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 2020, 73, 2, p. 11-18

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

The editor-in-chief's post
Le billet du rédacteur en chef

Thrombose après Sclérothérapie : Hypothèses Physio-pathologiques.

Thrombosis after sclerotherapy : Pathophysiological hypothesis.

Guex J.-J.

Lo que hace un **problema** de un **problema** es que contiene una contradicción -
José Ortega y Gasset

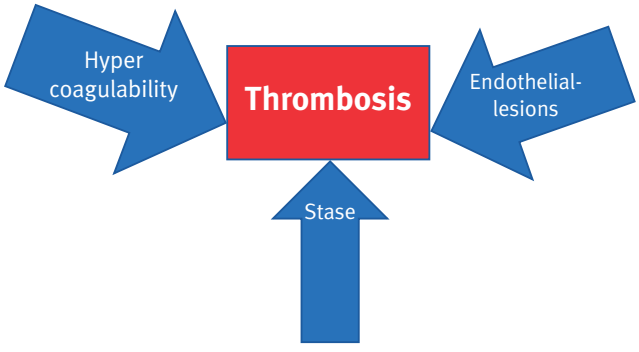
Parmi les effets indésirables potentiellement graves de la sclérothérapie des varices, la thrombose veineuse (TV) est certainement celui qui a été cité, observé – ou imaginé – le premier. Combien de fois ai-je entendu des non spécialistes appeler « thrombose » la sclérose des varices ? En fait il y a dans ce sujet beaucoup de contradictions et d'ambiguïtés, beaucoup d'inconnues aussi car nous disposons surtout d'hypothèses et de théories.

La réaction de sclérose – si elle était parfaite – serait une réaction de fibrose rétractile de la varice, sans thrombose, alors qu'en pratique on observe le plus souvent la présence de matériel thrombotique dans la lumière. Certains l'ont appelé « Sclérus » *(Chleir)*. Sa composition est variable : éléments figurés, fibrine, cellules endothéliales altérées ou non *(Guex)*, parfois il s'agit d'un caillot typique, parfois non.

Mais en cas de TV à distance de l'injection, que se passe-t-il ? Sclérose malgré l'inactivation du sclérosant par protéines du sang *(Watkins)* ou les cellules sanguines *(Parsi)*, ou activation générale des facteurs de coagulation selon doses et concentrations (dilution) *(Parsi, Myers)* ou non ? (*Hamel-Desnos*)



Rudolf Virchov 1821-1902.



La triade de Virchov

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 « triade de Virchov » est un bon modèle mnémotechnique qui associe trois facteurs :

- La stase veineuse (dilatation axiale, ectasies, turbulences, reflux, sédentarité, alitement, ...).
- Des lésions pariétales endothéliales (dystrophie pariétale de la Maladie Veineuse Chronique, cisaillement).
- L'activation de la coagulation humorale (états thrombogènes, thrombophilie, facteurs exogènes prothrombotiques).

Mais d'autres mécanismes sont probablement impliqués comme l'inactivation de la thrombolyse et l'activation plaquettaire.

En fin de compte, **quelle est l'influence de la SCLEROTHÉRAPIE sur le déclenchement d'une TV ?**

Pour clarifier le propos, reprenons la **définition : une complication thrombotique de la sclérotherapie (« thrombose après sclérose ») est l'observation d'un caillot là où on ne le souhaitait (attendait) pas.** Ce qui exclut les « thromboses » veineuse superficielles autour des points d'injection (réactions excessives/extensives ?). Ce qui exclut également la sclérose des perforantes de voisinage, en général également souhaitée. Mais n'exclut pas les thromboses gastrocnémiennes.

Compliquant le débat, ou utilisant un argument dialectique (spécieux ?), *Parsi* a récemment décrit des « **scléroses** veineuse profondes » contiguës aux injections sclérosantes et qui pour lui ne sont pas des TVP.

Mais **la fréquence des TV après sclérothérapie est mal connue (probablement entre 0.1 % et 1 %)** en raison de critères et définitions multiples et de désignations impropres (sclérose extensive, thrombo-phlébite, veinite, TV Superficielle TVS, TV profonde, etc.). Et d'ailleurs, comment calculer la fréquence ? *(Guex)* Par personne traitée ? Par traitement (plusieurs séances) ? Par séance ? Avec ou sans EDV systématique *(Guex, Gillet)* ? En fonction des traitements associés (sclérose per opératoire, per-ablation) ?

Par ailleurs, il convient de souligner que la TVS est une complication spontanée connue de la maladie variqueuse et que la TVP est une complication de (ou une association à) la TVS (25 % des cas). On est en droit de se demander combien de variqueux non traités auraient fait une TVS ou une TVP spontanée pendant la même période (évènements attendus) (*Guex*). Et malgré la crainte des praticiens, il a peu de thromboses après sclérothérapie, même chez les thrombophiles biologiques (qui représentent 5 % de la population).

Avons-nous identifié des facteurs spécifiques favorisant les TV après injection sclérosante ?

La dose de sclérosant mousse injectée, et surtout le volume augmentent la fréquence des TVP (*Wright, Myers*). Le registre de la SFP 2005 (*Guex et al*) nous a appris que la mousse pourrait être plus thrombogène, mais les patients traités n'étaient pas les mêmes ; on a vu également qu'il existe aussi des TVP après micro-sclérose de C1.

Le rôle de la position des points d'injections et du passage dans la voie profonde, de la proximité des Jonctions et des perforantes est peu clair.

Le fractionnement de la dose diminuerait la fréquence des TV (*Yamaki*), mais la compression de la jonction durant l'injection (selon la méthode de *Cloutier*) en accroîtrait la fréquence.

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

Il a été proposé un positionnement particulier de la jambe/ une contraction musculaire lors injections au mollet, la fréquence des TV gastrocnémiennes et poplitées en serait réduite. L'anatomie relative des Troncs Gastrox, PVS, et Jonction Saphéno-Poplitée est certainement à prendre en compte (*Gillet*).

Les autres techniques « préventives » sont peu/pas efficaces (surélévation, compression ponctuelle, ...) (*Hill*). Et enfin, la compression par bas post procédure n'offre pas de protection démontrée contre les TV (*Hamel-Desnos*), elle reste utilisée en cas de TV avérée.

Nous connaissons aussi des facteurs non spécifiques favorisant la survenue de TV, comme pour toute procédure invasive : Agression par procédure chirurgicale, Sédentarité, voyages long-courriers, état général altéré, Cancer, Infection sévère, Antécédents personnels et familiaux de TV, Thrombophilie avérée (clinique, familiale ou biologique), Traitements œstrogéniques ou OPS (surtout per os), ...

L'emploi prophylactique d'antithrombotiques chez les patients à « haut » risque nous semble légitime (avis d'experts) s'il est conduit avec prudence. Ses modalités restent imprécises et sont encore basées sur des hypothèses, le rôle des NOAC est encore mal défini.

Et n'oublions pas que les agents sclérosants ne sont pas des médicaments qui soignent les varices.

Au contraire, ce sont des « agents » agressifs qui détruisent les varices, comme le font les instruments chirurgicaux ou les sondes et fibres d'ablation thermique. Il y a un « savoir-faire » indispensable, seul moyen de limiter les effets secondaires attendus ! Les possibles effets indésirables pharmacologiques des sclérosants sont finalement assez limités, par rapport aux complications « techniques ».

Messages à retenir :

Virchow avait raison, et si nous suivons son modèle physio-pathologique :

- **Les sclérosants agressent l'endothélium, leur quantité doit être contrôlée.**
- **Les sclérosants activent probablement les facteurs humoraux de la coagulation, certains états « pro-thombotiques » sont des facteurs de risque et une chimioprophylaxie n'est pas illogique si nécessaire.**
- **La stase est consubstantielle à la circulation veineuse de la MVC, et de ce fait la déambulation est recommandée.**

La thrombose vraie après sclérose reste rare, et encore plus rarement compliquée si on pratique avec logique selon des protocoles validés. **La complication thrombotique sérieuse et qui nous préoccupe est une thrombose profonde axiale, proximale.** Si elle survient, elle devra être prise en charge exactement comme une TVP spontanée du même type. Pour les autres cas (distale, gastrox, ...), on appliquera un protocole variable, entre l'abstention et l'anticoagulation (protocole TVS ou TVP).

Il convient d'avoir en tête les définitions précises de termes tels que : sclérose, thrombose, complication, effet indésirable grave, effet attendu, ...

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 pathophysiologie des TV après sclérothérapie n'est pas encore bien comprise, nous travaillons sur des hypothèses parfois issues d'un seul centre et qui demandent à être validées. Seules les observations cliniques confirmées par plusieurs équipes indépendantes sont robustes (pour autant qu'elles parlent des mêmes choses). Mais en raison du petit nombre d'effets indésirables graves, les effectifs à recruter sont énormes, les études manquent donc ou sont biaisées.

À ce jour nous ne sommes pas en mesure de proposer de recommandations de haut niveau de preuve, seulement des avis d'experts dont on considère qu'ils sont bénéfiques pour les patients (protection théorique, innocuité connue). Ces avis d'experts permettent d'améliorer la sécurité de l'UGFS

Quelques lectures suggérées :

Connor DE, Cooley-Andrade O, Goh WX, Ma DD, Parsi K.
Detergent sclerosants are deactivated and consumed by circulating blood cells.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015 Apr;49(4):426-31.

Connor DE, Joseph JE, Exner T, Ma DD, Parsi K.
Infusion of foam sclerosants results in a distance-dependent procoagulant activity, haemoconcentration and elevation of D-dimer levels.
Phlebology. 2014 Dec;29(10):677-87

Gillet JL, Lausecker M, Sica M, Guedes JM, Allaert FA.
Is the treatment of the small saphenous veins with foam sclerotherapy at risk of deep vein thrombosis?
Phlebology. 2014 Oct;29(9):600-7.

Gillet JL, Guedes JM, Guex JJ, Hamel-Desnos C, Schadeck M, Lauseker M, Allaert FA.
Side-effects and complications of foam sclerotherapy of the great and small saphenous veins: a controlled multicentre prospective study including 1,025 patients.
Phlebology. 2009 Jun;24(3):131-8

Goldman MP, Bergan JJ, Guex JJ.
Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins. Fourth edition
Mosby-Elsevier, London, 2007

Guex JJ, Allaert FA, Gillet JL, Chleir F.
Immediate and midterm complications of sclerotherapy: report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions.
Dermatol Surg. 2005 Feb;31(2):123-8

Guex JJ.
Complications and side-effects of foam sclerotherapy.
Phlebology. 2009 Dec;24(6):270-4.

Guex JJ.
Thrombotic complications of varicose veins. A literature review of the role of superficial venous thrombosis.
Dermatol Surg. 1996 Apr;22(4):378-82

Hamel-Desnos CM, Guias BJ, Desnos PR, Mesgard A.
Foam sclerotherapy of the saphenous veins: randomised controlled trial with or without compression.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010 Apr;39(4):500-7

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

Hamel-Desnos CM, Desnos PR, Ferre B, Le Querrec A.
In vivo biological effects of foam sclerotherapy.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2011 Aug;42(2):238-45

Hill D, Hamilton R, Fung T.
Assessment of techniques to reduce sclerosant foam migration during ultrasound-guided sclerotherapy of the great saphenous vein.
J Vasc Surg. 2008 Oct;48(4):934-9

Myers KA, Jolley D.
Factors affecting the risk of deep venous occlusion after ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008 Nov;36(5):602-5

O'Donnell TF, Eaddy M, Raju A, Boswell K, Wright D.
Assessment of thrombotic adverse events and treatment patterns associated with varicose vein treatment.
J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2015 Jan;3(1):27-34

Parsi K, Panozzo B, Bull A, Yang A, Kang M, Parsi Y, Connor DE.
Deep vein sclerosis following sclerotherapy: Ultrasonic and d-dimer criteria.
Phlebology. 2019 Sep (in press)

Dabbs EB, Dos Santos SJ, Mainsiouw LE, Sheikh AA, Gkantiragas A, Shiangoli I, Watkins MR, Nemchand JL, Whiteley MS.
Implication of foam sclerosant inactivation by human whole blood in a laboratory setting.
Phlebology. 2018 Jun;33(5):338-343

Yamaki T, Nozaki M, Sakurai H, Takeuchi M, Soejima K, Kono T.
Multiple small-dose injections can reduce the passage of sclerosant foam into deep veins during foam sclerotherapy for varicose veins.
Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009 Mar;37(3):343-8

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

Thrombosis after Sclerotherapy: Physio-pathological Hypotheses.

Guex J.-J.

*What makes a **problem of** a **problem** is that it contains a contradiction -*
José Ortega y Gasset

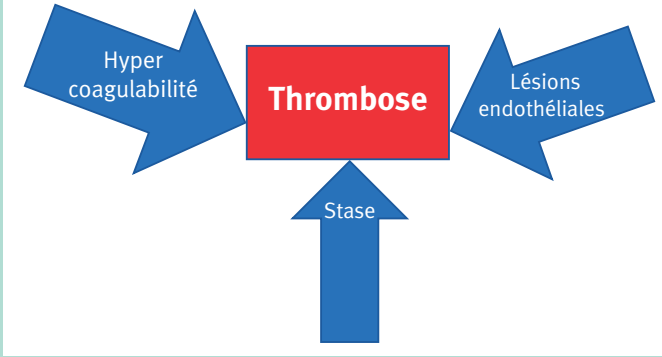
Among the potentially serious side effects of varicose vein sclerotherapy, venous thrombosis (VT) is certainly the one that has been cited, observed – or imagined – first. How many times have I heard non-specialists call varicose vein sclerosis "thrombosis"? In fact, there are many contradictions and ambiguities in this subject, many unknowns as well, because we mainly have hypotheses and theories.

***The sclerosis reaction – if it were perfect – would be a reaction of retractile fibrosis of the varicose vein, without thrombosis,** whereas in practice we most often observe the presence of thrombotic material in the lumen. Some have called it "Sclerus" (Chleir). Its composition is variable: blood cells, fibrin, endothelial cells altered or not (Guex), sometimes it is a typical clot, sometimes not.*

*But in case of TV remote from the injection, what happens? Sclerosis despite inactivation of the sclerosing agent by proteins in the blood **(Watkins) or** blood cells **(Parsi),** or general activation of clotting factors according to dose and concentration (dilution) **(Parsi, Myers)** or not? **(Hamel-Desnos)***



Rudolf Virchov 1821-1902.



Virchov's triad

***The "Virchov triad" is a good** mnemonic **model** that combines three factors:*

- *Venous stasis (axial dilatation, ectasia, turbulence, reflux, sedentary lifestyle, bed rest, ...)*
- *Endothelial parietal lesions (Chronic Venous Disease parietal dystrophy, shear stress)*

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

- *Activation of humoral coagulation (thrombogenic states, thrombophilia, exogenous prothrombotic factors)*

But other mechanisms are probably involved such as thrombolysis inactivation and platelet activation.

Ultimately, ***what is the influence of SCLEROTHERAPY on the triggering of a TV****?*

To clarify the point, let's go back to the definition: a thrombotic complication of sclerotherapy ("thrombosis after sclerosis") is the observation of a clot where one did not want (expect) it. This excludes superficial venous "thromboses" around the injection sites (excessive/extensive reactions?). This also excludes sclerosis of the perforators in the vicinity, which is generally also desired. But does not exclude gastrocnemius thrombosis (which is not desired).

Complicating the debate, or using a dialectical argument, Parsi recently described "deep venous sclerosis" which is contiguous to sclerosing injections and which for him is not DVT.

However, ***the frequency of VT after sclerotherapy is poorly known (probably between 0.1% and 1%)*** *due to multiple criteria and definitions and inappropriate designations (extensive sclerosis, thrombophlebitis, venitis, superficial VT, deep VT, etc.). And moreover, how to calculate the frequency? (Guex) Per treated person? Per treatment (several sessions)? Per session? With or without systematic venous Duplex Scan (Guex, Gillet)? According to the associated treatments (per-operative sclerosis, per-ablation)?*

In addition, it should be noted that DVT is a known spontaneous complication of varicose disease *and that DVT is a complication of (or association with) DVT (25% of cases). One may wonder how many untreated varicose segments would have had spontaneous TVS (+/– DVT) during the same period (expected events) (Guex). And despite practitioners' fears, there is little thrombosis after sclerotherapy, even in biological thrombophiliacs (who represent 5% of the population).*

Have we identified specific factors that promote VT after sclerosing injection?

The dose of foam sclerosant injected, and especially the volume, increases the frequency of DVT (Wright, Myers). The French Society of Phlebology's 2005 registry (Guex et al) taught us that foam could be more thrombogenic, but the patients treated were not the same; we also saw that DVTs also occur after micro-sclerosis of C1.

The role of the position of the injection points with regards to the deep system, the proximity of the junctions and perforating veins is unclear.

Dose splitting would decrease the frequency of VT (Yamaki), but compression of the junction during injection (Cloutier's method) would increase it.

It was proposed that special positioning of the leg/muscle contraction during calf injections would reduce the frequency of gastrocnemius and popliteal VT. The relative anatomy of the Gastrox Trunks, SSV, and Sapheno-Popliteal Junction should certainly be taken into account (Gillet).

Other "preventive" techniques are little/not effective (raising, point compression, ...) (Hill). And finally, post procedure compression does not offer any proven protection against TV (Hamel-Desnos), it remains used in case of proven VT.

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

We are also aware of non-specific factors favoring the onset of VT, *as for any invasive procedure: aggression by surgical procedure, sedentary lifestyle, long-distance travel, altered general state, cancer, severe infection, personal and family history of VT, proven thrombophilia (clinical, familial or biological), estrogenic treatments (especially oral), ...*

The prophylactic use of antithrombotics in "high" risk patients seems to us legitimate (expert opinion) *if it is conducted with caution. Its modalities remain imprecise and are still based on hypotheses, the role of NOAC is still poorly defined.*

And let's not forget that sclerosing agents are not drugs that treat varicose veins.

On the contrary, they are aggressive "agents" that destroy varicose veins, as do surgical instruments or thermal ablation probes and fiber optics. There is an indispensable "know-how", which is the only way to limit the expected side effects! The possible pharmacological undesirable effects of sclerosing agents are finally quite limited, compared to the "technical" complications.

Messages to remember :

Virchow was right, *and if we follow his pathophysiological model:*

Sclerosants attack the endothelium, their quantity must be controlled.

Sclerosants probably activate humoral clotting factors, some "pro-thombotic" states are risk factors and chemoprophylaxis is not illogical if necessary.

The stasis is consubstantial to the venous circulation of the CVD, and therefore walking is recommended.

True thrombosis after sclerosis remains rare*, and even more rarely complicated if practiced logically according to validated protocols.* ***The serious thrombotic complication that concerns us is deep axial, proximal thrombosis.*** *If it occurs, it will have to be managed in exactly the same way as a spontaneous DVT of the same type. For other cases (distal, gastrox, ...), a variable protocol will be applied, between abstention and anticoagulation (TVS or DVT protocol).*

It is important to bear in mind the precise definitions of *terms such as: sclerosis, thrombosis, complication, serious adverse reaction, expected effect, ...*

The pathophysiology of VT after sclerotherapy is not yet well understood. We are working on hypotheses that sometimes come from a single centre and need to be validated. Only clinical observations confirmed by several independent teams are robust (if they speak about the same things). But because of the small number of serious adverse events, the numbers to be recruited are huge, so studies are either missing or biased.

To date we are not able to propose recommendations with a high level of evidence, only expert opinions that are considered beneficial for patients *(theoretical protection, known safety). These expert opinions help to improve the safety of the FMU.*