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



# ÉTUDE 3/1. MOUSSE de POLIDOCANOL 3 % versus 1 % dans la GRANDE VEINE SAPHÈNE : PREMIERS RÉSULTATS

## STUDY 3/J. POLIDOCANOL FOAM 3% versus 1% in the GREAT SAPHENOUS VEIN: EARLY RESULTS

*C. HAMEL-DESNOS[1], F.A. ALLAERT[2], J.P. BENIGNI[3], G. BOITELLE[1], F. CHLEIR[4], P. OUVRY[5], M. SCHADECK[6], P. DESNOS[7]*

*pour la Société Française de Phlébologie*

R É S U M É

**Rationnel de l'étude :** Nous avons démontré lors d'une précédente étude comparative que la sclérothérapie de la grande veine saphène avec du polidocanol à 3 % sous forme mousse permet d'obtenir des taux de succès de 85 % contre 35 % avec la forme liquide et que la survenue d'un spasme veineux immédiat au décours de l'injection est un facteur prédictif fiable dont la valeur prédictive positive est de 100 %. Ces résultats amènent à se demander si des concentrations de polidocanol à 1 % sous forme de mousse, ne seraient pas suffisantes et encore mieux tolérées.
**Objectif de l'étude :** déterminer la meilleure dose efficacité/tolérance du polidocanol forme mousse entre 2 concentrations, 3 % et 1 %, en utilisant le spasme induit par l'injection comme critère de volume de mousse nécessaire à injecter.
**Méthodologie :** *Nature de l'étude* : essai comparatif prospectif multicentrique randomisé conduit en double aveugle polidocanol à 3 % versus 1 % forme mousse sur deux groupes parallèles de 70 patients. *Critère principal d'évaluation* : disparition à 3 semaines du reflux pathologique au niveau de la grande veine saphène sous contrôle écho-Doppler. *Critères secondaires* : longueur de l'occlusion obtenue ; effets secondaires (inflammation cutanée, ecchymose, pigmentation…) ; absence de récidive du reflux à 6 mois, 1 an, 18 mois et 2 ans. *Critères d'inclusion* : patients des deux sexes présentant des grandes saphènes incontinentes à la cuisse (reflux > 1 seconde) de 4 à 8 mm de diamètre mesuré en position debout. *Critères d'exclusion* : patients présentant une contre-indication à la sclérothérapie en général et/ou au polidocanol en particulier. *Technique à l'étude :* préparation automatisée du polidocanol à 1 % et à 3 % mousse, par machine Turbofoam®. Rapport utilisé : 1 volume de sclérosant pour 4 volumes d'air stérile. Injection sous contrôle écho-Doppler, à la jonction tiers supérieur – tiers moyen de la cuisse, de 2,5 ml de mousse.

S U M M A R Y

***Rationale of study :*** *in a previous comparative study the AA showed that sclerotherapy of the great saphenous vein with 3 % polidocanol foam was associated with an 85 % success rate compared with 35% with the liquid form and that venous spasm occuring during the injection was a reliable predictive factor with a Positive Predictive Value of 100 %. The question asked is whether polidocanol foam at 1 % concentration would be sufficient and even better tolerated.*
***Objects of study :*** *To determine which of 2 concentrations of polidocanol foam, 3 % and 1 %, gave the best effectiveness/tolerance using the spasm provoked by the injection as the indication of the volume of foam which needed to be injected.*
***Methodology :*** Nature of the study : *a double blind randomised multicentre prospective comparative study of 3 % versus 1 % polidocanol foam in two parrallel groups of 70 patients.* Main evaluation creterion : *the disappearance at 3 weeks of pathological reflux in the great saphenous vein assessed by duplex scanning.* Secondary criteria: *length of occlusion obtained ; side effects (cutaneous inflammation, ecchymosis, pigmentation...) ; lack of recurrence of reflux at 6 months, 1 year, 18 months and 2 years.* Inclusion criteria : *patients of either sex with an incompetent great saphenous vein in the thigh (reflux > 1 second) measuring 4 to 8 mm in diameter in the standing position.* Exclusion criteria : *patients with a contraindication to sclerotherapy in general and / or to polidocanol in particular.* Technical details : *automatic preparation of 1 % and 3 % polidocanol foam using the Turbofoam® machine. Proportions used: 1 volume of sclerosant to 4 volumes of sterile air. Echoguided injection of 2,5 ml of foam at the junction of the upper and middle thirds of the thigh. In the absence of venospasm the injection was repeated at the same site until spasm was obtained with a maximum of 3 injections - i.e : 7,5 ml.*

**1.** Centre Hospitalier Privé Saint Martin 18, rue des Rocquemonts 14050 CAEN Cedex.
**2.** 2, boulevard du Maréchal de Lattre de Tassigny 21000 DIJON.
**3.** Centre Médical du Donjon, 4, avenue J. Duclos 91700 SAINTE-GENEVIEVE-DES-BOIS.
**4.** 113, avenue Charles De Gaulle 92200 NEUILLY.
**5.** 9, rue Jules Ferry 76200 DIEPPE.
**6.** 4, avenue de Melun 94190 VILLENEUVE-SAINT-GEORGES.
**7.** 2, avenue Bagatelle 14000 CAEN.

*© Éditions Phlébologiques Françaises, vol. 58, n° 2/2005, p. 165-173*

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



En l'absence de spasme, l'injection est réitérée, toujours à la cuisse, jusqu'à obtention du spasme avec un maximum de 3 injections, soit 7,5 ml.
**Résultats :** Les premiers résultats (contrôle à 3 semaines) montrent une occlusion de la saphène dans 91,1 % des cas pour les 2 groupes confondus. A 6 mois le taux de succès global est de 80 %.
**Conclusion :** Avec une différence qui ne peut pas être significative (maximum possible 8,9 %) et bien que le double aveugle ne puisse pas encore être levé, l'équivalence d'efficacité à court terme est hautement probable entre la mousse de polidocanol à 3 % et à 1 %. De plus, cette étude pourrait permettre d'envisager une standardisation de la sclérothérapie des grandes veines saphènes, basée sur l'obtention du spasme, pour déterminer le volume à injecter en fonction de chaque concentration de mousse de polidocanol.

***Mots-clefs :*** *varices, sclérothérapie, mousse sclérosante, polidocanol.*

***Results :*** *Early results (at 3 weeks) showed that, in both groups, the saphenous vein was occluded in 91,1 % of patients. At 6 months the overall success rate was 80 %.*
***Conclusions :*** *The difference cannot be significant (maximum possible 8,9 %) and despite the fact that the double blindness cannot yet be unsealed, it can be concluded that it is highly probable that, in the short term, 1 % foam is as effective as 3 %. Furthermore, as a result of this study, standardisation of the volume required for each concentration of polidocanol foam, based on the obtainment of spasm, for sclerotherapy of the great saphenous vein, could be envisaged.*

**Keywords :** varices, varicose veins, sclerotherapy, foam, polidocanol.

## INTRODUCTION

La sclérothérapie (comme la chirurgie) bénéficie d'une recommandation de bas grade, C [1].

Néanmoins, en pratique, elle s'impose de plus en plus comme une technique à part entière dans le traitement des saphènes.

L'échosclérothérapie [2, 3] et la mousse sclérosante ont largement contribué à l'amélioration des résultats de cette méthode [4].

Rappelons que l'échosclérothérapie est proposée par le groupe de travail de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé (Anaes) [1] comme traitement de première intention de tous les reflux tronculaires saphènes (diamètre inférieur à 10-12 mm), la chirurgie restant le traitement de référence des reflux ostio-tronculaires.

Remarquablement polyvalente, l'échosclérothérapie (ou la sclérothérapie) est la seule technique qui soit citée pour le traitement de ***tous les types de varices essentielles*** des membres inférieurs, soit comme méthode de première intention, soit comme méthode alternative.

L'intérêt de la mousse sclérosante est tout aussi manifeste, mais il est certain que le manque d'essais cliniques bien menés et l'absence de standardisation de la sclérothérapie et de la fabrication de la mousse restent pénalisants pour l'accession à une recommandation de grade supérieur.

Par l'étude dont nous rapportons ici les résultats intermédiaires, nous tentons d'améliorer la standardisation des doses de sclérosant-mousse ainsi que de la mousse dont nous automatisons la fabrication.

## RATIONNEL DE L'ÉTUDE

Nous avons publié en 2003 une étude intitulée « *Évaluation de l'efficacité du Lauromacrogol* (polidocanol) *sous forme mousse versus forme liquide dans la sclérothérapie de la grande veine saphène* », effectuée par l'Association de Formation Continue en Angiologie de Normandie (enregistrée avec avis favorable le 15 février 2001 par le Comité Consultatif de Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale de Haute-Normandie (CCPPRB) sous le n° 2001/012).

Cet essai démontrait la large supériorité de la forme mousse par rapport à la forme liquide du polidocanol à 3 % dans la sclérothérapie de la grande veine saphène (GSV) avec 85 % de succès pour la mousse contre 35 % pour le liquide ($p < 0,0001$) [4, 5].

Ces résultats furent confirmés par une étude japonaise en 2004 [6].

Dans notre étude mousse versus liquide, si les volumes de mousse et de liquide utilisés étaient les mêmes, la quantité de principe actif en revanche était 5 fois moins importante pour la mousse que pour le liquide.

Avec des taux d'efficacité, pour un même volume, plus de 2 fois supérieurs pour la mousse par rapport au liquide et un ratio de 1/5 (5 fois moins de principe actif dans la mousse), on peut conclure à une énorme différence d'efficacité puisque d'un rapport théorique de ***1 à 10*** en faveur de la mousse.

Le produit sclérosant utilisé dans les 2 cas était à une concentration de 3 %, soit la concentration maximale.

Il est possible que cette concentration élevée ne soit pas nécessaire.

Certains auteurs [7, 8] affirment en effet que, par rapport au sclérosant liquide, les doses de mousse sclérosante doivent être diminuées non seulement via les volumes utilisés [9] mais également via les concentrations du produit sclérosant utilisé.

Des études anatomo-pathologiques effectuées sur des cellules endothéliales humaines mises au contact de différentes concentrations de sclérosant liquide et mousse vont d'ailleurs dans ce sens [10].

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



Les lames montrent un aspect de destruction identique de l'endothélium pour une concentration de polidocanol à 0,5 % mousse par rapport à une concentration à 3 % liquide (1,5 seconde de contact) *(Photos 1 et 2)*.

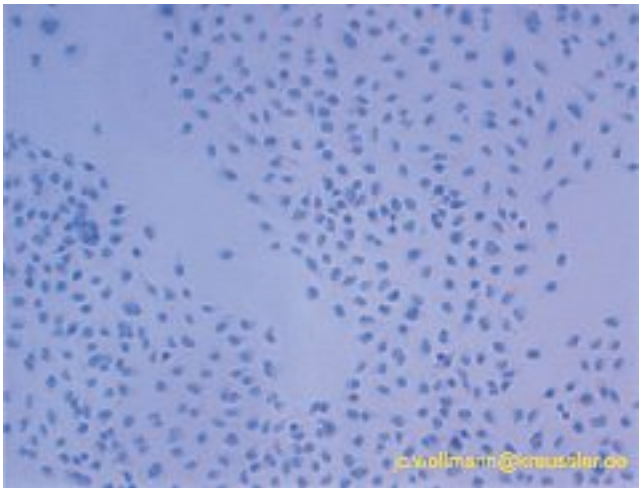


*Photo 1. – Cellules endothéliales humaines après contact avec du polidocanol mousse à 0,5 % (1,5 seconde) J.-C. Wollmann, D. Schliephake*

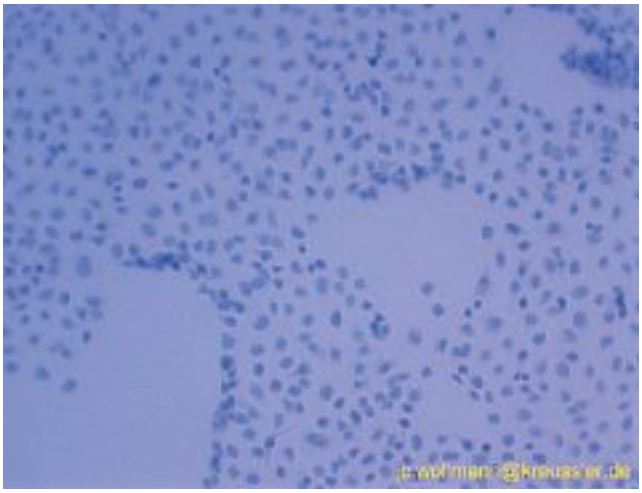


*Photo 2. – Cellules endothéliales humaines après contact avec du polidocanol liquide à 3 % (1,5 seconde) J.-C. Wollmann, D. Schliephake*

Actuellement, la littérature n'offre aucune étude comparant l'efficacité de sclérosants mousse à des concentrations différentes sur les troncs saphènes.

Cette nouvelle étude s'inscrit donc, d'une part, dans la suite logique de la première étude et, d'autre part, dans un vide de connaissances et de travaux à combler.

Nous essaierons de déterminer la meilleure dose efficacité/tolérance pour la mousse dans le traitement sclérosant de la GVS.

Nous proposons d'effectuer une étude multicentrique prospective, randomisée, en double aveugle, comparant l'efficacité de la mousse de polidocanol à 3 % versus mousse à 1 %.

Selon les résultats, d'autres essais comparatifs avec des dosages différents pourront éventuellement suivre.

La première étude ayant montré une excellente valeur prédictive positive du spasme sur le succès de la sclérothérapie, nous utiliserons la survenue du spasme pour déterminer le volume de mousse sclérosante à injecter.

Enfin, pour cette étude, la standardisation de la mousse sclérosante sera respectée par le biais d'une fabrication automatisée par une machine (Turbofoam®) mise à disposition dans chacun des 6 centres investigateurs.

## Descriptif de l'étude

### *Intitulé de l'étude*

*« Étude pour la détermination de la meilleure dose efficacité/tolérance du polidocanol (Aetoxisclérol®) sous forme mousse dans la sclérothérapie de la grande veine saphène. »* Essai comparatif Aetoxisclérol® 3 % versus Aetoxisclérol® 1 %.

### *Promoteur*

Société Française de Phlébologie (SFP) 46, rue Saint Lambert – 75015 Paris.

### *Équipe de travail*

Six centres investigateurs + 1 centre indépendant de recueil global des données et statistiques.

### *Type d'étude*

Étude multicentrique prospective, randomisée, en double aveugle, à deux bras, sans placebo. Étude avec bénéfice individuel direct.

### *Durée prévue de l'étude*

La durée prévue d'inclusion est au maximum de deux ans ; la durée de suivi est au maximum de deux ans après l'inclusion.

### *Objectif de l'étude*

Comparer l'efficacité d'une sclérothérapie à la mousse utilisant du polidocanol à une concentration faible (1 %) par rapport à une concentration forte (3 %) dans la sclérothérapie de la GVS.

### *Méthodologie*

Un minimum de 140 patients consécutifs doivent être inclus dans l'étude.

#### Bases de calcul

– situation unilatérale,
– alpha = 0,05,
– B = 0,10,
– formule de calcul de Casagrande et Pike.

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



### Critères d'inclusion

Patients des deux sexes présentant des GVS incontinentes à la cuisse (reflux ostio-tronculaire ou tronculaire > 1 seconde) de 4 à 8 mm de diamètre mesuré en position debout.

Pas de limitation de stade CEAP, toutes classes C2 à C6 (Eps, As2, PR ) autorisées.

### Critères d'exclusion

Ils peuvent être résumés ainsi : *« patients présentant une contre-indication à la sclérothérapie en général et/ou au polidocanol en particulier »*.

Les critères d'inclusion et d'exclusion sont détaillés dans le *Tableau I.*

## *Déroulement de l'étude*

La randomisation et les lots pour le double aveugle sont gérés par le Statisticien en coopération avec les laboratoires Kreussler qui fournissent les ampoules d'Aetoxisclérol® sans étiquettes de commercialisation *(Photo 3).*

Système utilisé : enveloppes distribuées dans les centres investigateurs avec lots numérotés de produits sclérosants correspondants.

Les patients satisfaisant aux critères d'inclusion et ayant signé le consentement éclairé bénéficieront d'une prise en charge en ambulatoire selon les modalités qui suivent :

– Après randomisation, les patients seront traités avec de la mousse faite soit avec de l'Aetoxisclérol® à 1 %, soit avec de l'Aetoxisclérol® à 3 % .

– Toutes les injections sont écho-guidées et écho-contrôlées et effectuées par ponction-injection directe à l'aiguille.

– La première injection est réalisée à la jonction du tiers supérieur et du tiers moyen de la cuisse *(photo 4).*

– Cette première injection comporte 2,5 ml de mousse.

– Si, après cette première injection, la veine n'est pas spasmée, une 2ème voire une 3ème injection seront autorisées, le but étant d'obtenir un spasme et d'établir un contact avec la mousse sur toute la GVS de cuisse.

– Les injections complémentaires, si elles sont réalisées, le seront obligatoirement au niveau de la cuisse.

– Un maximum de 3 injections étant autorisé, la quantité totale de mousse injectée ne devra pas dépasser 7,5 ml. Une seule séance est autorisée.

– Le patient est revu à 3 semaines pour un contrôle clinique et écho-Doppler et ensuite tous les 6 mois pendant 2 ans (contrôle clinique et écho-Doppler à chaque visite) sauf s'il sort de l'étude.

– Critère d'échec thérapeutique : absence d'interruption du reflux, au contrôle à 3 semaines, dans l'axe saphène traité ou sa récidive lors du suivi.

– Critères de sortie d'étude : échec du traitement initial ou récidive durant le suivi.

| Critères d'inclusion | Critères d'exclusion |
|---|---|
| • Patient de sexe et d'ethnie indifférents.<br>• Age compris entre 18 ans et 80 ans inclus.<br>• Acceptant de participer à l'étude et ayant signé le consentement éclairé écrit.<br>• Présentant une insuffisance de grande veine saphène : ostio-tronculaire ou tronculaire de la grande veine saphène à la cuisse, avec ou sans insuffisance sous-gonale, de diamètre tronculaire maximum à la cuisse compris entre 4 et 8 mm inclus (patient debout). Reflux mesuré à l'écho-Doppler supérieur ou égal à 1 seconde. | • Patient présentant un état ou des antécédents de désordre mental ou psychiatrique ou tout facteur limitant l'aptitude à participer de manière éclairée et compliante à l'étude.<br>• Consentement volontaire non signé.<br>• Patient porteur d'une insuffisance de grande veine saphène ostiale sans insuffisance tronculaire de la GVS de cuisse ou d'une insuffisance tronculaire sous-gonale sans insuffisance tronculaire de la GVS de cuisse.<br>• Patient porteur d'une hépatopathie chronique.<br>• Insuffisance rénale (créatininémie > 150 micromol/l).<br>• Femme enceinte ou allaitante.<br>• Femme ayant un risque de débuter une grossesse au cours du traitement (absence de contraception efficace).<br>• Impossibilité matérielle ou géographique de participer à l'étude.<br>• Patient porteur d'une affection maligne évolutive connue.<br>• Patient ayant une hypertension artérielle non contrôlée.<br>• Patient souffrant d'une insuffisance cardiaque ou respiratoire.<br>• Patient ayant un antécédent personnel de thrombose veineuse profonde.<br>• Patient porteur d'une coagulopathie constitutionnelle ou acquise connue.<br>• Patient intolérant à l'alcool ou ayant pris, dans le mois passé, un produit bloquant la dégradation de l'éthanol (Espéral par exemple).<br>• Patient ayant une allergie connue au lauromacrogol 400 ou au polidocanol. |

*Tableau I. – Critères d'inclusion et d'exclusion – Étude 3/1*

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





*Photo 3 . – Ampoules d'Aetoxisclérol® (polidocanol)*
*Lots randomisés, double aveugle*



*Photo 4. – Échosclérothérapie de grande veine saphène*
*(ponction injection directe à l'aiguille)*

### *Fabrication de la mousse (Photo 5)*

La méthode de fabrication de la mousse sera automatisée et mécanisée afin d'éviter un effet opérateur-dépendant.

#### Matériel

– Deux seringues de 10 ml, un connecteur, un filtre permettant d'obtenir de l'air stérile (tous ces éléments sont stériles et à usage unique).



*Photo 5. – Turbofoam®*
*Machine pour la fabrication automatisée de mousse*

– Machine « Turbofoam® » automatisant les pressions et le système de va et vient des seringues pour la fabrication de la mousse.

Deux millilitres d'Aetoxisclérol® et 8 ml d'air stérile sont introduits dans une des seringues. Cette seringue est connectée à l'autre seringue grâce au connecteur et les 2 seringues sont installées sur la machine qui va permettre d'obtenir une mousse standardisée et équivalente pour tous les opérateurs.

Le rapport est donc de 1 volume de produit sclérosant pour 4 volumes d'air.

L'opération se fait dans des conditions parfaites de stérilité puisque produit sclérosant, air, seringues, connecteur et filtre sont stériles [11].

### *Critères d'évaluation*

Le critère principal est l'interruption du reflux pathologique au niveau de la GVS à la cuisse (vérifiée par écho-Doppler).

Les critères secondaires sont la longueur de la réaction à la sclérose sur l'axe saphène (longueur de l'occlusion mesurée à l'échographie) et la fréquence des effets secondaires.

### *Traitement sclérosant*

Le produit utilisé est le lauromacrogol 400 ou polidocanol (Aetoxisclerol®) à la concentration de 3 % et 1 %.

### *Traitements associés*

Aucun autre traitement ne sera associé.

Le port d'une compression élastique et/ou un antalgique ou un anti-inflammatoire ne seront prescrits secondairement qu'en cas de réaction inflammatoire ou douloureuse.

### *Aspects administratifs*

Cette étude a reçu l'avis favorable du CCPPRB de Haute-Normandie et a été enregistrée sous forme de

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



projet de recherche le 15.02.01 sous le n° 2001/012.

Elle respecte la déclaration d'Helsinki (1964) selon sa dernière version en vigueur (Hong Kong, 1989) et tous les patients inclus ont donné au préalable leur consentement éclairé sous forme écrite.

## RÉSULTATS

### *Résultats initiaux*

Soixante-dix-neuf patients ont été inclus dans chaque groupe, de septembre 2003 à janvier 2004, soit un total de 158 inclusions (objectif minimum : 140).

Les 2 groupes étaient homogènes ; les données générales sont représentées dans le *Tableau II*

Une seule injection a été effectuée dans 33,5 % des cas, 2 injections dans 51,3 % des cas ; enfin, dans seulement 15,2 % des cas (24 cas sur 158), 3 injections ont été nécessaires.

Le volume moyen injecté n'a été que de 3,3 ml et le spasme a été obtenu dans 98,7 % des cas.

Les effets secondaires immédiats ont été minimes (0,6 %) : flush et sensation de serrement de gorge, rapidement et spontanément résolutifs.

### *Résultats à 3 semaines*

Les 158 patients ont été revus au contrôle à 3 semaines (pas de perdu de vue).

Il n'y a eu aucune visite intermédiaire dans 96,2 % des cas.

A 3 semaines, des ecchymoses banales persistaient chez 3,2 % des patients et des inflammations cutanées ont été signalées chez 14,6 % d'entre eux.

Les événements indésirables ont été peu nombreux (4 %) : 2 sans incidence (1 lombalgie, 1 douleur localisée 24 h après la séance), 1 plus sérieux puisqu'il s'agissait d'une extension thrombotique sur la veine fémorale commune à partir de la sclérose *(Photo 6)*.

Cette thrombose était pariétale, segmentaire, non obstructive, développée à partir de la GVS homolatérale (dimensions du thrombus : 4 mm d'épaisseur maximale sur une longueur d'à peu près 2 cm ; aspect fixé à la paroi antérieure). La GVS était sclérosée sur toute sa longueur (75 cm). L'épisode a été diagnostiqué à J19, le patient ayant consulté pour douleur de la cuisse. Ce patient avait reçu 3 injections de mousse (7,5 ml) pour une saphène de 7 mm de diamètre. Il avait signalé, lors de l'inclusion, 2 antécédents assez

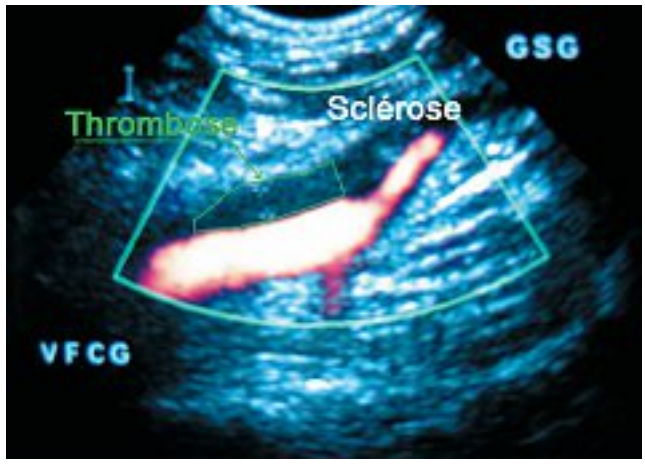



*Photo 6. – Extension thrombotique sur veine fémorale commune*

anciens de thrombose veineuse superficielle spontanée sur la saphène concernée, variqueuse, mais les antécédents de thrombose veineuse superficielle n'étaient pas un critère d'exclusion dans cette étude.

Le traitement instauré à J19 a été : héparine de bas poids moléculaire et relais par antivitamines K (INR entre 2 et 3) associées à une compression élastique classe 2 (20 mm Hg), pendant 3 mois. Le thrombus a rapidement régressé pour disparaître totalement après 3 semaines de traitement alors que la sclérose persiste toujours parfaitement. Le patient poursuit l'étude ; la levée de l'aveugle n'a pas été faite.

Le bilan étiologique réalisé après l'arrêt des antivitamines K a révélé une double thombophilie : augmentation du facteur VIII (225 %) et une hyperhomocystéinémie.

**Interruption du reflux (occlusion) à 3 semaines** *(Diagramme 1)*

A 3 semaines, l'interruption du reflux pathologique dans la saphène a été obtenue dans **91,1 %** des cas, avec une longueur moyenne d'occlusion de **33 cm,** soit la longueur d'une « cuisse moyenne ».

Pour les 8,9 % d'échecs, le diamètre moyen persistant pour la saphène était de 5,7 mm.

### *Résultats à 6 mois*

Après 3 semaines, le nombre de patients restant inclus était de 145.

Les résultats à 6 mois ont pu être analysés pour 144 patients. Il y avait, en effet, une donnée manquante, une des patientes ayant annulé sa visite.

| | | |
|---|---|---|
| Sexe | Femmes 79,7 % | Hommes 20,3 % |
| Age | Moyen 55 ans | Médiane 56 ans |
| Latéralité | GVS droite 46,8 % | GVS gauche 53,2 % |
| Diamètre de la GVS | Moyenne 6,1 mm | Médiane 6 mm |
| Reflux ostial | Oui 63,9 % (diamètre ostial moyen 8,3 mm) | Non 36,1 % |

*Tableau II. – Données générales à l'inclusion – Étude 3/1*

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



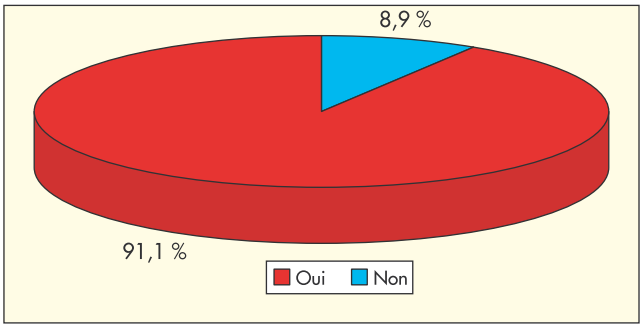



*Diagramme 1. – Interruption du reflux dans la grande veine saphène à 3 semaines*

Dix-huit recanalisations ont été répertoriées soit 12 % et le taux de succès à 6 mois est donc de 80 % pour les 2 groupes confondus.

Notons que, sur les 18 échecs, 2 concernent une patiente qui est sortie de l'étude pour grossesse (non désirée) et qui était incluse pour ses 2 grandes veines saphènes.

En outre, le diamètre moyen du chenal résiduel pour l'ensemble des échecs à 6 mois était de 2,5 mm ; il s'agit donc d'échecs relatifs, aisés à résoudre par une deuxième séance de sclérothérapie.

## *Discussion*

De nombreuses études sur la mousse sclérosante ont été réalisées dans le monde entier, montrant sa faisabilité et des résultats très prometteurs dans la sclérothérapie des troncs saphènes [4-8, 12-22]. Certains auteurs, dont Barett [21], ont rapporté également d'excellents taux de satisfaction et d'amélioration de la qualité de vie pour les patients. Récemment la mousse sclérosante a été mise à l'honneur dans 2 séries sur les ulcères de jambes [23, 24].

Cependant, la standardisation de la sclérothérapie comme de la mousse sclérosante fait cruellement défaut pour que ces techniques passent d'une estime de terrain à une reconnaissance scientifique.

C'est en effet un élément incontournable pour prétendre à une bonne reproductibilité.

Il faut en premier lieu poursuivre les efforts dans la connaissance des propriétés physiques de la mousse [25] et tendre à des fabrications industrielles ou automatisées [20].

Dans notre étude nous avons opté pour une fabrication mécanisée et automatisée.

Toujours dans un esprit de rigueur et de reproductibilité, nous nous sommes également intéressés à la standardisation des doses.

Standardiser les doses c'est standardiser **les concentrations et les volumes**.

### Les concentrations

Notre premier travail avait été de démontrer la ***supériorité de la mousse sclérosante par rapport au sclérosant liquide***, ce qui a été fait avec du polidocanol aux concentrations maximales (3 %) sur la GVS [4].

Notre deuxième objectif est maintenant d'essayer de déterminer la concentration donnant le ***meilleur rapport efficacité/tolérance***.

Nous comparons donc dans cette étude appelée « étude 3/1 » l'efficacité et la tolérance de la mousse de polidocanol à 2 concentrations différentes : 3 % versus 1 %.

Les résultats à 3 semaines montrent un succès global pour les 2 groupes de 91,1 %.

La levée d'aveugle n'est pas encore autorisée mais, en supposant que les échecs aient tous été dans le même groupe, le taux d'échec maximum possible à 3 semaines serait de 8,9 % soit, de toute façon, un taux non significatif.

En d'autres termes, ***l'équivalence d'efficacité à court terme est hautement probable entre les 2 groupes, mousse de polidocanol 3 % et 1 %.***

### Les volumes

Cette étude, comme la première, montre que les faibles volumes sont efficaces sur les troncs saphènes, même pour des concentrations faibles.

Le volume moyen utilisé a été de 3,3 ml pour une longueur moyenne d'occlusion obtenue de 33 cm sur la saphène. Rappelons que dans notre étude précédente, avec 2,5 ml de mousse d'Aetoxisclérol® à 3 %, le taux de succès était de 85 % et la longueur moyenne d'occlusion de 26 cm [4].

Cet essai confirme également l'excellente valeur prédictive positive du spasme qui permet de déterminer de façon personnalisée le volume nécessaire à injecter.

Dans sa pratique, tout sclérothérapeute a remarqué entre les individus une variabilité importante de la structure pariétale des veines superficielles et de leur réponse à la sclérothérapie. Jusqu'à présent nous n'avions aucun élément prédictif. Le spasme est maintenant un élément objectif in vivo de la réactivité immédiate de la veine à la sclérothérapie. Dès que le spasme est présent, les injections sont stoppées.

Dans ce domaine, la technique de la ponction injection directe à l'aiguille donne une certaine souplesse et une adaptabilité que d'autres techniques n'offrent pas. En effet, la possibilité de fractionner et d'étager les volumes injectés pour obtenir le spasme laisse à celui-ci le temps de se produire ou non entre 2 injections. L'opérateur se donne ainsi plus de chance de déterminer le volume minimum et d'éviter un surdosage. Ceci est d'autant plus intéressant que le spasme n'a pas une bonne valeur prédictive négative [5].

Le critère spasme doit donc être utilisé à bon escient.

L'erreur la plus souvent constatée dans la pratique de la mousse est l'injection d'emblée de concentrations et/ou de volumes importants. Dès lors, effectivement, le spasme se produit et la veine va se scléroser mais le volume minimum n'a pas été recherché et il y a risque de surdosage.

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



Toute règle ayant ses failles, dans notre étude, malgré la limitation des volumes à un maximum de 7,5 ml et l'utilisation de la ponction injection directe, nous n'avons pu éviter une petite extension thrombotique fémorale chez un patient qui a précisément reçu ce volume maximum autorisé. Le patient n'avait jamais eu de sclérothérapie au préalable. Il est possible que, pour une première séance, surtout avec la notion d'antécédents de thromboses veineuses superficielles spontanées, 7,5 ml soit un volume trop élevé, en particulier si la concentration était de 3 %. Cette concentration n'est pas connue actuellement car le patient poursuit l'étude (levée d'aveugle non effectuée).

Le bilan étiologique a révélé a posteriori une thrombophilie double ; la thrombose aurait-elle pu être évitée de toute façon ?

Les antécédents de thromboses veineuses superficielles spontanées sur saphène variqueuse justifiaient-ils un bilan de thrombophilie avant la sclérothérapie ? Le patient aurait-il dû être considéré comme patient à risque, non inclus, et sclérosé sous thromboprophylaxie systématique ? S'ouvre ici un large débat sur le thème « sclérothérapie et patients à risque ». Nous ne traiterons pas de ce sujet dans cet article.

## CONCLUSION

Nous avons démontré dans une première étude la supériorité de la forme mousse par rapport à la forme liquide du polidocanol à 3 % dans la grande veine saphène [4]. L'étape qui s'impose maintenant est la recherche de la meilleure dose efficacité/tolérance du polidocanol mousse.

Ce nouvel essai, mené par la Société Française de Phlébologie, compare en double aveugle 2 concentrations de mousse de polidocanol, 3 % et 1 %, dans la sclérothérapie de la grande veine saphène.

La fabrication de la mousse y était standardisée car automatisée grâce à une machine dédiée à cet effet (Turbofoam®).

Sur l'effectif total de 158 cas, le taux de succès a été de 91,1 % à 3 semaines (disparition du reflux de la saphène) ; c'est-à-dire qu'une différence significative est impossible à mettre en évidence entre les 2 groupes (taux d'échec maximum possible 8,9 %).

Sans même avoir levé l'aveugle, il n'est donc pas prématuré d'affirmer que ***l'équivalence d'efficacité à court terme des 2 concentrations (3 % et 1 %) est hautement probable*** pour la sclérothérapie de la grande veine saphène.

A 6 mois le taux de succès est à 80 %. Rappelons qu'il s'agit d'une étude d'efficacité comparée et non d'une évaluation de l'efficacité de la méthode « sclérothérapie mousse » elle-même. Le protocole ne prévoyait en effet qu'une seule séance de sclérothérapie, aucune ré-injection de la saphène n'étant ensuite autorisée.

Un suivi prévu sur 2 ans permettra de juger si l'équivalence d'efficacité pour les 2 groupes persiste dans le temps.

Enfin, si cette étude va dans le sens d'une baisse des concentrations, nous insisterons également sur l'importance d'utiliser des faibles volumes (volume moyen utilisé : 3,3 ml), ainsi que sur la nécessité de poursuivre les efforts vers une standardisation de la sclérothérapie mousse.

***Remerciements :*** J.-P. Benigni, G. Boitelle, F. Chleir, C. Hamel-Desnos, P. Ouvry, M. Schadeck (Investigateurs). F.A. Allaert (Statisticien). J.J. Guex (Président de la Société Française de Phlébologie).

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



# RÉFÉRENCES


1 Traitement des varices des membres inférieurs. Rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Service Évaluation en santé publique. Évaluation technologique, juin 2004.

2 Schadeck M. Doppler et échotomographie dans la sclérose des veines saphènes. *Phlébologie* 1986 ; 39 : 697-716.

3 Knight R.M., Vin F., Zygmunt J.A. Ultrasonic guidance of injection into the superficial venous system, *Phlébologie* 1989, A.Davy, R.Stemmer. John Libbey Eurotext ; 339-341.

4 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.

5 Ouvry P., Hamel-Desnos C. Évaluation de l'efficacité du lauromacrogol sous forme mousse versus forme liquide dans la sclérothérapie de la grande veine saphène. Résultats après 2 ans de suivi. Société Française de Phlébologie, Réunion du 4 décembre 2004, Abstract.

6 Yamaki, T., Nozaki M., et al. Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *Dermatol Surg* 2004 ; 30 : 718-22.

7 Cavezzi A., Frullini A., Ricci S., Tessari L. Treatment of varicose veins by foam sclerotherapy : two clinical series. *Phlebology* 2002 ; 17 : 13-8.

8 Tessari L. Mousse de sclérosant et utilisation d'un cathéter endoveineux dans le traitement de l'insuffisance veineuse superficielle. *Phlébologie* 2002 ; 55 : 293-7.

9 Breu F.X., Guggenbichler S. European consensus meeting on foam sclerotherapy, april, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatol Surg* 2004 May 30 : 709-17.

10 Wollmann J.C. Schaum - zwischen Vergangenheit und Zukunft. 8. Bonner Venentage 15 -16. Feb. *Vasomed* 2002 ; 16 : 34-5.

11 Hamel-Desnos C., Desnos P. L'écho-sclérothérapie à la mousse en 2004. Technique de la ponction-injection directe. *Phlébologie* 2004 ; 57 : 289-300.

12 Monfreux A. Traitement sclérosant des troncs saphéniens et leurs collatérales de gros calibre par la méthode MUS. *Phlébologie* 1997 ; 50 : 351-3.

13 Cabrera Garrido J.R. Élargissement des limites de la sclérothérapie : nouveaux produits sclérosants. *Phlébologie* 1997 ; 50 : 181-8.

14 Tessari L. Nouvelle technique d'obtention de la scléro-mousse. *Phlébologie* 2000 ; 53 : 129.

15 Cabrera J., Cabrera J. Jr, Garcia-Olmedo M.A. Treatment of varicose long saphenous veins with sclerosant in micro-foam form : long term outcomes. *Phlebology* 2000 ; 15 : 19-23.

16 Sica M., Benigni J.P. Échosclérose à la mousse : trois ans d'expérience sur les axes saphéniens. *Phlébologie* 2000 ; 53 : 339-42.

17 Frullini A., Cavezzi A. Échosclérose par mousse de tétradécyl-sulfate de sodium et de polidocanol : deux années d'expérience, *Phlébologie* 2000 ; 53 : 431-5.

18 Demagny A. Étude comparative de l'efficacité d'un produit sclérosant sous ses formes liquide ou mousse dans la sclérose écho-guidée des crosses de grandes et petites veines saphènes. *Phlébologie* 2002 ; 55 : 133-7.

19 Cavezzi A. Sclérothérapie à la mousse (méthode Tessari) : étude multicentrique. *Phlébologie* 2002 ; 55 : 149-53.

20 Wright D. Safety and efficacy of 1 % Polidocanol micro-foam (Varisolve®) versus best alternative treatment for moderate to severe varicose veins : European multicentre randomised controlled trial. UIP World Congress Chapter Meeting, August 27-31 2003 San Diego, Abstract.

21 Barett J.M., Allen B., Ockelford A., Goldman M. Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy of varicose veins in 100 legs. *Dermatol Surg January* 2004 ; 30 : 6-12.

22 Hamel-Desnos C., Ramelet A.A., Guias B. Efficacité des mousses de sclérosants : synthèse des principaux essais cliniques publiés. *Angéiologie* 2004 ; 56 : 39-44.

23 Cabrera J., Redondo P., Becerra A., Garrido C., Cabrera J. Jr, Garcia-Olmedo M.A., Sierra A., Lloret P., Martinez-Gonzalez M.A. Ultrasound guided injection of Polidocanol microfoam in the management of venous legs ulcers. *Arch Dermatol* 2004 ; 140 : 667-73.

24 Khale B. Ergebnisse der schaum-sklerosierung bei ulcus cruris venosum. 11. Bonner Venentage. 17 Jahrgang *Vasomed* 2005, 1 : 21.

25 Rao J., Goldman M. Stability of foam in sclerotherapy : differences between Sodium Tetradecyl Sulfate and Polidocanol and the type of connector used in the double-syringe system technique. *Dermatol Surg* 2005 ; 31 : 19-22.