed cells of the boot. The cycle begins by the inflation of the distal compartment which covers the foot and the calf. Once the pressure level reaches the pre-programmed value, a valve blocks this first compartment and opens the second one that covers the knee to the distal half of the thigh. After that, the third compartment covering the proximal half of the thigh till the groin will be inflated. This whole compression time of the boot needs up to 3min and 30 seconds. After which the three shutter valves will be opened and the air will be passively released. The next cycle begins automatically one min later. The effects of the IPC were objectified by the duplex scanner. The duplex Scanner used in this study was the DiasonicTM, model Synergy (CFM Inc, Tirat Hacarmel, Israel). Its transducer was a linear array type with a frequency of 5Mhz.

This technique was used to measure the vessels calibre, because of its accuracy, non-invasive and non-painful procedure. The vessel's calibre can be measured in two different ways: the longitudinal scans³⁴⁻³⁶, and the transversal scans.^{37, 38}

II.3.3.Method

A standardized protocol was performed on all the subjects. All of them came to the laboratory in the afternoon.

They took off their lower limb clothes and stood up on a two step-ladder facing the operator who was sitting on a low chair, so that the patients' limbs were at good level for him. The location and the measure of the vein's calibre was performed in six different places of the lower limb. The common femoral (CF) and the greater saphena at its cross (GSC) were assessed at the groin. The superficial femoral (SF) at the internal part of the mid-thigh, The popliteal (P) and the lesser saphena (LS) at the popliteal fossa and the greater saphena (GS) at the knee level. A transversal scan, followed by a longitudinal scan of the veins was performed by the duplex scanning. The transversal scan^{35, 36} was used to locate the veins with respect to the arteries and to make sure about the circular shape of the vessels. The longitudinal scan³⁷⁻³⁹ was used to measure the vessels calibre. Once the image was clear, saved and magnified, two to three measures were taken and averaged. Each site of measures was marked on the skin so that, after the treatment, the re-evaluation will be done at the same place.

Afterwards, the subject walks a few meters to the next room and lay on a table. The treated limb was chosen at random. This method was used for the Hlt group as well as for the Lym and the Var groups when the pathology was bilateral. When the pathology was unilateral, the ill limb was treated. The pressure was pre-programmed at 40mmHg (53mbar) and the treatment time was 30 min.

At the end of the session, the subject returned to the first room. He was asked to stand in the same position. The probe was repositioned at the marked zones. The re-evaluation begins on the untreated limb, so the limb treated will be given 15 min before being assessed. The experiment takes about 90 min per subject.

Data are expressed as mean and standard deviation values. The paired sample t-test was used to compare for the same limb, the calibre of the vessels before and after the IPC; statistical significance was assumed at a level of $p \leq 0,05$.

II.4.Results

On the untreated limb (table: Ia, Ib), the vein's diameter did not show any significant difference in any group.

Table Ia: comparison of the mean venous calibre of the untreated lower limb before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	CF . pre	CF . post	SF . pre	SF . post	P . pre	P . post
Hlt	7	1,13 ± 0,17	1,13 ± 0,15	0,70 ± 0,13	0,71 ± 0,14	0,67 ± 0,10	0,66 ± 0,07
Lym	6	1,37 ± 0,11	1,35 ± 0,12	0,78 ± 0,13	0,71 ± 0,12	0,72 ± 0,25	0,69 ± 0,22
Var	15	1,20 ± 0,27	1,22 ± 0,31	0,81 ± 0,25	0,80 ± 0,25	0,81 ± 0,22	0,84 ± 0,26

Hlt, Healthy group; **Lym**, group with lymphoedema; **Var**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **CF**, common femoral; **SF**, superficial femoral; **P**, popliteal; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

Table Ib: comparison of the mean venous calibre of the untreated lower limb before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	GSC . pre	GSC . post	GS . pre	GS . post	LS . pre	LS . post
Hlt	7	0,55 ± 0,114	0,54 ± 0,120	0,29 ± 0,029	0,28 ± 0,041	0,33 ± 0,045	0,31 ± 0,051
Lym	6	0,60 ± 0,103	0,61 ± 0,134	0,46 ± 0,156	0,41 ± 0,082	0,44 ± 0,113	0,40 ± 0,102
Var	15	0,65 ± 0,298	0,72 ± 0,289	0,53 ± 0,265	0,52 ± 0,259	0,47 ± 0,188	0,48 ± 0,195

Hlt, Healthy group; **Lym**, group with lymphoedema; **Var**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **GSC**, greater saphena at its cross; **GS**, greater saphena at the knee level; **LS**, lesser saphena; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

On the treated limb (table: IIa, IIb), no significant difference was observed in the Hlt group.

Table IIa: comparison of the mean venous calibre of the treated lower limb by the IPC, before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	CF . pre	CF . post	SF . pre	SF . post	P . pre	P . post
Hlt	7	1,13 ± 0,159	1,10 ± 0,172	0,69 ± 0,121	0,73 ± 0,223	0,70 ± 0,079	0,69 ± 0,078
Lym	6	1,48 ± 0,273	1,43 ± 0,298	0,87 ± 0,146	0,86 ± 0,147	0,89 ± 0,092	0,81 ± 0,070
Var	15	1,26 ± 0,256	1,14 ± 0,363	0,87 ± 0,192	0,79 ± 0,212 ^{**}	0,86 ± 0,173	0,85 ± 0,226

Hlt, Healthy group; **Lym**, group with lymphoedema; **Var**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **CF**, common femoral; **SF**, superficial femoral; **P**, popliteal; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

****** : p< 0,02

Table IIb: comparison of the mean venous calibre of the treated lower limb by the IPC, before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	GSC . pre	GSC . post	GS . pre	GS . post	LS . pre	LS . post
Hlt	7	0,56 ± 0,060	0,54 ± 0,054	0,29 ± 0,034	0,28 ± 0,033	0,36 ± 0,047	0,35 ± 0,072
Lym	6	0,63 ± 0,072	0,55 ± 0,115	0,44 ± 0,076	0,38 ± 0,022	0,52 ± 0,195	0,45 ± 0,178 [*]
Var	15	0,81 ± 0,242	0,64 ± 0,207 ^{***}	0,62 ± 0,381	0,59 ± 0,376	0,51 ± 0,273	0,41 ± 0,163 [*]

Hlt, Healthy group; **Lym**, group with lymphoedema; **Var**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **GSC**, greater saphena at its cross; **GS**, greater saphena at the knee level; **LS**, lesser saphena; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

***** : p< 0,05; ******* : p< 0,01.

The Lym group shows a decrease in the lumen of the LS vein ($p \leq 0,05$) where the lumen had passed from $0,52 \pm 0,195$ cm to $0,45 \pm 0,178$ cm. The Var group had shown a statistically significant decrease in the SF, GSC and LS veins. The mean calibre of these veins decreased respectively from: $0,87 \pm 0,192$ cm to $0,79 \pm 0,212$ cm ($p < 0,02$), $0,81 \pm 0,242$ cm to $0,64 \pm 0,207$ cm ($p < 0,01$) and $0,51 \pm 0,273$ to $0,41 \pm 0,163$ cm ($p < 0,05$).

II.5.Discussion

This study consisted in measuring the calibre of different veins by using the duplex scanner. For this purpose, the longitudinal scan was adopted instead of the transversal one, because it permits to take several measures far from the valve cusps. Each subject was assessed on both lower limbs and treated on only one.

Concerning the untreated limb, there was no effect on the calibre of either deep or superficial veins. So, the venous calibre of the untreated limb is neither affected by the change in the experimental body position nor by the IPC, applied on the other side.

Concerning the treated limb, there was no changes in any vein's calibre in the healthy group. Surprisingly, the major reductions in the venous calibre were seen in the group with varicose veins.

This occurred at three of the six sites of measures; the superficial femoral, the greater saphena at its cross and the lesser saphena. This reduction was respectively of 9.2 %, 21 % and 19.6 %. Seeing the importance of these numbers, this reaction could not be without impact on the blood volume and on the cardiac response. These two parameters could be evaluated later on by Hg-gauge Plethysmography and by the transthoracic Impedance Cardiography.

Meanwhile, to better perceive the repercussion of this venous calibre decrease, it must be kept in mind that the flow is a function of the square of the diameter of the vessel. The influence of this geometrical parameter takes another dimension with regard to the subject's position and to the duration of the response.

After IPC measures were taken from a standing subject. And in this position, the veins are in full charge, the hydrostatic pressure is high, which makes the venous return slow down and, therefore, intensify the venous distension (particularly of, the varicose veins), as well as the volume of the stasis. However, most of the veins that have been explored show that their

venous calibre decreases. The mechanism behind this strange response remains unknown. It is quite difficult to determine if the changes observed are due to a reduction in the distension of the passive components of the vein or to an increase in the venous contractility. Nevertheless this response appears to be more linked to a local reflex activated by the IPC than to a central one, because the changes were limited to the treated limb.

The maximal amplitude and the duration of this venous reduction remain unknown too. It is possible that the measured data underestimate the phenomenon. Indeed, the scans were only taken between the 15th and the 30th minute in the upright position, after the IPC was stopped. It is possible that this calibre reduction is followed by a secondary venodilatation that can overpass the initial value. Therefore, the benefits of the post-IPC should have more interest in such varicose limbs.

In conclusion, this study permitted to objectify the possibility of a venous calibre reduction after the IPC application with 40 mmHg and for 30 min. This decrease in the veins' calibre could reach quite 20% on certain veins, and lasts at least 30 min. This study had also identified the veins that particularly react with the IPC: The veins where the pathological alteration of their membrane modifies the venous haemodynamic.

II.6.References:

1. Koch CA. External leg compression in the treatment of vascular disease. *Angiology* 1997; 5 (2): S3-S15.
2. Murray J. Nature and treatment of cholera – new method proposed. *London Med Surg J* 1832; 1: 749-52.
3. Bier A. Ueber einige Verbesserungen hyperämischer Apparate. *Münch Med Wochenschrift* 1904; 6: 241-6.
4. Sinkowitz SJ, Gottlieb I. Thrombo-angiitis obliterans: The conservative treatment by bier's hyperaemia suction apparatus. *JAMA* 1917; 68: 961-3.
5. Braeucker W. Die Behandlung der Raynaudschen Krankheit. *Der Chirurg* 1931; 3: 756-60.
6. Hartl JW. Die Prophylaxe der Venenthrombose bzw. Der Embolie durch druckdifferenz-atmung. *Zb Chir* 1932; 59: 2517-22.
7. Allwood MJ. The effect of an increased local pressure gradient on blood flow in the foot. *Clin Sci* 1957; 16: 231-9.
8. Loane RA. Effect of rhythmically inflating a pneumatic cuff at the ankle on blood flow in the foot. *J Appl Physiol* 1959; 14: 411-3.
9. Reid MR, Herrmann LG. Treatment of obliterative vascular diseases by means of an intermittent negative pressure environment. *J Med* 1933; 14: 200-4.
10. Landis EM, Gibbon JH. The effects of alternating suction and pressure on blood flow to the lower extremities. *J Clin Invest* 1933; 12: 925-61.
11. Sandres CE. Cardiovascular and peripheral vascular diseases, treatment by a motorized oscillating bed. *JAMA* 1936; 106: 916.

12. Turpie AGG, Gallus AS, Beattie WS, Hirsh J. Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; 27: 435-8.
13. Coe NP, Collins REC, Klein LA, Bettmann MA, Skillman JJ, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomised trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978; 83: 230-4.
14. Theys S, Schoevaerds JC, Clérin M. Un programme de kinésithérapie adapté au lymphoedème du membre supérieur secondaire à la mastectomie de Halsted. *Ann Kinésithér* 1979; 6 : 489-507.
15. Theys S. La pressothérapie intermittente par « fragmentation ». *Ann Kinésithér* 1990; 7-8 : 351-4.
16. Theys S. Approche différentielle du traitement physique de l'œdème des membres. *Cah Kinésithér* 1989; 140, 6 :52-6.
17. Theys S, Clérin M, Schoevaerds JC, Balon F, Hendrickx. Influence de la pressothérapie intermittente sur le volume veineux des membres inférieurs. *Méd et Hyg* 1982; 40 : 210-5.
18. Skillman JJ, Collins REC, Coe NP, Goldstein BS, Shapiro RM, Zervas NT, et al. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients: A controlled, randomised trial of external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978; 83: 354-8.
19. Theys S, Schoevaerds JC, Clérin M. Le traitement du lymphoedème par fragmentation. IV^e Congrès Nat Soc F Réed Fonct Réad Méd Phys. Dijon 1983
20. Nicolaides AN, Fernandes e Fernandes J, Pollock AV. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1980; 87: 69-76.

21. Theys S. Pressothérapie intermittente: vous avez dit programmable? 2^e J Bourguignon Rééd Réad Fonct. Dijon 1993.
22. van Bemmelen PS, Mattos MA, Faught WE, Mansour MA, Barkmeier LD, Ramsey DE, et al. Augmentation of blood flow in limbs with occlusive arterial disease by intermittent calf compression. J Vasc surg 1994; 19: 1052-8.
23. Theys S. La pressothérapie dans les artériopathies sévères des membres inférieurs. Ann Kinésithér 2000; t.27: 6 : 279-86.
24. Gaskell P, Parrott JCW. The effect of a mechanical venous pump on the circulation of the feet in the presence of arterial obstruction. Surg Gynecol Obstet 1978; 146: 583-92.
25. Flam E, Berry S, Coyle A, Dardik H, Raab L. Blood flow augmentation of intermittent pneumatic compression systems used for the prevention of deep vein thrombosis prior to surgery. Am J Surg 1996; 171: 312-5.
26. Theys S, Robert A. Grosse jambe gravidique et kinésithérapie. Kinésithér Scient 1999 ; 390 : 33-6.
27. Dillon RS. Treatment of resistant venous stasis ulcers and dermatitis with the end-diastolic pneumatic compression boot. Angiology 1986; 37: 47-56.
28. Salvian AJ, Baker MD. Effects of intermittent pneumatic calf compression in normal and postphlebotic legs. J Cardiovasc Surg 1988; 29: 37-41.
29. Malone MD, Cisek PL, Comerota AJ, Holland B, Eid IG. High- pressure, rapid-inflation pneumatic compression improves venous hemodynamics in healthy volunteers and patients who are post-thrombotic. J Vasc Surg 1999; 29: 593-9.
30. Janssen H, Trevino C, Williams D. Hemodynamic alteration in venous blood flow produced by external pneumatic compression. J Cardiovasc Surg 1993; 34: 441-7

31. Roberts VC, Sabri S, Beeley AH, Cotton LT. The effect of intermittently applied external pressure on the haemodynamics of the lower limb in man. *Brit J Surg* 1972; 59: 223-7.
32. Young GL, Jewell D. Interventions for varicosities and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2): CD001066.
33. Grieveson S. Intermittent pneumatic compression pump settings for the optimum reduction of oedema. *J Tissue Viability* 2003; 13(3): 98-100, 102, 104 passim.
34. Abraham P, Leftheriotis G, Desvaux B, Saumet M, Saumet JL. Diameter and blood velocity changes in the saphenous vein during thermal stress. *Eur J Appl Physiol* 1994; 69: 305-8.
35. Lurie F, Ogawa T, Kistner RL, Eklof B. Changes in venous lumen size and shape do not affect the accuracy of volume flow measurements in healthy volunteers and patients with primary chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2002; 35: 522-6.
36. Coleridge-Smith PD, Hasty JH, Scurr JH. Venous stasis and vein lumen changes during surgery. *Br. J. Surg* 1990; 77: 1055-9.
37. Delis KT, Nicolaides AN, Labropoulos N, Stansby G. The acute effects of intermittent pneumatic foot versus calf versus simultaneous foot and calf compression on popliteal artery hemodynamics: a comparative study. *J Vasc Surg* 2000; 32: 284-92.
38. Åstrand H, Sandgren T, Ahlgren ÅR, Länne T. Noninvasive ultrasound measurements of aortic intima-media thickness: implication for in vivo study of aortic wall stress. *J Vasc Surg* 2003; 37: 1270-6.

Chapitre III : Venous tonus enhancement after a short cycle of intermittent pneumatic compression (Harfouche, Theys et al. 2008)

J N Harfouche (1), S Theys (2), P Hanson (2), J C Schoevaerds (3), X Sturbois (1)

(1) Université catholique de Louvain, Faculté de Médecine, Institut d'Education Physique et de Réadaptation; Place Pierre de Coubertin 1 , B-1348 Louvain-la-Neuve, Belgium, EUROPE

(2) University hospital of Godinne, Department of Physical Medicine and Rehabilitation; B-5530 Yvoir, Belgium, EUROPE

(3) University hospital of Godinne, Department of Thoracic and Vascular Surgery; B-5530 Yvoir, Belgium, EUROPE

Phlebology. 2008; 23: 58-63.

III.1.Abstract

Objective: to test if Intermittent Pneumatic compression (IPC) used with a short cycle could reproduce and confirm the 30 min vasoconstriction effect observed after a long cycle of pressure.

Method: 18 subjects took part in the study, 12 with venous insufficiency (VI) and 6 without VI (NonVI). Duplex scanner was used to evaluate the diameter of six sites of veins on each of both lower limbs before and after the treatment. The IPC was applied to only one limb.

Results: The control limb, showed no change in venous diameter. The treated limb, showed in the NonVI group one vasoconstriction: the Greater Saphena at the knee level (GS) ($P < .05$). In the VI group, four sites out of six showed a vasoconstriction: the Common Femoral ($P < .005$) the Greater Saphena at its cross ($P < .001$), the GS ($P < .001$), and the Lesser Saphena ($P < .05$).

Conclusion: Both long and short cycle of IPC are suitable to enhance the venous tone in VI patients for at least 30 min after the end of the treatment.

III.2.Introduction

Intermittent Pneumatic Compression (IPC), generally painless and noninvasive, is a technique which proved its efficacy on several systems: nervous ^(1,2), trophic ^(3,4), osseous in animals ⁽⁵⁾ and in human ⁽⁶⁾. The field which was studied the most is the cardio-circulatory system ⁽⁷⁾, lymphatic ^(8,9), arterial ^(10,11), and venous ^(12,13), ...

The devices were monocompartmental ^(14,15) or multicompartmental ^(16,17).

Depending on the different studies, the time of pressure cycle applied can be brief ⁽¹⁸⁾, or long ⁽¹⁹⁾, synchronous to the heart frequency ⁽²⁰⁾ or variable in intensity and duration of treatment.

In this context, a study ⁽²¹⁾ showed for the first time to our knowledge a reduction of the Greater Saphena diameter directly after an IPC treatment applied to venous insufficiency (VI)

patients. Another study highlighted a prolonged vasoconstrictive effect among VI patients, on certain veins, that lasted at least 30 min after the treatment ⁽²²⁾. The aim of the current study is to verify if this prolonged vasoconstriction effect can be reproduced by using a different IPC material composed of 7 compartments instead of 3; a short cycle instead of a long one and a sensitively higher pressure of 60 mmHg instead of 40 mmHg. Changing all these parameters at a time was intentional to test the steadiness of the technique.

III.3.Methods

III.3.1.Subjects

18 subjects took part in the study, including 15 women and 3 men. They were divided into two groups according to pathology at the lower limbs (LL). The first group consisted of 12 subjects suffering from venous insufficiency VI; the second group of six subjects who did not have any apparent or described venous pathology in their LL (NonVI). A subject was accepted in the VI group, when the VI was diagnosed by a specialist physician and confirmed by Duplex scanning. The mean $\pm$ standard deviation of their age, weight, height and body mass index were as follows: for the VI group: 55.7 ± 13.54 years, 78 ± 15.91 kg, 160 ± 8 cm, 29 ± 4.54 kg/m² ; for the NonVI group: 34 ± 17.04 years, 73 ± 15.79 kg, 170 ± 4 cm, 25.4 ± 5.52 kg/m². They all gave their written consent after receiving an explanation about the experiment and its different phases.

III.3.2.Material

The IPC used was the MesuramaTM model 967 (Paray-Vieille Poste, France). The compressor provides a successive inflation of the seven sleeves of the boot. The sleeves are in semi-superposition so that the LL can be treated in integrality without leaving zones between two consecutive sleeves that pressure can not reach.

Duplex scanner was Diasonic™ model Synergy (CFM Inc Tirat Hacarmel, Israel). Its probe was with linear array type of 5 MHz of frequency. This technique is non-invasive, painless and permits measuring the diameter of the vessels^(23,24) as well as the blood velocity^(25,26). In the current study, the duplex scanner was used to measure the venous diameter.

III.3.3.Method

A standardised protocol was performed on all the subjects. They all came to the laboratory in the afternoon to follow the three phases of the study for about 30 min each.

Phase I: Locating and measuring the venous diameter.

The subject was asked to take off his LL clothes and to stand up on a two step-ladder, in front of the sitting operator in order to be at the optimal height. The location and the measure of the vein's diameter was performed in five different places for six veins (V) of both LL: at the groin level, the common femoral (CF) and the greater saphena at its cross (GSC) were assessed; at the inner part of the mid-thigh, the superficial femoral (SF); at the popliteal fossa, the popliteal vein (P); at the knee level, the greater saphena (GS) and on the calf, the lesser saphena (LS). The subject was asked to breath normally without deep inhale or exhale nor apnoea.

A transverse scan preceded the measurement in order to locate the vein with respect to the artery and to make sure about the circular shape of the vessels. The longitudinal scan was used to measure the vessels diameter in order to be far from saccular and valvular nests. Indeed, it was demonstrated⁽²⁷⁾ that in older individuals particularly those over 40, the deep veins not infrequently exhibited saccular dilatations in which the contrast tended to puddle, often remaining as long as 15 minutes. In the current study, three measures were taken on the same image. The probe was applied to the skin facing the vein without pressure. Once the image

was clear, saved and magnified, the venous diameter was averaged from 3 measurements. Each site of measurement was marked on the skin of the subject to contribute to a later comparative re-evaluation.

Phase II: IPC treatment.

Afterwards, the subject walked a few meters to the next room and laid on a comfortable table, in a calm environment for 30 min. The treated limb was chosen at random; the second limb was kept as control. This method was used for both VI and NonVI groups. An exception was made for 2 subjects out of 12 in the VI group, because the VI was unilateral, in that case the ill limb was treated. The IPC boot covered the whole LL from the toes till the groin. The cycle started with the inflation of the distal compartment, covering the foot. Once the pressure level reached the pre-programmed value, a valve blocked this first compartment and opened the next one. This wave of pressure is propagated until the totality of the 7 compartments is inflated. This whole inflation sequence needed 60 s. After which the six shutter valves were opened and the boot was progressively deflate for 8 s. The next cycle began automatically 4 s later.

The treatment lasted 30 min at a pressure of 60 mmHg, for a cycle of 72 S.

Phase III: Re-evaluation of the venous diameter.

At the end of the treatment, the subject was asked to return to the first room and to take position on the two step-ladder like in the phase I of the study. The operator just re-evaluated the venous diameter at the marked cutaneous zones. This third phase lasted approximately 30 min. It started on the untreated limb, so the treated limb was given 15 min before being assessed. This last phase followed the same methodology as that described at the first phase.

Statistical Analysis:

Data are expressed as mean $\pm$ standard deviation values. The statistical software used were SPSS 12.0 and Sigma Stat 3.1. The paired sample t-test followed by the Wilcoxon test when

the variables did not follow a normal distribution was used to compare for the same LL, the diameter of the vessels before and after the IPC phase. No comparison was made between the VI group and the NonVI group in order to eliminate any bias that can be related to the difference in “age” factor as well as to the “pathology” factor. The Bland and Altman test^(28,29) was used to study if the reproducibility is assumed on the control LL. There was no control group, but control limbs. So each subject had its own treated limb and its own not treated control limb in order to eliminate all the bias that can occur between different subjects. Statistical significance was assumed at a level of $P \leq .05$.

III.4.Results

Concerning the control LL, the comparison of the venous diameter before and after the IPC phase, for both groups, did not show any statistical change (Tables Ia, Ib).

Table Ia: Comparison of the mean venous diameter of the untreated lower limb before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	CF . pre	CF . post	SF . pre	SF . post	P . pre	P . post
NonVI	6	1,30 ± 0,130	1,31 ± 0,130	0,85 ± 0,115	0,84 ± 0,112	0,82 ± 0,088	0,84 ± 0,120
VI	12	1,22 ± 0,211	1,22 ± 0,198	0,91 ± 0,194	0,90 ± 0,192	0,84 ± 0,263	0,86 ± 0,253

NonVI, group with no venous insufficiency; **VI**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **CF**, common femoral; **SF**, superficial femoral; **P**, popliteal; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

Table Ib: Comparison of the mean venous diameter of the untreated lower limb before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	GSC . pre	GSC . post	GS . pre	GS . post	LS . pre	LS . post
NonVI	6	0,43 ± 0,100	0,43 ± 0,100	0,37 ± 0,041	0,36 ± 0,053	0,26 ± 0,066	0,27 ± 0,085
VI	12	0,59 ± 0,270	0,61 ± 0,304	0,46 ± 0,243	0,45 ± 0,243	0,30 ± 0,108	0,30 ± 0,108

NonVI, group with no venous insufficiency; **VI**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **GSC**, greater saphena at its cross; **GS**, greater saphena at the knee level; **LS**, lesser saphena; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

Concerning the LL treated by IPC in the NonVI group, only the GS showed a vasoconstriction ($P < .05$) and it passed from 0.33 ± 0.050 cm to 0.29 ± 0.062 cm (Tables IIa, IIb). In the VI group, 4 vasoconstrictions out of six measurements were noted: the CF passed from 1.24 ± 0.245 cm to 1.17 ± 0.249 cm ($P < .005$), the GSC from 0.56 ± 0.202 to 0.49 ± 0.187 cm ($P < .001$), LS from 0.31 ± 0.116 cm to 0.26 ± 0.101 cm ($P < .05$) and GS from 0.425 ± 0.148 cm to 0.38 ± 0.146 cm ($P < .001$) (Tables IIa, IIb).

Table IIa: Comparison of the mean venous diameter of the treated lower limb by the IPC, before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	CF . pre	CF . post	SF . pre	SF . post	P . pre	P . post
NonVI	6	1,26 ± 0,162	1,22 ± 0,194	0,89 ± 0,139	0,87 ± 0,110	0,83 ± 0,118	0,81 ± 0,101
VI	12	1,24 ± 0,245	1,17 ± 0,249	0,89 ± 0,172	0,87 ± 0,152	0,82 ± 0,207	0,82 ± 0,185

NonVI, group with no venous insufficiency; **VI**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **CF**, common femoral; **SF**, superficial femoral; **P**, popliteal; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

** : $P < .005$

Table IIb: Comparison of the mean venous diameter of the treated lower limb by the IPC, before and after the treatment session (in: cm)

Group	n	GSC . pre	GSC . post	GS . pre	GS . post	LS . pre	LS . post
NonVI	6	0,45 ± 0,112	0,39 ± 0,117	0,33 ± 0,050	* 0,29 ± 0,062	0,30 ± 0,094	0,25 ± 0,055
VI	12	0,56 ± 0,202	*** 0,49 ± 0,187	0,42 ± 0,148	*** 0,38 ± 0,146	0,31 ± 0,116	* 0,26 ± 0,101

NonVI, group with no venous insufficiency; **VI**, group with venous insufficiency; **n**, number of subjects; **GSC**, greater saphena at its cross; **GS**, greater saphena at the knee level; **LS**, lesser saphena; **pre**, before the treatment; **post**, after the treatment.

* : P< .05; *** : P< .001.

III.5.Discussion

The aim of the current study is to assess the venous tone enhancement in the lower limbs by using a non painful and non invasive technique. A venous tone enhancement can be detected by measuring the venous volume, as well as the venous diameter or cross-sectional area (CSA).

Plethysmography and bioimpedance can be used to measure changes in liquid volumes in the human body. These techniques are not able to distinguish between the venous volume and other volumes such as arterial and interstitial ones. So plethysmography and bioimpedance are not suitable. Air-plethysmography can give an absolute value of the venous volume and its changes following treatment, but can not distinguish between superficial and deep venous volume. Duplex ultrasound is a reliable method for identifying veins and measuring their diameter and cross sectional areas. In order to have reliable and reproducible diameter measurements, duplex ultrasound must be used by a highly trained operator⁽³⁰⁾. In addition, the assessment must be done in the upright position so that the veins can be filled due to action of gravity and they will have their circular shape. Noteworthy in the upright position, consequences of venous insufficiency are more marked, so that the measured effect of IPC treatment is more likely to have physiologically relevant significances.

Recently, it was described⁽²²⁾, that the IPC application had a vasoconstrictor effect on certain veins. This effect was observed up to 30 min after the end of the treatment, especially in the VI group. For the present study, IPC compressor and protocol was largely modified: 60 mmHg instead of 40 mmHg, 7 sleeves instead of 3 and a short cycle of 72 s instead of a long cycle of 270 s. The goal was to study if the vasoconstrictor effect can be reproduced in spite of the important changes in the procedure. The current study was in conformity with the anatomical standard which showed an increasing diameter value from the distal towards the proximal. These diameters agreed with the values described in the literature^(22, 31). This strengthens the validity of measurements taken by the duplex scanner used.

The diameter of the veins of the control LL at all 18 subjects remained unchanged. This showed that the change in position which occurred during the treatment phase did not affect the vasomotricity of the veins. Moreover, the Bland and Altman test confirmed the reproducibility of measurements. So the application of the IPC on a LL did not have an effect on the contralateral one.

On the treated LL, In the NonVI group, only the GS showed a vasoconstriction. In the VI group, the vasoconstriction was more widespread. All the superficial venous sites assessed (GSC, GS and LS) showed respectively a significant reduction of their diameter of about 12 %, 10 % and 15 %. To realise the magnitude of this difference, the cross sectional area was calculated by using the formula: $CSA = \pi (d/2)^2$ where “d” is the venous diameter. So the decrease of the CSA of the superficial network in the post treatment period is about 26 %, 18 % and 29 % for the GSC, GS and LS. The effect remained limited on the deep network where only the CF showed a reduction of 5 % in its diameter.

A question could be raised, why did the VI group responds more and/or longer to the treatment? The VI group suffers from venous dilatation, so that smooth muscle cells all around the veins are elongated. Therefore actomyosin overlaps may be suboptimal (i.e. less

cross-bridges than in unelongated smooth muscle cells). By compressing the veins, IPC mechanical effect may reduce the elongation. The number of actomyosin cross-bridges being higher, the venous tone could be more efficient. But this subject remains still little known. The data were still insufficient that to establish a strict causal relationship between these morphological alterations and the response to the IPC.

Another question could be raised, why did the superficial network and the deep network reacts differently? The answer could be based on three hypothesis: The first hypothesis is based on topographical anatomy: the superficial veins, because of their “superficial” position, would be more affected by the pressures applied by the intermittent pneumatic compression. The second hypothesis is about vascular innervations: the superficial veins have a more dense sympathetic innervations than the deep veins ⁽³²⁾ and because of that they could be more reactive to the sympathetic activation than the deep muscular veins. The third hypothesis is based on histological difference : the deep veins have a thinner wall and contains less smooth muscles than the superficial veins ⁽³³⁾, which could explain the enhancement of the superficial venous tone.

This vasoconstriction occurred independently of the material and the protocol used. If the venous diameter reduction is accompanied by a blood velocity increase to maintain a constant output is proved, this could constitute a mean of venous thrombosis prevention against the effects of the venous stasis, not only limited to the treatment period ⁽¹⁶⁾ but also prolonged beyond this period. Seeing its local effect, this treatment could be prophylactic against vascular accidents of the lower limb. This could find an interest in several applications such prevention of post traumatic venous stasis, of post operative or even for long hall flight passengers⁽³⁴⁾.

In conclusion, the IPC has no effect on the contralateral LL. It has a prolonged vasoconstriction action on the treated LL mainly focused on the superficial network. Different

settings and mode of compression must be tested in order to help understanding the IPC action. The venous tonus enhancement after the IPC application needs to be tested by a clinical or physiological effectiveness study.

Acknowledgements

The authors are grateful to Professor Marc Francaux, Professor Daniel Theisen, and Doctor Jean-Marc Raymackers for their precious advises and would like to thank Misses Vinciane Godaert and Mr. Jaques Michotte de Welle for their technical support in the laboratory.

III.6. References

1. Delis KT, Nicolaidis AN, Wolfe JH, Peripheral sympathetic autoregulation in arterial calf inflow enhancement with intermittent pneumatic compression. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2001; 22(4): 317-25.
2. Leuenberger UA, Mostoufi-Moab S, Herr M, Gray K, Kunselman A, Sinoway LI, Control of skin sympathetic nerve activity during intermittent static handgrip exercise. *Circulation* 2003; 108(19): 2329-35.
3. McCulloch JM, Marler KC, Neal MB, Phifer TJ, Intermittent pneumatic compression improves venous ulcer healing. *Adv Wound Care* 1994; 7(4): 22-4, 26.
4. Montori VM, Kavros SJ, Walsh EE, Rooke TW, Intermittent compression pump for nonhealing wounds in patients with limb ischemia. The Mayo Clinic experience (1998-2000). *Int Angiol* 2002; 21(4): 360-6.
5. Park SH, Silva M, Effect of intermittent pneumatic soft-tissue compression on fracture healing in an animal model. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85-A(8): 1446-53.
6. Morris RJ, Elsaid M, Elgazzar AH, Zaid TM, Evans WD, Woodcock JP, The effect of intermittent pneumatic compression on the bone uptake of (99m)Tc-labelled methylene diphosphonate in the lower limb. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125(5): 348-54.
7. Bickel A, Yahalom M, Roguin N, et al., Improving the adverse changes in cardiac autonomic nervous control during laparoscopic surgery, using an intermittent sequential pneumatic compression device. *Am J Surg* 2004; 187(1): 124-7.
8. Raines JK, O'Donnell TF, Jr., Kalisher L, Darling RC, Selection of patients with lymphedema for compression therapy. *Am J Surg* 1977; 133(4): 430-7.
9. Zelikovski A, Deutsch A, Reiss R, The sequential pneumatic compression device in

- surgery for lymphedema of the limbs. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1983; 24(2): 122-6.
10. Delis KT, Nicolaides AN, Wolfe JH, Stansby G, Improving walking ability and ankle brachial pressure indices in symptomatic peripheral vascular disease with intermittent pneumatic foot compression: a prospective controlled study with one-year follow-up. *J Vasc Surg* 2000; 31(4): 650-61.
 11. Morris RJ, Woodcock JP, Intermittent venous compression, and the duration of hyperaemia in the common femoral artery. *Clin Physiol Funct Imaging* 2004; 24(4): 237-42.
 12. Loane RA, Effect of rhythmically inflating a pneumatic cuff at the ankle on blood flow in the foot. *J Appl Physiol* 1959; 14(3): 411-4.
 13. Partsch H, Menzinger G, Borst-Krafek B, Groiss E, Does thigh compression improve venous hemodynamics in chronic venous insufficiency? *J Vasc Surg* 2002; 36(5): 948-52.
 14. Turpie AG, Gallus A, Beattie WS, Hirsh J, Prevention of venous thrombosis in patients with intracranial disease by intermittent pneumatic compression of the calf. *Neurology* 1977; 27(5): 435-8.
 15. Christen Y, Raymond MA, Vogel JJ, Klopfenstein CE, Morel P, Bounameaux H, Hemodynamic effects of intermittent pneumatic compression of the lower limbs during laparoscopic cholecystectomy. *Am J Surg* 1995; 170(4): 395-8.
 16. Nicolaides AN, Fernandes e Fernandes J, Pollock AV, Intermittent sequential pneumatic compression of the legs in the prevention of venous stasis and postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1980; 87(1): 69-76.
 17. Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL, A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997; 157(5): 1774-6.

18. Van Bemmelen PS, Mattos MA, Faught WE, et al., Augmentation of blood flow in limbs with occlusive arterial disease by intermittent calf compression. *J Vasc Surg* 1994; 19(6): 1052-8.
19. Chleboun GS, Howell JN, Baker HL, et al., Intermittent pneumatic compression effect on eccentric exercise-induced swelling, stiffness, and strength loss. *Arch Phys Med Rehabil* 1995; 76(8): 744-9.
20. Dillon RS, Treatment of resistant venous stasis ulcers and dermatitis with the enddiastolic pneumatic compression boot. *Angiology* 1986; 37(1): 47-56.
21. Blanchemaison P, Theys S, Objectivation échographique de la réduction du calibre veineux suite à une séance de pressothérapie programmable : rapport des essais préliminaires réalisés chez six femmes variqueuses. 2001, Biocritt: Paris. p. 1/61:4.
22. Harfouche JN, Theys S, Scavée V, Hanson P, Schoevaerds JC, Sturbois X, Venous calibre reduction after intermittent pneumatic compression. *Phlebology* 2005; 20: 38-42.
23. Lurie F, Ogawa T, Kistner RL, Eklof B, Changes in venous lumen size and shape do not affect the accuracy of volume flow measurements in healthy volunteers and patients with primary chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2002; 35(3): 522-6.
24. Abraham P, Leftheriotis G, Desvaux B, Saumet M, Saumet JL, Diameter and blood velocity changes in the saphenous vein during thermal stress. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1994; 69(4): 305-8.
25. Ricci MA, Fisk P, Knight S, Case T, Hemodynamic evaluation of foot venous compression devices. *J Vasc Surg* 1997; 26(5): 803-8.
26. Hirai M, Iwata H, A comparison of physical methods for prophylaxis of deep vein thrombosis on augmentation of venous flow velocity and reduction of calf volume. *Phlebology* 2004; 19(2): 72-6.

27. Stanton JR, Freis ED, Wilkins RW, The acceleration of linear flow in the deep veins of the lower extremity of man by local compression. *J Clin Invest.* 1949; 28: 553-8.
28. Bland JM, Altman DG, Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1(8476): 307-10.
29. Ogawa T, Lurie F, Kistner RL, Eklof B, Tabrah FL, Reproducibility of ultrasound scan in the assessment of volume flow in the veins of the lower extremities. *J Vasc Surg* 2002; 35(3): 527-31.
30. Asbeutah AM, Riha AZ, Cameron JD, McGrath BP, Reproducibility of duplex ultrasonography and air plethysmography used for the evaluation of chronic venous insufficiency. *J Ultrasound Med* 2005; 24(4): 475-82.
31. Haenen JH, van Langen H, Janssen MC, et al., Venous duplex scanning of the leg: range, variability and reproducibility. *Clin Sci (Lond)* 1999; 96(3): 271-7.
32. Pang CCY, Measurement of body venous tone. *J Pharmacol Toxicol Methods* 2000; 44: 341-60.
33. Sumner DS, Hemodynamics and Pathophysiology of venous Disease. Third Edition ed. Vascular Surgery, ed. R. Ruthford. Vol. II. 1989, Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1483 - 504.
34. Theys S, Eucher P, Meunier M, Fondement L, Schoevaerdts JC, A « pocket » pump for prevention of the prolonged sitting posture deep vein thrombosis: an echo duplex study. *Int Angiology* 2005; 24(suppl. 1-3): 41-2.

Chapitre IV : Discussion

IV.1. Limites de nos études

Les mesures des calibres veineux dans nos études ont été prises de la manière suivante : une mesure transversale suivie d'une mesure longitudinale. La mesure transversale a pour but de localiser les veines par rapport aux artères et de s'assurer de la forme circulaire des vaisseaux. La mesure longitudinale est utilisée pour mesurer le calibre des vaisseaux. L'avantage de cette mesure longitudinale est de pouvoir prendre trois mesures simultanément et de calculer une moyenne du calibre veineux, ce qui n'est pas le cas de la mesure transversale. Cependant, des difficultés de manipulation de la mesure longitudinale peuvent apparaître sur des veines comme la FC située au niveau du pli de l'aîne dans une position difficilement accessible pour un cliché longitudinal. Cela nous pousse à suggérer pour des investigations futures de prendre des clichés transversaux afin de surmonter cette difficulté de manipulation. A noter que l'expérience et la compétence de l'opérateur sont primordiales pour la prise des mesures. Les deux types de mesures longitudinale (Abraham, Leftheriotis et al. 1994; Lurie, Ogawa et al. 2002; Musil, Herman et al. 2008) et transversale (Delis, Nicolaidis et al. 2000; Astrand, Sandgren et al. 2003; de Groot, Bleeker et al. 2005) restent d'actualité.

IV.2. Effets de l'IPC sur les membres inférieurs

Nos publications montrent que l'IPC appliquée au MI induit un effet veinotonique pouvant durer au moins 30 minutes au-delà de la fin du traitement.

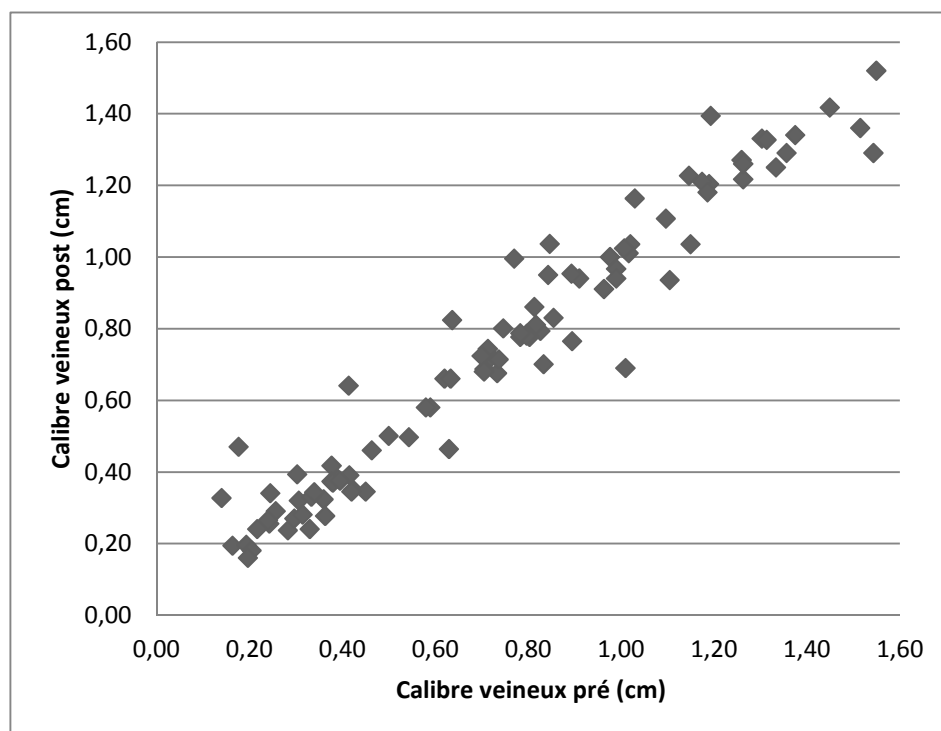
Cet effet phlébotonique à long terme est original et n'avait pas encore été décrit dans la littérature avant nos études et publications de 2002 et 2005 (Harfouche, Theys et al. 2002; Harfouche, Theys et al. 2005).

Cet effet est clairement mis en évidence chez les patients ayant une IVC et surtout au niveau des veines du réseau superficiel.

Les résultats obtenus dans nos études sur les MI contrôles (non traités) ne montrent aucun effet phlébotonique. Comme les deux MI étaient rigoureusement soumis au même schéma expérimental, la seule différence entre le MI contrôle et le MI traité était l'application de l'IPC sur le MI traité. Le fait que le MI contrôle ne montrait aucune diminution de calibre lors de l'application de l'IPC sur le MI controlatéral, nous permet de souligner trois points importants :

- l'effet de l'IPC se limite au MI traité et n'est donc pas généralisé. Nous pouvons exclure toute action tendant à généraliser l'effet phlébotonique observé sur le MI traité y compris celle du système nerveux central ;
- le clinostatisme dû à la phase de traitement par IPC n'a pas d'effet sur le calibre veineux ;
- les valeurs des calibres veineux du MI contrôle prises avant l'application de l'IPC sont bien corrélées avec celles prises après avec un coefficient de corrélation $r = 0.97$ (Fig. I). Ceci démontre que les mesures du calibre veineux sont fiables. De plus, la constance du calibre du MI contrôle, avant et après le traitement par IPC démontre que la méthode par écho-doppler est fidèle et reproductible. Ceci a été confirmé par le test de Bland et Altman.

Figure I : Corrélation entre le calibre veineux du MI contrôle avant (pré) et après (post) l'IPC avec un coefficient de corrélation $r = 0,97$.



Les valeurs des calibres sont compatibles aux données de la littérature (Hertzberg, Kliewer et al. 1997; Haenen, van Langen et al. 1999; Luckraz, Lowe et al. 2008) . Le tableau ci-dessous compare ces données à celles de nos études et illustre cette compatibilité. Les valeurs des calibres sont conformes à la règle anatomique qui prévoit une valeur croissante de la distalité vers la racine du membre.

Tableau: Récapitulatif du diamètre des veines du MI rapporté par la littérature (Hertzberg, Kliewer et al. 1997; Haenen, van Langen et al. 1999; Luckraz, Lowe et al. 2008) (cfr 1^{ière} ligne du tableau) et comparé à nos données (cfr 2^{ième} à 6^{ième} ligne du tableau).

Diamètre en cm \veine	FC	FS	Pop	SI cross	SI genou	SE
Littérature	1,05-1,37	0,71-0,92	0,68-0,89	0,5-0,7	0,34-0,4	0,29

Tem	1,13	0,70	0,67	0,55	0,29	0,33
Lym	1,37	0,78	0,72	0,60	0,46	0,44
Var	1,20	0,81	0,81	0,65	0,53	0,47
Non IV	1,3	0,85	0,82	0,43	0,37	0,26
IV	1,22	0,91	0,84	0,59	0,46	0,30

FC, fémorale commune; **FS**, fémorale superficielle; **Pop**, poplitée; **SI cross**, saphène interne à sa cross; **SI genou**, saphène interne au niveau du genou; **SE**, saphène externe; **Tem**, sujets témoins jeunes; **Lym**, sujets souffrant de lymphoedème; **Var**, sujets souffrant d'insuffisance veineuse superficielle; **Non VI**, sujets témoins âgés; **VI**, sujets souffrant d'insuffisance veineuse profonde;

Au niveau du MI traité par l'IPC, les études ont permis aux groupes d'IVC de se démarquer des autres groupes en présentant une veinotonicité plus étendue sur le réseau superficiel. Suite aux effets veinotoniques observés et leurs étendues, des questions se posent.

- 1) Pourquoi les IVC ont-elles réagi plus que les autres groupes ?
- 2) Pourquoi la réaction phlébotonique est-elle plus localisée sur le réseau superficiel que sur le réseau profond ?
- 3) Pourquoi la réaction phlébotonique même plus localisée sur le réseau superficiel, n'est-elle pas généralisée sur ce réseau ?

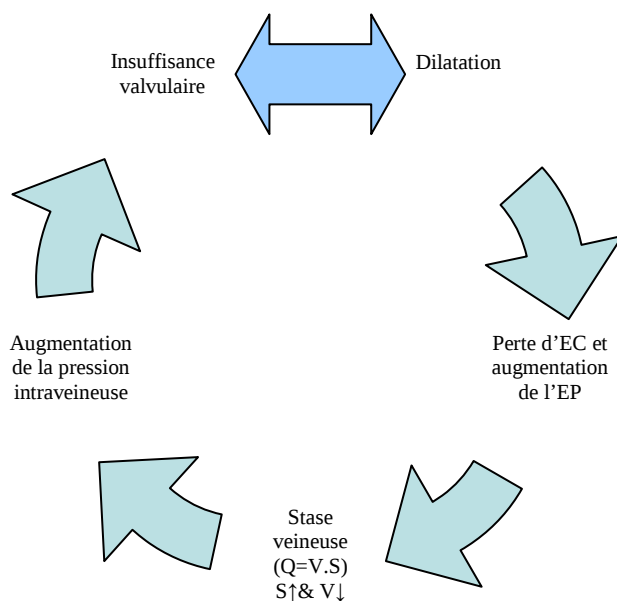
IV.3. Pourquoi les IVC ont-elles réagi plus que les autres groupes ?

Pour répondre à cette question, une hypothèse pourrait être d'origine musculaire.

Malgré que les fibres musculaires lisses et spécialement celles du tube digestif et de la vessie, peuvent subir des étirements très importants tout en conservant leur possibilité de contraction, il n'en reste pas moins qu'elles obéissent toujours à la même loi que les muscles striés : le nombre de ponts actine-myosine détermine la force de la contraction (Rhee and Brozovich 2000). Ces ponts acto-myosiniques peuvent déterminer une courbe tension-longueur qui diffère d'un organe à un autre et d'un type de muscle lisse à un autre. C'est toute la

complexité de la structure du muscle lisse qui reste moins bien connue que celle du muscle strié schématisé par des sarcomères.

Nous savons que chez les variqueux, la dilatation des veines et l'incontinence valvulaire vont créer une perte d'énergie cinétique (EC) du sang circulant et favoriser l'installation d'une stase veineuse. En effet, quand la veine est dilatée et tortueuse, le sang circulant va se heurter aux irrégularités de la paroi qui est non linéaire et élargie et de ce fait, l'énergie cinétique de déplacement du sang se perd en se transformant en énergie potentielle (EP) ce qui aidera à l'installation d'une stase veineuse. Cette stase veineuse associée au manque de mouvement va permettre la formation d'une colonne ininterrompue de sang augmentant ainsi la pression hydrostatique à son maximum, ce qui va dilater la veine et entretenir un cercle vicieux (fig.II).



Cette dilatation pourrait à long terme étirer la veine au-delà de ses capacités et normes physiologiques. Cela aurait pour conséquence d'étirer exagérément les fibres musculaires lisses se trouvant dans la média. Nous postulons que l'étirement des fibres musculaires lisses

pourrait entraver les recouvrements entre les filaments d'actine et de myosine, et réduire ainsi le nombre de ponts actine-myosine pouvant se former. Ceci a pour conséquence de diminuer la force de contraction. Après le traitement par l'IPC, il est possible que les muscles lisses, ne subissant plus cette pression intraveineuse élevée pendant le traitement et subissant alors les stimulations mécaniques de compression générées par l'IPC, aient pu se rapprocher et reformer un nombre de ponts actine-myosine plus important. Ceci expliquerait que la veinotonicité est améliorée chez les variqueux qui présentent des veines plus dilatées que la normale. Nous pourrions ainsi postuler que cette diminution de la pression intraveineuse associée à l'IPC permet à nouveau un recouvrement plus important des ponts actine-myosine et donc une contraction plus efficace des fibres musculaires dans la veine. Si le milieu biochimique est favorable, la qualité de la contraction pourrait encore être favorisée par des agents vasoconstricteurs tels que l'endothéline, ce peptide sécrété par l'endothélium. Nous rencontrons d'ailleurs celle-ci en quantité plus élevée chez les patients atteints d'IVC (Braquet, Chabrier et al. 1994).

L'efficacité de la méthode est mise en évidence par son action sur un MI traité du patient variqueux. Cet élément est important car nous obtenons un effet phlébotonique sur le MI malade traité. Notons que nous entendons par effet phlébotonique, toute action qui améliore la tonicité de la paroi veineuse.

Nous pouvons donc affirmer que l'effet phlébotonique observé sur le MI traité est dû à l'application de l'IPC. Cet effet se limite au MI traité chez le patient variqueux.

Rappelons que nous avons déjà démontré que l'application de l'IPC ne provoque pas la réaction du MI contrôle, même chez le patient variqueux.

IV.4. Pourquoi la réaction phlébotonique est-elle plus localisée sur le réseau superficiel que sur le réseau profond ?

La différence de réaction entre le réseau veineux profond et le réseau veineux superficiel pourrait provenir d'une ou de plusieurs des 3 hypothèses suivantes :

- a- une sensibilité particulière suite à l'anatomie macroscopique;
- b- une réponse sélective vu la constitution histologique des veines superficielles par rapport aux veines profondes ;
- c- une sensibilité particulière neurologique des veines superficielles par rapport aux veines profondes.

a- *L'approche anatomique* : une hypothèse serait que les veines superficielles de par leur position anatomique, seraient plus sensibles aux pressions appliquées par l'IPC et ce pour deux raisons :

- 1) à cause de leur position superficielle, elles subissent sans perte la pression plus rapidement que les veines profondes situées dans les tissus sous-jacents et surtout lorsque ces tissus ne sont pas homogènes ;
- 2) les veines du réseau superficiel sont contre le plan aponévrotique - conjonctif très peu déformable - par rapport aux veines profondes en terrain musculaire - plus déformable - ce qui expliquerait anatomiquement la sensibilité accrue des veines superficielles aux stimuli mécaniques de l'IPC.

b- *L'approche histologique* : les veines superficielles ont une paroi plus épaisse que les veines profondes (Sumner 1989). De plus, les cellules musculaires lisses sont plus nombreuses dans les veines superficielles des membres que dans les veines profondes (Sumner 1989; Pang 2000). Ces deux critères pourraient du point de vue histologique expliquer la différence de réaction entre les deux réseaux veineux superficiel et profond et permettre aux veines superficielles d'être plus réactives aux stimulations pneumatiques physiques générés par l'IPC.

c- *L'approche neurologique* : les veines superficielles ont une innervation sympathique plus dense que les veines profondes (Pang 2000). Cette donnée peut contribuer à expliquer nos résultats qui ont démontré une veinotonicité plus étendue sur le réseau superficiel que sur le réseau profond. Nous ne pouvons pas écarter le fait que l'effet phlébotonique que nous voyons en superficiel et moins en profondeur ne soit une activité du système sympathique. Mais néanmoins à notre connaissance, il n'a jamais été démontré que le système nerveux sympathique était activé par l'IPC.

L'effet veinotonique observé peut être dû à un ou plusieurs des points précités. Cette amélioration de la tonicité veineuse post IPC pourrait apporter des effets potentiels sur l'organisme.

IV.5. Pourquoi la réaction phlébotonique même plus localisée sur le réseau superficiel, n'est-elle pas généralisée sur ce réseau ?

Une explication pourrait venir de la paroi veineuse elle-même.

Il a été démontré que la veine variqueuse subit des modifications au niveau de l'intima et aussi au niveau de la média où se trouvent les cellules musculaires lisses contractiles. Ces modifications allaient soit dans le sens de l'atrophie de la média en perdant de l'élastine et du collagène (Psaila and Melhuish 1989) sur des segments des veines variqueuses, soit dans le sens de l'hypertrophie de la média que ce soit par une augmentation du collagène sans changement de l'élastine (Travers, Brookes et al. 1996) ou bien par diminution de l'élastine (Ganghi et al. 1993).

Le fait de ne pas avoir une homogénéité dans les modifications de la paroi des veines variqueuses (Bergan, Schmid-Schonbein et al. 2006; Elsharawy, Naim et al. 2007) pourrait expliquer la non généralisation de l'effet phlébotonique sur le même réseau. En effet, une contraction des fibres musculaires lisses ne peut survenir que là où ces fibres se trouvent

toujours à l'état du phénotype contractile. Donc, la veine ne pourra pas se contracter, ni à l'endroit de l'atrophie, ni à l'endroit où le phénotype contractile des cellules musculaires lisses s'est transformé en un phénotype sécrétoire. Il ne faut pas tout de même exclure que la recherche d'un protocole optimisé d'IPC pourrait aussi apporter un élément de réponse.

IV.6. Les effets potentiels de l'amélioration de la tonicité veineuse suite à l'IPC.

Suite à l'amélioration de la tonicité veineuse après l'application de l'IPC, plusieurs effets potentiels peuvent être soulevés, à savoir : une augmentation de la vitesse du sang, une diminution de l'énergie potentielle et une amélioration de l'énergie cinétique, une diminution de la pression intraveineuse, une diminution du risque de thrombose, une amélioration de la congruence valvulaire et une augmentation du volume de sang circulant.

Premier effet : une augmentation de la vitesse du sang.

La littérature montre que la diminution du calibre veineux est accompagnée d'une augmentation de la vitesse du sang pour conserver un débit sanguin presque constant (Sumner 1989; Lurie, Ogawa et al. 2002). Ce phénomène est à mettre en relation avec l'effet phlébotonique mis en évidence en post traitement. L'amélioration de la veinotonicité pourrait permettre au sang de circuler dans une veine non flasque, ce qui aurait pour effet de limiter la perte de l'énergie cinétique en énergie potentielle, observée généralement quand la paroi veineuse est distendue et flasque.

Deuxième effet : une diminution de la pression intraveineuse par augmentation de la vitesse sanguine.

Selon Bernoulli, le liquide circulant à l'intérieur d'une paroi exerce sur celle-ci une pression inversement proportionnelle à la vitesse d'écoulement. Donc, suite à la diminution du calibre

et à l'augmentation de la vitesse sanguine, le sang exercerait une pression intraveineuse moindre sur la veine. Notons que ce modèle ne tient pas compte de la viscosité du sang.

Troisième effet : une diminution du risque de thrombose.

La diminution de calibre allant de pair avec une augmentation de la vitesse du sang veineux pourrait entraîner une diminution du risque de thrombose par réduction de la stase veineuse. Ceci n'est pas sans évoquer les trois composantes citées dans la triade de Virchow pour créer une thrombose veineuse (paroi altérée, stase veineuse et hypercoagulabilité du sang). Etant donné que nous sommes dans le cas d'IVC où la veine peut être soumise à des altérations de sa paroi, le fait de diminuer le risque de stase élimine l'une des trois composantes de la triade et diminue alors le risque de formation de thrombus. En ce qui concerne l'hypercoagulabilité du sang, ce point est assez complexe car la capacité de coagulation du sang peut être modifiée à chaque instant par de nombreux facteurs ayant pour but de diminuer le risque de formation de thrombus.

Quatrième effet : une amélioration de la congruence valvulaire.

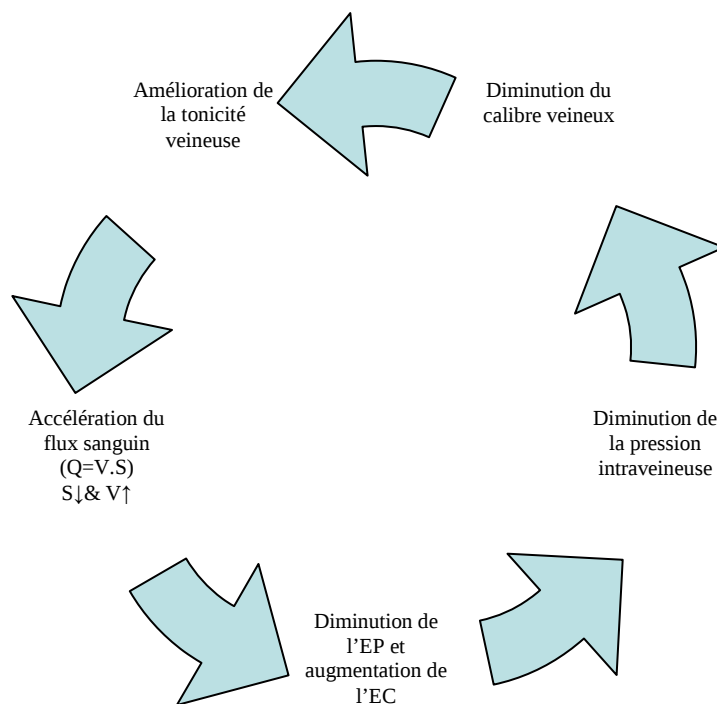
La diminution du calibre veineux peut entraîner une meilleure congruence valvulaire, soit lorsque la pathologie en est à ses débuts, soit lorsque les valvules commencent à devenir partiellement incontinentes, quel que soit le motif. Donc, cette diminution du calibre pourrait contribuer à rapprocher les deux feuillets des valvules, à améliorer leur congruence et à retarder leur incontinence.

Cinquième effet : une augmentation du volume sanguin circulant par diminution du volume sanguin séquestré dans les MI.

La dilatation veineuse va amputer de la circulation centrale un volume sanguin plus important qui sera piégé dans le réseau veineux des MI. Toute diminution du calibre veineux produira l'effet inverse à savoir une diminution du volume sanguin séquestré dans le réseau veineux des MI, augmentant ainsi le volume de sang circulant. Donc, tout volume sanguin ne se

trouvant pas piégé dans la dilatation veineuse des MI participera au transport de substrats tels l'O₂, le CO₂, le glucose, ... nécessaires au bon fonctionnement des cellules.

Ces effets pourraient permettre de rompre durant un certain laps de temps (d'au moins 30 minutes) le cercle vicieux décrit précédemment dans la fig.I. La rupture de ce cercle vicieux est schématisée ci-dessous (fig.III).



Il est important de rappeler que le mécanisme d'action de l'IPC est encore peu connu. Dans nos études déjà citées, nous constatons que la veine grande saphène a réagi au niveau de sa crosse - zone à la frontière de la botte - tandis que dans une autre étude (Theys, Eucher et al. 2005) recouvrant seulement le mollet, les réactions veinotoniques se sont limitées aux veines recouvertes par la guêtre. D'autres études vont dans le même sens et aboutissent aux mêmes conclusions à savoir un effet veinotonique après un traitement par IPC (Theys, Eucher et al. 2005; Theys, Hanson et al. 2006; Theys 2007).

A présent, nous pouvons discuter d'une application thérapeutique pouvant découler de ces recherches et de la population qui peut en bénéficier.

IV.7. Application thérapeutique

Traitement prophylactique :

Il a été décrit dans la littérature que l'étirement mécanique/hémodynamique est essentiel pour développer et maintenir le phénotype contractile des cellules musculaires lisses (Birukov, Bardy et al. 1998; Wernig, Mayr et al. 2003). Mais précisons que l'excès reste néfaste et la paroi veineuse soumise à des étirements mécaniques/hémodynamiques intenses et de longues durées peut subir des modifications affectant entre autres les cellules musculaires lisses se trouvant dans la média. Ces modifications peuvent transformer le phénotype contractile des cellules musculaires lisses en un phénotype sécrétoire (Stegemann, Hong et al. 2005; Halka, Turner et al. 2008).

Selon nous, un traitement prophylactique serait plus efficace s'il réussit à rompre le cercle vicieux et à diminuer alors la pression intraveineuse responsable de la déformation et de l'incontinence veineuse.

Il est donc important de commencer le traitement prophylactique le plus tôt possible chez les personnes ayant des antécédents familiaux d'IVC afin de maintenir des vaisseaux fermes et toniques. Le but est d'améliorer la congruence valvulaire et de retarder l'apparition des symptômes de l'IVC dont une des étiologies est l'incontinence valvulaire.

Le fait de vider les veines par IPC diminue la pression intra murale et aide à une meilleure résorption des œdèmes.

L'IPC peut être considérée comme étant un matériel thérapeutique largement sécurisé. N'oublions surtout pas qu'il reste néanmoins des risques de complication et d'accident non négligeables. Plusieurs articles ont été publiés dans ce sens. Les causes de danger peuvent

survenir d'incidents techniques dus à un mauvais fonctionnement de l'appareil non surveillé ou d'une mauvaise utilisation par des personnes non qualifiées. Les problèmes qui en résultent peuvent aller d'une compression du nerf sciatique poplité externe (SPE) au niveau de la tête du fibula, qui engendre une parésie, voire même une paralysie des releveurs du pied. D'autres complications comme une nécrose de la peau ou un syndrome des loges ont aussi été rapportées. (Lachmann, Rook et al. 1992; Oakley, Wheelwright et al. 1998; Anand 2000; McGrory and Burke 2000; Mitchell and Gilkes 2005; Fukuda 2006). C'est pour ces différentes raisons non exhaustives que ce matériel ne doit être utilisé que par du personnel qualifié.

Chapitre V : Conclusion

Bien que l'IVC puisse être considérée avant tout comme une évolution fibreuse de la paroi musculaire lisse pathologique, il apparaît que les veines peuvent se contracter de façon importante, en réponse à un grand nombre d'agents pharmacologiques aussi longtemps qu'elles ne sont pas totalement envahies par la fibrose (Barbier, Carpentier et al. 1994; Halka, Turner et al. 2008). Nos travaux démontrent que ce tableau clinique peut être amélioré également par des agents physiques comme l'IPC (Harfouche, Theys et al. 2002; Harfouche, Theys et al. 2005; Harfouche, Theys et al. 2008). En effet, l'IPC a démontré qu'elle peut entraîner des effets veinotoniques 30 minutes au moins au-delà de son temps d'application.

Nos travaux précités ainsi que d'autres (Theys 2004; Theys, Eucher et al. 2005; Theys, Hanson et al. 2006) ouvrent la porte à d'autres questions:

Combien de temps après le traitement pouvons-nous nous attendre à une persistance de l'effet phlébotonique ?

Nous nous sommes limités à 30 minutes pour bénéficier d'une collaboration adéquate des sujets. Une investigation de plus longue durée serait certes intéressante mais doit alors trouver dans un protocole remanié les moyens de s'assurer de la collaboration efficace des sujets. En effet, il faut mettre en exergue la contribution importante du sujet lui-même confronté à un inconfort notable dû à la position prolongée debout et immobile pendant toute la durée de la prise de mesure. Quoique cela semble difficile, il serait malgré tout utile d'investiguer une durée expérimentale plus longue.

Jusqu'à quel stade de l'évolution de l'IVC pouvons-nous espérer une amélioration de la tonicité veineuse ?

La réponse à cette question pourrait nous renseigner jusqu'à quel stade de la pathologie veineuse les muscles lisses de la paroi veineuse conservent-ils leur qualité contractile. Notons que des chercheurs considèrent que le passage du phénotype contractile au phénotype sécrétoire est un continuum, si bien qu'il n'est pas encore clair quand une cellule peut être « étiquetée » comme contractile ou comme sécrétrice (Stegemann, Hong et al. 2005).

Une autre question se pose également, à savoir : est-il possible d'élargir le territoire vasculaire sensible par une modification de l'application de l'IPC ?

Nos résultats confirment l'intérêt de la méthode par IPC surtout chez les personnes souffrant d'insuffisance veineuse et plus particulièrement dans sa phase d'installation et dans certaines conditions défavorables.

Suite à ces résultats, se pose la question d'une application périodique du traitement dans des postes de travail à haut risque de stase veineuse comme les secrétaires, les hôtesse d'accueil, les routiers, les bureaucrates, les pilotes d'avions,

Gardons à l'esprit que la veine fait partie d'un ensemble dynamique autorégulé. Que cet organe souvent considéré à tort comme un ensemble de simples tuyauteries est une paroi vivante réagissant à son contenu et à son environnement. De plus, cet organe est un intervenant indispensable pour la distribution d'énergie à toutes les cellules du corps. La distension entraîne sur la veine des lésions macroscopiques de certaines de ses structures dont il est toujours difficile de définir la frontière entre le réversible et l'irréversible.

La pressothérapie pneumatique permet de rassembler des tissus encore suffisamment contractiles pour récupérer une fonction veinotonique précieuse quoique jusqu'ici partielle.

Néanmoins, nous pouvons répondre à la question qui fait l'objet de la thèse par l'affirmative: le traitement par IPC induit une réponse phlébotonique pouvant se prolonger 30 minutes au moins après son application. En outre, nous pourrions émettre l'hypothèse qu'un traitement

approprié par l'IPC pourrait influencer la dégradation ou la restauration des cellules musculaires lisses.

A ce jour, il paraît opportun d'utiliser l'IPC chez le patient variqueux. Mais il apparaît également que l'IPC puisse être retenue dans l'arsenal thérapeutique du traitement prophylactique des personnes à risque (Harfouche, Theys et al. 2002; Harfouche, Theys et al. 2005).

References

- Abraham, P., G. Leftheriotis, et al. (1994). "Diameter and blood velocity changes in the saphenous vein during thermal stress." Eur J Appl Physiol Occup Physiol **69**(4): 305-8.
- Anand, A. (2000). "Complications associated with intermittent pneumatic compression devices." Anesthesiology **93**(6): 1556-7.
- Arcelus, J. I., J. A. Caprini, et al. (2001). "Home use of impulse compression of the foot and compression stockings in the treatment of chronic venous insufficiency." J Vasc Surg **34**(5): 805-11.
- Astrand, H., T. Sandgren, et al. (2003). "Noninvasive ultrasound measurements of aortic intima-media thickness: implications for in vivo study of aortic wall stress." J Vasc Surg **37**(6): 1270-6.
- Barbier, A., P. Carpentier, et al. (1994). "Hémodynamique veineuse des membres inférieurs." La Presse Médicale **23**(5): 206-12.
- Bergan, J. J., G. W. Schmid-Schonbein, et al. (2006). "Chronic venous disease." N Engl J Med **355**(5): 488-98.
- Birukov, K. G., N. Bardy, et al. (1998). "Intraluminal pressure is essential for the maintenance of smooth muscle caldesmon and filamin content in aortic organ culture." Arterioscler Thromb Vasc Biol **18**(6): 922-7.
- Blanchemaison, P. and S. Theys (2001). Objectivation échographique de la réduction du calibre veineux suite à une séance de pressothérapie programmable : rapport des essais préliminaires réalisés chez six femmes variqueuses. Paris, Biocritt: 1/61:4.
- Bosse, Y., A. Sobieszek, et al. (2008). "Length adaptation of airway smooth muscle." Proc Am Thorac Soc **5**(1): 62-7.

- Braquet, P., P. E. Chabrier, et al. (1994). "Les fonctions de l'endothélium." La Presse Médicale **23**(5): 225-7.
- Caprini, J. A. (2010). "Mechanical methods for thrombosis prophylaxis." Clin Appl Thromb Hemost **16**(6): 668-73.
- Clarke, G. H., S. N. Vasdekis, et al. (1992). "Venous wall function in the pathogenesis of varicose veins." Surgery **111**(4): 402-8.
- Clarke, H., S. R. Smith, et al. (1989). "Role of venous elasticity in the development of varicose veins." Br J Surg **76**(6): 577-80.
- de Groot, P. C., M. W. Bleeker, et al. (2005). "Ultrasound: a reproducible method to measure conduit vein compliance." J Appl Physiol **98**(5): 1878-83.
- Delis, K. T., A. N. Nicolaides, et al. (2000). "The acute effects of intermittent pneumatic foot versus calf versus simultaneous foot and calf compression on popliteal artery hemodynamics: a comparative study." J Vasc Surg **32**(2): 284-92.
- Elsharawy, M. A., M. M. Naim, et al. (2007). "Role of saphenous vein wall in the pathogenesis of primary varicose veins." Interact Cardiovasc Thorac Surg **6**(2): 219-24.
- Fukuda, H. (2006). "Bilateral peroneal nerve palsy caused by intermittent pneumatic compression." Intern Med **45**(2): 93-4.
- Gardon-Mollard, C. and A.-A. Ramelet (2005). La compression médicale, Masson.
- Goldman, M. P. and A. Fronek (1989). "Anatomy and pathophysiology of varicose veins." J Dermatol Surg Oncol **15**(2): 138-45.
- Haenen, J. H., H. van Langen, et al. (1999). "Venous duplex scanning of the leg: range, variability and reproducibility." Clin Sci (Lond) **96**(3): 271-7.
- Halka, A. T., N. J. Turner, et al. (2008). "The effects of stretch on vascular smooth muscle cell phenotype in vitro." Cardiovasc Pathol **17**(2): 98-102.

- Harfouche, J. N., S. Theys, et al. (2008). "Venous tonus enhancement after a short cycle of intermittent pneumatic compression." Phlebology **23**: 58-63.
- Harfouche, J. N., S. Theys, et al. (2002). "Variation du calibre des veines du membre inférieur suite à un drainage pneumatique prograde." Ann Réad Méd Phys **45**: 388-90.
- Harfouche, J. N., S. Theys, et al. (2005). "Venous calibre reduction after intermittent pneumatic compression." Phlebology **20**: 38-42.
- Hertzberg, B. S., M. A. Kliewer, et al. (1997). "Sonographic assessment of lower limb vein diameters: implications for the diagnosis and characterization of deep venous thrombosis." AJR Am J Roentgenol **168**(5): 1253-7.
- Hnatek, L. and G. Hnatkova (2010). "[Mapping of the superficial venous system on the lower extremities before and after the varicose veins surgery--summarizing paper of specific aspects during the duplex ultrasound imaging]." Rozhl Chir **89**(11): 707-12.
- Kessler, C. M., D. R. Hirsch, et al. (1996). "Intermittent pneumatic compression in chronic venous insufficiency favorably affects fibrinolytic potential and platelet activation." Blood Coagul Fibrinolysis **7**(4): 437-46.
- Kim, J. S., H. J. Kim, et al. (2009). "[Effects on changes in femoral vein blood flow velocity with the use of lower extremity compression for critical patients with brain injury]." J Korean Acad Nurs **39**(2): 288-97.
- Lachmann, E. A., J. L. Rook, et al. (1992). "Complications associated with intermittent pneumatic compression." Arch Phys Med Rehabil **73**(5): 482-5.
- Luckraz, H., J. Lowe, et al. (2008). "Pre-operative long saphenous vein mapping predicts vein anatomy and quality leading to improved post-operative leg morbidity." Interact Cardiovasc Thorac Surg **7**(2): 188-91; discussion 191.
- Lurie, F., R. L. Kistner, et al. (2003). "Mechanism of venous valve closure and role of the valve in circulation: a new concept." J Vasc Surg **38**(5): 955-61.

- Lurie, F., T. Ogawa, et al. (2002). "Changes in venous lumen size and shape do not affect the accuracy of volume flow measurements in healthy volunteers and patients with primary chronic venous insufficiency." J Vasc Surg **35**(3): 522-6.
- McGrory, B. J. and D. W. Burke (2000). "Peroneal nerve palsy following intermittent sequential pneumatic compression." Orthopedics **23**(10): 1103-5.
- Meissner, M. H., G. Moneta, et al. (2007). "The hemodynamics and diagnosis of venous disease." J Vasc Surg **46 Suppl S**: 4S-24S.
- Min, R. J., N. M. Khilnani, et al. (2003). "Duplex ultrasound evaluation of lower extremity venous insufficiency." J Vasc Interv Radiol **14**(10): 1233-41.
- Mitchell, J. R. and T. G. Gilkes (2005). "Epidural analgesia masking a malfunctioning pneumatic compression device." Anaesthesia **60**(2): 207-8.
- Moheimani, F. and D. E. Jackson (2011). "Venous thromboembolism: classification, risk factors, diagnosis, and management." ISRN Hematol **2011**: 124610.
- Musil, D., J. Herman, et al. (2008). "Width of the great saphenous vein lumen in the groin and occurrence of significant reflux in the sapheno-femoral junction." Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub **152**(2): 267-70.
- Nicolaides, A. N. (2000). "Investigation of chronic venous insufficiency: A consensus statement (France, March 5-9, 1997)." Circulation **102**(20): E126-63.
- Nose, Y., K. Murata, et al. (2010). "The impact of intermittent pneumatic compression devices on deep venous flow velocity in patients with congestive heart failure." J Cardiol **55**(3): 384-90.
- Oakley, M. J., E. F. Wheelwright, et al. (1998). "Pneumatic compression boots for prophylaxis against deep vein thrombosis: beware occult arterial disease." Bmj **316**(7129): 454-5.

- Pang, C. C. Y. (2000). "Measurment of body venous tone." J Pharmacol Toxicol Methods **44**: 341-60.
- Partsch, B. and H. Partsch (2005). "Calf compression pressure required to achieve venous closure from supine to standing positions." J Vasc Surg **42**(4): 734-8.
- Psaila, J. V. and J. Melhuish (1989). "Viscoelastic properties and collagen content of the long saphenous vein in normal and varicose veins." Br J Surg **76**(1): 37-40.
- Rhee, A. Y. and F. V. Brozovich (2000). "The smooth muscle cross-bridge cycle studied using sinusoidal length perturbations." Biophys J **79**(3): 1511-23.
- Stegemann, J. P., H. Hong, et al. (2005). "Mechanical, biochemical, and extracellular matrix effects on vascular smooth muscle cell phenotype." J Appl Physiol **98**(6): 2321-7.
- Sumner, D. S. (1989). Hemodynamics and Pathophysiology of venous Disease. Philadelphia, W.B. Saunders Co.
- Theys, S. (2004). Une pressothérapie "de poche" pour la prophylaxie des TVP des longues stations assises: objectivations échographiques et pléthysmographiques. Congrès Nat SOFMER, Paris.
- Theys, S. (2007). "La compression pneumatique intermittente: le phlébotrope de la nouvelle nomenclature?" Phlébologie **60**(2): 129-134.
- Theys, S. (2009). "Compression pneumatique intermittente et troubles trophiques." Phlébologie **62**(4): 47-52.
- Theys, S., P. Eucher, et al. (2005). "A « pocket » pump for prevention of the prolonged sitting posture deep vein thrombosis : an echo duplex study." Int Angiology **24**(suppl. 1-3): 41-2.
- Theys, S., P. Hanson, et al. (2006). "De la prévention des TVP de la classe économique par pressothérapie intermittente." Ann Réad Méd Phys **49**(7): 554.

- Travers, J. P., C. E. Brookes, et al. (1996). "Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content." Eur J Vasc Endovasc Surg **11**(2): 230-7.
- Wernig, F., M. Mayr, et al. (2003). "Mechanical stretch-induced apoptosis in smooth muscle cells is mediated by beta1-integrin signaling pathways." Hypertension **41**(4): 903-11.
- Woodside, K. J., M. Hu, et al. (2003). "Morphologic characteristics of varicose veins: possible role of metalloproteinases." J Vasc Surg **38**(1): 162-9.
- Zhang, R. Z., A. A. Gashev, et al. (2007). "Length-tension relationships of small arteries, veins, and lymphatics from the rat mesenteric microcirculation." Am J Physiol Heart Circ Physiol **292**(4): H1943-52.
- Zygmunt, J., Jr. (2009). "What is new in duplex scanning of the venous system?" Perspect Vasc Surg Endovasc Ther **21**(2): 94-104.