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, 1, p. 8-18

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLEBOLOGIE

Étude contrôlée randomisée de l'efficacité du laser endoveineux (1470 nm) versus échosclérothérapie à la mousse d'aetoxisclerol dans le traitement de l'insuffisance de la petite veine saphène

Randomized clinical trial of the efficacy of endovenous laser ablation (1470nm) versus foam sclerotherapy with polidocanol in the treatment of small saphenous vein insufficiency

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

Résumé

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 « Phlébologie Annales Vasculaires »** l'étude contrôlée randomisée actuellement en cours, comparant l'efficacité du laser endoveineux (1470 nm) versus échosclérothérapie à la mousse d'aetoxisclérol, dans le traitement de l'insuffisance de la petite veine saphène.

Nous publierons les résultats de cette étude lorsqu'elle sera terminée.

Mots-clés : *Société Française de Phlébologie, ECR, laser endoveineux, aetoxisclérol, mousse, échosclérothérapie, petite veine saphène.*

Summary

*For several years, the **French Society of Phlebology** 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 the efficacy of endovenous laser ablation (1470 nm) versus foam sclerotherapy with aetoxisclerol in the treatment of small saphenous vein insufficiency.

We will publish the results of this study once it is completed.

Key-words: French Society of Phlebology, RCT, endovenous laser, aetoxisclerol, foam, ultrasound guided sclerotherapy, small saphenous vein.

1. *Hôpital Privé Saint-Martin, 14000 Caen.*
2. *Clinique Saint-Charles, 85000 La Roche-sur-Yon.*
3. *Chaire d'évaluation des allégations de santé BSB & CEN, Dijon.*

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.
Investigateurs : Fabrice Abbadie, Bertrand Chauzat, Philippe Desnos, Antoine Diard, Luc Moraglia, Jean-Luc Gérard, Sébastien Gracia, Claudine Hamel-Desnos, Matthieu Josnin, Pierre Ouvry, Olivier Pichot, Christine Stirnemann, Sophie Skopinski.
Coordinateur méthodologique : François-André Allaert.
Comité scientifique international: François-André Allaert (F), Patrick Carpentier (F), Philippe Desnos (F), Marianne De Maeseneer (NL), Jean-Luc Gérard (F), Jean-Luc Gillet (F), Jean-Jérôme Guex (F), Claudine Hamel-Desnos (F), Marzia Lugli (I), Oscar Maleti (I), René Milleret (F), Luc Moraglia (F), Michel Perrin (F).

Introduction et rationnel de l'étude

État actuel des connaissances

Dans plusieurs pays, notamment les pays anglo-saxons, l'ablation endoveineuse thermique (laser ou radiofréquence) est devenue le traitement de première intention des veines saphènes, destituant ainsi la chirurgie de son statut de « gold standard » [1, 2].

En France, en 2008, la Haute Autorité de Santé (HAS) a publié 2 rapports d'évaluation concernant respectivement la RadioFréquence (RF) et LaserEndoVeineux (LEV), dans le traitement des veines saphènes [3, 4].

Ces rapports estiment que les varices des membres inférieurs concernent 20 à 35 % de la population générale et que les veines saphènes (grandes et petites) sont impliquées dans 30 à 50 % de ces cas.

Selon la littérature, dans 15 % des cas la Petite Veine Saphène (PVS) serait impliquée [5-7].

Concernant le traitement de la Petite veine Saphène (PVS), une étude pour la RF [8] et plusieurs pour le LEV ont été publiées [9-13].

Parmi ces études, un essai randomisé contrôlé LEV *versus* chirurgie permet de conclure à une efficacité supérieure pour le LEV à 1 an en matière d'occlusion veineuse (96 % *vs* 78 %), accompagnée d'une comorbidité per-procédure inférieure et d'une récupération post-procédure plus rapide [13].

Concernant l'échosclérothérapie à la mousse (ESM) d'aetoxisclérol sous contrôle échoguidé, elle est désormais une techique de référence dans le traitement de la Petite Veine Saphène comme de la Grande Veine Saphène (GVS) et ses modalités ont fait l'objet d'un consensus international [14].

Des méta-analyses comparent les résultats d'efficacité de la chirurgie, de la RF, du LEV et de l'échosclérothérapie à la mousse (ESM) dans le traitement des veines saphènes [15-17].

Dans ces publications, les taux d'efficacité varient peu entre un suivi à 3 ans et un suivi à 5 ans et sont respectivement d'environ 95 % pour le LEV, 80 % pour la RF, 77 % pour la chirurgie et 75 % pour l'ESM.

Ces méta-analyses concernent les veines saphènes dans leur ensemble, et comprennent donc les PVS, mais ne permettent pas d'analyser spécifiquement les résultats sur les PVS.

Dans un essai contrôlé randomisé, Ramussen *et al.* ont comparé le LEV, la RF, la chirurgie conventionnelle et la mousse dans le traitement de la GVS. À 3 ans, les taux d'efficacité concernant l'occlusion/disparition de la GVS traitée étaient respectivement de 93,2 %, 93 %, 93,5 %, 73,6 % [18].

Cette étude tend à démontrer que l'efficacité de la mousse est moindre que celle des autres techniques opératoires dans le traitement des GVS, mais elle ne détermine pas si ces résultats sont applicables à la PVS.

Dans une revue de la littérature sur les différents traitements de la PVS, Tellings donne des taux respectifs d'occlusion de 90 à 100 % pour le LEV et 48 % pour la chirurgie [19].

Deux articles portant sur le traitement de la PVS par mousse, sont également rapportés dans cette revue. Le premier n'a qu'un suivi d'1,5 mois et le taux d'occlusion rapporté est de 100 % [20].

Le deuxième, avec un suivi de 11 mois, donne un taux de succès moyen de 82 %, avec un taux significativement meilleur si le diamètre est ≤ 5 mm (86 % *versus* 77 %) [21].

Darvall *et al.* rapportent, quant à eux, un taux de succès de 91 % à 12 mois dans une étude sur le traitement par mousse de la PVS, mais le protocole prévoyait la possibilité de réinjecter à 6 mois [22].

Notons enfin que selon Carradice [23], l'expression clinique de l'insuffisance de la PVS est plus grave que celle de la grande veine saphène avec en particulier des scores de sévérité cliniques moins bons. De même, la réponse thérapeutique aux gestes opératoires ne serait pas superposable dans les 2 cas.

Justification de l'essai

L'état actuel des connaissances décrit ci-dessus fait apparaître :

- que le LEV est, selon la littérature, la technique considérée comme la référence du traitement de l'insuffisance de la PVS et que l'ESM désormais largement répandue et documentée est la technique la moins onéreuse,
- qu'il n'existe aucune étude randomisée, contrôlée, publiée à ce jour, comparant les résultats du Laser et de la Mousse dans le traitement de la PVS en terme de coût/bénéfice.

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

Face à cette situation, la **Société Française de Phlébologie** souhaite conduire une étude randomisée comparant le LEV et l'ESM dans le traitement de la PVS, en évaluant l'efficacité à 3 ans, la sécurité, l'évolution clinique, la qualité de vie, les scores de sévérité clinique, et les scores de satisfaction des patients, ainsi que les coûts engendrés respectivement par ces deux types de traitements.

Une évaluation intermédiaire sera effectuée à 1 an et l'étude pourra être poursuivie à 5 ans.

Objectifs de l'essai

Objectif principal

Comparer l'efficacité à 3 ans du laser endoveineux (1470 nm) et de l'échosclérothérapie à la mousse d'aetoxisclérol dans le traitement de l'insuffisance de la petite veine saphène (PVS).

Le critère principal d'efficacité est la satisfaction au critère hémodynamique défini par une absence de reflux tronculaire > 0,5 seconde de la PVS traitée à l'écho-doppler.

Le choix d'une évaluation principale à 3 ans est fondée sur le fait que dans les méta-analyses, les résultats d'efficacité varient peu de 3 ans à 5 ans [14-17].

Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :
- Comparer l'efficacité à 1 an et 5 ans du laser endoveineux et de l'échosclérothérapie à la mousse dans le traitement de la petite veine saphène.
- Comparer pour les 2 techniques les résultats d'efficacité pour les PVS ≤ 6 mm et les PVS > 6 mm.
- Évaluer et comparer pour ces 2 techniques :
  - l'amélioration de la qualité de vie et des scores de sévérité clinique ;
  - l'évolution clinique des varices, notamment des récidives variqueuses ;
  - le plateau technique et l'environnement ainsi que les temps de procédure ;
  - le délai de reprise d'une activité courante ;
  - la satisfaction des patients ;
  - la tolérance et la sécurité d'emploi ;
  - les coûts de traitement (directs) et indirects liés aux arrêts de travail.

Garanties éthiques de l'essai

Cet essai conduit dans le respect des Bonnes Pratiques Cliniques a reçu un avis favorable du Comité Protection des Personnes (CPP) EST I, en date du 22 janvier 2015.

Après avoir reçu une information complète sur les produits étudiés et sur les conditions de réalisation de l'étude, chaque patient donnera son consentement oral au médecin.

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

Nature de l'essai

Étude multicentrique, ouverte, prospective, contrôlée, randomisée sur 2 bras parallèles, avec évaluation par un tiers aveugle.

Sélection des patients

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

Critères d'inclusion

Peuvent être inclus les hommes et les femmes :
- âgés de 18 ans et plus ;
- porteur d'une insuffisance de PVS ;
- classés C2s à C6 dans la classification CEAP clinique ;
- présentant un reflux tronculaire de la PVS > 0,5 seconde, sur un segment tronculaire d'au moins 15 cm de long ;
- présentant un diamètre de la PVS ≥ 4 mm au tiers moyen de jambe, mesuré sur le patient en position debout ;
- donnant leur consentement libre et éclairé à leur participation à l'étude.

Critères de non-inclusion

Ne peuvent être inclus :
- patient classé C0, C1 ou C2a dans la classification CEAP clinique ;
- patient participant actuellement ou ayant participé dans les 3 mois précédents à un autre essai thérapeutique ;
- patient traité dans les 3 mois précédents par sclérothérapie échoguidée ou par laser sur la structure veineuse ;
- Patient présentant un syndrome post-thrombotique obstructif sur le membre concerné (avec altération, à l'écho-Doppler, du flux spontané étudié systématiquement en veine fémorale commune) ;
- patient diabétique mal contrôlé ;
- patient dont l'éloignement géographique n'est pas compatible avec le suivi de l'étude ;
- patient présentant un cancer évolutif ou toujours en cours de traitement ;
- femme enceinte ou allaitante ;
- patient ayant présenté dans les 3 mois, une thrombose veineuse profonde ou superficielle ;
- patient présentant une contre-indication à la réalisation d'une sclérothérapie à la mousse d'aetoxisclérol selon le résumé des caractéristiques du produit ;
- patient présentant une contre-indication à la réalisation d'un traitement endoveineux par laser ;

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 présentant un BMI supérieur à 40 (obésité morbide) ;
– patient présentant un reflux veineux profond axial ou une insuffisance de la Grande Veine Saphène (GVS) associés sur le membre inférieur concerné ;
– suspicion d'une compression iliaque non post thrombotique à l'écho-Doppler ;
– patient présentant une artériopathie oblitérante des membres inférieurs symptomatique ou asymptomatique, caractérisée par un index de pression systolique distale inférieur à 0,5 ;
– patient 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 son consentement libre, éclairé et par écrit ;
– patient sous protection de justice ou privé de ses libertés et/ou droits par décision administrative ou de justice.

Nombre de patients

Un objectif de 75 patients par bras d'étude est requis au risque alpha = 0,05 pour mettre en évidence avec une puissance de 90 % une différence entre les taux de succès estimés du LEV et de l'ESM respectivement de 95 % et 75 % (*cf.* paragraphe échantillon dans Analyse statistique).

Identification des patients

Les patients inclus seront identifiés par le code patient composé les trois premières lettres du nom et les deux premières lettres du prénom.

Les autres données recueillies dans le cahier d'observation permettront de compléter l'identification des patients tout en maintenant le caractère indirectement nominatif des données :
– deux premières lettres du nom ;
– première lettre du prénom ;
– numéro de randomisation (numéro de traitement).

Traitements à l'étude

LEV Biolitec®

L'investigateur utilisera un laser 1470 Biolitec® (1470 nm), avec fibre radiale.

Le patient sera en décubitus ventral et une ponction veineuse percutanée sous guidage échographique sera réalisée. Elle permettra la mise en place d'un introducteur puis l'introduction de la fibre. Une vérification échographique de la bonne position de l'extrémité de la fibre (le plus souvent entre 1,5 et 2 cm en distalité de l'abouchement de la PSV dans le réseau profond) sera réalisée et complétée par vérification par transillumination.

Une anesthésie strictement locale, par tumescence échoguidée, sera réalisée tout le long de la veine à traiter.

La composition de la tumescence est de 18-20 ml de lidocaïne à 1 % non adrénalinée pour une poche de sérum physiologique de 500 ml.

Le tir laser sera effectué en mode continu avec une énergie délivrée d'au minimum 60 Joules/cm en moyenne.

Ne sont pas autorisés :
– toute anesthésie autre que locale par tumescence ;
– des tirs laser au tiers inférieur de jambe ;
– des phlébectomies ou sclérothérapie des tributaires dans le même temps que la procédure thermique à J0 ;
– une ligature de la jonction saphéno-poplitée ;
– une ligature de perforante(s) ;
– tout abord chirurgical, en particulier dans la fosse poplitée.

ESM

La mousse sera fabriquée selon l'équivalent de la technique Tessari : bi-connecteur femelle-femelle avec du polidocanol (aetoxisclérol) ; mélange utilisé : 1 volume de sclérosant + 4 volumes d'air filtré ou stérilisé (1+4).

La sclérothérapie sera réalisée par ponction directe à l'aiguille telle que décrite dans le rapport ANAES 2004, avec réalisation des 4 étapes sous contrôle échographique [24].

Les injections seront réalisées à la jonction tiers supérieur/tiers moyen du jambe ou tiers moyen de jambe.

La concentration de l'agent sclérosant sera choisie en fonction du diamètre de la PVS dans le segment à injecter selon des données publiées [25-28].

Le volume minimum de mousse injectée sera de 2,5 mL ; le volume total injecté sera celui nécessaire à obtenir un bon spasme et un remplissage de la PVS par de la mousse dense sur tout son trajet.

Ne sont pas autorisés les phlébectomies ou sclérothérapie des tributaires, communicantes ou perforantes dans le même temps que le traitement de la PVS à J0 ou à J8.

En cas d'échec d'occlusion, au contrôle précoce (J8+/–3), de la PVS traitée, celle-ci pourra être réinjectée lors d'une deuxième séance à 6 semaines (+/– 1 semaine).

En cas d'échec d'occlusion de la PVS après cette deuxième séance le patient est considéré comme un échec primaire.

Pour les deux bras, la sclérothérapie des tributaires est autorisée à chaque visite sauf lors du traitement initial (J0 et J8).

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

Allocation des traitements – Randomisation

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

Remise des traitements aux patients

L'investigateur n'utilisera le sclérosant et les fibres laser remis pour l'étude que pour les seuls patients inclus dans le cadre de cet essai. Les lots thérapeutiques seront utilisés selon l'ordre de randomisation.

Expédition et stockage

Expédition

La SFP fournira à l'investigateur les lots thérapeutiques et un accusé de réception sera signé par l'investigateur.

Stockage

Les produits fournis par le promoteur seront conservés sous la responsabilité de l'investigateur dans des conditions assurant leur bonne conservation, à l'abri de la lumière et de la chaleur, dans un local fermé à clé auquel seul le personnel habilité aura accès.

Les lots thérapeutiques seront transmis à l'investigateur, sous forme d'une dispensation globale.

Traitements inutilisés

Les produits non utilisés ne seront pas redistribués par l'investigateur à d'autres patients.

Les traitements inutilisés seront conservés dans les mêmes conditions que les autres et feront l'objet d'une comptabilité sur site.

Comptabilité et retour des lots

Les produits non utilisés et les conditionnements vides (partiellement ou totalement) seront comptabilisés en cours d'étude et en fin d'étude par l'investigateur et par l'assistant de recherche clinique qui procédera à leur récupération.

En cas de rappel des lots thérapeutiques liés à l'étude (décidé par les Autorités de santé ou le promoteur), l'investigateur sera immédiatement informé par le promoteur.

L'investigateur, en collaboration avec les représentants du promoteur (moniteur, ARCs) devra alors en urgence :
- arrêter de délivrer les lots thérapeutiques concernés aux patients ;
- informer les patients concernés qu'ils doivent cesser immédiatement de prendre ces lots thérapeutiques concernés et les ramener.

Le moniteur ou l'ARC organisera alors le retour des lots thérapeutiques concernés à la SFP et secondairement à la société Biolitec et au laboratoire Kreussler.

Traitements concomitants

Traitements interdits

Dans l'intérêt du patient aucun traitement n'est interdit mais ceux-ci devront être documentés dans le cahier d'observation.

Traitements autorisés

Hormis les traitements interdits, tous les traitements sont autorisés.

L'investigateur recherchera 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 seront décrits de manière précise dans le cahier d'observation (nom, forme, posologie, voie et rythme d'administration, début de traitement...).

Critères d'évaluation

Critère d'évaluation principal

Le critère principal d'efficacité est la satisfaction au critère hémodynamique défini par une absence de reflux › 0,5 sec à l'écho-Doppler de la zone traitée de la PVS, à 3 ans.

Les contrôles écho-Doppler seront validés par comité indépendant sur lectures d'enregistrement vidéo des images écho-Doppler sans mention du traitement dont a bénéficié le patient (tiers aveugle).

Critère hémodynamique

Le succès est défini par l'absence de reflux › 0,5 sec à l'écho-Doppler de la zone traitée de la PVS. En cas d'échec l'investigateur précisera si le reflux (› 0,5 sec) persiste sur toute la longueur de la veine sur trajet traité ou sur seulement sur un segment de la PVS.

Critère d'occlusion

L'investigateur précisera si le tronc de la PVS est totalement occlus ou incomplètement occlus sur le trajet traité et précisera le diamètre au tiers moyen de jambe de la PVS.

En cas de succès, défini par l'occlusion totale de la veine sur le trajet traité, l'investigateur précisera la longueur de l'occlusion et le diamètre au tiers moyen de jambe de la veine occluse.

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 cas d'occlusion tronculaire segmentaire, de chenal résiduel ou de perméabilité totale :

- occlusion seulement segmentaire par rapport au trajet traité : il précisera la longueur et le diamètre du segment occlus et le diamètre de la veine au tiers moyen de jambe ;
- chenal tronculaire résiduel (veine réduite de calibre mais chenal perméable persistant sur toute la longueur) ; il précisera le diamètre de la veine et le diamètre du chenal au tiers moyen de jambe ;
- perméabilité tronculaire totale (veine inchangée, perméable sur tout le trajet traité) : préciser le diamètre de la veine au tiers moyen de jambe.

En cas d'échec total (veine inchangée, perméable sur tout le trajet traité) : il précisera le diamètre de la veine au tiers moyen de jambe.

Critères d'évaluation secondaires

Les critères secondaires sont :

Critères d'efficacité

- L'absence de reflux (› 0,5 sec) de la PVS à l'écho-Doppler, à 1 an et 5 ans ;
- la persistance de varices résiduelles du territoire de la PVS pouvant correspondre à un traitement complémentaire incomplet ou en échec ;
- la survenue de nouvelles varices pouvant correspondre soit à une évolutivité de la maladie soit une « angiogénèse » liée au traitement lui-même ;
- les scores des symptômes veineux (douleurs, lourdeurs, sensations de gonflement des jambes) sur des échelles visuelles analogiques ;
- la qualité de vie évaluée par le CIVIQ ;
- la sévérité clinique par le score VCSS sans la compression ;
- la satisfaction du patient sur une échelle de lickert en 5 classes ;
- l'opinion du patient sur son amélioration par le PGII et l'opinion du médecin sur l'amélioration du patient (CGII).

Critère de coût

- Pour l'ESM seront pris en compte les coûts correspondant au tarif de la CCAM ;
- pour le LEV les coûts comptabilisés seront, par assimilation, ceux accordés par la CCAM à la RF pour le traitement de la GVS, et ils incluront, non seulement les honoraires du praticien, mais également le coût du matériel et de l'environnement ;
- le coût des visites de suivi, selon tarif CCAM, sera pris en compte, ainsi que les soins infirmiers et les journées d'arrêt de travail le cas échéant.

Critères de tolérance et de sécurité

- Évaluation de la douleur relative à la procédure sur une échelle visuelle analogique (EVA) au décours immédiat et sur les 8 jours suivants ;
- consommation d'antalgiques au cours des 8 jours suivant la procédure de traitement ;
- recueil des événements indésirables, imputabilité et évolution dans le cadre de la pharmacovigilance et de la matériovigilance.

Déroulement de l'étude

Sélection / éligibilité

Tout patient se présentant avec une insuffisance de PVS, et entrant dans les critères d'inclusion, sans critères de non-inclusion, est éligible. Il recevra toutes les informations concernant son état veineux et les différentes possibilités thérapeutiques envisageables dans son cas, y compris d'autres techniques que le LEV et l'ESM.

Il se verra proposer par l'investigateur une inclusion dans l'étude.

Tout patient éligible mais non inclus sera répertorié par l'investigateur et la cause de la non-inclusion sera notifiée **(registre d'éligibilité)**.

Inclusion (Vo : J-10 à j-15)

Le patient, après avoir donné son accord, est inclus dans l'étude et est randomisé (enveloppes), pour un traitement soit par LEV 1470 Biolitec®, soit par sclérothérapie échoguidée à la mousse d'aetoxisclérol.

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

Les données recueillies concernant ses caractéristiques démographiques, ses antécédents généraux et veineux, ses thérapeutiques associées, les caractéristiques cliniques et écho-Doppler de son atteinte de la PVS sont précisées : importance du reflux et cartographie décrivant la présence de varices (Ø ≥ 3 mm) sur le territoire de la PVS.

Il demande au patient de remplir le questionnaire de qualité de vie CIVIQ et le convoque pour la réalisation soit de l'échosclérothérapie à la mousse (ESM) soit du laser endoveineux (LEV).

Jour de la procédure (V1 : Jo)

Le médecin reporte sur la fiche d'observation :

Pour le LEV

- L'environnement ;
- le type d'anesthésie : composition du liquide de tumescence et volume total de liquide injecté ;
- le type d'introduction et son site ;

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 longueur de veine traitée ;
– la zone traitée incluant ou non l'abouchement des veines gastrocnémiennes ;
– la zone traitée incluant ou non un prolongement crânial ou une anastomose de Giacomini ;
– la position de la fibre par rapport au pli du genou ;
– les données laser : puissance utilisée, énergie totale délivrée et énergie moyenne par cm.

Pour l'ESM

– Le site d'injection (distance par rapport au pli du genou) ;
– l'agent sclérosant utilisé, sa concentration et le volume total de mousse injectée.

Pour les 2 procédures

– Le temps de réalisation de la procédure (temps total de présence de l'opérateur auprès du patient) ;
– la survenue d'événements indésirables et d'incidents ;
– la douleur moyenne durant la procédure évaluée sur une EVA ;
– si échec de réalisation de la procédure, les raisons en seront précisées ;
– les traitements associés : HBPM ou Fondaparinux (type, durée), compression (type, classe, durée).

Dans les deux procédures, le médecin remet au patient un autoquestionnaire d'évaluation sur lequel il décrit quotidiennement la douleur moyenne ressentie dans la journée, la consommation d'antalgiques, l'administration d'HBPM, le port d'une compression élastique et la survenue d'un événement indésirable.

Visites de suivi (V2, V3, V4, V5, V6)

Les visites de suivi interviennent selon le calendrier suivant : V2 = J8 +/– 3, V3 = 6 mois +/– 8 jours, V4 = 1 an +/– 15 jours, V5 = 2 ans +/– 1 mois, V6 = 3 ans +/– 1 mois.

Chaque visite comportera un examen clinique, un examen écho-Doppler du réseau veineux superficiel et profond, un recueil de données sur les événements indésirables.

L'écho-Doppler vérifiera la perméabilité du réseau veineux profond du MI concerné et au niveau du segment veineux traité décrira l'existence d'un reflux et le type d'occlusion.

À V2 (J8 +/– 3)

Le médecin récupérera le carnet d'autoévaluation de suivi permettant au patient :
– d'évaluer sur une EVA la douleur moyenne éprouvée durant la période écoulée depuis la procédure ;
– d'indiquer sa consommation d'antalgiques ou la durée du port effectif de la compression ;
– la durée des injections d'HBPM ou de Fondaparinux ;
– les résultats de l'écho-Doppler.

Il recueillera les événements indésirables et effectuera les éventuelles déclarations requises.

Il demandera au patient de remplir le Questionnaire de qualité de vie CIVIQ et le questionnaire DN4 pour le dépistage de douleurs neuropathiques.

À V3, V4 et V5

Le médecin reportera sur l'observation :la classe CEAP, le score de sévérité clinique, son opinion sur l'amélioration du patient (CGII), la survenue d'événements indésirables, l'existence de pathologies associées et leurs traitements, les résultats de l'écho-Doppler, les éventuels compléments de traitements par sclérothérapie ou phlébectomie : des tributaires, communicantes, perforantes du territoire de la PVS.

Il recueillera les événements indésirables et effectuera les éventuelles déclarations requises.

Il demandera au patient d'évaluer ses symptômes veineux sur des EVA, de décrire sur son amélioration clinique (PGII), de décrire sa satisfaction sur une échelle de lickert et de remplir son questionnaire de qualité de vie CIVIQ.

À V6

Le médecin réalisera le même recueil d'information qu'aux trois visites précédentes et une cartographie décrivant l'état de la PVS et la présence de varices (Ø ≥ 3 mm) sur son territoire. Il réalise des enregistrements vidéo qui seront adressées au comité indépendant chargé de lire et de valider les résulats écho-Doppler à 3 ans.

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

Un objectif de 75 patients par bras d'étude est requis au risque alpha = 0,05 et une puissance de 90 % pour mettre en évidence avec une puissance de 90 % une différence entre les taux de succès estimés du LEV et de l'ESM respectivement de 95 et 75 %.

Ce calcul a été réalisé avec le logiciel Nquery version 6.01.

Déviations au protocole et plan d'analyse

Tous les cas de déviations au protocole seront gérés selon les Procédures Opératoires Standard de Cenbiotech.

Un plan d'analyse statistique détaillé, fondé principalement sur le présent paragraphe du protocole de l'étude, et conforme aux procédures statistiques internes de Cen Biotech sera élaboré.

Ce plan d'analyse sera validé par le comité scientifique de la SFP.

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

Le plan d'analyse statistique s'attachera en premier lieu à définir une position vis-à-vis des écarts au protocole et définir ainsi les populations d'analyse (Intent-to-Treat et Per-Protocol).

Le plan d'analyse indiquera précisément les tests statistiques, les procédures d'analyse, le traitement des données manquantes envisagé, et les critères de jugement principal et secondaires qui seront utilisés.

A priori, seront considérées comme déviations majeures (patient exclu de l'analyse per protocole) les inclusions à tort (non-respect des critères d'inclusion et de non inclusion), les sorties prématurées d'essai ou les perdus de vue, la prise d'un traitement interdit, l'absence de données sur le critère principal d'analyse.

Tous les autres cas seront *a priori* considérés comme déviations mineures.

Populations analysées

Les populations analysées sont définies de la manière suivante :

- la population « Intention to treat » (ITT) comprendra l'ensemble des patients randomisés ayant été traités ;
- la population « per protocole » (PP) comprendra tous les patients ne présentant pas de déviation majeure au protocole.

Méthodes statistiques

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 intergroupes seront réalisées par des tests du *t* de student ou son équivalent non paramétrique si les conditions le requièrent.

Les comparaisons de pourcentages seront réalisées par des tests du Khi² ou des tests exacts de Fisher si les conditions le requièrent.

Les comparaisons de moyenne dans le temps seront réalisées par des tests de student sur séries répétées et les comparaisons de pourcentages par des tests de McNemar. Des modèles d'analyse de survie viendront compléter ces analyses pour l'évaluation du maintien de l'occlusion.

Logiciel d'analyse

Les analyses seront conduites sur le logiciel SAS par CENBIOTECH 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 75 % des patients inclus auront un suivi potentiel de 1 an.

Obligations réglementaires et modalités administratives

Conformément aux principes de la Déclaration d'Helsinki (1964), revue à Tokyo (1975), à Venise (1983) à Hong Kong (1989), à Somerset West (1996) et à Edimbourg (2000), cet essai doit être conduit selon les règles de Bonnes Pratiques Cliniques, et selon les modalités applicables aux recherches biomédicales définies par la directive européenne 2001/20/CE transposée par le décret n° 2005-477 du 26 avril 2006.

Ceci peut en outre inclure un audit sur site, par le promoteur, le Comité Scientifique et/ou une inspection par les représentants des autorités de santé, à n'importe quel moment.

L'investigateur doit accepter le contrôle des documents sources de l'essai par le moniteur, le représentant des autorités de santé, le représentant du promoteur et/ou le comité scientifique.

Comité de protection des personnes

Le présent protocole, le formulaire d'information du patient ont été présentés au CPP EST I.

Tout amendement au protocole doit faire l'objet d'une information au CPP EST I, et son avis favorable doit être obtenu si l'amendement est de nature à modifier de manière significative les conditions de sécurité des patients se prêtant à la recherche.

Information du patient

S'agissant d'une étude en soins courant, seule l'information par écrit du patient et sa non opposition à sa participation à l'étude sont requises.

Information au patient

Chaque patient répondant aux critères de sélection doit être informé par l'investigateur de l'objectif de la recherche, de sa méthodologie et de sa durée, des contraintes et des risques prévisibles, y compris en cas d'arrêt de la recherche avant son terme, ainsi que des bénéfices qu'il est en droit d'attendre de sa participation.

Les principaux points de l'information apportés au patient doivent figurer sur le document d'information que l'Investigateur remet au patient avant le début de l'essai.

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

Le patient doit savoir qu'il peut refuser de participer à la recherche sans que cela n'altère en rien la qualité de sa relation avec le médecin qui le prend en charge ni les soins qu'il lui délivrera.

L'investigateur doit répondre à toute question complémentaire du patient sur l'essai au moment de la sélection et pendant toute la durée de la recherche.

À sa demande, le patient sera informé des résultats de l'essai auquel il a participé par le médecin investigateur.

Conservation des informations, archivage

Toute correspondance avec les patients, les documents sources, les cahiers d'observation, l'avis du CPP et la correspondance ayant trait à l'essai doivent être classés et conservés dans le dossier d'archivage pendant 15 ans par l'Investigateur selon la réglementation européenne.

Déclaration à la CNIL

Les cahiers d'observation des patients sont indirectement nominatifs et identifiés par le numéro de randomisation, les trois premières lettres du nom, et les deux premières du prénom. Dans ces conditions, l'essai relève de la déclaration simplifiée relative à la recherche clinique. Cette déclaration sera faite préalablement au début de l'essai. Les patients participant à l'essai seront informés du caractère indirectement nominatif des données recueillies sur eux dans la lettre d'information sur l'essai. Ils seront également informés qu'ils disposent d'un droit d'information les concernant qui s'exercera auprès de CENBIOTECH.

Attestation d'assurance

La réalisation de cet essai en soins courants ne requiert pas la prise d'une assurance.

Confidentialité

Le présent document, ses annexes, la brochure investigateur lui sont remis à titre confidentiel et ne doivent être remis ou communiqués qu'aux personnes nommément impliquées dans l'essai avec l'accord ou à la demande du moniteur responsable.

Les données recueillies, y compris les résultats d'examens, seront rendues anonymes par tout moyen approprié.

Les bordereaux des cahiers d'observation ne porteront que les initiales du volontaire (trois premières lettres du nom et deux premières lettres du prénom) et le numéro de randomisation.

Par l'article L. 1121-3 du Code de Santé Publique, le promoteur et ses représentants sont soumis aux mêmes obligations de secret professionnel que l'investigateur.

Dispensation des approvisionnements

La SFP confie à chaque médecin investigateur la mission d'effectuer la dispensation des produits à l'essai, en respectant l'ordre d'attribution des produits.

À chaque patient sera attribuée une unité de produit.

Retour des approvisionnements

Conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques, tout matériel non utilisé en fin de traitement sera récupéré auprès de l'investigateur par l'intermédiaire du moniteur de l'essai.

Conditions de publication

Les documents fournis par la SFP au médecin investigateur, de même que les fiches d'observation qu'il complète et les résultats sont la propriété de la SFP et leur communication s'inscrit dans les règles spécifiques relatives aux études définies par l'article R. 5121-13 du code de la santé publique.

Elle pourra faire l'objet de publication ou de communication sous réserve d'un accord préalable écrit du promoteur et du coordinateur principal.

Au terme de l'essai, les patients pourront avoir communication de ses résultats globaux sur simple demande adressée au promoteur de l'essai.

Données source - Archivage des documents

Les documents source, les cahiers d'observation, le protocole signé et tous les documents liés à cet essai devront être légalement conservés par l'investigateur pendant la durée minimale de 15 ans à compter du rapport d'essai. L'archivage sera réalisé dans un local fermé prévu à cet effet.

Arrêt de l'étude

Arrêt de l'étude par le promoteur

Le promoteur peut arrêter l'étude à tout moment, pour les raisons suivantes : incapacité de l'investigateur à inclure les volontaires selon le calendrier prévu, violations majeures au protocole, données incomplètes ou erronées.

Arrêt de l'étude par l'investigateur

En cas d'événement indésirable jugé sévère par le médecin investigateur et pouvant mettre en jeu la santé des patients, celui-ci peut arrêter l'étude en accord avec le promoteur.

Arrêt de l'étude par le patient

Tout patient désirant quitter l'étude pour quelque raison que ce soit pourra le faire à tout moment.

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

Dans tous les cas, l'investigateur devra chercher à revoir le patient dans les meilleurs délais pour une évaluation finale complète afin de :connaître la motivation de l'arrêt et la mentionner sur le cahier d'observation, évaluer l'état clinique du volontaire et si nécessaire, prendre les mesures thérapeutiques appropriées : prise en charge d'un effet secondaire ou d'une pathologie intercurrente, prescription d'un autre traitement.

Les patients arrêteront le traitement avant la fin de l'étude dans le cas de la survenue d'une pathologie grave justifiant la prescription de traitements non autorisés par le protocole, ou incompatible avec la poursuite de l'étude, et sortiront prématurément de l'essai.

Le moniteur de l'étude sera averti par téléphone ou par télécopie, et une lettre ou un rapport expliquant cette sortie lui sera transmis dans les meilleurs délais.

Non inclusion

Tous les documents concernant les patients pré-inclus mais non-inclus seront conservés par l'investigateur et gérés de la même manière que les documents relatifs aux autres patients.

Inclusion à tort

Toute inclusion à tort sera discutée avec le moniteur de l'étude. Elle devra *a priori* être sortie de l'étude et être remplacée par un autre patient recevant la même séquence de traitement. Toutes les données disponibles seront conservées pour l'analyse de la tolérance.

Assurance qualité

L'étude sera réalisée en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques et selon les Procédures Opératoires Standard du promoteur.

Audit et Inspection

L'investigateur et le promoteur acceptent de se soumettre à un audit du service Assurance Qualité Clinique du promoteur ou de toute personne mandatée par celui-ci et, le cas échéant, à une inspection de l'AFSSAPS dont ils seront avertis à l'avance.

Dans tous les cas, l'investigateur accepte un accès direct à toutes les données sources permettant de s'assurer de l'authenticité des données.

Rapport d'essai

Le rapport d'essai clinique, comportant un rappel des objectifs et des méthodes, une présentation des résultats et leur discussion, sera rédigé selon les recommandations ICH3 et soumis pour approbation, avant signature, à l'investigateur-coordinateur et au statisticien ayant réalisé l'analyse.

Les auteurs ont déclaré les liens d'intérêts suivants :

Claudine Hamel-Desnos : actions des laboratoires I2M

Mathieu Josnin : aucun lien d'intérêts

Francois-André Allaert : président du CIC du groupe Cen en charge des analyses statistiques

Références

1. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C. *et al*. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J. Vasc. Surg. 2011 ; 53 : 2S-48S.
2. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. Clinical guideline; methods, evidence and recommendations 12 February 2013. http://www.nice.org.uk/guidance/index.jsp?action=folder&o=62742
3. Occlusion de grande veine saphène par Radiofréquence par voie veineuse transcutanée. Service évaluation des actes professionnels. Rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS), avril 2008 ; http://www.has-sante.fr
4. Occlusion de grande veine saphène par Laser par voie veineuse transcutanée. Service évaluation des actes professionnels. Rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS), avril 2008 ; http://www.has-sante.fr
5. Sheppard M. The incidence, diagnosis and management of saphenopopliteal incompetence. Phlebol/Venous Forum Royal Soc. Med. 1986 ; 1 : 23-32.
6. Engelhorn C.A., Engelhorn A.L., Cassou M.F., *et al*. Patterns of saphenous reflux in women with primary varicose veins. J. Vasc. Surg. 2005 ; 41 : 645-51.
7. Myers K.A., Ziegenbein R.W., Zeng G.H., *et al*. Duplex ultrasonography scanning for chronic venous disease: patterns of venous reflux. J. Vasc. Surg. 1995 ; 21 : 605-12.
8. Choi J.H. *et al*. The occlusion rate and patterns of saphenous vein after radiofrequency ablation. J. Korean Surg. Soc. 2013.
9. Theivacumar N.S., Beale R.J., Mavor A.I., *et al*. Initial experience in endovenous laser ablation (EVLA) of varicose veins due to small saphenous vein reflux. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2007 ; 33 : 614-8.
10. Park S.W.,Hwang J.J., Yun I.J., *et al*. Endovenous laser ablation of the incompetent small saphenous vein with a 980-nm diode laser: our experience with 3 years follow-up. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2008 ; 36 : 738-42.
11. Huisman L.C., Bruins R.M., van den Berg M., *et al*. Endovenous laser ablation of the small saphenous vein: prospective analysis of 150 patients, a cohort study. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2009 ; 38 : 199-202.
12. Desmyttere J., Grard C., Stalnikiewicz G., *et al*. Endovenous laser ablation (980 nm) of the small saphenous vein in a series of 147 limbs with a 3-year follow-up. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2010 ; 39 : 99-103.

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

13. Samuel N., Carradice D., Wallace T., Mekako A, Hatfield J., Chetter I. Randomized Clinical Trial of Endovenous Laser Ablation Versus Conventional Surgery for Small Saphenous Varicose Veins. Ann. Surg. 2013 ; 257 : 419-26.
14. Rabe E., Breu F., Cavezzi A., Smith P.C., Frullini A., Gillet J., Guex J., Hamel-Desnos C., Kern P., Partsch B., Ramelet A., Tessari L., Pannier F.; for the Guideline GroupEuropean guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology. 2013 May 3 ; 29 (6) : 338-54.
15. Luebke T., Brunkwall J. Systematic review and meta-analysis of endovenous radiofrequency obliteration, endovenous laser therapy and foam sclerotherapy for primary varicosis. J. Cardiovasc. Surg. 2008 ; 49 : 213-33.
16. Van den Bos R., Arends L., Kockaert M., *et al*. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. J. Vasc. Surg. 2009 ; 49 : 230-9.
17. Carradice D., Chetter I. Laser venous interventions. Vascular disease management. 2009 ; 6 : 41-6.
18. Rasmussen L., Lawaetz M., Serup J., MS, Bjoern L., Vennits B., Blemings A., Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy, and surgical stripping for great saphenous varicose veins with 3-year follow-up. J. Vasc. Surg. Venous and Lym. Dis. 2013 ; 1-8.
19. Tellings S. S., Ceulen R. P. M., Sommer A. Surgery and endovenous techniques for the treatment of small saphenous varicose veins: a review of the literature. Phlebology 2011 ; 26 : 179-84.
20. Darke S.G., Baker S.J. Ultrasound-guided foam sclerotherapy for the treatment of varicose veins. Br. J. Surg. 2006 ; 93 : 969-74.
21. Coleridge P. Chronic venous disease treated by ultrasound guided foam sclerotherapy. Eur J Vasc Endovasc Surg 2006 ; 32 : 577-83.
22. Darvall K.A.L., Bate G.R., Silverman S.H., Adam D.J, Bradbury A.W. Medium-term results of ultrasound-guided foam sclerotherapy for small saphenous varicose veins. Br. J. Surg. 2009 ; 96 : 1268-73.
23. Carradice D., Samuel N., Wallace T, Mazari F A K., Hatfield J., Chetter I. Comparing the treatment response of great saphenous and small saphenous vein incompetence following surgery and endovenous laser ablation: a retrospective cohort study. Phlebology April 2012 ; 27 : 128-34.
24. 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.
25. Hamel-Desnos C., Guias B., Jousse S., Desnos P, Bressolette L. Échosclérothérapie à la mousse par ponction-injection directe à l'aiguille : Techniques et doses. Journal des Maladies Vasculaires 2006 ; 31 (4).
26. Hamel-Desnos C., Ramelet A.A., Moraglia L. Traité de Médecine Vasculaire. Elsevier Masson 2011 (book) ; chapter « Sclérothérapie » : 175-201.
27. Hamel-Desnos C. L'échosclérothérapie à la mousse en pratique courante : indications et technique. Phlébologie 2013 ; 66 : 23-7.
28. Rabe E., Breu F., Cavezzi A., *et al.* European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology. 2013 mars ; 29 (6) : 338-54.