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

Phlébologie ANNALES VASCULAIRES 2019, 72, 2, p. 15-23



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

# Étude contrôlée randomisée dans la sclérothérapie des télangiectasies : mousse de tétradécyl sulfate de sodium (TDSS) ou de polidocanol (POL) *versus* liquide de TDSS ou de POL « Étude Fovelite ».

# *Randomized controlled trial in telangiectasia sclerotherapy: sodium tetradecyl sulphate (TDSS) or polidocanol (POL) foam, versus TDSS or POL liquid. "Fovelite trial".*

Hamel-Desnos C.[1], Josnin M.[2], Gillet J.L.[3], Allaert F.A.[4]

***Résumé***

Comme déjà présenté dans un précédent article, la Société Française de Phlébologie développe depuis plusieurs années des études sur des sujets pour lesquels elle estime que des réponses scientifiques objectives doivent être apportées. Ces études sont conduites en toute indépendance sur fonds propres provenant du fonds de dotation Michel Vigla et ne reçoivent aucun financement de tiers et notamment d'industriels. La SFP tient ainsi son rôle et son rang de véritable société savante contribuant à la formation continue de ses membres pour les congrès et la revue mais aussi par une participation active à la recherche médicale. Il nous est apparu important que les membres de la SFP soient informés de l'intégralité des études et de leurs protocoles et nous présentons dans ce numéro de Pphlébologie l'étude contrôlée randomisée actuellement en cours dans la sclérothérapie des télangiectasies : mousse de tétradécyl sulfate de sodium (TDSS) ou de polidocanol (POL) versus liquide de TDSS ou de POL. Nous publierons les résultats de cette étude lorsqu'elle sera terminée.

***Mots-clés :*** *Société Française de Phlébologie, ECR, tétradécyl sulfate de sodium, polidocanol, mousse, sclérothérapie, télangiectasies.*

**Abstract**

*For several years, the French Society of Phlebology (SFP) has been developing studies on matters for which it believes that objective scientific answers must be provided. These studies are conducted independently and financed by the Michel Vigla endowment fund and do not receive any funding from third parties, particularly industrials. The SFP thus holds its role and its rank of a true scientific society contributing to the continuous training of its members for its congresses and its medical journal but also by an active participation in medical research. We think it is important that SFP members be aware of the full range of studies and their protocols that are conducted, and in this issue of our journal we present the randomized controlled trial currently underway comparing sodium tetradecyl sulphate (STS) or polidocanol (POL) foam versus STS or POL liquid in telangiectasia sclerotherapy. We will publish the results of this study once it is completed.*

**Keywords:** French Society of Phlebology, RCT, Sodium tetradecyl sulfate, polidocanol, foam, sclerotherapy, telangiectasia.

1. *Hôpital Privé Saint-Martin, Ramsay GdS, 14050 Caen, France.*
2. *Clinique Saint-Charles, 85000 La Roche-sur-Yon, France.*
3. *Cabinet d'angiologie et médecine vasculaire, 38300 Bourgoin-Jailleu, France.*
4. *Chaire d'évaluation des allégations de santé, BSB & CEN, 21000 Dijon, France.*

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



***Investigateur principal :*** *Claudine Hamel-Desnos.*

***Co-Investigateur principal :*** *Matthieu Josnin.*

***Investigateurs :*** *Laurence Allouche, Pierre Combes, Bertrand Chauzat, Jan-Marc Diamand, Thierry Dutartre, Fannie Forgues, Sébastien Gracia, Claudine Hamel-Desnos, Damien Jeanneau, Matthieu Josnin, Michel Lausecker, Luc Moraglia, Nicolas Néaume, Pierre Ouvry, Valérie Tripey, Jérôme Says.*

***Coordinateur méthodologique :*** *François-André Allaert.*

## Introduction

Selon la classe clinique de la classification CEAP (clinique, étiologique, anatomique et physiopathologique), les patients porteurs de veines réticulaires et de télangiectasies sont classés C1 [1].

La sclérothérapie est considérée comme étant supérieure au traitement par laser dans cette indication [2] et bénéficie d'un fort grade de recommandation pour les C1 (grade 1A) [3].

La littérature sur la sclérothérapie des télangiectasies n'est cependant pas très abondante, et comporte surtout des séries, portant essentiellement sur des sclérosants sous forme liquide. Les essais cliniques sur la mousse sclérosante, dans cette indication, sont peu nombreux, et les essais contrôlés randomisés (ECR) liquide *versus* mousse encore plus rares et peu contributifs [4].

De ce fait, pour le traitement des C1, contrairement aux recommandations de sclérothérapie de toutes les autres varices :

– la sclérothérapie liquide reste considérée comme étant la méthode de choix (grade 1A),
– la sclérothérapie à la mousse n'étant considérée que comme une option supplémentaire : « Foam sclerotherapy of C1 varicose veins is an alternative method » (GRADE 2B) [3].

Les deux sclérosants susceptibles d'être utilisés sous forme mousse, et commercialisés en France, sont le polidocanol (POL) ou Lauromacrogol 400 et le tétradécyl sulfate de sodium (TDSS).

Avec ces 2 produits, les ECR liquide versus mousse, portant sur le traitement des C1, n'ont pas bénéficié de la même rigueur que pour les veines saphènes [57] ou autres varices.

Notamment, le mode de fabrication de la mousse est très variable dans les ECR concernant les C1.

Ainsi, en 2004, dans un ECR suisse monocentrique [8] portant au total sur 150 patients, Kern compare la glycérine chromée (GC) pure, au POL liquide 0,25 % et POL mousse 0,25 %, dans le traitement par sclérothérapie des veines réticulaires et des télangiectasies situées en face latérale de cuisse.

Il conclut que la GC est plus efficace que le POL liquide et mousse dans cette indication.

Cependant, on note que la mousse était fabriquée selon la technique de Monfreux, nécessitant des seringues en verre. Or, aujourd'hui, cette technique n'est pas recommandée et n'est plus utilisée.

D'autres ECR comparant la forme mousse *versus* forme liquide ont été réalisées, mais ne permettent pas de conclure de manière significative et là encore elles présentent un manque d'homogénéité sur le plan méthodologique [9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17].

Actuellement, pour la fabrication de la mousse sclérosante, les recommandations européennes [3], et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament en France (ANSM) recommandent la méthode Tessari ou son équivalent, c'est-à-dire soit l'utilisation d'un robinet à trois voies, soit celle d'un bi-connecteur femelle-femelle, avec des seringues en plastique, à usage unique.

D'autre part, en France, pour la sclérothérapie des télangiectasies effectuée avec du POL, une concentration de 0,25 % ou 0,50 % est utilisée pour la forme liquide, alors que pour la forme mousse, la concentration de 0,125 % est souvent préférée.

Pour le TDSS, la concentration plutôt préconisée en pratique courante dans cette indication, et notamment au Royaume-Uni, est de 0,1 % pour la sclérothérapie liquide, la forme mousse étant, quant à elle, encore peu utilisée pour les C1.

Face à ce manque de comparaisons validées entre ces différentes techniques thérapeutiques, forme mousse et forme liquide, et ces deux produits, formes et produits largement utilisés en pratique quotidienne, **la Société Française de Phlébologie** a décidé de conduire une étude contrôlée randomisée comparant la forme liquide et la forme mousse pour le POL et pour le TDSS, dans le traitement des télangiectasies, afin de pouvoir réaliser des recommandations sur une base objective.

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



## Nature et objectifs de l'essai

### Nature de l'essai

Cette étude multicentrique prospective, contrôlée, randomisée sur 4 bras compare les 4 pratiques usuellement réalisées pour la sclérothérapie des télangiectasies :

– un bras avec sclérothérapie avec le POL sous forme liquide,
– un autre avec le POL sous forme mousse,
– un bras avec sclérothérapie avec le TDSS sous forme liquide,
– un autre avec le TDSS sous forme mousse.

Elle est conduite en ouvert avec évaluation par un tiers aveugle.

### Objectifs de l'essai

L'objectif principal de l'étude est d'évaluer à six mois, l'efficacité de la forme mousse comparée à la forme liquide, indépendamment du sclérosant utilisé, POL ou TDSS, dans le traitement par sclérothérapie des télangiectasies.

Les objectifs secondaires sont d'une part d'évaluer et de comparer la tolérance et la sécurité des formes mousse et liquide dans la sclérothérapie des télangiectasies ; d'autre part, de comparer l'efficacité du POL et du TDSS dans la sclérothérapie des télangiectasies indépendamment de la forme utilisée.

## Garanties éthiques de l'essai

Cet essai conduit dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques, a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes en date du 17 novembre 2016. **(CPP) EST I.**

Après avoir reçu une information complète sur les produits étudiés et sur les conditions de réalisation de l'étude, chaque patient donne par écrit son consentement libre et éclairé au médecin.

Le patient garde à tout moment la liberté de mettre fin à sa participation à l'étude.

La réalisation de cet essai est couverte par une police d'assurance contractée avec HDI-GLOBAL SE, sous le numéro 0100534514058 – 160112 - 10005.

Le traitement statistique des données respecte le Règlement Général pour la Protection des Données (RGPD) applicable depuis le 25 mai 2018.

Le présent protocole, conformément à la loi, a également fait l'objet d'une autorisation de l'ANSM.

## Sélection des patients

Tout sujet remplissant tous les critères d'inclusion et aucun des critères de non-inclusion est éligible pour participer à l'étude.

### Critères d'inclusion

Peuvent être inclus les hommes et les femmes :

- Âgés de 18 ans et plus ;
- Classés C1a ou s, Ep, As1 dans la classification CEAP pour le membre concerné ;
- Présentant une zone de télangiectasies localisée à la face latérale de cuisse s'étendant sur une surface d'au moins 4 × 4 cm et d'au maximum 10 × 10 cm ;
- Donnant leur consentement libre et éclairé à leur participation à l'étude.

### Critères de non-inclusion

Ne peuvent être inclus les :

- Patients présentant une insuffisance de la Grande Veine Saphène (GVS), de la Petite Veine Saphène (PVS), des veines saphènes accessoires, des tributaires ou toute autre veine variqueuse (diamètre > 3 mm) localisée(s) sur le membre inférieur concerné par la sclérothérapie ;
- Patients présentant une insuffisance veineuse profonde primitive ou secondaire, documentée ou objectivée en écho-Doppler ;
- Patients ayant un antécédent de thrombose veineuse profonde ou superficielle ;
- Patients présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ou asymptomatique, caractérisée par un index de pression systolique distale inférieur à 0,5 ;
- Patients présentant un cancer évolutif ou toujours en cours de traitement ;
- Patients présentant une infection aiguë ;
- Femmes enceintes ou prévoyant de l'être dans un délai de 6 mois, correspondant à la durée maximale de l'étude, ou femmes en âge de procréer et n'ayant pas un moyen de contraception efficace ;
- Patients présentant un foramen ovale perméable (FOP) symptomatique ;
- Patients présentant une contre-indication à la réalisation d'une sclérothérapie aux produits de sclérothérapie : Aetoxisclerol® (Polidocanol) ou Fibrovein® (TDSS) selon le résumé des caractéristiques du produit ou une allergie à ces produits ;
- Patients présentant des antécédents d'AVC, d'hypertension artérielle pulmonaire, de migraine avec aura ;
- Patients ayant un risque élevé de maladie thromboembolique et notamment une thrombophilie héréditaire connue ;

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



- Patients présentant des affections artérielles sous-jacentes et notamment de type athérosclérose périphérique sévère ou thromboangéite oblitérante (Maladie de Burger) ;
- Patients présentant des troubles neurologiques, y compris une migraine, consécutifs à une sclérothérapie antérieure ;
- Femmes allaitantes ;
- Patients dans l'incapacité linguistique ou psychique de comprendre l'information donnée, de donner un consentement éclairé, et de manière générale en présence de toutes conditions susceptibles d'affecter la validité de leur consentement libre et éclairé ;
- Patients dont l'éloignement géographique n'est pas compatible avec le suivi de l'étude ;
- Patients sous protection de justice ou privés de leurs libertés et/ou droits par décision administrative ou de justice ;
- Patients participant actuellement ou ayant participé dans les 3 mois précédents à un autre essai thérapeutique.

## Critères d'évaluation

### Critère d'évaluation principal

Le critère principal d'efficacité est la qualité du résultat obtenu par la sclérothérapie à 6 mois.

L'évaluation comporte une cotation de :
– l'importance des télangiectasies sur une échelle de lickert de 0 à 4,
– l'existence et l'intensité d'une pigmentation sur une échelle de lickert de 0 à 4,
– l'existence et l'intensité de matting (néovaisseaux) sur une échelle de lickert de 0 à 4.

Un score de gêne esthétique est obtenu en réalisant la somme de ces 3 cotations afin de juger de la réalité du bénéfice.

En effet la disparition des varicosités peut être « compensée » négativement par l'apparition d'un matting ou de pigmentation.

Pour les télangiectasies, l'échelle de lickert est cotée :
– 0 pour « absence de tous vaisseaux »,
– 1 pour « présence de moins de 3 vaisseaux »,
– 2 pour « présence de 3 à 4 vaisseaux »,
– 3 pour « présence de 5 à 10 vaisseaux »
– 4 pour « présence de plus de 10 vaisseaux ».

Pour la pigmentation, l'échelle de lickert est cotée :
– 0 pour « absence de toute pigmentation »,
– 1 pour « pigmentation d'une surface inférieure à 4 mm² »,
– 2 pour « pigmentation d'une surface de 4 à 12 mm² »,
– 3 pour « pigmentation d'une surface de 12 à 20 mm² »,
– 4 « pigmentation d'une surface de plus de 20 mm² ».

Pour le matting, l'échelle de lickert est cotée :
– 0 pour « absence de tous néovaisseaux »,
– 1 pour « présence de moins de 3 néovaisseaux »,
– 2 pour « présence de 3 à 4 néovaisseaux »,
– 3 pour « présence de 5 à 10 néovaisseaux »,
– 4 pour « présence de plus de 10 néovaisseaux ».

Ces évaluations sont réalisées par deux experts indépendants à qui sont soumis l'ensemble des images avant et après de la zone des télangiectasies traitées.

Ces deux experts ne connaissent ni le produit utilisé pour la sclérothérapie, ni sous quelle forme (mousse ou liquide) il a été injecté, et sont en position de tiers aveugles, y compris pour la période de la prise de la photographie.

***Protocole de prise des photographies :***

Les photographies sont réalisées par les investigateurs eux-mêmes, qui ne sont pas en insu. Une formation préparatoire spécifique a été réalisée (16 mars 2017) afin de leur permettre de prendre connaissance du protocole de prise des photographies et de manipuler le matériel.

Ce matériel consiste en un appareil photo numérique fourni à chaque investigateur. Cet appareil photo, aux caractéristiques identiques et fixes pour tous les investigateurs, comporte un dispositif de prise de vue à distance constante, surface constante et qualité de lumière constante et toujours identique.

### Critères d'évaluation secondaires

Les critères secondaires sont :

***Critères d'efficacité :***
- La satisfaction du patient sur une échelle visuelle analogique (EVA) ;
- La nécessité d'une nouvelle séance de sclérothérapie du fait de résultats jugés insuffisants par le médecin et/ou le patient ;
- L'opinion du patient sur son amélioration par le PGII (Patient Global Improvement Impression).

***Critères de tolérance :***
- Évaluation de la douleur relative à la procédure sur une échelle visuelle analogique (EVA) lors de la procédure et au cours des 10 jours suivant la séance, et consommation d'antalgiques les 10 jours suivant la séance ;
- Effets indésirables locaux : pigmentation, matting, inflammation, douleurs, nécrose cutanée ;
- Effets indésirables généraux : de type thromboembolique (thrombose veineuses profonde, embolie pulmonaire, AVC, infarctus du myocarde, de type neurologique (migraine, AVC, AIT), de type cardiovasculaire (troubles du rythme, collapsus cardiovasulaire). Les évènements thromboemboliques doivent faire l'objet d'un examen écho-Doppler documenté. Leur imputabilité et l'étude de leur évolution dans le cadre de la pharmacovigilance sont décrites.

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



## Traitements à l'étude

### Sclérosants testés et doses

#### *Nature des produits*

*Polidocanol commercialisé sous le nom d'Aetoxisclérol®* (Kreussler Pharma France) ; concentration à 0,25 % pour la forme liquide et 0,125 % pour la forme mousse.

La concentration à 0,125 % est obtenue par un mélange de 50 % d'Aetoxisclérol® à 0,25 % et de 50 % de sérum physiologique.

*Tétradécyl sulfate de sodium, Fibrovein®* (STD Pharmaceutical, UK) ; concentration à 0,1 % pour la forme liquide et pour la forme mousse.

La concentration à 0,1 % est obtenue par un mélange de 50 % de Fibrovein® à 0,2 % et de 50 % de sérum physiologique.

#### *Volume des produits*

Pour le Fibrovein® liquide, le Fibrovein® mousse et l'Aetoxisclérol® mousse, le volume total maximum autorisé à être injecté par séance est de 10 ml pour chacun des bras.

Pour l'Aetoxisclérol® liquide, le volume total maximum autorisé à être injecté par séance est de 4 mL.

Pour les formes mousse, le volume injecté par point d'injection d'une télangiectasie sera de 0,1 à 0,5 mL que ce soit avec l'Aetoxisclérol® ou ou le Fibrovein®.

La pression sur le piston doit être souple et douce lors de l'injection.

#### *Protocole de dilution*

La manipulation des produits doit se faire dans des conditions strictes d'asepsie.

Les concentrations testées pour le Fibrovein® sont le 0,1 % pour la mousse comme pour le liquide. Pour passer de 0,2 % à 0,1 %, la dilution demande un mélange avec du sérum physiologique, et il faut respecter le mélange 1+4 pour la mousse.

Pour réaliser l'opération de dilution, il convient de prélever 1 ml de Fibrovein® 0,2 % et 1 mL de sérum physiologique dans une seringue de 2,5 mL (ou 3 mL), puis d'uniformiser le mélange en retournant la seringue 2 à 3 fois.

Les concentrations testées pour l'Aetoxisclérol® sont le 0,12 % pour la mousse et le 0,25 % pour le liquide. L'Aetoxisclérol® 0,25 % est utilisé tel qu'il est commercialisé. Pour obtenir de l'Aetoxisclérol® à 0,12 %, il convient de réaliser la dilution comme indiqué avec le Fibrovein®, en mélangeant de moitié avec du sérum physiologique.

Tout le matériel et les produits utilisés doivent être stériles et utilisés pour un seul patient et l'air doit être filtré (0,2 µm) pour la mousse ; la réalisation des gestes doit se faire dans de parfaites conditions d'asepsie.

### Fabrication de la mousse

La manipulation des produits doit se faire dans des conditions strictes d'asepsie.

Les caractéristiques de la fabrication de la mousse selon la technique de référence sont les suivantes :

- gaz utilisé : air ambiant filtré (filtre 0,2 µ) ;
- utilisation d'un bi-connecteur femelle-femelle dédié et de 2 seringues en plastique à usage unique, peu siliconées, de 2,5 mL ;
- mélange 1 + 4 : 1 volume de sclérosant pour 4 volumes d'air ;
- aiguilles : pour la mousse, les aiguilles utilisées devront être des 26 Gauge pour éviter une dégradation rapide de celle-ci à l'injection ; pas de type d'aiguille imposé pour le liquide.

#### *Protocole de fabrication de la mousse :*

La mousse est préparée de manière extemporanée en incorporant de l'air filtré au sclérosant.

Pour cela, les deux seringues sont connectées l'une à l'autre par l'intermédiaire du connecteur après avoir prélevé 0,5 mL de sclérosant dans l'une et 2 mL d'air filtré dans l'autre.

Les va-et-vient des pistons des seringues permettent l'incorporation d'air et conduisent à la transformation du liquide en mousse.

Un mouvement de va-et-vient consiste en la transition de tout le contenu de la seringue n° 1 dans la seringue n° 2 puis de tout le contenu de la seringue n° 2 dans la seringue n° 1.

Ce mouvement est réalisé avec une contre-pression, modérée, sur le piston de la seringue opposée au côté de la pression.

Le praticien doit respecter scrupuleusement un nombre de va-et-vient d'au moins 10, en sachant qu'en moyenne 10 à 15 va-et-vient sont réalisés pour obtenir une mousse de qualité satisfaisante (mousse homogène à bulles macroscopiquement fines).

L'aspect de la mousse doit par ailleurs être vérifié systématiquement en expulsant un peu de mousse de la seringue avant injection.

La mousse doit être compacte, homogène, sans bulle visible à l'œil nu (diamètre $<$ 0,3 mm).

En cas de bulles visibles, la préparation doit être recommencée. La mousse doit être suffisamment dense. L'aspect doit se rapprocher d'un aspect de « crème chantilly ».

Du premier au dernier va-et-vient il doit s'écouler une dizaine de secondes.

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



La mousse doit être injectée au maximum 60 secondes après le début de sa préparation. Après 60 secondes, la mousse résiduelle doit être jetée. Il faut repréparer de la mousse si nécessaire.

La sclérothérapie à la mousse ne doit être pratiquée que par un professionnel de santé expérimenté en anatomie veineuse, diagnostic et traitement des pathologies affectant le système veineux et formé à cette technique d'injection particulière.

Le choix des investigateurs de cette étude a été validé lors d'une réunion préparatoire (le 16 mars 2017) incluant pour chacun d'entre eux les tests suivants réalisés devant les investigateurs principaux : dilution des sclérosants pour atteindre la concentration requise dans l'étude pour chaque produit et réalisation de fabrication de mousse avec filtre et biconnecteur.

### Précautions d'emploi

L'utilisation d'un agent sclérosant nécessite de prendre un certain nombre de précautions et notamment :

- de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose test minime afin de s'assurer de l'absence d'allergie ;
- de recourir à un répérage echodoppler préalable afin de détecter des varices nourricières ; les télangiectasies seront injectées à vue car visibles sous la peau ;
- de rechercher la notion de FOP symptomatique, d'antécédents d'accidents cérébrovasculaires, d'hypertension artérielle ou de migraine avec aura ; ces catégories de patients ne pouvant pas être inclus dans le présent protocole.

Il est également rappelé que toute injection en dehors d'une veine peut entraîner une nécrose grave et qu'une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.

### Arrêt du traitement

Dans le cas de blanchiment immédiat de la peau environnant le site de ponction, l'injection doit être arrêtée immédiatement pour éviter de léser la peau.

De même une douleur intense pendant l'injection peut être le signe d'une injection extraveineuse ou même intra-artérielle.

Dans ce cas, l'injection doit être stoppée immédiatement.

### Allocation des traitements - Randomisation

Les procédures thérapeutiques sont randomisées par CEN Biotech pour le compte de la SFP. Les procédures sont utilisées en respectant la liste de randomisation fournie à l'investigateur, selon l'ordre d'inclusion des patients.

### Traitements interdits

Ne sont pas autorisées :

- Les autres techniques que la sclérose pour le traitement des veines réticulaires et télangiectasies ; en particulier, pas de séance de laser.
- La compression élastique par bas ou bandes, ou contention fixe par bandes.
  Même si l'utilité de la compression reste à démontrer après traitement par sclérothérapie, certaines études [18] suggèrent qu'une compression pourrait modifier l'efficacité de la sclérothérapie des veines réticulaires et télangiectasies.

### Traitements autorisés

Hormis les traitements interdits, tous les traitements sont autorisés. L'investigateur recherche minutieusement à chacune des visites les traitements éventuellement pris par le patient pendant la durée de l'étude. Tous les traitements reçus par le patient sont décrits de manière précise dans le cahier d'observation (nom, forme, posologie, voie et rythme d'administration, début de traitement...).

## Déroulement de l'étude

### Sélection/Éligibilité

Tout patient entrant dans les critères d'inclusion, sans critère de non-inclusion est éligible. Il reçoit toutes les informations concernant son état veineux et les différentes possibilités thérapeutiques envisageables dans son cas, y compris d'autres techniques que la sclérothérapie à la mousse. Il se voit proposer par l'investigateur une inclusion dans l'étude. Tout patient éligible mais non inclus est répertorié par l'investigateur et la cause de la non-inclusion est notifiée (registre d'éligibilité).

### Inclusion (Vo : J-15 à J-10)

Le patient, après avoir donné son consentement libre et éclairé par écrit, est inclus dans l'étude et est randomisé pour un traitement soit par sclérothérapie liquide au POL, soit par sclérothérapie liquide au TDSS, soit par sclérothérapie à la mousse au POL ou par sclérothérapie à la mousse au TDSS.

Le médecin réalise un interrogatoire et un examen clinique du patient de même qu'un examen écho-Doppler.

Si l'investigateur dispose d'un examen écho-Doppler datant de moins de 6 mois, il n'est pas requis de le réaliser à nouveau.

Il reporte sur le cahier d'observation les caractéristiques démographiques du patient, sa classification CEAP (C1a ou s), l'existence de veines réticulaires, demande au

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



patient de décrire ses symptômes fonctionnels sur des échelles visuelles analogiques et prend une photo de la zone des télangiectasies selon un protocole standardisé.

### Jour de la procédure (V1 : Jo)

Le jour de la sclérothérapie, le médecin reporte sur la fiche :
- le matériel utilisé : type de de seringues, aiguilles ;
- le volume de liquide ou de mousse injecté ;
- la qualité du résultat immédiat évaluée par le médecin sur le CGII ;
- la douleur éprouvée durant la séance par le patient et reportée lui-même sur une EVA ;
- la survenue d'un évènement indésirable : sa nature et son imputabilité à la sclérothérapie ;
- la sclérothérapie de veines réticulaires associée.

Il prend rendez-vous avec le patient dans 6 semaines (+/– 7 jours).

### V2 – 6 semaines (+/– 7 jours) et V3 – 6 mois (+/– 14 jours) après traitement

Le jour de la visite, le médecin reporte sur la fiche :
- la survenue d' évènements indésirables : nature et imputabilité à la sclérothérapie ;
- la douleur éprouvée par le patient durant les 10 jours ayant suivi la sclérothérapie et reportée par lui-même sur une EVA ;
- sa consommation d'antalgiques durant ces 10 jours ;
- la satisfaction du patient reportée par lui-même sur une EVA ;
- la satisfaction du patient reportée par le médecin sur une EVA sans avoir pris connaissance au préalable de l'évaluation du patient ;
- l'amélioration perçue par le médecin et par le patient sur les questionnaires CGII et PGII.

Le médecin prend une photo de la zone des télangiectasies selon un protocole standardisé.

Si nécessaire, réalisation le jour même d'une deuxième séance de sclérothérapie, en accord avec le groupe de randomisation et avec recueil des mêmes informations que lors de la première séance.

## Évènements indésirables

### Recueil des évènements indésirables

Tous les évènements indésirables sont activement recherchés à partir des déclarations spontanées des patients ainsi que lors des examens cliniques et interrogatoires effectués par l'investigateur aux différentes visites.

Tous les évènements indésirables doivent impérativement être reportés sur le cahier d'observation en précisant la nature, la date d'apparition, la durée, la date de fin, la gravité, les conséquences thérapeutiques et l'évolution qui en ont découlés, et la relation au traitement à l'étude (selon l'opinion de l'investigateur). L'investigateur précise s'il s'agit d'un évènement grave.

### Notification des évènements indésirables graves

Tous les évènements indésirables graves, quelle que soit la relation de cause à effet par rapport au traitement à l'étude et quel que soit le traitement, doivent être enregistrés par l'investigateur dès qu'il a été informé de l'évènement indésirable.

L'investigateur doit notifier cet évènement au promoteur en envoyant dans les 24 heures le bordereau de « Notification d'un évènement indésirable grave » (notification initiale), en fournissant toutes les informations disponibles concernant l'évènement indésirable au représentant du promoteur qui les transmettra aux fournisseurs des produits sclérosant.

### Événements indésirables graves survenant après l'étude

Tout évènement indésirable survenant chez un patient, dans les 30 jours après la fin de l'étude, doit être signalé au promoteur. Le promoteur doit également être averti de tout évènement survenant à tout moment après la fin de l'étude pour le sujet, susceptible d'être lié au traitement à l'étude, selon l'avis de l'investigateur.

## Gestion des données

### Saisie des données

Une double saisie des données est effectuée à l'aide d'un logiciel de saisie répondant aux normes édictées par les Bonnes Pratiques Cliniques en l'occurrence ENNOV Clinical. Les « cahiers ordinateur » sont l'image exacte des cahiers d'observation. Les fichiers informatiques de données ainsi que toute modification qui leur est apportée sont sauvegardés et récupérables à la demande.

### Contrôle des données

Une vérification des données est effectuée par l'assistant de recherche clinique et/ou le moniteur et/ou le data manager sur les cahiers d'observation avant saisie ou sur les listings de données après saisie. Cette vérification des données est complétée par des contrôles logiques automatisés préalablement programmés. Les demandes de correction de données sont éditées après confrontation des fichiers de la double saisie et réalisation des tests de cohérence.

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



### Codage des données

Les données correspondant aux antécédents médicaux, évènements intercurrents et traitements associés sont codées selon les dictionnaires MedDRA. Les codages seront validés par un médecin.

### Gel des données

Le gel de la base de données interviendra après intégration des corrections demandées au médecin investigateur et après la revue des données validée par le Comité Scientifique.

Il sera signé par le data manager et sera obligatoire pour permettre la transmission de la liste de randomisation au service Biométrie.

## Analyse statistique

L'analyse statistique sera réalisée en respectant les procédures internationales (Statistical Principles for Clinical Trials : ICH Step 4, 5 Feb 1998) et en utilisant le logiciel SAS.

### Taille de l'échantillon

Le calcul des effectifs est fondé sur le pourcentage de patients pour lesquels une amélioration totale a été obtenue. Sur la base d'une différence entre les 4 groupes de 10 % (6,18), au risque alpha = 0,05 et une puissance de 80 %, il convient d'inclure 82 patients par groupe. Ce calcul a été réalisé avec le logiciel Nquery version 6.01 et est augmenté à 100 pour tenir compte des patients perdus de vue ou des dossiers inexploitables.

### Populations analysées

Les populations analysées sont définies de la manière suivante :

- la population "Intention to treat" (ITT) comprendra l'ensemble des patients randomisés ayant bénéficié d'au moins une séance de sclérothérapie ;
- la population "per protocole" (PP) comprendra tous les patients ne présentant pas de déviation majeure au protocole.

### Méthodes statistiques

#### *Description et comparabilité des groupes à l'inclusion*

Les descriptions seront réalisées par les paramètres habituels : moyennes et écart-types pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Les comparaisons de moyennes inter-groupes seront réalisées par des analyses de variance ou son équivalent non paramétrique si les conditions le requièrent. En cas de signification statistique, ces analyses de variance seront complétées par des tests de Scheffe pour identifier les groupes différents les uns des autres. Les comparaisons de pourcentages seront réalisées par des tests du Chi2 ou des tests exacts de Fisher si les conditions le requièrent.

#### *Étude de l'efficacité*

Le score de gêne esthétique sera comparé entre les groupes à 6 semaines et à 6 mois par des comparaisons de variance complétées par des tests de Scheffe pour identifier les groupes différents les uns des autres. Les pourcentages de patients ayant des résultats satisfaisants ou non selon les experts seront comparés entre les groupes par des tests du Chi2 à 6 semaines et à 6 mois.

Les mesures des moyennes des EVA de la douleur et de la satisfaction des médecins et des patients seront comparées entre les groupes à 6 semaines et à 6 mois par des comparaisons de variance complétées par des tests de Scheffe pour identifier les groupes différents les uns des autres. Ces analyses seront conduites en ajustant ces comparaisons en fonction du nombre d'injections.

#### *Étude de la tolérance*

Les évènements indésirables seront comparés en fréquence et en nature par des test du Chi2 ou des tests exacts de Fisher si les effectifs le requièrent. Ces analyses seront conduites en ajustant ces comparaisons en fonction du nombre d'injections.

#### *Étude de la comparabilité des experts*

Une source de variations statistiques pouvant provenir des jugements des experts sur les photos transmises, un test de kappa sera réalisé pour comparer les cotations des résultats obtenus effectuées par les deux experts sur les images qui leurs sont communiquées et vérifier ainsi si leurs réponses convergent bien et dans quel pourcentage.

#### *Logiciel d'analyse*

Les analyses seront conduites sur le logiciel SAS par CEN Biotech et le seuil de signification est fixé à alpha = 0,05.

### Analyse intermédiaire

Cette étude étant conduite en ouvert, une analyse intermédiaire sera conduite lorsque 50 % des patients auront un suivi complet.

## Références

1. Eklöf B., Bergan J.J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L., Meissner M.H., Moneta G.L., Myers K., Padberg F.T., Perrin M., Ruckley C.V., Smith P.C.,Wakefield T.W. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J. Vasc. Surg. 2004 Dec ; 40(6) : 1248-52.

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



2. Lupton J.R., Alster T.S., and Romero P. Clinical comparison of sclerotherapy versus long-pulsed Nd: YAG laser treatment for lower extremity telangiectases. Dermatol. Surg. 2002 ; 28 : 694-7.
3. Rabe E., Breu F.X., Cavezzi A., Coleridge Smith P., Frullini A., Gillet J.L., Guex J.J., Hamel-Desnos C., Kern P., Partsch B., Ramelet A.A., Tessari L., Pannier F., for the Guideline Group. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology. 2013 ; doi : 10.1177/0268355513483280.
4. Schwartz L., Maxwell H. Sclerotherapy for lower limb telangiectasias. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011 ; Issue 12. Art. No. : CD008826.
5. Hamel-Desnos C., Desnos P., Wollmann J.C., Ouvry P., Mako S., Allaert F.A. Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results. Dermatol. Surg. 2003 ; 29 : 1170-5.
6. Rabe E., Otto J., Schliephake D., Pannier F. Efficacy and Safety of Great Saphenous Vein Sclerotherapy Using Standardised Polidocanol Foam (ESAF): A Randomised Controlled Multicentre Clinical Trial. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2008 ; 35 : 238-45.
7. Hamel-Desnos C., Allaert F.A. Liquid versus foam sclerotherapy. Phlebology. 2009 ; 24 : 240-6.
8. Kern P., Ramelet A.A., Wutschert R., Bounameaux H., and Hayoz D. Single blind randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution and polidocanol foam for treatment of telangiectactic leg veins. Dermatol. Surg. 2004 ; 30 : 367-72.
9. Benigni J.P., Sadoun S., Thirion V., Sica M., Demagny A., Chahim M. Telangiectases and reticular veins treatment with 0.25% aetoxisclerol foam. Presentation of a pilot study. Phlébologie. 1999 ; 52(3) : 283-90.
10. Rao J., Wildemore J.K., Goldman M.P. Double-blind prospective comparative trial between foamed and liquid polidocanol and sodium tetradecyl sulfate in the treatment of varicose and telangiectatic leg veins. Dermatologic Surgery. 2005 ; 31(6) : 631-5.
11. Kahle B., Leng K. Efficacy of sclerotherapy in varicose veins – a prospective, blinded placebo controlled study. Dermatol. Surg. 2004 ; 30 : 723-8.
12. Rabe E., Schliephake D., Otto J., Breu F.X., and Pannier F. Sclerotherapy of telangiectasias and reticular veins: a double-blind, randomized, comparative clinical trial of polidocanol, sodium tetradecyl sulphate and isotonic saline (EASI study). Phlebology. 2010 ; 25 : 12-31.
13. Peterson J.D., Goldman M.P., Weiss R.A., et al. Treatment of reticular and telangiectatic leg veins: double-blind, prospective comparative trial of polidocanol and hypertonic saline. Dermatol. Surg. 2012 ; 38 : 1-9.
14. Rabe E., Pannier F., Gerlach H., Breu F.X., Guggenbichler S., and Wollmann J.C. Leitlinie Sklerosierungsbehandlung der Varikose. Phlebologie. 2008 ; 37 : 27-34.
15. Alos J., Carreno P., Lopez J.A., et al. Efficacy and safety of sclerotherapy using polidocanol foam: a controlled clinical trial. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2006 ; 31 : 101-7.
16. Uncu H. Sclerotherapy: a study comparing polidocanol in foam and liquid form. Phlebology. 2010 ; 25 : 44-9.
17. Rao J., Wildemore J.K., and Goldmann M.P. Double-blind prospective comparative trial between foamed and liquid polidocanol and natrium tetradecyl sulfate in the treatment of varicose and telangiectatic leg veins. Dermatol. Surg. 2005 ; 31 : 631-5.
18. Kern P., Ramelet A.A., Wüstchert R., Hayoz D. Compression after sclerotherapy for telangiectasias and reticular leg veins: a randomized controlled study. J. Vasc. Surg. 2007 ; 45 : 1212-6.
19. Breu F.X., Guggenbichler S., Wollmann J.C. 2nd European consensus meeting on foam sclerotherapy 2006. Tegernsee, Germany: Vasa 2008; S/713-29.