



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

RAPPORT D'ÉVALUATION TECHNOLOGIQUE

Occlusion de veine saphène par laser par voie veineuse transcutanée

Actualisation de l'évaluation conduite en 2008

Décembre 2016

Ce rapport d'évaluation technologique, réalisé en vue d'une prise en charge par le système national d'assurance maladie en France, est téléchargeable sur www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service communication - information

5, avenue du Stade de France – F 93218 Saint-Denis La Plaine Cedex

Tél. : +33 (0)1 55 93 70 00 – Fax : +33 (0)1 55 93 74 00

Sommaire

Abréviations	4
Synthèse.....	5
1. Contexte	16
2. Demande d'actualisation.....	19
3. Objectifs et méthode	21
4. Données d'actualisation.....	26
4.1 Q ₁ : efficacité de l'occlusion de grande veine saphène	27
4.2 Q ₂ : efficacité de l'occlusion de petite veine saphène.....	53
4.3 Q ₃ : standardisation technique	60
4.4 Q ₄ : sécurité	69
4.5 Q ₅ : influence du moment de réalisation des phlébectomies.....	91
4.6 Q ₆ : indications validées à l'étranger	95
4.7 Q ₇ : données de pratiques françaises	101
4.8 Q ₈ : indications et conditions de réalisation	105
5. Conclusions	111
Annexes.....	114
Références	229
Fiche descriptive.....	236

Abréviations

CCAM	<i>Classification commune des actes médicaux</i>
CNPCV	<i>Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire</i>
CNPMV	<i>Conseil national professionnel de médecine vasculaire</i>
CS	<i>Exérèse par crossectomie et stripping (éveinage).</i>
GHS	<i>Groupe homogène de séjour</i>
GHM	<i>Groupe homogène de malades</i>
HBPM	<i>Héparine de bas poids moléculaire</i>
HTA	<i>Evaluation de technologie de santé</i>
IC 95 %	<i>Intervalle de confiance à 95 % de l'estimateur analysé</i>
LEV	<i>Procédure d'occlusion endoveineuse par laser</i>
RF	<i>Procédure d'occlusion endoveineuse par radiofréquence</i>
RBP	<i>Recommandations de bonne pratique professionnelle</i>
RCP		<i>Résumé des caractéristiques du produit</i>
RR	<i>Risque relatif</i>

Synthèse

Contexte d'évaluation

• Les varices des membres inférieurs concerneraient 20 à 35 % de la population française et impliqueraient la grande ou petite veine saphène dans 30 à 50 % des cas. Ces varices peuvent initier des symptômes¹ et des conséquences physiques variés, allant d'un préjudice esthétique à des troubles trophiques cutanés réversibles puis irréversibles². Cette variabilité de présentation clinique explique la diversité des objectifs pouvant être poursuivis lors du traitement de ces varices par des mesures conservatrices³, médicamenteuses (sclérose) ou chirurgicales. Le traitement chirurgical repose en France le plus souvent sur l'exérèse par crossectomie et *stripping*⁴ (CS), cette technique ayant été définie comme traitement de référence dans les précédentes évaluations de la HAS. Ses alternatives opératoires sont endovasculaires et correspondent à l'occlusion par radiofréquence (RF) ou par laser (LEV). Ces traitements thermiques sont réalisés sous guidage échographique et anesthésie locale dite « tumescence⁵ ». Tenant compte d'une nécessité d'encadrement, la HAS s'est prononcée en 2013 en faveur de la prise en charge par l'Assurance maladie de l'occlusion de grande veine saphène par RF, à l'issue d'une troisième évaluation ayant constaté l'échec de ses demandes réitérées de données probantes formulées à l'issue des deux précédentes évaluations. Parallèlement, la HAS a évalué le LEV en 2004 et 2008, concluant que cette technique était en développement en raison de sa standardisation incomplète et par manque de preuve de son intérêt médical. La HAS avait plus précisément observé que l'occlusion de la petite veine saphène par LEV faisait l'objet d'un manque plus marqué de données et de préoccupations d'efficacité/sécurité particulières dues à ses spécificités anatomiques⁶.

Demande d'actualisation

• Estimant que de nouvelles données ont démontré l'efficacité de l'occlusion par LEV et que des recommandations de bonne pratique et des évaluations technologiques étrangères ont validé l'intérêt du LEV, les conseils nationaux professionnels de chirurgie vasculaire (CNPCV) et de médecine vasculaire (CNPMV) ont demandé à la HAS d'actualiser l'avis qu'elle a émis en 2008.

Objectifs et méthode d'actualisation

• Cette troisième évaluation du LEV par la HAS a été structurée autour de huit questions définies lors de l'établissement de la feuille de route et visant à apprécier son efficacité/sécurité à 1-5 ans pour l'occlusion de grande ou petite veine saphène ainsi que sa standardisation technique (Q1 à Q6), sa diffusion en pratiques françaises (Q7) et ses conditions de réalisation (Q8). Le LEV a été comparé pour ce faire à l'exérèse par CS et à l'occlusion par RF, cette dernière n'étant validée que pour le traitement de grande veine saphène.

• Se conformant aux standards internationaux d'évaluation⁷, ce rapport s'est appuyé sur une recherche bibliographique systématique (2008-2016) ayant permis d'analyser 87 publications, incluant 26 études comparatives randomisées (52 publications), 15 méta-analyses, 7 évaluations technologiques (HTA), 4 recommandations de bonne pratique (RBP), 1 registre de sécurité alle-

¹ Lourdeurs, impatiences, crampes, sensation de gonflement, douleur, prurit, ...

² Troubles réversibles : *dermite ocre, eczéma* ; troubles irréversibles : *hypodermite scléreuse, atrophie blanche*.

³ Compression élastique, mesures hygiéniques.

⁴ Cette technique procède après abord cutané à l'ablation du segment variqueux en couplant une ligature-exérèse de la jonction saphène (crossectomie) à un éveinage du tronc associé (*stripping*).

⁵ Cette modalité implique l'injection dans le compartiment saphène et sous contrôle échographique de lidocaïne diluée dans un volume variable de soluté cristalloïde. Cette tumescence doit produire une analgésie, prévenir les lésions thermiques de proximité et doit limiter le volume sanguin résiduel afin d'optimiser l'efficacité de l'occlusion par laser. Les caractéristiques de cette tumescence ont notamment été analysées en 2008 par la HAS.

⁶ Notamment incurvation à la jonction saphéno-poplitée pouvant limiter l'efficacité de l'occlusion terminale.

⁷ PRISMA, Cochrane collaboration, Agree II.

mand, 1 analyse de base nationale de remboursement en Angleterre (sécurité), 2 séries prospectives françaises de cas consécutifs (sécurité) et 5 cas cliniques (sécurité).

- Les taux d'occlusion persistante (1-5 ans) et d'évènements thrombo-emboliques objectivés tous deux par échographie au cours du suivi ont été pris comme critères principaux de jugement de l'efficacité et de la sécurité du LEV. Des critères secondaires d'efficacité⁸ et de sécurité⁹ ont été également pris en compte. Sur cette base, la HAS a conduit plusieurs méta-analyses lorsqu'au moins trois séries de résultats issues d'essais randomisés étaient disponibles.
- Pour compléter cette analyse factuelle, les parties prenantes professionnelles et industrielles concernées¹⁰ ont été consultées afin d'exprimer leur opinion sur chacune des questions évaluées.

Q1 : efficacité de l'occlusion de grande veine saphène

- **Dix essais randomisés ont comparé l'occlusion de grande veine saphène par LEV (n=1 164) à l'exérèse par crossectomie-stripping (CS)**, le taux d'occlusion persistante constituant le critère principal de la quasi-totalité de ces études. Ce taux y variait de 51 à 91 %, un à six ans après LEV. Sous réserve de risques de biais le plus souvent élevés, ces essais ont démontré la supériorité pour ce critère de l'exérèse par crossectomie-stripping (RR=0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,95). Parallèlement, ces essais ont observé une amélioration significative après traitement des scores de qualité de vie (SF-36) et de gravité clinique (VCSS), ce quel que soit le traitement et sans différence entre groupes. La pertinence clinique de ces évolutions numériques n'a toutefois pas été établie. Une majorité de ces essais n'a en outre pas objectivé de différence significative entre LEV et CS concernant les délais de reprise d'activités « normales » et professionnelles, ces délais variant largement d'une étude à l'autre et entre individus.

- **Six essais randomisés ont comparé l'occlusion de grande veine saphène par LEV (n=440) à celle obtenue par RF.** Sous réserve également de risques de biais le plus souvent élevés mais aussi d'une applicabilité¹¹ et pertinence médicale limitées¹², ces essais n'ont pas mis en évidence de supériorité de taux d'occlusion de l'une de ces procédures endovasculaires (RR=1,02 ; IC 95 % : 0,96-1,09). Les améliorations de qualité de vie et de score de gravité clinique après LEV et RF ont donné lieu à des comparaisons variées, la moitié se révélant non concluantes et l'autre se prononçant en faveur d'une supériorité initiale de la procédure RF sans toutefois clarifier l'impact clinique des éventuelles différences numériques objectivées. Les comparaisons de délai de reprise d'activité « normale » ou professionnelle sont peu nombreuses (3/6 essais) et divergentes. La capacité de l'une de ces techniques endovasculaires à induire d'éventuelles reprises plus rapides d'activité n'est par conséquent pas démontrée sur la base de ces études.

- **Les parties prenantes professionnelles consultées** estiment unanimement que l'efficacité de l'occlusion de varice de grande veine saphène par LEV est démontrée. Le CNP de médecine vasculaire émet des réserves concernant le recours dans la littérature au critère « taux d'occlusion » qui ne permet pas selon lui de comparaison non biaisée du LEV à l'exérèse par CS. Ces parties prenantes n'établissent au final pas de hiérarchie d'efficacité entre le LEV et la RF pour le traitement des varices de grande veine saphène. Elles précisent au-delà qu'il convient de limiter, pour des raisons de sécurité et d'utilité médicale, l'étendue de l'occlusion de grande veine saphène par LEV au-dessus du tiers moyen de la jambe.

⁸ Taux de succès initial, évolution de la qualité de vie et délais de reprise d'activités « courantes » et professionnelles.

⁹ Fréquences estimées de tout autre effet indésirable imputé au LEV.

¹⁰ Conseils nationaux professionnels de chirurgie vasculaire (CNPCV) et de médecine vasculaire (CNPMV), Société française de phlébologie (SFP), Société française d'angéiologie (SFA) ; *Biolitec*[®], *LSO Medical*[®].

¹¹ La moitié des occlusions ont été réalisées sous anesthésie générale, cette modalité étant *a priori* minoritaire en France voire « proscrite » par le CNP de médecine vasculaire.

¹² Les sujets traités ont été suivis le plus souvent sur la première année après traitement alors que ce rapport a pour objectif principal d'établir l'efficacité sur 1-5 ans de l'occlusion par LEV (reperméabilisation progressive).

Q2 : efficacité de l'occlusion de petite veine saphène

• **Trois essais randomisés ont comparé l'occlusion de petite veine saphène par LEV (n=197) à l'exérèse par crossectomie-stripping (CS).** Ces essais suggèrent une supériorité du taux d'occlusion persistante après LEV (RR=0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,95). Cette comparaison ne peut pas être considérée comme définitive, étant associée à un risque de biais élevé notamment en raison de données manquantes pouvant modifier la significativité voire le sens de cette comparaison. L'applicabilité médicale de ces résultats est en outre insatisfaisante (suivi insuffisant¹³, chirurgie de référence sous-optimale¹⁴) et le taux d'occlusion après LEV varie dans ces quelques études entre 50 et 90 %, ne permettant pas de prévoir précisément le taux pouvant être attendu en pratique. Par ailleurs, aucune supériorité entre traitements d'évolution postopératoire de qualité de vie ou de gravité clinique n'a été observée dans ces essais. Le délai de reprise d'activité pourrait être plus court après LEV, d'autres études non biaisées devant démontrer cette possibilité.

• Les **parties prenantes professionnelles consultées** ont considéré que ces données, au-delà de leurs limites et de leur faible nombre, étaient suffisantes pour affirmer l'efficacité du LEV pour l'occlusion de varice de petite veine saphène. Ces parties prenantes estiment en outre qu'il convient d'appliquer ce traitement par LEV au-dessus du tiers inférieur de la jambe pour limiter le risque de paresthésie postopératoire.

Q3 : standardisation technique

Standardisation des procédures LEV mises en œuvre dans les essais comparatifs publiés

• Les procédures techniques d'occlusion par LEV analysées dans ce rapport sont mieux décrites et mieux standardisées que celles évaluées en 2008. Ces procédures impliquent un guidage échographique systématique et une infiltration tumescence de 250 à 500 mL d'un soluté salin isotonique couplée à de la lidocaïne adrénalinée. Elles font également le plus souvent appel à l'application d'une énergie linéaire moyenne de plus de 60 J/cm obtenue à l'aide d'une puissance de 10 à 14 W et d'un retrait continu d'une fibre nue de 810 à 980 nm. Ces essais récents satisfont ainsi à la valeur seuil de 60 J/cm reconnue de façon consensuelle comme cible thérapeutique par les professionnels consultés en 2008. Il convient de mentionner toutefois, que 25 % des procédures LEV mises en œuvre dans ces nouveaux essais comparatifs ont été réalisées sous anesthésie générale, se révélant ainsi imparfaitement représentatives des pratiques attendues en France de recours prédominant voire quasi-exclusif à une anesthésie tumescence.

• Les échecs techniques par LEV rapportés dans les nouveaux essais d'efficacité analysés sont peu fréquents (0-4 %). Ils ont été pour l'essentiel imputés à un spasme veineux.

Evaluations spécifiques de l'impact de variantes techniques du LEV

• **Sept études comparatives randomisées (n=670)** ont évalué l'impact potentiel exercé par diverses variantes techniques¹⁵. Ces essais suggèrent que certaines modalités techniques pourraient améliorer la tolérance voire l'efficacité de la procédure LEV, sans toutefois le démontrer compte tenu de leur effectif limité et des réserves qui leur sont associées. Ces observations préliminaires ne permettent pas au final de formuler sur une base strictement factuelle de nouvelles conditions techniques de réalisation de la procédure d'occlusion de varice saphène par LEV.

¹³ Ces comparaisons n'ont été réalisées en majorité qu'à court terme (six mois), un suivi sur un à cinq ans étant attendu.

¹⁴ Ces comparaisons n'ont associé un *stripping* à la crossectomie que dans un ¼ des cas, ne lui permettant pas d'exprimer une efficacité similaire à celle attendue en pratiques françaises où cette association est quasi-systématique.

¹⁵ Fibre radiale ou avec tulipe vs fibre nue ; longueur d'onde de 1 470 nm vs 940/980 nm ; puissances de 12 à 25 W ; soluté à +4°C vs soluté à température ambiante.

Q4 : sécurité

Profil de sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par laser

• Le **profil de sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par LEV** a été établi dans ce rapport en complétant les données de 2008 et réunissant ainsi près de 5 600 traitements colligés par 50 études¹⁶. Cette analyse a été complétée par les observations d'un registre de sécurité allemand¹⁷ et par celles d'une revue systématique pour partie redondante ayant regroupé près de 12 000 traitements issus pour l'essentiel de séries de cas. Ce volume important de données ne doit pas occulter la confiance modérée à accorder aux fréquences observées d'événements indésirables qui n'y sont décrites qu'au titre de critères secondaires, qui y varient largement et sont associés à des risques élevés de biais. Sous ces réserves et reflétant pour l'essentiel le traitement de varices sans trouble trophique réalisé auprès de sujets de 40 à 60 ans, les observations identifiées ne font ainsi état d'aucun décès¹⁸ ni séquelles imputés au LEV. Elles associent l'occlusion de grande veine saphène par LEV à des effets indésirables pouvant être :

- ▶ très fréquents ($\geq 10\%$) : ecchymose, douleur postopératoire ;
- ▶ fréquents ($\leq 10\%$) : pigmentation cutanée, hématome, paresthésie, thrombophlébite superficielle, brûlure cutanée, œdème postopératoire du membre traité ;
- ▶ peu fréquents ($\leq 1\%$) : thrombose veineuse profonde et phlébite superficielle avec extension profonde¹⁹, infection du site opératoire, traumatisme vasculo-nerveux peropératoire ;
- ▶ rares ($\leq 1\%$) : embolie pulmonaire.

Parmi ces effets indésirables, les paresthésies constituent les seuls effets indésirables décrits au-delà de six mois. Ces paresthésies pourraient concerner jusqu'à 1 % des sujets traités. La douleur postopératoire est décrite comme modérée²⁰ et s'estomperait sur la première semaine après occlusion. Certains événements, présentés parfois comme « graves », ont été associés sous forme de cas isolés à l'occlusion de grande veine saphène par LEV. Sont ainsi notamment rapportés la survenue de fistules artério-veineuses, d'une fuite lymphatique, d'une hémorragie digestive lors de traitement postopératoire par héparine de bas poids moléculaire ou encore la survenue de migrations vasculaires d'une extrémité rompue de fibre LEV.

• La **comparaison de la sécurité du LEV à celle de l'exérèse par CS** constitue l'un des objectifs secondaires de dix essais randomisés analysés²¹ dans ce rapport. Ces comparaisons sont associées à trois limites principales : les faibles effectifs inclus dans chaque essai sont tout d'abord insuffisants pour produire des comparaisons précises de sécurité²² ; ces comparaisons sont par ailleurs associées à des risques élevés de biais²³ ; la significativité de certaines comparaisons réalisées dans ce rapport par méta-analyses est enfin incertaine, cette significativité dépendant à chaque fois d'une étude marginale. Sous ces diverses réserves, les observations publiées suggèrent un risque accru de « pigmentation cutanée » après LEV²⁴ et un risque augmenté d'infection du

¹⁶ Vingt-quatre séries de cas, pour moitié rétrospectives ; onze et six études comparatives randomisées, LEV vs CS et LEV vs RF ; quatre études comparatives non randomisées ; cinq cas cliniques (les études analysées par la HAS en 2008 sont incluses).

¹⁷ 939 occlusions par LEV recensées concernant pour partie la grande veine saphène (effectif précis non rapporté).

¹⁸ Selon le PMSI, la létalité observée en France en 2015 dans tous les établissements au sein de l'activité recensée sous la racine de GHM « 05C17 » (*ligature de veines et éveinages*) est d'environ 0,89/10 000 (10/112 630).

¹⁹ « EHIT » : *endovenous heat-induced thrombosis*.

²⁰ Scores moyens observés sur la première semaine : 1/10 à 5/10 ; mesure par échelle visuelle analogique.

²¹ 299 à 1 143 traitements par LEV impliqués par comparaison directe à l'exérèse par crossectomie-*stripping*.

²² Les effectifs des essais comparatifs publiés ne permettent pas d'exclure, même en l'absence d'observation, la survenue d'un événement indésirable pouvant concerner en pratique jusqu'à 1,5 % des sujets traités par LEV (loi de Poisson).

²³ Les fréquences d'effets indésirables ont été estimées sans insu et sans indépendance, sans hypothèse d'essai, avec parfois des proportions de données manquantes faibles mais suffisantes pour inverser le sens des observations publiées ; la méthode de prise en compte des traitements bilatéraux n'est en outre pas explicitée.

²⁴ Pigmentation cutanée, RR, IC 95 % : 1,08-2,63 ; fréquence brute observée après LEV, 1,5-31 %.

site opératoire²⁵ et de paresthésie²⁶ après CS. Les autres comparaisons réalisées sont non concluantes²⁷ et les comparaisons publiées de douleur postopératoire ne démontrent pas la moindre douleur après occlusion par LEV²⁸.

- La **comparaison de la sécurité du LEV à celle de l'occlusion par radiofréquence (RF)** constitue l'un des objectifs secondaires de six essais randomisés analysés dans ce rapport²⁹. Ces comparaisons sont soumises aux mêmes limites que celles décrites ci-dessus. Ces essais suggèrent ainsi la survenue d'une douleur plus importante et d'ecchymoses plus fréquentes après occlusion par LEV sur la première voire les deux premières semaines après traitement. Les autres comparaisons n'ont pas mis en évidence de supériorité significative d'un profil de sécurité de l'une de ces techniques d'occlusion thermique³⁰.

- Les **parties prenantes professionnelles** jugent que ces données sont suffisantes pour établir le profil de sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par LEV et sont plus nombreuses que celles réunies en 2013 pour évaluer la RF. Ils jugent ce profil de sécurité du LEV « excellent » et superposable à celui de l'exérèse par CS et à celui de la RF. Les effets indésirables qualifiés de « sérieux » correspondent aux thromboses veineuses profondes qui sont jugées peu fréquentes à rares. Les professionnels ont en outre souhaité souligner que ce profil de sécurité de l'occlusion de varice saphène par LEV tenait au respect des conditions de réalisation établies pour cet acte.

Profil de sécurité de l'occlusion de petite veine saphène par laser

- Le **profil de sécurité de l'occlusion de petite veine saphène par LEV** a été établi dans ce rapport en complétant les données de 2008 et réunissant ainsi environ 900 traitements colligés par dix études et provenant pour les $\frac{3}{4}$ de séries de cas³¹. Cette analyse a été complétée par les observations d'un registre de sécurité allemand et par celles d'une revue systématique récente pour partie redondante ayant regroupé 2 950 traitements issus pour l'essentiel de séries de cas. Ce profil de sécurité se révèle plus incertain³² que celui associé à l'occlusion de grande veine saphène, en raison notamment de l'imprécision et de la variabilité plus grande des estimations publiées qui s'appuient sur un volume plus limité de traitements. Sous ces réserves, ces observations ne font également état d'aucun décès ni séquelle imputés à la procédure LEV. Elles associent l'occlusion de petite veine saphène par LEV à des effets indésirables pouvant être :

- ▶ très fréquents (≥ 10 %) : ecchymose, douleur postopératoire ;
- ▶ fréquents (≤ 10 %) : pigmentation cutanée, paresthésie, thrombophlébite superficielle avec ou sans extension veineuse profonde³³ ;
- ▶ peu fréquents (≤ 1 %) : traumatisme vasculo-nerveux peropératoire.

Aucune embolie pulmonaire n'a été rapportée et les paresthésies persistantes pourraient concerner jusqu'à 4 % des sujets traités à un an. La douleur postopératoire semble présenter un profil proche de celle associée à l'occlusion de grande veine saphène.

²⁵ Infection du site opératoire, RR, IC 95 % : 0,10-0,76 ; fréquence brute observée après LEV, 0-1,5 %.

²⁶ Paresthésie, RR, IC 95 % : 0,49-0,96 ; fréquence brute après LEV, 1-13 %.

²⁷ Thrombophlébite superficielle, thrombose veineuse profonde, ecchymoses.

²⁸ Quatre essais n'observent pas de différence significative entre LEV et CS, deux essais observent une douleur significativement supérieure après LEV et les deux derniers essais observent une douleur plus importante après CS.

²⁹ 41 à 355 traitements par LEV impliqués par comparaison directe à l'occlusion par RF.

³⁰ Comparaisons ayant pu être menées : thrombose veineuse profonde, thrombophlébite superficielle, paresthésie.

³¹ 891 traitements colligés provenant de cinq séries de cas (n=662), de deux études comparatives randomisées, LEV vs CS (n=169), d'une étude comparative randomisée technique (n=60) ; deux cas cliniques (études analysées en 2008 incluses).

³² La fréquence de certaines complications ne peut pas être précisée comme la survenue d'hématome, de brûlure cutanée, d'œdème postopératoire du membre traité, d'infection du site opératoire ou encore d'embolie pulmonaire.

³³ Les thromboses veineuses profondes ont impliqué dans chaque publication de 0 à 5,7 % des traitements par LEV.

- Les comparaisons réalisées **à l'exérèse par CS** se révèlent imprécises³⁴ et insuffisamment nombreuses pour autoriser toute conclusion factuelle définitive. Les comparaisons de douleur postopératoires sont notamment contradictoires et ne démontrent pas la moindre douleur après LEV.
- Un jugement favorable et similaire à celui intéressant l'occlusion de grande veine saphène est porté par les **parties prenantes professionnelles consultées** sur la sécurité de l'occlusion de petite veine saphène par LEV. Le CNP de chirurgie vasculaire souligne néanmoins que les thromboses veineuses profondes et les paresthésies pourraient être plus fréquentes dans cette indication sans que ce signal ne ressorte de la littérature disponible.

Q5 : influence du moment de réalisation des phlébectomies

- L'identification du moment optimal de réalisation d'éventuelles phlébectomies des collatérales variqueuses de la grande ou petite veine saphène fait l'objet de **deux courants de pensée dans la littérature et au sein des parties prenantes professionnelles consultées** : certains, comme le CNP de chirurgie vasculaire voire la Société française d'angéiologie, privilégient leur réalisation concomitante à l'occlusion par LEV pour proposer un traitement en un seul temps³⁵ et pour rechercher une meilleure évolution postopératoire initiale ; d'autres, comme le CNP de médecine vasculaire et la Société française de phlébologie, privilégient la réalisation différée d'éventuelles phlébectomies, arguant que ce caractère différé est fréquent voire majoritaire en pratique³⁶ et soulignant plusieurs inconvénients associés à leur réalisation concomitante³⁷.
- Un **seul essai comparatif randomisé** s'est intéressé à cette question en date de cette actualisation. Cet essai, lié à des limites principales³⁸, ne permet pas de certifier s'il existe, sur le plan clinique et lors d'occlusion de grande veine saphène par LEV, un moment optimal de réalisation des phlébectomies des collatérales variqueuses. L'impact financier et organisationnel d'une réalisation immédiate ou différée de ces phlébectomies n'y est par ailleurs pas abordé.

Q6 : indications reconnues à l'étranger

- **Quatre recommandations de bonne pratique professionnelle (RBP)**, étrangères et essentiellement nord-américaines, ont été publiées depuis la précédente évaluation HAS de 2008. Ces RBP estiment, après avoir souligné les limites des essais comparatifs publiés, que les occlusions de varices saphènes symptomatiques par LEV ou RF sont préférables à leur exérèse par CS. Elles justifient inconstamment leurs recommandations en invoquant une « convalescence », une « douleur » ou encore une « morbidité » moindres après ces techniques endovasculaires, c'est-à-dire des critères le plus souvent secondaires des essais publiés. La seule RBP européenne, émise par la *European Society for Vascular Surgery*, se distingue pour partie en plaçant l'occlusion de petite veine saphène par LEV au même rang que sa possible exérèse par CS.

³⁴ Deux essais comparatifs randomisés, 169 traitements de petite veine saphène par LEV recensés.

³⁵ Satisfaction pressentie comme accrue des patients lors de traitement en un temps unique.

³⁶ Le CNPMV indique que seulement 15 % des occlusions par LEV colligées dans un registre de la Société française de médecine vasculaire étaient associées à des phlébectomies concomitantes ; en 2015, les données du PSMI indiquent que 56 % des actes recensés d'occlusion par RF étaient associés à des phlébectomies concomitantes.

³⁷ Allongement de la durée de procédure LEV ; recours nécessaire à une mode d'anesthésie générale ou régionale complémentaire à l'infiltration tumescence (la coopération vigilante du patient est présentée par le CNPMV comme une condition principale de la sécurité de la procédure LEV) ; possible traitement par excès de collatérales qui auraient pu régresser spontanément après simple occlusion du tronc saphène principal.

³⁸ Effectif très limité de sujet (n=49) compromettant la représentativité des observations ; essai associé à des risques élevés de biais par absence d'insu et données manquantes ; mise en œuvre précoces à six semaines des phlébectomies secondaires pour des raisons esthétiques et non médicales.

• **Sept évaluations de technologie de santé (HTA)** ont été publiées depuis 2008 par des agences étrangères³⁹. Soulignant les limites des essais de supériorité publiés, le plus souvent non concluants, ces évaluations antérieures ont estimé au final que l'efficacité/sécurité de l'occlusion par LEV était « équivalente » ou « non inférieure » à celle de l'exérèse par CS, rendant alors un avis favorable la concernant soit sans hiérarchie explicite jugeant parfois cette hiérarchie non établie à l'image du *KCE*⁴⁰, soit en plaçant les traitements endovasculaires en première intention à l'image du *NICE*⁴¹. La nécessité de poursuivre l'acquisition de données notamment médico-économiques est fréquemment soulignée par des agences comme le *KCE*, le *NICE*, la *CADTH*⁴² ou encore l'*AHRQ*⁴³. De son côté, le *NICE* n'a pas émis de recommandations explicites concernant l'occlusion de petite veine saphène par LEV, indiquant de façon narrative dans son argumentaire que les résultats des traitements de la grande veine saphène devraient être applicables à ceux de la petite veine saphène.

Q7 : données de pratiques françaises

• Les **traitements chirurgicaux des varices saphènes** ont représenté en 2015 près de 105 000 actes colligés dans le **PMSI**. Environ 90 % de cette activité correspondait à des exérèses par crossectomie-*stripping* (n=91 527), le reste impliquait un traitement endovasculaire par RF (n=10 591) ou moins fréquemment par LEV (n=2 734). Ce volume d'occlusions par LEV est sous-estimé par rapport à son volume réel, l'activité décrite dans le PMSI étant liée à un code CCAM en lui-même non valorisé mais rendu classant opératoire vers un GHM (puis un GHS) depuis mars 2014. Environ 75 % de tous ces traitements chirurgicaux ont impliqué la grande veine saphène, 15 % la grande et petite saphènes et 10 % uniquement la petite saphène. Cette activité, liée globalement à une létalité de 0,1 ‰, a été associée à un « *GHM en J ou T* » dans 85 % des cas, les sujets traités ayant 53 ans en moyenne et 90 % de ces traitements visant des varices sans inflammation ni ulcère. Il convient par ailleurs d'indiquer que le volume annuel global de traitements opératoires des varices saphènes, c'est-à-dire incluant chirurgie d'exérèse et endovasculaire, a diminué de 14 % depuis 2008. Une partie des parties prenantes consultées attribue cette baisse à l'essor survenu en parallèle de la sclérose par mousse.

• Les **parties prenantes professionnelles consultées** ont complété ces données en indiquant que l'occlusion par LEV était pratiquée en France par une centaine de centres impliquant en majorité⁴⁴ des médecins vasculaires mais aussi des chirurgiens vasculaires. Ces centres seraient le plus souvent équipés de générateurs de 1 470 nm et de fibres radiales, ces dispositifs émanant de deux sociétés dominant le marché français⁴⁵. Ces parties prenantes ont estimé à partir des ventes de fibre LEV que le volume réel d'occlusions par LEV serait plus élevé que celui décrit par le PMSI. Il correspondrait ainsi en pratique de juillet 2015 à juillet 2016 à un volume de près de 9 000 occlusions⁴⁶, 90 % concernant la grande veine saphène, les 10 % restants la petite saphène. La grande majorité de ces procédures auraient été réalisées sous anesthésie tumescence seule.

³⁹ *Medical Services Advisory Committee (MSAC, Australie, 2008)* ; *College Voor Zorgverzekeringen (CVS, Pays-Bas, 2010)* ; *Ludwig Boltzmann Institute (LBI, Autriche, 2011)* ; Centre fédéral d'expertise des soins de santé (*KCE, Belgique, 2011*) ; *National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK, 2013)* ; *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canada, 2014)* ; *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA, 2016)*.

⁴⁰ Centre fédéral d'expertise des soins de santé (*KCE, Belgique*).

⁴¹ *National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK)*.

⁴² *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canada)*.

⁴³ *Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA)*.

⁴⁴ 90/10, proportion médecins/chirurgiens vasculaires selon le CNPMV.

⁴⁵ *Biolitec®*, *LSO®*.

⁴⁶ La différence observée entre le volume d'actes de LEV estimé par les professionnels et celui indiqué par le PMSI s'explique par l'absence de valorisation du code descriptif CCAM du LEV en date de ce rapport ; un codage incomplet est vraisemblable et contraint le PMSI à une sous-estimation du volume réel d'occlusions par LEV.

Q8 : indications et conditions de réalisation

• Les conditions de réalisation de l'occlusion de varice saphène par LEV ont été définies en 2008 par la HAS en accord avec les professionnels consultés. Les parties prenantes professionnelles consultées lors de cette actualisation ont insisté sur l'importance de certaines conditions de réalisation. Ces conditions clés sont rappelées parmi celles résumées ci-dessous :

- **conditions liées au patient** : l'occlusion par LEV peut être envisagée chez un sujet présentant une varice de grande ou petite veine saphène avec expression clinique et associée à un reflux préalablement identifié par écho-Doppler ; ce traitement est contre-indiqué en présence de thrombose veineuse superficielle en phase aiguë ou de thrombose veineuse profonde documentée et de moins de trois mois ; grossesse et post-partum constituent des contre-indications temporaires et relatives ; la concomitance d'une artériopathie oblitérante ou d'un lymphœdème du membre inférieur modifie le bénéfice/risque du traitement et nécessite une prise en compte approfondie des gravités respectives de l'insuffisance veineuse et des comorbidités objectivées ; plus de 5 mm doivent séparer la veine saphène à traiter de la peau ou de l'artère fémorale ; une tortuosité excessive ou un diamètre de varice saphène de plus de 12 à 14 mm peut compromettre la faisabilité technique de la procédure LEV ;
- **conditions techniques** : l'occlusion par LEV est réalisée sous guidage échographique et anesthésie tumescence ; cette tumescence, réalisée de préférence avec une pompe, doit créer dans le compartiment saphène un manchon périveineux de 1 à 2 cm, nécessitant pour ce faire un volume moyen de 250 à 500 mL de soluté salé isotonique incluant de la lidocaïne en respect des conditions prévues au RCP de ce principe actif ; la coopération vigilante du patient, signalant toute perception douloureuse pendant traitement, permettrait de limiter le risque de lésions neurologiques thermo-induites ; de ce fait, l'association d'autres modalités anesthésiques à l'infiltration tumescence dans des cas particuliers décrits comme exceptionnels par certains professionnels doit tenir compte de ces enjeux de sécurité et nécessite par la même d'adapter les modalités de surveillance peropératoire aux conditions réglementaires en vigueur s'y référant ; le recours à des générateurs de 1 470 nm et à des fibres radiales semble à privilégier, leur utilisation devant se conformer aux conditions techniques prévues par les industriels concernés ; l'énergie linéaire appliquée est adaptée au diamètre du segment traité, impliquant de façon consensuelle un minimum de 60 J/cm et étant proche, selon les professionnels consultés, d'une moyenne optimale de 80 à 95 J/cm ;
- **conditions liées au soignant** : le traitement des varices saphènes par LEV nécessite des connaissances théoriques spécifiques et dans des domaines variés décrits dans ce rapport ; les parties prenantes professionnelles consultées ont rappelé que l'activité d'occlusion de varice saphène par LEV nécessitait également une formation pratique préalable dont les caractéristiques ont aussi été décrites dans ce rapport et dans celui publié en 2008 ; les formations nécessaires ont été mises en place par les organismes professionnels concernés en formation initiale des chirurgiens et médecins vasculaires mais également au travers de la formation continue ;
- **conditions liées au centre** : l'occlusion par LEV doit être réalisée, comme pour la RF, en secteur opératoire avec des conditions de stérilité identiques à celles respectées lors d'exérèse par crossectomie-*stripping*.

• Les suites postopératoires immédiates impliquent : une reprise de la marche la plus précoce possible, guidée par la tolérance du patient ; une compression immédiate et systématique d'une durée variant le plus souvent entre une et deux semaines ; une prescription antalgique ou anti-inflammatoire non systématique adaptée individuellement à l'intensité des symptômes postopératoires ; une thromboprophylaxie pour laquelle il n'a pas été identifié de consensus professionnel si ce n'est pour les sujets dits « à risque » pour qui un tel traitement sera mis en œuvre ; un examen échographique conseillé dans les dix premiers jours devant s'assurer de l'efficacité immédiate de l'occlusion et de l'absence de phénomène thrombotique.

Conclusions

Cette actualisation effectue cinq constats principaux, à savoir :

1. la **publication** depuis la dernière évaluation de 2008 de **nombreux essais randomisés** avec notamment 17 essais d'efficacité suivant sur un à six ans près de 1 600 traitements par laser ; profitant d'un recul bibliographique plus important, ces données se révèlent plus nombreuses et obtenues à plus long terme que celles analysées par la HAS en 2013 lors de son actualisation consacrée à la radiofréquence (sept essais, n=354, suivi sur la première année pour l'essentiel) ;
2. l'existence par rapport à 2008 d'une **meilleure standardisation technique** des procédures laser décrites dans les essais comparatifs analysés et dans les pratiques françaises ;
3. la publication à l'étranger de **11 recommandations de bonne pratique et évaluations de technologie de santé (HTA)** soulignant les limites des essais publiés tout en concluant en faveur de l'intérêt de l'occlusion de varice saphène par laser ; certaines HTA ont placé les occlusions par laser et radiofréquence au rang de traitement de première intention, d'autres n'ont pas opéré de hiérarchisation ; ces HTA ont souligné la nécessité de poursuivre l'acquisition de données notamment médico-économiques ;
4. un **consensus des parties prenantes professionnelles** consultées lors de cette actualisation pour considérer la balance bénéfiques/risques des occlusions de varices saphènes par laser comme favorable et pour décrire cette pratique comme étant encadrée en France par des protocoles techniques similaires ; ces parties prenantes recommandent au final de recourir en première intention à cette procédure laser ou à celle par radiofréquence pour traiter sous anesthésie tumescence et échoguidage les varices de grande veine saphène dans leur portion située au-dessus du tiers moyen de la jambe et les varices de petite veine saphène dans leur portion située au-dessus du tiers inférieur de la jambe ;
5. le **financement par la collectivité de l'activité d'occlusion par laser** réalisée en établissements de santé lors d'hospitalisation en premier lieu ambulatoire ; ce financement est assuré au moyen de GHS communs aux autres options opératoires ; l'acte d'occlusion par laser a été en effet associé à un code CCAM rendu classant opératoire depuis mars 2014 mais demeurant non valorisé en lui-même ; l'enjeu de cette actualisation porte donc sur une extension du financement de cette activité déjà prise en charge pour partie par la collectivité.

Pour compléter le premier de ces constats, les essais comparatifs analysés dans cette actualisation rapportent, en termes de **taux d'occlusion persistante**, la supériorité après un à six ans de l'exérèse par crossectomie-*stripping* pour le traitement de grande veine saphène et suggèrent celle du laser à un an pour l'occlusion de petite veine saphène. Ces résultats, impliquant le critère principal d'efficacité de ce rapport, motivent trois commentaires :

- leur sens diffère de celui rapporté par les HTA émises antérieurement à l'étranger qui avaient fait état le plus souvent d'une absence de supériorité entre traitements ; la prise en compte dans cette actualisation de données récentes associées à un suivi plus important suffit vraisemblablement à expliquer cette évolution de sens des observations publiées ;
- l'existence et l'amplitude des différences de taux d'occlusion entre traitements sont pour partie incertaines en raison des risques de biais le plus souvent élevés auxquels ces différences sont associées mais aussi en raison de l'imprécision des risques relatifs s'y rapportant ;
- le critère « taux d'occlusion persistante », pris le plus souvent comme critère principal dans les essais publiés, est un critère physiopathologique qui a pour atout de répondre aux divers contextes cliniques de varices saphènes rencontrés mais qui ne permet pas d'apprécier explicitement les conséquences médicales des reperméabilisations sous-jacentes, notamment en termes de (re)traitements éventuellement nécessaires.

Parallèlement et toujours **en termes d'efficacité**, les essais publiés montrent que les traitements de varices saphènes par crossectomie-*stripping*, laser ou radiofréquence améliorent la qualité de vie après intervention et les scores de gravité clinique, sans démontrer sur ces critères la supériorité

té de l'un de ces traitements. L'aptitude de l'une de ces techniques à raccourcir les délais de reprise « d'activités » n'est également pas démontrée en date de cette actualisation. Il convient de rappeler qu'un moindre arrêt de travail après traitement endovasculaire est fréquemment invoqué comme devant permettre de compenser en pratique le surcoût initial d'un traitement endovasculaire par comparaison à une exérèse par crossectomie-*stripping*.

Le **profil de sécurité des occlusions de grandes et petites veines saphènes** a pu être actualisé dans ce rapport à partir de données nombreuses mais en parties incertaines et imprécises en raison notamment des risques élevés de biais auxquels elles sont liées. Au final et sous ces réserves, aucun signal alarmant n'émane de ces observations et la supériorité de l'un des traitements opératoires des varices saphènes concernant la sécurité et tolérance postopératoire n'apparaît pas démontrée. En pratique, la maîtrise des effets indésirables pouvant survenir après occlusion par LEV tient selon les parties prenantes professionnelles consultées au respect des nombreuses conditions de réalisation qui ont été associées à cet acte dans ce rapport.

Il n'a été identifié ni consensus professionnel, ni fait établissant, lors de LEV, la supériorité du recours à des **phlébectomies** systématiquement concomitantes ou au contraire différées.

- Constatant qu'une partie des incertitudes objectivées en 2008 ont été levées, que l'activité d'occlusion de varices saphènes par laser est désormais pour partie prise en charge par la collectivité et que cette technique se diffuse sans pouvoir être précisément suivie, la HAS estime qu'il convient d'en assurer la traçabilité complète et l'encadrement pour en garantir un niveau optimal d'efficacité/sécurité. La HAS considère à ce titre que la prise en charge par l'Assurance maladie de l'acte d'occlusion par laser est opportune pour le traitement de varices avec incontinence et expression clinique intéressant la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe ou la petite veine saphène au-dessus du tiers inférieur de la jambe. Ces traitements doivent suivre les nombreuses conditions de réalisations établies avec les professionnels consultés dans ce rapport et dans celui de 2008, notamment leur réalisation en secteur opératoire.
- La HAS recommande, comme elle l'a effectué pour la radiofréquence en 2013, que la prise en charge des occlusions par LEV soit accompagnée d'un suivi par une analyse précise de la consommation de soins des patients dans les années qui suivent leur traitement par laser, ce suivi devant s'intéresser notamment au recours à des traitements ultérieurs de la maladie variqueuse, quels qu'ils soient. Pour ce faire et à ce stade de connaissance, il apparaît pertinent de poursuivre la logique actuelle de la CCAM qui permet de suivre les pratiques en disposant de libellés distinguant la technique endovasculaire utilisée (LEV ou radiofréquence), la cible anatomique (grande ou petite veine saphène) et la réalisation ou non de phlébectomies concomitantes.
- La HAS considère que les données disponibles en date de cette actualisation ne permettent pas de hiérarchiser les occlusions par laser et radiofréquence entre elles, ni de les privilégier en première intention par rapport aux exérèses par crossectomie-*stripping* qui pourraient réduire la fréquence des reperméabilisations postopératoires à échéance de cinq ans et demeurent la modalité opératoire la plus fréquemment mise en œuvre en France. En pratique, le choix d'une modalité thérapeutique relèvera d'une décision médicale partagée impliquant une présentation aux patients des atouts, limites et incertitudes associées à chacune des modalités possibles de traitement. A termes, une hiérarchie de ces traitements pourrait être établie notamment à l'issue des analyses de consommation de soins menées par l'Assurance maladie si ces analyses venaient à démontrer en pratiques françaises un intérêt médico-économique particulier de l'une de ces options thérapeutiques.

- Il convient enfin de souligner que la question du secteur de réalisation des traitements endovasculaires de varices saphènes est soulevée de manière récurrente par les parties prenantes professionnelles consultées par la HAS au cours de ses différentes évaluations. Cette question réglementaire aux conséquences sécuritaires et organisationnelles de premier ordre ne peut être traitée dans un dossier spécifique comme celui-ci mais nécessite un positionnement général des tutelles et des représentations des établissements de santé et des professionnels concernés.

1. Contexte



Présentation clinique des varices saphènes	p 16
Principes généraux de prise en charge	p 16
Traitements chirurgicaux	p 17
Description technique de l'occlusion par laser	p 18

1.1 Présentation clinique des varices saphènes

Les varices⁴⁷ des membres inférieurs concerneraient 20 à 35 % de la population française et impliqueraient la grande ou petite veine saphène⁴⁸ dans 30 à 50 % des cas (1). Si ces varices sont le plus souvent à l'origine d'un préjudice esthétique, elles peuvent également induire chez certains sujets des symptômes divers et non spécifiques⁴⁹. Minoritairement, elles évolueront en initiant des complications chroniques de gravité variable parmi lesquelles figurent les troubles trophiques cutanés⁵⁰ réversibles puis irréversibles, allant ainsi de la dermite ocre à l'ulcère veineux⁵¹. De rares complications aiguës sont également décrites au premier rang desquelles figurent les thromboses veineuses superficielles. Les varices saphènes peuvent être ainsi responsables d'une diminution de la qualité de vie, en particulier lorsqu'elles sont à l'origine d'une insuffisance veineuse chronique. En pratique, les varices saphènes motivent fréquemment un recours aux soins.

1.2 Principes généraux de prise en charge des varices saphènes

L'hétérogénéité de présentation clinique des varices saphènes rappelée ci-dessus explique la diversité des objectifs possibles de leur traitement. Ce traitement peut en effet répondre pour tout ou partie à des préoccupations esthétiques. Il peut également avoir pour objectif d'éliminer le reflux à l'origine de l'insuffisance veineuse (finalité physiopathologique) ou encore avoir pour but de limiter les symptômes et les troubles trophiques associés (finalité clinique). Ce traitement pourrait enfin prévenir le développement de complications chroniques et aiguës. Les sujets présentant des varices saphènes constituent ainsi à l'évidence un groupe hétérogène : leur traitement mettra en jeu en pratique des balances bénéfiques/risques variées.

Ce traitement des varices saphènes se décline en deux approches globales consistant pour l'une en une prise en charge « conservatrice » (compression élastique, mesures hygiéniques) et consistant pour l'autre en une sclérose, exérèse ou occlusion des segments variqueux.

Les professionnels consultés en 2008 par la HAS ont souligné leur difficulté à identifier la modalité initiale de prise en charge la plus adéquate, précisant en outre qu'il ne leur était pas possible de formaliser l'ensemble des critères de décision thérapeutique devant être pris en compte (1). Ils considéraient toutefois unanimement que l'identification d'un reflux saphène par écho-Doppler constituait un pré-requis à tout traitement. Les autres critères décisionnels principaux impliquaient selon eux l'existence de troubles trophiques, l'observation d'un reflux étendu chez un sujet « jeune » ou encore une mauvaise observance au traitement conservateur. En date de cette actualisation, aucune recommandation de bonne pratique française n'est venue préciser ces critères.

⁴⁷ Varice : dilatation-élongation permanente > 4 mm d'une veine sous cutanée (1).

⁴⁸ La grande veine saphène (GVS) est constituée d'un tronc recevant diverses collatérales s'abouchant au réseau veineux profond par une crosse appelée jonction saphéno-fémorale ; celle-ci est délimitée par une valve terminale dite ostiale et par une valve préterminale. Le tronc de la petite veine saphène (PVS) s'abouche également au réseau veineux profond par une jonction saphéno-poplitée qui a pour particularité de présenter de fréquentes variations anatomiques.

⁴⁹ Lourdeur, douleur, crampes, ...

⁵⁰ 10-15 % des sujets porteurs de varices pourraient être concernés (1).

⁵¹ Prévalence estimée en population générale : 0,045-0,63 % (1).

1.3 Traitements chirurgicaux des varices saphènes

1.3.1 Traitement de référence : l'exérèse par crossectomie-*stripping*

L'exérèse par crossectomie-*stripping* a été considérée comme traitement chirurgical de référence par une évaluation conduite en 1997 par l'ANAES, ce statut ayant été confirmé en 2004 puis 2008 (1-3). Sur le plan opératoire, cette technique procède après abord cutanée à l'ablation du segment variqueux en couplant une ligature-exérèse de la jonction saphène (crossectomie) à un éveinage du tronc associé (*stripping*). Des phlébectomies des collatérales variqueuses accompagnent fréquemment cette procédure.

1.3.2 Alternatives endovasculaires

Parmi les alternatives au traitement de référence figurent les procédures endovasculaires qui réalisent une occlusion percutanée des varices saphènes grâce à une application endoluminale d'une forme d'énergie convertie en chaleur, cette énergie provenant d'un générateur radiofréquence (RF) ou laser (LEV). A la différence de la technique de crossectomie-*stripping*, les traitements endovasculaires ne procèdent à aucune exérèse anatomique et n'occluent pas la valve terminale du tronc saphène traité. L'énergie RF ou LEV n'est en effet appliquée qu'à quelques centimètres de cette valve afin de prévenir la formation d'un thrombus veineux profond.

En 2004, lors de leur première évaluation par l'ANAES, les procédures LEV et RF ont été qualifiées de techniques en recherche clinique (3). Il n'était en effet pas démontré après un suivi à cinq ans que leur efficacité était au moins équivalente à celle de la chirurgie d'exérèse, cette exigence générale de suivi ayant été formulée dès 1997 par les professionnels consultés.

La HAS a actualisé cette première évaluation en 2008 (1, 4). Elle a alors constaté que le LEV n'était pas standardisé et que son efficacité/sécurité demeurait insuffisamment évaluée. Cette actualisation a plus précisément observé que l'occlusion de la petite veine saphène par LEV souffrait d'un manque plus marqué de données et faisait l'objet non seulement de préoccupations sécuritaires, du fait de son positionnement superficiel, mais aussi de préoccupations d'efficacité en raison de son incurvation particulière au niveau de la jonction saphéno-poplitée. La HAS a alors proposé de maintenir le LEV en recherche clinique. Parallèlement, cette actualisation de la HAS a observé que la procédure RF était standardisée et faisait l'objet de résultats d'efficacité favorables mais insuffisants. La HAS a alors proposé d'inscrire provisoirement la RF à la CCAM dans la seule indication d'occlusion de grande veine saphène en portion crurale et sous condition d'étude spécifique de son efficacité/sécurité à cinq ans.

En 2013, à défaut de protocole d'étude valide et de toute inscription provisoire, la HAS s'est auto-saisie pour actualiser son avis concernant la procédure RF (5). Cette réévaluation n'a pas permis de lever les incertitudes préalablement objectivées, la HAS ayant observé que ces insuffisances étaient également relevées par plusieurs agences étrangères s'étant prononcées au final en faveur de la prise en charge par la collectivité de la RF. Tenant compte, à l'issue de cette seconde actualisation, de l'échec de ses demandes réitérées d'obtention de données probantes *via* des études de recherche clinique et tenant compte de la nécessité d'encadrer cette pratique, la HAS s'est prononcée en faveur d'une prise en charge par l'Assurance maladie de la procédure d'occlusion de grande veine saphène par RF réalisée en secteur opératoire. Soulignant l'incertitude associée à cet avis, la HAS a recommandé à l'Assurance maladie de mettre en œuvre un suivi précis de la consommation de soins des patients traités par cette technique. L'Assurance maladie a ainsi créé⁵², fin 2014, deux libellés CCAM permettant de coder et valoriser l'activité de RF en France en distinguant la mise en œuvre concomitante (EJSF032) ou non (EJSF008) de phlébectomies et de ligatures de veines perforantes.

⁵² Décision UNCAM du 9 septembre 2014 publiée au journal officiel du 18 novembre 2014.

1.4 Description technique de l'occlusion de varice saphène par laser

Un marquage à partir d'un examen écho-Doppler effectué dans les 24 heures précédant la procédure LEV permet d'apprécier l'anatomie et la forme de la jonction saphène ainsi que le diamètre, la tortuosité et la superficialité du tronc variqueux à traiter (1). Cet examen recherche également une proximité atypique avec les réseaux veineux profond ou artériel et permet d'identifier le site optimal d'abord du tronc saphène.

La varice saphène à traiter fait l'objet d'un cathétérisme⁵³ au point le plus bas du reflux tronculaire préalablement identifié par écho-Doppler. La fibre laser, qui est un dispositif stérile à usage unique, est alors introduite dans sa gaine à proximité de la jonction saphène, puis avancée hors de sa gaine pour être précisément placée sous contrôle échographique à environ 2 cm de cette jonction.

La procédure LEV serait le plus souvent réalisée sous une modalité particulière d'anesthésie locale appelée « anesthésie tumescence ». Cette modalité implique l'injection dans le compartiment saphène⁵⁴ et sous contrôle échographique de lidocaïne diluée dans un volume variable de soluté cristalloïde. Cette tumescence doit alors produire une analgésie, prévenir les lésions thermiques de proximité⁵⁵ et doit limiter le volume sanguin résiduel afin d'optimiser l'efficacité de l'occlusion par laser. L'absence de sédation du patient doit lui permettre de signaler toute perception douloureuse permettant à l'opérateur d'adapter voire arrêter l'énergie laser appliquée afin de prévenir l'apparition de lésions thermo-induites (paresthésie, brûlure cutanée). En pratique, la surveillance peropératoire du patient doit être adaptée à la modalité anesthésique mise en œuvre, en se conformant notamment aux dispositions réglementaires en vigueur⁵⁶.

Quel que soit le dispositif utilisé, l'énergie laser sera émise à partir d'un générateur spécifique. Sur le plan technique, les professionnels conditionnent l'efficacité/sécurité de la procédure LEV à l'application d'une « énergie linéaire » de 60-70 J/cm, ce paramètre global dépendant en pratique de paramètres techniques divers (type et longueur d'onde de laser, puissance et durée d'application en mode pulsé ou continu). La diversité technique constatée en 2008 avait conduit la HAS à estimer que la procédure LEV n'était pas standardisée.

Des phlébectomies des branches collatérales variqueuses peuvent accompagner en pratique l'occlusion par LEV du tronc saphène principal.

La reprise de la marche est présentée comme s'effectuant selon la tolérance du patient et au mieux dans les heures qui suivent la procédure d'occlusion par laser. Une compression immédiate serait systématiquement mise en œuvre, selon des modalités qui n'étaient pas consensuelles lors de la précédente évaluation de la HAS (8 à 15 j le plus souvent) (1).

Il convient enfin de rappeler que les mesures réglementaires de sécurité inhérentes aux applications médicales du laser doivent être respectées (notamment port de lunettes spécifiques, affichage d'un panneau d'avertissement portant le pictogramme international).

⁵³ Selon la technique de *Seldinger*.

⁵⁴ C'est-à-dire entre les fascias sous-cutané et musculaire.

⁵⁵ Lésions thermiques potentielles : brûlure cutanée, paresthésie ; les professionnels consultés en 2008 ont considéré qu'un centimètre au moins doit séparer le segment variqueux à traiter de la peau.

⁵⁶ Résumé des caractéristiques de la lidocaïne notamment (RCP).

2. Demande d'actualisation



Demandeurs	p 19
Argumentaire	p 19
Place proposée dans la stratégie thérapeutique	p 20
Population cible	p 20

2.1 Demandeurs

Les conseils nationaux professionnels de chirurgie vasculaire (CNPCV) et de médecine vasculaire (CNPMV) ont chacun demandé à la HAS d'actualiser l'avis qu'elle a émis en 2008 au sujet de l'occlusion de varice saphène par LEV. Ces demandes sollicitent en premier lieu une nouvelle appréciation du bienfondé de cette technique en vue de son éventuel remboursement par l'Assurance maladie. L'occlusion de varice saphène par LEV est en effet lié en date de ce rapport à un code descriptif de la CCAM (EJSF900) rendu classant opératoire dans la racine 05C17 depuis mars 2014 (6).

2.2 Argumentaire

Des études publiées depuis l'évaluation HAS de 2008 auraient démontré l'équivalence voire la supériorité du LEV par rapport à la technique de crossectomie-*stripping* et ce pour plusieurs critères d'efficacité⁵⁷, pour les suites⁵⁸ et les complications⁵⁹ postopératoires. Les demandeurs font en outre état de recommandations de bonne pratique (RBP) et d'évaluations de technologie de santé (HTA) s'étant prononcées à l'étranger en faveur de la procédure LEV.

Par comparaison à la procédure RF, le LEV présenterait trois atouts principaux à savoir un moindre coût⁶⁰ de consommable, une meilleure navigation⁶¹ dans les « *sinuosités* » permettant de traiter les « *veines plus difficiles* » et des atouts techniques⁶² permettant d'envisager, à la différence de la procédure RF, le traitement des varices de petite veine saphène. De son côté, la procédure RF serait techniquement « *un peu plus facile pour les débutants* », plus rapide et associée à des « *réactions inflammatoires* » moins marquées les premiers jours après traitement.

Le surcoût initial par consommable de la procédure LEV par rapport à la chirurgie conventionnelle serait compensé par des suites postopératoires perçues comme plus courtes et plus favorables, permettant selon le CNPMV de réduire la durée d'arrêt de travail associée.

Le CNPMV considère en outre que la chirurgie par crossectomie-éveinage est « *une technique disparate* » du fait de l'hétérogénéité des procédures de *stripping* utilisées en pratique. A ce titre, le CNPMV juge cette référence « *non standardisée* », ce jugement n'étant pas repris par le CNPCV.

Le CNPMV indique, sans hiérarchisation, que l'évaluation du LEV doit porter sur des données d'efficacité⁶³, de sécurité⁶⁴ et des « *données socio-économiques*⁶⁵ ». Le CNPCV évoque à ce sujet trois critères à savoir « *absence de reflux, récurrence clinique des varices [et] qualité de vie* ».

⁵⁷ Critères évoqués : occlusion persistante, prévention des récurrences et des néo-vascularisations, amélioration de la qualité de vie après traitement.

⁵⁸ Suites opératoires évoquées : douleur, reprise d'activité courante.

⁵⁹ Thromboses veineuses profondes, thrombophlébite superficielle, dysesthésies, brûlures cutanées, pigmentation.

⁶⁰ Coûts mentionnés par le CNPMV : fibre LEV (250 € TTC) vs sonde RF (370 € TTC).

⁶¹ Meilleure navigation argumentée sur la base d'une fibre LEV de plus petit diamètre que la sonde de RF.

⁶² Extrémité active plus courte ; absence d'inertie thermique contrairement à la procédure RF selon le CNPMV.

⁶³ Critères d'efficacité : occlusion de veine saphène en écho-Doppler, les récurrences, et le « score de sévérité clinique ».

2.3 Place proposée dans la stratégie thérapeutique

Les demandeurs estiment que le LEV constitue une procédure validée de traitement des incontinences saphènes avec « *expression clinique* ». Ils le positionnent en ce sens comme une alternative aux procédures de crossectomie-*stripping* et de RF pour le traitement des varices de grande veine saphène. Le LEV constituerait par ailleurs une alternative à la seule technique de crossectomie-*stripping* pour le traitement des petites veines saphènes incontinentes, la RF n'étant pas validée dans cette indication (5).

La demande du CNPCV présente trois spécificités : elle associe dans son intitulé la réalisation systématique de phlébectomies à la procédure LEV ; elle propose d'ériger les procédures LEV et RF au rang de traitements de première intention des varices saphènes ; elle cible enfin deux populations spécifiques pour le LEV à savoir une « *population jeune et active* » en attente de suites opératoires « *simples et rapides* » et les sujets « *plus fragiles ou à risque chirurgical (obèse, sujets âgés, comorbidités associées importantes,...)* » en attente « *d'un geste moins « agressif »* ». Le CNPCV résume sa proposition en soulignant que la procédure LEV pourrait être proposée à « *85 % de la population ayant des varices* ».

2.4 Population cible

Le CNPCV et le CNPMV ne quantifient pas la population cible escomptée en cas de prise en charge du LEV par l'Assurance maladie.

A défaut de codage exhaustif d'activité (libellé CCAM uniquement descriptif), le CNPMV estime à partir du volume de vente des fibres laser dont il a connaissance que 7 000 procédures ont été réalisées en France en 2014 dans environ 150 centres. Parallèlement, le CNPCV estime que 8 000 à 12 000 procédures LEV sont réalisées chaque année dans 30 à 50 centres.

⁶⁴ Critères de sécurité : profil de tolérance, effets secondaires et complications associées à la procédure LEV.

⁶⁵ Critères socio-économiques : reprise d'activité, arrêt de travail, coûts associés à la procédure LEV.

3. Objectifs et méthode



Objectifs	p 21
Recherche et sélection documentaire	p 22
Critères d'évaluation	p 23
Méthode générale d'évaluation et de méta-analyse	p 25
Consultations extérieures	p 25

3.1 Objectifs

Les évaluations de 2004 (ANAES) et 2008 (HAS) ont estimé que la standardisation et l'intérêt médical de l'occlusion des varices de grandes et petites veines saphènes par laser endoveineux n'étaient pas démontrés. Comme prévu par la feuille de route publiée en janvier 2016 sur le site de la HAS, cette seconde actualisation doit déterminer si de nouvelles publications permettent de lever ces incertitudes (7). Ceci sera réalisé en répondant aux huit questions suivantes :

Q1

- Quelle est l'**efficacité à 1-5 ans** de l'occlusion de **grande veine saphène** par LEV par comparaison à celle de l'exérèse par *crosssectomie-stripping* (technique de référence) et à celle de l'occlusion par radiofréquence (alternative validée) ?

Q2

- Quelle est l'**efficacité à 1-5 ans** de l'occlusion de **petite veine saphène** par LEV par comparaison à celle de l'exérèse par *crosssectomie-stripping* (technique de référence) ?

Q3

- La **technique** d'occlusion par **LEV** a-t-elle été **standardisée** depuis la précédente évaluation HAS de 2008 ?

Q4

- Quelle est la **sécurité** de l'occlusion des varices de grandes et petites veines saphènes par LEV ?

Q5

- Quels sont, lors d'occlusion par LEV, les bénéfices/risques de la **réalisation concomitante** de **phlébectomies** par rapport à leur mise en œuvre **différée** ?

Q6

- Des **indications** d'occlusion saphène par **LEV** ont-elles été **validées à l'étranger** depuis la précédente évaluation HAS de 2008 ?

Q7

- Quelles sont les **pratiques françaises** actuelles d'occlusion de varices saphènes par **LEV** ?

Q8

- Les **conditions de réalisation** de la procédure LEV définies par la HAS en 2008 doivent-elles être actualisées ?

3.2 Recherche et sélection documentaire

MÉTHODE DE RECHERCHE DOCUMENTAIRE	
<i>Période de recherche</i>	• 01/01/2008 au 07/07/2016
<i>Bases de données consultées</i>	• <i>Medline, Cochrane Library, Center for Reviews and Dissemination databases, ClinicalTrials.gov, ISRCTN registry</i> (annexe 1)
<i>Recherches complémentaires</i>	• Sites internet d'agence d'évaluation de technologies de santé et d'organismes professionnels (annexe 1) ; références des publications identifiées ; publications transmises par les parties prenantes consultées et répondant aux critères de sélection détaillés ci-après ; essais comparatifs randomisés identifiés durant l'évaluation HAS de 2008.
CRITÈRES DE SÉLECTION DES PUBLICATIONS IDENTIFIÉES	
<i>Patients cibles</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets symptomatiques présentant une insuffisance acquise de grande ou de petite veine saphène à l'écho-Doppler d'inclusion (sujets C2_s à C6 de la classification CEAP présentée en annexe 3). • Les traitements bilatéraux et les traitements associés des collatérales saphènes par phlébectomie et/ou sclérothérapie ont été admis.
<i>Intervention évaluée</i>	• Occlusion par laser réalisée sous guidage échographique, sans crossectomie associée.
<i>Comparateurs</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Principal</u> : exérèse de grandes ou petites veines saphènes par crossectomie <u>et stripping</u> (technique de référence). • <u>Secondaire</u> : occlusion de grande veine saphène par radiofréquence réalisée sous contrôle échographique (alternative validée). • <u>Variante technique</u> : phlébectomies concomitantes ou différées des collatérales variqueuses.
<i>Schémas cibles d'étude</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Q₁ à Q₅</u> : (étude contrôlée randomisée) ou (méta-analyse incluant exclusivement ce type d'étude et dont la recherche documentaire a été arrêtée au dernier trimestre 2015) ; à défaut et pour Q₄ uniquement (sécurité), tout registre prospectif <i>ou</i> toute analyse sur base d'assurance maladie <i>ou</i> toute série française prospective de cas consécutifs <i>ou</i>, enfin, toute description publiée d'événement indésirable grave imputé à la procédure LEV. • <u>Q₆ & Q₈</u> : recommandations de bonne pratique gradées et indépendantes émanant d'un organisme professionnel (RBP) ou évaluation de technologie de santé émanant d'un agence sanitaire nationale (HTA) s'intéressant au traitement des varices saphènes ou plus spécifiquement à la procédure d'occlusion par LEV. • <u>Q₇</u> : toute publication décrivant les pratiques françaises d'occlusion saphène par LEV.

3.3 Critères d'évaluation

Q ₁ , Q ₂ : EFFICACITE THERAPEUTIQUE	
<i>Critère principal</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'occlusion persistante du tronc saphène initialement traité (suivi ≥ 1 an).
<i>Critères secondaires</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux de succès initial (technique et occlusion immédiate). • Evolution de la qualité de vie (questionnaire avant/après intervention). • Délai de reprise d'activité physique ou professionnelle.
<i>Applicabilité clinique</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Motifs d'inclusion et d'exclusion pris en compte. • Age, sexe et classes CEAP à l'inclusion. • Cible anatomique (varice uni- ou bilatérale de grande ou petite veine saphène, diamètre échographique avant traitement, premier traitement ou récurrence). • Type, nombre et moment de réalisation des traitements associés des collatérales variqueuses. • Soins, prescriptions et consignes postopératoires.

Q ₃ : STANDARDISATION TECHNIQUE	
<i>Procédure laser</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Type de fibre et de longueur d'onde laser utilisés. • Puissance, durée et mode d'application. • Energie linéaire administrée exprimée en J/cm.
<i>Conditions opératoires</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Type d'anesthésie utilisée. • Lieu et mode de réalisation. • Qualification et expérience des opérateurs.

Q ₄ : SECURITÉ	
<i>Critère principal</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'événements thrombo-emboliques.
<i>Critères secondaires</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Tout autre effet indésirable imputé à l'une des procédures évaluées.

Q₅ : MOMENT DE RÉALISATION DES PHLÉBECTOMIES

<i>Efficacité</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'occlusion persistante du tronc saphène initialement traité ; évolution de la qualité de vie ; fréquence de traitement à distance des collatérales saphènes variqueuses (traitement secondaire différé et/ou ré-intervention) ; durée d'intervention initiale ; délai de reprise d'activité physique et professionnelle.
<i>Sécurité</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Taux d'événements thrombo-emboliques ou tout autre effet indésirable imputé aux procédures évaluées.

Q₆ : INDICATIONS À L'ÉTRANGER

<i>Critères de jugement</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Indication(s) validée(s) d'occlusion de varice saphène par LEV. • Place définie dans la stratégie de prise en charge thérapeutique.
-----------------------------	--

Q₇ : PRATIQUES FRANÇAISES

<i>Critères de jugement</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Volume d'activité annuelle. • Conditions techniques (type de fibre et de longueur d'onde laser, puissance, durée et mode d'application, énergie appliquée, taux d'échec, durée d'intervention). • Conditions opératoires (taux d'activité ambulatoire, qualifications des opérateurs). • Profil clinique des sujets traités (motif de traitement, cible anatomique, classe CEAP, comorbidités principales). • Suites postopératoires (modalités de surveillance, registre de sécurité ou d'efficacité, taux et durée d'arrêt de travail, taux et type de traitements associés prescrits). • Modalités de formation professionnelle mises en place.
-----------------------------	---

Q₈ : CONDITIONS DE RÉALISATION

<i>Critère de jugement</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Toute condition technique, opératoire ou de formation faisant l'objet d'un consensus professionnel indépendant.
----------------------------	---

3.4 Méthode générale d'évaluation et de méta-analyse

Cette évaluation de la HAS se conforme aux recommandations internationales *PRISMA* et à celles émises par la collaboration *Cochrane* (8-10). Elle implique ainsi une recherche documentaire systématique (2008-2016), une analyse critique des faits publiés et une consultation des parties prenantes professionnelles et industrielles.

Les critères de jugement évalués dans ce rapport ont fait l'objet d'une double extraction à l'aide de formulaires standardisés créés à cet effet. Ces extractions ont été comparées aux résultats publiés dans les évaluations antérieures identifiées, toute divergence constatée ayant motivé une troisième extraction afin d'identifier la source d'erreur. Les critères évalués ont été exprimés en priorité par « patient » (et non par « jambe » traitée), en précisant systématiquement le délai de suivi qui leur était associé. Les risques de biais associés aux études comparatives randomisées ont été évalués en appliquant la méthode spécifique développée par la collaboration *Cochrane* (8) et la qualité des recommandations de bonne pratique a été évaluée à l'aide de la méthode établie par le consortium international *Agree* (11).

Les analyses statistiques de ce rapport ont été réalisées avec les logiciels *Revman* (v.5.3.5) et *R* (v 3.1.1). Les critères binaires comparatifs d'efficacité/sécurité (Q_2 , Q_3 et Q_4) ont fait l'objet d'une méta-analyse si au moins trois séries de résultats étaient disponibles. Ces comparaisons ont été résumées sous forme de risques relatifs estimés à l'aide d'un modèle aléatoire impliquant la méthode de *Mantel-Haenszel*. L'hétérogénéité des résultats a été appréciée à l'aide du test I^2 pour être qualifiée d'importante au-delà de 50 % et de considérable au-delà de 75 % (8). Des analyses de sensibilité ont été planifiées avant extraction afin d'apprécier la constance du sens des observations émises en méta-analyse principale.

3.5 Consultations extérieures

3.5.1 Professionnels de santé

Cette évaluation constitue une actualisation du rapport publié en avril 2008 par la HAS. A ce titre, les organismes professionnels sollicités sont ceux qui ont participé à l'évaluation de 2008 et qui sont impliqués par la pratique d'occlusion de varice saphène par laser. Il s'agit du Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV), du Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV), de la Société française de phlébologie et de la Société française d'angéiologie.

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret⁶⁶ n°2013-413 du 21 mai 2013, dans le cas présent comme groupes professionnels directement concernés en pratique par ce rapport d'actualisation et ses conséquences (proposition ou non d'inscription de la procédure laser à la liste des actes et prestations remboursables par l'Assurance maladie). Ils devaient à ce titre représenter et exprimer l'intérêt général de leurs membres. En pratique, le président de chaque organisme concerné a été directement sollicité pour exprimer le point de vue argumenté de l'instance qu'il représente en répondant à un questionnaire ouvert après avoir pris connaissance d'un rapport provisoire évaluant les données identifiées conformément à la méthode décrite ci-avant. Cette consultation a été conduite d'août à septembre 2016. Les opinions professionnelles qui ont été adressées à la HAS sont intégralement reproduites en annexe 8.

3.5.2 Industriels concernés

Les industriels, cités par les professionnels comme étant impliqués par la distribution de dispositifs d'occlusion par laser en France (*Biolitec*[®], *LSO Medical*[®]), ont été sollicités pour préciser le protocole qu'ils fournissent en pratique aux professionnels et toute donnée de diffusion pouvant être rendue publique. Cette consultation a été également conduite d'août à septembre 2016.

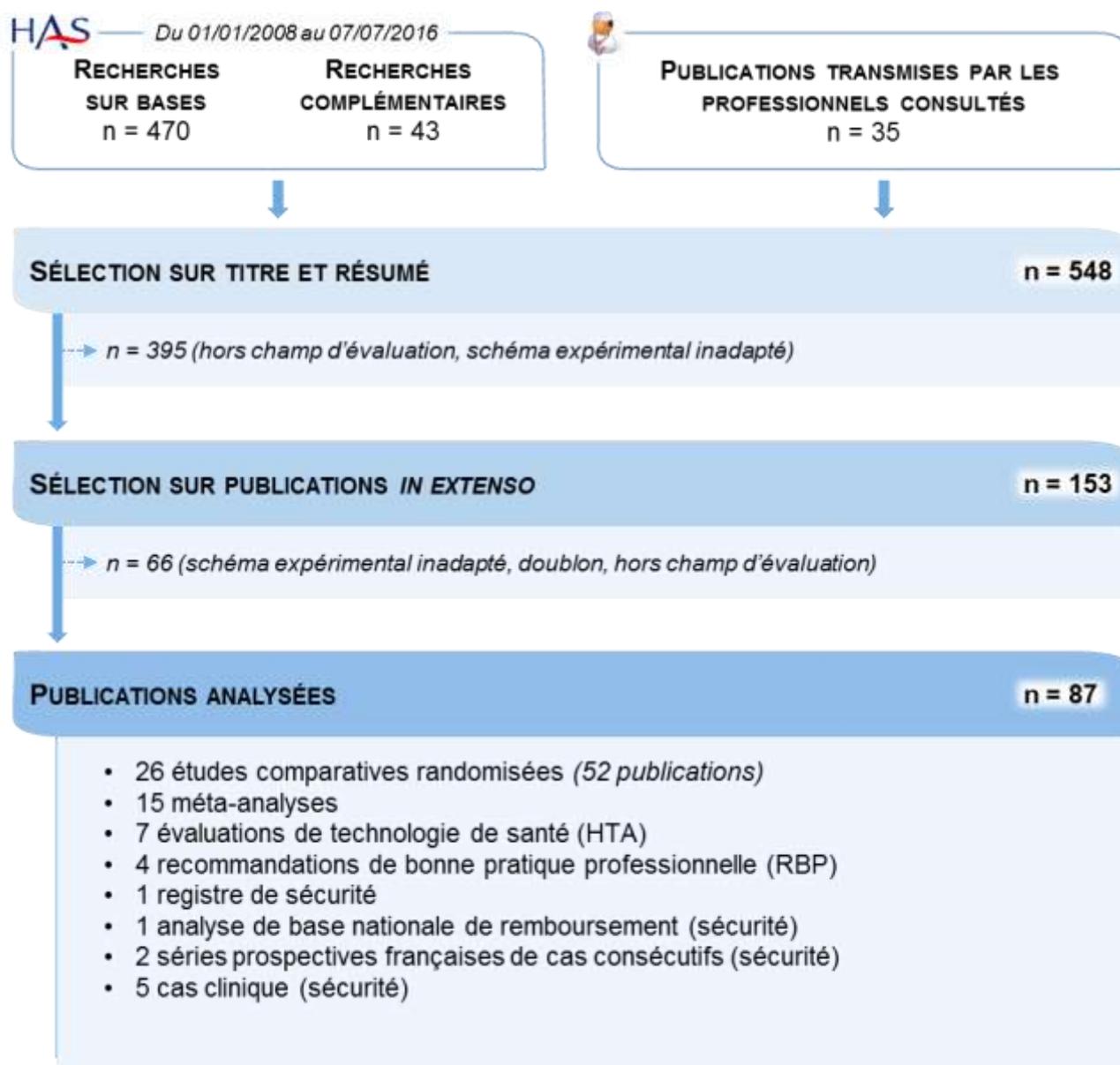
⁶⁶ JORF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

4. Données d'actualisation



Q1 : efficacité de l'occlusion de grande veine saphène par laser	p 27
Q2 : efficacité de l'occlusion de petite veine saphène par laser	p 53
Q3 : standardisation technique de la procédure laser	p 60
Q4 : sécurité de l'occlusion de varice saphène par laser	p 69
Q5 : influence du moment de réalisation des phlébectomies	p 91
Q6 : indications de l'occlusion par laser validées à l'étranger	p 95
Q7 : données de pratique française	p 101
Q8 : indications et conditions de réalisation	p 105

Le diagramme ci-dessous résume la sélection bibliographique mise en œuvre dans ce rapport :



4.1 Q₁ : efficacité de l'occlusion de grande veine saphène

Q ₁	Comparaison à l'exérèse par crossectomie- <i>stripping</i>	p 27
	Comparaison à la radiofréquence	p 44
	Opinions émises par les parties prenantes	p 52

4.1.1 Comparaison au traitement chirurgical de référence

► Données disponibles

Ce rapport a identifié dix études randomisées comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser (LEV) au traitement de référence d'exérèse par crossectomie-*stripping* (CS) (tableau 1 ; 29 publications ; études comparatives non incluses décrites en annexe 2). Ces études, conduites le plus souvent en Europe du Nord et pour moitié multicentriques ont recensé 1 164 occlusions par LEV⁶⁷ (annexe 4 ; effectifs par étude : 95 à 499 sujets). Les sujets traités ont été suivis par une majorité d'études sur au moins deux ans (7/10 études, tableau 1).

Douze méta-analyses ont été publiées depuis 2008 (12-23). Leur recherche documentaire se révélant trop ancienne⁶⁸, ces publications ont été utilisées comme contrôle externe des résultats extraits par la HAS.

► Applicabilité des résultats publiés

L'analyse détaillée de l'applicabilité des résultats figure en annexe 4, cette partie n'en présentant que les conclusions principales. Les essais analysés ont sélectionné leurs sujets en fonction de nombreux critères se révélant conformes aux conditions de réalisation définies dans les précédentes évaluations de la HAS (1). Cette sélection sous-tend la prise en compte de critères échographiques et de contre-indications anatomiques et cliniques (comorbidités notamment). L'occlusion par LEV n'est ainsi pas destinée à l'ensemble des sujets présentant une varice de grande veine saphène. Les sujets traités dans les essais analysés étaient en effet exclusivement adultes, âgés le plus souvent de 40 à 60 ans et majoritairement de sexe féminin. Ces sujets présentaient une varice primaire de grande veine saphène le plus souvent crurale, unilatérale et d'un diamètre inférieur à 12 mm. Il s'agissait quasi-exclusivement de varices à un stade initial, c'est-à-dire sans trouble trophique associé (classes C₂-C₃, classification CEAP (annexe 3) ; annexe 4).

Les professionnels consultés en 2008 par la HAS considéraient de façon consensuelle que la procédure LEV devait permettre d'appliquer une énergie linéaire de 60-70 J/cm au moyen de modalités techniques variées (1). Contrairement à la précédente évaluation, les essais comparatifs identifiés par cette actualisation sauf un⁶⁹ décrivent et respectent en moyenne cette énergie linéaire qu'ils obtiennent au travers de modalités techniques pour partie communes (laser diode, fibre laser nue, anesthésie tumescente, réalisation en externe/ambulatoire par un opérateur expérimenté) et au travers de modalités variées (puissance, mode de retrait et longueur d'onde laser ; volume et composition d'anesthésie tumescente ; annexe 4).

Les nouveaux résultats comparatifs publiés depuis 2008 apparaissent au final applicables en pratiques françaises, à condition de réaliser une même sélection des patients et sous réserve de cibler une énergie linéaire moyenne d'au moins 60 à 70 J/cm.

⁶⁷ Les études utilisent variablement comme unité expérimentale les « patients » ou les « jambes » ; le total présenté a été contraint d'amalgamer ces deux unités expérimentales en raison de cette diversité de description (annexe 4) ; les effectifs pris en compte correspondent en outre aux traitements randomisés et effectivement mis en œuvre ; au total, 2 356 traitements par laser et par crossectomie-*stripping* ont été comparés dans les dix essais analysés.

⁶⁸ Les périodes de recherche documentaire de ces méta-analyses s'arrêtaient entre 2007 et mi-2014.

⁶⁹ Rass *et al.*

Tableau 1. Liste des études comparant l'occlusion par laser endoveineux à l'exérèse par crossectomie-*stripping* des varices de GVS.

Auteurs (<i>acronyme</i>)	Année	Référence	Source	Pays	Nombre de centres	Suivi
Brittenden et al. (CLASS)	2011	(24)	Protocole (ISRCTN51995477)			-
	2011	(25)	Protocole NHS			-
	2014	(26)	New England Journal of Medicine	Royaume-Uni	11	6 mois
	2016	(27)	British Journal of Surgery			6 semaines
Carradice et al. (HELP-1)	2008	(28)	Protocole (NCT00759434)			-
	2011	(29)	British Journal of Surgery	Royaume-Uni	1	1 an
	2011	(30)	British Journal of Surgery			1 an
	2014	(31)	Annals of Surgery			1 an
Christenson et al.	2010	(32)	Journal of vascular surgery	Suisse	1	2 ans
Darwood et al.	2007	(33)	Protocole (ISRCTN99270116)			-
	2008	(34)	British Journal of Surgery	Royaume-Uni	1	1 an
Flessenkämper et al.	2013	(35)	Phlebology			2 mois
	2014	(36)	Phlebology	Allemagne	3	6 ans
	2015	(37)	Zentralblatt für Chirurgie			2 ans
Gauw et al.	2010	(38)	European Journal of Vascular and Endovascular surgery			1 an
	2015	(39)	Journal of vascular surgery	Pays-Bas	1	5 ans
Rass et al. (RELACS)	2004	(40)	Protocole (ISRCTN18322872)			-
	2012	(41)	Archive Dermatology	Allemagne	2	2 ans
	2015	(42)	European Journal of Vascular and Endovascular surgery			5 ans
Rasmussen et al. (2007)	2005	(43)	Protocole (ISRCTN16747172)			-
	2007	(44)	Journal of Vascular Surgery			6 mois
	2010	(45)	European Journal of Vascular and Endovascular surgery	Danemark	2	2 ans
	2013	(46)	Journal of Vascular Surgery			5 ans
Rasmussen et al. (2011)	2009	(47)	Protocole (ISRCTN08060326)			-
	2011	(48)	British Journal of Surgery	Danemark	2	1 an
	2013	(49)	Journal of Vascular Surgery			3 ans
van der Velden et al. (MAGNA)	2007	(50)	Protocole (NCT00529672)			-
	2013	(51)	Journal of vascular surgery	Pays-Bas	1	1 an
	2015	(52)	British Journal of Surgery			5 ans

► Critère principal d'évaluation de l'efficacité du LEV : taux d'occlusion persistante

Des résultats soumis à une variabilité clinique et méthodologique

Le critère « taux d'occlusion persistante » fait l'objet dans les essais publiés⁷⁰ de dénominations et de méthodes⁷¹ d'estimation très diverses. La signification médicale de ce critère y varie au final pour deux raisons principales :

- les taux publiés ne recouvrent, tout d'abord, pas les mêmes réalités physiopathologiques (annexe 6) ; l'échec, c'est-à-dire la reperméabilisation au cours du suivi du segment saphène traité, est en effet affirmé selon des critères échographiques variés, allant de signes initiaux⁷² à des signes plus tardifs sous-tendant des reperméabilisations plus évoluées associées à une insuffisance récidivante⁷³ ;
- les taux publiés ont été estimés à l'issue de suivis non superposables s'étalant sur un à six ans.

Sur les dix essais analysés, sept ont estimé le taux d'occlusion persistante avec un risque élevé de biais et trois l'ont estimé avec un risque incertain (tableau 2 ; annexe 5). Cette appréciation, obtenue après avoir appliqué la méthode d'analyse développée par la collaboration *Cochrane*, repose sur trois constats principaux⁷⁴ : le taux d'occlusion persistante n'est pas évaluée dans les essais publiés en insu du traitement réalisé (essais comparatifs randomisés conduits en ouvert) ; les données manquantes surviennent pour la moitié de ces essais dans des proportions suffisantes pour inverser le sens et la significativité des conclusions publiées (données manquantes impliquant⁷⁵ 27 à 70 % des effectifs randomisés et traités⁷⁶ ; tableau 2) ; enfin, trois études⁷⁷ ont exclu, après randomisation, 14 à 24 % des sujets alloués au groupe « crossectomie-*stripping* ».

Au final, une hétérogénéité inter-étude des taux publiés d'occlusion persistante après LEV est attendue. Au-delà, l'absence de tout résultat à faible risque de biais a justifié le regroupement de tous les essais identifiés au sein d'une même méta-analyse globale.

⁷⁰ Dans l'étude de Flessenkämper *et al.*, la série de résultats liés à l'association d'une occlusion par LEV à une crossectomie n'a pas été prise en compte, cette procédure n'entrant pas dans le champ d'évaluation de ce rapport (36) ; dans l'étude de Darwood *et al.*, les deux séries de résultats d'occlusion par LEV ont été regroupées en une seule, cette distinction n'étant pas pertinente dans ce rapport (34).

⁷¹ Selon les études, estimations instantanées par taux bruts ou estimations par méthode de *Kaplan-Meier*.

⁷² *i.e.*, lumière du segment saphène traité à nouveau observable.

⁷³ *i.e.*, segment saphène reperméabilisé présentant un reflux récidivant s'étendant sur plus de 5 à 10 cm.

⁷⁴ Il convient de souligner que deux essais, publiés par Rasmussen *et al.* ont fait évoluer leur critère de jugement au cours des publications successives, s'écartant ainsi du protocole déposé et s'exposant au final à un risque de biais d'analyse sélective (exigence décroissante appliquée au cours du suivi réalisé ; annexe 5).

⁷⁵ Ces taux se révèlent très supérieurs au taux médian de données binaires manquantes de 6 % décrit dans une revue systématique s'intéressant aux études comparatives randomisées récemment publiées (53).

⁷⁶ Etudes concernées : Brittenden *et al.*, Darwood *et al.*, Flessenkämper *et al.*, Rasmussen *et al.* (2007) et enfin, Rasmussen *et al.* (2011).

⁷⁷ Darwood *et al.*, Rass *et al.*, van der Velden *et al.*

Méthode utilisée de méta-analyse

La **méta-analyse principale** a ciblé pour chaque étude le taux d'occlusion persistante⁷⁸ :

- estimé au délai prévu par le protocole ou prévu par le calcul publié du nombre de sujets nécessaires ou, à défaut, au suivi maximal publié ;
- estimé sans tenir compte des données manquantes, comme l'ont effectué les auteurs de chaque publication (54) ;
- estimé dans un principe d'analyse en intention de traiter et en incluant les échecs techniques initiaux⁷⁹ sauf choix contraire et exclusif des auteurs.

Quatre analyses de sensibilité ont été planifiées et mises en œuvre afin d'apprécier la constance du sens et de la significativité des observations issues de la méta-analyse principale (tableau 2) :

- la première analyse de sensibilité a corrigé les résultats principaux en tenant compte des données manquantes selon les hypothèses « du pire⁸⁰ » et « du meilleur⁸¹ » pour le laser ;
- la 2^{ème} analyse de sensibilité a tenu compte des taux d'occlusion observés au suivi maximal publié (délai éventuellement supérieur à celui pris en compte en analyse principale) ;
- une troisième analyse a apprécié si les choix statistiques émis dans ce rapport pouvaient avoir influencé les résultats de méta-analyse principale ; cette analyse de sensibilité a ainsi exprimé les résultats principaux sous forme d'*odds ratio* (et non plus sous forme de risques relatifs) puis sous forme de taux de succès (et non plus sous forme de taux de succès) ;
- une quatrième et dernière analyse a été conduite en ne considérant que les taux d'occlusion publiés en tant que critère principal d'essai⁸².

Parallèlement, une **analyse secondaire exploratoire** a été réalisée en synthétisant les taux de succès immédiats publiés par chaque étude (tableau 2). Les succès immédiats amalgament les succès techniques⁸³ et les succès thérapeutiques immédiats⁸⁴. Ces résultats ont été extraits à partir du premier contrôle échographique réalisé et publié par les auteurs, sous réserve que ce contrôle ait été mis en œuvre au cours des trois premiers mois de suivi.

⁷⁸ Dans les études analysées, les taux d'occlusion persistante étaient exprimés sous forme de ratios bruts ((effectif occlus) / (effectif soumis à contrôle échographique au même délai)) ou sous forme d'estimateurs de *Kaplan-Meier*. Afin de tenir compte de l'ensemble des résultats publiés, les estimateurs de *Kaplan-Meier* ont été approchés sous forme d'un *ratio* brut tenant compte du nombre d'échecs et de perdus de vue directement publiés par les auteurs. Au final, une différence mineure d'au plus 2 % a été constatée entre l'approximation effectuée et l'estimateur de *Kaplan-Meier* publié (Gauw *et al.* ; Rass *et al.* ; Rasmussen *et al.* (2007) ; Rasmussen *et al.* (2011) ; van der Velden *et al.*).

⁷⁹ Une occlusion ne peut être persistante que si elle a été obtenue initialement, justifiant donc de tenir compte en priorité en analyse principale des échecs techniques initiaux complets (procédure non réalisable) ou partiels (segment saphène devant être traité incomplètement traité pour une raison technique de faisabilité, de rupture veineuse, ...).

⁸⁰ Hypothèse « du pire » pour le laser : données manquantes assimilées à un échec de la procédure laser et à un succès du traitement de référence par crossectomie-*stripping* ; ces données manquantes sont ajoutées aux numérateurs et/ou dénominateurs considérés en analyse principale.

⁸¹ Hypothèse « du meilleur » pour le laser : données manquantes assimilées à un succès de la procédure laser et à un échec du traitement de référence par crossectomie-*stripping*.

⁸² En cas de hiérarchie non explicite des critères publiés, le taux d'occlusion persistante a été considéré comme critère principal d'essai si ce critère a été pris en compte par les auteurs pour calculer le nombre de sujets à inclure.

⁸³ Un succès technique implique un traitement randomisé pouvant être réalisé dans son intégralité.

⁸⁴ Occlusion complète du segment traité par LEV ; crossectomie effective et disparition du segment soumis à *stripping*.

Tableau 2. Modalités d'estimation du taux d'occlusion persistante prises en compte par chaque essai comparatif analysé.

	TYPE DE CRITÈRE ^α	UNITÉ	RISQUE DE BIAIS	META-ANALYSE PRINCIPALE		ANALYSE DE SENSIBILITÉ		ANALYSE SECONDAIRE	
	<i>principal/secondaire</i>	<i>sujet/jambe</i>	<i>niveau</i>	<i>délai prévu</i>	<i>données* manquantes</i>	<i>délai maximal</i>	<i>données* manquantes</i>	<i>délai pris en compte</i>	<i>données* manquantes</i>
Brittenden et al.	secondaire	sujet		-	-	-	-	6 semaines	27/33 %
Carradice et al.	secondaire	sujet		-	-	-	-	6 semaines	1/4 %
Christenson et al.	principal	jambe		2 ans	< 2 %	2 ans	< 2 %	12 jours	0 %
Darwood et al.	principal	jambe		1 an	39/65 %	1 an	39/65 %	3 mois	6/11 %
Flessenkämper et al.	principal	sujet		2 ans	21/41 %	6 ans	72/73 %	2 mois	0 %
Gauw et al.	principal	jambe		5 ans	2/12 %	5 ans	2/12 %	-	-
Rass et al.	secondaire	sujet		2 ans	6/11 %	5 ans	18/20 %	1 semaine	0 %
Rasmussen et al. (2007)	principal	jambe		5 ans	30/35 %	5 ans	30/35 %	12 jours	0/3 %
Rasmussen et al. (2011)	principal	jambe		3 ans	35/36 %	3 ans	35/36 %	3 jours	1%
van der Velden et al.	principal	jambe		1 an	11/12 %	5 ans	9/19 %	-	-

niveau de risque de biais

faible

incertain

élevé

α : hiérarchie de critère définie par les auteurs de chaque étude.

* : % minimaux/maximaux de données manquantes observées dans les groupes laser et crosssectomie-stripping et exprimées par rapport aux effectifs randomisés et traités de chaque groupe.

Méta-analyse principale

Le taux d'occlusion persistante après laser (LEV) a été comparé à celui observé après crossectomie-*stripping* (CS) dans **huit essais de supériorité** rapportant un **suivi de un à cinq ans de 706 traitements par LEV** (figure 1). Ces essais ont émis l'hypothèse d'observer une différence absolue de 10 à 20 % de taux d'occlusion entre les deux groupes, la technique pressentie comme supérieure n'étant le plus souvent pas précisée. Seules deux études rapportent en effet avoir émis l'hypothèse que le LEV serait plus efficace (Darwood *et al.*, Rass *et al.*) et une étude, liée à un organisme professionnel allemand, émettait directement l'hypothèse inverse, en projetant que la technique de référence par CS serait supérieure (Flessenkämper *et al.*).

Dans les études analysées, 78 à 100 % des sujets présentaient une occlusion persistant un à cinq ans après CS, cette proportion étant plus variable après LEV (51-91 %). Les risques relatifs (RR) qui en découlent au niveau de chaque étude sont « numériquement » hétérogènes (0,64 à 1 ; $I^2=84\%$). Ces RR vont néanmoins tous dans le même sens en indiquant soit une diminution du taux d'occlusion persistante après LEV (RR<1, 6/8 études), soit une absence de différence (RR=1, deux études). Aucune étude ne conclut ainsi individuellement à la supériorité de la procédure LEV. A l'inverse, la moitié⁸⁵ de ces études rapportent directement un taux d'occlusion persistant significativement supérieur après CS.

Dans ce même sens, la méta-analyse principale de ces résultats conclut à la supériorité de la technique de référence. La procédure de crossectomie-*stripping* (CS) y est en effet globalement associée à un taux d'occlusion persistante significativement supérieur à celui lié au LEV (RR=0,86 ; IC 95 % : 0,77-0,95). En d'autres termes, le taux d'occlusion persistante après LEV est réduit⁸⁶ dans les essais publiés de 14 % par rapport à celui observé un à cinq ans après procédure de CS. Le nombre de sujets à traiter (« NNT ») par CS pour éviter une reperméabilisation après LEV sur une période de « un à cinq ans » pourrait varier⁸⁷ entre 5 et 26 sujets.

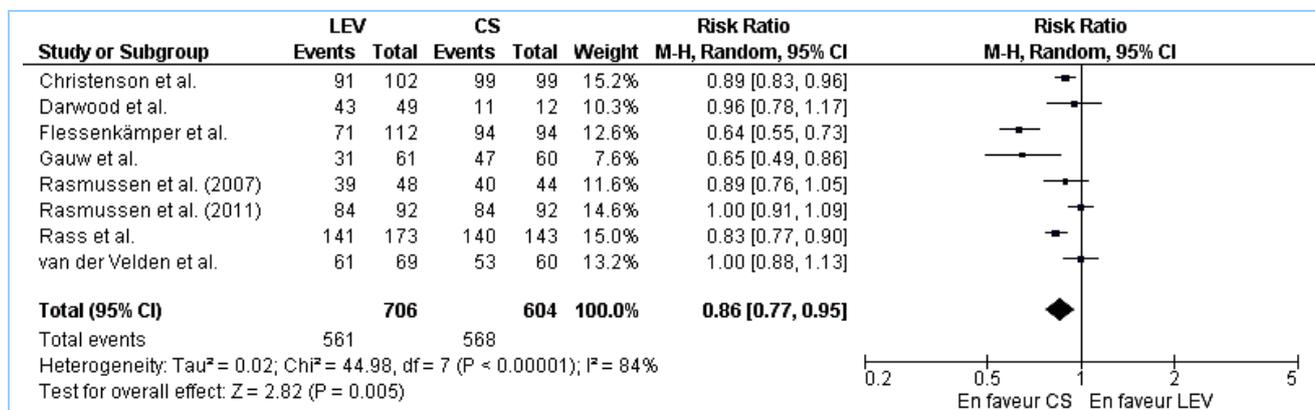


Figure 1. Méta-analyse principale des taux d'occlusion persistante estimés après laser (LEV) et crossectomie-*stripping* (CS ; logiciel Revman 5.3).

⁸⁵ Christenson *et al.*, Flessenkämper *et al.*, Gauw *et al.*, Rass *et al.*

⁸⁶ Cette description correspond à la réduction relative du risque (RRR).

⁸⁷ *Cochrane Handbook* (8) : $NNT = \lceil 1 / \text{risque groupe contrôle} \times (1 - RR) \rceil$; l'estimation présentée a pris en compte les bornes d'intervalle de confiance du RR estimé par méta-analyse (0,77-0,95) ainsi que la variabilité observée du risque de base dans le groupe chirurgie (0,78-1).

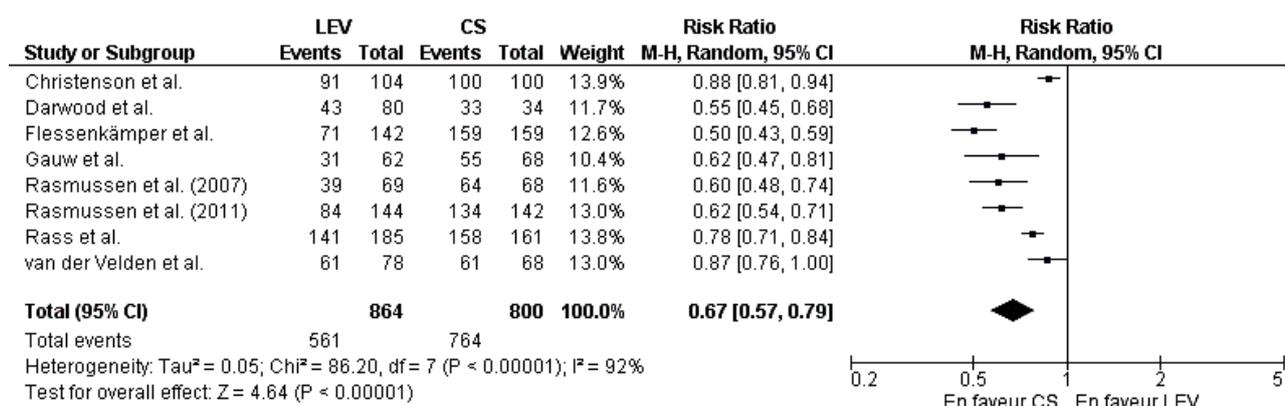
Analyses de sensibilité

Prise en compte des données manquantes

La prise en compte des données manquantes selon « l'hypothèse du pire » renforce les conclusions de méta-analyse principale et n'écarte pas la possibilité d'un bénéfice thérapeutique significatif supérieur de la technique de référence par CS (RR : 0,67 [0,57-0,79] ; figure 2, A). A l'inverse, la prise en compte des données manquantes selon « l'hypothèse du meilleur » ne permet pas de démontrer la supériorité du LEV (RR non significatif). Il peut être ainsi conclu avec certitude que les études réalisées ne permettent pas d'apporter la preuve de la supériorité du LEV en termes d'occlusion persistante.

Ces analyses de sensibilité illustrent par ailleurs le risque élevé de biais associé aux études de Darwood *et al.*, de Flessenkämper *et al.* et de Rasmussen *et al.* (2007 et 2011) : le sens et la significativité des conclusions de ces études s'inversent en effet en fonction de la méthode utilisée d'imputation des données manquantes (figures 2, A et B).

A) « Hypothèse du pire » (données manquantes \Rightarrow échecs LEV / succès CS)



B) « Hypothèse du meilleur » (données manquantes \Rightarrow succès LEV / échec CS)

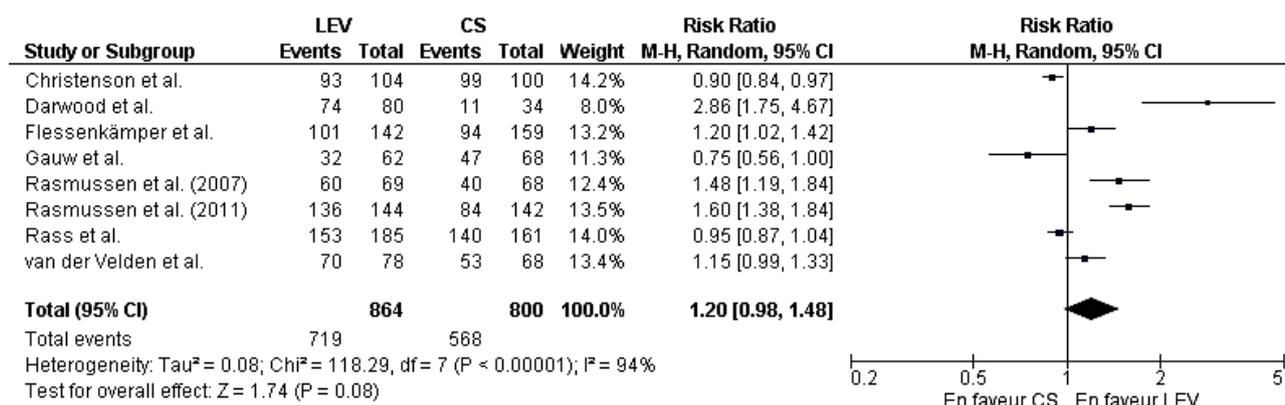


Figure 2. Analyses de sensibilité testant l'impact des données manquantes selon les hypothèses « du pire » (A) ou « du meilleur » (B) sur les estimations par méta-analyse des taux d'occlusion persistante estimés après laser (LEV) ou crossectomie-stripping (CS ; logiciel Revman 5.3).

Suivi maximal

L'analyse de sensibilité conduite en ne tenant compte que des résultats publiés au suivi maximal d'essai ne modifie pas les estimations émises en méta-analyse principale (figure 3, A).

Par ailleurs, l'analyse de sensibilité conduite en ne tenant compte que des résultats publiés après un suivi de cinq à six ans renforce la supériorité estimée de la technique de référence (figure 3, B) : le taux d'occlusion persistante après LEV est en effet réduit en moyenne de 22 % par rapport à celui observé après CS (analyse principale : réduction estimée à 14 %, Figure 1). Le nombre de sujets à traiter (« NNT ») par crossectomie-*stripping* (CS) pour éviter une reperméabilisation par LEV après cinq ans pourrait alors varier entre 4 et 12 sujets (contre 5 à 25 sujets en analyse principale).

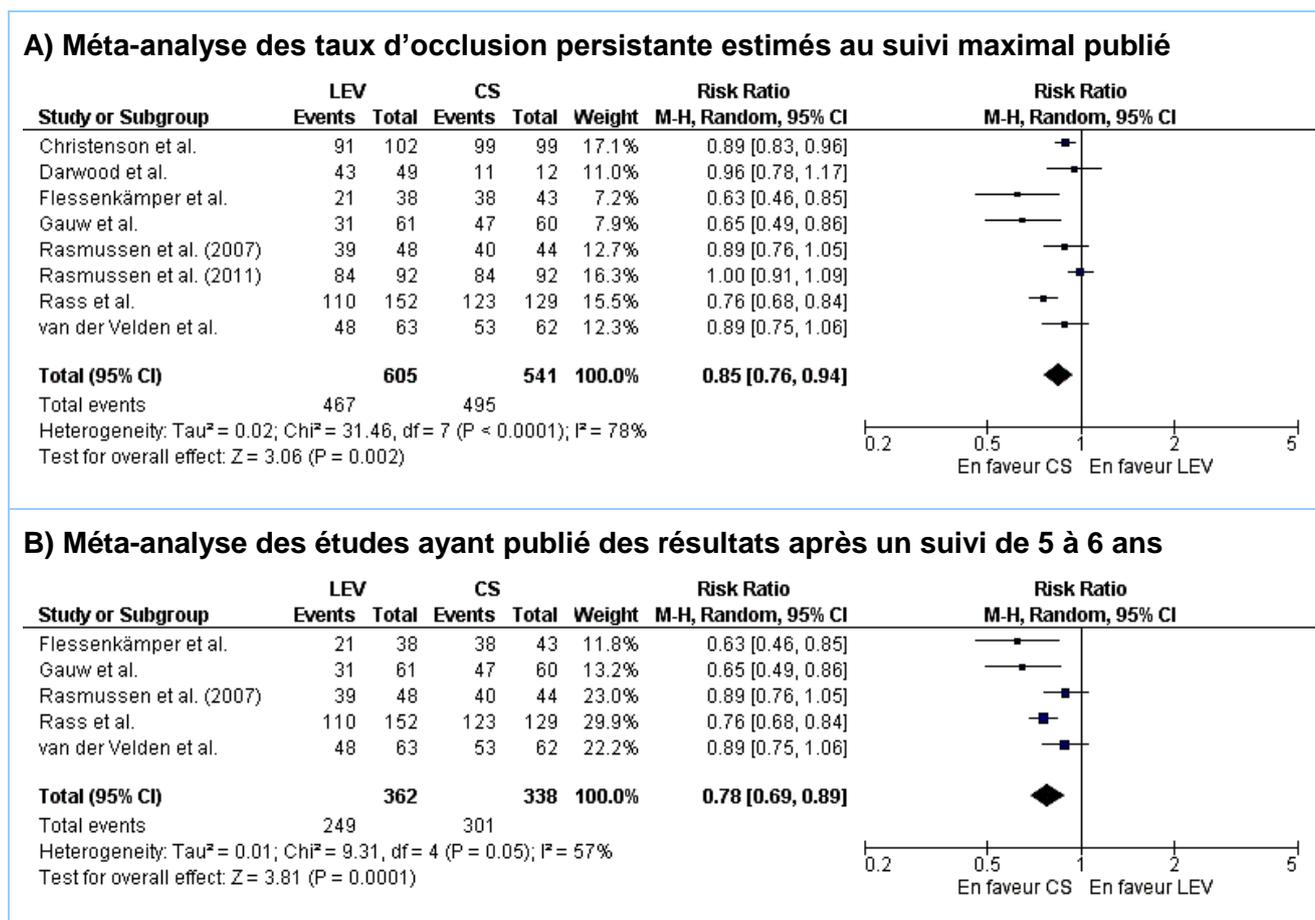


Figure 3. Analyse de sensibilité estimant les taux d'occlusion persistante observés au suivi maximal publié après procédure laser (LEV) et crossectomie-*stripping* (CS ; logiciel Revman 5.3).

Critère principal d'étude

Le taux d'occlusion persistante constituait le critère principal de toutes les études incluses dans la méta-analyse principale, à l'exception de celle conduite par Rass *et al.* (tableau 2) (42). L'analyse de sensibilité réalisée en excluant cette étude ne modifie pas le risque relatif estimé en méta-analyse principale (figure 4 ; 0,75-0,98 vs 0,77-0,95).

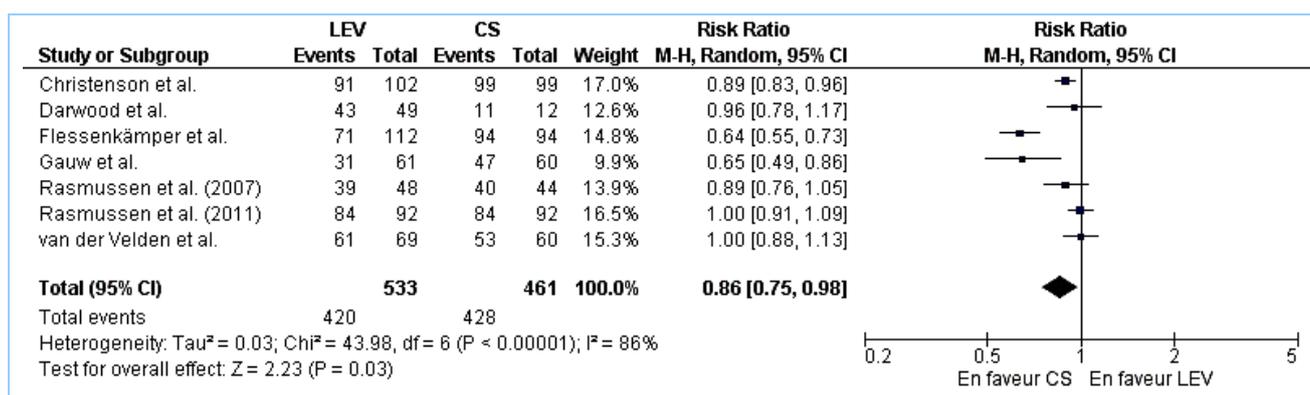
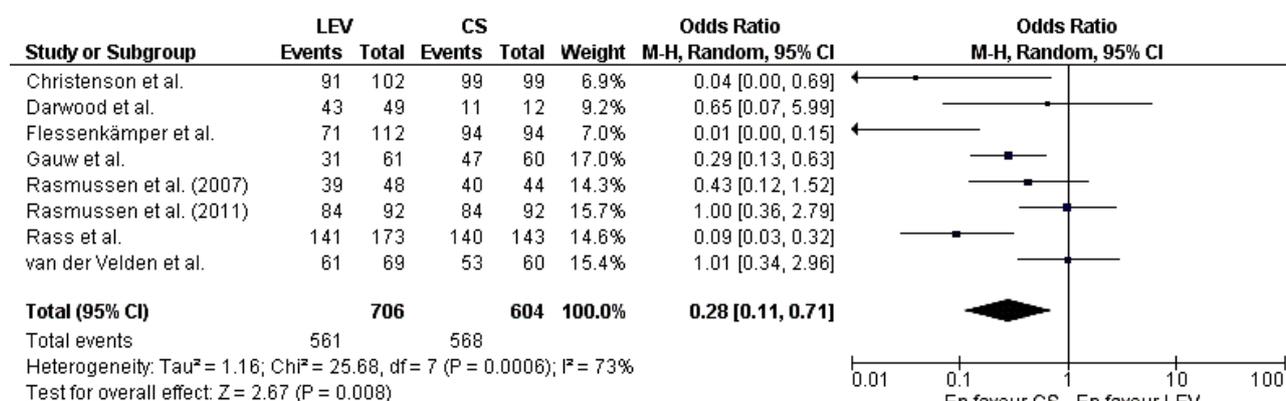


Figure 4. Analyse de sensibilité estimant les taux d'occlusion persistante observés en tant que critère principal après procédure laser (LEV) et crossectomie-stripping (CS ; logiciel Revman 5.3).

Choix statistiques émis

Les conclusions émises en méta-analyse principale sont insensibles au type d'estimateur utilisé (*odds ratio* (figure 5, A) vs risque relatif (figure 1)). Ces conclusions ne dépendent également pas du type d'évènement considéré (occlusion persistante (figure 1) vs reperméabilisation, c'est-à-dire son complémentaire exprimé sous forme d'échec et non de succès (figure 5, B)). Le modèle de méta-analyse utilisé en analyse principale peut donc être considéré comme étant stable.

A) Résultats exprimés sous forme d'*odds ratio* (OR et non sous forme de risques relatifs)



B) Risques relatifs de taux d'échec (et non de taux de succès, i.e., occlusion persistante)

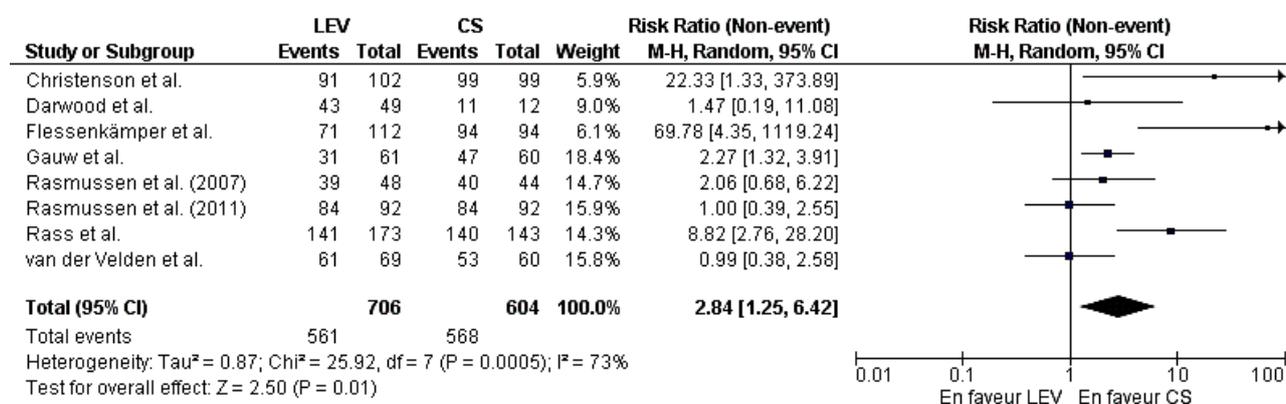


Figure 5. Analyses de sensibilité testant l'impact des choix statistiques émis en méta-analyse principale (logiciel Revman 5.3).

Analyse secondaire

Dans les publications analysées, les **échecs techniques** d'occlusion de grande veine saphène par LEV sont peu fréquents et imputés en premier lieu à la survenue d'un spasme veineux au moment du cathétérisme (0,9 % en moyenne, 0 à 3,8 %, annexe 4). Parallèlement, quatre études ne rapportent aucun échec technique après CS (32, 35, 39, 42) et cinq études⁸⁸ font état d'échecs partiels survenant en proportions variables (taux moyen par étude : 3 % ; étendue : 2,8-6 % (31, 46, 49, 52), une étude rapportant un taux d'échec de 12,5 % (34)). Ces échecs sont expliqués en premier lieu par rupture veineuse (*stripping* incomplet) ou, dans une étude, par un échec de dissection de la jonction saphéno-fémorale en raison de cicatrices dues à un usage antérieur de drogues (31)). Darwood *et al.* se distinguent en rapportant la survenue de 12,5 % de *strippings* incomplets (4/32 ; (34)). Ces auteurs ne discutent pas cette spécificité, ni ne précisent l'expérience et la qualification des opérateurs impliqués. A ce sujet et dans les autres études, les opérateurs des crossectomie-*stripping* réalisées sont décrits⁸⁹ comme des chirurgiens expérimentés, à l'exception de Brittenden *et al.* qui indiquent que 41 % de ces procédures étaient réalisées par des « *surgical trainees* » (26).

Le **taux de succès immédiat, à la fois technique et thérapeutique** (≤ 3 mois), a été estimé en analyse secondaire (figure 6, dix essais, 1 987 traitements recensés). Cette analyse révèle une variabilité inter-étude majeure ($I^2=91$ %) : le taux de succès immédiat après LEV varie en effet de 0,73 à 1,00 et en moindre mesure pour la procédure de crossectomie-*stripping* de 0,84 à 1,00. Les études de Brittenden *et al.* et de Flessenkämper *et al.* dénotent, en rapportant chacune, un taux de succès immédiat de LEV limité, cette spécificité n'étant pas discutée par leurs auteurs.

Au final, l'analyse secondaire réalisée n'objective pas de différence significative de succès immédiat entre traitements que ce soit sur l'ensemble des essais pris en compte (RR=0,98 [0,93-1,04] ; figure 6) ou après avoir exclu les essais de Brittenden *et al.* et de Flessenkämper *et al.*, défavorables au LEV (RR=1,02 [0,98-1,05]).

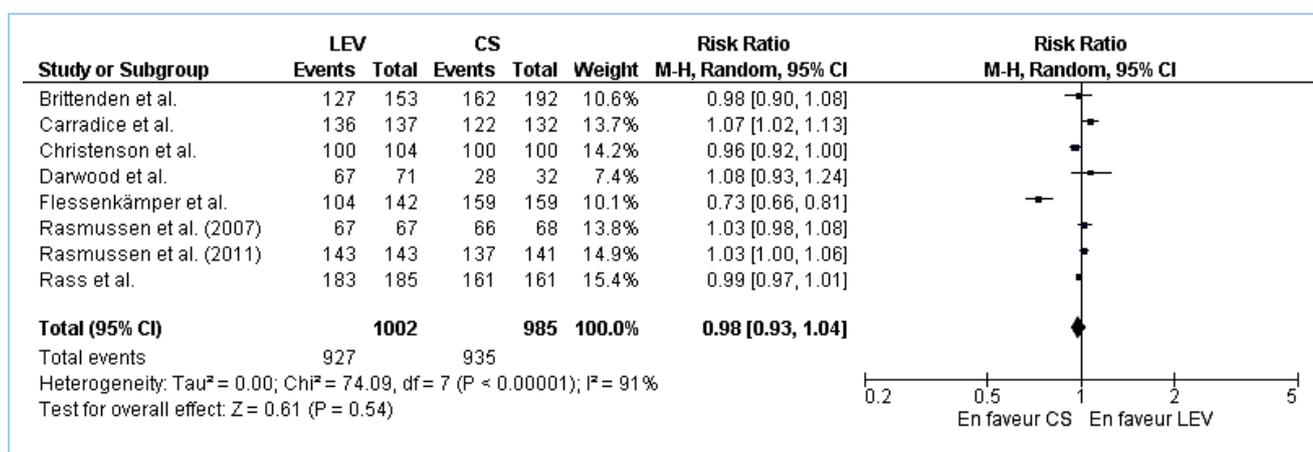


Figure 6. Analyse secondaire estimant les taux de succès immédiats observés après procédure laser (LEV) et crossectomie-*stripping* (CS ; logiciel Revman 5.3).

⁸⁸ Étendue des taux d'échecs partiels publiés par étude : 0-12,5 % ; Brittenden *et al.* ne renseignent pas ce critère (26).

⁸⁹ Carradice *et al.* et Darwood *et al.* ne précisent pas cette donnée (31, 34).

► Critères secondaires d'efficacité

Evolution clinique postopératoire (échelles de qualité de vie, scores de gravité clinique)

Remarque préliminaire : contraintes d'évaluation

L'évolution clinique postopératoire des sujets traités fait l'objet de descriptions dont le périmètre varie largement d'une étude à l'autre. Ces descriptions ont en effet impliqué près d'une dizaine d'échelles de qualité de vie ou de scores de gravité clinique différents, appliqués à des délais de suivi non superposables⁹⁰. Cette variabilité s'oppose au final à toute conduite de méta-analyse et complique la seule analyse narrative pouvant être menée dans ce rapport (13). L'optimisation voulue dans ce rapport de la représentativité médicale de cette analyse narrative a alors nécessité de colliger les descriptions issues de méthodes appliquées par la moitié au moins des essais identifiés. Deux méthodes sont ainsi concernées⁹¹ : il s'agit de l'échelle générique de qualité de vie « *SF-36*⁹² » et du score spécifique de gravité « *Venous Clinical Severity Score* » (VCSS).

Les estimations publiées sont toutes associées à un risque élevé de biais en raison d'une absence d'insu de mesure dans chaque étude et du fait de l'existence de données manquantes non prises en compte, bien que pouvant impliquer jusqu'à 35 % des effectifs initialement traités (annexe 5).

Les études ne clarifient pas non plus la façon dont elles ont tenu compte des interventions bilatérales, cette limite concernant en premier lieu les études raisonnant selon des effectifs de jambes traitées et non des effectifs de sujets traités (13, 32). Les scores de qualité de vie et de gravité clinique ne peuvent toutefois être établis que par sujet traité. Toute estimation erronée de ces scores par jambe traitée expose les résultats présentés à des limites d'interprétation tout autant médicales (double prise en compte d'une même évolution individuelle biaisant les scores moyens publiés) que statistiques (sous-estimation de la variance de l'estimateur étudié). Il n'est au final pas possible de clarifier les stratégies effectivement mises en œuvre dans les essais analysés faute de descriptions suffisantes publiées. Les résultats résumés dans ce rapport doivent donc être pris en compte sous cette réserve.

SF-36 : résultats publiés

Le questionnaire *SF-36* est une échelle multidimensionnelle et générique permettant d'évaluer la qualité de vie au travers de huit domaines physiques, psychiques ou généraux (tableau 3). A l'issue de ce questionnaire, chaque domaine est associé à un score allant de 0 à 100 (optimal).

Cinq études ont administré cette échelle en auto-questionnaire avant traitement puis sur un suivi s'étendant sur six mois à cinq ans (tableau 3) (26, 31, 32, 46, 49). La quasi-totalité des scores mesurés étaient associés à l'issue du suivi réalisé à plus de 15 % de données manquantes⁹³.

Les observations réalisées dans les six premières semaines de suivi n'ont pas été prises en compte dans ce rapport, les traitements concomitants et les traitements postopératoires immédiats n'étant pas standardisés voire réalisés au même moment dans les groupes LEV et CS, rendant alors ces observations non comparables sur cette période (26, 31).

Sur le suivi de six mois à cinq ans, toutes les études font état d'une augmentation numérique significative après traitement des scores associés à une part plus ou moins large des huit domaines du questionnaire *SF-36*. Parallèlement, aucune différence significative d'évolution entre traitements LEV et CS n'est objectivée dans ces essais de supériorité (essais non concluants).

⁹⁰ Douze jours à cinq ans.

⁹¹ Ces deux outils ont été utilisés par cinq des dix essais comparatifs identifiés à savoir Brittenden *et al.* (26), Carradice *et al.* (31), Christenson *et al.* (32), Rasmussen *et al.* (2007) (46) et (2011) (49).

⁹² « *Medical outcome study short-form-36 item health survey* ».

⁹³ Proportions de données manquantes associées à chaque étude au suivi maximal publié, LEV vs CS : Brittenden *et al.*, 17 % vs 26 % ; Carradice *et al.*, 11 % vs 18 % ; Christenson *et al.*, 1 % vs 5 % ; Rasmussen *et al.* (2007), 30 % vs 35 % ; Rasmussen *et al.* (2011), 31 % vs 31 %.

La pertinence médicale des augmentations numériques observées ne peut pas être qualifiée :

- comme le soulignent Brittenden *et al.*, la différence minimale cliniquement pertinente d'évolution du SF-36 n'est pas établie dans un contexte spécifique de traitement de varices de grande veine saphène (26) ;
- les augmentations colligées du score SF-36 ont en outre le plus souvent une amplitude limitée à quelques unités⁹⁴ sur le total de 100 possible, rendant alors l'intérêt médical d'une telle augmentation non évident ; le domaine « douleur physique » se distingue toutefois en présentant une évolution postopératoire d'amplitude supérieure (augmentation moyenne de 15 % après occlusion par LEV et de 18 % après CS, tableau 3).

VCSS : résultats publiés

Le « *Venous Clinical Severity Score* » (VCSS) associe chaque sujet à un score allant de 0 (sujet indemne) à 30 (forme la plus évoluée) après avoir coté⁹⁵ dix catégories d'observations⁹⁶ décrivant la présence et l'intensité d'éventuels signes et symptômes d'affection veineuse chronique du membre inférieur (55).

L'évolution du VCSS a été évaluée sans insu par cinq études sur une période postopératoire s'étendant de trois mois à cinq ans (tableau 4). En pratique, cette évaluation du VCSS a impliqué soit l'un des chirurgiens d'étude, soit une infirmière dédiée au suivi des sujets traités (annexe 5).

Ces études ont observé une diminution numérique significative du score de gravité VCSS, cette diminution survenant dès les premiers mois suivant les interventions par LEV ou par crossectomie-*stripping* (tableau 4). Le score VCSS, initialement bas (score moyen : 2,7-5,2), s'est ainsi stabilisé à un niveau minimal tout au long du suivi réalisé (score moyen : 0 à 1). Les auteurs précisent n'avoir identifié aucune différence significative d'évolution du VCSS entre traitements LEV et CS (essais de supériorité non concluants). Aucune étude n'a évalué⁹⁷ l'impact potentiel des données manquantes associées (taux médian de données manquantes : 18 %, tableau 4). La pertinence médicale de cette évolution numérique du score de gravité VCSS n'est en outre pas explicitée.

⁹⁴ Médiane d'augmentation moyenne du score par domaine, tous domaines confondus : + 3,8 (LEV) et + 5 (CS) ; médiane d'augmentation moyenne par domaine, en excluant la « douleur physique » : + 2,5 par groupe ; tableau 3.

⁹⁵ Chaque catégorie d'observation est cotée de 0 (absent) à 3 (grave).

⁹⁶ Douleur ou inconfort ; présence de varice(s) ; présence d'œdème ; présence de pigmentation cutanée ; présence d'inflammation ; présence d'induration ; nombre d'ulcère(s) actif(s) ; durée la plus longue d'ulcération active ; diamètre de l'ulcération active la plus large ; fréquence de recours à une compression.

⁹⁷ Aucune analyse de sensibilité n'a été menée par les auteurs pour ce critère.

Délais de reprise d'activité physique et professionnelle

Données disponibles

Les délais de reprise d'activité physique « normale⁹⁸ » et professionnelle sont renseignés par sept essais comparatifs sur les dix identifiés (tableau 5). Ces estimations sont soumises à de nombreuses réserves⁹⁹. Elles sont notamment toutes associées à un risque élevé de biais (annexe 5). La comparabilité initiale des groupes n'a été ni recherchée¹⁰⁰, ni vérifiée, bien que l'existence de nombreux facteurs de confusion soit connue et même directement évoquée par certains auteurs¹⁰¹ (41, 56-58). Au final et compte tenu de ces réserves, les résultats disponibles doivent être considérés comme strictement exploratoires.

Observations principales

Les délais de reprise d'activité publiés varient largement d'une étude à l'autre mais aussi d'un individu à l'autre au sein d'une même étude (tableau 5, 2 à 10 jours d'arrêt en moyenne après LEV avec des variations individuelles allant de 0 à 46 jours).

Cinq des sept essais publiés¹⁰² n'objectivent ainsi pas de différence significative de délai de reprise d'activité entre les sujets traités par laser (LEV) et ceux traités par crosectomie-éveinage (CS, tableau 5). Les autres études¹⁰³ observent quant à elles des délais de reprise d'activité plus courts après procédure LEV.

⁹⁸ Encore qualifiées d'activités « de base » ou d'activités « quotidiennes ».

⁹⁹ Ces estimations publiées reposent uniquement sur des déclarations des patients, ceux-ci n'ayant pas été placés en insu des traitements réalisés ; les proportions de données manquantes associées à ces estimations ne sont pas définies ; les délais de reprise d'activité constituent au mieux l'un des nombreux critères secondaires d'étude ; ils ne font l'objet d'aucune hypothèse *a priori* des auteurs ; aucune étude n'a en outre analysé la comparabilité socio-professionnelle des groupes traités par LEV et par CS ; les traitements des varices associées et les traitements postopératoires, notamment antalgiques, n'apparaissent souvent pas superposables entre groupes, bien que ces traitements aient pu influencer les délais de reprise d'activité associés à chaque groupe ; la proportion d'individus traités en activité professionnelle dans chaque groupe n'est pas définie ; en outre, aucune étude ne définit ce qu'elle entend par activité physique « normale », ce paramètre subjectif pouvant en conséquence faire l'objet d'une variabilité d'interprétation d'un sujet à l'autre et d'une étude à l'autre.

¹⁰⁰ Par une randomisation stratifiée sur des facteurs connus notamment.

¹⁰¹ « ...recovery is a highly variable parameter depending on multiple factors (eg, the extent of varicose veins, simultaneously performed phlebectomies), the studies published so far are utterly not comparable owing to different approaches and study population » (41).

¹⁰² Cinq des sept essais comparatifs renseignant ce critère n'objectivent pas de différence significative entre traitements ; il s'agit de Christenson *et al.*, Gauw *et al.*, Rasmussen *et al.* (2007), Rasmussen *et al.* (2011) et Rass *et al.* (pour le délai de reprise d'activité de base uniquement).

¹⁰³ Carradice *et al.* ; Darwood *et al.* ; Rass *et al.* uniquement pour le délai de reprise d'activité professionnelle.

Tableau 3. Evolutions postopératoires des différentes dimensions du « SF-36 » décrites dans les essais comparant l'occlusion de varice de grande veine saphène par laser (LEV) à l'exérèse par crosssectomie-stripping (CS ; scores présentés sous forme de moyenne par groupe (écart-type)).

DIMENSION ÉVALUÉE	ETUDE	SCORE AVANT TRAITEMENT		SCORE ESTIMÉ À L'ISSUE DU SUIVI				
		LEV	CS	délai	LEV	données manquantes*	CS	données manquantes*
Activité physique	<i>Brittenden et al.</i>	50,2 (8,2)	50,1 (8,2)	6 mois	52,7 (6,7)	17 %	51,5 (8,8)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	90 [□] (75-100)	90 [□] (80-100)	1 an	95 [□] (85-100)	11 %	95 [□] (80-100)	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	90*	90*	1 an	97*	4 %	97*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	85,8	86,6	5 ans	89	30 %	91	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	83,2 (16,9)	83,3 (18,9)	3 ans	91,5 (13,8)	31 %	90,6 (15,2)	31 %
Etat physique	<i>Brittenden et al.</i>	50,1 (8,3)	49,1 (9,9)	6 mois	52,6 (7,4)	17 %	51,9 (8,7)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	100 [□] (50-100)	100 [□] (75-100)	1 an	100 [□]	11 %	100 [□]	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	90*	90*	1 an	95*	4 %	96*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	87	89,3	5 ans	88,4	30 %	90,1	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	83,8 (22,3)	85,4 (20,4)	3 ans	90,1 (19,4)	31 %	90,8 (19,8)	31 %
Douleur physique	<i>Brittenden et al.</i>	47,3 (8,5)	46,3 (9,2)	6 mois	54,3 (8,9)	17 %	53,7 (10,0)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	74 [□] (52-100)	74 [□] (52-100)	1 an	100 [□] (72-100)	11 %	94 [□] (72-100)	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	75*	75*	1 an	97*	4 %	98*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	76,6	77,1	5 ans	88,1	30 %	89,6	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	70,9 (21)	71,3 (22,0)	3 ans	81,2 (26,0)	31 %	87,9 (19,5)	31 %
Etat de santé	<i>Brittenden et al.</i>	49,5 (8,3)	49,2 (8,8)	6 mois	51,9 (9,1)	17 %	51,9 (9,6)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	77 [□] (62-92)	77 [□] (67-87)	1 an	82 [□] (67-92)	11 %	82 [□] (72-92)	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	70*	70*	1 an	70*	4 %	70*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	65	67,7	5 ans	62	30 %	68,6	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	60,6 (13,8)	63,6 (15,0)	3 ans	61,1 (15,2)	31 %	65,1 (15,7)	31 %
Vitalité	<i>Brittenden et al.</i>	51,5 (9,2)	50,8 (9,4)	6 mois	54,1 (8,5)	17 %	53,0 (9,7)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	70 [□] (55-80)	70 [□] (53-80)	1 an	75 [□] (60-85)	11 %	75 [□] (65-85)	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	77*	80*	1 an	90*	4 %	90*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	69	73,1	5 ans	79,5	30 %	84,2	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	64,7 (18,6)	66,9 (21,5)	3 ans	74,6 (17,7)	31 %	75,3 (18,4)	31 %

DIMENSION ÉVALUÉE	ETUDE	SCORE AVANT TRAITEMENT		SCORE ESTIMÉ À L'ISSUE DU SUIVI				
		LEV	CS	délai	LEV	données manquantes*	CS	données manquantes*
Relations avec les autres	<i>Brittenden et al.</i>	50,8 (8,8)	49,8 (9,8)	6 mois	52,7 (7,9)	17 %	51,9 (9,0)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	100 [□] (75-100)	100 [□] (75-100)	1 an	100 [□] (88-100)	11 %	100 [□] (75-100)	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	97*	97*	1 an	99*	4 %	99*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	90,4	95,3	5 ans	95,8	30 %	97,4	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	92,9 (15,7)	90,4 (17,6)	3 ans	92,9 (16,3)	31 %	96,8 (8,9)	31 %
Etat psychique	<i>Brittenden et al.</i>	51,1 (8,3)	50,5 (9,4)	6 mois	52,5 (7,8)	17 %	51,5 (9,3)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	100 [□]	100 [□]	1 an	100 [□]	11 %	100 [□]	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	96*	97*	1 an	98*	4 %	98*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	88,1	91,8	5 ans	92,5	30 %	94,7	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	88,7 (20,4)	88,2 (18,7)	3 ans	89,4 (21,9)	31 %	94,8 (14,3)	31 %
Santé psychique	<i>Brittenden et al.</i>	51,6 (9,2)	51,0 (9,7)	6 mois	54,1 (7,7)	17 %	51,8 (9,3)	26 %
	<i>Carradice et al.</i>	84 [□] (68-92)	80 [□] (68-90)	1 an	88 [□] (74-92)	11 %	88 [□] (76-92)	18 %
	<i>Christenson et al.</i>	92*	92*	1 an	95*	4 %	95*	1 %
	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	79,3	83,3	5 ans	89,3	30 %	88,4	35 %
	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	80,3 (15,0)	79,3 (16,0)	3 ans	84,0 (15,9)	31 %	84,8 (13,2)	31 %

Les données manquantes ont été exprimées par rapport aux effectifs de sujets randomisés et traités dans chaque groupe. Le délai de suivi pris en compte correspond au délai maximal de suivi publié par les auteurs de l'étude concernée.

« * » : estimation graphique du score moyen / « □ » : score médian (écart interquartile).

Tableau 4. Evolutions postopératoires du « *Venous Clinical Severity Score* » (VCSS, moyenne \pm écart-type) décrites dans les essais comparant l'occlusion de varice de grande veine saphène par laser (LEV) à l'exérèse par crossectomie-*stripping* (CS).

	VCSS AVANT TRAITEMENT		délai	VCSS ESTIMÉ À L'ISSU DU SUIVI			
	LEV	CS		LEV	données manquantes	CS	données manquantes
Brittenden <i>et al.</i>	5,0 \pm 2,5	5,1 \pm 2,5	6 mois	1,4 \pm 1,5	13 %	1,4 \pm 1,7	18 %
Carradice <i>et al.</i>	4 (3-5) ^a	4 (3-5) ^a	3 mois	1 (0-1) ^a	11 %	1 (0-1) ^a	18 %
Christenson <i>et al.</i>	5,2 \pm 2,5	5,2 \pm 2,7	1- 2 ans	0,2 \pm 0,5	4 %	0,2 \pm 0,6	1 %
Rasmussen <i>et al.</i> (2007)	2,8 \pm 1,7	2,4 \pm 1,4	5 ans	0,4 \pm 0,9	30 %	0,4 \pm 0,7	35 %
Rasmussen <i>et al.</i> (2011)	2,7 \pm 2,3	2,8 \pm 1,6	3 ans	0,3 \pm 1,3	31 %	0,3 \pm 0,5	31 %

Les proportions de données manquantes ont été exprimées par rapport aux effectifs de sujets randomisés et traités dans chaque groupe.

« ^a » : score VCSS exprimé sous forme de médiane (écart interquartile).

Tableau 5. Délais de reprise d'activité « normale » et professionnelle estimés par chaque essai comparatif analysé.

	TYPE DE CRITÈRE ^α	RISQUE DE BIAIS niveau	REPRISE D'ACTIVITÉ « NORMALE »		REPRISE D'ACTIVITÉ PROFESSIONNELLE	
			Laser	Crossectomie- stripping	Laser	Crossectomie- stripping
Brittenden et al.	-	-	-	-	-	-
Carradice et al.	secondaire		3 (1-10) ^α	14 (7-25) ^α	4 (2-14) ^α	14 (13-28) ^α
Christenson et al.	secondaire		6,9 ± 2,7 (3-21) _μ	6,6 ± 2,1 (2-14) ^μ	-	-
Darwood et al.	secondaire		2 (0-7) ^α	7 (2-26) ^{αα}	4 (1-12) ^{αα}	17 (7-33) ^{αα}
Flessenkämper et al.	-	-	-	-	-	-
Gauw et al.	nr		3,2 ± 4,3 ^μ	3,2 ± 4,00 ^μ	4,4 ± 5,4 ^μ	4,2 ± 3,7 ^μ
Rass et al.	secondaire		4,8 ^μ	4,0 ^μ	10,4 ^μ	11,8 ^μ
Rasmussen et al. (2007)	secondaire		6,9 ± 7,0 (0-29) _μ	7,7 ± 6,1 (0-29) ^μ	7,0 ± 6,0 (1-31) _μ	7,6 ± 4,9 (1-28) ^μ
Rasmussen et al. (2011)	secondaire		2 (0-25) ^α	4 (0-30) ^α	3,6 (0-46) ^α	4,3 (0-42) ^α
van der Velden et al.	-	-	-	-	-	-

niveau de risque de biais

 faible

 incertain

 élevé

« α » : hiérarchie de critère d'évaluation définie par les auteurs.

« α » : délai médian (étendue de valeurs).

« αα » : délai médian (écart interquartile).

« μ » : délai moyen ± écart-type (étendue de valeurs) / « nr » : non renseigné.

4.1.2 Comparaison à l'occlusion par radiofréquence

► Données disponibles

Ce rapport a identifié **six études randomisées** comparant directement l'occlusion de grande veine saphène par laser (LEV) à celle obtenue par radiofréquence (RF) (tableau 6) :

- ▶ Almeida *et al.*, *Journal of Vascular and Interventional Radiology*, 2009 (59) ;
- ▶ Gale *et al.*, *Journal of Vascular Surgery*, 2010 (60) ;
- ▶ Goode *et al.*, *European Journal of Endovascular Surgery*, 2010 (61) ;
- ▶ Nordon *et al.*, *Annals of Surgery*, 2011 (62) ;
- ▶ Rasmussen *et al.*, *Journal of Vascular Surgery*, 2013 (49) ;
- ▶ Sheperd *et al.*, *British Journal of Surgery*, 2010 (63).

Ces études, majoritairement monocentriques¹⁰⁴, ont recensé **440 traitements¹⁰⁵ par laser**. Elles ont été conduites le plus souvent aux USA et en Angleterre, en simple voire double insu¹⁰⁶. Les sujets traités n'ont été quasi-exclusivement suivis qu'à court terme, sur une période allant de six semaines à un an (tableau 6). Le critère principal de ces études impliquait à part égale le taux d'occlusion persistante¹⁰⁷ ou la survenue d'évènements indésirables postopératoires¹⁰⁸.

► Applicabilité des résultats publiés

Caractéristiques épidémiologiques des sujets traités

Les sujets traités dans ces essais étaient adultes, âgés le plus souvent de 40 à 60 ans et de sexe féminin dans 70 à 80 % des cas (tableau 6). Ils présentaient à l'échographie une insuffisance primaire de grande veine saphène le plus souvent crurale, unilatérale¹⁰⁹ et d'un diamètre moyen de 6 à 9 mm. Ces lésions semblaient correspondre majoritairement à des varices saphènes à un stade initial, c'est-à-dire sans trouble trophique associé (classes C₂-C₃ de la classification CEAP).

Procédures techniques mises en œuvre

Les procédures endovasculaires ont été réalisées sous guidage échographique au moyen d'une anesthésie tumescente¹¹⁰ couplée à une anesthésie générale¹¹¹ dans une étude sur deux. Les occlusions par LEV se sont appuyées sur des modalités techniques variées visant à appliquer une énergie linéaire moyenne supérieure à 70 J/cm (tableau 6). Toutes les études sauf celle de Goode *et al.* ont eu recours à un dispositif RF *Closure*[®]. Almeida *et al.* et Sheperd *et al.* indiquent avoir dédoublé ce traitement RF au niveau de la jonction saphéno-fémorale. Almeida *et al.* précisent ainsi que l'énergie linéaire moyenne appliquée par RF était de 116 J/cm au niveau de cette jonction et de 70 J/cm sur le reste du tronc saphène. Les échecs techniques ne sont évoqués que par Nordon *et al.* qui mentionnent à cet effet la survenue de 2,5 % d'échecs complets¹¹² dans le groupe LEV, aucun échec par RF n'étant décrit.

¹⁰⁴ 2/6 études étaient multicentriques : Almeida *et al.* (six centres, USA) et Rasmussen *et al.* (deux centres, Danemark).

¹⁰⁵ Ces essais recensent un total de 890 traitements endovasculaires par laser et radiofréquence ; ce total est contraint de mélanger des « jambes » et des « sujets » traités, compte tenu de la variabilité d'expression des résultats publiés.

¹⁰⁶ Gale *et al.* et Rasmussen *et al.* ont conduit leur essai en ouvert. Dans les essais en simple insu (Almeida *et al.* ; Sheperd *et al.*), les sujets ignoraient le traitement endovasculaire effectivement mis en œuvre. Dans les essais en double insu (Goode *et al.* ; Nordon *et al.*), les sujets et l'échographiste ignoraient le traitement endovasculaire réalisé.

¹⁰⁷ Gale *et al.* ; Nordon *et al.* ; Rasmussen *et al.*

¹⁰⁸ Almeida *et al.* ; Goode *et al.* ; Sheperd *et al.*

¹⁰⁹ Nordon *et al.* n'ont mis en œuvre que des traitements unilatéraux.

¹¹⁰ Goode *et al.* n'ont appliqué cette anesthésie tumescente que chez ¼ des sujets traités par RF, qui plus est au moyen d'un volume très inférieur à celui associé dans cette même étude à la procédure LEV (52 vs 467 mL).

¹¹¹ Goode *et al.* ; Nordon *et al.* ; Sheperd *et al.*

¹¹² Cathétérisme saphène non réalisable (2/80 sujets).

Tableau 6. Caractéristiques médicales et techniques associées aux études randomisées comparant les procédures laser et radiofréquence.

	ALMEIDA ET AL.	GALE ET AL.	GOODE ET AL.	NORDON ET AL.	RASMUSSEN ET AL.	SHEPERD ET AL.
Pays	USA ; Allemagne	USA	Angleterre	Angleterre	Danemark	Angleterre
Acronyme	<i>RECOVERY</i>	-	<i>LARA</i>	<i>EVVERT</i>	-	<i>VALVV</i>
Suivi maximal	1 mois	1 an	6-9 mois	3 mois	1 an / 3 ans	6 semaines
PROCEDURE LASER						
effectif randomisé et traité	41 jambes	72 jambes	39 jambes	80 sujets	144 jambes	64 sujets
âge (moyenne ± écart-type ; ans)	52,4 ± 15,3	49	48 ± 11,6	46,7 ± 14,4	52 (18-74)	48 ± 16
% femme	76 %	75 %	77 %	68 %	72 %	70 %
% classe CEAP C2	87,8 %	51 % (C1-C2)	nr	76 %	95 % (C2-C3)	41 % (C1-C2)
diamètre de GVS (moyenne ± écart-type ; mm)	6,0 ± 2,8	7,7	9,2	7 (4-12)	7,6 (3-12)	nr
longueur de GVS traitée (moyenne ± écart-type ; cm)	42,2 ± 14,0	nr	45	32	35 (14-49)	46 ± 14
% de traitements bilatéraux	nr	33 %	44 %	0	13 %	47 %
longueur d'onde	980 nm	810 nm	810 nm	810 nm	1 470 nm	980 nm
puissance (Watts, W)	12 W	14 W	nr	12 W	nr	11 W
mode de retrait (vitesse si précisé)	continu	continu (1-4 mm/s)	nr	continu (2 mm/s)	continu ou pulsé	continu
énergie linéaire moyenne (Joules/cm)	80 J/cm	92 ± 14,2 (63-135)	92,7 ± 20	77,1 J/cm	76,5 (43-128)	71,7 (23-98)
phlébectomies associées, nombre moyen / sujet	nr	6,5 ± 3,3 (1-15)	14 ± 7	6 (0-15)	14 (1-43)	6,2 ± 3,6
PROCEDURE RADIOFREQUENCE						
effectif randomisé et traité	46 jambes	70 jambes	40 jambes	79 sujets	148 jambes	67 sujets
âge (moyenne ± écart-type ; ans)	51,6 ± 12,8	46	45 ± 9,3	46,9 ± 15,1	51 (23-75)	49 ± 15
% femme	83 %	63 %	75	60 %	70 %	66 %
% classe CEAP C2	93,5 %	56 % (C1-C2)	nr	86 %	92 % (C2-C3)	34 % (C1-C2)
diamètre de GVS (moyenne ± écart-type ; mm)	5,1 ± 2,3	7,6	8,3	7 (4-10)	7,2 (3-12)	nr
longueur de GVS traitée (moyenne ± écart-type ; cm)	35,6 ± 13,4	nr	36	32,5	34 (13-51)	49 ± 16
% de traitements bilatéraux	nr	34 %	43 %	0	16 %	54 %
dispositif utilisé	<i>ClosureFAST</i> [®]	<i>ClosurePLUS</i> [®]	<i>Celon RFITT</i> [®] ; 23 W	<i>ClosureFAST</i> [®] ; 20 W	<i>ClosureFAST</i> [®]	<i>ClosureFAST</i> [®]
phlébectomies associées, nombre moyen / sujet	nr	5,5 ± 3,1 (1-13)	15 ± 6	5 (0-17)	16 (10-80)	6,2 ± 4,0

Traitements concomitants et postopératoires

Tous ces essais indiquent avoir conjointement traité les varices collatérales par phlébectomies : en moyenne, 5 à 15 phlébectomies étaient ainsi réalisées par sujet, ce nombre pouvant largement varier¹¹³. Sheperd *et al.* indiquent en outre avoir pratiqué une occlusion concomitante de petite veine saphène chez environ 20 % des sujets de chaque groupe.

Une majorité¹¹⁴ des études n'évoque pas de prescription postopératoire de traitement anti-inflammatoire ou antalgique. Le recours à une antibioprophylaxie et à une thromboprophylaxie n'est mentionnée que par Sheperd *et al.*. A l'inverse, toutes les études ont prescrit une compression postopératoire d'une durée d'une à deux semaines.

Au final, les comparaisons publiées entre le LEV et la RF ne peuvent être considérées que pour partie applicables en pratiques françaises : la moitié des traitements ont en effet été réalisés sous anesthésie générale, cette pratique n'étant pas préconisée par les professionnels consultés au cours des évaluations précédentes de la HAS (1). La pertinence médicale de ces comparaisons est également incomplète : les délais de suivi des sujets dans ces études se révèlent en effet insuffisants pour répondre à l'objectif principal de cette actualisation qui vise, pour rappel, à établir l'efficacité/sécurité comparative du laser sur une période de un à cinq ans.

► Critère principal d'évaluation de l'efficacité du LEV : taux d'occlusion persistante

Données disponibles

Cinq des six essais identifiés ont comparé les taux d'occlusion persistante après LEV et RF à l'issue d'un suivi limité pour l'essentiel à un an¹¹⁵ (tableau 6 ; figure 7). Ces résultats sont associés à des risques de biais incertains à élevés, en raison notamment de données manquantes pouvant modifier le sens voire la significativité des comparaisons publiées (annexe 7).

Méta-analyse exploratoire

Sous ces réserves, ces résultats¹¹⁶ ont fait l'objet d'une méta-analyse exploratoire ne mettant en évidence aucune différence significative d'occlusion entre traitements (figure 7). Les analyses de sensibilité conduites pour tenir compte des données manquantes ne modifient pas cette conclusion (figure 8). Les taux d'occlusion publiés varient entre études de 0,78 à 1 pour le LEV et de 0,74 à 1 pour la RF (moyenne, LEV vs RF : 0,90 vs 0,86). S'agissant d'essais de supériorité, cette absence de différence significative ne doit pas être prise comme une preuve factuelle d'équivalence mais comme une impossibilité actuelle à conclure à partir du critère de taux d'occlusion quant à l'efficacité relative du laser et de la radiofréquence.

¹¹³ Etendue décrite du nombre de phlébectomies : 1 à 80.

¹¹⁴ A l'exception de Nordon *et al.* et Sheperd *et al.*

¹¹⁵ Rasmussen *et al.* sont les seuls auteurs à présenter un suivi de trois ans des sujets traités.

¹¹⁶ Les résultats associés au suivi maximal de chaque étude ont été pris en compte.

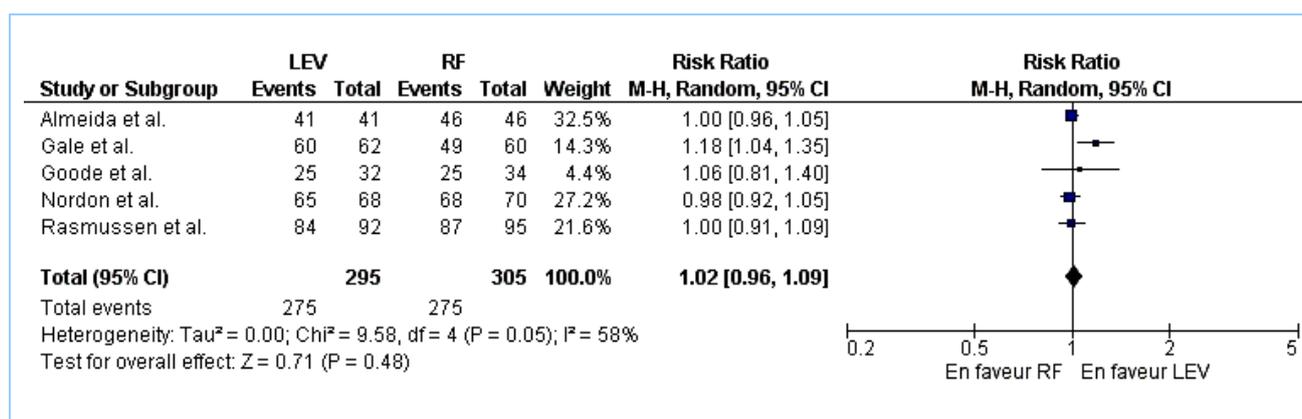
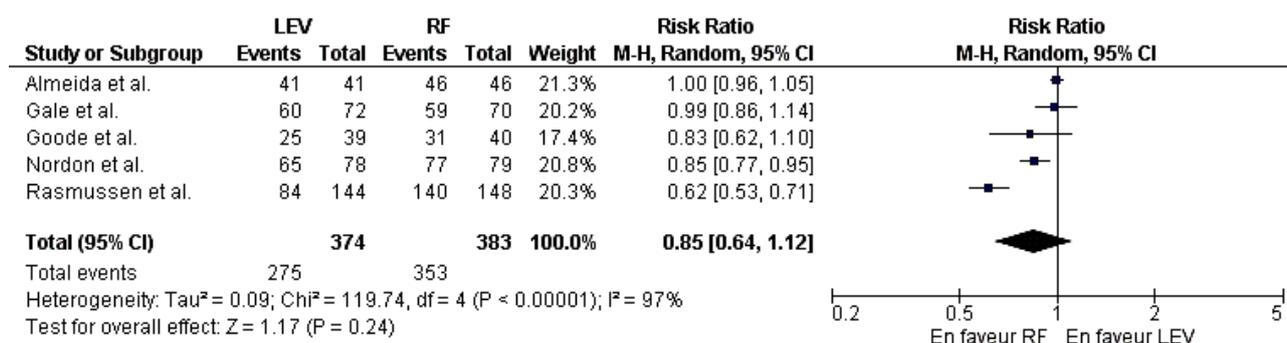


Figure 7. Méta-analyse principale des taux d'occlusion persistante estimés après procédure laser (LEV) et radiofréquence (RF ; logiciel *Revman 5.3*).

A) « Hypothèse du pire » (données manquantes \Rightarrow échecs LEV / succès RF)



B) « Hypothèse du meilleur » (données manquantes \Rightarrow succès LEV / échec RF)

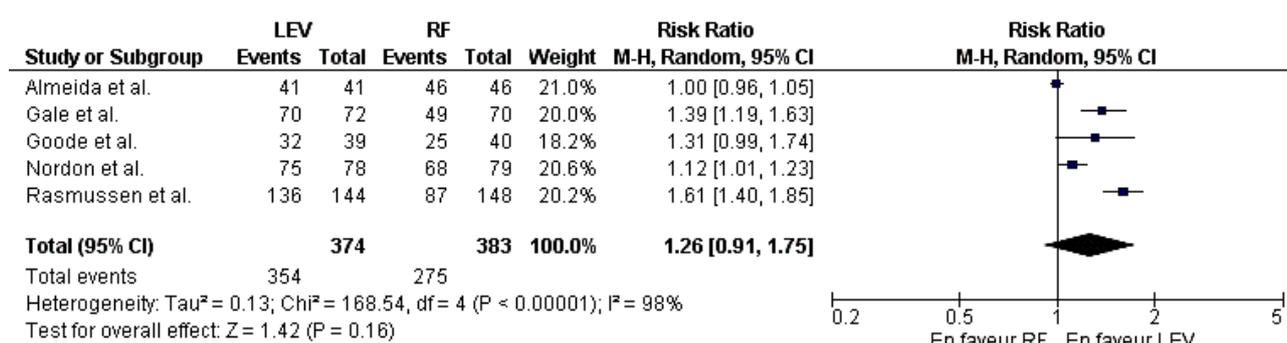


Figure 8. Analyses de sensibilité testant l'impact des données manquantes selon les hypothèses « du pire » (A) ou « du meilleur » (B) sur les estimations par méta-analyse des taux d'occlusion persistante estimés après procédure laser (LEV) et radiofréquence (RF ; logiciel *Revman 5.3*).

► Critères secondaires d'efficacité

Evolution clinique postopératoire (échelles de qualité de vie, scores de gravité clinique)

Les essais identifiés ont comparé l'évolution clinique postopératoire des sujets traités par LEV ou RF au travers de diverses échelles de qualité de vie administrées en auto-questionnaires (AVVQ¹¹⁷, CIVIQ-2¹¹⁸, SF-36 ou SF-12¹¹⁹, EQ-5D¹²⁰) et au moyen d'un score de gravité clinique, le « Venous Clinical Severity Score » (VCSS).

Ces résultats présentent des limites communes avec celles décrites dans la partie précédente consacrée à la comparaison au traitement chirurgical de référence :

- ▶ ces résultats sont en particulier associés à un risque incertain voire élevé de biais soit par absence d'insu de mesure, soit du fait d'une proportion excessive de données manquantes (annexe 7) ; sur ce point, Goode *et al.* ont exclu sans le justifier au moins 80 % des sujets traités de leur évaluation : leurs descriptions postopératoires parcellaires n'ont par conséquent pas été reprises dans ce rapport (61) ;
- ▶ Almeida *et al.* semblent avoir estimé l'évolution de qualité de vie par jambe traitée et non par patient, sous-estimant ainsi potentiellement la variabilité réelle d'évolution et compromettant la signification médicale des résultats publiés ; Rasmussen *et al.* et Nordon *et al.* ne clarifient pas leur stratégie de prise en compte des traitements bilatéraux ; les résultats de ces trois études¹²¹ sont par conséquent soumis à des réserves médicales et statistiques d'interprétation.

Echelles de qualité de vie

Partant d'une absence de différence initiale entre groupes, les cinq études analysées¹²² décrivent une amélioration de qualité de vie après traitement LEV ou RF, cette évolution étant présentée comme statistiquement significative par deux de ces études¹²³ (tableau 7).

Au plan comparatif, trois études¹²⁴ n'observent pas de différence d'évolution entre les groupes LEV et RF alors que deux études rapportent une évolution significativement meilleure après RF en particulier pour ce qui concerne la douleur et l'inconfort postopératoires. Cette supériorité de la RF est observée à trois jours pour la première étude¹²⁵ ; elle est observée plus largement sur les deux premières semaines pour la seconde¹²⁶. Au-delà de ces deux premières semaines de suivi, aucune étude ne fait état de différence d'évolution de qualité de vie entre techniques endovasculaires LEV et RF.

Au plan numérique, la pertinence et la traduction médicale des améliorations objectivées ne font pas l'objet de jugements explicites. Les moyennes commentées sont en outre associées à de larges écarts-type traduisant une variabilité interindividuelle importante qui n'est pas non plus discutée (tableau 7).

¹¹⁷ « AVVQ » : Aberdeen Varicose Vein Questionnaire.

¹¹⁸ « CIVIQ-2 » : Chronic Venous Insufficiency Questionnaire 2.

¹¹⁹ « SF-36 » ou « SF-12 » : Short Form 36 ou Short Form 12.

¹²⁰ « EQ-5D » : EuroQoL 5D.

¹²¹ Gale *et al.* ont analysé à part les sujets soumis à un traitement bilatéral ; Sheperd *et al.* semblent avoir analysé ces résultats par patient et non par jambe, sans distinguer le caractère uni- ou bilatéral des traitements mis en œuvre.

¹²² Almeida *et al.* ; Gale *et al.* ; Nordon *et al.* ; Rasmussen *et al.* ; Sheperd *et al.*

¹²³ Gale *et al.* ; Rasmussen *et al.*

¹²⁴ Gale *et al.*, CIVIQ-2 (analyses ajustées sur l'âge, le sexe et l'indice de masse corporelle) ; Nordon *et al.*, AVVQ et EQ-5D ; Sheperd *et al.*, AVVQ et SF-12.

¹²⁵ Rasmussen *et al.* ; supériorité de la RF liée aux évaluations par trois domaines SF-36 (activité, état et douleur physiques).

¹²⁶ Almeida *et al.*, CIVIQ-2.

Tableau 7. Evolutions postopératoires de qualité de vie décrites au délai de suivi ultime dans les essais comparant l'occlusion de varice de grande veine saphène par laser (LEV) à celle obtenue par radiofréquence (RF ; scores publiés présentés sous forme de moyenne \pm écart-type).

ETUDE	RISQUE DE BIAIS	ECHELLE	MESURE INITIALE		délai	MESURE ULTIME	
			LEV	RF		LEV	RF
Almeida <i>et al.</i>	 incertain	CIVIQ-2 "Pain"	7,3 \pm 2,4	7,1 \pm 3,2	1 mois	3,5 \pm 0,8	3,6 \pm 1,2
		CIVIQ-2 "Physical"	11,2 \pm 4,9	11,6 \pm 4,9		5,6 \pm 1,0	6,0 \pm 1,9
		CIVIQ-2 "Social"	6,1 \pm 3,0	5,7 \pm 3,1		3,3 \pm 0,8	3,2 \pm 0,7
		CIVIQ-2 "Psychologic"	15,5 \pm 6,0	16,3 \pm 7,7		9,8 \pm 1,5	9,8 \pm 1,9
		CIVIQ-2 "Global"	40,0 \pm 14,5	40,6 \pm 17,2		22,2 \pm 3,3	22,7 \pm 5,0
Gale <i>et al.</i>	 élevé	CIVIQ-2 "Global"	63,8 \pm 22,2	66,5 \pm 16,9	1 an	94,1 \pm 7,6	93,8 \pm 6,3
Nordon <i>et al.</i>	 incertain	AVVQ	17,2 \pm 9,0	16,4 \pm 7,6	3 mois	5,9 \pm 6,1	6,2 \pm 5,9
EQ-5D	nr	nr	nr	nr			
Rasmussen <i>et al.</i>	 élevé	SF-36, activité physique	83,16 \pm 16,85	84,05 \pm 18,50	3 ans	91,46 \pm 13,82	88,03 \pm 17,12
		SF-36, état physique	83,80 \pm 22,31	87,15 \pm 21,44		90,08 \pm 19,37	88,08 \pm 21,47
		SF-36, douleur physique	70,94 \pm 20,96	72,71 \pm 22,37		81,22 \pm 26,00	85,35 \pm 19,93
		SF-36, état de santé	60,55 \pm 13,76	62,38 \pm 13,30		61,11 \pm 15,24	62,53 \pm 15,31
		SF-36, vitalité	64,68 \pm 18,60	66,99 \pm 19,30		74,60 \pm 17,74	75,56 \pm 19,26
		SF-36, vie avec les autres	92,93 \pm 15,74	93,15 \pm 14,38		92,86 \pm 16,30	93,95 \pm 16,21
		SF-36, état psychique	88,67 \pm 20,40	91,67 \pm 16,02		89,42 \pm 21,85	92,95 \pm 17,63
		SF-36, santé psychique	80,34 \pm 15,05	80,18 \pm 14,70		83,97 \pm 15,87	86,62 \pm 13,89
		SF-36, score moyen physique	48,27 \pm 7,41	49,11 \pm 8,43		52,33 \pm 6,32	50,66 \pm 7,77
		SF-36, score moyen mental	53,72 \pm 8,99	53,97 \pm 8,51		53,90 \pm 10,13	56,34 \pm 7,3
Sheperd <i>et al.</i>	 incertain	AVVQ	18,9 \pm 9,8	20,6 \pm 9,4	1,5 mois	10,8 \pm 8,9	10,9 \pm 9,2
		SF-12, score moyen physique	48,1 \pm 10,1	48,9 \pm 9,5		53,1 \pm 7,3	50,7 \pm 8,7
		SF-12, score moyen mental	48,0 \pm 13,1	47,1 \pm 11,0		51,3 \pm 9,9	50,4 \pm 9,5

AVVQ : Aberdeen Varicose Vein Questionnaire / CIVIQ-2 : Chronic Venous Insufficiency Questionnaire / EQ-5D : EuroQoL 5 dimensions / SF-36 & SF-12 : Short Form 36 & 12.

Score de gravité clinique

Le « *Venous Clinical Severity Score* » (VCSS) associe chaque sujet à un score allant de 0 (sujet indemne) à 30 (forme la plus évoluée de varice). Ce score a été estimé sans insu par quatre des six essais comparant le LEV à la RF (tableau 8 ; annexe 7).

Gale *et al.* sont les seuls auteurs à faire état d'un score initial significativement plus élevé dans le groupe RF¹²⁷ (tableau 8). Au-delà, tous les essais observent une diminution¹²⁸ du VCSS dès le premier mois de suivi et ce quel que soit le traitement mis en œuvre. Ce score se maintient alors à une valeur basse durant tout le suivi réalisé (suivi ≤ 1 an pour l'essentiel ; score moyen ultime publié : 0,34 à 3,2 ; tableau 8).

Les comparaisons réalisées entre LEV et RF se révèlent divergentes : deux études n'observent pas de différence significative d'évolution du VCSS (Rasmussen *et al.* ; Sheperd *et al.*) ; à l'inverse, les deux autres rapportent au cours des deux premières semaines de suivi une baisse significativement plus importante après RF (Almeida *et al.* ; Gale *et al.*). La pertinence médicale des différences numériques minimales en jeu n'est toutefois pas clarifiée (différence numérique de VCSS entre traitements d'une valeur de 1 à 2). Almeida *et al.* se limitent à émettre l'hypothèse que la meilleure évolution observée dans leur étude après RF puisse être due à une douleur et un œdème postopératoire moindres.

L'importance médicale globale de ces évolutions de VCSS n'est pas clarifiée. Aucune étude n'a également apprécié¹²⁹ l'impact potentiel que pouvaient avoir les données manquantes associées à la quasi-totalité des estimations publiées (taux de données manquantes : 0-31 %, tableau 8).

Tableau 8. Evolution du « *Venous Clinical Severity Score* » (VCSS, moyenne ± écart-type) décrites dans les essais comparant l'occlusion de varice de grande veine saphène par LEV et RF.

	VCSS AVANT TRAITEMENT		délai	VCSS ESTIMÉ À L'ISSU DU SUIVI			
	LEV	RF		LEV	données manquantes	RF	données manquantes
Almeida <i>et al.</i>	4,9 ± 2,8	4,7 ± 3,1	1 mois	3,2 ± 1,8	0 %	2,7 ± 2,2	0 %
Gale <i>et al.</i>	5,9 ± 2,5	6,4 ± 2,2	1 an	1,2	3 %	1,5	26 %
Nordon <i>et al.</i>	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Rasmussen <i>et al.</i>	2,68 ± 2,25	2,95 ± 2,06	3 ans	0,34 ± 1,3	31 %	0,44 ± 1,82	30 %
Sheperd <i>et al.</i>	4,7 ± 2,1	5,1 ± 2,1	1,5 mois	1,5 ± 1,8	13 %	1,7 ± 1,7	9,1 %

¹²⁷ Gale *et al.* précisent avoir conduit des analyses comparatives qualifiées d'ajustées sur ces valeurs initiales.

¹²⁸ Rasmussen *et al.* sont les seuls auteurs à qualifier explicitement cette diminution de « significative ».

¹²⁹ Aucune analyse de sensibilité n'a été menée par les auteurs pour ce critère.

Délais de reprise d'activité « normale » et professionnelle

Les délais de reprise d'activité « normale » et professionnelle sont évalués par seulement trois des six essais comparatifs identifiés. Ces résultats sont associés à un risque incertain à élevé de biais par absence de définition explicite du critère de jugement, absence d'insu d'évaluation (Rasmussen *et al.*) et en raison de proportions de données manquantes non précisées voire excessives (Sheperd *et al.*) (Annexe 7).

Trois études ont évalué le **délai de reprise d'activité « normale »** :

- ▶ Goode *et al.* n'indiquent pas de valeur pour ce délai mais précisent ne pas avoir observé de différence statistique entre LEV et RF sur les deux semaines de suivi réalisé ;
- ▶ Rasmussen *et al.* observent un délai médian de reprise d'activité « normale » significativement plus long après LEV (2 (0-25) vs 1 (0-30), LEV vs RF) ;
- ▶ Sheperd *et al.* décrivent, sans test statistique, qu'après trois jours, 60 % des sujets du groupe RF et 50 % de ceux du groupe LEV avaient repris une activité « normale ».

Trois études ont évalué le **délai de reprise d'activité professionnelle** :

- ▶ Nordon *et al.* indiquent ne pas avoir observé de différence statistique entre traitements LEV et RF (délai médian, LEV vs RF : 7 j (1-60) vs 9 j (0-28)) ;
- ▶ Rasmussen *et al.*, à l'inverse, rapportent un délai médian significativement plus court après RF (LEV vs RF : 3,6 j (0-46) vs 2,9 j (0-14)) ;
- ▶ Sheperd *et al.* décrivent sans analyse statistique une évolution similaire entre groupes, 40 % des sujets reprenant leur activité professionnelle après trois jours, 70 % au bout d'une semaine.

Les comparaisons publiées de délais de reprise d'activité « normale » ou professionnelle après LEV ou RF sont peu nombreuses, incertaines et pour partie divergentes. La capacité d'une technique endovasculaire sur l'autre à induire des reprises d'activité plus rapides n'est par conséquent pas établie par les faits publiés en date de ce rapport.

Au-delà de cette finalité comparative, ces résultats préliminaires rapportent que près des $\frac{3}{4}$ des sujets traités par LEV ou RF reprennent une activité physique « normale » et professionnelle au cours de la première semaine postopératoire. Cette observation ne peut toutefois pas être directement transposée en pratiques françaises en raison de l'absence de description du profil socio-professionnel des sujets impliqués par une telle évolution mais aussi parce que ces données ont été exclusivement observées au sein de systèmes étrangers de protection sociale (USA, Angleterre principalement).

4.1.3 Opinions émises par les parties prenantes professionnelles consultées

Le Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV), le Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV) associé à la Société française de phlébologie (SFP) et la Société française d'angéiologie (SFA) n'ont pas fait état de publication pertinente qui aurait pu être omise dans ce rapport pour évaluer l'efficacité comparée de l'occlusion de grande veine saphène par LEV (annexe 8).

Ces parties prenantes estiment que les nombreux faits analysés démontrent l'efficacité de l'occlusion de varice symptomatique de grande veine saphène par LEV. Au-delà de ce jugement global, le CNPMV discute les choix émis dans la littérature consistant à comparer le LEV à l'exérèse par crossectomie-*stripping*. Il considère en effet que cette procédure d'exérèse est techniquement hétérogène et « obsolète ». Il estime par ailleurs que la comparaison du LEV à l'exérèse par crossectomie-*stripping* ne permet pas de conduite d'essai en simple ou double insu, en raison des différences évidentes de suites opératoires entre LEV et CS. Le CNPMV estime en outre que le critère taux d'occlusion persistante, pris comme critère principal de la plupart des essais, ne permet pas de comparer de façon pertinente une technique d'exérèse à une technique d'occlusion comme le LEV, « l'occlusion persistante » recouvrant par essence des réalités différentes pour chacun de ces traitements. Ce positionnement n'est pas repris par les autres parties prenantes professionnelles.

Le CNPCV et le CNPMV associé à la SFP estiment que l'occlusion par LEV doit être réservée au traitement du segment de grande veine saphène situé au-dessus du tiers moyen de la jambe. Ils justifient ce jugement en indiquant que le « segment jambier » est non seulement rarement concerné par le reflux saphène mais aussi plus à risque de lésion thermique neurologique. De son côté, la SFA n'exclut pas explicitement la possibilité de recourir au LEV pour cette localisation, soulignant toutefois la nécessité de précautions spécifiques dans cette indication (énergie moindre utilisée, importante de l'infiltration tumescence).

Les parties prenantes professionnelles ne commentent pas directement les comparaisons publiées entre LEV et RF. Elles positionnent au final ces techniques au même niveau et sans distinction dans la stratégie globale de prise en charge thérapeutique (*cf.* p 110 de ce rapport).

4.2 Q₂ : efficacité de l'occlusion de petite veine saphène

Q₂	Applicabilité des données comparatives publiées	p 53
	Critère principal : taux d'occlusion persistante	p 55
	Critères secondaires : évolution postopératoire	p 57
	Opinions émises par les parties prenantes	p 57

4.2.1 Applicabilités des données comparatives publiées

La recherche documentaire a identifié¹³⁰ **trois études randomisées** (six publications) comparant l'occlusion de petite veine saphène par LEV au traitement chirurgical de référence (tableau 9) :

- Brittenden *et al.* (sous-groupe d'essai), *Health Technology Assessment*, 2015 (26, 66) ;
- Nandhra *et al.*, *Journal of Vascular Surgery*, 2015 (67, 68) ;
- Roopram *et al.*, *Journal of Vascular Surgery*, 2013 (69, 70).

Ces trois études ont recensé 197 « traitements¹³¹ » de petite veine saphène (PVS) par LEV, ces traitements ayant fait l'objet d'un suivi pour les ¾ sur six mois au plus (tableau 9). Les sujets traités étaient exclusivement adultes, âgés le plus souvent de 40 à 60 ans et majoritairement de sexe féminin. Ces sujets présentaient une varice primaire de PVS, le plus souvent sans trouble trophique associé et d'un diamètre moyen de 6 à 7 mm.

Les **procédures LEV** ont été réalisées sous guidage échographique au moyen d'une anesthésie tumescence et d'une fibre dont la longueur d'onde était quasi-exclusivement de 810 nm. Ces procédures LEV ont permis d'appliquer une énergie linéaire moyenne de 70 à 100 J/cm.

Les **traitements chirurgicaux de référence** ont été parallèlement réalisés sous anesthésie générale. Ils impliquaient dans 75 % des cas une crossectomie isolée (26)¹³². Cette spécificité ne reflète pas les pratiques françaises dans lesquelles le traitement isolé de PVS implique près de 20 fois plus souvent une crossectomie associée à un *stripping* qu'une crossectomie isolée¹³³. La procédure de chirurgie de référence mise en œuvre dans ces études doit donc être considérée comme d'applicabilité limitée en France.

Deux études laissent entendre que certaines procédures n'ont pas été mises en œuvre par des opérateurs expérimentés : Brittenden *et al.* indiquent ainsi que 27 % des procédures LEV et 41 % des crossectomies ont été réalisées par des opérateurs « en formation¹³⁴ » ; Roopram *et al.* indiquent, sans proportions mentionnées, que ces traitements étaient « réalisés » ou « supervisés » par un chirurgien vasculaire.

Les nouvelles données comparatives publiées depuis 2008 apparaissent préliminaires : elles sont en effet issues d'un suivi limité pour l'essentiel à quelques mois ; elles sont peu nombreuses (< 200) et surtout non représentatives des pratiques chirurgicales françaises prédominantes. Ces nouvelles données doivent par conséquent être interprétées sous ces réserves.

¹³⁰ La recherche documentaire a également identifié une revue systématique et une méta-analyse s'intéressant spécifiquement aux traitements des varices de petite veine saphène (Tellings *et al.* (64) ; Boersma *et al.* (65)). Cette actualisation HAS n'a toutefois pas pu se limiter à ces deux synthèses qui se sont notamment appuyées sur une recherche documentaire incomplète (Tellings *et al.*) et qui ont amalgamé les publications identifiées sans distinction de schéma d'étude. Ces deux synthèses ont été utilisées comme contrôle externe de l'analyse HAS.

¹³¹ Ce total est contraint d'amalgamer des résultats présentés par patient et par jambe traitée.

¹³² « Briefly, surgery consisted of proximal ligation and stripping (of the great saphenous vein only) and concurrent phlebectomies » (26).

¹³³ Données PMSI, bases nationales publiques et privées, 2015, répartition par actes classant : EJFA004, n=568 (crossectomie isolée de PVS) ; EJGA001, n=10 390 (crossectomie et *stripping* de PVS) (<http://www.scansante.fr>).

¹³⁴ « surgical trainees » (26).

Tableau 9. Caractéristiques des études comparant l'occlusion de petite veine saphène par laser à l'exérèse par crossectomie ± (*stripping*).

	BRITTENDEN ET AL.	NANDHRA ET AL.	ROOPRAM ET AL.
Pays ; n centres ; acronyme	Angleterre ; 11 centres ; <i>CLASS</i>	Angleterre ; 1 centre ; <i>HELP-2</i>	Pays-Bas ; 2 centres ; -
Suivi maximal	6 mois	2 ans	6 semaines
PROCEDURE LASER			
effectif randomisé et traité	28 jambes (14 atteintes isolées)	51 sujets	118 sujets
âge (moyenne ± écart-type ; ans)	nr	47,8 ± 12,2	52 (21-79)
% femme / % classe CEAP C2	nr / nr	64 % / 76 %	73 % / 69 %
anesthésie	tumescente	tumescente	tumescente
diamètre de PVS (moyenne ± écart-type ; mm)	7 mm	6,5 mm	6,9 ± 2,4
longueur de PVS traitée (moyenne/médiane ^a (étendue) ; cm)	18,3 (5-45)	24,5 cm ^a (18,3-30,5)	nr
% de traitements bilatéraux	nr	0	nr
fibres laser utilisées	nr	fibres nues, 60 nm	nr
longueur d'onde	810 nm (70 %) / 1 470 nm	810 nm	810 nm
puissance (Watts, W)	11,6 (7-14)	14 W	14 W
mode de retrait (vitesse si précisé)	nr	nr	continu (2 mm/s)
énergie linéaire moyenne (Joules/cm)	72 J/cm (36-114)	99,2 ± 18,6 J/cm	79 J/cm
phlébectomies associées, nombre moyen / sujet	sclérose à partir de 6 semaines de suivi	oui, % nr	sclérose au-delà de 6 s
CROSSECTOMIE ± STRIPPING			
effectif randomisé et traité	29 jambes (16 atteintes isolées)	51 sujets	57 sujets
âge (moyenne ± écart-type ; ans)	nr	47,5 ± 12,9	51 (19-73)
% femme / % classe CEAP C2	nr / nr	75,5 % / 87 %	54 % / 75 %
technique d'exérèse mise en œuvre	crossectomie seule	crossectomie ± <i>stripping</i> (66 %)	crossectomie seule
anesthésie	générale (97 %)	générale	générale ou rachianesthésie
diamètre de PVS (moyenne ± écart-type ; mm)	6,5 mm	6,9 mm	6,6 ± 2,4
longueur de PVS traitée (moyenne/médiane ^a (étendue) ; cm)	nr	10 cm (3-19) ^a	nr
% de traitements bilatéraux	nr	0	nr
phlébectomies associées, nombre moyen / sujet	concomitantes dans 90 % des cas	oui, % nr	sclérose au-delà de 6 s

« nr » : critère non renseigné.

4.2.2 Critère principal d'efficacité du LEV : taux d'occlusion persistante

► Une évaluation placée sous des réserves principales

Les taux d'occlusion persistante évalués par échographie et publiés par chacune des trois études comparatives identifiées ont été synthétisés sous forme de risques relatifs estimés à l'aide d'un modèle aléatoire impliquant la méthode de *Mantel-Haenszel*. La **méta-analyse principale** de la HAS a ciblé, pour chaque étude, le **taux d'occlusion persistante** estimé au suivi maximal publié, sans tenir compte des données manquantes comme l'ont effectué les auteurs de chaque publication et dans un principe d'analyse en intention de traiter en incluant notamment les échecs techniques initiaux sauf choix contraire et exclusif des auteurs. **Des analyses de sensibilité** ont été conduites pour apprécier l'impact des données manquantes sur la stabilité des résultats de méta-analyse principale. Ces analyses ont été conduites selon les hypothèses « du pire¹³⁵ » et « du meilleur¹³⁶ » pour le laser.

Ces analyses doivent être considérées à plusieurs titres comme étant exploratoires :

- ▶ la technique chirurgicale de référence le plus souvent mise en œuvre dans ces études est en effet sous-optimale et ne reflète pas les pratiques françaises prédominantes (*cf. supra*) ;
- ▶ les résultats publiés sont majoritairement issus d'un suivi à court terme, c'est-à-dire limité le plus souvent à moins d'un an alors que cette actualisation recherche, conformément aux attentes des professionnels, des données d'efficacité à moyen et long termes pour pouvoir préciser la place éventuelle de l'occlusion par LEV dans la stratégie de prise en charge des varices de petite veine saphène (tableau 9) ;
- ▶ les observations publiées sont associées à un risque élevé ou incertain de biais, en raison en premier lieu de données manquantes non prises en compte par les auteurs bien que pouvant modifier la significativité voire le sens des comparaisons statistiques publiées (annexe 9) ;
- ▶ ces études définissent variablement les situations prises comme des échecs¹³⁷ d'occlusion, cette variabilité pouvant compromettre le bienfondé médical de la conduite de méta-analyse ; l'absence d'occlusion tronculaire semble ainsi être perçue comme un échec, alors même que la majorité des procédures de crossectomie n'ont pas été associées à un *stripping* concomitant qui était pourtant le seul à même d'aboutir à cette finalité thérapeutique.

► Résultats

Le taux d'occlusion persistant associé à l'occlusion par LEV varie largement au sein des trois études publiées entre 50 % et 90 % (figure 9). Celui associé parallèlement à la crossectomie varie de son côté entre 20 % et 67 %. Cette variabilité couplée au faible nombre des observations publiées s'oppose au final à toute possibilité d'émettre à l'issue de cette actualisation une estimation fiable et précise de la fréquence d'occlusion persistante de petite veine saphène associée au LEV.

Nandhra *et al.* et Roopram *et al.* concluent individuellement à une différence significative en faveur de la procédure LEV, c'est-à-dire à un taux d'occlusion persistante plus élevé après LEV. Cette orientation se retrouve au niveau de la méta-analyse principale qui rapporte également une différence significative en faveur du LEV (figure 9). Cette significativité en faveur du LEV disparaît toutefois dans l'analyse de sensibilité menée selon l'hypothèse du « pire », cette disparition traduisant l'incertitude principale associée aux résultats publiés du fait des données manquantes (figure 10).

¹³⁵ Hypothèse « du pire » pour le laser : données manquantes assimilées à un échec de la procédure laser et à un succès du traitement de référence par crossectomie-*stripping* ; ces données manquantes sont ajoutées aux numérateurs et dénominateurs considérés en analyse principale.

¹³⁶ Hypothèse « du meilleur » pour le laser : données manquantes assimilées à un succès de la procédure laser et à un échec du traitement de référence par crossectomie-*stripping*.

¹³⁷ Brittenden *et al.* : « *Duplex scanning performed...to confirm full or partial obliteration of the...short saphenous vein following initial treatment* » ; Nandhra *et al.* : « *The primary outcome was early technical success, defined as abolition of SSV reflux at 6 weeks postprocedure on DUS assessment.* » ; Roopram *et al.* : l'échec est assimilé dans cette étude à l'observation d'un flux résiduel < 2 mm ou à la persistance d'une insuffisance résiduelle à la jonction saphéno-poplitée ou à l'observation d'une insuffisance au niveau de cette jonction en raison d'un reflux issu d'une collatérale variqueuse.

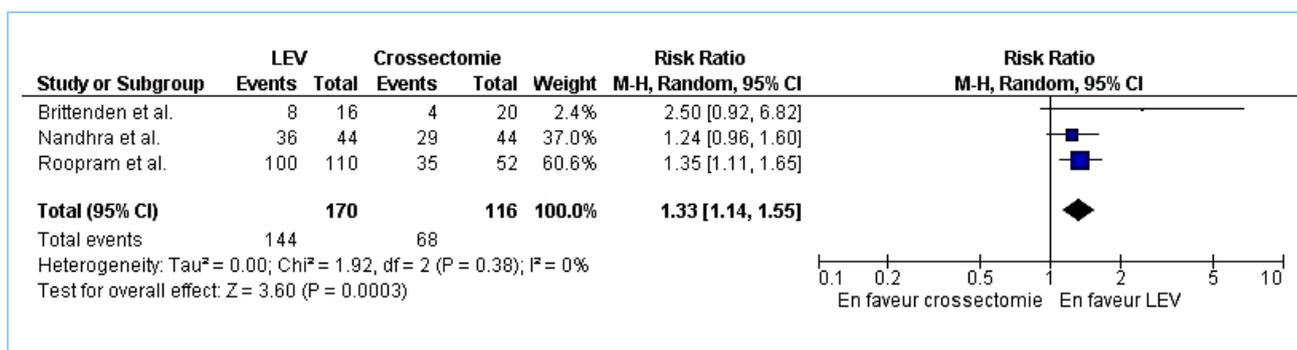
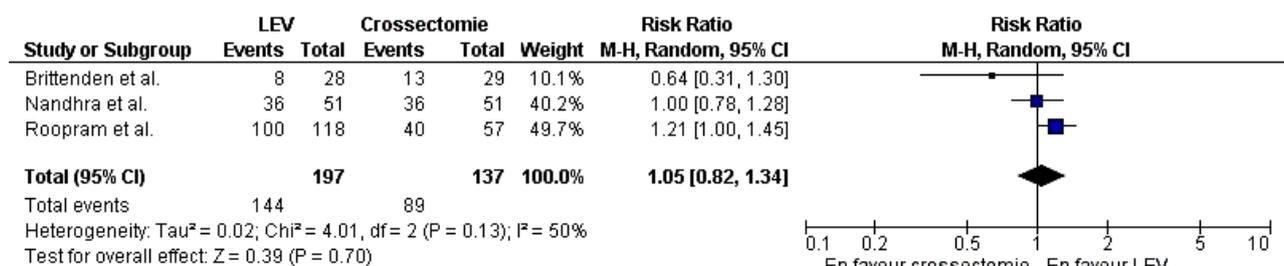


Figure 9. Méta-analyse principale des taux d'occlusion persistante de petite veine saphène estimés après procédure laser (LEV) et crossectomie (logiciel *Revman 5.3*).

A) « Hypothèse du pire » (données manquantes ⇒ échecs LEV / succès crossectomie)



B) « Hypothèse du meilleur » (données manquantes ⇒ succès LEV / échec crossectomie)

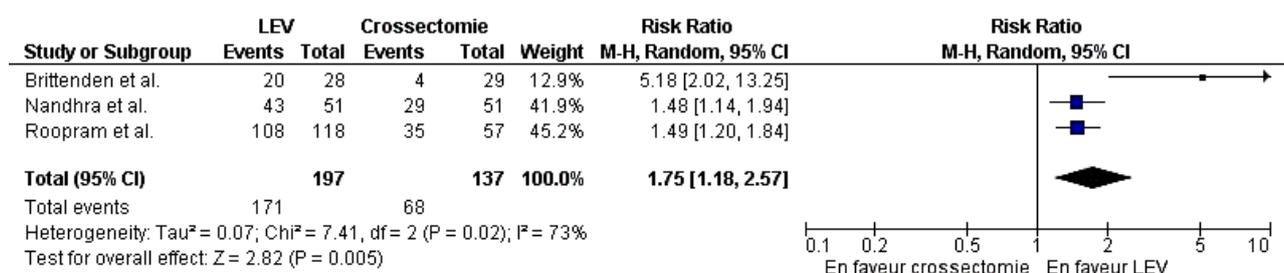


Figure 10. Analyses de sensibilité testant l'impact des données manquantes selon les hypothèses « du pire » (A) ou « du meilleur » (B) sur les estimations par méta-analyse des taux d'occlusion persistante de petite veine saphène estimés après procédure laser (LEV) et après crossectomie (logiciel *Revman 5.3*).

4.2.3 Critères secondaires d'efficacité : évolution clinique postopératoire

Parmi les trois études comparatives identifiées, seuls¹³⁸ Nandhra *et al.* et Roopram *et al.* ont décrit en tant que critères secondaires l'évolution postopératoire des sujets traités par LEV en faisant appel à des échelles de qualité de vie variées et à un score de gravité clinique (tableau 10). Ces auteurs ont également estimé les délais de reprise d'activité après intervention.

Les résultats publiés sont associés à plusieurs réserves principales : ils s'appuient majoritairement sur une technique sous-optimale de référence (crossectomie le plus souvent isolée) ; ils sont tous associés à des risques élevés de biais, du fait principalement d'une absence d'insu de mesure (annexe 9) ; ces résultats se révèlent en outre insuffisamment nombreux (169 traitements par LEV recensés, tableau 10). Les données comparatives publiées en date de ce rapport d'actualisation demeurent par conséquent préliminaires.

► Echelles de qualité de vie

Nandhra *et al.* et Roopram *et al.* ont utilisé diverses échelles de qualité de vie générales (*SF-36* et *EQ-5D* ; tableau 10) et spécifique (*Aberdeen Varicose Vein Questionnaire, AVVQ*¹³⁹). Partant d'une absence de différence initiale entre groupes, ces auteurs rapportent une amélioration significative de qualité de vie après traitement LEV ou après crossectomie-*(stripping)*. Cette évolution est présentée comme durable et se produisant sans différence statistique entre groupes.

► Score de gravité clinique

Le « *Venous Clinical Severity Score* » (*VCSS*¹⁴⁰) a été estimé par Nandhra *et al.* qui en décrivent une amélioration significative et durable, quel que soit le traitement mis en œuvre, cette évolution se produisant également sans différence entre le LEV et la chirurgie d'exérèse (tableau 10).

► Délais de reprise d'activité « normale » et professionnelle

Nandhra *et al.* et Roopram *et al.* concluent tous deux à une reprise d'activité significativement plus rapide après LEV. Si le sens de ces observations s'accorde, les délais sous-jacents publiés divergent par contre fortement entre ces deux essais : Nandhra *et al.* associent en effet la chirurgie d'exérèse à un délai médian de reprise d'activité professionnelle de trois semaines contre une semaine pour le groupe LEV précisant qu'un quart seulement des sujets avaient repris leur travail deux semaines après chirurgie d'exérèse ; à l'inverse, Roopram *et al.* indiquent que 89 % des sujets du groupe chirurgie d'exérèse et 97,6 % de ceux du groupe LEV avaient repris leur activité professionnelle au cours des deux premières semaines, soit une reprise d'activité plus rapide que celle observée dans l'étude de Nandhra *et al.*. Aucune de ces études ne caractérise le profil socioprofessionnel des sujets traités dans chaque groupe. L'équilibre entre groupes des facteurs de confusion usuels pour ce type de critère n'a en outre pas été analysé dans ces études. Les validités internes et externes de ces observations ne peuvent par conséquent pas être établies.

4.2.4 Opinions émises par les parties prenantes professionnelles consultées

Le Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV), le Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV) associé à la Société française de phlébologie (SFP) et la Société française d'angéiologie (SFA) n'ont pas fait état de publication pertinente non prise en compte par la HAS pour évaluer l'efficacité comparée de l'occlusion de petite veine saphène par LEV (annexe 8).

¹³⁸ Brittenden *et al.* n'ont pas publié d'autres résultats d'efficacité concernant le traitement des varices de petite veine saphène (66).

¹³⁹ Score AVVQ : score optimum = 0 ; dégradation maximale objectivable de qualité de vie, score = 100.

¹⁴⁰ Pour rappel, le VCSS associe chaque sujet à un score allant de 0 (indemne) à 30 (forme la plus évoluée de varice).

Evoquant le moindre nombre d'essais réalisés dans cette indication ou encore l'absence de donnée à moyen terme, les parties prenantes professionnelles consultées estiment que les données publiées sont néanmoins « *suffisantes pour affirmer l'efficacité du LEV dans l'occlusion de la petite veine saphène* ». Le CNPCV considère plus précisément que l'occlusion de petite veine saphène par LEV offre « *à résultats équivalents* » et par comparaison à l'exérèse par crossectomie-stripping « *un confort postopératoire meilleur permettant d'envisager une prise en charge ambulatoire et une reprise d'activité normale et professionnelle rapides* ».

Pour des raisons de proximité neurologique et donc de risque de paresthésie postopératoire, le CNPCV et la SFA partagent le positionnement professionnel publié par la *European Society of Vascular Surgery* en considérant que l'occlusion de petite veine saphène par LEV doit s'étendre au plus jusqu'à mi-mollet. Le CNPMV associé à la SFP estime pour les mêmes raisons qu'il ne doit pas y avoir d'application d'énergie LEV au tiers inférieur de jambe.

Tableau 10. Evolutions postopératoires décrites dans les essais comparant l'occlusion de varice de petite veine saphène par laser (LEV) à l'exérèse par crossectomie (\pm stripping).

	DÉLAI	NANDHRA ET AL.		ROOPRAM ET AL.	
		LEV	crossectomie \pm stripping	LEV	crossectomie
SCORE DE GRAVITÉ CLINIQUE					
Venous clinical severity score (VCSS) médiane (écart interquartile)	J0	3 (2-4,5)	3 (2-4)	-	-
	1 an	0 (0-1)	0 (0-1)	-	-
	2 ans	0 (0-1)	0 (0-1)	-	-
ECHELLES DE QUALITÉ DE VIE					
Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ) moyenne \pm écart-type	J0	13,2 \pm 6,0	14,5 \pm 6,0	16,0 \pm 10,0	11,9 \pm 5,9
	1 semaine	16,2 \pm 6,2	17,9 \pm 6,4	-	-
	2 semaines	-	-	16,8 \pm 7,7	16,3 \pm 8,9
	6 semaines	8,8 \pm 7,2	8,8 \pm 5,5	9,0 \pm 7,7	8,7 \pm 8,0
	1 an	4,2 \pm 6,0	5,3 \pm 5,7	-	-
	2 ans	5,3 \pm 6,3	4,2 \pm 4,4	-	-
	EuroQoL 5D (EQ-5D) médiane (écart interquartile) moyenne \pm écart-type	J0	0,81 (0,73-1,0)	0,88 (0,80-1,0)	0,20 \pm 0,19
1 semaine		0,80 (0,70-1,0)	0,77 (0,69-0,88)	-	-
2 semaines		-	-	0,20 \pm 0,22	0,15 \pm 0,13
6 semaines		1,0 (0,84-1,0)	1,0 (0,81-1,0)	0,09 \pm 0,16	0,12 \pm 0,16
3 mois		0,96 (0,76-1,0)	1,0 (0,85-1,0)	-	-
1 an		0,93 (0,78-1,0)	1,0 (0,81-1,0)	-	-
Medical Outcome Study Short Form - 36 médiane (écart interquartile)		J0	90 (75-100)	90 (70-100)	-
	1 semaine	80 (61-95)	70 (50-90)	-	-
	6 semaines	95 (75-100)	95 (85-100)	-	-
	3 mois	95 (80-100)	95 (85-100)	-	-
	1 an	95 (77-100)	95 (85-100)	-	-
	activité physique				

	DÉLAI	NANDHRA ET AL.		ROOPRAM ET AL.	
		LEV	crossectomie ± <i>stripping</i>	LEV	crossectomie
état physique	J0	100 (50-100)	100 (50-100)	-	-
	1 semaine	50 (0-100)	50 (0-100)	-	-
	6 semaines	100 (31-100)	100 (25-100)	-	-
	3 mois	100 (50-100)	100 (75-100)	-	-
	1 an	100 (75-100)	100	-	-
douleur physique	J0	74 (51-84)	74 (42-88)	-	-
	1 semaine	62 (41-74)	52 (41-74)	-	-
	6 semaines	84 (62-100)	74 (54-100)	-	-
	3 mois	84 (62-100)	84 (62-100)	-	-
	1 an	84 (62-100)	84 (62-100)	-	-
état de santé	J0	77 (53-84)	77 (52-87)	-	-
	1 semaine	77 (55-82)	77 (53-92)	-	-
	6 semaines	77 (57-89)	82 (67-92)	-	-
	3 mois	74 (62-87)	77 (64-91)	-	-
	1 an	72 (57-86)	82 (67-93)	-	-
vitalité	J0	55 (46-75)	65 (50-80)	-	-
	1 semaine	62 (45-74)	60 (45-73)	-	-
	6 semaines	68 (45-80)	70 (60-85)	-	-
	3 mois	70 (45-80)	70 (50-80)	-	-
	1 an	65 (50-75)	75 (54-85)	-	-
vie et relations avec les autres	J0	100 (75-100)	100 (75-100)	-	-
	1 semaine	87 (62-100)	75 (50-100)	-	-
	6 semaines	100 (75-100)	100 (62-100)	-	-
	3 mois	100 (75-100)	100 (75-100)	-	-
	1 an	100 (75-100)	100 (78-100)	-	-
état psychique	J0	100 (75-100)	100	-	-
	1 semaine	100 (67-100)	100	-	-
	6 semaines	100	100	-	-
	3 mois	100 (67-100)	100	-	-
	1 an	100	100	-	-
santé psychique	J0	78 (60-87)	80 (72-88)	-	-
	1 semaine	78 (65-92)	84 (68-91)	-	-
	6 semaines	80 (68-92)	84 (76-92)	-	-
	3 mois	84 (72-92)	88 (74-92)	-	-
	1 an	80 (68-90)	88 (72-92)	-	-

4.3 Q₃ : standardisation technique

Q ₃	Standardisation des procédures laser mises en œuvre dans les nouvelles études comparatives analysées	p 60
	Influence des variantes techniques : connaissances acquises depuis 2008	p 61
	Opinions émises par les parties prenantes	p 66

4.3.1 Analyse du degré de standardisation technique des procédures mises en œuvre dans les nouvelles études comparatives analysées dans ce rapport

► Procédures techniques d'occlusion par laser

Les études comparatives d'efficacité analysées dans ce rapport ont recensé 1 629 procédures d'occlusion par LEV, toutes réalisées sous guidage échographique (17 études, tableau 11). Ces études ont eu recours à des fibres laser « nues¹⁴¹ » et à quatre longueurs d'ondes différentes, à savoir 810 nm¹⁴², 940 nm¹⁴³, 980 nm¹⁴⁴ et 1 470 nm, cette dernière n'impliquant que 10 % des traitements mis en œuvre. Les auteurs précisent avoir initialement positionné la fibre LEV à 1 voire 2 cm de la jonction saphène¹⁴⁵. La quasi-totalité des traitements ont alors impliqué une puissance de 10-14 W¹⁴⁶ et un mode de retrait continu¹⁴⁷. Tous les traitements, sauf ceux de Rass *et al.*, ont permis d'administrer une énergie linéaire moyenne de plus de 60 J/cm, 40 % de ces traitements s'appuyant sur une énergie linéaire moyenne de 80 à 100 J/cm (42).

Peu d'échecs techniques ont été associés à la procédure LEV dans ces études comparatives. Ces échecs n'ont concerné en moyenne que 0,8 % des procédures mises en œuvre (0-3,9 %). Ils ont été le plus souvent imputés à un spasme veineux ne permettant aucun cathétérisme de la varice saphène à traiter.

Aucun des essais randomisés comparant l'efficacité du LEV à celle de l'exérèse par CS ou de la RF n'a utilisé de fibres de plus de 1 300 nm, radiales ou encore dotées d'une « tulipe » ayant été développées dans le but d'améliorer la tolérance et la sécurité de la procédure LEV, notamment en limitant potentiellement le risque de perforation veineuse associée (71-73). Le profil de sécurité associé au LEV dans ce rapport ne permettra donc pas d'apprécier sur une base factuelle l'impact de ces évolutions qui n'ont pas encore été prises en compte dans la littérature.

► Modalités anesthésiques

Un peu plus d'un quart des procédures LEV recensées¹⁴⁸ ont été conduites en associant une anesthésie tumescente à une anesthésie générale¹⁴⁹, les autres procédures ayant été conduites sous anesthésie tumescente seule (tableau 12).

Le mode d'infiltration de l'anesthésie tumescente n'est précisé que par cinq études, trois d'entre elles faisant état à cette occasion de l'utilisation d'une pompe. Le volume injecté dans le compartiment saphène n'est précisé que par un peu plus de la moitié des études qui indiquent avoir administré en moyenne et par traitement 250 à 500 mL de soluté d'anesthésie tumescente. Ce soluté a

¹⁴¹ Le type de fibre utilisée est précisé pour 62 % des occlusions par LEV recensées dans les 17 études.

¹⁴² 56 % des traitements mis en œuvre.

¹⁴³ 4 % des traitements mis en œuvre.

¹⁴⁴ 29 % des traitements mis en œuvre.

¹⁴⁵ Brittenden *et al.* indiquent avoir placé la fibre laser à 0,5-1 cm de la jonction saphène à traiter (26).

¹⁴⁶ 80 % des traitements mis en œuvre ; 15/17 études.

¹⁴⁷ 85 % des traitements mis en œuvre ; 13/17 études.

¹⁴⁸ 5/17 études ; 26,3 % des occlusions par laser mises en œuvre.

¹⁴⁹ Ou minoritairement à une rachianesthésie.

été le plus souvent¹⁵⁰ préparé à partir d'un mélange extemporané et en concentrations variables de lidocaïne le plus souvent couplée à de l'adrénaline¹⁵¹ diluée dans un soluté salin isotonique. Seules 4 des 17 études font état de l'utilisation de bicarbonate de sodium, deux de ces études y ayant recours sans l'associer à l'adrénaline. La température du soluté d'anesthésie tumescente n'est évoquée que par Brittenden *et al.* qui indiquent avoir administré un soluté « froid ».

4.3.2 Influence de variantes techniques : connaissances acquises depuis 2008

La recherche documentaire a permis d'identifier sept études randomisées complémentaires comparant l'influence de variantes techniques sur l'efficacité/sécurité de procédure LEV. Ces variantes impliquaient : la longueur d'onde laser utilisée (trois études) ; le type de fibre laser (une étude) ; la puissance de traitement (deux études) ou encore la température du soluté d'anesthésie tumescente (une étude).

► Influence de la longueur d'onde laser

Données disponibles

Trois études ont comparé l'impact du recours à diverses longueurs d'onde laser sur l'efficacité/sécurité de la procédure LEV (74-76). Dans ces études, les occlusions par LEV ont été réalisées sous guidage échographique et anesthésie tumescente¹⁵² auprès de 308 sujets de sexe et âge variés (tableau 13). Ces traitements ne concernaient quasi-exclusivement que des varices de grande veine saphène le plus souvent en portion crurale, de 6 à 8 mm de diamètre moyen et sans trouble trophique associé. Les sujets traités ont été suivis à court terme, sur 3 à 12 mois.

Ces études ont randomisé les traitements en fonction d'une à deux variables techniques : un groupe était ainsi traité à l'aide d'une fibre laser de 940 à 980 nm alors que l'autre groupe était traité au moyen d'une fibre laser de 1 470 nm ; Doganci *et al.* et Hirokawa *et al.* ont fait en plus varier le type de fibre en utilisant des fibres nues de 980 nm et des fibres radiales de 1 470 nm alors que Malskat *et al.* n'ont utilisé que des fibres avec « tulipe¹⁵³ », quelle que soit la longueur d'onde utilisée (tableau 13). Malskat *et al.* sont en outre les seuls à avoir administré une énergie linéaire moyenne inférieure¹⁵⁴ au seuil de 60 J/cm défini, pour rappel, de façon consensuelle par les professionnels consultés en 2008 par la HAS comme cible du traitement LEV. L'applicabilité technique de l'étude de Malskat *et al.* en pratiques françaises n'est par conséquent pas établie.

Ces trois études ont analysé de nombreux critères de jugement, démultipliant ainsi les comparaisons statistiques. Ces études ont en outre eu recours à des critères principaux différents impliquant le taux d'occlusion à trois mois pour Hirokawa *et al.* ; l'évaluation de la douleur après une semaine de suivi pour Malskat *et al.* et enfin, le taux de complications postopératoires à court terme pour Doganci *et al.*. Seuls ces résultats principaux seront présentés dans ce rapport, les autres comparaisons publiées demeurant strictement exploratoires. Ces résultats principaux sont associés à un risque incertain à élevé de biais, notamment en raison d'un insu de conduite d'essai absente ou incomplète (annexe 10).

¹⁵⁰ 11/17 études.

¹⁵¹ 10 des 11 études faisant état de l'utilisation de lidocaïne.

¹⁵² Volume infiltré : 250-500 mL.

¹⁵³ « tulip-tip fiber ».

¹⁵⁴ *i.e.*, 40 J/cm, tableau 13.

Tableau 11. Caractéristiques techniques des procédures d'occlusion par laser (LEV) décrites dans les études comparatives randomisées d'efficacité analysées dans ce rapport.

	EFFECTIFS LEV		PROCÉDURE LEV					
	<i>n</i> =	<i>unité</i>	<i>fibre</i>	λ	<i>puissance</i>	<i>mode de retrait</i>	<i>Energie linéaire (J/cm)</i>	<i>échecs techniques</i>
Brittenden <i>et al.</i>	210	sujets	nr	810/1470 nm	14 W	continu	82,5	nr
Carradice <i>et al.</i>	139	sujets	nue	810 nm	14 W	continu	95 ± 15	0,7 %
Christenson <i>et al.</i>	104	jambes	nue	980 nm	10-12 W	pulsé	75,9 ± 12,8	3,8 %
Darwood <i>et al.</i>	65	sujets	nr	810 nm	12/14 W	pulsé/continu	60,6 / 71,1	1,3 %
Flessenkämper <i>et al.</i>	142	sujets	nue	980 nm	30 W	continu	85,35	0
Gauw <i>et al.</i>	62	jambes	nue	980 nm	12 W	continu	64,5 ± 6,8	0
Rass <i>et al.</i>	185	sujets	nue	810 nm	20 W	continu	48,7 ± 12,7	0
Rasmussen <i>et al.</i> (2007)	62	sujets	nue	980 nm	12 W	pulsé	73,5 ± 7,9	0
Rasmussen <i>et al.</i> (2011)	125	sujets	nue	1 470 nm	12 W	continu	76,5	0
van der Velden <i>et al.</i>	70	sujets	nue	940 nm	10 W	continu	59,6 ± 15,20	2,6 %
Almeida <i>et al.</i>	41	jambes	nr	980 nm	12 W	continu	80	nr
Gale <i>et al.</i>	72	jambes	nr	810 nm	14 W	continu	92 ± 14,2	0
Goode <i>et al.</i>	39	jambes	nr	810 nm	nr	nr	92,7 ± 20	nr
Nordon <i>et al.</i>	80	sujets	nr	810 nm	12 W	continu	77,1	2,5 %
Sheperd <i>et al.</i>	64	sujets	nue	980 nm	11 W	continu	71,7	nr
Nandhra <i>et al.</i>	51	sujets	nue	810 nm	14 W	nr	99,2 ± 18,6	0
Roopram <i>et al.</i>	118	sujets	nr	810 nm	14 W	continu	79	0,8 %

« nr » : non renseigné.

Tableau 12. Caractéristiques des procédures d'anesthésie associées aux occlusions par laser (LEV) décrites dans les études comparatives randomisées d'efficacité analysées dans ce rapport.

	ANESTHÉSIE TUMESCENTE						ANESTHÉSIE GÉNÉRALE	
	injection <i>mode</i>	volume <i>mL</i>	soluté utilisé <i>% ; volume</i>	anesthésique local utilisé <i>principe actif</i>	adrénaline	NaHCO ₃		
Brittenden <i>et al.</i>	nr	nr	NaCl 0,9 %	lidocaïne	nr	non	-	-
Carradice <i>et al.</i>	nr	nr	NaCl 0,9 % ; 1 L	lidocaïne	20 mL ; 2 %	oui	-	-
Christenson <i>et al.</i>	seringue	250	nr	nr	nr	nr	nr	oui
Darwood <i>et al.</i>	nr	100-150	nr	lidocaïne	0,1 % ; nr	-	-	-
Flessenkämper <i>et al.</i>	nr	500-1 200	NaCl 0,9 % ; 1 L	non	-	oui	-	oui
Gauw <i>et al.</i>	nr	300-400	nr	lidocaïne	0,1 % ; nr	oui	-	-
Rass <i>et al.</i>	nr	nr	NaCl 0,9 %	mepivacaïne	nr	-	oui	-
Rasmussen <i>et al.</i> (2007)	seringue	250	NaCl 0,9 %	lidocaïne	nr	oui	oui	-
Rasmussen <i>et al.</i> (2011)	pompe	293	nr	lidocaïne	0,1 % ; nr	oui	oui	-
van der Velden <i>et al.</i>	pompe	250-500	nr	nr	nr	nr	nr	-
Almeida <i>et al.</i>	nr	nr	nr	lidocaïne	0,1 % ; nr	oui	-	-
Gale <i>et al.</i>	pompe	nr	NaCl 0,9 % ; 400 mL	lidocaïne	0,1 % ; 100 mL	oui	-	-
Goode <i>et al.</i>	nr	467	NaCl 0,9 %	non	-	-	-	oui
Nordon <i>et al.</i>	nr	320	NaCl 0,9 % ; 1 L	lidocaïne	1 % ; nr	oui	-	oui
Sheperd <i>et al.</i>	nr	nr	NaCl 0,9 % ; 1 L	lidocaïne	1 % ; 50 mL	oui	-	oui
Nandhra <i>et al.</i>	nr	nr	NaCl 0,9 % ; 1 L	levobupivacaïne	2 % ; 20 mL	oui	-	-
Roopram <i>et al.</i>	nr	nr	NaCl 0,9 % ; 100 mL	lidocaïne	1 % ; 20 mL	-	oui	-

« nr » : non renseigné.

Résultats

Hirokawa *et al.* n'ont observé à trois mois aucune différence statistique de taux d'occlusion entre groupes, ce qui a été confirmé de façon exploratoire par Doganci *et al.* à six mois et par Malskat *et al.* à un an. Les taux d'occlusion observés variaient de 83 à 100 % (tableau 13).

Malskat *et al.* ont observé sur la première semaine de suivi une douleur significativement plus importante dans le groupe traité à l'aide de la longueur d'onde la plus faible (940 nm), ce qui a été confirmé de façon exploratoire par les deux autres essais (mesure par échelle visuelle analogique, tableau 13). Malskat *et al.* et Doganci *et al.* ont en outre objectivé une prise d'antalgiques significativement plus prolongée dans le groupe traité avec la longueur d'onde la plus faible (940 nm). Doganci *et al.* ont rapporté de façon exploratoire que le délai de reprise d'activité « normale » était significativement plus long après traitement par fibre nue de 980 nm¹⁵⁵.

Dans l'essai de Doganci *et al.*, les ecchymoses, paresthésies et indurations étaient significativement plus fréquentes lors de traitement par fibre nue de 980 nm¹⁵⁶ (tableau 13). Ces observations sont confirmées de façon exploratoire par Hirokawa *et al.*, mais uniquement pour les ecchymoses. A l'inverse, Malskat *et al.* n'ont objectivé aucune différence statistique entre groupes de complications postopératoires, cette étude ayant pour spécificité d'avoir utilisé des « tulip-tip fiber » dans les deux groupes. Ces divergences ne permettent alors pas de déterminer si les différences de complications postopératoires observées dans les études de Doganci *et al.* et de Hirokawa *et al.* sont liées au recours à des longueurs d'onde différentes ou liées à l'utilisation de fibres laser différentes (fibres nues vs fibres radiales, tableau 13).

Ces résultats laissent ainsi supposer mais ne démontrent pas que, par comparaison à une fibre nue de 940/980 nm, le recours à une fibre radiale ou avec tulipe de 1 470 nm pourrait améliorer pour partie la tolérance et la sécurité de l'occlusion par LEV sans en réduire l'efficacité (occlusion persistante). Ces faits demeurent insuffisamment nombreux et soumis à réserves. Ils ne permettent par conséquent pas de formuler sur une base strictement factuelle de nouvelles conditions de réalisation concernant la longueur d'onde et le type de fibre laser à privilégier en pratique.

► Influence de type de fibre laser

Une seule étude de Vuylsteke *et al.* a évalué comme critère principal l'impact du type de fibre (nue vs fibre avec « tulipe ») sur le taux d'occlusion observé à un an de suivi après traitement par laser de longueur d'onde 1 470 nm¹⁵⁷ (77). Ces auteurs ont ainsi randomisé en deux groupes le traitement de 174 sujets présentant une varice primaire, isolée et unilatérale de grande veine saphène (90 % appartenant aux classes C₂-C₃ ; âge moyen de 51,4 ans ; 76 % de femmes ; diamètre moyen, 5,8 mm). Cet essai, conduit en double insu, est associé à un risque faible de biais (annexe 10).

Vuylsteke *et al.* n'ont pas observé de différence de taux d'occlusion entre groupes à l'issue d'un an de suivi (taux d'occlusion, fibre nue vs fibre avec « tulipe » : 96,4 % vs 98,7 %). De façon exploratoire¹⁵⁸, cette étude a également observé une présence significativement moindre d'ecchymoses et de douleur postopératoires dans le groupe traité par la fibre avec « tulipe ». Ces auteurs attribuent ces différences à la présence de cette « tulipe » à l'extrémité de la fibre laser, ce dispositif devant prévenir tout contact direct et potentiellement perforant de la fibre avec la paroi veineuse.

¹⁵⁵ Délai moyen de reprise d'activité (jours), (fibre nue, 980 nm) vs (fibre radial, 1 470 nm) : 2,3 ± 2,1 vs 1,6 ± 1,8.

¹⁵⁶ Dans cette même étude de Doganci *et al.*, le score de gravité clinique VCSS était significativement moins bon dans le groupe traité par fibre nue de 980 nm au cours du premier mois de suivi, cette différence disparaissant au-delà.

¹⁵⁷ Energie linéaire moyenne administrée, 63,4 J/cm vs 59,6 J/cm, puissance et mode de retrait non précisés ; guidage échographique systématique ; anesthésie tumescence (> 300 mL), 37 % des sujets recevant en sus une anesthésie générale ; phlébectomies uniquement différées.

¹⁵⁸ Critères secondaires.

Au final, l'association d'une tulipe à une fibre nue de 1 470 nm ne semble pas modifier le profil d'occlusion à un an de la procédure LEV mais pourrait réduire la fréquence de survenue de certaines complications postopératoires (ecchymoses). D'autres études comparatives demeurent toutefois requises pour certifier cette unique observation de faible effectif.

► Influence de la puissance

Données disponibles

Deux études ont comparé l'impact du recours à diverses puissances laser sur l'efficacité de la procédure LEV (78, 79). Dans ces études, les occlusions par LEV ont été réalisées sous guidage échographique et anesthésie tumescence auprès de 116 sujets, majoritairement de sexe féminin et d'âge moyen variant de 48 à 54 ans (tableau 14). Ces traitements n'ont concerné que des insuffisances de grande veine saphène le plus souvent sans trouble trophique associé.

Ces études ont randomisé les traitements dans deux groupes en fonction de puissances variables, à savoir 15W vs 25 W dans l'étude de Maurins *et al.* et 12 W vs 14 W dans l'étude de Samuel *et al.* (tableau 14). Ces auteurs ont en outre eu recours à des longueurs d'onde et à des modes de retrait différents¹⁵⁹ (1 470 nm vs 810 nm ; continu vs pulsé). Les deux groupes comparés dans chaque étude ont reçu des énergies linéaires non superposables à savoir 110 vs 130 J/cm dans l'étude de Maurins *et al.* et 57 vs 99 J/cm dans l'étude de Samuel *et al.* (tableau 14). Les sujets traités ont par ailleurs fait l'objet d'un suivi variant d'un mois pour Maurins *et al.* à cinq ans pour l'étude conduite par Samuel *et al.*. Au final, ces deux études présentent de nombreuses divergences techniques qui contraignent à analyser séparément leurs résultats. Plus qu'une analyse du recours à des puissances différentes, il convient vraisemblablement de considérer que ces études examinent plus exactement l'impact du recours à des énergies linéaires différentes entre groupes.

Les résultats associés à ces études sont associés à un risque incertain à élevé de biais, en particulier en raison de données manquantes pouvant changer les conclusions de l'étude de Samuel *et al.* (annexe 10). Pour l'ensemble des réserves soulignées ci-dessus, les résultats des études de Maurins *et al.* et de Samuel *et al.* doivent être considérés comme préliminaires.

Résultats

A l'issue d'un mois de suivi, Maurins *et al.* n'ont observé aucune différence statistique de taux d'occlusion entre groupes (100 % dans les deux groupes), ni de différence de survenue de complications postopératoires. A l'inverse et à l'issue d'un suivi prolongé sur cinq ans, Samuel *et al.* ont objectivé un taux d'occlusion significativement plus élevé dans le groupe soumis à l'énergie linéaire la plus élevée (94 vs 66 %). De façon exploratoire, ces auteurs ont en outre observé une évolution postopératoire similaire entre groupes en termes d'amélioration significative de la qualité de vie (*SF-36*, *EQ-5D*, *VCSS*) et en termes de complications postopératoires, celles-ci ne faisant toutefois l'objet que de descriptions très limitées.

Ces études laissent ainsi supposer mais ne démontrent pas que le recours à des énergies linéaires d'au moins 100 J/cm pourrait améliorer le taux d'occlusion persistant au-delà d'un an après traitement par LEV. Le profil de sécurité et de tolérance de tels traitements à énergie linéaire élevée n'est toutefois pas précisément établi par ces études préliminaires. Ces résultats ne permettent donc pas d'émettre de nouvelles conditions techniques de réalisation de la procédure LEV.

► Influence de la température du soluté infiltré lors de l'anesthésie tumescence

Une étude comparative randomisée, conduite par Abud *et al.*, a évalué l'impact de la température du soluté infiltré d'anesthésie tumescence sur la tolérance et la sécurité per- et postopératoire de l'occlusion de varice de grande veine saphène par LEV (80). Ces traitements ont été réalisés sous

¹⁵⁹ Maurins *et al.* ne précisent en outre pas le type de fibre laser utilisée (78).

guidage échographique, au moyen de fibre laser nue de 1 470 nm¹⁶⁰. Ces auteurs ont ainsi randomisé le traitement de 72 sujets¹⁶¹ recevant en moyenne 400 mL d'un soluté d'anesthésie tumescence¹⁶² à +4°C (groupe 1, n=35) ou à température ambiante (groupe 2, n=37). L'objectif principal de cet essai visait à comparer entre groupes, l'intensité de la douleur per- et postopératoire ressentie (EVA¹⁶³, 0-10) et la proportion de jambes concernées sur un mois de suivi par la survenue d'ecchymoses, de paresthésie, de brûlure ou de nécrose cutanée. Les résultats de cet essai sont associés à un risque élevé de biais, notamment par absence d'insu (annexe 10).

Abud *et al.* n'ont pas objectivé dans leur étude de différence significative entre groupes en termes de douleur¹⁶⁴ et de fréquences de complications¹⁶⁵. Il n'existe donc pas en date de ce rapport et en termes de tolérance et de sécurité de preuve factuelle démontrant l'intérêt de l'infiltration d'un soluté d'anesthésie tumescence à +4°C plutôt qu'à température ambiante.

4.3.3 Opinions émises par les parties prenantes professionnelles consultées

Le Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV), le Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV) associé à la Société française de phlébologie (SFP) et la Société française d'angéiologie (SFA) n'ont pas fait état de publication pertinente non prise en compte par la HAS pour évaluer l'état de standardisation technique de la procédure d'occlusion de varice saphène par LEV (annexe 8).

Ces parties prenantes estiment que, contrairement à 2008 (CNPCV), les procédures LEV sont désormais standardisées autour d'un paramètre thermique de référence qui est l'énergie linéaire à appliquer (« *LEED*¹⁶⁶ »). Les professionnels considèrent ainsi que cette énergie linéaire doit être au minimum de 60-70 J/cm, se situant de façon optimale pour l'ensemble de la procédure entre 80 et 95 J/cm. Cette valeur moyenne dépend du diamètre du tronc saphène traité et de la distance le séparant de la surface cutanée. Le CNPMV souligne en outre que l'énergie linéaire appliquée doit, comme pour la RF, être doublée au niveau de la jonction saphène et des « ectasies variqueuses ». Ce CNP indique plus largement qu'un moyen simple pour déterminer en pratique l'énergie linéaire à appliquer, exprimée en J/cm, consiste à multiplier par dix le diamètre du segment cible exprimé en millimètres.

Les professionnels consultés attribuent la standardisation technique de la procédure LEV à l'existence sur le marché français d'un nombre limité d'offres technologiques réunies autour de « protocoles opératoires similaires » (conditions de réalisation détaillées à la question 8). Cette standardisation serait également le fait des formations professionnelles mises en place en France (question 7).

Pour optimiser le « confort post-procédure », ces professionnels privilégient le recours en pratique à des fibres radiales et à des générateurs LEV de 1 470 nm. Selon le CNPMV, l'expérience acquise avec les fibres « tulipe » serait anecdotique en France, le profil d'efficacité/sécurité de ce type de fibre étant perçu comme vraisemblablement superposable à celui des fibres radiales. Selon le CNPCV, le tir laser serait « le plus souvent continu » en pratique.

¹⁶⁰ 12 W, mode continu, 91 J/cm.

¹⁶¹ 78 jambes traitées ; femmes, 60 % ; âge moyen, 41-42 ans ; classes C₂-C₃ : 94 % ; diamètre moyen de grande veine saphène, mesuré au niveau de la jonction saphéno-fémorale : 11,6 mm vs 12,1 mm.

¹⁶² Mélange initial : soluté de NaCl à 0,9 %, 1 L ; prilocaïne à 2 %, 40 mL ; adrénaline 1:1 000, 1 mL ; NaHCO₃, 10 mEq.

¹⁶³ EVA : échelle visuelle analogique.

¹⁶⁴ Douleur observée, groupe 1 vs groupe 2 ; évaluation à J₀ : 5,7 ± 1,2 vs 5,8 ± 1,3 ; évaluation à J₁ : 3,8 ± 1,3 vs 3,6 ± 1,1 ; évaluation à J₁₀ : 2,0 ± 1,1 vs 2,1 ± 1,3.

¹⁶⁵ % de jambes traitées, groupe 1 vs groupe 2 ; ecchymose : 8,6 vs 5,4 % ; paresthésie : 11,4 vs 16,2 % ; aucune brûlure, aucune nécrose cutanée observée.

¹⁶⁶ *Linear endovenous energy density (LEED)*.

Tableau 13. Caractéristiques et résultats principaux colligés par les études comparant l'impact de la longueur d'onde laser utilisée sur l'efficacité/sécurité de la procédure d'occlusion mise en œuvre (74-76).

	DOGANCI ET AL.		HIROKAWA ET AL.		MALSKAT ET AL.	
	<i>groupe 980 nm</i>	<i>groupe 1 470 nm</i>	<i>groupe 980 nm</i>	<i>groupe 1 470 nm</i>	<i>groupe 940 nm</i>	<i>groupe 1 470 nm</i>
Effectif (jambes traitées)	30 sujets (52)	30 sujets (54)	56 sujets (56)	57 sujets (57)	66 sujets (70)	69 sujets (72)
% femmes	47 %	37 %	86 %	84 %	56 %	55 %
Age (moyenne ± écart-type)	35 ± 9,2	36 ± 7,6	59,3 ± 8,8	57,4 ± 10,7	49,8	54,8
Diamètre grande veine saphène (mm)	8,2 ± 2,4	7,9 ± 2,6	6,5 ± 1,6	6,7 ± 1,5	6	6
Classes CEAP C ₂ -C ₃	87 %	85 %	84 %	82 %	74 %	78 %
Fibre laser	fibre nue	fibre radiale	fibre nue	fibre radiale	"tulip-tip fiber"	"tulip-tip fiber"
Longueur d'onde	980 nm	1 470 nm	980 nm	1 470 nm	940 nm	1 470 nm
Puissance	15 W	15 W	10 W	10 W	10 W	10 W
Mode de retrait	continu	continu	nr	nr	continu (2-5 mm/s)	continu (2-5 mm/s)
Energie linéaire	90 J/cm	90 J/cm	70-85 J/cm	70-85 J/cm	40 J/cm	40 J/cm
Suivi maximal	6 mois	6 mois	3 mois	3 mois	1 an	1 an
Taux d'occlusion persistante						
<i>délai maximal</i>	6 mois	6 mois	3 mois	3 mois	1 an	1 an
<i>taux</i>	100 %	100 %	100 %	100 %	83 %	92 %
Douleur						
<i>durée (j)</i>	3,2 ± 4,1*	2,2 ± 3,4	-	-	-	-
<i>durée prise d'antalgique (j)</i>	7,1 ± 3,9*	5,8 ± 2,7	-	-	2 (0-5)*	1 (0-3)
<i>score maximum</i>	-	-	2,3 ± 1,9*	0,6 ± 0,9	-	-
<i>score médian (écart interquartile)</i>	-	-	-	-	6 (3-8)*	3 (2-7)
Complications postopératoires						
<i>induration</i>	47 %*	10 %	14 %	7 %	-	-
<i>ecchymose</i>	43 %*	6,70 %	57 %*	7 %*	0 %	0 %
<i>paresthésie</i>	30 %*	3,30 %	1,80 %	0 %	1,50 %	0 %
<i>thrombose veineuse profonde</i>	0	0	-	-	1,50 %	0 %
<i>thrombophlébite</i>	-	-	0 %	1,80 %	4 %	14 %
« Endovenous heat-induced thrombus »	-	-	5,40 %	3,60 %	-	-

« * » : différence indiquée comme significative par les auteurs.

Tableau 14. Caractéristiques et résultats principaux colligés par les études comparant l'impact de la puissance laser utilisée sur l'efficacité/sécurité de la procédure d'occlusion mise en œuvre (78, 79).

	MAURINS ET AL.		SAMUEL ET AL.	
	<i>groupe 15 W</i>	<i>groupe 25 W</i>	<i>groupe 12 W</i>	<i>groupe 14 W</i>
Effectif (jambes traitées)	20 sujets (20)	20 sujets (20)	38 sujets (38)	38 sujets (38)
% femmes	90 %	95 %	55 %	66 %
Age (moyenne ± écart-type)	48,1 ± 14,3	51,3 ± 9,9	52	54
Diamètre GVS (mm)	11 ± 5	10 ± 4	nr	nr
Longueur GVS traitée (cm)	47,2 ± 17,6	43,2 ± 14,5	34	32
Classes C2-C3 (CEAP)	65 %	80 %	66 %	66 %
Fibre laser	-	-	fibre nue	fibre nue
Longueur d'onde	1 470 nm	1 470 nm	810 nm	810 nm
Puissance	15 W	25 W	12 W	14 W
Mode de retrait	continu	continu	pulsé	continu
Energie linéaire administrée (J/cm)	109,7 ± 21,5	132,6 ± 44,8	57 J/cm	98,7 J/cm
Taux d'occlusion persistante				
<i>délai de suivi</i>	1 mois	1 mois	5 ans	5 ans
<i>taux</i>	100 %	100 %	66 % (19/29)*	94 % (29/31)
Complications postopératoires				
<i>ecchymose</i>	25 %	35 %	-	-
<i>paresthésie</i>	5 %	0 %	0 %	0 %
<i>brûlure cutanée</i>	0 %	0 %	-	-
<i>thrombose veineuse profonde</i>	0 %	0 %	-	-
<i>embolie pulmonaire</i>	0 %	0 %	-	-
<i>thrombophlébite</i>	-	-	0 %	0 %

« * » : différence indiquée comme significative par les auteurs.

4.4 Q₄ : sécurité

Q ₄	Observations émises en 2008	p 69
	Objectifs d'actualisation	p 70
	Profil de sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par laser	p 70
	Profil de sécurité de l'occlusion de petite veine saphène par laser	p 82
	Opinions émises par les parties prenantes	p 89

4.4.1 Observations émises en 2008

En 2008, la HAS avait analysé 28 études cliniques recensant 3 995 sujets présentant une varice de grande veine saphène et cinq études ayant inclus 662 sujets présentant une varice de petite veine saphène (1). Ces études correspondaient le plus souvent à des séries de cas soumises à plusieurs réserves principales¹⁶⁷. Ces observations ont permis de dresser en 2008 un premier profil de sécurité de l'occlusion de varice saphène par LEV en liant cette procédure à des effets indésirables potentiellement (tableau 15) :

- ▶ « **très fréquents** » (≥ 10 %) : ecchymose, douleur, sensation d'induration ;
- ▶ « **fréquents** » (1-10 %) : paresthésies, thrombose veineuse superficielle ;
- ▶ « **peu fréquents** » (0,1-1 %) à « **fréquents** » (1-10 %) : thrombose veineuse profonde, hématome, pigmentation cutanée, brûlure cutanée, œdème du membre inférieur.

Aucun décès n'avait été imputé au LEV dans ces essais et un cas isolé d'embolie pulmonaire avait été rapporté. Les paresthésies saphènes constituaient en outre les seuls effets indésirables persistants décrits au-delà de six mois de suivi avec une incidence estimée à environ 1 %.

Tableau 15. Fréquences d'évènements indésirables après occlusion de grande ou de petite veine saphène par laser observés dans les études analysées par la HAS en 2008 (1).

	GRANDE VEINE SAPHÈNE	PETITE VEINE SAPHÈNE
ecchymose	11-100 %	0-83 %
douleur	7-100 %	54-87 %
sensation d'induration	2-62 %	2-38 %
paresthésie	0-12 %	0-11 %
thrombose veineuse superficielle	0-11 %	0-8 %
thrombose veineuse profonde	0-7,7 %	0-5,7 %
hématome	0-5 %	0 %
pigmentation cutanée	0-3 %	0 %
brûlure cutanée	0-3,7 %	0 %
œdème du membre inférieur	0-15 %	-
infection du site opératoire	0 %	-

¹⁶⁷ Etudes pour partie rétrospectives ; consignation non systématique et insuffisamment standardisée des effets indésirables (seuils hétérogènes).

4.4.2 Objectifs d'actualisation

Compte tenu des estimations précédemment établies en 2008, l'objectif de cette actualisation est :

- ▶ d'établir en premier lieu le profil sécuritaire comparatif de la procédure LEV (comparaison à l'exérèse par crossectomie-*stripping* et à la radiofréquence) ;
- ▶ d'identifier tout évènement indésirable grave non recensé dans cette précédente analyse ;
- ▶ d'analyser tout registre de sécurité ou toute analyse publiée de bases de remboursement ;
- ▶ d'identifier enfin toute donnée permettant de caractériser spécifiquement la sécurité des pratiques françaises d'occlusion par LEV.

4.4.3 Profil de sécurité de l'occlusion de grande veine saphène

▶ Comparaison au traitement de référence par crossectomie-*stripping*

Les dix essais randomisés comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser (LEV) à l'exérèse par crossectomie-*stripping* (CS) précédemment décrits colligent tous la survenue d'évènements indésirables. Ces observations sont associées à plusieurs réserves :

- ▶ ces essais ne précisent pas les évènements indésirables systématiquement recherchés, ni n'en définissent la méthode et le seuil de consignation ;
- ▶ ces observations sont associées à un risque élevé de biais¹⁶⁸ et ne concernent quasi-exclusivement que les deux à trois premiers mois de suivi, les auteurs ne statuant pas explicitement sur la présence d'éventuelles complications persistantes ;
- ▶ ces essais d'efficacité ne colligent la survenue d'évènements indésirables qu'à titre secondaire et donc exploratoire ; les effectifs de ces essais sont insuffisants pour produire des estimations fiables de sécurité de procédure LEV ; l'absence d'observation d'un évènement d'un type précis ne permet en effet pas d'en exclure la survenue en pratique avec une fréquence pouvant varier¹⁶⁹ entre 0,3 et 1,5 % ; les essais d'efficacité publiés ne permettent donc pas d'écarter avec certitude la survenue d'évènements indésirables « fréquents¹⁷⁰ » à « peu fréquents ».

Les données comparatives de sécurité de la procédure LEV ont fait l'objet d'une double extraction standardisée (figure 11, tableau 16). Une procédure de méta-analyse¹⁷¹ a été conduite lorsqu'un même type d'évènement était décrit par plus de trois études (figures 12 à 18). Ces méta-analyses demeurent exploratoires compte tenu des réserves associées aux résultats publiés.

Evènements indésirables « graves »

Aucune étude ne fait état de décès ou de séquelles imputés aux traitements par LEV ou par CS. Au-delà, le qualificatif d'évènement indésirable « grave » est variablement employé dans la littérature pour désigner la survenue de thromboses veineuses profondes ou celle d'infections du site opératoire (figure 11). Ces évènements semblent toutefois tous connaître une évolution favorable sans hospitalisation après la prescription éventuelle d'un traitement médicamenteux spécifique.

¹⁶⁸ Les fréquences d'effets indésirables ont été estimées sans insu et sans indépendance, sans hypothèse d'essai, avec parfois des proportions de données manquantes faibles mais suffisantes pour inverser le sens des observations publiées ; la méthode de prise en compte des traitements bilatéraux n'est en outre pas explicitée (annexe 5).

¹⁶⁹ Estimations obtenues en appliquant les principes de la loi de Poisson considérant les études comme un tout (attitude pragmatique mais contestable, n=1 143) ou considérant l'étude individuelle ayant traité le plus de sujets par LEV (attitude conservatrice mais non contestable ; Brittenden *et al.*, n=193).

¹⁷⁰ Dans ce document, les effets indésirables sont qualifiés de très fréquents ($\geq 10\%$), fréquents ($\geq 1\%$ et $< 10\%$), peu fréquents ($\geq 1\%$ et $< 1\%$), rares ($\geq 0,1\%$ et $< 1\%$) ou de très rares ($< 0,1\%$) conformément aux conventions sémantiques en vigueur (81, 82).

¹⁷¹ Méta-analyse par modèle aléatoire impliquant la méthode de *Mantel-Haenszel* ; dans ces comparaisons, les risques relatifs strictement inférieurs à 1 ($RR < 1$) caractérisent une moindre fréquence de survenue après LEV ; conformément aux recommandations de la collaboration *Cochrane*, la stabilité de méta-analyse a été testée en substituant la méthode de *Mantel-Haenszel* par une méthode de *Peto* lorsque les évènements indésirables ciblés se révélaient peu fréquents ($< 1\%$) et sous condition d'effectifs équilibrés entre groupes (8, 83).

Les auteurs mettent certains événements en exergue en les commentant spécifiquement mais ils ne rapportent le plus souvent pas d'arguments médicaux démontrant la « gravité » *stricto sensu* des événements en question. Une étude évoque ainsi la survenue après LEV d'une chute à l'origine d'une fracture costale (26) ; une autre mentionne la survenue d'une hémorragie digestive au cinquième jour postopératoire d'un patient recevant après LEV un traitement par héparine de bas poids moléculaire (42) ; une dernière observe la survenue d'une brûlure cutanée au point d'insertion de la fibre laser (32). Parallèlement et avec cette fois des éléments de gravité précisés¹⁷², une étude rapporte la survenue d'une pneumopathie d'inhalation au décours d'une intervention par CS (34).

Profil global de sécurité

Les essais comparatifs publiés associent huit types d'événements indésirables à la procédure LEV sans toutefois définir les termes génériques utilisés à cet effet, en explicitant notamment l'extension anatomique ou les répercussions médicales des effets indésirables évoqués (tableau 16). Les fréquences publiées varient en outre largement d'une étude à l'autre, possiblement en raison de seuils de consignation non superposables (figure 11). La portée médicale de l'analyse de la HAS est par conséquent contrainte par cette imprécision des données source.

Sous ces réserves, les essais randomisés analysés estiment¹⁷³ qu'après occlusion de grande veine saphène par LEV :

- les **ecchymoses** pourraient être « **fréquentes** » (1-10 %) à « **très fréquentes** » (≥ 10 %) ;
- les **hématomes**, **thrombophlébites superficielles**, **paresthésies** et **pigmentations cutanées** pourraient être « **fréquents** » (1-10 %) ;
- les **thromboses veineuses profondes** et l'**infection du site opératoire** pourraient être « **peu fréquents** » (0,1-1 %) à « **rare**s » (0,1-1 ‰).

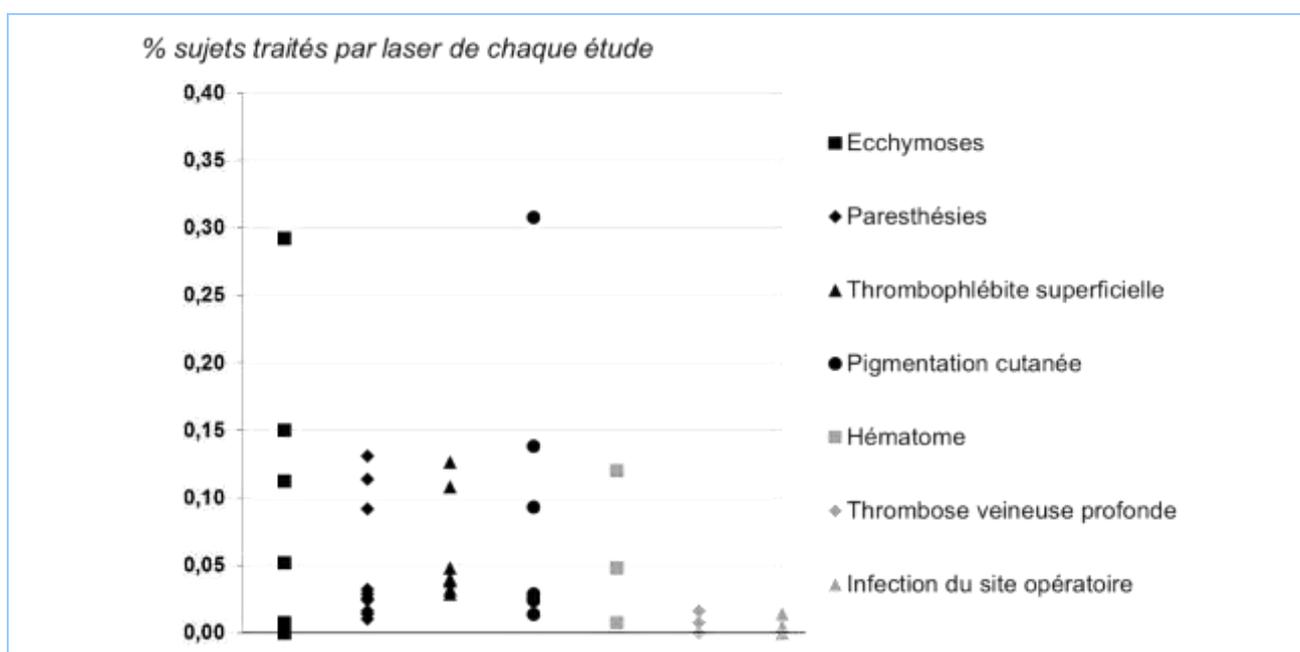


Figure 11. Fréquences des événements indésirables associés à l'occlusion de grande veine saphène par laser dans chaque essai comparatif analysé (ecchymoses : représentation incomplète).

¹⁷² Cette inhalation survenue après extubation a nécessité une ventilation artificielle en soins intensifs sur une période de sept jours et semble avoir connu une évolution favorable (34).

¹⁷³ La variabilité inter-étude observée est source d'incertitude et contraint à décrire le profil de sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par LEV selon des intervalles de fréquences potentielles de survenue d'événements indésirables plutôt que sous la forme d'un taux unique et précis de fréquence attendue.

Tableau 16. Etendues et médianes des fréquences d'évènements indésirables observés dans chacun des dix essais randomisés analysés comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser (LEV, n=1 143) à l'exérèse par crossectomie-*stripping* (CS).

EVÈNEMENT INDÉSIRABLE	DONNÉES DISPONIBLES		FRÉQUENCES OBSERVÉES				MÉTA-ANALYSE HAS		
	n études	n traitements (groupe LEV)	LEV (%)		CS (%)		Indice	Estimation	IC 95 %
			<i>étendue</i>	<i>médiane</i>	<i>étendue</i>	<i>médiane</i>			
Paresthésies	10	1 143	1-13	3	0-18	8	RR	0,69	0,51-0,93
Thrombose veineuse profonde	8	879	0-1,6	0	0-0,8	0	RR	1,45	0,37-5,77
							OR	1,57	0,39-6,30
Thrombophlébite superficielle	8	820	3-13	4	0-6	3	RR	1,61	0,75-3,46
Pigmentation cutanée	7	919	1-31	3	0-12	5	RR	1,69	1,08-2,63
Infection du site opératoire	7	749	0-1,5	0	0-6	0,8	RR	0,27	0,10-0,76
							OR	0,26	0,10-0,71
Ecchymoses	7	878	9-91	11	2-90	13	RR	0,81	0,50-1,31
Hématome	3	299	1-12	5	5-8	8	na	na	na

« RR » : risque relatif estimé par méthode de Mantel-Haenszel / « OR » : odds ratio estimé par méthode de Peto / « IC 95 % » : intervalle de confiance à 95 %.

Comparaison directe à l'exérèse de référence par crossectomie-stripping

Les comparaisons exploratoires réalisées (figures 13 à 18) laissent suspecter un sur-risque de « pigmentation cutanée » après laser (RR=1,69 ; IC 95 % : [1,08-2,63]) et à l'inverse un sur-risque après crossectomie-stripping « d'infections du site opératoire » et de « paresthésies » (respectivement : RR=0,27 ; IC 95 % : [0,10-0,76] ; RR=0,68 ; IC 95 % : [0,49-0,96]). La pertinence médicale de ces différences statistiques n'apparaît toutefois pas démontrée à ce stade : les fréquences observées après chaque traitement se superposent en effet largement et la significativité exploratoire observée tient pour chaque évènement à une étude marginale¹⁷⁴ (figure 12). Ces comparaisons ne mettent par ailleurs pas en évidence de différence significative de survenue de « thrombose veineuse profonde », de « thrombophlébite superficielle » et enfin « d'ecchymoses ».

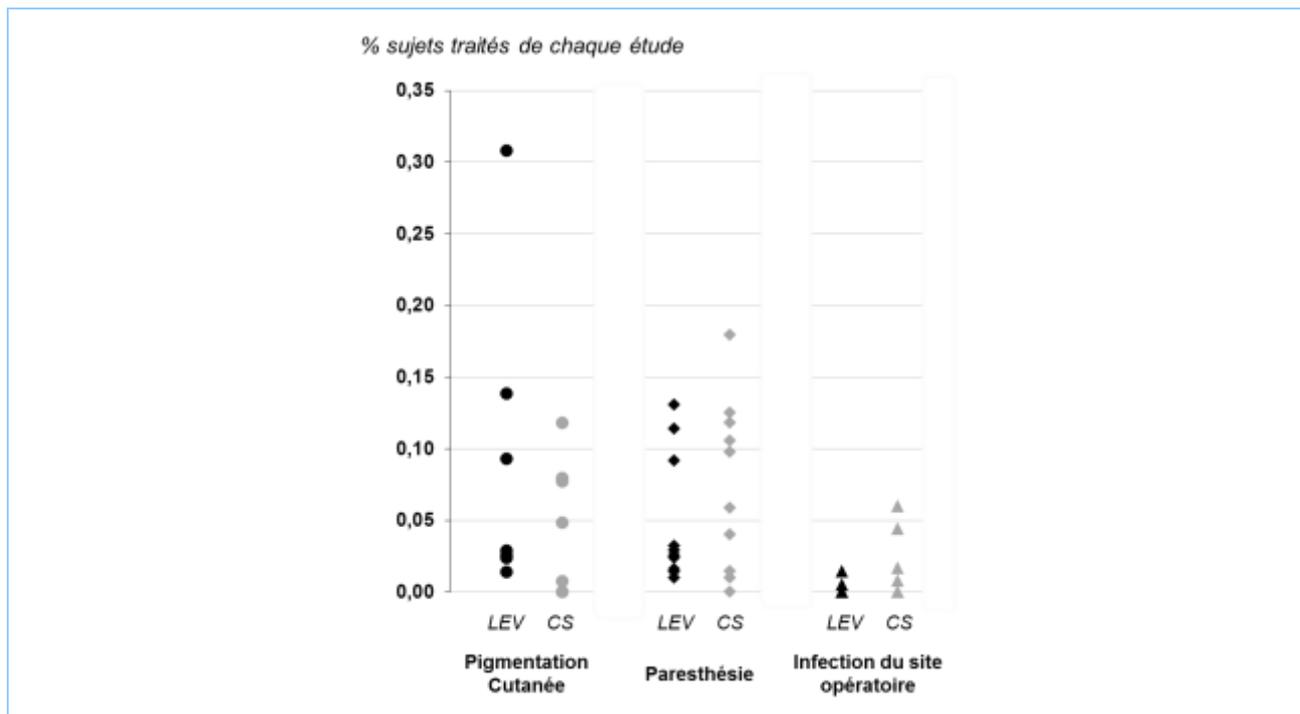


Figure 12. Comparaison des fréquences d'évènements indésirables associés à l'occlusion de grande veine saphène par laser (LEV) et à l'exérèse par crossectomie-stripping (CS).

L'appréciation comparative de la **douleur postopératoire** varie¹⁷⁵ d'une étude à l'autre avec une amplitude qui ne permet pas d'expression synthétique unique. Les observations individuelles publiées se révèlent en outre contradictoires : quatre études¹⁷⁶ n'observent pas de différence significative de douleur entre LEV et CS alors que deux études¹⁷⁷ observent une douleur plus importante après LEV et à l'inverse deux études¹⁷⁸ observent une douleur plus importante après CS. Dans ces études, la douleur moyenne observée dans les premiers jours après intervention varie entre 2,5 et 5 lors de mesure par une échelle visuelle analogique graduée sur 10 cm (EVA).

¹⁷⁴ Pigmentation cutanée : disparition de la différence significative observée dans la méta-analyse exploratoire après exclusion de l'étude de Rass *et al.* qui rapporte un taux isolé de 31 % d'évènement après LEV ; Paresthésie : disparition de la différence significative observée dans la méta-analyse exploratoire après exclusion de l'étude de Britenden *et al.* qui rapporte un taux isolé de 18 % d'évènement après CS ; Infection du site opératoire : disparition de la différence significative observée dans la méta-analyse exploratoire après exclusion de l'étude de Carradice *et al.* qui rapporte un taux isolé de 6 % d'évènement après CS.

¹⁷⁵ Variations du mode d'expression, de mesure et du (des) moment(s) d'évaluation.

¹⁷⁶ Christenson *et al.* ; Darwood *et al.* ; Flessenkämper *et al.* ; Rasmussen *et al.* (2011).

¹⁷⁷ Rass *et al.* ; Gauw *et al.*, ces derniers jugeant cette douleur responsable d'une réduction de mobilité après LEV.

¹⁷⁸ Carradice *et al.*, Rasmussen *et al.* (2007).

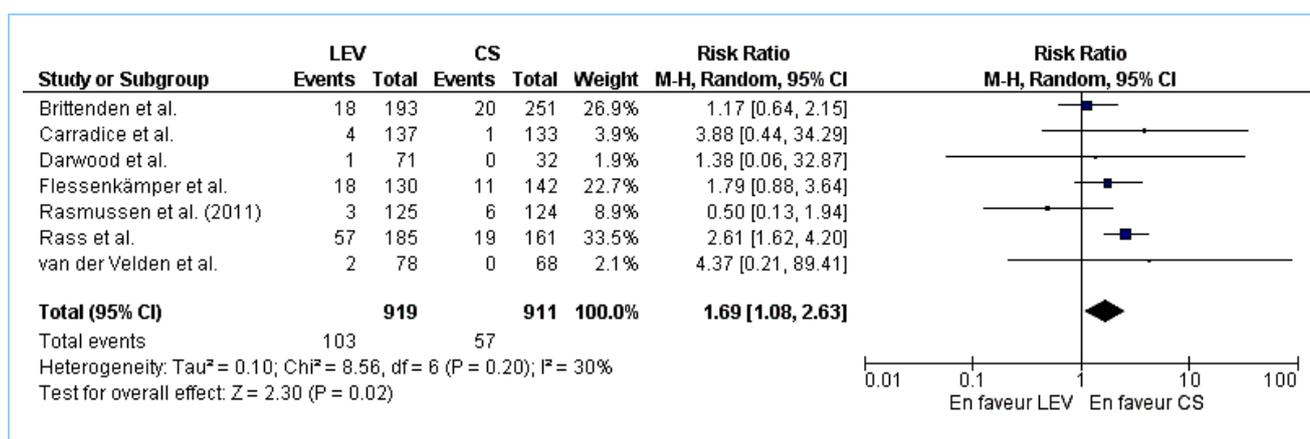


Figure 13. Comparaison des fréquences de survenue de **pigmentation cutanée** après procédure laser (LEV) et crosssectomie-*stripping* (CS ; logiciel Revman 5.3).

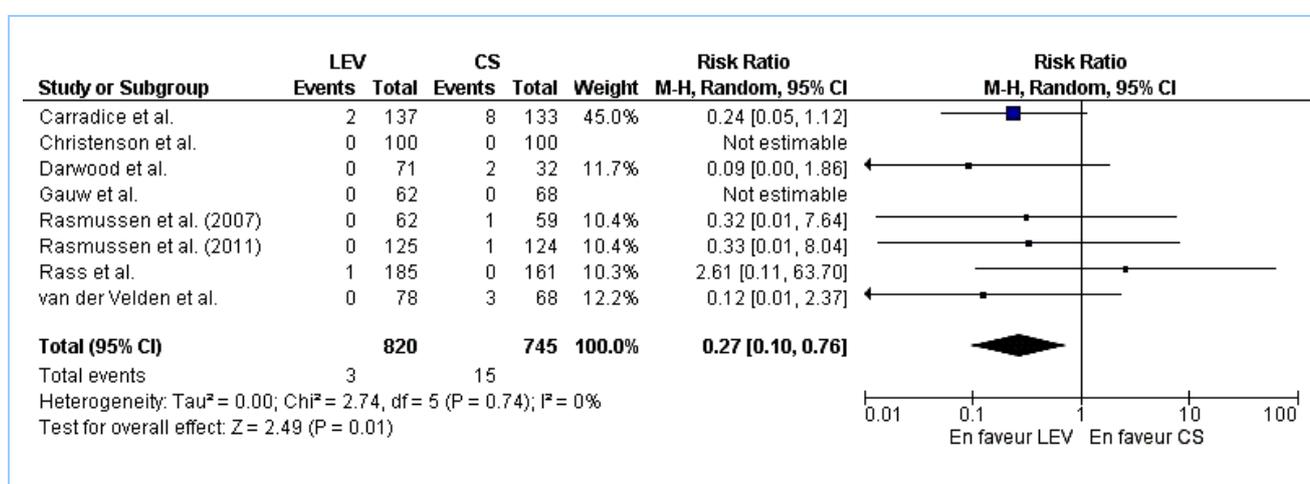


Figure 14. Comparaison des fréquences de survenue d'**infection du site opératoire** après procédure laser (LEV) et crosssectomie-*stripping* (CS ; logiciel Revman 5.3).

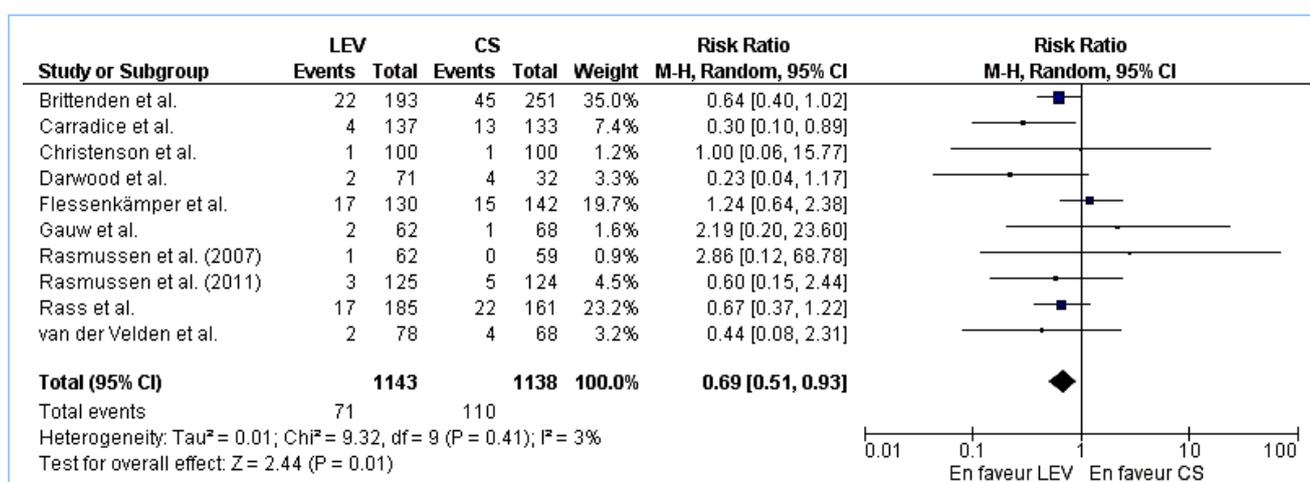


Figure 15. Comparaison des fréquences de survenue de **paresthésies** après procédure laser (LEV) et crosssectomie-*stripping* (CS ; logiciel Revman 5.3).

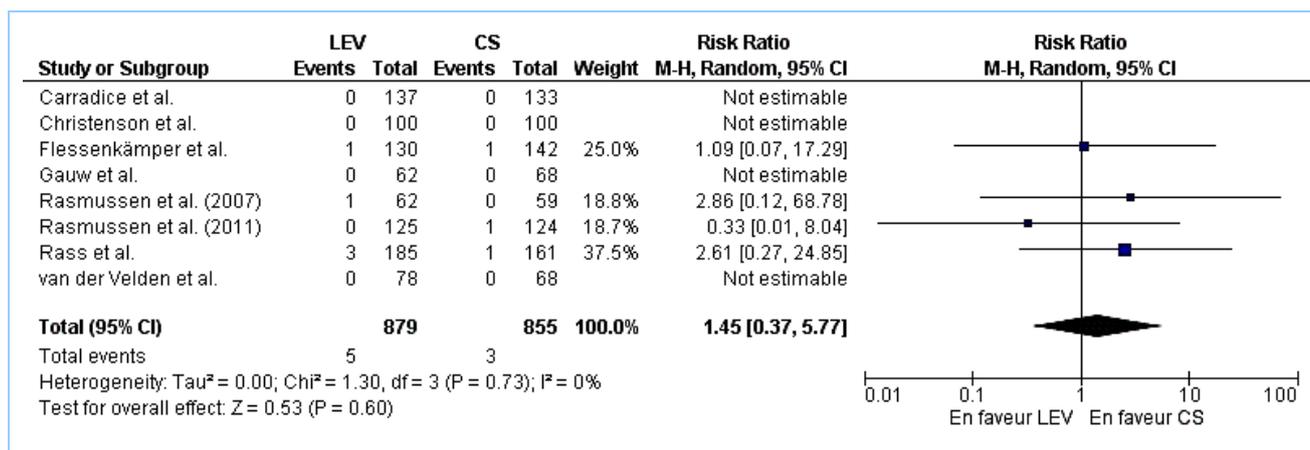


Figure 16. Comparaison des fréquences de survenue de **thrombose veineuse profonde** après procédure laser (LEV) et crossectomie-*stripping* (CS ; logiciel *Revman 5.3*).

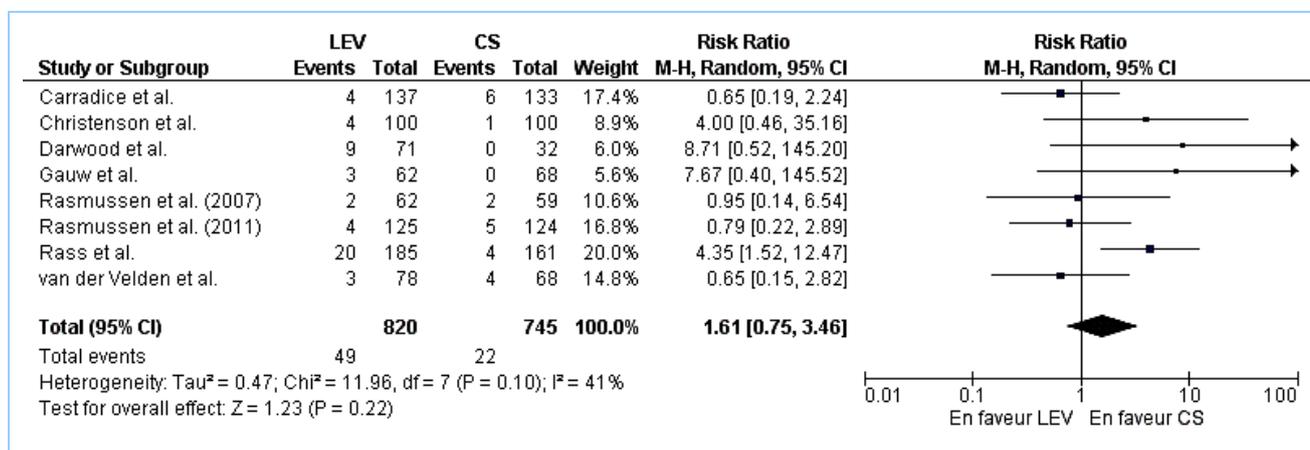


Figure 17. Comparaison des fréquences de survenue de **thrombophlébite superficielle** après procédure laser (LEV) et crossectomie-*stripping* (CS ; logiciel *Revman 5.3*).

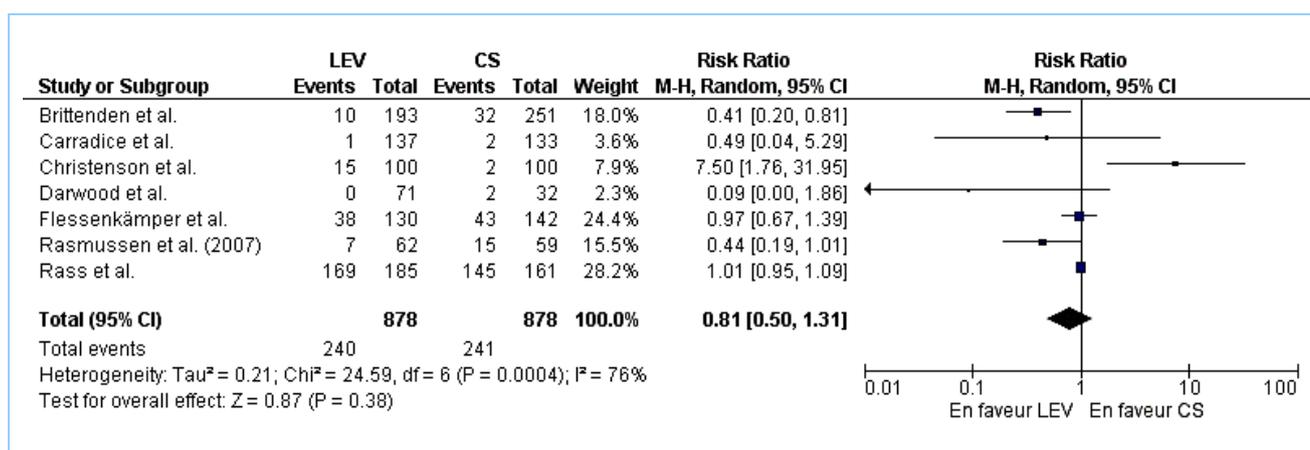


Figure 18. Comparaison des fréquences de survenue de **d'ecchymoses** après procédure laser (LEV) et crossectomie-*stripping* (CS ; logiciel *Revman 5.3*).

► Comparaison à l'occlusion par radiofréquence

Six essais randomisés¹⁷⁹ comparent la sécurité du LEV à celle de la RF (440 traitements par LEV recensés ; essais décrits à la question 1). Ces comparaisons directes sont associées à trois limites principales : les événements indésirables recherchés et leur seuil de consignation ne sont qu'inconstamment précisés ; les observations publiées n'intéressent pour l'essentiel que le premier mois de suivi et sont associées à un risque incertain voire élevé de biais¹⁸⁰ (annexe 7) ; les effectifs de traitements par LEV impliqués dans chacun de ces essais d'efficacité sont en outre insuffisants pour produire des estimations fiables de sécurité d'intervention (l'absence d'observation d'évènement d'un type précis dans les études ne permet pas en effet d'en exclure la survenue en pratique avec une fréquence pouvant varier¹⁸¹ entre 0,7 et 2,1 % ; les essais publiés ne permettent donc pas d'écarter la survenue d'évènements indésirables « fréquents » à « peu fréquents »).

Les fréquences d'effets indésirables estimées dans les essais publiés sont synthétisées au tableau 17. Une procédure de méta-analyse¹⁸² a été conduite lorsqu'un même type d'évènement était colligé par plus de trois études (figures 19 à 21). Ces méta-analyses doivent être perçues comme exploratoires compte tenu des réserves associées aux résultats publiés.

Evènements indésirables « graves »

Cinq des six essais analysés ne qualifient aucun évènement indésirable de « grave », ni ne rapportent d'hospitalisations ou de séquelles après LEV ou RF. Sheperd *et al.* sont ainsi les seuls auteurs à l'effectuer (n=131, (63)). Ils décrivent en ce sens la survenue d'une « fuite lymphatique » qu'ils estiment traumatiques et liée au cathétérisme associé à la procédure LEV¹⁸³. Ils observent parallèlement la survenue d'une « embolie pulmonaire » chez un sujet, deux semaines après occlusion par RF, cet évènement ayant été résolu sans séquelle ni hospitalisation à l'issue d'un traitement anticoagulant¹⁸⁴. Ces auteurs précisent enfin que quatre sujets ont été hospitalisés après traitement (3,1 %) en raison de nausées¹⁸⁵, d'une « hypotension » imputée à l'anesthésie générale¹⁸⁶ ou du fait d'un état algique nécessitant une prescription morphinique¹⁸⁷.

¹⁷⁹ Almeida *et al.*, Gale *et al.*, Goode *et al.*, Nordon *et al.*, Rasmussen *et al.*, Sheperd *et al.*, cf. question 1.

¹⁸⁰ Ces risques de biais sont liés pour l'essentiel à un insu absent ou incomplet d'évaluation et à la présence de données manquantes en proportions non définies ou excessives ; la méthode de prise en compte des traitements bilatéraux n'est en outre pas systématiquement explicitée (analyse détaillée présentée en annexe 7).

¹⁸¹ Estimations obtenues en appliquant les principes de la loi de Poisson considérant les études comme un tout (attitude pragmatique mais contestable, n=440) ou considérant l'étude individuelle ayant traité le plus de sujets par LEV (attitude conservatrice mais non contestable ; Rasmussen *et al.*, n=144).

¹⁸² Méta-analyse par modèle aléatoire impliquant la méthode de *Mantel-Haenszel* ; dans ces comparaisons, les risques relatifs strictement inférieurs à 1 (RR<1) caractérisent une moindre fréquence de survenue après LEV ; la stabilité de méta-analyse a été testée en substituant la méthode de *Mantel-Haenszel* par une méthode de *Peto* lorsque les évènements indésirables ciblés se révélaient peu fréquents (< 1 %) et sous condition d'effectifs équilibrés entre groupes.

¹⁸³ Le devenir du sujet concerné par cette « fuite lymphatique » n'est pas précisé.

¹⁸⁴ Sheperd *et al.* précisent qu'aucune thrombose veineuse profonde ou superficielle n'a été observée chez ce sujet au moment de l'identification de cette embolie pulmonaire.

¹⁸⁵ Un sujet traité par LEV & un sujet traité par RF.

¹⁸⁶ Un sujet traité par RF.

¹⁸⁷ Un sujet également traité par RF.

Profil de sécurité associé à l'occlusion de grande veine saphène par LEV

Les essais de comparaison à la radiofréquence associent le LEV aux mêmes types d'évènements indésirables que ceux décrits dans la comparaison précédente à la technique de référence. Ils estiment ainsi qu'après occlusion de grande veine saphène par LEV (tableau 17) :

- ▶ les **ecchymoses** pourraient être « **très fréquentes** » ($\geq 10\%$) ;
- ▶ les **hématomes, thrombophlébites superficielles, paresthésies et pigmentations cutanées** pourraient être « **fréquents** » (1-10 %) ;
- ▶ les **thromboses veineuses profondes et l'infection du site opératoire** pourraient être « **peu fréquentes** » à « **rares** » (0,1 ‰-1 ‰).

Comparaison directe à l'occlusion par radiofréquence

Les comparaisons publiées ont permis de réaliser trois méta-analyses exploratoires (tableau 17 ; figures 19 à 21). Celles-ci n'ont pas mis en évidence de différence significative de survenue de « *thrombose veineuse profonde* », de « *thrombophlébite superficielle* » ou de « *paresthésies* ».

La variabilité d'expression des observations **d'ecchymoses** n'a pas permis d'en réaliser de méta-analyse. Les résultats individuels publiés associent le LEV à une survenue significativement plus fréquente d'ecchymoses au cours des deux premières semaines de suivi¹⁸⁸ ou lors de traitements bilatéraux¹⁸⁹. Cette significativité disparaît de tous les essais à partir d'un mois de suivi.

Cinq des six essais publiés¹⁹⁰ ont mesuré la **douleur postopératoire** à l'aide d'une échelle visuelle analogique¹⁹¹ utilisée par des patients quasi-systématiquement placés en insu¹⁹² du traitement reçu. Chacune de ces études a ainsi observé, au cours des sept à dix premiers jours de suivi, une douleur significativement moindre après RF¹⁹³. Deux études¹⁹⁴ observent complémentai- rement sur cette même période une prise de traitements anti-inflammatoires et antalgiques signifi- cativement moins fréquente après RF. Ces essais associaient plus précisément les sujets traités par RF à un score moyen de douleur variant pour l'essentiel¹⁹⁵ entre 0,7 et 4 au cours des deux premiers jours de suivi et entre 0,2 et 2 de J₂ à J₇/J₁₀. Ces mêmes essais associaient parallè- lement les sujets traités par LEV à un score moyen de douleur variant entre 1,9 et 4 au cours des deux premiers jours de suivi et entre 1,8 et 3,5 de J₂ à J₇/J₁₀. L'étude de Goode *et al.* a pour spéci- ficité de décrire, lors de traitements bilatéraux par LEV uniquement, une augmentation du score de douleur au cours de la première semaine de suivi, le score moyen observé dans ce contexte pas- sant de 4 à 6 au cours de cette période. Les scores les plus bas observés étaient parallèlement décrits par Almeida *et al.* qui n'ont mis en œuvre les phlébectomies des collatérales variqueuses qu'à l'issue de leur suivi réalisé sur un mois (score moyen rapporté au cours des deux premières semaines de suivi : 0,2-0,7 (RF) ; 1,8-1,9 (LEV)). Tous les scores de douleur publiés sont associés à de larges écarts-types, cette étendue traduisant la variabilité interindividuelle importante de la douleur postopératoire ressentie.

¹⁸⁸ Almeida *et al.*, Gale *et al.*, Nordon *et al.* ; Almeida *et al.* soulignent en outre que les ecchymoses occupent le plus souvent moins de 25 % de la surface traitée après RF et moins de 50 % après LEV.

¹⁸⁹ Goode *et al.*

¹⁹⁰ Gale *et al.* ne publient aucune estimation quantitative de douleur postopératoire.

¹⁹¹ L'échelle visuelle analogique utilisée pour évaluer la douleur était graduée de 0 à 10 (Almeida *et al.*, Goode *et al.*, Rasmussen *et al.*) ou de 0 à 100 (Nordon *et al.*, Sheperd *et al.*). Afin de pouvoir synthétiser ces observations, les me- sures colligées sur une échelle de 0 à 100 ont été converties en valeur correspondante sur une échelle de 0 à 10.

¹⁹² Cette mesure de douleur a été réalisée sans insu dans l'essai conduit en ouvert par Rasmussen *et al.* (annexe 7).

¹⁹³ Dans l'étude de Goode *et al.* cette significativité n'est présente qu'en cas de traitements bilatéraux.

¹⁹⁴ Nordon *et al.* ; Sheperd *et al.*

¹⁹⁵ Approximation réalisée en cas de résultats présentés uniquement sous forme graphique.

Plusieurs auteurs¹⁹⁶ discutent ces différences significatives en défaveur du LEV qu'ils imputent à des mécanismes d'action distincts entre LEV et RF. L'application d'énergie LEV serait ainsi techniquement plus localisée. Un contact direct de l'extrémité de la fibre LEV avec la paroi veineuse pourrait entraîner, en particulier pour les fibres nues et les longueurs d'ondes les plus courtes, une perforation de cette paroi à l'origine d'ecchymoses et d'inflammation/œdème des tissus périveineux. Goode *et al.* soulignent à ce titre que ces modifications distinctives seraient directement perceptibles lors de l'échographie. Rasmussen *et al.* soulignent au-delà que le développement de fibres LEV radiales (et non nues) impliquant une longueur d'onde de 1 470 nm (et non inférieure) aurait directement pour objectif de réduire la survenue de ces perforations veineuses et des ecchymoses subséquentes.

De façon isolée enfin, Nordon *et al.* rapportent la survenue de brûlures cutanées au niveau du site de cathétérisation chez 1,6 et 2,6 % des sujets traités respectivement par RF et LEV (différence décrite comme non significative).

¹⁹⁶ Almeida *et al.* ; Gale *et al.* ; Goode *et al.* ; Rasmussen *et al.*

Tableau 17. Etendues et médianes des fréquences d'évènements indésirables observés dans chacun des six essais randomisés analysés comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser (LEV, n=440) à celle obtenue par RF (RF).

EVÈNEMENT INDÉSIRABLE	DONNÉES DISPONIBLES		FRÉQUENCES OBSERVÉES				MÉTA-ANALYSE HAS		
	n études	n traitements (groupe LEV)	LEV (%)		RF (%)		RR	Estimation	IC 95 %
			<i>étendue</i>	<i>médiane</i>	<i>étendue</i>	<i>médiane</i>			
Thrombose veineuse profonde	5	355	0-2,4	0	0-1,5	0	RR	1,50	0,24-9,41
							OR	2,03	0,21-19,53
Thrombophlébite superficielle	4	307	3-15	4	0-10	4	RR	1,01	0,25-4,00
Paresthésies	4	307	1-8	4	2-12	4	RR	0,66	0,31-1,39
Pigmentation cutanée	3	229	0-3	2	2-9	7	-	-	-
Infection du site opératoire	3	339	0-3,1	0	0-6	0,8	-	-	-
Hématome/hémorragie	2	188	1-3	-	0	-	-	-	-
Ecchymoses	1	41	80	-	33	-	-	-	-

« RR » : risque relatif estimé par méthode de Mantel-Haenszel / « OR » : odds ratio estimé par méthode de Peto / « IC 95 % » : intervalle de confiance à 95 %.

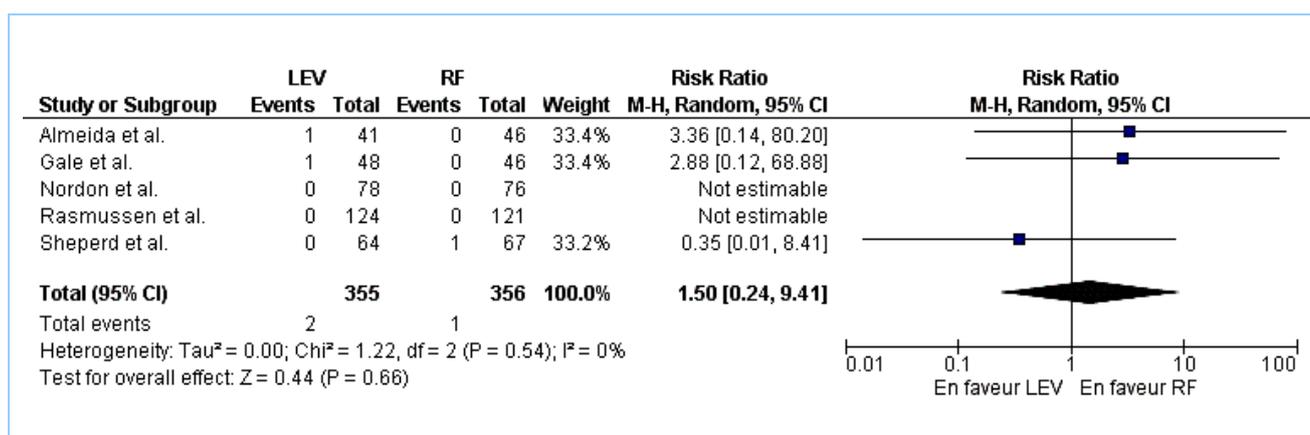


Figure 19. Comparaison des fréquences de survenue de **thrombose veineuse profonde** après procédure laser (LEV) et radiofréquence (RF ; logiciel *Revman 5.3*).

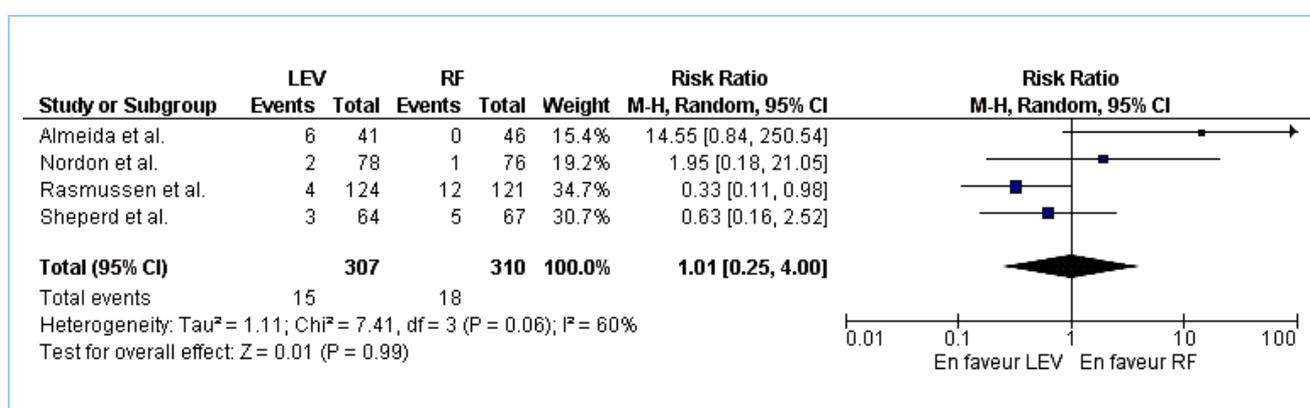


Figure 20. Comparaison des fréquences de survenue de **thrombophlébite superficielle** après procédure laser (LEV) et radiofréquence (RF ; logiciel *Revman 5.3*).

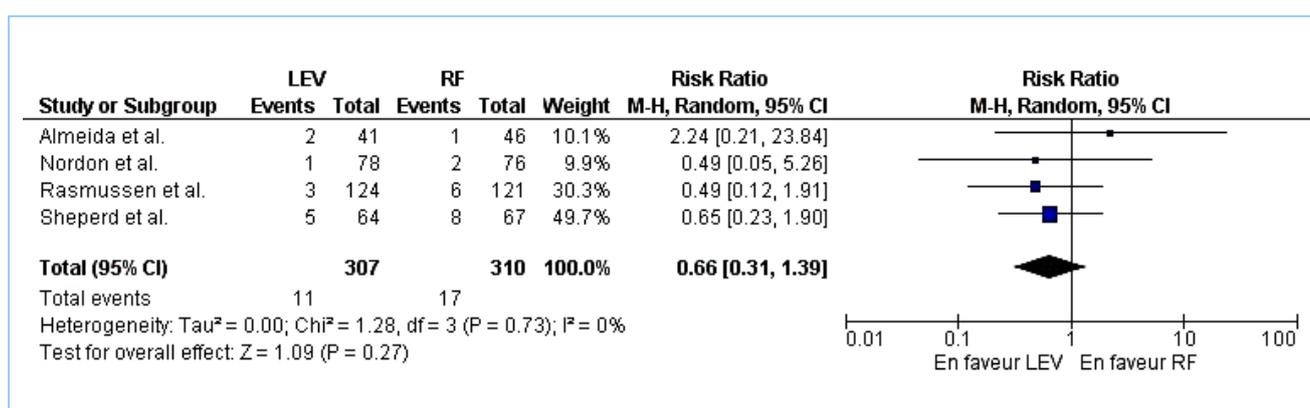


Figure 21. Comparaison des fréquences de survenue de **paresthésies** après procédure laser (LEV) et radiofréquence (RF ; logiciel *Revman 5.3*).

► **Faits complémentaires publiés intéressant spécifiquement la sécurité d'occlusion de grande veine saphène par laser**

Méta-analyse (n=1)

S'appuyant sur une recherche systématique¹⁹⁷, Dermody *et al.* ont estimé la fréquence de description dans la littérature d'évènements thrombo-emboliques observés après occlusion par LEV de grande veine saphène (84). Recensant ainsi près de 12 000 procédures issues pour l'essentiel de séries de cas, ces auteurs ont estimé à partir d'une méthode statistique discutable¹⁹⁸ (8) que les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires impliquaient chacune 1 à 3 ‰ des procédures LEV réalisées alors que les « phlébites superficielles avec extension thrombotique fémorale ou poplitée », analysées à part (« *EHIT*¹⁹⁹ »), impliquaient 2 à 9 ‰ de ces interventions. Les fréquences estimées à partir des études comparatives se révélaient deux fois plus élevées que celles rapportées dans les seules séries de cas. Cette étude a souligné dans ses conclusions plusieurs limites associées aux faits analysés : les protocoles de surveillance postopératoire en particulier échographique sont insuffisamment décrits dans les publications analysées ; la mise en œuvre de thromboprophylaxie n'y est pas standardisée ; les conséquences médicales des évènements indésirables décrits ne sont pas clarifiées.

¹⁹⁷ Période de recherche : 01/2000 à 01/2013.

¹⁹⁸ Méthode de *DerSimonian and Laird*.

¹⁹⁹ « *EHIT* » : *endovenous heat-induced thrombosis*.

4.4.4 Profil de sécurité de l'occlusion de petite veine saphène par laser

► Comparaison au traitement de référence par crossectomie-*stripping*

Parmi les trois études comparatives identifiées et précédemment décrites (cf. question 2), seuls Nandhra *et al.* et Roopram *et al.* comparent la fréquence d'évènements indésirables survenant après LEV à ceux survenant après crossectomie-(±*stripping*) (67-70). Ces observations (n=169) partagent les mêmes limites que celles évoquées pour l'occlusion de grande veine saphène :

- les évènements indésirables recherchés et leur seuil de consignation ne sont pas précisés ;
- ces observations sont associées à un risque élevé de biais, en premier lieu par absence d'insu d'évaluation (annexe 9) ;
- les observations publiées sont insuffisamment nombreuses pour établir avec fiabilité le profil de sécurité comparatif d'occlusion de PVS par LEV (l'absence d'observation d'un évènement d'un type précis dans ces études ne permet en effet pas d'en exclure la survenue en pratique avec une fréquence pouvant varier²⁰⁰ entre 1,8 et 5,9 % ; les essais publiés ne permettent donc pas d'écarter la survenue d'évènements indésirables « fréquents »).

Evènements indésirables rapportés

Les effets indésirables rapportés par les essais publiés sont résumés au tableau 18. Aucun essai comparatif n'a fait état de décès, d'hospitalisation ou de séquelles après traitement. Ces essais décrivent la survenue isolée d'une thrombose veineuse profonde, observée pour l'un d'eux deux semaines après LEV et pour l'autre une semaine après crossectomie-*stripping*. La prescription prolongée d'un traitement « anticoagulant » aurait résolu sans séquelle ces événements.

Les paresthésies transitoires pourraient être initialement moins fréquentes après LEV puis sans différence au-delà de six semaines (paresthésies persistantes). Roopram *et al.* rapportent également que les infections du site opératoire seraient plus fréquentes après chirurgie d'exérèse, ces infections ayant nécessité un traitement antibiotique voire un drainage chirurgical.

Evolution de la douleur postopératoire

Les observations de douleur postopératoire publiées sont divergentes :

- Nandhra *et al.* observent une diminution postopératoire du score de douleur au cours de la première semaine de suivi, quel que soit le traitement mis en œuvre ; ils n'observent pas de différence significative entre traitements au cours des trois premiers jours de suivi²⁰¹ ; une douleur significativement moindre après LEV est ensuite décrite entre les quatrième et septième jours de suivi²⁰² ; aucune différence entre groupes de fréquence de prise de traitements antalgiques n'est parallèlement observée sur cette période ;
- Roopram *et al.* rapportent une diminution continue du score de douleur au cours des six premières semaines de suivi des sujets traités par crossectomie²⁰³ ; à l'inverse, ils observent dans le groupe LEV une augmentation du score de douleur au cours de la première semaine de suivi, les sujets traités par LEV présentant à ce délai une douleur significativement plus élevée que ceux traités par crossectomie²⁰⁴ ; le score de douleur associé au LEV régresse au-delà de cette première semaine de suivi.

²⁰⁰ Estimations obtenues en appliquant les principes de la loi de Poisson considérant les études comme un tout (attitude pragmatique mais contestable, n=169) ou considérant l'étude individuelle ayant traité le plus de sujets par LEV (attitude conservatrice mais non contestable ; Roopram *et al.*, n=118).

²⁰¹ EVA, score médian variant entre 1 et 3/10 sur cette période.

²⁰² EVA, score médian variant entre 0 et 2/10 sur cette période.

²⁰³ EVA, score médian variant entre 10 et 20/100 sur cette période.

²⁰⁴ EVA, score médian variant entre 20 et 30/100 dans le groupe LEV sur cette période.

Tableau 18. Fréquences d'évènements indésirables observés dans les essais randomisés comparant l'occlusion de petite veine saphène par laser (LEV) à l'exérèse par crossectomie éventuellement couplée à un *stripping* (% exprimés par rapport à l'effectif de traitements de chaque étude, *intervalle de confiance à 95 % (IC 95 %) précisé par la HAS selon une méthode binomiale exacte).

	NANDHRA ET AL.		ROOPRAM ET AL.	
	<i>LEV</i>	<i>crossectomie ± stripping</i>	<i>LEV</i>	<i>crossectomie</i>
	% [IC 95 %]*	% [IC 95 %]*	% [IC 95 %]*	% [IC 95 %]*
Paresthésie				
2 semaines	-	-	17 % [10,4-25,5]	31 % [19,1-45,9]
6 semaines	7,50 % [2,1-18,2]	26,40 % [15,3-40,3]	6,70 % [2,7-13,3]	31 % [19,1-45,9]
1 an	3,70 % [0,5-13,0]	9,40 % [3,1-20,7]	-	-
Thrombophlébite superficielle	5,70 % [1,2-15,7]	1,90 % [0,05-10,1]	-	-
Infection du site opératoire	0 % [0-6,7]	1,90 % [0,05-10,1]	0 % [0-3,4]	10 % [4,4-23,9]
Pigmentation cutanée	3,80 % [0,5-13,0]	0 % [0-6,7]	-	-
Hématome	0 % [0-6,7]	3,80 % [0,5-13,0]	-	-
Thrombose veineuse profonde	0 % [0-6,7]	1,90 % [0,05-10,1]	1 % [0,03-5,2]	0 % [0-7]

► Données complémentaires publiés intéressant spécifiquement la sécurité d'occlusion de petite veine saphène par laser

Méta-analyse (n=1)

Boersma *et al.* ont conduit une méta-analyse consacrée spécifiquement au traitement des varices de petite veine saphène (65). S'appuyant sur une inclusion non sélective de données, ces auteurs ont ainsi analysé 28 études décrivant le devenir de 2 950 traitements par LEV.

Boersma *et al.* ont directement associé plusieurs limites aux données sources qu'ils ont sélectionnées : 24 des 28 publications identifiées correspondaient ainsi à des séries de cas pour partie rétrospectives²⁰⁵ ; les protocoles techniques réunis se révélaient très hétérogènes, en particulier en raison d'un recours à des énergies linéaires non superposables de traitement (15-300 J/cm) ; des traitements concomitants étaient fréquemment associés, complexifiant ainsi l'interprétation à avoir des évènements indésirables colligés. Les auteurs de cette méta-analyse n'ont en outre estimé que les fréquences de survenue de thromboses veineuses profondes et de paresthésies, soulignant le manque de fiabilité des descriptions consacrés aux autres évènements indésirables observés. Deux compléments peuvent être joints à ces réserves : Boersma *et al.* n'ont pas précisé-détaillé la méthode statistique utilisée de méta-analyse²⁰⁶ ; près des 2/3 des études sélectionnées étaient liés à un effectif de moins de 100 sujet et donc peu enclin à produire des estimations précises de sécurité de procédure.

Sous ces réserves, cette méta-analyse a estimé que les thromboses veineuses profondes étaient associées à 0,8 % des traitements recensés de petite veine saphène par LEV, cette fréquence variant entre études²⁰⁷ de 0 à 5,7 %. De leur côté, les paresthésies étaient observées dans 4,8 % des cas, cette fréquence variant plus largement entre études²⁰⁸ de 0 à 40 %.

Etude comparative randomisée (n=1)

La recherche systématique mise en œuvre dans ce rapport a permis d'identifier une étude randomisée ayant eu pour objectif de comparer l'influence du site de cathétérisme sur la fréquence postopératoire de paresthésies surales. Cette étude menée par Doganci *et al.* a inclus 60 sujets présentant une insuffisance isolée de petite veine saphène, traitée sous anesthésie tumescence par LEV (fibre radiale, 1 470 nm ; 12 W, mode continu, 70 J/cm) (85). Les traitements ont été randomisés selon deux groupes, l'un impliquant un cathétérisme à mi-mollet, l'autre impliquant un cathétérisme au niveau de la malléole externe. A l'issue d'un suivi de six mois, les auteurs ont observé un taux de paresthésies postopératoires significativement plus élevé après cathétérisme réalisé au niveau de la malléole (20 vs 3 %). Doganci *et al.* précisent toutefois que l'ensemble de ces paresthésies ont disparu sous deux semaines à deux mois. Les réserves associées à ces résultats (risque de biais élevé, annexe 11), l'effectif limité des observations issues d'un centre unique d'inclusion et le caractère transitoire des complications comparées complexifient l'appréciation de la portée pratique de ces observations.

²⁰⁵ Les études comparatives randomisées analysées par Boersma *et al.* ont toutes été analysées dans ce rapport.

²⁰⁶ Il est uniquement fait référence à un modèle aléatoire de méta-analyse dont la méthode statistique n'est pas précisée.

²⁰⁷ 25 des 28 études incluses renseignaient ce critère.

²⁰⁸ 22 des 28 études incluses renseignaient ce critère.

4.4.5 Données complémentaires publiées intéressant globalement le traitement des varices de grandes et de petites veines saphènes

► Méta-analyses publiées depuis 2008

La recherche documentaire associée à ce rapport a permis d'identifier huit méta-analyses traitant pour toute ou partie de la sécurité d'occlusion de grande et petite veine saphène par LEV (13, 14, 16-18, 20, 21, 86). La période de recherche documentaire de ces méta-analyses s'est révélée trop ancienne, ces publications n'apportant en outre pas de complément pertinent à l'analyse de sécurité réalisée par la HAS. Ces publications ont par conséquent été utilisées comme contrôle externe des extractions de résultats menées par la HAS.

► Registre (n=1, Allemagne)

La « *German Society for Vascular Surgery* » a mis en place un « registre de qualité » entre 2001 et 2009 (87). Les centres impliqués étaient tous volontaires et s'engageaient à colliger l'ensemble des traitements mis en œuvre durant leur participation. En pratique, ce registre s'est principalement appuyé sur des services hospitaliers de chirurgie vasculaire²⁰⁹ pour recenser 89 616 sujets²¹⁰ traités pour varices primaires. Ces sujets ont été suivis le plus souvent sur une à deux semaines²¹¹. Un examen échographique a été pratiqué auprès de 89 % d'entre eux²¹². Une large majorité des traitements mis en œuvre impliquait une exérèse par crossectomie-*stripping* de varice saphène (92,5 %). Les traitements par LEV ou RF représentaient 2,9 % et 9,7 % des procédures réalisées entre 2006 et 2009. Les reprises chirurgicales concernaient 17 % des traitements mis en œuvre. Les proportions respectives de traitements consacrés aux grandes et petites veines saphènes ne sont pas définies. Les auteurs soulignent en outre qu'une thromboprophylaxie par héparine de bas poids moléculaire (HPBPM) a été prescrite auprès de 90 % des sujets, cette prescription étant prolongée sur plus de cinq jours dans 21,5 % des cas.

Complications per- et postopératoires colligées

Les **complications peropératoires** décrites consistaient en majorité à des traumatismes vasculo-nerveux et impliquaient²¹³ 0,13 % des crossectomie-*stripping*, 0,43 % des traitements par LEV et 0,03 % de ceux par radiofréquence.

Des **complications postopératoires « locales »** ont été observées sans différence statistique entre traitements. Elles ont impliqué 1,6 % des exérèses par crossectomie-*stripping*, 2,02 % des procédures LEV et 0,25 % des procédures RF. La fréquence de ces complications postopératoires locales augmentait significativement avec la classe CEAP du sujet concerné. Ces complications n'ont été détaillées que pour les exérèses de grande veine saphène par crossectomie-*stripping* où elles correspondaient à des « paresthésies » (0,39 %), des infections du site opératoire nécessitant un traitement chirurgical (0,19 %), des saignements nécessitant un traitement chirurgical (0,21 %), des thrombophlébites superficielles (0,11 %) ou encore à des « fistules ou kystes lymphatiques » (0,16 %). Le traitement de varices de petite veine saphène ferait l'objet des mêmes observations.

Les **complications générales** qualifiées de « pulmonaires », « cardiovasculaires » ou « autres » ont été respectivement observées avec une fréquence de 0,1 ‰, 0,6 ‰ et 2,3 ‰. Une transfusion

²⁰⁹ 84 centres participant : 68 hôpitaux ; 16 structures privées.

²¹⁰ Femmes : 69 % ; âge moyen : 52,8 ans (étendue : 15-96 ans) ; 50,35 % des traitements réalisés en externe ; classes CEAP C₂ : 54,5 %, C₃ : 29,7 %, C₄ : 12,06 %, C₅ : 1,66 %, C₆ : 2,06 % ; Sujets classés ASA I : 52,71 %, ASA II : 40,5 %.

²¹¹ 42 % des sujets suivis sur 0 à 7 jours ; 24 % des sujets suivis sur 1 à 2 semaines ; près de 12 % suivis sur 2 à 4 semaines ; près de 22 % suivis plus d'un mois (87).

²¹² La proportion de recours à l'échographie a augmenté durant la tenue du registre pour impliquer 95 % des traitements recensés à la fin de la tenue de ce registre.

²¹³ Les complications peropératoires ne semblent pas avoir fait l'objet de comparaison statistique.

sanguine a été prescrite auprès de 0,35 ‰ des sujets traités. Les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires survenaient avec une fréquence respective de 1 ‰ et 0,2 ‰.

Objectifs de Benchmark fixés à l'issue de ce registre

Les auteurs de cette analyse ont proposé plusieurs objectifs chiffrés comme outils de « Benchmark » de qualité des traitements chirurgicaux. Pourraient être ainsi marqueurs de qualité de traitement chirurgical de varice saphène :

- un recours systématique à une exploration d'imagerie avant intervention ;
- la mise en œuvre de traitements chez des sujets classés ASA I à III dans 99 % des cas ;
- l'observation de thromboses veineuses profondes dans au plus 1 % des cas ;
- la survenue de traumatismes de vaisseaux « majeurs » dans au plus 0,05 % des cas ;
- la survenue d'embolies pulmonaires dans au plus 0,05 % des cas ;
- le recours à une transfusion sanguine dans au plus 0,05 % des traitements.

Limites

Les auteurs associent plusieurs limites à leur analyse. Ils indiquent tout d'abord que l'exhaustivité des données colligées était vraisemblable mais non garantie. Ils soulignent en outre que le registre n'a recensé au plus que 3 % des traitements annuels mis en œuvre en Allemagne, considérant toutefois que les objectifs d'assurance qualité édictés à l'issue de leur analyse n'étaient pas trop restrictifs, en particulier en raison d'un manque éventuel de représentativité des centres spécialisés prédominants dans leur analyse. Ces auteurs rappellent à cet effet que « *les varices ne constituent pas une affection engageant le pronostic vital ; à ce titre, chaque traitement doit être clairement indiqué et induire aussi peu d'effets indésirables que possible* ».

Quatre limites peuvent être émises en complément : la description des conséquences médicales des événements indésirables rapportés est insuffisante pour pouvoir pleinement en apprécier la gravité ; les événements indésirables ciblés, la méthode et le seuil de consignation utilisés ne sont pas détaillés, ne permettant pas d'établir quels événements n'ont pas été volontairement recherchés ; seules 939 occlusions par LEV ont été recensées dans ce registre allemand dont les données intéressent pour l'essentiel l'exérèse de référence par crossectomie-*stripping* ; la fréquence des événements thrombo-emboliques décrits doit être enfin prise en compte à la lumière des pratiques de thromboprophylaxie quasi-systématiquement mises en œuvre dans ce registre.

► Base nationale de remboursement (n=1, Angleterre)

La recherche documentaire a identifié une analyse de base nationale de remboursement publiée en 2012 par Sutton *et al.* (données issues du « *Hospital Episode Statistics* » (HES) ; (88)). Ces auteurs ont estimé à partir de cette base l'incidence des thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires survenant en Angleterre parmi tous les sujets traités pour varices saphènes dans les « *NHS trusts* » au cours d'une année²¹⁴. Ils ont distingué dans leur analyse les types de traitements mis en œuvre ainsi que leur caractère uni- ou bilatéral (tableau 19). Les procédures LEV et RF ont toutefois été amalgamées en un seul groupe de « traitements endovasculaires ». La proportion de traitements de grandes et petites veines saphènes n'est pas précisément établie²¹⁵.

Les événements thrombo-emboliques identifiés sont uniquement ceux ayant motivé une admission à l'hôpital. Comme le soulignent alors les auteurs, les analyses réalisées reposent sur des données de codage et sont donc soumises à un double risque de sous-estimation, à la fois par erreur de codage mais aussi par absence complète d'identification des événements thrombo-emboliques n'ayant pas motivé d'admission à l'hôpital.

²¹⁴ Période analysée : avril 2006 et avril 2007.

²¹⁵ Localisation saphène de 31 % des traitements non définie.

Sous ces réserves d'analyse, un peu plus de 35 000 sujets ont été recensés²¹⁶. Un évènement thrombo-embolique a été observé chez 0,51 % de l'ensemble de ces sujets, les thromboses veineuses profondes étant un peu plus de deux fois plus fréquentes que les embolies pulmonaires. Les délais médians d'identification de ces complications étaient respectivement de 11 et 18 jours, ce délai variant largement entre individus. Dans cette étude, seuls les sujets soumis à un traitement endovasculaire couplé à des phlébectomies concomitantes et ceux soumis à un traitement bilatéral présentaient un sur-risque significatif d'évènement thrombo-embolique.

Tableau 19. Incidences d'évènements thrombo-emboliques estimées en Angleterre auprès de l'ensemble des sujets traités sur une année dans des « NHS trusts » (88).

TRAITEMENTS		EVÈNEMENTS THROMBO-EMBOLIQUES			
		<i>thromboses veineuses profondes</i>	<i>embolies pulmonaires</i>	<i>Cumul</i>	
	<i>n=</i>				
EFFECTIF TOTAL RECENSÉ	35 374	0,36 %	0,15 %	0,51 %	
CIBLE ANATOMIQUE					
	<i>grande veine saphène</i>	21 144	0,36 %	0,17 %	0,53 %
	<i>petite veine saphène</i>	1 493	0,60 %	0,07 %	0,67 %
	<i>grande et petite veines saphènes</i>	1 832	0,49 %	0,22 %	0,71 %
	<i>traitement unilatéral</i>	28 947	0,30 %	0,15 %	0,45 %
	<i>traitement bilatéral</i>	6 427	0,62 %	0,14 %	0,76 %
MODALITÉ DE TRAITEMENT					
	<i>chirurgie d'exérèse</i>	29 435	0,37 %	0,17 %	0,54 %
	<i>traitements endovasculaires (LEV & RF)</i>	1 499	0,40 %	0,07 %	0,47 %
	<i>traitements endovasculaires et phlébectomies</i>	557	1,26 %	0 %	1,26 %
	<i>sclérothérapie</i>	3 701	0,14 %	0,05 %	0,19 %

► Séries prospectives françaises de cas consécutifs (n=2)

Hamel-Desnos et al., 2015

Hamel-Desnos *et al.* ont publié les observations issues d'une étude prospective et multicentrique²¹⁷ franco-suisse mise en œuvre sous l'égide des sociétés de phlébologie de chacun de ces pays (89). Cette étude a recensé 863 traitements endovasculaires mis en œuvre auprès de 707 sujets²¹⁸ consécutifs (86 % par LEV, 14 % par RF). Hamel-Desnos *et al.* indiquent avoir colligé tous les évènements indésirables survenus au cours d'un suivi de trois mois (méthode et seuil non précisés).

Les procédures LEV mises en œuvre ont été le plus souvent conduites sous anesthésie tumescence (86 %), en mode continu (75 %) et avec une puissance de 10 à 12 W afin d'administrer une énergie linéaire moyenne de 70 J/cm. Cette étude a pour particularité d'avoir majoritairement im-

²¹⁶ Age médian : 50 ans (écart interquartile : 39-60 ans) ; femmes, 65 %.

²¹⁷ n=18.

²¹⁸ Age moyen, 56 ans ; 70 % de femmes ; près de 80 % appartenant aux classes C₂-C₃ de la classification CEAP ; 82 % de traitements de grande veine saphène (diamètre moyen : 6,6 mm) ; 18 % de petite veine saphène (diamètre moyen : 5,6 mm).

pliqué une fibre laser radiale²¹⁹ (67 %) et de longueur d'onde 1 470 nm²²⁰ (57 %). Un traitement concomitant par phlébectomies et/ou sclérose accompagnait 46 % des traitements endovasculaires. Près de 81 % des sujets ont reçu en outre une prescription d'héparine de bas poids moléculaire (HBPM) au cours d'une durée moyenne d'un peu plus de cinq jours.

Peu d'effets indésirables ont été observés au décours des traitements réalisés : paresthésie (3,5 %), hématome identifié par échographie (1,7 %), thrombophlébite superficielle (0,35 %), thrombose veineuse profonde (0,23 %), infection du site opératoire (0,23 %). Cette étude précise en outre n'avoir observé ni embolie pulmonaire, ni brûlure cutanée. Une analyse exploratoire réalisée dans cette étude montre que, par comparaison aux occlusions réalisées sous anesthésie tumescence, celles réalisées sous anesthésie générale étaient plus fréquemment associées à des paresthésies. La survenue d'ecchymoses postopératoires n'est pas décrite dans cette publication. Une autre analyse exploratoire en sous-groupes n'observe pas de profil de sécurité différent chez les sujets de plus et de moins de 75 ans (effectifs déséquilibrés entre groupes (90 vs 617 sujets)).

Desmytère et al., 2010

Desmytère *et al.* ont inclus prospectivement 128 sujets²²¹ traités sous anesthésie tumescence par LEV²²² pour une insuffisance de petite veine saphène, ces traitements étant associés à des phlébectomies dans 40 % des cas (90). Ces auteurs indiquent avoir colligé tous les événements indésirables survenus au cours du suivi réalisé (méthode et seuil non précisés).

Cette étude rapporte ne pas avoir observé durant le suivi réalisé de thrombose veineuse profonde, de thrombophlébite superficielle, de brûlure superficielle ou de décoloration cutanée. Ces auteurs rapportent toutefois la survenue d'ecchymoses auprès de 60 % de sujets (durée médiane : deux semaines) ainsi que la survenue de paresthésies transitoires, essentiellement sous forme d'hypoesthésies auprès de 40 % des jambes traitées (durée médiane : deux semaines ; durée maximale : quatre semaines).

► Cas cliniques

Ce rapport a inclus cinq publications faisant état d'événements indésirables isolés et éventuellement graves observés après occlusion de varice saphène par LEV.

Fistule artério-veineuse

Deux de ces publications rapportent la survenue d'une fistule artério-veineuse (FAV) chez quatre sujets après occlusion de grande (n=2) ou de petite veine saphène (n=2) (91, 92). L'une de ces publications estime à partir de sa cohorte de traitements que ces FAV pourraient impliquer 0,15 à 0,2 % des occlusions par LEV²²³, cette fréquence étant également reprise par une revue narrative récente (91-93).

Deux de ces FAV, observées après traitement de petite veine saphène, se sont spontanément refermées (92). Une autre²²⁴ persistait après 18 mois sans répercussion identifiée. La dernière a induit quant à elle une insuffisance cardiaque à haut débit dont les symptômes congestifs ont motivé le recours aux soins et une correction chirurgicale spécifique et définitive (91).

²¹⁹ Fibre laser nue, 27 % ; fibre « *Never Touch*® », 6 %.

²²⁰ Pour rappel, les études comparatives publiées impliquaient à l'inverse le plus souvent des fibres laser nues de longueur d'onde inférieure, cf. question 3.

²²¹ Age moyen : 49,7 ans (21-80) ; 85 % de femmes ; 85 % appartenant aux classes C₂-C₃ de la classification CEAP ; diamètre moyen de petite veine saphène : 5,2 ± 1,5 mm.

²²² 980 nm ; 10 W ; énergie linéaire variable selon le diamètre du segment à traiter (2-4,5 mm : 50 J/cm ; 4,5-7 mm : 70 J/cm ; 7-10 mm : 90 J/cm).

²²³ 1 500 traitements considérés par ces auteurs (92).

²²⁴ Fistule survenant entre la jonction saphéno-fémorale et l'artère épigastrique inférieure ; fistule survenant après traitement de grande veine saphène (92).

Les auteurs de ces publications émettent l'hypothèse que ces FAV pourraient résulter soit d'une perforation veineuse par la fibre laser se produisant en contexte de forte contiguïté artérielle, soit pourraient résulter d'un traumatisme direct imputable à l'infiltration tumescence (92).

Evènements isolés

Lun *et al.* rapportent la survenue isolée d'une migration pelvienne d'un segment distal de 20 cm de fibre laser identifiée six mois après occlusion de grande veine saphène chez un sujet ayant présenté des épisodes postopératoires fébriles et algiques (94). Un traitement chirurgical sous anesthésie locale a permis le retrait sans complication de cette fibre laser. Dans le prolongement de leur description, ces auteurs évoquent la survenue rapportée par Van den Bos *et al.* d'un autre cas isolé de migration d'extrémité rompue de fibre LEV jusqu'au ventricule droit, cette migration ayant été détectée au décours de l'exploration d'arythmies résistantes (95). Les auteurs concluent leur publication en soulignant l'importance médico-légale de s'assurer de l'intégrité du guide, du cathéter et de la fibre laser retirés à l'issue de chaque intervention.

Ostler *et al.* décrivent enfin un cas isolé de pseudo-anévrisme de l'artère épigastrique inférieure identifié quelques heures après occlusion de grande veine saphène par LEV en raison d'une douleur inguinale subite (96). Au-delà de l'administration initiale de protamine et de la mise en œuvre d'une compression, les auteurs rapportent une résolution spontanée de cet effet indésirable qu'ils attribuent à un traumatisme imputé à l'infiltration tumescence.

4.4.6 Opinions émises par les parties prenantes

Le Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV), le Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV) associé à la Société française de phlébologie (SFP) et la Société française d'angéiologie (SFA) n'ont pas fait état de publication pertinente omise dans ce rapport pour évaluer la sécurité comparée de l'occlusion de grande ou petite veine saphène par LEV (annexe 8).

Aucune partie prenante professionnelle consultée ne fait état dans sa réponse de décès ou séquelles imputés à l'occlusion par LEV de varice saphène. Le CNPMV ne fait pas état d'éventuel évènement indésirable particulier ayant été colligé dans le registre de pratique de la Société française de médecine vasculaire qu'il évoque dans sa réponse.

Ces parties prenantes considèrent que les données publiées permettent d'établir le profil de sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par LEV. Le CNPMV considère à ce sujet que ces données sont plus nombreuses que pour la procédure RF et permettent de juger le profil de sécurité du LEV comme étant « *excellent* ». Ces effets secondaires sont ainsi décrits par ce CNP comme « *globalement équivalents ou moindres comparés à ceux de la chirurgie* » et « *équivalents* » à ceux de la RF, survenant sur le très court terme et étant « *en très grande partie bénins* ». Les évènements indésirables pouvant être « *considérer comme sérieux* » sont les thromboses veineuses profondes estimées comme étant peu fréquentes à rares dans la littérature analysée dans ce rapport.

Le CNPCV juge que les données publiées permettent d'établir le profil de sécurité d'occlusion de petite veine saphène par LEV, considérant que « *les suites opératoires sont simples si les prérequis du profil de sécurité...sont réunis* », ces prérequis étant listés à la fin de cette partie. Le CNPV évoque parallèlement pour cette indication « *le problème des suites opératoires en termes de thrombose veineuse profonde et des veines gastrocnémiennes médiales et de complications neurologiques (paresthésies) qui sont potentiellement plus importantes que dans le traitement de la veine grande saphène sans que cela ressorte dans les données publiées* ». De son côté, le CNPMV estime que « *les effets secondaires pour la petite veine saphène sont superposables à ceux de la grande veine saphène..., c'est-à-dire qu'ils sont essentiellement bénins et tous régressifs* ». Ce CNP souligne en outre que « *les troubles neurologiques après LEV sont toujours uniquement sensitifs* » « *et sont toujours transitoires* ».

Le profil de sécurité de la procédure LEV tient selon les professionnels :

- au respect des indications et conditions de réalisation de l'occlusion par LEV résumées dans ce rapport à la question 8 et impliquant la réalisation de cet acte « *dans un environnement de sécurité acceptable (identique à celui de la radiofréquence)* » (CNPCV) et « *sous anesthésie locale stricte, par tumescence* », « *l'anesthésie générale, la rachianesthésie et l'anesthésie tronculaire* » devant « *être proscrites* » (CNPMV) ;
- à « *l'utilisation obligatoire de l'écho-Doppler pour guider les gestes durant la procédure, en particulier pour le positionnement de l'extrémité de la fibre et pour la tumescence* » (CNPMV) et « *établir une cartographie nerveuse avant la procédure pour éviter les lésions nerveuses sensibles* » lors d'occlusion de petite veine saphène selon la SFA ;
- aux compétences de l'opérateur (CNPCV).

4.5 Q₅ : influence du moment de réalisation des phlébectomies

Q ₅	Problématique médicale	p 91
	Faits publiés	p 92
	Opinions émises par les parties prenantes	p 93

4.5.1 Problématique médicale

► Courants de pensée mentionnés dans la littérature

Deux perceptions différentes existeraient actuellement au sein de la communauté médicale en ce qui concerne le choix du moment optimal de réalisation des phlébectomies des collatérales saphènes variqueuses (97-99) :

- certains considèreraient qu'il est préférable de traiter ces collatérales au décours immédiat de l'occlusion du tronc saphène principal ; cette stratégie aurait comme atout d'offrir au patient un traitement en un temps unique et permettrait de réduire immédiatement le « réservoir variqueux » ; cette stratégie aurait comme inconvénient potentiel d'allonger la durée d'intervention initiale et d'éventuellement conduire à traiter avec excès certaines varices collatérales qui auraient pu spontanément régresser une fois le tronc saphène principal occlus ;
- d'autres considèreraient qu'il est préférable de traiter les collatérales variqueuses à distance de l'occlusion initiale du tronc saphène principal ; cette stratégie permettrait de diminuer la durée d'intervention initiale, permettrait d'améliorer l'évolution postopératoire initiale et pourrait permettre d'éviter de traiter des varices régressant spontanément une fois le tronc principal occlus ; une proportion variable de sujets serait toutefois contrainte de se soumettre à des traitements ultérieurs par phlébectomies ou scléroses et pourrait présenter une évolution initiale incomplètement satisfaisante.

► Données de pratiques françaises et enjeux d'évaluation

En 2015 et en pratique française, les phlébectomies concomitantes ont accompagné 56 % des actes d'occlusion de grande veine saphène par radiofréquence (RF), cette proportion n'étant pas établie pour la procédure LEV. A ce stade de connaissance, il semblerait donc que les pratiques d'occlusion endovasculaire de varices saphènes soient partagées en France entre la mise en œuvre de phlébectomies concomitantes et celle de phlébectomies différées.

Le Conseil national professionnel de médecine vasculaire évoque indirectement ce débat dans sa demande d'évaluation en proposant la réalisation des occlusions saphène par LEV, non en secteur opératoire comme l'a établi la HAS en 2008 mais en « *environnement de niveau 2...sous réserve d'une procédure ne comprenant pas de phlébectomies* ». Le Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire s'en fait quant à lui différemment l'écho en associant la réalisation systématique de phlébectomies à la procédure LEV dans son intitulé de demande et en considérant qu'actuellement cet acte doit être réalisé en secteur opératoire. La question du moment optimal de réalisation des phlébectomies est donc intimement liée dans les débats professionnels français à la question des conditions de réalisation de la procédure LEV.

De leur côté, les libellés CCAM actuellement associés à l'occlusion par RF distinguent la réalisation concomitante (EJSF032) ou non (EJSF008) de phlébectomies. Cette partie d'analyse de la HAS doit par conséquent établir s'il existe des données de nature à ne pas appliquer cette même logique de distinction à l'activité d'occlusion par LEV.

4.5.2 Faits publiés

Une seule étude randomisée menée en contexte d'occlusion par LEV²²⁵ a comparé l'impact d'une réalisation concomitante de phlébectomies²²⁶ à celui de phlébectomies « différées » (groupes dénommés « concomitant » et « différé » dans cette partie ; Carradice *et al.*, *British Journal of Surgery*, 2009 (29, 100)). Cet essai monocentrique britannique a ainsi suivi sur cinq ans 49 sujets présentant une insuffisance ostiale et tronculaire, unilatérale et isolée de grande veine saphène²²⁷ (tableau 20). Les sujets traités sous anesthésie tumescence dans cette étude étaient âgés en moyenne de 51 à 52 ans et étaient en majorité²²⁸ de sexe féminin. L'évolution postopératoire de qualité de vie constituait le critère principal de cet essai (*Aberdeen Varicose Vein Questionnaire*, AVVQ), de nombreux critères secondaires étant parallèlement renseignés (tableau 20). Les sujets inclus dans cet essai ont été évalués après une semaine, six semaines, trois mois, un an, deux ans et cinq ans de suivi.

Les résultats publiés sont associés à plusieurs réserves principales :

- ▶ leur représentativité est incertaine, ces résultats n'impliquant qu'un centre et un nombre très limité de sujets²²⁹ ;
- ▶ ces résultats sont associés à un risque élevé de biais par absence d'insu et en raison de données manquantes concernant 16 à 25 % des effectifs de chaque groupe (annexe 11) ;
- ▶ la mise en œuvre dès six semaines, pour des raisons notamment esthétiques, de phlébectomies secondaires chez les 2/3 des sujets du groupe « différé »²³⁰ ne permet pas d'évaluer si l'association immédiate de phlébectomies offre à moyen terme et par comparaison à son absence de mise en œuvre, des perspectives de meilleure évolution postopératoire ; l'idéal²³¹ eut été de limiter au moins les indications de phlébectomies secondaires à des motivations strictement médicales.

Sous ces réserves principales, Carradice *et al.* rapportent (tableau 20) :

- ▶ une amélioration « statistiquement » significative de qualité de vie à partir de six semaines de suivi dans le groupe « concomitant » et à partir de trois mois dans le groupe « différé » ; il n'existe pas de différence d'évolution entre groupes à une semaine de suivi et une qualité de vie statistiquement meilleure à six semaines et à trois mois dans le groupe « concomitant » puis sans différence à nouveau à un et cinq ans de suivi ; la pertinence médicale des différences observées à six semaines et à trois mois n'est pas commentée (amplitude, durée toutes deux limitées) ;
- ▶ le score de gravité clinique VCSS (*Venous Clinical Severity Score*) a significativement diminué dans chaque groupe, une différence statistique en faveur du groupe « concomitant » n'étant ponctuellement observée qu'à trois mois de suivi ;
- ▶ la durée d'intervention initiale est présentée comme significativement plus longue dans le groupe « concomitant » (tableau 20, 65 vs 45 min) ;
- ▶ les auteurs n'ont pas observé de différence significative entre groupes de douleur²³² et de complications postopératoires²³³, de délais de reprise d'activité « normale » et professionnelle, de taux d'occlusion ou de taux de satisfaction ; l'observation ponctuelle de larges différences numériques entre groupes ne permet toutefois pas d'écarter l'hypothèse d'un manque

²²⁵ Fibre nue, 810 nm ; 14 W, mode continu ; énergie linéaire cible : 80-100 J/cm (énergie effective non définie).

²²⁶ Ces phlébectomies visaient à traiter les collatérales saphènes variqueuses associées aux insuffisances tronculaires saphènes occluses par LEV.

²²⁷ Diamètre, étendue des segments traités, classes CEAP des sujets inclus non définis.

²²⁸ Groupe « phlébectomies concomitantes » : 84 % de femmes ; groupe « phlébectomies concomitantes » : 68 %.

²²⁹ Respectivement 24 et 25 sujets dans les groupes « différé » et « concomitant ».

²³⁰ Occlusion initiale isolée par LEV sans phlébectomies associées des collatérales saphènes variqueuses.

²³¹ Dans son évaluation de 2013, le NICE a choisi de ce fait de ne pas tenir compte des observations réalisées au-delà de six semaines, c'est-à-dire après mise en œuvre des phlébectomies secondaires dans le groupe contrôle (99).

²³² La douleur postopératoire est décrite comme étant « faible » dans les deux groupes, aucun résultat quantitatif de douleur n'étant cependant rapporté.

²³³ Cet essai n'a observé aucune complication grave.

de puissance pour certaines de ces comparaisons exploratoires, ce d'autant que les effectifs inclus étaient, pour rappel, limités à 24 et 25 sujets par groupe (tableau 20).

Au final, ce seul essai comparatif publié en date de ce rapport d'actualisation ne permet pas d'identifier s'il existe, d'un point de vue clinique et lors d'occlusion de grande veine saphène par LEV, un moment optimal de réalisation des phlébectomies des collatérales variqueuses. L'impact financier et organisationnel d'une réalisation immédiate ou différée de ces phlébectomies n'y est par ailleurs pas abordé.

4.5.3 Opinions émises par les parties prenantes

Les parties prenantes consultées font état d'opinions diverses sur la question de l'influence du moment de réalisation d'éventuelles phlébectomies complémentaires (annexe 8) :

- le Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV) associé à la Société française de phlébologie (SFP) continue à partager la position professionnelle observée par la HAS en 2008 et qui considérait, avec un accord fort, que les phlébectomies des collatérales saphènes n'accompagnent pas systématiquement la procédure d'occlusion du tronc saphène par LEV (1) ; le CNPMV souligne ainsi « *qu'aucune nouvelle donnée de la littérature n'est susceptible de venir modifier cette position* » ; le CNPMV fait par ailleurs état d'un registre de pratiques tenu depuis avril 2015 par la Société française de médecine vasculaire, ce registre ayant observé que 15 % seulement des 1 500 « procédures thermiques » colligées étaient initialement associées à des phlébectomies concomitantes, 6 % l'étant à une sclérothérapie ; le CNPMV considère en outre que les phlébectomies concomitantes « *augmentent la morbidité per et post-procédure, probablement en raison de l'anesthésie volontiers plus « lourde » et de l'allongement du temps de procédure* » ; au final, le CNPMV considère qu'il n'existe pas de rationnel médico-économique permettant de limiter la mise en œuvre de phlébectomies à une réalisation uniquement concomitante de l'occlusion initiale par LEV ;
- le Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV) considère que la position professionnelle émise en 2008 est « *discutable* », les patients étant notamment « *demandeurs d'un traitement complet en un seul temps* » ; le CNPCV souligne que la réalisation à distance de phlébectomies ne peut se concevoir « *que lorsqu'il y a peu de branches variqueuses* » et que « *la majorité des études montrent des meilleurs résultats pour le taux d'occlusion, les scores de sévérité et la satisfaction des patients en faveur des procédures en un seul temps* » ;
- la Société française d'angéiologie (SFA) considère de son côté, pour les traitements unilatéraux, qu'il n'y a « *pas de règle prédéfinie, même si les considérations hémodynamiques et économiques vont dans le sens d'une réalisation en un même temps* », soulignant toutefois que l'association de phlébectomies à une occlusion par LEV nécessite une autre forme d'anesthésie devenant alors générale ou régionale en raison « *d'un temps opératoire de 1 à 2 heures supplémentaires (un laser dure 20 min pour un praticien entraîné)* ».

Tableau 20. Résultats publiés par Carradice *et al.* au cours de leur suivi sur cinq ans de 49 sujets soumis à une occlusion de grande veine saphène par laser (LEV) et à des phlébectomies concomitantes ou différées (29).

	GRUPE	GRUPE
	PHLÉBECTOMIES CONCOMITANTES	PHLÉBECTOMIES DIFFÉRÉES
Sujets inclus	n=25	n=24
Durée médiane d'intervention initiale (écart interquartile)	65 minutes (50-70)	45 minutes (40-55)
Reprise d'activité (jours)		
<i>activité normale</i>	8 (1-14)	2 (1-5)
<i>activité professionnelle</i>	10 (4-21)	3 (1-14)
Aberdeen Varicose Vein Questionnaire		
<i>inclusion</i>	13,29 (11,09 ; 15,50)	13,75 (11,67 ; 15,82)
6 semaines	7,9 (4,1-10,7)	13,5 (10,9-18,1)
3 mois	2,0 (0,4-7,7)	9,6 (2,2-13,8)
Venous Clinical Severity Score (VCSS)		
<i>inclusion</i>	4 (2, 3-5)	4 (2-5)
3 mois	0 (0-1)	2 (0-2)
1 an	1 (0-1)	1 (0-1)
2 ans	0 (0-1)	1 (0-1)
5 ans	0 (0-1,5)	1 (0-1,5)
Complications		
<i>thrombophlébite superficielle</i>	0/24	1/24
<i>pigmentation cutanée</i>	2/24	0/24
<i>paresthésie</i>	1/24	0/24
Phlébectomies secondaires (± ligature perforantes)		
<i>nombre de sujet(s) concerné(s) sur 1 an</i>	1	16
<i>nombre de sujet(s) concerné(s) de 2 à 5 ans</i>	1	1
<i>interventions complémentaires (2ème année de suivi)</i>	1 sclérose mousse ; 2 crossectomies	1 LEV ; 1 crossectomie
<i>traitements secondaires réitérés</i>	1 sclérose mousse ; 1 crossectomie	4 phlébectomies
<i>total cumulé de traitements secondaires</i>	5/25 sujets (7 procédures)	19/24 sujets (23 procédures)
Taux d'occlusion		
1 semaine	24/24	24/24
1 an	16/20	18/21
Satisfaction des patients		
1 an	20/20	19/21
2 ans	21/23	21/23
5 ans	21/21	18/18

4.6 Q₆ : indications validées à l'étranger

Q₆	Recommandations de bonne pratique professionnelle	p 95
	Evaluations de technologie de santé (HTA)	p 96

4.6.1 Recommandations de bonne pratique professionnelle

Aucune recommandation de bonne pratique (RBP) française n'a été publiée depuis la précédente évaluation de la HAS (1). A l'étranger, quatre recommandations ont été rédigées par des organismes professionnels le plus souvent nord-américains, à savoir :

- ▶ l'*American College of Phlebology*, 2012 (101) ;
- ▶ l'*American College of Radiology*, 2012 (102) ;
- ▶ l'*American Venous Forum* et la *Society for Vascular Surgery*, 2011 (*l'American Venous Forum.*, *Journal of Vascular Surgery* (103)) ;
- ▶ et enfin, la *European Society for Vascular Surgery*, 2015 (*European Society for Vascular Surgery.*, *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* (104)).

La qualité de ces RBP a été évaluée à l'aide de la méthode établie par le consortium international *Agree*²³⁴ (tableau 21) (11). Si la RBP la plus récente émise par la *European Society for Vascular Surgery* présente une qualité supérieure d'élaboration (figure 22), cette analyse montre toutefois globalement que les RBP identifiées sont associées à plusieurs réserves majeures, au premier rang desquelles figurent, pour toutes, un manque de lien explicite entre les résultats publiés et les recommandations émises et pour la plupart d'entre elles, un manque de transparence concernant leur méthode d'élaboration²³⁵. Ces RBP rapportent ainsi au mieux de façon littérale et non synthétique les résultats comparatifs publiés, c'est-à-dire étude par étude et sans analyse critique explicite. Elles décrivent pour l'essentiel des essais de supériorité non concluants en termes de critère principal. L'une de ces RBP ne décrit quant à elle aucun résultat publié²³⁶. La plupart de ces RBP ne présentent par ailleurs²³⁷ pas explicitement les contre-indications et non-indications de l'occlusion par LEV, cette imprécision limitant alors leur applicabilité. Ces RBP ne tiennent en outre pas compte des publications récentes analysées dans ce rapport, leurs périodes de recherche documentaire étant antérieures à janvier 2013.

Sous ces réserves et au moyen de méthodes de gradation différentes, ces RBP concluent que :

- ▶ l'occlusion de varice saphène par LEV fait l'objet d'une recommandation « forte²³⁸ », s'appuyant sur des études comparatives présentant des « limites importantes »²³⁹ ;
- ▶ l'occlusion par LEV ou RF y est présentée comme préférable à la technique d'exérèse par crossectomie-*stripping* ; cette hiérarchie n'est soit pas explicitement argumentée²⁴⁰, soit justifiée par la moindre « convalescence », « douleur » et « morbidité » associées aux techniques endovasculaires²⁴¹ ou justifiée de façon plus imprécise²⁴² par leur « moindre invasivité » ;

²³⁴ « *AGREE* » (*Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*) : la grille *Agree II*, en vigueur au moment de cette actualisation, prévoit l'évaluation de six domaines indépendants de qualité ; chacun de ces domaines fait l'objet de deux à huit questions ciblées (23 questions au total, tableau 21) ; l'adéquation de la RBP analysée pour chacune de ces questions fait l'objet d'une cotation allant de 1 ("fortement en désaccord") à 7 ("fortement en accord"), cette cotation étant effectuée dans le cas présent en priorité en fonction de la qualité des recommandations visant la procédure LEV ; cette évaluation par question est au final synthétisée par domaine évalué sous forme d'un taux de conformité ((score obtenu – score minimal possible)/(score maximal possible – score minimal possible)).

²³⁵ Critères explicites de sélection des faits publiés ; sélection, spécialité et liens d'intérêt des experts impliqués ; ...

²³⁶ *American College of Phlebology*.

²³⁷ A l'exception des RBP de l'*American Venous Forum* et la *Society for Vascular Surgery*.

²³⁸ *American College of Radiology*, *European Society for Vascular Surgery*.

²³⁹ Recommandations gradées le plus souvent « 1B » ; *American Venous Forum*, *American College of Phlebology*.

²⁴⁰ *European Society for Vascular Surgery*.

²⁴¹ *American Venous Forum*, *American College of Phlebology*.

²⁴² *American College of Radiology*.

cette hiérarchisation est donc établie sur la base de critères le plus souvent secondaires et exploratoires des essais publiés ;

- ces RBP n'établissent pas de hiérarchie entre les procédures LEV et radiofréquence ;
- ces techniques endovasculaires sont destinées aux traitements des varices saphènes « symptomatiques »²⁴³ et associées à des « signes d'insuffisance veineuse chronique »²⁴⁴, ces assertions n'étant pas précisées notamment au travers de stades CEAP cibles, de symptômes précis ou encore de caractères physiopathologiques et anatomiques explicites ; le profil clinique des sujets devant être traités n'est parfois pas du tout évoqué²⁴⁵ ;
- la *European Society for Vascular Surgery* se distingue en différenciant ses recommandations pour le traitement de varices de petite veine saphène, où les traitements endovasculaires y sont recommandés avec un moindre grade²⁴⁶, y sont explicitement limités jusqu'à mi-mollet et ne sont pas présentés comme devant être préférés à l'exérèse par crossectomie-*stripping*²⁴⁷ ; la *European Society for Vascular Surgery* a en outre également comme spécificité d'émettre des recommandations privilégiant les traitements endovasculaires des varices de grande veine saphène aux traitements par mousse sclérosante (« grade IA »).

4.6.2 Evaluation de technologie de santé (HTA)

La recherche documentaire associée à ce rapport a permis d'identifier sept évaluations de technologie de santé émanant d'une agence nationale et traitant pour tout ou partie de l'occlusion de varices saphènes par LEV. Ces évaluations sont résumées ci-dessous par ordre chronologique.

Medical Services Advisory Committee (MSAC, Australie, mars 2008)

S'appuyant sur l'analyse de cinq études comparatives, en majorité non randomisées et présentant un suivi d'au plus un an des sujets traités, le *MSAC* a considéré que l'occlusion par LEV était « *au moins aussi sûre, efficace et coût-efficace* » que l'exérèse par crossectomie-*stripping* de varice saphène (105).

College voor zorgverzekeringen (CVZ, Pays-bas, octobre 2010)

Le *CVZ* a publié en 2010 un résumé de son évaluation des traitements des varices où il a conclu sans expliciter sa décision que les traitements endovasculaires des varices saphènes pouvaient être pris en charge par la collectivité, n'excluant de cette prise en charge que la mousse sclérosante pour laquelle les comparaisons à la chirurgie d'exérèse ont été jugées insuffisantes (106, 107).

Ludwig Boltzmann Institut (LBI, Autriche, août 2011)

Le *LBI* a conclu que l'occlusion par LEV n'était pas inférieure au traitement par crossectomie-*stripping* en ce qui concerne le taux d'occlusion persistant, l'amélioration des symptômes et de la qualité de vie (108). Il a conclu toutefois que les données disponibles ne permettaient pas d'établir si l'un de ces traitements permettait une reprise plus rapide d'activité. Cette évaluation a jugé en outre que les profils de sécurité de ces deux traitements étaient selon le critère considéré similaires (événements thrombo-emboliques, douleur postopératoire), différents (hématomes plus fréquents après crossectomie-*stripping*) ou non comparables (paresthésie, infection postopératoire, saignements). Au final, cette agence ne statue pas explicitement quant au bienfondé de la

²⁴³ *American College of Phlebology*.

²⁴⁴ *European Society for Vascular Surgery, American College of Radiology*.

²⁴⁵ *American Venous Forum*.

²⁴⁶ « Grade IIa » et non « grade I » : « grade I » : « évidence et/ou accord général qu'un traitement ou une procédure est bénéfique, utile, efficiente » ; « grade IIa » « Poids de l'évidence/opinion est en faveur de l'utilité/l'efficacité ».

²⁴⁷ « *For the treatment of small saphenous vein reflux in patients with symptoms and signs of chronic venous disease, endovenous thermal ablation techniques should be considered. Access to small saphenous vein should be gained no lower than mid-calf* » (grade IIa-B, *European Society for Vascular Surgery*, 2015).

prise en charge par la collectivité des actes d'occlusion par LEV. Elle souligne plus largement la nécessité de standardiser les procédures endovasculaires et de définir le nombre de procédures devant être réalisées par un opérateur durant son apprentissage. Elle précise enfin qu'il ne lui a pas été possible de distinguer la finalité thérapeutique de la finalité cosmétique des traitements des varices.

Centre fédéral d'expertise des soins de santé (KCE, Belgique, octobre 2011)

Le KCE a conclu à l'issue de son évaluation que « les techniques endovasculaires offrent une efficacité comparable à celle de la chirurgie classique après quelques mois tout en générant moins d'effets secondaires postopératoires » (109). Cette agence a souligné que « cette constatation est limitée par la faible qualité des études disponibles », mentionnant à ce sujet les effectifs limités des études publiées, les larges variations techniques observées entre études, le jugement de l'efficacité des traitements réalisé le plus souvent au travers de critères non cliniques, le recours à des échelles variables de mesure²⁴⁸ et le suivi des sujets traités dépassant rarement quelques mois. Le KCE indiquait ainsi que les résultats publiés « s'appliquent en majorité à des patients porteurs de varices à un stade clinique débutant (C2 et C3) ». Le KCE a alors conclu « [qu']aucune conclusion ne peut être tirée quant au meilleur traitement à appliquer en fonction du stade clinique des varices » et il a recommandé de mettre en place en Belgique un « enregistrement des complications majeures et des récurrences » afin de « préciser l'innocuité et l'efficacité à long termes » des « nouvelles techniques » de traitement des varices.

National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK, juillet 2013)

Le NICE s'est appuyé sur la consultation d'un groupe de neuf professionnels²⁴⁹, pour conclure que les données comparatives disponibles étaient pour l'essentiel associées à un risque très élevé de biais et n'offraient qu'un niveau d'évidence très faible, considérant alors qu'en termes de ratio bénéfique/risque les données disponibles ne permettaient pas de statuer quant à la supériorité de l'un ou l'autre des traitements endovasculaires et de l'exérèse par crossectomie-*stripping*²⁵⁰ (99). A la différence des recommandations publiées par les organismes professionnels, le NICE a estimé que la fréquence de survenue d'événements indésirables et les délais de reprise d'activité ne constituaient pas des critères principaux de comparaison²⁵¹. A l'issue de cette évaluation et en contexte de varice et de reflux tronculaire de grande veine saphène, le NICE a alors recommandé de recourir en première intention à un traitement endovasculaire par LEV ou radiofréquence, recommandant par la même de traiter simultanément les varices collatérales par phlébectomie ou sclérose. Le NICE n'a pas émis de recommandation explicite concernant le traitement des varices de petite veine saphène par LEV. Pour finir, il a recommandé d'initier des études visant à identifier les facteurs d'évolution péjorative des varices, afin de pouvoir choisir le traitement optimal en fonction de la classe CEAP associée à la varice considérée et afin d'évaluer l'impact médical et financier d'un traitement différé des varices collatérales.

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canada, août 2014)

La CADTH a estimé que les études comparatives publiées avaient été conduites en ouvert et étaient d'un niveau d'évidence limité (110). Cette agence a alors conclu que les procédures endovasculaires étaient « non inférieures » à la chirurgie d'exérèse et présentaient des « bénéfices potentiels » en termes de douleur, de délai de reprise d'activité normale ou de complications. Elle

²⁴⁸ Douleur, qualité de vie.

²⁴⁹ Quatre chirurgiens vasculaires, un phlébologue, un radiologue interventionnel, un médecin généraliste, deux infirmières et deux représentants de patients.

²⁵⁰ « Overall, the GDG agreed that it was not clear whether one had a benefit over the [other] » ; cf. 9.7, *recommendations and link to evidence* ; (99).

²⁵¹ « Adverse events were expected to be minor and not life threatening and were of lower priority. Time to return to normal activities and time to return to work were considered outcomes of lower priority ».

a souligné parallèlement que le caractère coût-efficace de la procédure LEV vis-à-vis de l'exérèse par crossectomie-*stripping* n'était pas établi²⁵² en contexte canadien.

Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA, juin 2016)

L'AHRQ a soumis à consultation publique son analyse provisoire des études comparant les divers traitements des varices du membre inférieur (111). La prise en compte de ce document a été limitée par son caractère provisoire, par sa prise en compte partielle des études analysées dans ce rapport et par un mélange opéré des comparateurs utilisés²⁵³ à la procédure LEV. Sous ces réserves, cette analyse indique, à partir de cinq études comparatives, que les résultats disponibles « *suggèrent une tendance vers l'amélioration du reflux/insuffisance par la chirurgie en comparaison au laser, cette différence n'atteignant pas la significativité* ». Les évolutions de score de gravité clinique, d'échelles de qualité de vie et de douleur sont présentées comme s'effectuant sans différence statistique entre LEV et CS. Aucune différence statistique d'évènements thromboemboliques n'a également été objectivée entre ces traitements. Le LEV est associé à de moindres « *saignements péri-opératoires* ». Au final, cette HTA de l'AHRQ conclut globalement et provisoirement que « *diverses évolutions de traitement par procédures endovasculaires n'ont pas été testées rigoureusement et très peu d'études sur les mesures conservatrices...existent dans la littérature contemporaine. Les bénéfices potentiels de beaucoup de ces traitements sont inconnus. L'observation d'une hétérogénéité clinique importante au sein des résultats rend les conclusions médicales incertaines et constitue une motivation à continuer d'autres recherches pour améliorer la prise en charge des patients présentant une insuffisance veineuse du membre inférieur* ». La consultation publique de ce document était toujours en cours en date de validation de ce rapport.

²⁵² « *cost-effectiveness of EVTA over surgery is not clear.* »

²⁵³ Amalgame des procédures LEV seules ou associées à une crossectomie ; amalgame des exérèses par CS à celles obtenues par « *cryostripping* ».

Tableau 21. Grille « *Agree II* » d'évaluation de la qualité des recommandations de bonne pratique (RBP) (11).

DOMAINE	ITEMS
Champ & objectifs	1 Le ou les objectifs de la RPC sont décrits explicitement.
	2 La ou les questions de santé couvertes par la RPC sont décrites explicitement.
	3 La population à laquelle la RPC doit s'appliquer est décrite explicitement.
Participation des groupes concernés	4 Le groupe ayant élaboré la RPC inclut des représentants de tous les groupes professionnels concernés.
	5 Les opinions et les préférences de la population cible ont été identifiées.
	6 Les utilisateurs cibles de la RPC sont clairement définis.
Rigueur d'élaboration	7 Des méthodes systématiques ont été utilisées pour rechercher des preuves scientifiques.
	8 Les critères de sélection des preuves sont clairement décrits.
	9 Les forces et les limites des preuves scientifiques sont clairement définies.
	10 Les méthodes utilisées pour formuler les recommandations sont clairement décrites.
	11 Les bénéfices, les effets secondaires et les risques en termes de santé ont été pris en considération dans la formulation des recommandations.
	12 Il y a un lien explicite entre les recommandations et les preuves scientifiques sur lesquelles elles reposent.
	13 La RPC a été revue par des experts externes avant sa publication.
14 Une procédure d'actualisation de la RPC est décrite.	
Clarté & présentation	15 Les recommandations sont précises et sans ambiguïté.
	16 Les différentes options de prise en charge de l'état ou du problème de santé sont clairement présentées.
	17 Les recommandations clés sont facilement identifiables.
Applicabilité	18 La RPC décrit les éléments facilitant son application et les obstacles.
	19 La RPC offre des conseils et/ou des outils sur les façons de mettre les recommandations en pratique.
	20 Les répercussions potentielles de l'application des recommandations sur les ressources ont été examinées.
	21 La RPC propose des critères de suivi et/ou de vérification.
Indépendance éditoriale	22 Le point de vue des organismes de financement n'a pas influencé le contenu de la RPC.
	23 Les intérêts divergents des membres du groupe ayant élaboré la RPC ont été pris en compte et ont été documentés.

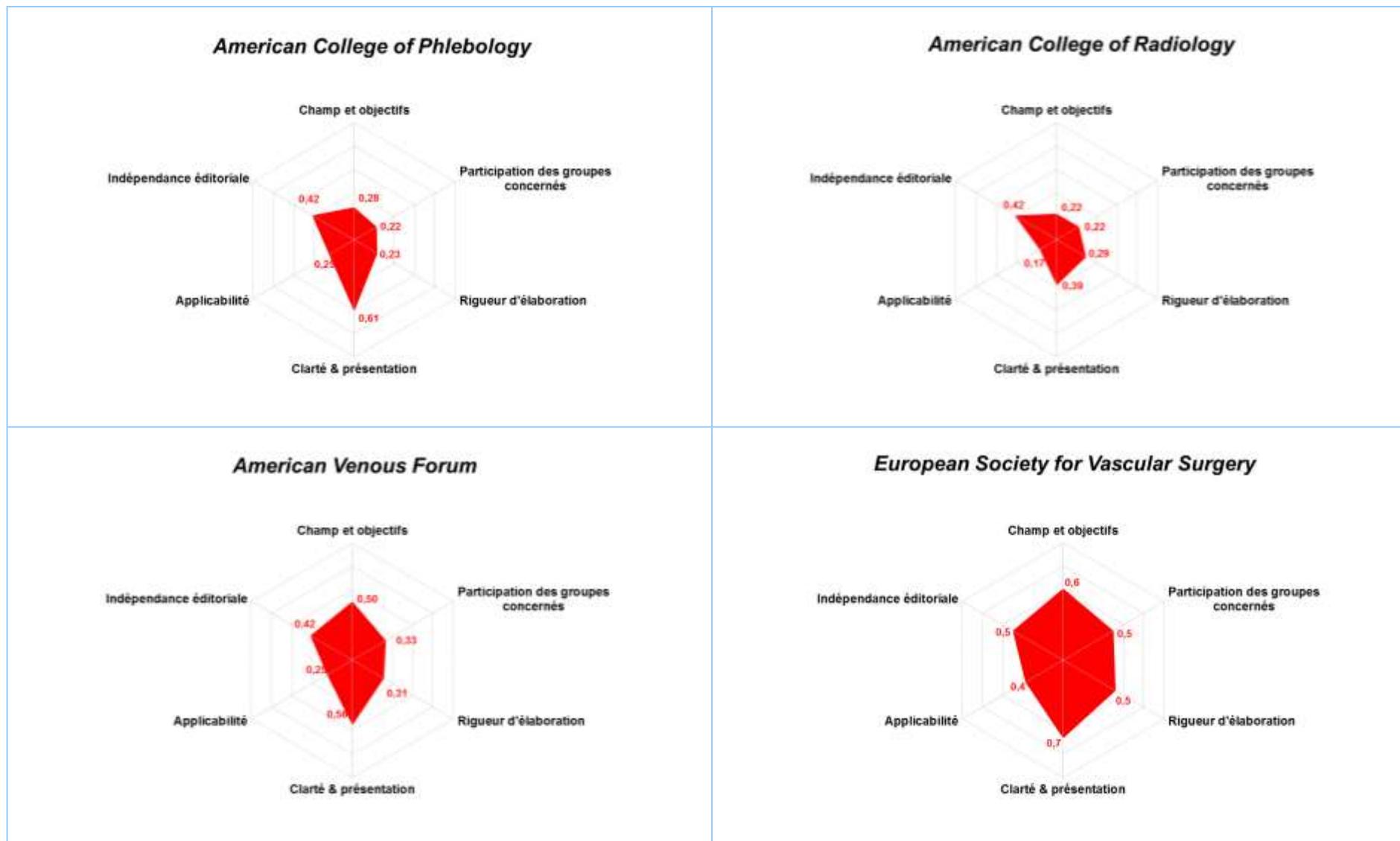


Figure 22. Taux de conformité des recommandations de bonne pratique analysées définies selon la méthode du consortium international « Agree II » (ce taux de conformité est indiquée, pour chaque publication, par domaine évalué).

4.7 Q₇ : données de pratiques françaises

Q₇	Activité des établissements de santé	p 101
	Observations émises par les parties prenantes	p 104

4.7.1 Activité des établissements de santé

Le volume de traitements chirurgicaux des varices saphènes réalisés entre 2008 et 2015 en établissements de santé français a été estimé à partir des données d'activité enregistrées dans les bases nationales publiques et privées du PMSI-MCO²⁵⁴. L'activité de crossectomie-*stripping* de grande et de petite veine saphène est ainsi décrite dans cette partie à partir des séjours associés aux actes classant EJFA004, EJFA006, EJFA007, EJFA008, EJFA009, EJGA001, EJGA002, EJGA003²⁵⁵ (tableau 22). L'activité d'occlusion de grande veine saphène par radiofréquence (RF) est décrite quant à elle à partir des séjours associés aux actes codés EJSF008 et EJSF032 (2015) ou à partir de ceux codés EJSF901²⁵⁶ (2008-2014). L'activité d'occlusion par LEV est liée de son côté aux actes codés EJSF900²⁵⁷. Pour rappel, les codes en « 900 » n'ont qu'une vocation descriptive, les actes s'y référant n'étant pas valorisés. Il existe par conséquent un risque de sous-estimation du volume réel des activités décrites uniquement au travers de tels libellés.

Six observations se dégagent de l'analyse des données du PMSI :

- ▶ l'activité de crossectomie-*stripping* saphène reste prédominante en France, où elle représente près de 90 % de l'activité globale annuelle réalisée en établissements de santé (figure 23) ; le volume de cette activité a diminué de 25 % entre 2008 et 2015 ;
- ▶ en 2015, l'occlusion par RF a représenté 80 % de l'activité endovasculaire réalisée ; elle était accompagnée de phlébectomies ou de ligatures de perforantes dans 56 % des cas ;
- ▶ la valorisation des actes d'occlusion par RF a entraîné une augmentation majeure du volume d'actes codés passant ainsi de 2 771 en 2014 à 10 591 en 2015 (figure 24) ; l'activité d'occlusion par LEV a également presque doublé sur cette même période passant de 1 608 à 2 734 actes, cette augmentation parallèle pouvant être due à l'affectation de cette activité à un GHS depuis mars 2014 (cf. p 111) ;
- ▶ le volume annuel de traitements chirurgicaux a diminué de 20 000 actes de 2008 à 2015 ;
- ▶ les $\frac{3}{4}$ de l'activité recensée en 2015 concernaient le traitement de grande veine saphène, près de 15 % ciblaient simultanément celui de grande et de petite veines saphènes et 10 % n'intéressaient que la petite veine saphène ;
- ▶ 85 % des séjours analysés en 2015 sont associés à un « GHM en J ou T ».

Les techniques d'exérèse conventionnelle et d'occlusion endovasculaire constituent l'essentiel de l'activité regroupée sous la racine de GHM 05C17 « ligature de veines et éveinages » (effectif recensé 2015, France entière = 112 630). Les données du PMSI de 2015 associent pour l'essentiel cette activité à un niveau J ou à un niveau 1 de sévérité (99,6 %), à un âge moyen des

²⁵⁴ Programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), médecine-chirurgie-obstétrique (MCO).

²⁵⁵ **EJFA004** : exérèse de la crosse de la petite veine saphène, par abord direct ; **EJFA006** : exérèse secondaire de la crosse de la grande veine saphène ou de la petite veine saphène ; **EJFA007** : exérèse de la crosse de la grande veine saphène, par abord direct ; **EJFA008** : exérèse de la grande veine saphène sans exérèse de la crosse, ... sous anesthésie locale ; **EJFA009** : exérèse de la petite veine saphène sans exérèse de la crosse, ... sous anesthésie locale ; **EJGA001** : extraction [*Stripping*] de la petite veine saphène, par abord direct ; **EJGA002** : extraction [*Stripping*] de la grande veine saphène, par abord direct ; **EJGA003** : extraction [*Stripping*] de la grande veine saphène et de la petite veine saphène, par abord direct.

²⁵⁶ **EJSF008** : occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique ; **EJSF032** : occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique et phlébectomie homolatérale, et/ou ligature de veine perforante de la grande veine saphène homolatérale ; **EJSF901** : occlusion de la grande veine saphène par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée.

²⁵⁷ **EJSF900** : occlusion de veine saphène par laser, par voie veineuse transcutanée.

sujets traités de 53 ans et à une létalité de 0,1 ‰. Environ 90 % des traitements réalisés concernaient des varices sans inflammation ni ulcère.

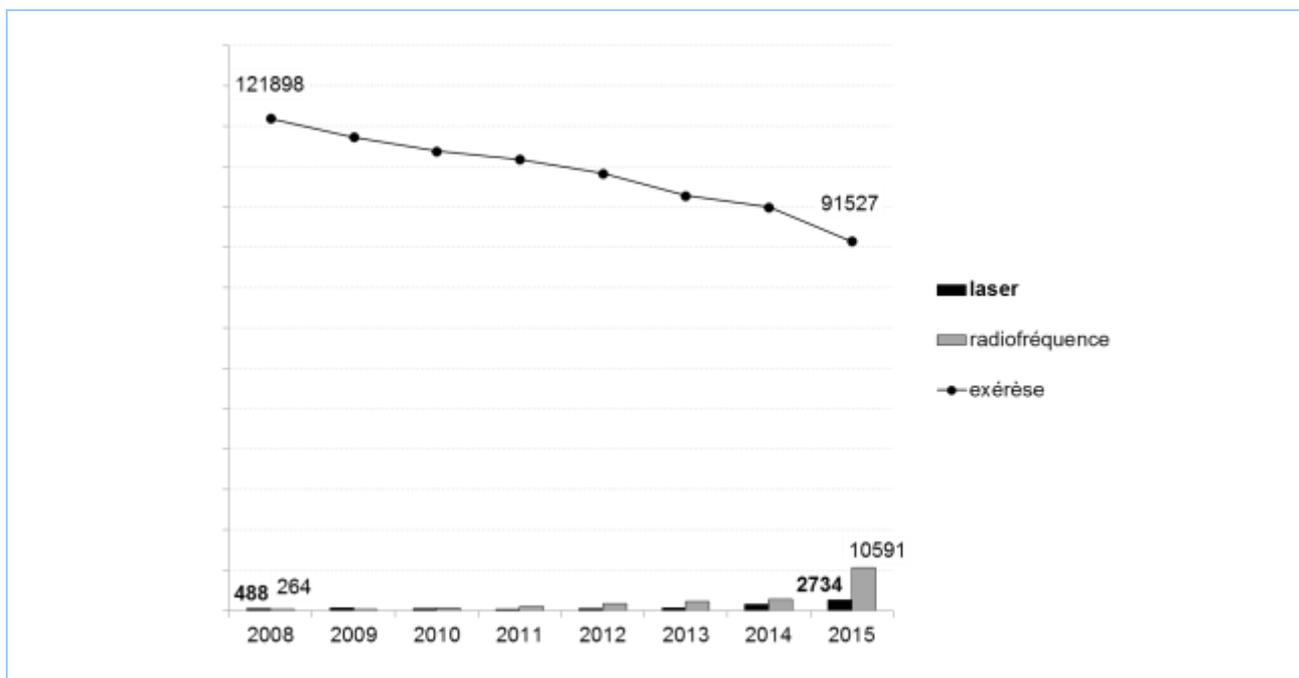


Figure 23. Evolution du volume de séjours annuels associés aux exérèses de varices saphènes et aux occlusions par radiofréquence et laser (PMSI-MCO, bases nationales publiques et privées).

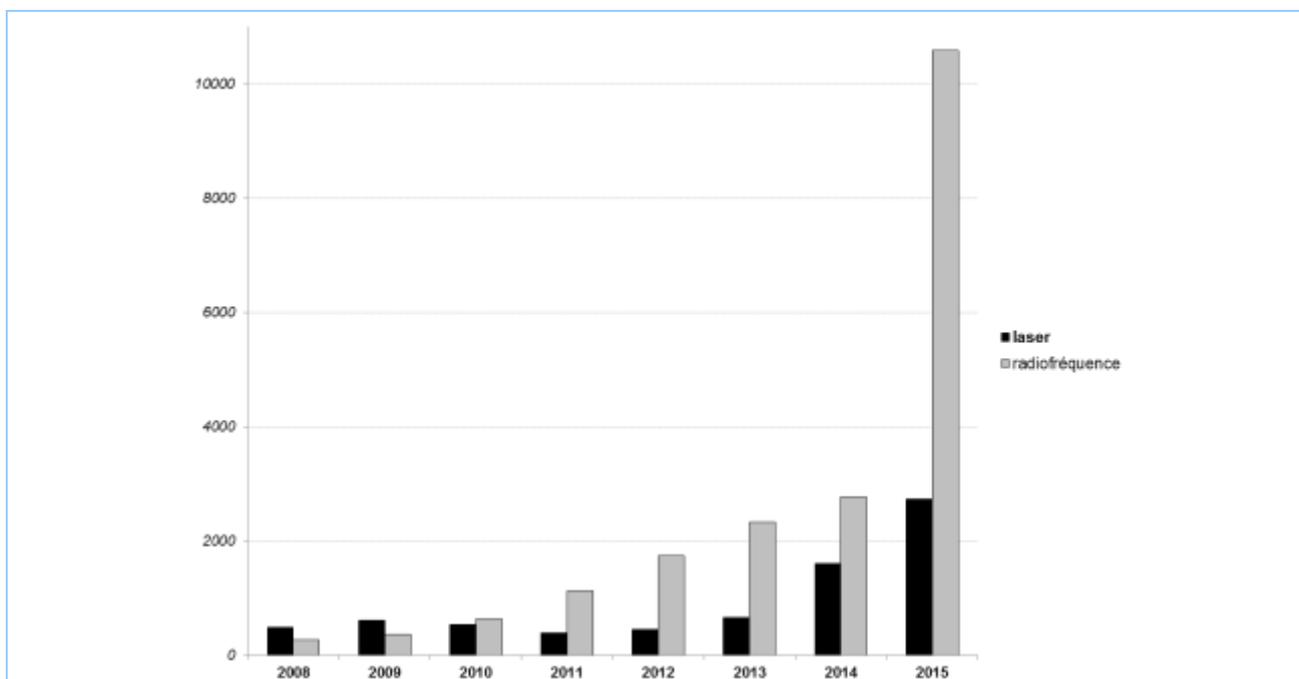


Figure 24. Evolution détaillée du volume annuel de séjours associés aux occlusions par radiofréquence et à celles par laser (PMSI-MCO, bases nationales publiques et privées).

Tableau 22. Nombre de séjours associés aux actes classant de chirurgie d'exérèse (EJFA004 à EJFA009 et EJGA001 à EJGA003) et d'occlusion par radiofréquence (EJSF008, EJSF032, EJSF901) et laser (EJSF900) ; données colligées entre 2008 et 2015 dans les bases nationales publiques et privées du PMSI-MCO.

Code CCAM	2015	2014	2013	2012	2011	2010	2009	2008
<i>EJFA004</i>	568	555	561	573	618	626	779	745
<i>EJFA006</i>	12 345	13 266	13 632	14 440	14 993	15 326	15 660	16 225
<i>EJFA007</i>	2 390	2 592	2 422	2 501	2 392	2 418	3 009	3 178
<i>EJFA008</i>	331	778	377	245	222	183	306	330
<i>EJFA009</i>	72	90	92	67	64	57	69	115
<i>EJGA001</i>	10 390	10 792	11 354	12 275	12 516	12 922	13 610	14 066
<i>EJGA002</i>	62 823	68 732	71 033	74 490	76 880	77 953	79 429	82 581
<i>EJGA003</i>	2 608	3 153	3 383	3 756	4 070	4 356	4 452	4 658
<i>EJSF008</i>	4 612	-	-	-	-	-	-	-
<i>EJSF032</i>	5 979	-	-	-	-	-	-	-
<i>EJSF900</i>	2 734	1 608	659	452	385	538	608	488
<i>EJSF901</i>	-	2 771	2 323	1 736	1 125	635	361	264

EJFA004 : exérèse de la crosse de la petite veine saphène, par abord direct. / ***EJFA006*** : exérèse secondaire de la crosse de la grande veine saphène ou de la petite veine saphène / ***EJFA007*** : exérèse de la crosse de la grande veine saphène, par abord direct / ***EJFA008*** : exérèse de la grande veine saphène sans exérèse de la crosse, par abords directs multiples sous anesthésie locale / ***EJFA009*** : exérèse de la petite veine saphène sans exérèse de la crosse, par abords directs multiples sous anesthésie locale / ***EJGA001*** : extraction [Stripping] de la petite veine saphène, par abord direct / ***EJGA002*** : extraction [Stripping] de la grande veine saphène, par abord direct. / ***EJGA003*** : extraction [Stripping] de la grande veine saphène et de la petite veine saphène, par abord direct.

EJSF008 : occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique / ***EJSF032*** : occlusion de la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée avec guidage échographique et phlébectomie homolatérale, et/ou ligature de veine perforante de la grande veine saphène homolatérale / ***EJSF901*** : occlusion de la grande veine saphène par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée.

EJSF900 : occlusion de veine saphène par laser, par voie veineuse transcutanée.

4.7.2 Observations émises par les parties prenantes

Le CNP de chirurgie vasculaire (CNPCV) et celui de médecine vasculaire (CNPMV) associé à la Société française de phlébologie (SFP) estime qu'environ 100 centres pratiquent l'occlusion de varices saphène par LEV en France. Le CNPMV indique que ces centres « *sont équipés en France de générateurs lasers 1 470 nm et utilisent des fibres radiales* ». Selon le CNPMV, « *il s'agit essentiellement de médecins vasculaires (MV) (90 % de MV vs 10 % de chirurgiens vasculaires)* » et il existerait « *encore quelques centres utilisant des fibres nues et des générateurs 870 ou 980 nm, mais leur nombre diminue progressivement* ». Le CNPCV, le CNPMV et la Société française d'angéiologie (SFA) indiquent que les sociétés *Biolitec*[®] et *LSO*[®] sont les deux acteurs majeurs du LEV sur le marché français, « *marché qu'elles partagent de façon quasiment équivalente* » selon le CNPMV.

En compléments des données PMSI recensées dans ce rapport, le CNP de chirurgie vasculaire (CNPCV) et le CNPMV indiquent qu'environ 9 000 occlusions par LEV ont été réalisées de juillet 2015 à juillet 2016. Environ 90 % de ces occlusions concernaient la grande veine saphène et 10 à 15 % la petite veine saphène, cette estimation demeurant pour partie incertaine faute de codage exhaustif de l'activité. Le registre de pratique tenu par la Société française de médecine vasculaire depuis avril 2015 a recensé 1 500 « *procédures thermiques* » auprès de patients dont les caractéristiques sont décrites par le CNPMV comme étant « *conformes à celles trouvées dans la littérature* », à savoir « *sexe féminin plus représenté, âge moyen environ 55 ans, tous les stades cliniques C2 à C6 de la [classification] CEAP sont représentés avec une prédominance du C2* ». Le CNPMV indique en outre que « *lorsqu'elles sont pratiquées par les [médecins vasculaires], les procédures LEV sont faites sous anesthésie locale stricte par tumescence, parfois avec légère sédation, très rarement sous anesthésie générale* ».

La baisse du volume de traitements chirurgicaux observés en France depuis 2008 fait l'objet d'interprétations différentes : le CNPCV estime que cette baisse est imputable à un transfert d'activité vers les procédures d'occlusion par LEV ou RF ; de leur côté, le CNPMV, la SFP et la SFA estiment que cette baisse ne s'explique pas uniquement par une substitution par les occlusions thermiques mais avant tout par le recours à l'échosclérothérapie à la mousse. L'absence de libellés spécifiques ne permet pas selon le CNPMV de suivre et d'analyser avec fiabilité cette évolution potentielle des pratiques. De manière prospective, le CNPMV considère en outre que « *la crossectomie-stripping est une technique trop agressive, à comorbidité non négligeable, qui ne gardera probablement à l'avenir que des indications exceptionnelles* ».

4.8 Q₈ : indications et conditions de réalisation

Q₈

Conditions de réalisation validées lors des précédentes évaluations	p 105
Éléments d'actualisation	p 108

4.8.1 Conditions de réalisation validées lors des précédentes évaluations de la HAS

Cette partie résume les conditions de réalisation de la procédure LEV définies par la HAS en accord avec les professionnels consultés au cours des précédentes évaluations, en particulier celle de 2008 (1, 3, 5).

► Périmètre médical de prescription

Indications

L'identification d'un reflux saphène constitue un préalable indispensable à la reconnaissance d'une indication de traitement chirurgical. Le traitement d'une varice de grande veine saphène pourra être ainsi envisagé en cas de reflux ostio-tronculaire, en cas de reflux de la valve préterminale ou lors d'insuffisance tronculaire s'étendant sur plus de 10 cm.

Non indications et contre-indications

Les insuffisances isolées de veines saphènes accessoires antérieures de cuisse ou de jambe ont été considérées comme des non-indications de la procédure d'occlusion par LEV.

La réalisation d'une procédure LEV est contre-indiquée par une thrombose veineuse superficielle en phase aiguë localisée sur le trajet de la veine saphène à traiter. Elle est également contre-indiquée par une thrombose veineuse profonde documentée et de moins de trois mois. La grossesse et le post-partum constituent des contre-indications relatives et temporaires.

Certaines comorbidités comme une artériopathie oblitérante ou un lymphœdème du membre inférieur modifient la balance bénéfices/risques de la procédure LEV. Dans ces circonstances, une procédure d'occlusion endovasculaire ne peut être éventuellement mise en œuvre qu'après un examen approfondi de critères notamment de gravité de l'insuffisance veineuse et de l'artérite sous-jacentes. Les professionnels consultés en 2008 ont en outre rappelé l'utilité médicale des greffons saphènes, cette utilité incitant en pratique à préserver les veines saphènes chez les patients présentant des facteurs de risque cardio-vasculaire.

Contraintes anatomiques

Le diamètre maximal de varice saphène assurant la faisabilité technique de la procédure LEV est de l'ordre de 12-14 mm²⁵⁸, d'autres critères devant être conjointement pris en compte²⁵⁹. Une procédure d'occlusion par laser ne doit en particulier pas être mise en œuvre lorsque moins de 5 mm séparent la veine saphène de la peau²⁶⁰ ou de l'artère fémorale²⁶¹. Une tortuosité marquée du tronc saphène peut également s'opposer à la faisabilité technique d'une occlusion par LEV.

²⁵⁸ Mesure échographique à mi-cuisse, patient debout.

²⁵⁹ Séquelle de thrombose veineuse superficielle, épaissement pariétal lié à l'âge, antécédents thérapeutiques notamment de sclérose.

²⁶⁰ L'anesthésie tumescence, décrite ci-après, doit permettre d'obtenir un écartement d'au moins 1 cm entre la veine saphène à traiter et la peau.

²⁶¹ Circonstance décrite comme rare par les professionnels consultés en 2008.

► **Prise en charge préopératoire**

Toute décision thérapeutique doit être précédée par une cartographie écho-Doppler des réseaux veineux superficiel, profond et perforant associée à une exploration des axes iliaques et de la veine cave caudale. Un marquage à partir d'un second examen écho-Doppler est effectué dans les 24 heures précédant la procédure LEV. Ce marquage, le plus souvent réalisé par l'opérateur de la procédure LEV, doit permettre d'apprécier l'anatomie et la forme de la jonction saphène, doit déterminer le diamètre et la superficialité du tronc variqueux à traiter, doit rechercher une proximité atypique avec les réseaux veineux profonds ou artériels, doit permettre d'apprécier les tortuosités du segment à traiter et doit enfin identifier le site optimal d'accès au tronc saphène. En pratique, aucun bilan biologique n'est spécifiquement mis en œuvre avant occlusion par LEV.

► **Déroulement de la procédure d'occlusion par laser**

Cathétérisme et positionnement de la fibre laser

La varice saphène à traiter fait l'objet d'un cathétérisme²⁶² au point le plus bas du reflux tronculaire préalablement identifié par écho-Doppler. La fibre laser est introduite dans sa gaine à proximité de la jonction saphène, puis avancée hors de sa gaine pour être précisément placée sous contrôle échographique à 2 cm de cette jonction.

Modalités anesthésiques

La procédure LEV est le plus souvent réalisée selon une modalité particulière d'anesthésie locale mise en œuvre par l'opérateur de l'occlusion par laser et appelée « anesthésie tumescence ». Cette technique réalisée sous contrôle échographique procède d'une injection dans le compartiment saphène²⁶³ de lidocaïne diluée dans un soluté cristalloïde. La posologie de lidocaïne utilisée doit se conformer au RCP de cette molécule. Plusieurs objectifs sont dévolus à cette anesthésie tumescence : elle doit produire une analgésie, prévenir les lésions thermiques de proximité²⁶⁴ mais aussi limiter le volume sanguin résiduel afin d'optimiser l'efficacité de l'occlusion par LEV.

L'absence de sédation associée du patient lui permet de signaler toute perception douloureuse permettant à l'opérateur d'arrêter ou d'adapter l'énergie LEV appliquée afin de prévenir l'apparition de lésions thermo-induites (paresthésie, brûlure cutanée).

Un traitement bilatéral concomitant pourrait être réalisé sous anesthésie tumescence sous réserve de respecter les doses cumulées recommandées pour la lidocaïne. Certains professionnels privilégieraient toutefois dans ce contexte le recours à une anesthésie locorégionale ou générale.

La surveillance peropératoire du patient doit être adaptée à la modalité anesthésique mise en œuvre et aux conditions réglementaires en vigueur s'y référant.

Application de l'énergie Laser

L'application de l'énergie laser s'effectue en respect des directives du protocole technique établi par le fabricant du dispositif utilisé. Les professionnels consultés en 2008 par la HAS ont considéré de façon consensuelle que l'objectif de la procédure LEV était l'application d'une énergie linéaire d'au moins 60-70 J/cm.

► **Environnement de réalisation**

Les conditions de stérilité de la procédure LEV sont les mêmes que celles qui sont respectées pour le patient et l'opérateur lors d'exérèse par crossectomie-*stripping*.

²⁶² Cathétérisme selon la technique de *Seldinger*.

²⁶³ C'est-à-dire entre les fascias sous-cutané et musculaire.

²⁶⁴ Lésions thermiques potentielles : brûlure cutanée, paresthésie.

Dans son évaluation de 2008, la HAS a conclu que la procédure d'occlusion par laser devait être réalisée en secteur opératoire selon les directives précisées par l'arrêté du 7 janvier 1993 (1). La HAS a réitéré cette exigence fin 2013 à l'issue de son actualisation concernant la procédure radio-fréquence (5).

Les précautions de sécurité inhérentes à l'utilisation médicale du laser doivent être respectées notamment en ce qui concerne le port de lunettes spécifiques de protection et l'affichage d'un panneau portant le pictogramme international d'avertissement.

► Conditions de réalisation liées au soignant

Les professionnels consultés lors des précédentes évaluations de la HAS ont considéré que la pratique d'occlusion de varice saphène par LEV nécessitait des compétences cliniques dans la prise en charge des maladies vasculaires du membre inférieur, des connaissances théoriques et une expérience pratique en écho-Doppler des veines du membre inférieur²⁶⁵, une expérience pratique dans la réalisation de ponctions échoguidées et une connaissance théorique²⁶⁶ et une expérience pratique des gestes endovasculaires²⁶⁷. Ils ont alors indiqué à la HAS que les formations universitaires initiales dispensées durant l'enseignement de chirurgie vasculaire ou de médecine vasculaire (diplômes d'étude spécialisée²⁶⁸) ou la capacité d'angéiologie permettaient d'acquérir ces compétences.

► Suites et consignes postopératoires

La reprise de la marche s'effectue selon la tolérance du patient et au mieux dans les heures qui suivent la procédure d'occlusion par LEV.

Une compression immédiate est systématiquement mise en œuvre selon des modalités non consensuelles²⁶⁹.

La procédure d'occlusion par LEV n'est pas systématiquement associée à une prescription antalgique ou anti-inflammatoire. La prescription postopératoire d'héparines de bas poids moléculaire (HBPM) n'a pas fait l'objet de consensus des professionnels antérieurement consultés si ce n'est pour les sujets dits « à risque²⁷⁰ » pour qui un traitement préventif serait prescrit.

Un examen échographique de contrôle est conseillé dans les dix jours suivant la procédure d'occlusion par LEV. Cet examen permet de s'assurer de l'efficacité immédiate de l'occlusion par LEV et permet de vérifier l'absence de phénomène thrombotique.

²⁶⁵ Les professionnels consultés lors de l'évaluation de 2008 ont souligné qu'un référentiel du Conseil français de médecine vasculaire considérait à cet effet que la réalisation de 100 examens écho-Doppler dont 50 supervisés par un professionnel expérimenté était nécessaire (1).

²⁶⁶ La possibilité de suivre à cet effet un diplôme interuniversitaire dit « d'endovasculaire » a été soulignée par les professionnels consultés en 2008, sans toutefois pouvoir référencer l'ensemble des formations de ce type.

²⁶⁷ Les professionnels consultés lors de l'évaluation de 2008 ont souligné au sujet de l'apprentissage de l'occlusion par LEV qu'une supervision par un professionnel expérimenté d'un minimum de dix procédures d'occlusion par LEV constituait un minimum à adapter en fonction de l'expérience de l'apprenant (1).

²⁶⁸ Arrêté du 13 novembre 2015, JORF n°0281 du 4 décembre 2015, texte n°8.

²⁶⁹ Compression appliquée sur une période le plus souvent de 8 à 15 j, avec toutefois des durées de 3 jours à 1 mois rapportées par les professionnels consultés lors des précédentes évaluations de la HAS.

²⁷⁰ « patients âgés, antécédents personnels et familiaux, obésité, maladies chroniques associées » ; définition non exhaustive issue des précédentes évaluations de la HAS et reposant sur l'avis des professionnels consultés ; la posologie d'HBPM doit se conformer au RCP de la molécule utilisée et sera adaptée à la situation clinique rencontrée, notamment à fonction rénale du patient.

4.8.2 Eléments d'actualisation

► Conditions de réalisation précisées par les évaluations étrangères identifiées

Recommandations de bonne pratique (RBP)

Les RBP de l'*American College of Radiology* et de l'*American College of Phlebology* ne précisent pas les conditions de réalisation de l'occlusion par LEV (101, 102). Celles de l'*American Venous Forum* (103) et de la *European Society for Vascular Surgery* (104) en précisent certains aspects en préconisant toutes deux l'infiltration pour l'anesthésie tumescence d'un mélange dans un soluté cristalloïde de lidocaïne, d'adrénaline et de bicarbonate²⁷¹; en recommandant le recours à une compression postopératoire²⁷² et en proposant la prescription d'une thromboprophylaxie pour les sujets à « haut risque²⁷³ » sans toutefois y associer un schéma thérapeutique précis. Seules les RBP de la *European Society for Vascular Surgery* soulignaient par ailleurs que l'utilisation de longueurs d'onde d'au moins 1 320 nm et de fibres laser autres que nues pourraient en théorie améliorer la tolérance et la sécurité de l'occlusion par LEV, mentionnant toutefois que les données factuelles disponibles ne permettaient pas de le certifier. De leur côté, les RBP de l'*American Venous Forum* préconisaient l'administration d'une énergie linéaire de 50 à 80 J/cm et le recours à un traitement plus intense sur les dix premiers centimètres du tronc saphène incontinent. Elles proposaient également de réaliser un examen échographique dans les trois premiers jours après occlusion par LEV afin de s'assurer de l'absence de tout processus thrombotique.

Il convient de rappeler, pour ce qui concerne les préconisations de composition d'anesthésie tumescence faites dans ces RBP, que l'évaluation conduite en 2008 par la HAS a souligné les incertitudes entourant la licéité d'une telle préparation extemporanée et a rappelé les risques d'incompatibilité physico-chimique existant pour les mélanges incluant simultanément du bicarbonate de sodium et de l'adrénaline.

Evaluation de technologie de santé (HTA)

Parmi les HTA évaluées dans ce rapport d'actualisation (p 96), celles du *Medical Services Advisory Committee (MSAC)*, du *Centre fédéral d'expertise (KCE, Belgique)*, du *Ludwig Boltzmann Institut (LBI, Autriche)*, du *College voor Zorgverzekeringen (CVZ, Pays-Bas)* et celle de la *Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH, Canada)* n'ont pas précisé les conditions de réalisation de la procédure d'occlusion par LEV (105, 107-110). Le *KCE* a de son côté conclu en 2011 que « les cliniciens utilisent actuellement des techniques de génération ultérieure par rapport à celles qui sont décrites dans la littérature » présentant ainsi cette évolutivité des techniques endovasculaires comme une limite d'évaluation (109). Dans son évaluation de 2013, le *National Institute for Health and Care Excellence (NICE, UK)* a ponctuellement abordé les conditions de réalisation de l'occlusion par LEV en recommandant que la compression postopératoire n'excède pas sept jours et en recommandant de ne recourir que de façon « exceptionnelle » à une procédure endovasculaire lors de grossesse (99).

²⁷¹ La *European Society for Vascular Surgery* ne recommande aucune posologie particulière ; de son côté, l'*American Venous Forum* propose l'injection de 100-300 mL issu d'un soluté de 500 mL de NaCl à 0,9 % contenant 50 mL de lidocaïne à 1 % et d'adrénaline à 1 :100 000 et contenant 5 mL de bicarbonates à 8,4 %.

²⁷² La *European Society for Vascular Surgery* considère que la durée de cette compression ne peut pas être établie sur des bases factuelles ; de son côté, l'*American Venous Forum* considère que cette compression doit durer au moins une semaine.

²⁷³ La *European Society for Vascular Surgery* recommande d'apprécier les facteurs de risque en fonction d'un score comme celui de Caprini ; elle cite comme contextes à risque les antécédents de thrombo-embolisme, la « thrombophilie », « l'obésité », les sujets « immobilisés », les « cancers » et les « patients les plus âgés ».

► Observations émises par les parties prenantes

Les parties prenantes professionnelles consultées ont complété les conditions de réalisation définies en 2008 en apportant les précisions et les rappels suivants :

- modalités anesthésiques** : les CNP de chirurgie vasculaire (CNPCV) et de médecine vasculaire (CNPMV) ont réitéré leur recommandation de recours systématique à une infiltration tumescence réalisée sous guidage échographique (annexe 8) ; l'utilisation d'une pompe spécifique d'infiltration est « *conseillée* » et jugée « *préférable* » pour des raisons de « *confort du patient* » et pour limiter « *les procédures de déclaration d'incident au bloc opératoire* » (« *piqure accidentelle entre le médecin et l'aide opératoire* ») ; le volume à infiltrer varie selon le CNPMV de 250 à 500 mL et doit être guidé selon le CNPCV par l'obtention d'une distance de sécurité dans l'espace inter-aponévrotique (« *1,5 cm* ») avec les « *structures de voisinage (artère, nerf, peau)* » ; la température du mélange infiltré exercerait « *peu d'incidence* » pour le CNPCV, le CNPMV privilégiant le recours à un soluté à température ambiante ; les avis professionnels émis divergent au-delà pour partie quant à la composition du soluté d'anesthésie tumescence à privilégier ; le CNPMV recommande en effet de ne mélanger ni adrénaline²⁷⁴, ni bicarbonate de sodium dans le soluté à infiltrer alors que cette association est décrite comme « *indispensable* » par le CNPCV lors de procédure « *sous anesthésie locale isolée ou associée à une neuroleptanalgesie* » ; les avis des professionnels divergent également concernant le recours à l'anesthésie générale, à la rachianesthésie ou au bloc crural ; le CNPMV recommande en effet de n'y recourir que dans des « *cas très exceptionnels* », la « *coopération vigile* » du patient étant perçue comme condition majeure de prévention du risque neurologique en « *permettant au praticien de stopper l'application d'énergie (pas d'inertie thermique du LEV) à la moindre plainte émise par le patient* » ; de son côté, le CNPCV évoque la possibilité d'associer à une tumescence échoguidée une autre modalité anesthésique générale ou régionale, cette association étant décidée en fonction des caractéristiques du patient²⁷⁵ et de celles du contexte de traitement²⁷⁶ ; le CNPMV et la Société française d'angéiologie (SFA) rappellent l'importante sécuritaire, en particulier lors de traitement de petite veine saphène, d'une cartographie par échographie pré- et per-procédure des rameaux nerveux de proximité ;
- paramètres techniques d'occlusion** : comme cela a été indiqué dans la question consacrée à la standardisation technique du LEV (question 3), les professionnels consultés privilégient le recours à des générateurs de 1 470 nm et à des fibres radiales ; ils recommandent l'application d'une énergie linéaire minimale de 60 J/cm, une moyenne de 80-95 J/cm étant présentée comme le plus souvent optimale (l'énergie nécessaire dépend du diamètre du segment traité et de la distance séparant le segment à traiter du tissu cutané) ; le CNPCV évoque un recours le plus fréquent à un tir laser en mode continu ;
- environnement de réalisation** : le CNPCV indique que l'occlusion par LEV doit être réalisée dans le « *même environnement de sécurité acceptable* » que celui de la RF, à savoir le secteur opératoire ; sans remettre en cause de façon immédiate cette exigence organisationnelle, le CNPVC souligne la nécessité à son sens d'échanges prochains sur cette question entre les instances hospitalières, les instances de gouvernance notamment ministérielle et les représentants des professionnels afin d'identifier à l'image « *d'autres pays européens* » un éventuel autre environnement adéquat de réalisation pour envisager de faire « *sortir* » les traitements de varices du « *bloc opératoire* » ; de son côté, le CNPMV fait état d'une publication recensant 1 700 occlusions par LEV de varices saphènes réalisées par des médecins vasculaires français « *hors bloc* » (112) ;

²⁷⁴ En l'absence de phlébectomies concomitantes.

²⁷⁵ Comorbidités, « stress ».

²⁷⁶ « Importance » des varices, phlébectomies associées, localisation, traitement uni- ou bilatéral.

- **connaissances requises** : le CNPCV et le CNPMV ont souhaité rappeler que la réalisation pratique d'occlusion de varice saphène par LEV nécessitait d'avoir « *une bonne connaissance* » de « *l'anatomie veineuse* » et de la « *pathologie vasculaire veineuse superficielle* » ; de « *l'échographie peropératoire* » ; des principes physiques, conditions réglementaires et sécurité d'utilisation du laser ; des matériels et principes de cathétérisme veineux et des « *techniques de navigation intravasculaire* » ; des indications, limites et contre-indications de traitements des varices ou encore de l'asepsie (liste exhaustive des connaissances mentionnées en annexe 8) ;
- **qualifications et formations** : la nécessité d'une formation théorique mais aussi « pratique » à l'occlusion de varice saphène par LEV a été rappelée par les professionnels consultés ; le CNPCV estime ainsi que les procédures d'occlusion par LEV doivent être mises en œuvre par des « *chirurgiens ou médecins vasculaires* » ou par des « *angiologues passant maintenant le DESC de médecine vasculaire* » et « *pour ceux qui ont obtenu leur compétence antérieurement, une formation universitaire complémentaire est requise* » ; le CNPMV évoque complémentairement comme formation requise un « *diplôme universitaire des traitements endoveineux thermiques de Paris VI* », une « *attestation universitaire des traitements endoveineux thermiques du CHU de Grenoble* » et le « *futur CoDES de médecine vasculaire* » (annexe 8).

Considérant l'efficacité de l'occlusion de varice saphène par LEV démontrée (questions 1 et 2), jugeant cette procédure comme étant désormais standardisée (question 3) et estimant que le profil de sécurité de cet acte est favorable (question 4), les parties prenantes professionnelles consultées lors de cette actualisation ont considéré que la balance bénéfices/risques de l'occlusion de varice saphène par LEV était favorable et ont recommandé le recours à cette procédure LEV en première intention, au même rang que l'occlusion par RF, pour le traitement sous anesthésie tumescence échoguidée de varice de :

- grande veine saphène dans sa portion située au-dessus du tiers moyen de la jambe ;
- petite veine saphène dans sa portion située jusqu'à mi-mollet (CNPCV, SFA) ou au-dessus du tiers inférieur de la jambe (CNPMV).

Les parties prenantes industrielles consultées ont enfin transmis des certificats de marquage CE et des notices techniques auxquelles les professionnels se réfèrent en pratique (113-116).

5. Conclusions

Cette actualisation effectuée cinq constats principaux, à savoir :

1. la **publication** depuis la dernière évaluation de 2008 de **nombreux essais randomisés** avec notamment 17 essais d'efficacité suivant sur un à six ans près de 1 600 traitements par laser ; profitant d'un recul bibliographique plus important, ces données se révèlent plus nombreuses et obtenues à plus long terme que celles analysées par la HAS en 2013 lors de son actualisation consacrée à la radiofréquence (sept essais, n=354, suivi sur la première année pour l'essentiel) ;
2. l'existence par rapport à 2008 d'une **meilleure standardisation technique** des procédures laser décrites dans les essais comparatifs analysés et dans les pratiques françaises ;
3. la publication à l'étranger de **11 recommandations de bonne pratique et évaluations de technologie de santé** (HTA) soulignant les limites des essais publiés tout en concluant en faveur de l'intérêt de l'occlusion de varice saphène par laser ; certaines HTA ont placé les occlusions par laser et radiofréquence au rang de traitement de première intention, d'autres n'ont pas opéré de hiérarchisation ; ces HTA ont souligné la nécessité de poursuivre l'acquisition de données notamment médico-économiques ;
4. un **consensus des parties prenantes professionnelles** consultées lors de cette actualisation pour considérer la balance bénéfiques/risques des occlusions de varices saphènes par laser comme favorable et pour décrire cette pratique comme étant encadrée en France par des protocoles techniques similaires ; ces parties prenantes recommandent au final de recourir en première intention à cette procédure laser ou à celle par radiofréquence pour traiter sous anesthésie tumescence et échoguidage les varices de grandes veines saphènes dans leur portion située au-dessus du tiers moyen de la jambe et les varices de petite veine saphène dans leur portion située au-dessus du tiers inférieur de la jambe ;
5. le **financement par la collectivité de l'activité d'occlusion par laser** réalisée en établissements de santé lors d'hospitalisation en premier lieu ambulatoire (117) ; ce financement est assuré au moyen de GHS communs aux autres options opératoires ; l'acte d'occlusion par laser a été en effet associé à un code CCAM rendu classant opératoire depuis mars 2014 mais demeurant non valorisé en lui-même ; l'enjeu de cette actualisation porte donc sur une extension du financement de cette activité déjà prise en charge pour partie par la collectivité.

Pour compléter le premier de ces constats, les essais comparatifs analysés dans cette actualisation rapportent, en termes de **taux d'occlusion persistante**, la supériorité après un à six ans de l'exérèse par crossectomie-*stripping* pour le traitement de grande veine saphène et suggèrent celle du laser à un an pour l'occlusion de petite veine saphène. Ces résultats, impliquant le critère principal d'efficacité de ce rapport, motivent trois commentaires :

- leur sens diffère de celui rapporté par les HTA émises antérieurement à l'étranger qui avaient fait état le plus souvent d'une absence de supériorité entre traitements ; la prise en compte dans cette actualisation de données récentes associées à un suivi plus important suffit vraisemblablement à expliquer cette évolution de sens des observations publiées ;
- l'existence et l'amplitude des différences de taux d'occlusion entre traitements sont pour partie incertaines en raison des risques de biais le plus souvent élevés auxquels ces différences sont associées mais aussi en raison de l'imprécision des risques relatifs s'y rapportant ;
- le critère « taux d'occlusion persistante », pris le plus souvent comme critère principal dans les essais publiés, est un critère physiopathologique qui a pour atout de répondre aux divers contextes cliniques de varices saphènes rencontrés mais qui ne permet pas d'apprécier explicitement les conséquences médicales des repermeabilisations sous-jacentes, notamment en termes de (re)traitements éventuellement nécessaires.

Parallèlement et toujours **en termes d'efficacité**, les essais publiés montrent que les traitements de varices saphènes par crossectomie-*stripping*, laser ou radiofréquence améliorent la qualité de vie après intervention et les scores de gravité clinique, sans démontrer sur ces critères la supériorité

té de l'un de ces traitements. L'aptitude de l'une de ces techniques à raccourcir les délais de reprise « d'activités » n'est également pas démontrée en date de cette actualisation. Il convient de rappeler qu'un moindre arrêt de travail après traitement endovasculaire est fréquemment invoqué comme devant permettre de compenser en pratique le surcoût initial d'un traitement endovasculaire par comparaison à une exérèse par crossectomie-*stripping*.

Le **profil de sécurité des occlusions de grandes et petites veines saphènes** a pu être actualisé dans ce rapport à partir de données nombreuses mais en parties incertaines et imprécises en raison notamment des risques élevés de biais auxquels elles sont liées. Au final et sous ces réserves, aucun signal alarmant n'émane de ces observations et la supériorité de l'un des traitements opératoires des varices saphènes concernant la sécurité et tolérance postopératoire n'apparaît pas démontrée. En pratique, la maîtrise des effets indésirables pouvant survenir après occlusion par LEV tient selon les parties prenantes professionnelles consultées au respect des nombreuses conditions de réalisation qui ont été associées à cet acte dans ce rapport.

Il n'a été identifié ni consensus professionnel, ni fait établissant, lors de LEV, la supériorité clinique du recours à des **phlébectomies** systématiquement concomitantes ou au contraire différées.

- Constatant qu'une partie des incertitudes objectivées en 2008 ont été levées, que l'activité d'occlusion de varices saphènes par laser est désormais pour partie prise en charge par la collectivité et que cette technique se diffuse sans pouvoir être précisément suivie, la HAS estime qu'il convient d'en assurer la traçabilité complète et l'encadrement pour en garantir un niveau optimal d'efficacité/sécurité. La HAS considère à ce titre que la prise en charge par l'Assurance maladie de l'acte d'occlusion par laser est opportune pour le traitement de varices avec incontinence et expression clinique intéressant la grande veine saphène au-dessus du tiers moyen de la jambe ou la petite veine saphène au-dessus du tiers inférieur de la jambe. Ces traitements doivent suivre les nombreuses conditions de réalisations établies avec les professionnels consultés dans ce rapport et dans celui de 2008, notamment leur réalisation en secteur opératoire²⁷⁷.
- La HAS recommande, comme elle l'a effectué pour la radiofréquence en 2013, que la prise en charge des occlusions par LEV soit accompagnée d'un suivi par une analyse précise de la consommation de soins des patients dans les années qui suivent leur traitement par laser, ce suivi devant s'intéresser notamment au recours à des traitements ultérieurs de la maladie variqueuse, quels qu'ils soient. Pour ce faire et à ce stade de connaissance, il apparaît pertinent de poursuivre la logique actuelle de la CCAM qui permet de suivre les pratiques en disposant de libellés distinguant la technique endovasculaire utilisée (LEV ou radiofréquence), la cible anatomique (grande ou petite veine saphène) et la réalisation ou non de phlébectomies concomitantes.
- La HAS considère que les données disponibles en date de cette actualisation ne permettent pas de hiérarchiser les occlusions par laser et radiofréquence entre elles, ni de les privilégier en première intention par rapport aux exérèses par crossectomie-*stripping* qui pourraient réduire la fréquence des reperméabilisations postopératoires à échéance de cinq ans et demeurent la modalité opératoire la plus fréquemment mise en œuvre en France. En pratique, le choix d'une modalité thérapeutique relèvera d'une décision médicale partagée impliquant une présentation aux patients des atouts, limites et incertitudes associées à chacune des modalités possibles de traitement. A termes, une hiérarchie de ces traitements pourrait être établie notamment à l'issue des analyses de consommation de soins menées par l'Assurance maladie si ces analyses venaient à démontrer en pra-

²⁷⁷ Secteur opératoire défini selon les termes de l'arrêté du 7 janvier 1993.

tiques françaises un intérêt médico-économique particulier de l'une de ces options thérapeutiques.

- Il convient enfin de souligner que la question du secteur de réalisation des traitements endovasculaires de varices saphènes est soulevée de manière récurrente par les parties prenantes professionnelles consultées par la HAS au cours de ses différentes évaluations. Cette question réglementaire aux conséquences sécuritaires et organisationnelles de premier ordre ne peut être traitée dans un dossier spécifique comme celui-ci mais nécessite un positionnement général des tutelles et des représentations des établissements de santé et des professionnels concernés.

Annexes

		Page
Annexe 1	<i>Stratégie de recherche documentaire</i>	115
Annexe 2	<i>Liste et motifs de non-inclusion des études comparatives identifiées</i>	118
Annexe 3	<i>Classification CEAP des varices</i>	120
Annexe 4	<i>Caractéristiques des études comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser à l'exérèse par crossectomie-stripping</i>	121
Annexe 5	<i>Analyse des risques de biais des études randomisées comparant l'occlusion par laser à l'exérèse par crossectomie-stripping</i>	133
Annexe 6	<i>Définition du critère échographique de succès utilisée dans les essais comparatifs analysés</i>	158
Annexe 7	<i>Analyse des risques de biais des études randomisées comparant l'occlusion par laser à celle obtenue par radiofréquence</i>	160
Annexe 8	<i>Opinions émises par les parties prenantes consultées</i>	175
Annexe 9	<i>Analyse des risques de biais des études randomisées identifiées comparant l'occlusion de petite veine saphène par laser à l'exérèse de référence par crossectomie-stripping</i>	210
Annexe 10	<i>Analyse des risques de biais des études randomisées comparant les variantes techniques de réalisation de la procédure laser</i>	220
Annexe 11	<i>Analyse des risques de biais des études comparatives randomisées analysées pour évaluer la sécurité de l'occlusion de varice saphène par laser ainsi que pour évaluer le moment optimal de réalisation des phlébectomies des collatérales variqueuses</i>	227

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire

Bases de données bibliographiques

La stratégie d'interrogation des bases de données précise pour chaque question et/ou types d'étude les termes de recherche utilisés, les opérateurs booléens et la période de recherche. Les termes de recherche utilisés sont soit des termes issus de thésaurus (descripteurs), soit des termes libres (du titre ou du résumé). Ils sont combinés avec les termes décrivant les types d'études. La recherche a porté sur les publications en langue anglaise et française. Le tableau 23 présente de façon synthétique les étapes successives de cette interrogation dans la base de données *Medline*. Le nombre total de références obtenues par interrogation des bases de données bibliographiques est 482.

Tableau 23. Stratégie de recherche dans la base de données *Medline*

Type d'étude / sujet	
Termes utilisés	
Occlusion de la saphène par laser	
Etape 1	(Varicose Veins OR Varicose Ulcer OR Venous Insufficiency OR Postphlebotic Syndrome OR Postthrombotic syndrome)/de OR (varicose vein* OR varix OR varices OR venous insufficienc* OR vein insufficienc* OR variceal vein* OR varication OR corona phlebectatica OR ankle flare OR malleolar flare)/ti,ab SAUF ((Hemorrhoids OR Esophageal and Gastric Varices OR Vocal Cords OR Pulmonary Veins OR Epistaxis OR Retinal Telangiectasis OR Rosacea OR Facial Dermatoses OR Skin Aging)/de OR (epistaxis OR facial OR dermatolog* OR proctitis OR rosacea OR retinal OR ocular OR laryngeal OR Coats' disease)/ti)
ET	
Etape 2	(Lasers! OR Laser Therapy!)/de OR (laser* OR EVLA OR EVLT)/ti,ab
ET	
Etape 3	(Health Planning Guidelines OR Meta-Analysis as Topic OR Random Allocation OR Double-Blind Method OR Single-Blind Method OR Cross-Over Studies OR Cohort Studies OR Longitudinal Studies OR Follow-Up Studies OR Prospective Studies OR Retrospective Studies)/de OR (Practice Guideline OR Guideline OR Consensus Development Conference OR Consensus Development Conference, NIH OR meta-analysis OR Randomized Controlled Trial OR Controlled Clinical Trial OR Multicenter Study OR Clinical Trial OR Comparative Study OR review)/pt OR (recommendation* OR guideline* OR statement* OR consensus OR position paper OR cohort* OR longitudinal stud* OR follow-up stud* OR prospective stud* OR retrospective stud* OR clinical trial* OR comparative stud* OR versus OR review)/ti OR (metaanalys* OR meta-analys* OR meta analysis OR systematic review* OR systematic overview* OR systematic literature review* OR systematical review* OR systematical overview* OR systematical literature review* OR random*)/ti,ab OR cochrane database syst rev/ta
OU	(Etape 1 ET Etape 2) SAUF Etape 3

de : descriptor ; ti : title ; ab : abstract ; ta : journal title ; pt : publication type ; ! : explosion du terme générique

Sites consultés

Dernière consultation : juin 2016

Bibliothèque médicale Lemanissier

Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMéF

Comité d'Évaluation et de Diffusion des Innovations Technologiques – CEDIT

Évaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision – ETSAD

Expertise collective INSERM

Société française de médecine générale – SFMG

Société de chirurgie vasculaire de langue française

Société française de phlébologie

Adelaide Health Technology Assessment – AHTA

Agency for Healthcare Research and Quality – AHRQ

Alberta Heritage Foundation for Medical Research – AHFMR

Alberta Medical Association

American College of Physicians – ACP

American College of Phlebology

Australia and New Zealand Horizon Scanning Network

Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical

Blue Cross Blue Shield Association - BCBS - Technology Evaluation Center

BMJ Clinical Evidence

California Technology Assessment Forum – CTAF

Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health – CADTH

Canadian Task Force on Preventive Health Care

Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe

Centers for Disease Control and Prevention – CDC

Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE

Centre for Clinical Effectiveness – CCE

Centre for Effective Practice

Centre for Reviews and Dissemination databases

Clinical Practice Guidelines Portal

CMA Infobase

Cochrane Library

College of Physicians and Surgeons of Alberta – CPSA

Euroscan

Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC

Guidelines International Network – GIN

Health Services Technology Assessment Text – HSTAT

Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES

Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI

Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS

Institute for Health Economics Alberta – IHE

International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
Malaysian Health Technology Assessment Section – MaHTAS
Medical Services Advisory Committee – MSAC
National Coordinating Centre for Health Technology Assessment – NCCHTA
National Guideline Clearinghouse – NGC
National Health and Medical Research Council – NHMRC
National Horizon Scanning Centre – NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
New Zealand Guidelines Group – NZGG
NHS Evidence
New Zealand Health Technology Assessment – NZHTA
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Public Health Agency of Canada - Diseases Prevention and Control Guidelines
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Society for Vascular Surgery
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Annexe 2. Liste et motifs de non-inclusion des études comparatives identifiées

ETUDE	MOTIF(S) DE NON INCLUSION
Disselhoff <i>et al.</i> (118) (119)	Groupe contrôle non ciblé par cette actualisation.
Kalteis <i>et al.</i> (120) (121)	Occlusion par laser associée à une crossectomie systématique.
Disselhoff <i>et al.</i> (118) (122)	Occlusion par laser associée à une crossectomie systématique.
Disselhoff <i>et al.</i> (123)	Groupe contrôle non ciblé par cette actualisation.
Carradice <i>et al.</i> (124)	Etude comparative non randomisée.
Moreno-Moraga <i>et al.</i> (125)	Groupe contrôle non ciblé par cette actualisation.
Theivacumar <i>et al.</i> (126)	Cette publication présente sans distinction un suivi à deux ans d'un amalgame de sujets non randomisés et de sujets provenant de l'étude comparative randomisée de Darwood <i>et al.</i> (34).
Mozafar <i>et al.</i> (127)	Groupe contrôle non ciblé par cette actualisation.
Ravi <i>et al.</i> (128)	Etude comparative non randomisée.
Krnic <i>et al.</i> (129)	Etude comparative non randomisée.
Sheperd <i>et al.</i> (130)	Etude comparative non randomisée.
Sheperd <i>et al.</i> (131)	Une partie des traitements n'a pas été randomisée.
Tessmann <i>et al.</i> (132)	Etude comparative non randomisée.

ETUDE	MOTIF(S) DE NON INCLUSION
Bozoglan <i>et al.</i> (133)	Les traitements bilatéraux n'ont pas été randomisés.
Liang <i>et al.</i> (134)	L'occlusion par laser est associée dans l'un des deux groupes à une crossectomie systématique.
Kim <i>et al.</i> (135)	Etude comparative non randomisée.
Liu <i>et al.</i> (136)	Groupe contrôle non ciblé par cette actualisation.
Lane <i>et al.</i> (97)	Le traitement endovasculaire réalisé implique la procédure radiofréquence et non le LEV.
Schwarz <i>et al.</i> (137)	Etude comparative non randomisée.
Vuylsteke <i>et al.</i> (138)	Etude comparative non randomisée (allocation des traitements par alternance).
Mendes-Pinto <i>et al.</i> (139)	Cette étude comparative n'est pas randomisée, les traitements alloués dépendant de la période d'inclusion et non d'un processus aléatoire et imprévisible.
Nejm <i>et al.</i> (140)	Les traitements n'ont pas été randomisés mais alloués en fonction de la date de naissance de chaque sujet, rendant l'allocation de ces traitements prévisible.
Pannier <i>et al.</i> (141)	Etude comparative non randomisée, l'allocation des traitements s'effectuant par alternance.
Mese <i>et al.</i> (142)	Les patients de chaque groupe ont été sélectionnés au hasard selon un processus non défini mais les traitements n'ont pas été randomisés (« <i>The first randomly selected 60 patients (group 1) received 1 470-nm EVLA and the other 60 patients (group 2) received RFA</i> »). Les auteurs ne qualifient pas leur étude de randomisée.

Annexe 3. Classification CEAP des varices

CLASSIFICATION CLINIQUE

	C ₀ : aucun signe visible ni palpable d'affection veineuse
	C ₁ : télangiectasies – veines réticulaires
	C ₂ : varice
	C ₃ : œdème
Cote clinique	C _{4a} : pigmentation ou eczéma
« C »	C _{4b} : lipodermatosclérose ou atrophie blanche
	C ₅ : ulcère cicatrisé
	C ₆ : ulcère en phase active
	C _{XS} : patient symptomatique (douleur, lourdeur, irritation cutanée, crampe musculaire ou autre signes attribuables à une affection veineuse)
	C _{XA} : patient asymptomatique

CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE

	E _c : congénital
Cote étiologique	E _p : primaire
« E »	E _s : secondaire (post-thrombotique)
	E _n : aucune cause veineuse identifiée

CLASSIFICATION ANATOMIQUE

	A _s : veines superficielles
Cote anatomique	A _p : veines perforantes
« A »	A _d : veine profonde
	A _n : aucune localisation veineuse identifiée

CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE

	P _r : reflux
Cote	P _o : obstruction
physiopathologique	P _{r,o} : reflux et obstruction
« P »	P _n : aucune anomalie physiopathologique identifiée

Annexe 4. Caractéristiques des études randomisées comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser à l'exérèse par crossectomie-stripping.

Applicabilité médicale

Profil épidémiologique-clinique des sujets sélectionnés et traités

Les dix essais comparatifs identifiés (tableaux 24-26) ont sélectionné leurs sujets en s'appuyant sur un examen écho-Doppler et sur l'analyse en moyenne de près de 14 critères d'inclusion/exclusion (tableaux 24 et 25). Cinq études précisent en moyenne que 40 % des sujets examinés n'étaient ainsi pas éligibles. La moitié au moins des études analysées a exclu les sujets présentant un diamètre de grande veine saphène (GVS) de moins de 3-5 mm ou de plus de 15-16 mm ; une « tortuosité excessive » de GVS ; une récurrence d'un traitement antérieur de varice de GVS ; une thrombose veineuse profonde concomitante ; une grossesse ; ou encore une « artériopathie oblitérante des membres inférieurs ». Trois études indiquent avoir écarté les sujets présentant une insuffisance concomitante de petite veine saphène (42, 46). D'autres critères d'exclusion ont été variablement pris en compte (tableaux 24 et 25).

Les sujets inclus étaient exclusivement adultes, âgés le plus souvent de 40 à 60 ans et aux deux tiers de sexe féminin (tableau 26). L'indice moyen de masse corporelle (IMC) de ces sujets semblait²⁷⁸ se situer en zone de surpoids. La cible thérapeutique de ces études correspond aux varices primaires de GVS, cette qualification sous-tendant l'inclusion de profils divers d'insuffisance associée²⁷⁹ (tableau 27). Le diamètre moyen de GVS variait ainsi de 6,2 à 9,2 mm, étant individuellement compris le plus souvent entre 4 et 12 mm. Les varices traitées se présentaient essentiellement sous forme non compliquée (près des 2/3 des sujets traités étaient liés à la classe C2 de la classification CEAP, 90 % aux classes C2-C3 ; tableaux 26-27) ; les traitements étaient majoritairement unilatéraux²⁸⁰.

Quatre études²⁸¹ ont inclus moins de 100 sujets par groupe ce qui les expose après randomisation non stratifiée à un risque de déséquilibre de facteurs pronostiques entre groupes (*Cochrane Handbook*, (8)). Trois études²⁸², dont deux concernées par la remarque précédente, ont en outre exclu plus de 10 % des sujets après randomisation, sans les soumettre au traitement prévu, compromettant ainsi la comparabilité recherchée des groupes (Darwood *et al.* ; Rass *et al.* ; van der Velden *et al.*). Ces écarts au protocole ont été pris en compte dans l'analyse des risques de biais associés à ces études (annexe 5).

Tous les auteurs confrontent les caractères épidémiologiques-cliniques des sujets inclus dans chaque groupe. Ils jugent à cette occasion qu'il n'existait pas de différence clinique importante, à l'exception de Christenson *et al.* qui constatent que les sujets du groupe chirurgie étaient plus souvent associés à une classe CEAP élevée²⁸³ (tableaux 26 et 27) (32). Cette étude fait ainsi état d'une différence de plus de 10 % de proportions de sujets²⁸⁴ classés C2-C3 entre les groupes laser et chirurgie (tableau 26).

²⁷⁸ IMC, surpoids : 25-30 kg/m² ; indice précisé par la moitié des études comparatives publiées.

²⁷⁹ Origine, durée et extension variables des reflux de GVS ciblés.

²⁸⁰ % médian de traitements unilatéraux : 85 % ; 6/10 études ; étendue : 63-100 %.

²⁸¹ Darwood *et al.*, (34) ; Gauw *et al.*, (39) ; Rasmussen *et al.* (2007), (46) ; van der Velden *et al.*, (52).

²⁸² Darwood *et al.* ont exclu, après randomisation et avant traitement, 24 % des sujets du groupe chirurgie et 11 % des sujets du groupe LEV (34) ; Rass *et al.* ont exclu 20 % des sujets du groupe chirurgie (42) ; van der Velden *et al.* ont exclu 19 % des sujets du groupe chirurgie (52).

²⁸³ « The HL/S group had a higher incidence of dermatitis compared with the EVLT group » (32).

²⁸⁴ 92 vs 77 % sujets classés C2-C3, laser vs crossectomie-stripping (32).

Traitements associés (≤ 6 semaines)

Les **varices superficielles associées aux lésions de GVS** ont été traitées par phlébectomie à l'exception de trois études ayant privilégié pour tout ou partie la sclérothérapie²⁸⁵ (26, 34, 39). Il semble exister une variabilité importante du nombre de phlébectomies réalisées auprès de chaque sujet. Rasmussen *et al.* (2011) indiquent en effet que ce nombre variait²⁸⁶ de 1 à près de 50 (49). Deux études décrivent complémentirement que ces traitements concernaient 30 à 40 % des effectifs de chaque groupe (26, 52). Ces différents marqueurs de variabilité ne trouvent pas d'explication évidente. Aucune étude ne précise en effet les critères pris en compte pour mettre en œuvre ces traitements associés. Ces différences ne sont toutefois pas neutres en termes sécuritaires et de qualité de vie postopératoire. Van der Velden *et al.* soulignent en effet que les effets indésirables étaient deux fois plus fréquents²⁸⁷ chez les sujets faisant l'objet de traitements associés (52). Rasmussen *et al.* s'interrogent également sur cet aspect et testent de façon exploratoire l'association statistique²⁸⁸ existant entre la réalisation de phlébectomies et la douleur postopératoire ressentie par les patients (48). Trois études indiquent avoir également procédé à la ligature concomitante de veines perforantes insuffisantes (31, 32, 42). La fréquence de ces ligatures n'est néanmoins pas décrite. Ces différents traitements associés ont été²⁸⁹ réalisés au décours immédiat des procédures LEV et CS et au même moment dans les deux groupes, à l'exception de Brittenden *et al.* et Darwood *et al.* qui précisent que les varices superficielles étaient traitées lors de la chirurgie d'exérèse et uniquement six semaines après la procédure laser²⁹⁰, 31 % des sujets de ce groupe étant concernés dans l'étude de Brittenden *et al.* (26, 34).

La prescription postopératoire de **traitements antalgiques et/ou anti-inflammatoires** est variablement décrite : Brittenden *et al.* n'en mentionnent aucun détail (26) ; Rasmussen *et al.* (2011) et van der Velden *et al.* précisent n'avoir réalisé aucune prescription de ce type (49, 52) ; Flessenkämper *et al.* et Rass *et al.* semblent n'avoir prescrit des traitements de ce type qu'auprès des sujets du groupe LEV (35, 42). Les principes actifs évoqués à cet effet impliquaient le diclofenac, l'ibuprofène et le paracétamol, une étude rapportant l'administration peropératoire de métamizole (35). Christenson *et al.*, Darwood *et al.*²⁹¹ et Rasmussen *et al.* stipulent n'avoir observé aucune différence de prise médicamenteuse entre groupes alors que Carradice *et al.* rapportent une prise médicamenteuse deux fois plus fréquente²⁹² dans le groupe chirurgie (31, 32, 34, 46).

La prescription d'une **prophylaxie antithrombotique médicamenteuse** par HBPM est évoquée par la moitié des essais analysés faisant état de pratiques variées. Christenson *et al.* et Rass *et al.* ont ainsi prescrit ce traitement chez tous les sujets pour une période de six à dix jours (32, 42). De leur côté, Flessenkämper *et al.* et Gauw *et al.* ont prescrit ces traitements uniquement chez les sujets jugés « à risque²⁹³ » (proportions concernées non précisées) (35, 39). Darwood *et al.* sont

²⁸⁵ Gauw *et al.* indiquent avoir administré pour les groupes laser et chirurgie de l'aetoxiscérolol à 0,5-3 % sans en préciser la forme liquide ou mousse (39). Brittenden *et al.* indiquent avoir eu recours à la sclérose à la mousse pour le groupe laser uniquement (ratio utilisé : 0,5 mL de sodium tetradecyl sulfate à 1 % pour 1,5 mL d'air).

²⁸⁶ Phlébectomies par sujet, groupe laser : 1-53 (moyenne : 14) ; groupe chirurgie : 1-48 (moyenne : 15) (49).

²⁸⁷ 12,7 % vs 6,7 % ; p=0,23 (52).

²⁸⁸ p=0,14 ; ce test est exploratoire et implique des effectifs déséquilibré entre groupes ; l'absence de significativité peut être ainsi liée à un manque de puissance.

²⁸⁹ Dans l'étude de van der Velden *et al.*, 15,3 % et 19,3 % des sujets des groupes LEV et CS ont fait l'objet de phlébectomies réalisées uniquement trois mois après intervention en raison de contraintes « pratiques » non détaillées (52) ; dans l'étude de Brittenden *et al.*, le traitement des varices résiduelles n'était réalisé par sclérothérapie que six semaines après procédure LEV (à l'inverse, les phlébectomies étaient réalisées au décours immédiat des exérèses par crossectomie-éveinage) (26).

²⁹⁰ 10/11 centres (26).

²⁹¹ Darwood *et al.* indiquent qu'une même durée médiane de traitement analgésique était observée dans chaque groupe, à savoir six jours dans le groupe LEV (deux-sept jours) et quatre jours dans le groupe CS (un-sept jours) (34).

²⁹² 35 % vs 16 %, chirurgie vs laser (contenu complémentaire publié en ligne) (31).

²⁹³ Circonstances évoquées : obésité, antécédent de thrombose veineuse profonde, « coagulopathie ».

enfin les seuls à faire état d'une administration préopératoire ponctuelle auprès des sujets du groupe chirurgie (34).

Une **compression élastique de classe II** était le plus souvent prescrite, débutant 24-48 h après intervention, pour une durée²⁹⁴ allant d'environ une semaine (26, 34, 39) à deux ou trois semaines (32, 42, 46, 49, 52). Dans une unique étude, cette compression était prescrite pour une période de six semaines (31). Aucune étude n'évalue l'observance au traitement compressif des patients inclus, Rasmussen *et al.* (2007) précisant directement ne pas l'avoir surveillée (46).

Consignes postopératoires

Les **consignes postopératoires transmises aux sujets traités** ne sont que peu décrites.

Carradice *et al.* sont ainsi les seuls à rapporter avoir recommandé aux sujets traités de conserver les jambes surélevées **au repos** (31).

La moitié des essais analysés précisent avoir recommandé aux patients de **reprendre leur activité physique** dès que possible (26, 31, 46, 49, 52). Deux études indiquent avoir également recommandé d'éviter initialement les efforts « prolongés » et « intenses » (26, 39) ou encore la conduite (31). La remise de consignes écrites est mentionnée par deux études (26, 46). Carradice *et al.* évoquent de leur côté l'implication d'une infirmière chargée de transmettre une information standardisée à tous les sujets (31).

Deux études précisent avoir indiqué aux sujets traités de **reprendre leur activité professionnelle** dès qu'ils s'en sentaient « aptes » (31, 46). Brittenden *et al.* précisent avoir transmis des informations différentes entre groupes, indiquant ainsi qu'après occlusion par LEV, la reprise d'activité professionnelle s'effectuait soit le jour même, soit après deux-trois jours alors qu'elle intervenait deux-trois jours après exérèse par crossectomie-*stripping* lors de travail sédentaire et sous une à deux semaines dans les autres cas (26).

²⁹⁴ Flessenkämper *et al.* ne précisent pas cette donnée (37).

Applicabilité technique

Procédure d'occlusion par laser (LEV)

Les procédures LEV mises en œuvre dans les essais comparatifs analysés présentent de **nombreuses similitudes techniques** : guidage échographique systématique et utilisé à chaque étape de la procédure LEV ; cathétérisme de la GVS au niveau du genou²⁹⁵ ; anesthésie quasi-exclusivement tumescente²⁹⁶ ; utilisation systématique d'un laser diode et d'une fibre laser nue²⁹⁷ positionnée à 1-2 cm de la jonction saphéno-fémorale (JSF) ; actes réalisés *a priori*²⁹⁸ en externe ou en ambulatoire par des « *chirurgiens expérimentés*²⁹⁹ ».

Quelques variantes techniques sont parallèlement observées (tableau 28). Ces variantes concernaient soit l'infiltration tumescente (volume³⁰⁰ (100-1 200 mL) et composition pharmacologique³⁰¹ variables), soit la procédure laser à proprement parler (utilisation de quatre puissances et longueurs d'onde³⁰² ; retrait continu prédominant³⁰³ mais non exclusif de la fibre laser). Rasmussen *et al.* sont ainsi les seuls à avoir associé adrénaline et bicarbonate de sodium dans leur préparation extemporanée utilisée à des fins d'anesthésie tumescente, bien que cette association présente un risque d'incompatibilité physico-chimique (1, 46, 49). Au final, l'impact de ces diverses variantes sur l'efficacité/sécurité d'occlusion par LEV apparaît difficilement prévisible, ces variantes n'étant pas précisément discutées dans les publications analysées.

Certains caractères techniques des procédures LEV ne peuvent pas être décrits avec fiabilité faute de données suffisantes publiées (tableau 28). Il s'agit ainsi du mode manuel ou mécanique, d'infiltration tumescente³⁰⁴ ; de la fréquence de recours à une sédation associée³⁰⁵ ou encore de la durée de procédure³⁰⁶.

Les professionnels consultés en 2008 par la HAS considéraient avec un accord fort que « *l'objectif de la procédure laser est l'application d'une énergie de 60-70 J/cm au moyen de modalités techniques pouvant varier* » (1). L'« **énergie linéaire** » appliquée exprimée en Joules par centimètre de varice de GVS traitée constitue ainsi pour les professionnels la « clé de voûte » de l'effet thérapeutique escompté d'une procédure laser. Contrairement au contexte d'évaluation rencontrée en 2008, toutes les études définissent ce paramètre technique, faisant ainsi état d'une énergie linéaire moyenne appliquée supérieure ou égale à ce seuil consensuel de 60 J/cm (moyenne par étude : 72 J/cm ; étendue des énergies linéaires moyennes : 49-95 J/cm ; tableau 28). Rass *et al.*

²⁹⁵ Ou, plus rarement, au point le plus bas du reflux saphène.

²⁹⁶ Christenson *et al.* et Flessenkämpfer *et al.* sont les seuls à évoquer le recours à une anesthésie générale ou à une rachianesthésie (32, 37).

²⁹⁷ « *bare-tip fiber* » ; type de fibre non précisée par l'étude de Brittenden *et al.* (26)

²⁹⁸ Les auteurs des essais analysés n'évoquent le plus souvent que très succinctement le lieu de réalisation.

²⁹⁹ Expérience de plusieurs années de pratique LEV ou de plus de 100 procédures LEV ; Brittenden *et al.* font pour partie exception à cette observation, ces auteurs indiquant que 73 % des procédures LEV étaient réalisées par des « *fully trained staff surgeons* » et que les 27 % autres étaient réalisées par des « *surgical trainees* » (26).

³⁰⁰ Volume moyen/étude : 100-400 mL ; variations plus larges à l'échelle individuelle (tableau 28 ; valeurs extrêmes publiées : 100-1 200 mL).

³⁰¹ Les auteurs ont le plus souvent eu recours à un soluté salin isotonique contenant de la lidocaïne et de l'adrénaline.

³⁰² Puissances utilisées : 12, 14, 20 ou 30 W ; longueurs d'onde utilisées : 810 nm, 940, 980 et 1 470 nm.

³⁰³ Huit procédures sur 11 décrites ont fait appel à un retrait continu de la fibre laser (tableau 28).

³⁰⁴ Le mode d'infiltration de l'anesthésie tumescente n'est que minoritairement précisée (4/20 essais), étant pour moitié réalisé de façon mécanique à l'aide d'une pompe (49, 52) et pour l'autre moitié réalisé de façon manuelle à l'aide d'une « *seringue* » (32, 46).

³⁰⁵ L'association d'une sédation à l'anesthésie tumescente est décrite par trois études (midazolam, diazepam, alfentanil) (42, 46, 49).

³⁰⁶ Cette « durée » n'est précisée que par trois études qui rapportent des durées moyennes différentes de 26 mn (« temps chirurgical » ; étendue : 12-80 mn ; Rasmussen *et al.* (2011) (49)), de 32 ± 7,4 mn (temps opératoires concernés non précisés ; Christenson *et al.* (32)) et de 67 ± 16 mn (temps opératoires concernés non définis, Carradice *et al.* (31)).

font exception à cette observation générale, soulignant que leur étude avait été initiée avant³⁰⁷ la recommandation émise d'utiliser une énergie linéaire d'au moins 60 J/cm ; ces auteurs se justifient en jugeant que cette recommandation n'est pas validée par des faits établis et en précisant ne pas avoir observé *a posteriori* dans leur étude d'association statistique entre les échecs enregistrés et l'énergie linéaire administrée (49 J/cm ; (42)). Il existe au-delà de ce cas particulier une variation importante de l'énergie linéaire moyenne colligée par étude (60 à 95 J/cm) et des variations individuelles encore plus marquées (28 à 128 J/cm ; tableau 28). Ces variations d'énergie linéaire, non commentées, traduisent vraisemblablement l'hétérogénéité des profils variqueux traités : pour rappel, les diamètres moyens des varices de GVS traitées variaient en effet de 6 à 9 mm³⁰⁸ par étude (*cf. supra*, tableau 27). Cette diversité se retrouve également dans les résultats techniques publiés qui font état de longueurs différentes de traitement par LEV (longueur moyenne de GVS traitée par étude : 33-50 cm ; variations interindividuelles : 12 à 85 cm ; 6/10 études renseignant ce critère ; tableau 28).

Exérèses par crossectomie-stripping (CS)

Les exérèses mises en œuvre dans les essais analysés impliquaient une crossectomie associée à un *stripping* par invagination quasi-exclusivement court³⁰⁹. Les conditions anesthésiques associées sont hétérogènes : un peu plus de la moitié des études a en effet eu recours à une anesthésie générale ou régionale (26, 31, 32, 34, 35, 52) alors que l'autre partie des études fait état de procédures réalisées sous anesthésie tumescence (39, 42) associée à une sédation (46, 49). Les modalités organisationnelles de réalisation des CS ne sont pas précisées par quatre des dix essais analysés (26, 39, 42, 52). Quatre essais font état de réalisation en externe ou ambulatoire (32, 34, 46, 49) De leur côté, Carradice *et al.* invoquent l'hospitalisation de 21 % des sujets traités (31) et Flessenkämper *et al.* font état d'hospitalisations quasi-systématiques (35).

³⁰⁷ Rass *et al.* ont initié leurs inclusions en 2004 (42).

³⁰⁸ En 2008, les professionnels consultés par la HAS avaient mentionné que l'énergie linéaire requise pouvait être également approchée par la formule 10 J/cm/diamètre, le diamètre étant exprimé en millimètres.

³⁰⁹ Un *stripping* est dit court lorsqu'il s'étend jusqu'au niveau du genou (1) ; Christenson *et al.* sont les seuls à évoquer explicitement la mise en œuvre de *stripping* longs (*i.e.*, jusqu'à la cheville), sans toutefois préciser la proportion de sujets effectivement concernés (32) ; Flessenkämper *et al.* évoquent la mise en œuvre de *stripping* allant jusqu'au point le plus bas de reflux, sans préciser la proportion de sujets présentant un reflux saphène s'étendant sous le genou (37).

Tableau 24. Critères d'inclusion/exclusion des sujets sélectionnés par les études comparatives randomisées analysées (GVS : grande veine saphène ; PVS : petite veine saphène ; JSF : jonction saphéno-fémorale ; nr : critère non renseigné).

	Brittenden <i>et al.</i>	Carradice <i>et al.</i>	Christenson <i>et al.</i>	Darwood <i>et al.</i>	Flessenkämper <i>et al.</i>
CRITERES D'INCLUSION					
âge	≥18 ans	≥18 ans	≥18 ans	≥18 ans	18 ≤ âge ≤ 72
varice primaire de GVS	-	✓	✓	✓	✓
varice primaire de GVS et/ou de PVS	✓	-	-	-	-
caractéristique(s) de l'insuffisance de GVS	Reflux saphène > 1 s	"Insuffisance isolée" de la JSF avec reflux > 1 s	Reflux de GVS > 0,5 s s'étendant au-dessus ou en dessous du genou (As2-As3)	Insuffisance de la JSF ; durée reflux : nr	Insuffisance ostiale systématique de la GVS ; reflux > 0,5 s
varice saphène exclusivement unilatérale	Unilatéral ou bilatéral	Unilatéral	Unilatéral ou bilatéral	Unilatéral ou bilatéral	nr
classes CEAP cibles	C2-C6	C2-C6	C2-C6	nr	nr
sujet symptomatique	✓	✓	✓	✓	-
signes cliniques ou symptômes	-	-	-	-	✓
CRITERES D'EXCLUSION					
diamètre saphène	< 3 mm ou > 15 mm	< 4 mm	< 5 mm ou > 15 mm	-	> 16 mm
tortuosité saphène ne permettant pas le traitement par laser	✓	-	-	✓	✓
duplication tronc saphène	-	-	-	-	-
chirurgie d'exérèse antérieure de GVS	-	-	✓	✓	✓
traitement antérieur ipsilatéral de varices	-	✓	✓	✓	-
insuffisance concomitante de PVS nécessitant un traitement	-	-	-	-	-
insuffisance de PVS traitée depuis moins de trois mois	-	-	-	-	-
thrombophlébite superficielle concomitante	✓	-	-	-	-
thrombose veineuse profonde concomitante	✓	✓	-	-	-
antécédent de thrombose veineuse profonde	-	-	✓	-	-
insuffisance veineuse profonde concomitante	✓	✓	-	-	-
syndrome post-thrombotique	-	-	✓	-	-
insuffisance saphène accessoire concomitante	-	-	-	✓	-
Grossesse	✓	✓	✓	-	-

Occlusion de veine saphène par laser - Rapport d'évaluation technologique

	Brittenden <i>et al.</i>	Carradice <i>et al.</i>	Christenson <i>et al.</i>	Darwood <i>et al.</i>	Flessenkämper <i>et al.</i>
allaitement	✓	-	✓	-	-
contre-indication anesthésique	✓	-	-	✓	-
> ASA II	-	-	-	-	-
contre-indication au traitement par mousse sclérosante	✓	-	-	-	-
artériopathie oblitérante des membres inférieurs (critère variable)	✓	✓	✓	-	-
"insuffisance cardiaque"	-	-	-	-	-
pacemaker	-	-	✓	-	-
"coagulopathie" et/ou "traitement anticoagulant"	-	-	✓	✓	-
thrombophilie associée à un risque embolique "élevé"	-	-	-	-	-
antécédent d'hypercoagulopathie	✓	-	-	-	-
"immobilité"	✓	-	-	-	-
cancer	-	-	✓	-	-
Effectif examiné (jambe ou sujet)	6 592	722	425	534	nr
Effectif éligible (jambe ou sujet)	3 369	280	nr	313	nr
Effectif randomisé (jambe ou sujet)	798	280	204	136	449

Tableau 25. Critères d'inclusion/exclusion des sujets sélectionnés par les études comparatives randomisées analysées (GVS : grande veine saphène ; PVS : petite veine saphène ; JSF : jonction saphéno-fémorale ; nr : critère non renseigné).

	<i>Gauw et al.</i>	<i>Rass et al.</i>	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	<i>van der Velden et al.</i>
CRITERES D'INCLUSION					
âge	≥18 ans	18 ≤ âge ≤ 65	18 ≤ âge ≤ 80	18 ≤ âge ≤ 75	≥18 ans
varice primaire de GVS	✓	✓	✓	✓	✓
varice primaire de GVS et/ou de PVS	-	-	-	-	-
caractéristique(s) de l'insuffisance de GVS	Insuffisance de la JSF s'étendant sur 15 cm ; reflux > 0,5 s	Insuffisance de la JSF s'étendant au moins jusqu'au genou ; reflux > 0,5 s	Insuffisance de GVS ; reflux > 0,5 s	Insuffisance de GVS ; reflux > 0,5 s	Insuffisance de la JSF s'étendant au-dessus ou en dessous du genou ; reflux > 0,5 s
varice saphène exclusivement unilatérale	Unilatéral ou bilatéral	Unilatéral	Unilatéral ou bilatéral	Unilatéral ou bilatéral	Unilatéral ou bilatéral
classes CEAP cibles	C2-C6	C2-C6	C2-C4	C2-C4	nr
sujet symptomatique	-	-	-	✓	✓
signes cliniques ou symptômes	✓	✓	✓	-	-
CRITERES D'EXCLUSION					
diamètre saphène	< 3 mm ou > 15 mm	-	-	-	< 5 mm
tortuosité saphène ne permettant pas le traitement par laser	-	-	✓	✓	-
duplication tronc saphène	-	-	✓	✓	-
chirurgie d'exérèse antérieure de GVS	✓	✓	Permise	Permise	✓
traitement antérieur ipsilatéral de varices	-	-	-	-	-
insuffisance concomitante de PVS nécessitant un traitement	-	✓	-	-	-
insuffisance de PVS traitée depuis moins de trois mois	-	-	✓	✓	-
thrombophlébite superficielle concomitante	✓	-	-	-	-
thrombose veineuse profonde concomitante	✓	✓	-	-	✓
antécédent de thrombose veineuse profonde	✓	-	✓	✓	-
insuffisance veineuse profonde concomitante	✓	-	✓	✓	✓
syndrome post-thrombotique	-	✓	-	-	-
insuffisance saphène accessoire concomitante	-	✓	✓	✓	-
grossesse	✓	✓	-	-	✓

Occlusion de veine saphène par laser - Rapport d'évaluation technologique

	Gauw et al.	Rass et al.	Rasmussen et al. (2007)	Rasmussen et al. (2011)	van der Velden et al.
allaitement	-	✓	-	-	-
contre-indication anesthésique	✓	-	-	-	✓
> ASA II	-	✓	-	-	-
contre-indication au traitement par mousse sclérosante	-	-	-	-	-
artériopathie oblitérante des membres inférieurs (critère variable)	-	✓	✓	✓	✓
"insuffisance cardiaque"	-	-	-	-	✓
pacemaker	-	-	-	-	-
"coagulopathie" et/ou "traitement anticoagulant"	-	-	-	-	✓
thrombophilie associée à un risque embolique "élevé"	-	✓	-	-	-
antécédent d'hypercoagulopathie	-	-	-	-	-
"immobilité"	✓	-	-	-	✓
cancer	-	✓	-	-	-
Effectif examiné (jambe ou sujet)	332	421	1 135	1 223	840
Effectif éligible (jambe ou sujet)	205	420	nr	nr	nr
Effectif randomisé (jambe ou sujet)	130	400	121	500	223

Tableau 26. Caractéristiques épidémiolo-cliniques décrites dans les études randomisées comparant l'occlusion de grande veine saphène (GVS) par laser endoveineux (LEV) à l'exérèse par crossectomie-*stripping* (CS) (nr : non renseigné ; IMC : indice de masse corporelle).

Etude	Auteurs	Traitement	Effectifs randomisés et traités		Âge ans	Femmes %	IMC kg/m ²	Classification CEAP					
			n=	unité				C1 (%)	C2 (%)	C3 (%)	C4 (%)	C5 (%)	C6 (%)
Brittenden et al.		LEV	210	sujets	49,7 ± 14,4	57	27,0 ± 4,6	0	54	13	27		6
		CS	289	sujets	49,2 ± 13,7	56	27,7 ± 4,7	0	51	14	31		4
Carradice et al.		LEV	139	sujets	49 ± 14	61	26,6 ± 5,0	0	69			31	
		CS	137	sujets	49 ± 13	66	26 ± 4,3	0	70			30	
Christenson et al.		LEV	104	jambes	44,6 ± 10,5	67	26,2 ± 4,8	0	34	58	7	1	0
		CS	100	jambes	46,3 ± 13,3	71	26,0 ± 5,1	0	26	51	18	2	3
Darwood et al.		LEV	65	sujets	30-59	58	nr	nr	76	13	4	4	-
		CS	30	sujets	38-57	53	nr	nr	68	26	0	3	-
Flessenkämper et al.		LEV	142	sujets	47,7 ± 12,9	68	nr	11	70	12	7	-	0
		CS	159	sujets	47,7 ± 11,5	70	nr	11	70	13	6	-	0
Gauw et al.		LEV	62	jambes	49 ± 11	74	25 ± 3,3	0	47	47	6	0	0
		CS	68	jambes	50 ± 10,5	78	24,5 ± 3,7	0	38	53	7	1	0
Rass et al.		LEV	185	sujets	22-67	67	26,2 ± 4,1	0	29	52	20	1	0
		CS	161	sujets	18-66	70	26,3 ± 4,9	0	29	47	22	1	1
Rasmussen et al. (2007)		LEV	62	sujets	26-79	66	nr	0	81	5	15	0	0
		CS	59	sujets	22-78	73	nr	0	86	8	5	0	0
Rasmussen et al. (2011)		LEV	125	sujets	18-74	72	nr	0		95		5	
		CS	124	sujets	19-72	77	nr	0		97		3	
van der Velden et al.		LEV	70	sujets	50,2 ± 14,6	70	nr	0	47	37	10	0	0
		CS	65	sujets	52,5 ± 15,6	69	nr	1	46	30	20	1	0

Tableau 27. Caractéristiques physiopathologiques décrites des varices de grande veine saphène (GVS) traitées dans les études randomisées comparant l'occlusion par laser endoveineux (LEV) à l'exérèse par crossectomie-*stripping* (CS) (nr : non renseigné ; JSF : jonction saphéno-fémorale ; As2 : classification CEAP, reflux de GVS au-dessus du genou ; As3 : classification CEAP, reflux de GVS sous le genou).

Etude	Auteurs	Traitement	Traitement unilatéral %	Diamètre de GVS (mm)					Insuffisance GVS	
				niveau mesure : nr	mesure JSF	mesure mi-cuisse	mesure au genou	étendue	As2 (%)	As3 (%)
Brittenden et al.		LEV	73	9,1 ± 3,1	-	-	-	nr	96	4
		CS	68	8,7 ± 2,8	-	-	-	nr	98	2
Carradice et al.		LEV	nr	-	8,7 ± 2,8	-	6,7 ± 1,8	nr	nr	nr
		CS	nr	-	8,2 ± 2,7	-	6,7 ± 2,0	nr	nr	nr
Christenson et al.		LEV	nr	-	6,9 ± 2,0	-	-	4,2-12,5	nr	nr
		CS	nr	-	6,6 ± 1,7	-	-	4,4-12,8	nr	nr
Darwood et al.		LEV	77	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
		CS	87	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Flessenkämper et al.		LEV	nr	nr	nr	nr	nr	nr	26	68
		CS	nr	nr	nr	nr	nr	nr	22	77
Gauw et al.		LEV	nr	-	8,8 ± 2,2	-	6,4 ± 1,6	nr	nr	nr
		CS	nr	-	9,2 ± 2,7	-	6,4 ± 1,4	nr	nr	nr
Rass et al.		LEV	100	-	8,7 ± 2,8	-	-	3,8-22	nr	nr
		CS	100	-	8,7 ± 2,2	-	-	4,4-16,5	nr	nr
Rasmussen et al. (2007)		LEV	89	7,9 ± 2,7	-	-	-	3-16,5	nr	nr
		CS	85	7,6 ± 2,1	-	-	-	4-13	nr	nr
Rasmussen et al. (2011)		LEV	85	7,6	-	-	-	3-12	nr	nr
		CS	85	7,8	-	-	-	3-14	nr	nr
van der Velden et al.		LEV	79	6,4 ± 1,4	-	-	-	nr	nr	nr
		CS	75	6,2 ± 1,5	-	-	-	nr	nr	nr

Tableau 28. Caractéristiques techniques des procédures d'occlusion par laser (LEV) décrites dans les essais comparatifs analysés (« nr » : non renseigné ; « GVS » : grande veine saphène ; « J/cm » : joules par centimètre de varice traitée ; « * » : valeurs médianes et non moyennes).

	Infiltration tumescente		Type de laser	Energie (J/cm)		Longueur GVS traitée		Echec technique
	volume moyen (mL)	principes actifs mentionnés	longueur d'onde / puissance mode de retrait / fabricant	moyenne ± écart type	étendue	moyenne (cm)	étendue (cm)	%
Brittenden et al.	nr	soluté isotonique salin avec lidocaïne (% , nr).	810 nm / 14 W mode continu / nr	82,5	40-188	40,9	12-79	nr
Carradice et al.	nr	NaCl 0,9 % / lidocaïne 2 %, 20 mL / adrénaline, 1/200 000 / bupivacaïne 0,5 %, 20 mL.	810 nm / 14 W mode continu / Diomed®	95 ± 15	nr	nr	nr	0,7
Christenson et al.	250	nr	980 nm / 10-12 W mode pulsé / Endosysteme®	75,9 ± 12,8	40-108	35,5 ± 6,3	18-50	3,8
Darwood et al.	100-150	soluté isotonique salin avec lidocaïne 0,1 %.	810 nm / 12 W mode pulsé / Diomed® 810 nm / 14 W mode continu / Diomed®	60,6* (49,2-68,8)* 71,1* (64,7-80,6)*	nr	nr	nr	1,3
Flessenkämper et al.	500-1200 mL	soluté isotonique salin "adréaliné" sans lidocaïne.	980 nm / 30 W mode continu / Biolitec®	85,35	40-119	49,69	22-85	0
Gauw et al.	300-400	"soluté" avec lidocaïne 0,1 % avec adrénaline 1:1 000 000.	980 nm / 12 W mode continu / Biolitec®	64,5 ± 6,8		40,8 ± 7,45	nr	0
Rass et al.	nr	soluté isotonique/bicarbonate de sodium (0,084 %) / mepivacaïne (0,1 %).	810 nm / 20 W mode continu / MedArt A/S®	48,7 ± 12,7	27,9-108	45,1 ± 13,3	12-80	0
Rasmussen et al. (2007)	250 mL	soluté isotonique salin avec lidocaïne, 4 mg / adrénaline : 4 µg / EDTA, 0,5 mg / bicarbonate de sodium, 84 g/L.	980 nm / 12 W mode pulsé / Biolitec®	73,5 ± 7,9	57-95	32,9 ± 6,9	12-50	0
Rasmussen et al. (2011)	293 mL (50-650 mL)	solution cristalloïde avec 0,1 % lidocaïne avec adrénaline et bicarbonate de sodium	1 470 nm [▫] / 12 W mode continu [▫] / Biolitec®	76,5	43-128	35	14-49	0
van der Velden et al.	250-500 mL	nr	940 nm / 10 W mode continu / Angiocare®	59,6 ± 15,20	nr	nr	nr	2,6

▫ : longueur d'onde de 980 nm utilisée pour 17 des 125 sujets du groupe laser ; retrait selon un mode pulsé pour 20 des 125 sujets de ce même groupe.

Annexe 5. Analyse des risques de biais des études randomisées identifiées comparant l'occlusion par laser à l'exérèse par crossectomie-stripping

Les niveaux de risque de biais des essais comparatifs identifiés ont été analysés en appliquant la méthode développée par la collaboration *Cochrane*³¹⁰. Le risque de biais de chaque étude a été ainsi défini par critère d'évaluation, les questionnements pris en compte à cet effet étant détaillés au tableau 30. Le niveau de risque de biais d'une étude pour un critère donné a ainsi été qualifié en fonction du plus haut niveau de risque de biais associé à chacun des questionnements pris en compte (tableau 31). Le tableau 29 résume cette analyse et présente le niveau de risque de biais associé par étude à chaque critère évalué dans ce rapport.

Tableau 29. Profil de risques de biais associés aux essais sélectionnés comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser au traitement de référence par crossectomie-stripping.

	EFFICACITE			SECURITE
	Taux d'occlusion persistante <i>critère principal</i>	Evolution postopératoire <i>critère secondaire</i>	Reprise d'activité <i>critère secondaire</i>	Complications
Brittenden <i>et al.</i>			-	
Carradice <i>et al.</i>				
Christenson <i>et al.</i>				
Darwood <i>et al.</i>		-		
Flessenkämper <i>et al.</i>		-	-	
Gauw <i>et al.</i>		-		
Rass <i>et al.</i>		-		
Rasmussen <i>et al.</i> (2007)				
Rasmussen <i>et al.</i> (2011)				
van der Velden <i>et al.</i>		-	-	

Niveau de risque de biais
 faible incertain élevé

³¹⁰ « *Cochrane risk of bias tool* » (8).

Tableau 30. Questionnements pris en compte pour qualifier le niveau de risque de biais de chaque critère d'efficacité/sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par laser évalué dans ce rapport et comparé au traitement de référence par crossectomie-*stripping*.

	Taux d'occlusion persistante	Evolution postopératoire	Reprise d'activité	Complications
Traitements randomisés ?	✓	✓	✓	✓
Randomisation imprévisible ?	✓	✓	✓	✓
Traitements randomisés mis en œuvre ?	✓	✓	✓	✓
Sujets et soignants en insu ?	✗	✓	✓	✓
Occlusion persistante	<i>critère en insu ?</i>	✗	✗	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✓	✗	✗
Evolution clinique postopératoire	<i>critère en insu ?</i>	✗	✓	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✓	✗
Reprise d'activité	<i>critère en insu ?</i>	✗	✓	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✓	✗
Complications	<i>critère en insu ?</i>	✗	✗	✓
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✗	✓
Analyse sélective ?	✓	✗	✗	✓



questionnement pris en compte

questionnement non pris en compte

Tableau 31. Risques de biais associés aux études comparatives sélectionnées comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser au traitement de référence par crossectomie-*stripping*.

	<i>Brittenden et al.</i>	<i>Carradice et al.</i>	<i>Christenson et al.</i>	<i>Darwood et al.</i>	<i>Flessenkämper et al.</i>	<i>Gauw et al.</i>	<i>Rass et al.</i>	<i>Rasmussen et al. (2007)</i>	<i>Rasmussen et al. (2011)</i>	<i>van der Velden et al.</i>
Traitements randomisés ?	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Randomisation imprévisible ?	?	?	✓	?	✓	✓	✓	?	?	✓
Traitements randomisés mis en œuvre ?	?	✓	✓	⚠	?	✓	⚠	✓	✓	⚠
Sujets et soignants en insu ?	?	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠
<i>Occlusion persistante</i>	<i>mesure en insu ?</i>	?	?	?	?	?	?	?	?	?
	<i>données manquantes ?</i>	⚠	?	✓	⚠	✓	?	⚠	⚠	?
<i>Evolution clinique post-opératoire</i>	<i>mesure en insu ?</i>	⚠	⚠	⚠	-	-	-	⚠	⚠	-
	<i>données manquantes ?</i>	?	?	✓	-	-	-	?	?	-
<i>Reprise d'activité</i>	<i>mesure en insu ?</i>	-	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	-
	<i>données manquantes ?</i>	-	?	?	?	-	?	?	?	-
<i>Complications</i>	<i>mesure en insu ?</i>	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠	⚠
	<i>données manquantes ?</i>	⚠	✓	✓	?	?	?	?	?	✓
Analyse sélective ?	✓	?	?	?	?	?	?	⚠	⚠	?

Niveau de risque de biais

Sans objet

faible

incertain

élevé

-

✓

?

⚠

Tableau 32. Evaluation des risques de biais de l'étude de Brittenden *et al.*, 2014.

Sources : publication principale (26) / autre publication (27) / protocole (24, 25, 143).

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	<p>Citation (source) : “A computer-generated randomization system was used and managed by the Centre for Health care Randomised Trials, University of Aberdeen...” (publication principale).</p> <p>Commentaire : les traitements ont été randomisés.</p>	Faible
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	<p>Citation (source) : “Participants underwent randomization with even assignments to all treatment options available at each investigating center and with stratification according to the number of available options (stratum A, eight hospitals offering all three treatment options; and stratum B, three hospitals offering treatment with only foam and surgery). Treatments were assigned with the use of a minimization algorithm that included center, age (< 50 years or ≥ 50 years), sex, reflux of either the great or the small saphenous veins (or both), and the presence or absence of unilateral or bilateral varicose veins” (publication principale).</p> <p>Commentaire : l'allocation des traitements s'est appuyée sur une procédure déterministe (minimisation) ; l'imprévisibilité d'une telle démarche dans un contexte d'essai en ouvert est incertaine, en particulier pour les centres ne proposant que deux traitements.</p>	Incertain
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	<p>Citation (source) : “...it was not feasible for the participants or assessors to be kept unaware of the assigned treatment.” ; “The trial was overseen by a trial steering committee and an independent data and safety monitoring committee. Data analysis was performed by statisticians at the Centre for Healthcare Randomised Trials.” (publication principale).</p> <p>Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert ; un comité indépendant de surveillance et une analyse indépendante des données ont été associés pour limiter l'impact de cette absence d'insu d'essai.</p>	Incertain
Q ₄ Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	<p>Citation (source) : “Blinding with respect to the treatment used was not feasible” ; “ablation rates of the main trunks of the saphenous vein according to duplex ultrasonography at 6 weeks and 6 months, assessed with the use of a standardized technique and reporting tool by independent, accredited vascular technologists (with the exception of one center where scanning was performed by a surgeon who had not performed the treatment)” (publication principale).</p>	Incertain

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
	<p>Commentaire : ce critère, secondaire dans cette étude, a été standardisé et a été évalué par un investigateur indépendant, non placé toutefois en insu du traitement mis en œuvre ; ce critère n'a pas fait l'objet d'hypothèse préalable d'essai.</p>	
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	<p>Citation (source) : "Quality of life assessment: Disease specific... and generic quality of life... will be collected by patient self-completed questionnaires..." ; "As it will not possible for participants to be blinded to their treatment, several steps will be taken to increase our confidence in the trial results based on the primary quality of life outcomes. As much as possible, information provided to participants at recruitment, after randomization and following treatment will be standardized. Nevertheless, we expect variation between participants in terms of their cognitive and emotional representations of their condition, the different treatment and the associated risks ... Whether participants are then randomized to receive their preferred treatment or not will have consequences for their emotional reactions and expectations about their recovery trajectory. These emotional and cognitive processes may influence recovery directly or may influence behaviours that impact on recovery." (protocole)</p> <p>Commentaire : ce critère repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.</p>	<i>Elevé</i>
<i>Reprise d'activité</i>	<p>Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.</p>	-
<i>Complications</i>	<p>Citation (source) : "...and complications (assessed by the surgeon or nurse)" (publication principale).</p> <p>Commentaire : les complications, non définies et sans hypothèses d'essai ont été évaluées sans insu par un opérateur direct des traitements comparés.</p>	<i>Elevé</i>

Q₅ Données manquantes ?

<i>Occlusion persistante</i>	<p>Commentaire : le délai maximal de suivi de cette étude est inférieur au délai minimal requis pour être pris en compte dans l'analyse principale de ce rapport (délai de six mois publié vs un an minimum requis) ; les résultats préliminaires publiés ne pourront donc être utilisés que pour l'une des analyses secondaires du taux de succès immédiat (prise en compte des résultats à six semaines) ; à ce suivi minimal, 27 à 35 % des sujets traités sont manquants ; ces manques ne sont pas justifiés et ne font pas l'objet d'analyse de sensibilité ; leur prise en compte <i>a posteriori</i> pourrait modifier le sens et la significativité de la comparaison publiée.</p>	<i>Elevé</i>
------------------------------	---	--------------

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les évaluations à six mois de SF-36 et de VCSS sont associées à plus de 13 à 26 % de données manquantes selon le groupe de traitement considéré ; aucune analyse de sensibilité ne prend en compte l'impact de ces données manquantes ; leur impact ne peut pas être estimé a posteriori.	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : les taux de données manquantes varient d'un critère à l'autre et concernent au maximum 14 % des sujets traités par laser et 20 % de ceux traités par crossectomie-stripping ; de tels taux peuvent modifier le sens et la signification des comparaisons publiées, en particulier pour les événements indésirables rares mais potentiellement graves.	<i>Elevé</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?	Commentaire : un protocole a été publié avant inclusion ; tous les résultats ainsi prévus ont été publiés conformément à la hiérarchie envisagée.	<i>Faible</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	<p>Citation (source) : “The proportion of treated participants who received their assigned treatments was 97 % in the laser group... and 87 % in the surgery group” ; “An intention-to-treat analysis was performed for the prespecified comparisons of...treatment with laser versus surgery” ; 5 sujets du groupe chirurgie (1,7 %) et 2 du groupe laser (0,9 %) ont été exclus après randomization. (publication principale).</p> <p>Commentaire : les écarts au protocole par changement de traitement après randomisation (« cross-over ») ont été acceptés ; ces écarts sont survenus plus fréquemment et dans une proportion non négligeable dans le groupe chirurgie (13 % vs 3 %, laser) ; une analyse en intention de traiter a été mise en œuvre ; les exclusions après randomisation surviennent en proportions limitées.</p>	<i>Incertain</i>

Tableau 33. Evaluation des risques de biais de l'étude de Carradice *et al.*

Sources : publication principale (30) / autres publications (29, 31) / protocole (28)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	<p>Citation (source) : “ ... patients were randomized equally into two groups by means of sealed, opaque envelopes...” (publication principale).</p> <p>Commentaire : les traitements ont été randomisés.</p>	<i>Faible</i>
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	<p>Citation (source) : “ Patients selected their own envelope in the clinic under the supervision of a research nurse.” (publication principale).</p> <p>Commentaire : les enveloppes utilisées n'ont pas fait l'objet d'une numérotation consécutive ; tenant compte toutefois de la mise en place d'une surveillance paramédicale, le risque de prévisibilité de la randomisation a été jugé incertain.</p>	<i>Incertain</i>
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	<p>Citation (source) : “ This non-blinded randomized controlled trial...” ; “...neither the patients nor the assessors could be blinded to the technique used.” (publication principale)</p> <p>Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert sans comité de surveillance indépendant.</p>	<i>Elevé</i>
Q ₄ Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	<p>Citation (source) : “...neither the patients nor the assessors could be blinded to the technique used.” ; “assessment were done by an experienced investigator” (publication principale).</p> <p>Commentaire : ce critère a été initialement standardisé ; il a été évalué sans insu et n'a pas fait l'objet d'hypothèse initiale d'étude ; l'indépendance de l'observateur impliqué par ce critère n'est pas clarifiée.</p>	<i>Incertain</i>
Evolution clinique postopératoire	<p>Citation (source) : “All QoL instruments were completed independently by the patients themselves” (publication principale).</p> <p>Commentaire : ce critère repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.</p>	<i>Elevé</i>
Reprise d'activité	<p>Commentaire : ce critère a été évalué à partir des déclarations du patient, non placé en insu du traitement reçu ; ce critère n'a pas fait l'objet d'hypothèses d'étude.</p>	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Complications	<p>Citation (source) : "Postprocedure pain scores were recorded in a patient diary daily...using an unmarked 10-cm visual analogue scale,... alongside the requirement for supplementary analgesia..." (publication principale).</p> <p>Commentaire : une partie des complications semblent avoir été évaluées à partir des déclarations du patient, non placé en insu du traitement reçu ; la méthode de consignation des complications n'est pas décrite (seuil, opérateur) ; aucune hypothèse d'essai n'est publiée ; l'essai a été conduit en ouvert.</p>	Elevé

Q₅ Données manquantes ?

Occlusion persistante	<p>Commentaire : le délai maximal de suivi échographique de cette étude est inférieur au délai minimal requis pour être pris en compte dans l'analyse principale de ce rapport (délai de six semaines publié vs un an minimum requis) ; les résultats préliminaires publiés ne pourront donc être utilisés que pour l'analyse secondaire du taux de succès immédiat (prise en compte des résultats à six semaines) ; à ce suivi minimal, les données manquantes représentent moins de 5 % des sujets traités ; ces données manquantes ne sont pas justifiées ; leur prise en compte <i>a posteriori</i> ne peut pas modifier le sens des observations publiées mais peut par contre faire disparaître la significativité de la comparaison exploratoire publiée.</p>	Incertain
Evolution clinique postopératoire	<p>Commentaire : les évaluations de SF-36 et de VCSS sont associées à plus de 11 à 18 % de données manquantes selon le groupe de traitement considéré ; aucune analyse de sensibilité ne prend en compte l'impact de ces données manquantes ; leur impact ne peut pas être estimé <i>a posteriori</i>.</p>	Incertain
Reprise d'activité	<p>Commentaire : les proportions de données manquantes associées aux estimations de délai de reprise d'activité n'ont pas été décrites.</p>	Incertain
Complications	<p>Commentaire : seules les complications postopératoires sont décrites ; les données manquantes varient de 1,4 à 2,9 % ; ces taux limités ne semblent pas pouvoir modifier le sens des conclusions des auteurs.</p>	Faible
Q ₆ Résultats sélectifs ?	<p>Commentaire : les résultats publiés respectent la hiérarchie annoncée dans le protocole ; celui-ci n'a toutefois été enregistré qu'en septembre 2008, soit plus de quatre ans après le début des inclusions ; il n'est alors pas possible de certifier que le choix et la hiérarchie des critères publiés aient été déterminés en insu des résultats associés aux sujets déjà inclus.</p>	Incertain

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	Citation (source) : 3 sujets du groupe chirurgie (2,1 %) et 1 sujet du groupe laser (0,7 %) n'ont pas reçu le traitement randomisé (<i>publication principale</i>). Commentaire : les exclusions après randomisation surviennent en proportions superposables et limitées.	Faible

Tableau 34. Evaluation des risques de biais de l'étude de Christenson *et al.*, 2010.*Source : publication principale (32)*

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	<p>Citation (source) : "This was as prospective randomized clinical trial with two treatments arms of 100 limbs each." (publication principale).</p> <p>Commentaire : les traitements ont été randomisés.</p>	Faible
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	<p>Citation (source) : "...randomization was performed using a computerized randomization tool." (publication principale).</p> <p>Commentaire : l'allocation informatique est imprévisible.</p>	Faible
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	<p>Commentaire : les auteurs ne décrivent aucune mesure ayant permis de placer les sujets et les soignants en insu des traitements mis en œuvre ; il n'est pas fait état d'un comité de surveillance indépendant.</p>	Elevé
Q₄ Critères évalués en insu ?		
Observations générales	<p>Citation (source) : "All preoperative and postoperative clinical evaluations, postoperative interviews, and clinical examinations were done by the same surgeon (J.T.C.)" (publication principale).</p>	
Occlusion persistante	<p>Citation (source) : "An independent angiologist (S.G.) performed the preoperative and postoperative DUS scanning with the patient standing, following a standardized protocol..." ; "The primary end points was closed or absent GSV with reflux..." (publication principale)</p> <p>Commentaire : ce critère a été standardisé et évalué par un investigateur indépendant, non en insu du traitement réalisé.</p>	Incertain
Evolution clinique postopératoire	<p>Commentaire : ce critère repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.</p>	Elevé
Reprise d'activité	<p>Citation (source) : "During the first 12 days postoperatively, the patients were asked to indicate...the exact date of return to normal activity..." (publication principale)</p> <p>Commentaire : ce critère a été évalué à partir des déclarations des patients, non placés en insu du traitement reçu et sans préciser ce qui correspond à une « activité normale » ; ce critère n'a pas fait l'objet d'hypothèses d'étude.</p>	Elevé
Complications	<p>Citation (source) : "During the first 12 days postoperatively, the patients were asked to indicate the maximum area of hematomas or bruising,..., to indicate pain using a visual analog scale from 0 to 10, and to record intake of analgesics." (publication principale).</p>	Elevé

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
	Commentaire : ce critère a été évalué à partir des déclarations des patients, non placés en insu du traitement reçu ; le seuil et la méthode de consignation de toutes les complications rapportées ne sont pas décrits.	
Q₅ Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : les données manquantes à deux ans impliquent moins de 5 % des effectifs randomisés dans chaque groupe ; leur prise en compte <i>a posteriori</i> dans une analyse de sensibilité ne modifie pas les conclusions des auteurs.	<i>Faible</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les évaluations de SF-36 et de VCSS sont associées à 1-4 % de données manquantes selon le groupe de traitement considéré ; il semble peu probable que cette amplitude limitée de données manquantes puisse modifier les conclusions des auteurs.	<i>Faible</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à ce critère n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : la survenue de complications n'est renseigné qu'à un suivi de 12 jours ; à ce délai, les auteurs ne mentionnent aucune donnée manquante.	<i>Faible</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font mention d'aucun protocole ; les résultats habituellement publiés sont rapportés par cette étude selon une hiérarchie de critères dont on ne peut toutefois pas certifier qu'elle ait été choisie avant analyse.	<i>Incertain</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : quatre sujets du groupe laser (3,8 %) ont été exclu de certaines analyses en raison d'un échec technique initial ; les auteurs présentent toutefois une analyse en intention de traiter, devant alors être prise comme résultat principal ; tous les sujets randomisés dans le groupe chirurgie ont été traités.	<i>Faible</i>

Tableau 35. Evaluation des risques de biais de l'étude de Darwood *et al.*, 2008*Sources : publication principale (34) / protocole (33)*

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₁ Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés après vérification de l'éligibilité d'une série de patients consécutifs.	<i>Faible</i>
Q₂ Randomisation imprévisible ?	Commentaire : la randomisation a été effectuée par enveloppe opaque, sans mention de numérotation, ni contrôle indépendant de cette procédure ; la randomisation a été stratifiée sur l'opérateur sans autre précision fournie ; le protocole, enregistré deux ans après la fin des inclusions, ne fournit aucune autre précision.	<i>Incertain</i>
Q₃ Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "...it was not possible to blind either the patients or observers to the treatment method. It is therefore possible that patient and doctor expectations may have influenced some of the outcome measures. Similarly, follow-up assessment could have been undertaken by an independent observer..." (publication principale). Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert sans évaluation indépendante des critères de jugement ni comité indépendant de surveillance.	<i>Elevé</i>
Q₄ Critères évalués en insu ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Citation (source) : "Duplex ultrasonography was generally performed by a research fellow who had not usually performed the EVLA or surgery. Resources did not allow assessment by an independent ultrasonographer" (publication principale). Commentaire : ce critère a été standardisé et évalué sans insu, par un investigateur non systématiquement indépendant.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
<i>Reprise d'activité</i>	Citation (source) : "The decision to return to work may have been influenced by patients' expectations, whereas surgical patients may have reduced their activity after operation to avoid pain" (publication principale). Commentaire : ce critère déclaratif n'est pas standardisé, est évalué sans insu et ne fait l'objet d'aucune hypothèse initiale des auteurs.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Complications	<p>Citation (source) : "a prospective log of complications was completed at 1 and 6 weeks" (publication principale).</p> <p>Commentaire : ces critères, en partie subjectifs, ont été évalués sans insu ; les auteurs ne font état d'aucune hypothèse d'essai ; la méthode et le seuil de recueil des événements indésirables ne sont également pas définis.</p>	Elevé

Q₅ Données manquantes ?

Occlusion persistante	<p>Commentaire : les données manquantes à un an surviennent en proportions majeures et déséquilibrées (39 % vs 65 % des « jambes » traitées, laser vs chirurgie) ; ces manques ne sont pas justifiés ; ils semblent pour l'essentiel imputables à des perdus de vue ; les auteurs n'en proposent aucune analyse de sensibilité ; une analyse exploratoire réalisée <i>a posteriori</i> et dans l'hypothèse du pire pour l'un ou l'autre des traitements comparés peut modifier les conclusions des auteurs.</p>	Elevé
Evolution clinique postopératoire	<p>Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.</p>	-
Reprise d'activité	<p>Commentaire : environ 13 % des sujets n'ont pas été pris en compte dans les estimations de reprise d'activité physique et professionnelle ; les auteurs ne conduisent aucune analyse de sensibilité ; l'impact de ces données manquantes ne peut pas être apprécié.</p>	Incertain
Complications	<p>Commentaire : les données manquantes surviennent de façon déséquilibrée entre groupes (11 vs 6 %, laser vs chirurgie) ; la prise en compte exploratoire et <i>a posteriori</i> de ces données manquantes pourrait modifier les résultats rapportés.</p>	Incertain

Q₆ Résultats sélectifs ?

Commentaire : le protocole d'essai a été enregistré deux ans après l'arrêt des inclusions, ce qui ne permet pas de certifier l'absence de sélectivité d'analyse ; les résultats publiés sont nombreux et la hiérarchisation présentée est habituelle.

Incertain

Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?

Commentaire : les traitements randomisés non mis en œuvre (exclusions immédiatement après randomisation) ont été fréquents et surviennent de façon déséquilibrée entre groupes (13 vs 24 %, laser vs chirurgie), ces exclusions étant justifiées par une insatisfaction des sujets au regard du traitement randomisé ; aucun changement significatif d'intervention après randomisation n'est au-delà rapporté (un sujet du groupe chirurgie traité par laser, suivi ensuite dans le groupe laser).

Elevé

Tableau 36. Evaluation des risques de biais de l'étude de Flessenkämper *et al.*, 2014

Sources : publication principale (36) / publication intermédiaire (35, 37)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	Commentaire : la randomisation a été simple, équilibrée et centralisée ; elle a impliqué un tirage au sort sans remise réalisée par une personne indépendante.	<i>Faible</i>
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "In this open, multicentre, randomized controlled trial..." ; "Clinical data were recorded by treating physicians. Operative and technical data were collected on the day of surgery" ; "Because of the scars, blinding for the follow-up was not possible" (publication intermédiaire). Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert, sans comité de surveillance indépendant.	<i>Elevé</i>
Q₄ Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	Citation (source) : "All patients were examined by an experienced phlebologist prior to intervention and at the follow-up visits for complications, occlusion, flow and reflux in the treated vein segments" (publication intermédiaire). Commentaire : ce critère échographique a été standardisé et a été évalué par un investigateur indépendant mais non en insu du traitement réalisé ; les auteurs font état d'hypothèses pour ce critère pris comme critère principal d'essai.	<i>Incertain</i>
Evolution clinique postopératoire	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
Reprise d'activité	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
Complications	Citation (source) : "ecchymosis was evaluated by visual description as mild or extensive renouncing scaling as this depends too much on subjective influences" ; "oedema was defined as mild or severe according to clinical aspect as no objective score exists" (publication intermédiaire). Commentaire : ces critères ont été évalués sans insu ; les auteurs ne font état d'aucune hypothèse d'essai pour ce critère ; la méthode et le seuil de recueil des événements indésirables sont pour partie définis, la difficulté de standardisation et la subjectivité de leur mesure étant directement soulignées par les auteurs.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₅ Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : à partir de deux ans de suivi, les données manquantes excèdent 20 % dans chaque groupe et ne sont pas justifiées ; elles impliquent plus de 70 % des sujets randomisés à six ans de suivi ; les auteurs ne proposent aucune analyse de sensibilité pour tenir compte de ces manques ; les analyses exploratoires pouvant être réalisées <i>a posteriori</i> peuvent modifier les conclusions des auteurs.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : environ 2-5 % et 8-11 % des données étaient manquantes lors des évaluations menées dans les deux premiers mois ; le sens de la plupart des comparaisons réalisées à deux mois pourraient être modifiées par la prise en compte de ces données manquantes.	<i>Incertain</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font mention d'aucun protocole ; les résultats habituellement publiés sont rapportés par cette étude selon une hiérarchie de critères dont on ne peut toutefois pas certifier qu'elle ait été choisie avant analyse.	<i>Incertain</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	<p>Citation (source) : “<i>The randomisation process used in the current study was successful, even though there were slightly more patients in the HL/ST group. ... After the exclusion of invalid data – which was responsible for the different numbers of participants in the ...groups...</i>” (<i>publication principale</i>)</p> <p>Commentaire : des traitements randomisés ont été <i>a priori</i> exclus sans justification, conduisant à un déséquilibre limité mais non négligeable des effectifs inclus dans chaque groupe (environ 11 % de l'effectif analysé du groupe chirurgie) ; les résultats rapportés dans le diagramme de flux des patients ne retranscrivent pas cette démarche.</p>	<i>Incertain</i>

Tableau 37. Evaluation des risques de biais de l'étude de Gauw *et al.*, 2015.

Sources : publication principale (39) / publication intermédiaire (38)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₁ Traitements randomisés ?	<p>Citation (source) : "This study was designed as a controlled, single-center, prospective, randomized, nonblinded trial ..." (publication principale).</p> <p>Commentaire : les traitements ont été randomisés.</p>	<i>Faible</i>
Q₂ Randomisation imprévisible ?	<p>Citation (source) : "...computer randomization (1:1) was performed to assign participants to either SFL/S or the EVLA procedure" ; "Patients with bilateral GSV incompetence were randomized only once" (publication principale).</p> <p>Commentaire : la randomisation informatique rend l'allocation des traitements imprévisible.</p>	<i>Faible</i>
Q₃ Sujets et soignants en insu ?	<p>Citation (source) : "This study was designed as a ... nonblinded trial" ; "Neither the patient, nor the doctors could be blinded for the treatment." (publication intermédiaire).</p> <p>Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert, sans comité de surveillance indépendant.</p>	<i>Elevé</i>
Q₄ Critères évalués en insu ?		
<i>Occlusion persistante</i>	<p>Citation (source) : "During the follow-up visits, a phlebologist performed a physical examination and DUS" (publication principale).</p> <p>Commentaire : ce critère a été standardisé et évalué par un investigateur non en insu du traitement réalisé et dont l'indépendance n'est pas clarifiée ; les auteurs font état d'hypothèses pour ce critère principal d'essai.</p>	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : ce critère a été évalué, semble-t-il, à partir des déclarations des patients, non placés en insu du traitement reçu et sans préciser ce qui correspond à une « activité normale » ; ce critère n'a pas fait l'objet d'hypothèses d'étude.	<i>Elevé</i>
<i>Complications</i>	<p>Citation (source) : "Secondary outcome measures included ... postoperative pain and complications." ; "Pain score was measured using a visual analogue scale..." ; "Neither the patients, nor the doctors could be blinded for treatment. Therefore, patients' expectations might have influenced the outcome measures regarding post-treatment pain..." (publication intermédiaire)</p> <p>Commentaire : les auteurs de cet essai conduit en ouvert soulignent directement les risques associés à une appréciation</p>	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
	subjective de la douleur par des patients non placés en insu du traitement reçu ; les autres complications ont été relevées sans insu et sans préciser le seuil et la méthode de consignation utilisée.	
Q₅ Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	<p>Citation (source) : "After 5 years, nine patients were lost to follow-up (eight in SFL/S patients and one EVLA patient). The reasons for the higher lost to follow-up rate in the SFL/S group included emigration (n=1), pregnancy (n=1), false inclusion (n=1), inability to visit the hospital (n=2), and unknown reasons (n=3). The patient lost to follow-up in the EVLA group emigrated" (publication principale).</p> <p>Commentaire : les données manquantes sont dénombrées et justifiées ; elles surviennent en proportions limitées (2-12 %) ; elles sont plus fréquemment rencontrées dans le groupe chirurgie mais font l'objet pour l'essentiel de justifications indépendantes du succès thérapeutique ; les auteurs n'ont pas conduit d'analyse de sensibilité tenant compte des données manquantes ; leur prise en compte <i>a posteriori</i> selon l'hypothèse du pire n'inverse pas le sens des observations publiées.</p>	<i>Faible</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à ce critère n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées aux complications n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?	<p>Citation (source) : « The study protocol was approved by the regional ethics committee » (publication intermédiaire).</p> <p>Commentaire : Il est fait état d'un protocole qui n'a pas pu être consulté, faute de publication ; les résultats habituellement publiés sont rapportés par cette étude selon une hiérarchie de critères dont on ne peut toutefois pas certifier qu'elle ait été choisie avant analyse.</p>	<i>Incertain</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : tous les sujets randomisés sont présentés comme ayant reçu leur traitement.	<i>Faible</i>

Tableau 38. Evaluation des risques de biais de l'étude de Rasmussen *et al.*, 2007

Sources : publication principale (46) / publications intermédiaires (44, 45) / protocole (43) / Auteurs contactés par une méta-analyse antérieure (13)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₁ Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés auprès de patients consécutifs.	<i>Faible</i>
Q₂ Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : « A block of 10 envelopes would ensure that a sufficient number of each treatments were available, i.e., 5 of each all the time. This is like tossing a coin but easier to document. The envelopes were kept in a basket, but the basket was filled by a research nurse when the patients were not present. All envelopes were alike. There was no chance of bias » (réponse des auteurs à la Cochrane). Commentaire : les précisions fournies ne garantissent pas l'imprévisibilité de l'allocation des traitements ; le protocole, publié en cours d'inclusion, ne fournit aucune précision complémentaire.	<i>Incertain</i>
Q₃ Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "One shortcoming of the present study is the fact, that for practical reasons, the treatment and follow-up examinations were not blinded." ; "Ideally, studies such as the present should be blinded as much as possible, and it is technically possible to blind the observer at follow-up, but not the patient" (publication intermédiaire). Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert, sans comité de surveillance indépendant.	<i>Elevé</i>
Q₄ Critères évalués en insu ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Citation (source) : "At all follow-up visits, the patients were examined clinically and with a duplex by the surgeon" (publication principale). Commentaire : ce critère a été standardisé et a fait l'objet d'hypothèses utilisées pour calculer le nombre de sujets nécessaires ; il a toutefois été évalué sans insu par l'opérateur des traitements comparés.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : cette évaluation, pour partie subjective, a été réalisée sans insu.	<i>Elevé</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Citation (source) : "The patients were asked to indicate the exact date of returning to work and normal activity" (publication principale). Commentaire : ce critère, déclaratif, repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<i>Complications</i>	Commentaire : les complications à court terme ont été colligées sans insu ; les seuils et méthode de consignation ne sont pas définis ; aucune hypothèse d'essai n'a été formulée.	<i>Elevé</i>
Q₅ Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : 30 à 35 % des données sont manquantes à cinq ans ; ces manques ne sont pas justifiés et ne font pas l'objet d'analyses de sensibilité ; leur prise en compte <i>a posteriori</i> modifie le sens et la significativité de la comparaison publiée.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les évaluations de SF-36 et de VCSS sont associées à plus de 30 à 35 % de données manquantes selon le groupe de traitement considéré ; aucune analyse de sensibilité ne prend en compte l'impact de ces données manquantes ; leur impact ne peut pas être estimé <i>a posteriori</i> .	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à ce critère n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les données manquantes concernent à un mois 3 et 6 % des effectifs des groupes CS et LEV ; les complications relevées dans cette étude étant rares, ces taux limités de données manquantes pourraient pour partie modifier le sens des observations rapportées par les auteurs.	<i>Incertain</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?	<p>Citation (source) : "Primary outcome measures. Closure or removal of vein" (protocole) / "the primary ultrasound end point was a closed or absent GSV" (publications intermédiaires) / "The primary end point was open refluxing GSV" (publication principale)</p> <p>Commentaire : le protocole d'essai a été enregistré en début d'inclusion ; ce protocole, le calcul <i>a priori</i> du nombre de sujets nécessaires et les deux premières publications érigent le taux d'occlusion complète (« succès technique ») en critère principal ; la publication ultime réalisée après cinq ans de suivi change ce critère pour privilégier et ne présenter que le taux de « succès thérapeutique » qui considère comme échec la réapparition d'un reflux sur plus de 5 cm.</p>	<i>Elevé</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : Les sujets randomisés sont présentés comme ayant été traités, sans écart au protocole.	<i>Faible</i>

Tableau 39. Evaluation des risques de biais de l'étude de Rasmussen *et al.*, 2011

Sources : publication principale (49) / publication intermédiaire (48) / protocole (47).

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés auprès de patients consécutifs.	<i>Faible</i>
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "Consecutive patients... were randomized in the two sites in blocks of 12 sealed envelopes..." (publication intermédiaire). Commentaire : les précisions fournies ne garantissent pas l'imprévisibilité de l'allocation des traitements (numérotation des enveloppes non mentionnée) ; le protocole, publié après l'inclusion, ne fournit aucune précision.	<i>Incertain</i>
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "One shortcoming of the present study is that for practical reasons, the treatment and follow-up examinations were not blinded" (publication intermédiaire). Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert, sans comité de surveillance indépendant.	<i>Elevé</i>
Q₄ Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	Citation (source) : "At subsequent visits, the patients were examined clinically and with duplex imaging by the surgeon" (publication principale). Commentaire : ce critère a été standardisé et a fait l'objet d'hypothèses utilisées pour calculer le nombre de sujets nécessaires ; il a toutefois été évalué sans insu et par l'opérateur des traitements comparés.	<i>Incertain</i>
Evolution clinique postopératoire	Commentaire : ce critère repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.	<i>Elevé</i>
Reprise d'activité	Citation (source) : "Patients...were asked to indicate the exact date of return to work and normal activity" (publication intermédiaire). Commentaire : ce critère, déclaratif, repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.	<i>Elevé</i>
Complications	Commentaire : les complications à court terme ont été colligées sans insu ; les seuils et méthode de consignation ne sont pas définis ; aucune hypothèse d'essai n'a été formulée.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₅ Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : 30 à 35 % des données sont manquantes à trois ans (analyse intermédiaire publiée, dans l'attente d'une publication des résultats à cinq ans) ; ces manques ne sont pas justifiés et ne font pas l'objet d'analyses de sensibilité ; leur prise en compte <i>a posteriori</i> modifie le sens et la signification de la comparaison publiée.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les évaluations ultimes de SF-36 et de VCSS sont associées à plus de 31 % de données manquantes quel que soit le groupe de traitement considéré ; aucune analyse de sensibilité ne prend en compte l'impact de ces données manquantes ; leur impact ne peut pas être estimé <i>a posteriori</i> .	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à ce critère n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à ce critère n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?	<p>Citation (source) : « <i>Primary outcome. Recurrent varicose veins after surgery (REVAS)...</i> » (protocole) / « <i>The primary endpoint for the study was GSV closure...</i> » (publication intermédiaire) / « <i>The primary endpoint, closed or absent GSV,...</i> » (publication principale)</p> <p>Commentaire : le protocole d'essai et les publications n'évoquent pas le même critère principal d'étude ; le calcul <i>a priori</i> du nombre de sujets nécessaires et les publications réalisées érigent en effet le taux d'occlusion complète en critère principal (« <i>technical success</i> ») ; malgré cette précision, la publication ultime réalisée après trois ans de suivi ne mentionne pas de résultats correspondant à ce critère principal, rapportant à la place le taux de segments saphènes traités associés à un reflux s'étendant sur plus de 10 cm.</p>	<i>Elevé</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : un unique sujet du groupe chirurgie a été écarté après randomisation en raison de « vertiges » (0,8 %).	<i>Faible</i>

Tableau 40. Evaluation des risques de biais de l'étude de Rass *et al.*, 2015.

Sources : publication principale (42) / publication intermédiaire (41) / protocole (40)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés après vérification de l'éligibilité d'une série de patients consécutifs.	<i>Faible</i>
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	Commentaire : une randomisation équilibrée, centralisée et stratifiée sur le centre d'inclusion a été mise en œuvre (taille des blocs : 10).	<i>Faible</i>
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "... it would have been unethical to have completely blinded the procedure to the patient by performing some sort of sham operation..." (publication principale). Commentaire : les sujets et les soignants n'ont pas été placés en insu des traitements mis en œuvre ; les différentes courbes de <i>Kaplan-Meier</i> publiées montrent l'enregistrement d'événements survenant dans les deux groupes entre les visites de deux et cinq ans, impliquant donc un suivi non standardisé entre ces deux contrôles éloignés prévus au protocole ; il n'est pas fait état d'un comité de surveillance indépendant.	<i>Elevé</i>
Q₄ Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	Citation (source) : "The examinations were performed by the same physicians treating the patients" (publication intermédiaire). Commentaire : ce critère échographique a été standardisé et a fait l'objet d'hypothèse initiale d'essai ; ce critère a été évalué sans insu par un investigateur non indépendant des traitements mis en œuvre.	<i>Incertain</i>
Evolution clinique postopératoire	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
Reprise d'activité	Citation (source) : "...the patients were asked to indicate how long the recovery took until they could resume basic physical activities... and capacity to work." (publication intermédiaire). Commentaire : ce critère subjectif et déclaratif n'est pas standardisé, est évalué sans insu et ne fait l'objet d'aucune hypothèse initiale des auteurs.	<i>Elevé</i>
Complications	Commentaire : les complications à court terme ont été colligées sans insu et sans hypothèse d'essai ; la méthode et le seuil de recueil des événements indésirables ne sont pas définis.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₅ Données manquantes ?		
Observations générales	<p>Citation (source) : "there were 5 patients from the EVLA group (3%) and 11 from the HLS group (7%) with no follow up at all" (publication principale).</p> <p>Commentaire : une proportion non négligeable de sujets n'a fait l'objet d'aucun suivi, ce manque n'étant pas justifié ; au-delà, les analyses réalisées ont toutes été conduites en <i>per protocole</i> sans aucune analyse de sensibilité visant à évaluer l'impact potentiel des données manquantes.</p>	
<i>Occlusion persistante</i>	<p>Commentaire : les données manquantes à deux ans (délai prévu au protocole) surviennent dans des proportions limitées et conformes aux prévisions des auteurs (6-11 %) ; ces données manquantes ne sont pas explicitement justifiées et les auteurs n'en tiennent pas compte dans des analyses de sensibilité ; celles-ci réalisées <i>a posteriori</i> ne modifient pas le sens des observations (échecs plus fréquents dans le groupe laser) mais pourraient en modifier la significativité ; à cinq ans (suivi publié supérieur à celui prévu au protocole), les données manquantes sont plus fréquentes (18-20 %) et pourraient modifier les conclusions des auteurs.</p>	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	<p>Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.</p>	-
<i>Reprise d'activité</i>	<p>Commentaire : les taux de données manquantes associées aux évaluations de ce critère ne sont pas précisés.</p>	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	<p>Commentaire : les auteurs ne font pas état de données manquantes.</p>	<i>Faible</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?	<p>Commentaire : le protocole d'essai a été enregistré quatre ans après l'arrêt des inclusions, ce qui ne permet pas de certifier l'absence de sélectivité d'analyse ; les critères évalués sont nombreux et habituels ; le critère principal choisi n'est pas habituel, rendant la hiérarchisation de cette étude unique (récidive clinique).</p>	<i>Incertain</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?	<p>Commentaire : les traitements randomisés non mis en œuvre ont été fréquents et sont déséquilibrés entre groupes (8 vs 20 %, laser vs chirurgie) ; ces écarts au protocole sont justifiés par l'insatisfaction des sujets avec le traitement randomisé ; seule une analyse <i>per protocole</i> a été mise en œuvre.</p>	<i>Elevé</i>

Tableau 41. Evaluation des risques de biais de l'étude de van der Velden *et al.*, 2015.

Sources : publication principale (52) / publication intermédiaire (51) / protocole (50)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés après vérification de l'éligibilité d'une série de patients consécutifs.	<i>Faible</i>
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "Treatments were assigned using blocks with a size of six by an independent research nurse at Erasmus MC" (publication principale) / "...eligible patients were randomized using a computerized list by an independent research nurse" (publication intermédiaire). Commentaire : supposant que la taille des blocs de randomisation n'ait été révélée que pour la publication et objectivant que l'allocation informatique utilisée par cette étude a été contrôlée par un investigateur dédié et indépendant, le risque de prévisibilité de la randomisation a été jugé faible.	<i>Faible</i>
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "...blinding of physicians, patients and outcome assessors was not possible owing to the nature of the interventions" (publication principale). Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert, sans comité de surveillance indépendant.	<i>Elevé</i>
Q ₄ Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	Citation (source) : "Follow-up duplex ultrasonography was performed by vascular technologists supervised by experienced vascular surgeons, or by dermatology trainees supervised by experienced dermatologists" (publication principale). Commentaire : ce critère échographique a été standardisé et a été évalué par un investigateur non en insu du traitement réalisé et dont l'indépendance n'est pas clarifiée ; les auteurs font état d'hypothèse pour ce critère pris comme critère principal d'essai.	<i>Incertain</i>
Evolution clinique postopératoire	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
Reprise d'activité	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
Complications	Commentaire : les complications ont été évaluées sans insu, sans hypothèse d'essai et sans indépendance.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₅ Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : les auteurs font état dans les deux groupes de moins de 10 % de données manquantes à un an (résultat principal) ; à cinq ans, ils mentionnent la survenue de données manquantes dans des proportions plus importantes (9 % vs 19 %, chirurgie vs laser) ; aucune analyse de sensibilité n'est présentée ; la prise en compte <i>a posteriori</i> de ces données manquantes pourrait modifier le sens des conclusions des auteurs, sans toutefois induire de différence significative.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : cette étude n'a utilisé ni le SF-36, ni le VCSS.	-
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : les auteurs ne font pas état de données manquantes pour ce critère.	<i>Faible</i>
Q₆ Résultats sélectifs ?		
	Commentaire : le protocole, déposé en cours d'inclusion et les publications réalisées font état du même critère principal ; les critères secondaires publiés excèdent ceux présentés dans le protocole et diffèrent pour partie entre publications.	<i>Incertain</i>
Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?		
	Commentaire : cet essai fait état de nombreux écarts au protocole, survenant de façon déséquilibrée et en proportion majeure dans le groupe chirurgie (15/80 vs 4/80 écarts, chirurgie vs laser) ; malgré le recours invoqué à une analyse en intention de traiter, 11 jambes sur 80 ont été définitivement écartées du groupe chirurgie (14 %) contre deux dans le groupe laser (2,5 %) ; une majorité de ces exclusions seraient liés à des erreurs d'inclusion, alors que la méthode décrite par les auteurs prévoit une randomisation après vérification des critères d'inclusion et obtention du consentement écrit des sujets concernés ; au final, cette proportion élevée d'exclusions expose les résultats de cette étude à un risque élevé de biais par sélection initiale inexplicitée des sujets randomisés.	<i>Elevé</i>

Annexe 6. Définition du critère échographique de succès utilisée dans les essais comparatifs analysés

Tableau 42. Définitions du taux d'occlusion persistante de grande veine saphène (« GSV ») utilisées par les essais randomisés comparant le laser (« EVLA » ou « EVLT ») à l'exérèse chirurgicale par crossectomie-stripping (« HL/S » ou « SFL/S » ou « CS »).

ETUDE	DÉFINITION DU CRITÈRE ÉCHOGRAPHIQUE
Brittenden <i>et al.</i> (CLASS)	<i>“Complete success was defined as complete occlusion at the treated vein, partial success as a patent segment of treated vein with or without reflux, and failure as more than one patent segment.”</i>
Carradice <i>et al.</i> (HELP-1)	<i>“Initial technical success was defined as successful anatomical completion of the planned procedure. In the surgery group this included disconnection of all groin tributaries from the SFJ, flush ligation of the GSV, and absence of the GSV in the thigh. In the EVLA group, this required the treated segment of GSV to be occluded and non-compressible, with absent flow. Visible flow within minor groin tributaries was not regarded as initial technical failure in this group, as occlusion of such veins was not treatment aim.”</i>
Christenson <i>et al.</i>	<i>“Technical success was defined as absent GSV in the HL/S group and closer GSV without any flow in the EVLT group.”</i>
Darwood <i>et al.</i>	<i>“The principal outcome measures were abolition of reflux in the treated segment of GSV...”</i> <i>“Abolition of ... GSV reflux (including tributary reflux) was confirmed by absence of retrograde flow on both colour flow sonography and the Doppler spectral trace...following a calf squeeze. GSV occlusion was defined as absent flow in a non-compressible vein”.</i>
Flessenkämper <i>et al.</i>	<i>“IR [inguinal reflux] was defined as any reflux more than 0.5 seconds from the saphenofemoral junction into the GSV”.</i>
Gauw <i>et al.</i>	<i>“The main outcome measurement is the percentage of recurrence of reflux at the saphenofemoral junction (SFJ) observed after a post-treatment follow-up of 10 years”</i> <i>“After SFL/S, a varicose vein recurrence, observed on DUS, was defined as a new refluxing vein in the GSV area with a diameter of 3 mm or greater, originating from the groin and connected through neovascularization with the residual stump of the GSV or the femoral vein, and with a reflux of less than 0.5 seconds.”</i> <i>“After EVLA, a recurrence detected on DUS was defined as the ability to compress the GSV as the ability to compress the GSV (≥ 10 cm length), or as a reflux of less than 0.5 seconds in a tributary vein originating from the groin and connected with the residual stump of the GSV or femoral vein”.</i>

ETUDE	DÉFINITION DU CRITÈRE ÉCHOGRAPHIQUE
Rass et al. (RELACS)	<i>“Duplex recurrence has been defined as a reappearance of reflux at the SFJ at more than 0,5 seconds, detected in vessels at least 2.0 mm in diameter connected with the common femoral vein. In the case of EVLT, reflux also had to be pursuable over a distance of at least 2 cm distally from the SFJ”</i>
Rasmussen et al. (2007)	<i>“Criteria for technical success were closed GSV with lack of flow in the EVL group and absent GSV in the HL/S group. Recanalized GSV or treatment failure was defined as an open part of the treated vein segment > 5 cm in length.”</i>
Rasmussen et al. (2011)	<p><i>“Criteria for technical success were closed or absent GSV with lack of flow. A recanalized GSV or treatment failure was defined as an open part of the treated vein segment more than 10 cm in length.”</i></p> <p><i>“Failure was defined as a patent great saphenous vein (GSV) with reflux, or GSV not stripped successfully.”</i></p>
van der Velden et al (MAGNA)	<p><i>“The primary outcome was anatomic success according to duplex ultrasound evaluation. For EVLA..., this was defined as complete obliteration, without flow or reflux, of the GSV at the level of the midthigh. For CS, success was defined as absence of the GSV in the saphenous compartment at thigh level.”</i></p> <p><i>“ For the primary outcome, only patients in category 4 were considered to have had anatomical treatment success”</i></p> <p><i>“Duplex ultrasound findings of the treated GSV were categorized as follows : ... total obliteration or absence “category 4”</i></p>

Annexe 7. Analyse des risques de biais des études randomisées comparant l'occlusion par laser à celle obtenue par radiofréquence

Les risques de biais des essais comparatifs identifiés ont été analysés en appliquant la méthode développée par la collaboration *Cochrane*³¹¹. Le tableau 43 résume cette analyse et présente le niveau de risque de biais associé par étude à chaque critère évalué dans ce rapport.

Tableau 43. Profil de risques de biais associés aux six essais sélectionnés comparant l'occlusion de grande veine saphène par laser à celle obtenue par radiofréquence.

	EFFICACITE			SECURITE
	Taux d'occlusion persistante <i>critère principal</i>	Evolution postopératoire <i>critère secondaire</i>	Reprise d'activité <i>critère secondaire</i>	Complications
Almeida et al.			-	
Gale et al.			-	
Goode et al.				
Nordon et al.				
Rasmussen et al. (2011)				
Sheperd et al.	-			

Niveau de risque de biais
 faible  incertain  élevé

³¹¹ « *Cochrane risk of bias tool* » (8).

Tableau 44. Risques de biais associés aux études comparatives sélectionnées, analyse détaillée.

	Almeida et al.	Gale et al.	Goode et al.	Nordon et al.	Rasmussen et al. (2011)	Sheperd et al.
Traitements randomisés ?	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Randomisation imprévisible ?	✓	?	✓	✓	?	✓
Traitements randomisés mis en œuvre ?	✓	✓	?	✓	✓	✓
Sujets et soignants en insu ?	?	⚠	✓	✓	⚠	?
<i>Occlusion persistante</i> <i>mesure en insu ?</i>	?	?	✓	✓	?	-
<i>données manquantes ?</i>	?	⚠	⚠	⚠	⚠	-
<i>Evolution clinique postopératoire</i> <i>mesure en insu ?</i>	?	⚠	✓	✓	⚠	✓
<i>données manquantes ?</i>	?	?	⚠	?	?	?
<i>Reprise d'activité</i> <i>mesure en insu ?</i>	-	-	?	?	⚠	?
<i>données manquantes ?</i>	-	-	?	✓	?	⚠
<i>Complications</i> <i>mesure en insu ?</i>	⚠	⚠	✓	?	⚠	⚠
<i>données manquantes ?</i>	✓	?	?	?	?	✓
Analyse sélective ?	?	⚠	?	?	⚠	?

Niveau de risque de biais

Sans objet faible incertain élevé
 - ✓ ? ⚠

Tableau 45. Questionnements pris en compte pour qualifier le niveau de risque de biais de chaque critère d'efficacité/sécurité de l'occlusion de grande veine saphène par laser (LEV) évalué par comparaison à l'occlusion par radiofréquence (RF).

	Taux d'occlusion persistante	Qualité de vie	Reprise d'activité	Complications
Traitements randomisés ?	✓	✓	✓	✓
Randomisation imprévisible ?	✓	✓	✓	✓
Traitements randomisés mis en œuvre ?	✓	✓	✓	✓
Sujets et soignants en insu ?	✗	✓	✓	✓
Occlusion persistante	<i>critère en insu ?</i>	✗	✗	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✓	✗	✗
Evolution clinique postopératoire	<i>critère en insu ?</i>	✗	✓	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✓	✗
Reprise d'activité	<i>critère en insu ?</i>	✗	✓	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✓	✗
Complications	<i>critère en insu ?</i>	✗	✗	✓
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✗	✓
Analyse sélective ?	✓	✗	✗	✓



questionnement pris en compte

questionnement non pris en compte

Tableau 46. Evaluation des risques de biais de l'étude de Almeida *et al.*, 2009

Source : (59)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "Randomization was performed within 24 hours before the procedure and was accomplished by the investigators accessing a Web site and downloading the procedure to be performed." Commentaire : la randomisation informatique est considérée comme non prévisible	<i>Faible</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "To maintain the single-blind nature of the study, the actual treatment procedure was not discussed with the participants." Commentaire : seuls les sujets ont été placés en insu du traitement endovasculaire reçu.	<i>Incertain</i>
Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	Citation (source) : "Duplex US was used to determine which veins were closed within 3 cm of the SFJ at 48 hours and 1 month. Reflux was considered present if reversal flow lasted more than 0,5 seconds after distal compression in the standing position". Commentaire : ce critère a été standardisé ; il a été évalué sans insu par un opérateur dont la qualification et l'indépendance ne sont pas définies.	<i>Incertain</i>
Evolution clinique postopératoire	Citation (source) : "Patients were asked to complete a questionnaire at each visit that focused on...QOL issues." ; "A Venous Clinical Severity Score (VCSS) was recorded during each follow-up visit." Commentaire : la qualité de vie est mesurée par auto-questionnaire appliqué chez des sujets placés en insu du traitement endovasculaire reçu ; aucune mesure d'évaluation en insu du score de gravité clinique VCSS n'est par contre décrite.	<i>Incertain</i>
Reprise d'activité	Commentaire : critère non renseigné.	-
Complications	Commentaire : la douleur est le seul effet indésirable ayant été évalué en insu du traitement endovasculaire reçu ; seules la douleur (VAS) et les ecchymoses font l'objet d'une standardisation de leur graduation.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : les données publiées ne permettent pas de certifier l'absence de données manquantes.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Citation (source) : "VCSS evaluations were recorded on all patients at the initial evaluation and subsequently at all visits." Commentaire : il ne semble pas exister de données manquantes associées à l'évaluation du VCSS ; les évaluations de qualité de vie sont associées au plus à 36 % d'effectifs analysés manquant dans le groupe RF et 15 % manquants dans le groupe LEV ; ces manques ne sont pas pris en compte par les auteurs.	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : critère non renseigné.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : les auteurs ne font pas état de données manquantes à un mois (effectifs indiqués dans les tableaux décrivant les manifestations douloureuses).	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai.	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune exclusion après randomisation.	<i>Faible</i>

Tableau 47. Evaluation des risques de biais de l'étude de Gale *et al.*, 2010

Source : (60)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés par jambe ; en cas de lésion bilatérale, le traitement non prévu par randomisation a été appliqué sur la seconde jambe.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : « Patients were randomized to the RFA or EFL study group in a 1:1 fashion, with the randomization envelope placed in the patient's medical record. » Commentaire : la randomisation a été effectuée par enveloppe sans mention de numérotation, ni évocation d'un contrôle indépendant.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : les auteurs ne font mention d'aucune mesure permettant la conduite d'essai en insu des traitements mis en œuvre.	<i>Elevé</i>

Critères évalués en insu ?

<i>Occlusion persistante</i>	Citation (source) : "DU imaging was performed at 1 week and 1 year to evaluate vein status" Commentaire : le critère échographique de jugement n'est pas défini ; les auteurs n'ont fait état d'aucune insu d'évaluation.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : ce critère repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.	<i>Elevé</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : critère non renseigné.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune mesure d'insu d'évaluation des complications postopératoires.	<i>Elevé</i>

Données manquantes ?

<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : au délai maximal de suivi (un an), les auteurs font état de 14 % de données manquantes dans chaque groupe ; la prise en compte de ces données manquantes peut inverser le sens et la significativité des comparaisons publiées par les auteurs.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à l'évaluation de la qualité de vie n'ont pas été décrites ; 26 % de l'effectif traité par RF est présenté comme manquant pour l'évaluation du VCSS contre 3 % pour le groupe LEV ; ce différentiel n'est ni expliqué, ni pris en compte par les auteurs.	<i>Incertain</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : critère non renseigné.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées aux estimations de complications ne sont pas précisées.	<i>Incertain</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs font état d'un protocole qui n'a pas été publié ; les critères colligés sont usuels mais les complications usuelles, pourtant annoncées dans la partie méthode, ne sont pas rapportées par les auteurs.	<i>Elevé</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune exclusion après randomisation.	<i>Faible</i>

Tableau 48. Evaluation des risques de biais de l'étude de Goode *et al.*, 2010

Source : (61)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés ; en cas de lésion bilatérale, le traitement de la jambe gauche était randomisé, l'autre traitement étant appliqué sur la jambe droite.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "Randomisation was performed preoperatively using random number generator." Commentaire : l'allocation des traitements était imprévisible.	<i>Faible</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "Patients were not advised of the treatment allocation so ensure that this trial was carried out in a blinded fashion, as far as was possible." ; "The study was designed so that patients and observers were blinded to the assigned treatment. Only the surgeons knew how limbs had been treated and they were not responsible for outcome assessment." Commentaire : les auteurs présentent leur étude comme ayant été conduite en double insu.	<i>Faible</i>

Critères évalués en insu ?

Occlusion persistante	Citation (source) : "Duplex ultrasound were repeated seven to fourteen days after the operation looking for successful treatment and whether there was any residual flow in the GSV. The technologist performing the scan was not aware of the treatment allocation of any limb in the study." Commentaire : ce critère a été défini et évalué en insu de la procédure endovasculaire mise en œuvre.	<i>Faible</i>
Evolution clinique postopératoire	Citation (source) : "Patients were asked to complete the Aberdeen Varicose Vein Questionnaire (AVVQ) preoperatively." ; "Patients returned to the clinic at least 6 months later...and patients completed a further AVVQ." Commentaire : la qualité de vie a été mesurée par auto-questionnaires appliqués auprès de sujets placés en insu du traitement endovasculaire reçu ; aucune mesure de score de gravité clinique n'est associée.	<i>Faible</i>
Reprise d'activité	Citation (source) : "Patients were asked to complete post-operative assessment data sheets for 14 days assessing... return to activity..." Commentaire : ce critère a été évalué en insu en s'appuyant sur les déclarations du patient ; le terme « activité normale » n'est pas définie ; ce critère n'a été évalué qu'auprès des sujets recevant un traitement unilatéral.	<i>Incertain</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<i>Complications</i>	Commentaire : seules la douleur et la présence d'ecchymose ont été colligées et l'ont été en insu par les patients à l'aide d'une échelle visuelle analogique et de façon prospective sur deux semaines.	<i>Faible</i>
Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : Après neuf mois de suivi, 15 à 18 % des traitements effectués n'ont pas été évalués ; ces proportions peuvent modifier le sens et la significativité des observations publiées.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : aucun résultat n'est présenté pour les sujets soumis à un traitement unilatéral (45/66 sujets inclus) ; 18 % des questionnaires préopératoires sont manquants auprès des sujets faisant l'objet d'un traitement bilatéral ; la proportion de données manquantes à six mois pour ce groupe n'est pas précisée ; au final, les résultats présentés ont exclu sans justification au moins 80 % des sujets traités.	<i>Elevé</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : le taux de données manquantes associé à ce critère n'est pas défini par les auteurs.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées aux mesures de douleur et d'étendue d'ecchymose ne sont pas précisées par les auteurs.	<i>Incertain</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai.	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : selon le diagramme de sélection publié, 13 des 66 sujets (20 %) n'ont pas été analysés, une minorité de ces exclusions étant justifiées (violation de protocole, absence de suivi).	<i>Incertain</i>

Tableau 49. Evaluation des risques de biais de l'étude de Nordon *et al.*, 2011

Sources : publication principale (62) ; protocole (144)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "Patients were randomized to receive either laser therapy...or RFA... by sealed opaque envelopes describing the treatment modality; envelopes were ordered using binary random number tables." Commentaire : des enveloppes opaques et numérotées ont été utilisés pour allouer les traitements.	<i>Faible</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "Patients were blinded to the endovenous treatment received" ; "Patients were followed up at 1 week and 3 month after surgery by a physician blinded to treatment modality" Commentaire : cet essai a été conduit en double insu.	<i>Faible</i>
Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	Citation (source) : "Duplex scanning was performed to confirm GSV occlusion. Disease recurrence/treatment failure was defined as a 5-cm segment of GSV with reflux, identified on Duplex. At 3 months, a further Duplex scan was performed... Only after this final duplex scan was the assessor unblinded to treatment modality." (publication principale). Commentaire : ce critère a été standardisé et évalué en insu de la procédure endovasculaire mise en œuvre.	<i>Faible</i>
Evolution clinique postopératoire	Citation (source) : "...patients with bilateral symptomatic varicose veins were not recruited." ; "At 3 months,...patients...completed QoL questionnaires" Commentaire : la qualité de vie est mesurée par auto-questionnaires appliqués auprès de sujets placés en insu du traitement endovasculaire reçu ; aucune mesure de score de gravité clinique n'est associée.	<i>Faible</i>
Reprise d'activité	Citation (source) : "At 3 months, ... patients were asked when they returned to work" Commentaire : ce critère, déclaratif, a été évalué en insu sur la base des observations semble-t-il rétrospectives des patients.	<i>Incertain</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<i>Complications</i>	Commentaire : la douleur postopératoire a été colligée de façon prospective par les sujets placés en insu du traitement reçu ; les complications ont été colligés par un observateur également placé en insu des traitements reçus ; leur seuil de consignation n'est toutefois pas défini, ni le type exact de complications recherchées.	<i>Incertain</i>

Données manquantes ?

<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : les données manquantes à trois mois impliquent 11 et 13 % des sujets inclus ; la prise en compte <i>a posteriori</i> de ces données manquantes pourrait modifier le sens et la significativité des comparaisons publiées.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les données manquantes à trois mois impliquent 11 et 13 % des sujets inclus ; aucune analyse de sensibilité n'est mise en œuvre par les auteurs ; l'impact de ces données manquantes n'est pas établi.	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Citation (source) : "All randomized patients in current employment reported when they returned to work". Commentaire : les auteurs précisent qu'aucune donnée n'était manquante.	<i>Faible</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les auteurs font état de données manquantes en proportion limitée par groupe (2-4 %) ; ces proportions pourraient toutefois être suffisantes pour modifier le sens des observations publiées, en particulier en ce qui concerne les événements rares mais graves.	<i>Incertain</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ont enregistré leur protocole en cours d'essai ; les critères associés à ce protocole et ceux publiés coïncident et sont habituels.	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les sujets randomisés ont tous été effectivement traités.	<i>Faible</i>

Tableau 50. Evaluation des risques de biais de l'étude de Rasmussen *et al.*, 2011

Sources : publication principale (49) / publication intermédiaire (48) / protocole (47)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés auprès de patients consécutifs.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "Consecutive patients... were randomized in the two sites in blocks of 12 sealed envelopes..." (publication intermédiaire). Commentaire : les précisions fournies ne garantissent pas l'imprévisibilité de l'allocation des traitements ; le protocole, publié après l'inclusion, ne fournit aucune précision.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "One shortcoming of the present study is that for practical reasons, the treatment and follow-up examinations were not blinded" (publication intermédiaire). Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert, sans comité de surveillance indépendant.	<i>Elevé</i>

Critères évalués en insu ?

<i>Occlusion persistante</i>	Citation (source) : "At subsequent visits, the patients were examined clinically and with duplex imaging by the surgeon" ; "Blinding of the observer may be possible, but it is difficult." (publication principale). Commentaire : ce critère a été standardisé et a fait l'objet d'hypothèses utilisées pour calculer le nombre de sujets nécessaires ; il a toutefois été évalué sans insu et par l'opérateur des traitements comparés.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : ce critère repose sur une appréciation pour partie subjective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.	<i>Elevé</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Citation (source) : "Patients...were asked to indicate the exact date of return to work and normal activity" (publication intermédiaire). Commentaire : ce critère, déclaratif, repose sur une appréciation pour partie subjective et rétrospective des patients qui n'ont pas été placés en insu du traitement reçu.	<i>Elevé</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les complications à court terme ont été colligées sans insu ; les seuils et méthode de consignation ne sont pas définis ; aucune hypothèse d'essai n'a été formulé.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : 16 % des données sont manquantes à un an de suivi, 35 % sont manquantes à trois ans (analyse intermédiaire publiée, dans l'attente d'une publication des résultats à cinq ans) ; ces manques ne sont pas justifiés et ne font pas l'objet d'analyses de sensibilité ; leur prise en compte <i>a posteriori</i> peut modifier le sens et la significativité de la comparaison publiée.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les évaluations ultimes de qualité de vie et de VCSS sont associées à plus de 30 % de données manquantes quel que soit le groupe de traitement considéré ; aucune analyse de sensibilité ne prend en compte l'impact de ces données manquantes ; leur impact ne peut pas être estimé <i>a posteriori</i> .	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à ce critère n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes associées à ce critère n'ont pas été décrites.	<i>Incertain</i>
Résultats sélectifs ?	<p>Citation (source) : "Primary outcome. Recurrent varicose veins after surgery (REVAS)..." (protocole) / "The primary endpoint for the study was GSV closure..." (publication intermédiaire) / "The primary endpoint, closed or absent GSV,..." (publication principale)</p> <p>Commentaire : le protocole d'essai et les publications n'évoquent pas le même critère principal d'étude ; le calcul <i>a priori</i> du nombre de sujets nécessaires et les publications réalisées érigent en effet le taux d'occlusion complète en critère principal (« <i>technical success</i> ») ; malgré cette précision, la publication ultime réalisée après trois ans de suivi ne mentionne pas de résultats correspondant à ce critère principal, rapportant à la place le taux de segments saphènes traités associés à un reflux s'étendant sur plus de 10 cm.</p>	<i>Elevé</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les traitements par LEV ou RF randomisés ont tous été mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Tableau 51. Evaluation des risques de biais de l'étude de Sheperd *et al.*, 2011

Sources : publication principale (63) / protocole (145)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements comparés ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "Consenting patients were randomized...using an internet randomization service." Commentaire : l'allocation informatique est considérée comme imprévisible.	<i>Faible</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "All patients were blinded to treatment allocation ; however, for practical reasons, assessors were not blinded." Commentaire : seuls les sujets ont été placés en insu du traitement endovasculaire reçu.	<i>Incertain</i>
Critères évalués en insu ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : la qualité de vie est mesurée par auto-questionnaire appliqué chez des sujets placés en insu du traitement endovasculaire reçu ; aucune mesure d'évaluation en insu du score de gravité clinique VCSS n'est par contre décrite.	<i>Faible</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Citation (source) : "Patients...were also asked to record...the time taken to return to normal activities and work, if applicable". Commentaire : ce critère a été évalué en insu en s'appuyant sur les déclarations du patient ; le terme « activité normale » n'est toutefois pas définie.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : la douleur postopératoire a été évaluée par les patients placés en insu des traitements reçus ; les autres complications ont été évaluées sans insu.	<i>Elevé</i>
Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : près des 10 % des effectifs traités sont manquants à six semaines ; aucune analyse de sensibilité n'est proposée par les auteurs ; l'impact de cette proportion de données manquantes n'est par conséquent pas établi.	<i>Incertain</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : au moins 20 % des données du groupe LEV et 6 % de celles du groupe RF sont manquantes ; ces manques ne sont pas justifiés ; aucune analyse de sensibilité n'est présentée.	<i>Elevé</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les auteurs ne font pas été de données manquantes pour ce critère.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	<p>Citation (source) : "Assessment of vein occlusion rates 6 months after the intervention will be undertaken and reported separately. Duplex imaging was not otherwise performed unless a patient presented with symptom suspicious of DVT". (publication principale) ; "Secondary outcome measure: ... 3) Abolition of reflux at 6 months measured using colour duplex" (protocole)</p> <p>Commentaire : les auteurs ont enregistré leur protocole en cours d'essai ; les critères associés à ce protocole et ceux publiés coïncident et sont habituels ; le critère secondaire échographique d'occlusion persistante, prévu au protocole n'a toutefois pas été publié, plus de six ans après la fin d'essai mentionné au protocole enregistré.</p>	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : seuls 2 des 131 traitements randomisés n'ont pas été mis en œuvre pour des raisons organisationnelles.	<i>Faible</i>

Annexe 8. Opinions émises par les parties prenantes consultées

Liste des réponses annexées au rapport HAS

- Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV) et Société française de phlébologie (SFP) qui ont émis une réponse commune : p 176-193
- Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV) : p 194-201
- Société française d'angéiologie (SFA) : p 202-209

Conseil national professionnel de médecine vasculaire (CNPMV) et Société française de phlébologie (SFP) qui ont émis une réponse commune le 18 septembre 2016



**REPONSE DU CNP DE MEDECINE
VASCULAIRE AU QUESTIONNAIRE
PORTANT SUR LE RAPPORT**
**« Occlusion de veine saphène par voie
veineuse transcutanée, actualisation de
l'évaluation conduite en 2008 »**

**A EFFICACITE/SECURITE DE L'OCCLUSION DE GRANDE
VEINE SAPHENE PAR LASER**

Votre organisme professionnel a-t-il connaissance de publications pertinentes non prises en compte dans le rapport provisoire ?

Etudes comparatives randomisées répondant aux critères de sélection définis en page 12 du rapport provisoire ou registre de sécurité tenu en pratiques françaises.

Réponse :

1) Pour Q6&Q8

La SFMV et l'ODPCMV ont mis en place en avril 2015 un registre des procédures de traitement endoveineux thermique des grandes veines saphènes (GVS), qui a colligé, au 1 septembre 2016, 1500 procédures réalisées par des médecins vasculaires. Ce registre, bien que non exhaustif, donne des informations importantes sur les conditions de réalisation, les événements indésirables et complications précoces rencontrés dans la « vraie vie » en France.

Communication au Congrès SFMV- UIA Lyon, 7 octobre 2016

2) Pour Q1 à Q5

Pronk P. et al. Randomised Controlled Trial Comparing Sapheno-Femoral Ligation and Stripping of the Great Saphenous Vein with Endovenous Laser Ablation (980 nm) Using Local Tumescence Anaesthesia: One Year Results. Eur J Vasc Endo Vasc Surg. 2010 ; 40 (5): 649-656

Il s'agit d'une étude clinique randomisée chirurgie conventionnelle versus LEV (121 patients au total) ; procédures réalisées sous anesthésie locale par tumescence dans

A1



les 2 bras. Résultats à 1 an concordant avec les autres ECR : efficacité bonne et équivalente dans les 2 bras

3) Pour Q6

RBP (recommandations de bonne pratique professionnelle)

- *Recommandations de l'EVF/UIA/CVDERT/UIP: Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Document developed under the auspices of The European Venous Forum, The International Union of Angiology, The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), Union Internationale de Phlébologie. International Angiology 2014 April; 33(2):87-208*

HTA (évaluation de technologie de santé)

- *MSAC (Australie) : validation RF ajoutée à la validation LEV pour prise en charge des veines saphènes*
- *Suisse : validation RF et LEV pour prise en charge dans le traitement des veines saphènes*

4) Pour Q7

Hamel-Desnos C, Gérard J-L, Desnos P. Endovenous laser procedure in a clinic room: feasibility and side effects study of 1700 cases. Phlebology 2009; 24:125-130. Etude rétrospective multicentrique (22 centres : 18 français et 4 suisses) sur la pratique du LEV en cabinet.

1422 patients ont été traités (1700 saphènes dont 1394 GSV and 309 SSV). Les énergies seuil ont été respectées (65 J/cm en moyenne). Cette étude présente l'intérêt d'offrir une photographie des pratiques LEV chez les MV telles qu'elles étaient exercées hors bloc, et montre la sécurité du LEV, même pratiqué hors secteur opératoire.

Votre organisme professionnel juge-t-il que les données publiées démontrent l'efficacité sur 1 à 5 ans de l'occlusion de grande veine saphène par laser ?

Réponse : oui avec une recommandation forte

Les données publiées sur 1 à 5 ans, maintenant très nombreuses, démontrent toutes une efficacité très satisfaisante du laser sur l'occlusion de GVS, que les critères de jugement soient ultrasoniques ou cliniques.

A2

Les études comparatives, que le comparateur soit la chirurgie, la radiofréquence (RF), ou la sclérothérapie mousse, concluent que, sur les critères « efficacité », le LEV est soit non-inférieur, soit supérieur aux autres techniques.

Si le critère principal est l'occlusion, les conclusions peuvent cependant être un peu confuses avec le comparateur chirurgie.

A cette occasion, nous remettons en question cette obligation de « comparateur référent » constitué par la crossectomie-stripping pour valider les « nouvelles » techniques, en particulier lorsque le critère principal est le critère occlusion (dont il est fait référence dans cette question).

En effet, si comparer des techniques d'occlusion entre elles paraît logique et cohérent, comparer une technique d'occlusion avec une technique d'exérèse (chirurgie) est un



« non-sens ». Pour que l'on parle de veine occluse ou non occluse, il faut forcément que celle-ci soit restée in situ. Or, par définition, en chirurgie, la veine est enlevée. Donc, si le comparateur est la chirurgie, ne devraient en réalité être comptabilisés comme échecs dans ce bras, que des fautes techniques opératoires, c'est-à-dire lorsque le chirurgien a laissé la veine en place et que celle-ci reste perméable (sinon c'est une autre veine ou une récurrence, et il ne s'agit en aucun cas d'une « non-occlusion » de la veine traitée), ce qui constitue un biais majeur.

C'est donc, pour nous, une aberration méthodologique de vouloir mener ce type d'études dans lesquelles, le critère principal est l'occlusion et le comparateur la crossectomie-stripping, et où l'on tente de démontrer l'indémontrable. En tout état de cause ce rapport apporte la démonstration que ce type d'essais ne pourra jamais aboutir à des conclusions méthodologiques « limpides ».

Ajoutons que le comparateur crossectomie-stripping reste, de notre point de vue, trop hétérogène, et mal décrit dans les études : exhaustivité de la crossectomie, stripping par invagination, par pin stripper, par olive..., effectué de bas en haut, de haut en bas..., conditions et types d'anesthésies, etc.... Les groupes chirurgie ne sont d'ailleurs pas analysés avec la même rigueur méthodologique que le groupe LEV dans ce rapport.

De plus, si la chirurgie a bénéficié d'une légitimité historique et contextuelle, elle n'a jamais été évaluée correctement, et une évaluation de nos jours serait sans intérêt, car cette technique est devenue obsolète (ANAES 2004 : « Il n'existe actuellement aucune étude prospective randomisée fournissant des preuves de niveau suffisant permettant d'établir des recommandations de grade A ou B pour choisir parmi les différents traitements proposés dans la prise en charge des varices des membres inférieurs. Le traitement chirurgical et la sclérothérapie ont une recommandation de type C. Aucune étude réalisée depuis 1997 ne permet de modifier la recommandation de l'Anaes pour le traitement de la maladie variqueuse (traitement chirurgical et sclérothérapie, recommandation de grade C) »).

Enfin, dans le document qui nous est soumis, il est reproché aux études une absence d'insu. Le double insu est par évidence impossible. Quant au simple insu, comment assurer une information éclairée au patient sur les 2 techniques, et lui annoncer ensuite, sérieusement, que son bras de randomisation lui sera inconnu, en sachant que :

- dans un bras (LEV) : il n'y a aucune ouverture ni cicatrice, que le patient n'est pas endormi, se relève aussitôt la procédure terminée, repart de l'établissement après une courte surveillance et reprend son activité courante et son travail immédiatement ;
- dans l'autre bras (crossectomie-stripping conventionnelle) : il a le plus souvent une anesthésie générale, a des cicatrices, est gardé allongé en surveillance au moins plusieurs heures, a des pansements à domicile par une infirmière pendant 8 à 10 jours au terme desquels il se fait enlever fils ou agrafes, et ne reprend le travail qu'au bout de 26 jours en moyenne (rapport charge et produits 2013 CNAM).

Cette exigence méthodologique d'insu est donc clairement incompatible avec ce schéma d'étude.

Votre organisme professionnel estime-t-il que les données publiées sont suffisantes pour établir le profil de sécurité d'occlusion de grande veine saphène par laser ? Veuillez le cas échéant qualifier ce profil de sécurité.

A3 Réponse : Oui, absolument.

Il existe un nombre considérable d'études publiées sur le LEV (beaucoup plus que sur la RF), qui s'échelonnent sur 15 ans. Ceci représente des dizaines de milliers de patients ayant été répertoriés, surveillés et suivis. Comme le précise le rapport HAS, aucun cas de décès ou de séquelles imputables à un LEV n'a été décrit. Les effets



secondaires surviennent sur le très court terme et sont en très grande partie bénins. Ainsi, voir des auteurs répertorier les ecchymoses (les « bleus » dans le langage courant) dans les études LEV témoigne du peu d'effets secondaires à colliger. A-t-on déjà vu un patient sans bleus après chirurgie ? en fait-on état ?

Les événements que l'on peut considérer comme sérieux sont les thromboses veineuses profondes, mais selon le rapport HAS, elles sont peu fréquentes à rares, donc avec un taux de moins de 1% voire moins de 1 pour 1000, et sont résolutive sans hospitalisation.

Les effets secondaires sont globalement équivalents ou moindres comparés à ceux de la chirurgie, et la morbidité per et post- procédure est moindre pour le LEV.

Comparés à ceux de la RF, les effets secondaires et la morbidité sont équivalents, et, puisqu'il est établi que les événements indésirables surviennent dans le (très) court terme pour ces deux techniques (LEV et RF), les suivis dont nous disposons dans la littérature nous paraissent suffisants pour étayer le profil de sécurité du LEV.

Enfin, les déclarations d'accidents aux assurances et à la matériovigilance sont rarissimes.

Le profil de sécurité du LEV peut donc, sans hésitation, être qualifié d'excellent (recommandation de grade fort).

Pour autant des recommandations de pratiques doivent entourer le geste afin de préserver cet excellent profil.

Parmi les recommandations fortes :

- *L'anesthésie générale, la rachianesthésie et l'anesthésie tronculaire, doivent être proscrites, la procédure devant être réalisée sous anesthésie locale stricte, par tumescence ;*
- *Utilisation obligatoire de l'écho-Doppler pour guider les gestes durant la procédure, en particulier pour le positionnement de l'extrémité de la fibre et pour la tumescence*

L'occlusion de grande veine saphène par laser doit-elle être limitée au-dessus du tiers moyen de la jambe ?

Réponse : Oui, cela pourrait être une recommandation, de faible grade, pour diminuer le risque de lésion neurologique. Toutefois la meilleure prévention du risque neurologique (que ce soit en chirurgie ou en thermique) est de réaliser la procédure sous anesthésie locale stricte par tumescence (cf recommandation forte réponse question A3), permettant une coopération vigile du patient. La tumescence doit être réalisée sous guidage échographique et doit être de bonne qualité (cf recommandation forte réponse question A3).

A4

Sur le plan tactique, le point d'entrée en jambe doit être choisi selon l'anatomie variqueuse (choix adéquate du segment veineux à ponctionner). Afin de réduire la nécessité éventuelle de gestes complémentaires, le point de ponction devra, si possible, se situer en dessous des principales tributaires que l'on souhaite déconnecter, ou même, passer par une de celles-ci (intérêt de l'écho-Doppler en pré et per procédure++).

A5

Votre organisme professionnel juge-t-il au final que la balance bénéfice/risque de l'occlusion de grande veine saphène par laser est établie et favorable, faisant de cette technique une option thérapeutique valide ?



Réponse : *Oui la balance bénéfice-risque est pour nous établie et largement favorable (cf réponses questions A2 et A3).*

En concordance avec toutes les recommandations internationales, nous considérons que le LEV de GVS est une option thérapeutique valide, à placer, avec la RF, avec une recommandation de grade fort, en première intention par rapport à la chirurgie.

A l'examen notamment des comparaisons analysées dans le rapport provisoire, votre organisme professionnel établit-il une hiérarchie entre les 3 traitements comparés (crossectomie-stripping, occlusion par laser, occlusion par radiofréquence) ?

Réponse :

Nous considérons que le LEV et la RF de GVS doivent se situer en traitement de première intention, devant la crossectomie-stripping (recommandation de grade fort).

Cf réponse question A5 : en concordance avec toutes les recommandations internationales, le LEV est à placer, avec la RF, avec une recommandation de grade fort, en première intention par rapport à la crossectomie-stripping conventionnelle.

A6

En concordance plus particulièrement avec la HTA NICE (UK) et les RBP EVF, nous jugeons que le LEV de GVS est à placer, avec la RF, avec une recommandation de grade fort, en première intention, et que l'échosclérothérapie à la mousse (ESM) est également à placer avant la crossectomie-stripping conventionnelle (recommandation de grade fort).

La chirurgie devra évoluer pour ne pas être amenée à disparaître ou à devenir un recours thérapeutique rare.

Malheureusement, jusqu'à présent en France, la chirurgie des varices reste encore très majoritairement effectuée sous anesthésie générale, par crossectomie stripping classique, comme en témoignent les données publiées sur le nombre moyen de jours d'arrêt de travail après intervention des varices, qui est de 26 jours par patient (rapport charge et produits 2013 CNAM). La chirurgie moderne, peu traumatique et effectuée sous anesthésie locale est encore très marginale.

B EFFICACITE/SECURITE DE L'OCCLUSION DE PETITE VEINE SAPHENE PAR LASER

Votre organisme professionnel a-t-il connaissance de publications pertinentes non prises en compte dans le rapport provisoire ?

Etudes comparatives randomisées répondant aux critères de sélection définis en page 12 du rapport provisoire ou registre de sécurité tenu en pratiques françaises.

B1

Réponse :

1) Samuel N. et al. Randomized Clinical Trial of Endovenous Laser Ablation Versus Conventional Surgery for Small Saphenous Varicose Veins. Ann Surg 2012;00: 1-8

Etude clinique contrôlée randomisée de 106 patients : crossectomie stripping sous anesthésie générale versus LEV sous anesthésie locale par tumescence. Morbidité post-procédure plus élevée, et moins bonne récupération, pour le bras chirurgie ; à 1 an, même résultats d'efficacité pour les 2 bras.



2) Etude clinique contrôlée randomisée, conduite par la SFP, en cours depuis juillet 2015 (N° dossier CPP EST I : 2015/05- ID RCB : 2014-A01943-44). Cette étude compare LEV (Laser Biolitec® 1470nm ; fibre radiale) versus échosclectérothérapie à la mousse (Aetoxisclectro®) dans le traitement de la petite veine saphène (PVS), avec un suivi prévu de 3 ans pouvant être prolongé à 5 ans.

159 patients ont été inclus ; ce nombre satisfait aux conditions requises d'inclusion de 150 patients d'après le calcul statistique d'échantillon. Les premiers résultats, confidentiels, ne sont bien sûr pas publiés mais pourraient faire l'objet d'une présentation à la HAS.

3) pour Q6

RBP (recommandations de bonne pratique professionnelle)

- *Recommandations de l'EVF/UIA/CVDERT/UIP: Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Document developed under the auspices of The European Venous Forum, The International Union of Angiology, The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), Union Internationale de Phlébologie. International Angiology 2014 April; 33(2):87-208*

4) pour Q7

Hamel-Desnos C, Gérard J-L, Desnos P. Endovenous laser procedure in a clinic room: feasibility and side effects study of 1700 cases. *Phlebology* 2009; 24:125-130. Cf réponse question A1 (309 PVS traitées par LEV)

Votre organisme professionnel juge-t-il que les données publiées démontrent l'efficacité sur 1 à 5 ans de l'occlusion de petite veine saphène par laser ?

Réponse : *Oui.*

Les études sont moins nombreuses que pour la GVS, mais suffisantes pour affirmer l'efficacité du LEV dans l'occlusion de la PVS.

B2

Les remarques émises concernant les ECR LEV versus chirurgie pour la GVS valent pour la PVS (cf réponses question A2). Utiliser l'occlusion comme critère principal pour comparer les 2 techniques nous paraît être un non-sens. De plus l'endoveineux (LEV ou mousse) offre des avantages tellement supérieurs à la chirurgie conventionnelle qu'il n'est pas éthique de proposer des études avec un bras chirurgie conventionnelle.

De ces différents arguments a découlé la décision de la SFP de ne pas envisager de bras chirurgie dans son ECR sur la PVS. Dans l'étude SFP mise en route, il n'a pas été prévu non plus de bras RF, car la RF n'a actuellement pas d'indication pour la PVS.

Votre organisme professionnel estime-t-il que les données publiées sont suffisantes pour établir le profil de sécurité d'occlusion de petite veine saphène par laser ? Veuillez le cas échéant qualifier ce profil de sécurité.

B3

Réponse :

Oui absolument.

Les effets secondaires pour la PVS sont superposables à ceux de la GVS (cf réponse question A3), c'est-à-dire qu'ils sont essentiellement bénins et tous régressifs.



Il n'a pas été répertorié de décès ou de séquelles imputables au LEV après traitement de PVS.

Rapport HAS : taux de thromboses veineuses profondes de 0,8% après LEV de PVS.

Les paresthésies transitoires après LEV de PVS et après LEV de GVS, ont des taux de survenue équivalents : taux médians respectifs de 4,8% et 4%.

Comparativement, ces taux sont bien inférieurs à ceux survenant après chirurgie (exemple étude Roopram sur la PVS : à 6 semaines, taux de paresthésies de 6,7% pour le LEV et 31% pour la chirurgie).

Rappelons que les troubles neurologiques après LEV sont toujours uniquement sensitifs (jamais moteurs, comme on a pu malheureusement le voir après chirurgie, même si c'est exceptionnel), et sont toujours transitoires.

Enfin, les déclarations d'accidents aux assurances et à la matériovigilance sont rarissimes.

Le profil de sécurité du LEV de PVS peut donc, sans hésitation, être qualifié d'excellent.

Pour autant des recommandations de pratiques doivent entourer le geste afin de préserver cet excellent profil.

Parmi les recommandations fortes :

- L'anesthésie générale, la rachianesthésie et l'anesthésie tronculaire, doivent être proscrites, la procédure devant être réalisée sous anesthésie locale stricte, par tumescence ;*
- Utilisation obligatoire de l'écho-Doppler pour guider les gestes durant la procédure, en particulier pour le positionnement de l'extrémité de la fibre et pour la tumescence, cette dernière devant être de bonne qualité, permettant d'écarter de la PVS d'éventuels nerfs de proximité.*

4 *Votre organisme professionnel estime-t-il que l'occlusion de petite veine saphène par laser doit être limitée jusqu'à « mi-mollet » comme le recommande la European Society of Vascular Surgery ?*

Réponse :

Que ce soit pour la GVS ou la PVS, le tiers inférieur de jambe représente une zone de proximité neurologique.

La réponse à la question A4 vaut pour la question B4.

En fait, c'est donc surtout l'anesthésie strictement locale, par tumescence, avec coopération vigile du patient qui garantit la sécurité, en permettant au praticien de stopper l'application d'énergie (pas d'inertie thermique du LEV) à la moindre plainte émise par le patient.

Par ailleurs, avant le tir laser, un repérage échographique pré et per-procédure précis des nerfs (en particulier nerf sural médial et nerf sural latéral) permettra, si besoin, d'écarter ceux-ci de la PVS, par une tumescence échoguidée ciblée et de bonne qualité.

En résumé :

- « pas d'application d'énergie au tiers inférieur de jambe » pourrait représenter une recommandation de grade faible.*
- Les recommandations fortes, déjà citées précédemment, retrouvent aussi leur place ici:*



- L'anesthésie générale, la rachianesthésie et l'anesthésie tronculaire, doivent être proscrites, la procédure devant être réalisée sous anesthésie locale stricte, par tumescence ;
- Utilisation obligatoire de l'écho-Doppler pour guider les gestes durant la procédure, en particulier pour le positionnement de l'extrémité de la fibre et pour la tumescence, cette dernière devant être de bonne qualité, permettant d'écartier de la PVS d'éventuels nerfs de proximité.

Votre organisme professionnel juge-t-il au final que la balance bénéfice/risque de l'occlusion de petite veine saphène par laser est établie et favorable, faisant de cette technique une option thérapeutique valide ?

Réponse :

(Les réponses aux questions A5 et A6 valent pour les questions B5 et B6.

B5 En effet, les HTA et RPB appliquent les mêmes recommandations pour la GVS et la PVS sans distinction (sauf une RPB qui donne un grade juste un peu inférieur pour la PVS). Nous sommes totalement en accord avec cette position.

Oui la balance bénéfice-risque est pour nous établie et largement favorable.

En concordance avec les RPB et HTA à l'international, nous considérons que le LEV de la PVS est une option thérapeutique valide, à placer, avec une recommandation de grade fort, en première intention par rapport à la chirurgie conventionnelle.

A l'examen notamment des comparaisons analysées dans le rapport provisoire, votre organisme professionnel établit-il une hiérarchie entre l'occlusion par laser et l'exérèse par crossectomie-stripping de petite veine saphène ?

Réponse :

Les réponses aux questions A5 et A6 valent pour les questions B5 et B6.

En effet, pratiquement toutes les HTA et RPB internationales appliquent les mêmes recommandations pour la GVS et la PVS sans distinction. Nous sommes totalement en accord avec cette position.

Nous considérons que le LEV de la PVS doit se situer en traitement de première intention devant la crossectomie-stripping (recommandation de grade fort).

B6 Cf réponse question B5 : en concordance avec pratiquement toutes les recommandations internationales, le LEV de PVS est à placer avec une recommandation de grade fort, en première intention par rapport à la crossectomie-stripping conventionnelle.

En concordance plus particulièrement avec la HTA NICE (UK) et les RBP EVF, nous jugeons que le LEV de PVS est à placer avec une recommandation de grade fort, en première intention devant la crossectomie-stripping conventionnelle et que l'échosclérotérapie à la mousse (ESM) est à placer avant la crossectomie-stripping conventionnelle (recommandation de grade fort).

Rappelons qu'en France, la chirurgie peu traumatique des veines saphènes, réalisée sous anesthésie locale, est encore très marginale, puisque selon les données publiées par la CNAM le nombre moyen de jours d'arrêt de travail après intervention des varices est de 26 jours par patient (rapport charge et produits 2013 CNAM).

C STANDARDISATION TECHNIQUE DE L'OCCLUSION DE VEINE SAPHÈNE PAR LASER

Votre organisme professionnel juge-t-il que les procédures techniques d'occlusion par laser mises en œuvre dans les études analysées étaient standardisées ?

Réponse :

Les études sur le LEV ont permis de déterminer que le paramètre de référence d'application thermique était l'énergie délivrée en Joules par cm, dénommée *linear endovenous energy density* (« LEED ») (Proebstle TM et al. J Vasc Surg 2006). Quant à la fluence (énergie/ aire, exprimée en Joules/cm²), évoquée dans le rapport HAS, elle est utilisée pour la dosimétrie en radiothérapie, mais est rarement un critère de référence pour les procédures LEV.

La valeur LEED seuil est définie comme étant la valeur minimale pour l'efficacité. Il s'agit donc du seuil minimum d'énergie requis et non pas de l'énergie optimale.

Cette valeur seuil a été définie dans la littérature comme étant de 60J/cm, car les études LEV ont démontré qu'une énergie de moins de 60J/cm, quelle que soit la longueur d'onde utilisée, compromettrait le succès de la procédure laser (Cowpland C.A., Amy L Cleeve A.L. and Mark S Whiteley M.A. Factors affecting optimal linear endovenous energy density for endovenous laser ablation in incompetent lower limb truncal veins – A review of the clinical evidence. *Phlebology OnlineFirst*, published on May 12, 2016 as doi:10.1177/0268355516649067).

Cette valeur a été utilisée comme référence pour la RF également :

Ainsi, l'énergie délivrée par un cycle d'application thermique du dispositif RF Closure Fast® Medtronic est de 60J/cm (480 J/7cm), et, il est préconisé, avec le système RF Celon-RFITT® (Olympus), une application d'au moins 5 secondes par cm pour atteindre un minimum de 63J/cm lorsque la puissance utilisée est de 18 watts (Hamel-Desnos C., Desnos P. Thermal ablation of the saphenous veins by bipolar radiofrequency RFITT®. Results of a prospective study of 119 patients with 2 years of follow-up. *Technical considerations. Phlébologie* 2015 ; 68, 1 :21-9)

En effet, l'énergie dépend de la puissance et du temps :

$$E \text{ (énergie J)} = P \text{ (puissance W)} \times T \text{ (temps Sec)}$$

Quel que soit le dispositif thermique utilisé (LEV, RF ...), il est donc possible de faire varier l'énergie en faisant varier soit la puissance, soit le temps, soit les deux (pour le Closure Fast®, on ne pourra faire varier l'énergie qu'en jouant sur le temps, en doublant le cycle par exemple).

Pour le laser, les générateurs offrent des possibilités de faire varier facilement les paramètres, ces possibilités sont des « plus », et non des facteurs pénalisants ou de confusion, le principal élément restant encore une fois la LEED.

Ainsi, il est facile d'augmenter la LEED en fonction de la cible. Car, si 60J/cm est une valeur seuil (donc minimale), qui convient bien pour des saphènes de petits calibres (5-6 mm), en pratique cette valeur va pouvoir être augmentée sur des veines de calibre plus important, lesquelles sont assez fréquentes. Ceci explique que des auteurs puissent rapporter des LEED moyennes de 80 J/cm par exemple, sans qu'il y est d'incohérence, car il faut distinguer énergie seuil/minimale et énergie optimale.

C1



Tout traitement par destruction d'une cible *in situ*, demande des réglages de paramètres selon la cible (cf par exemple ablation par RF dans la fibrillation atriale, ou ablation par RF d'une tumeur hépatique...).

Le laser et la RF sont des techniques de destruction *in situ*, et les veines ne sont pas toutes les mêmes et ont des calibres variables.

Ainsi avec le traitement par RF Closure Fast® des applications supplémentaires sont effectuées sur les gros segments veineux tels que portion proximale de saphène, ectasies... ; il s'agit alors d'une augmentation de l'énergie délivrée en augmentant le temps.

Il n'y a donc rien d'incongru à ce que des réglages de paramètres puissent être effectués sur le laser, ce qui n'en fait pas une technique non standardisée, et sans règles.

Donc à la question posée la réponse est OUI l'énergie délivrée est standardisée, dans ces études, l'énergie LEED seuil (minimale) de 60-70 J/cm y étant atteinte.

Cf aussi réponse question C3

Votre organisme professionnel recommande-t-il le recours en pratique à un type particulier de fibre laser ?

Veillez argumenter le cas échéant votre position et préciser le type de fibre laser (nue, radiale, en tulipe, ...) et la(les) longueur(s) d'onde considérés

Réponse :

Le laser se développe depuis 15 ans, il est normal et logique que les sociétés commerciales fassent évoluer les dispositifs.

Cependant, la longueur d'onde utilisée et le type de fibre n'influencent que très peu l'efficacité de la procédure laser, les taux d'occlusion étant déjà excellents (Cowpland C.A. et al. *Phlebology* May 2016, cf réponse question C1).

C2

Les améliorations obtenues concernent essentiellement le confort post-procédure du patient. Pour ces raisons, les fibres nues et générateurs 870/980 nm, ne sont maintenant que très peu utilisés en France ; ils ont laissé la place aux fibres radiales, et aux générateurs lasers de 1470 nm de longueur d'onde, qui sont très largement utilisés depuis 2014, avec satisfaction (cf registre SFMV/OGDPC et Hamel-Desnos et al. *Phlebology* 2015).

Actuellement, nous pouvons donc conseiller l'utilisation des générateurs 1470 nm et des fibres radiales, pour lesquels nous avons maintenant un recul suffisant, sans interdire pour autant les fibres nues et générateurs de longueur d'onde inférieure. La fibre tulipe est d'utilisation anecdotique en France. Nous ne pouvons pas nous prononcer à ce sujet, mais son profil est sans doute proche de celui des fibres radiales.

Votre organisme professionnel souhaite-t-il préciser la fluence cible d'une occlusion de varice saphène par laser en fonction des caractères anatomiques principaux considérés en pratique ?

Grande veine saphène vs petite veine saphène ; jonction saphène vs tronc ; diamètre du segment considéré

C3

Réponse :

Cf réponse question C1

La fluence (J/cm²) n'est pas le meilleur paramètre pour les techniques endoveineuses thermiques, il lui est préféré la LEED (J/cm).



Il n'existe pas de différences fondamentales entre le traitement LEV de la GVS et celui de la PVS.

- 1. Dans l'état actuel des connaissances, il est possible, au vu des données de la littérature internationale, et de l'expérience et du recul en France, de définir pour la LEED seuil une valeur moyenne de 60-70 J/cm sur l'ensemble de la procédure. Il s'agit bien là d'un minimum requis, car l'énergie à délivrer est fonction de la cible, et va être adaptée à celle-ci : plus la veine est grosse, plus il faudra délivrer d'énergie (c'est la même chose en RF Closure Fast®, les cycles sont doublés si la veine est grosse et sur des segments ectasiques).*
- 2. Selon les données de la littérature, l'énergie optimale est considérée comme se situant entre 80J/cm et 95 J/cm (Cowpland et al. Phlebology 2016) pour l'ensemble de la procédure.*
- 3. Sur la région proximale, c'est-à-dire juste sous les jonctions (GVS ou PVS), et sur les ectasies variqueuses, l'énergie délivrée doit être doublée (comme pour la RF)*
- 4. Selon le diamètre de la veine.
Afin d'optimiser l'efficacité du traitement, il a été proposé une équation simple de calcul des joules à délivrer, en fonction du diamètre de la veine : multiplier le diamètre moyen de la veine en mm par 10 pour obtenir le nombre de Joules/cm à délivrer (Hamel-Desnos C., Gérard JL., Pichot O. Traitements endoveineux Thermiques. In: La Maladie veineuse chronique. Elsevier Masson SAS 2015 : 127-149 ; sous l'égide de la SFMV, du CEMV et du CFPV).
Ainsi une veine de 8 mm de diamètre aura un traitement optimal de 80J/cm, valeur moyenne concernant l'ensemble de la procédure.*

D MOMENT OPTIMAL DE REALISATION DES PHLEBECTOMIES DES COLLATERALES SAPHENES VARIQUEUSES

Les professionnels consultés en 2008 par la HAS avaient considéré selon un accord fort que les phlébectomies de collatérales saphènes n'accompagnaient pas systématiquement la procédure d'occlusion du tronc saphène par laser. Votre organisme professionnel partage-t-il cette position en date de cette actualisation ?

Veillez en cas de désaccord argumenter votre opinion.

Réponse :

D1 *Oui bien sûr, comme il l'est souligné dans ce nouveau rapport, aucune donnée de la littérature n'est susceptible de venir modifier cette position.*

De plus :

- Les phlébectomies ne sont pas le seul moyen de traitement des tributaires. La sclérothérapie est en effet une alternative valide et toujours incontestée, que l'on retrouve dans les recommandations internationales (RBP et HTA) ; on notera en particulier les recommandations américaines sur le traitement complémentaire des tributaires: même grade de recommandation pour la*



sclérothérapie et la phlébectomie (grade 1B) et même grade de recommandation pour le traitement concomitant et le traitement différé (grade 1B). Głowiczki P. 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 (the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg 2011;53:2S-48S

- Les données du registre thermique SFMV/ODPCMV démontrent que le taux de réalisation de phlébectomies associées de façon concomitante à la procédure thermique, est faible (15 % de phlébectomies, 6 % de sclérothérapie per procédure ; données sur 1500 procédures réalisées en France depuis avril 2015). Les MV assurent le suivi des patients, y compris sur le moyen et long terme, ils sont donc en « première ligne » pour juger du résultat des deux attitudes (LEV/RF avec ou sans phlébectomies concomitantes) et, c'est en toute connaissance de cause qu'ils préfèrent, dans une grande majorité des cas, éviter au patient un geste supplémentaire quelque peu agressif et possiblement inutile.
- Il a été démontré que les phlébectomies augmentent la morbidité per et post-procédure, probablement en raison de l'anesthésie volontiers plus « lourde » et de l'allongement du temps de procédure. En particulier les risques de thromboses veineuses sont significativement plus élevés en cas de réalisation de phlébectomies concomitantes (cf rapport HAS et Sutton et al.).
- Pour éviter le saignement des veines tributaires lors des phlébectomies concomitantes, le liquide de tumescence comporte de la lidocaine adrénalinée, augmentant ainsi les risques de comorbidité, alors que la lidocaine simple est suffisante pour la procédure thermique.
- La réalisation de phlébectomies complexifie l'évaluation des traitements thermiques (rapport HAS). Les phlébectomies n'ayant elles-mêmes jamais été évaluées, quels sont les résultats revenant à l'occlusion thermique et ceux revenant aux phlébectomies, ceci aussi bien en termes d'efficacité que de complications ? Dans le cadre d'un suivi national des procédures sur la sécurité il serait donc souhaitable de dissocier les traitements.

Nous sommes donc très surpris par la demande du CNP de Chirurgie Vasculaire, ce dernier souhaitant imposer de façon systématique des phlébectomies concomitantes au LEV. Nous avons attiré l'attention de la HAS sur l'impasse méthodologique d'une telle option et nous désapprouvons totalement cette demande, qui ne paraît fondée ni sur l'intérêt du patient, ni sur des données scientifiques, ni sur des données socio-économiques.

Ref : Hamel-Desnos C. Ablation Thermique et traitements complémentaires. Phlébologie 2013, 66, 2 : 70-78

E PRATIQUES FRANÇAISES D'OCCLUSION DE VARICES SAPHENES PAR LASER

E1 Votre organisme professionnel dispose-t-il de données précisant les pratiques françaises d'occlusion de varice saphène par laser ?

Volume annuel d'actes en distinguant si possible les occlusions de grandes et de petites veines saphènes ; nombre de centres ; qualification/formation des opérateurs ; types et longueurs d'onde ; modalités anesthésiques ; caractéristiques des sujets traités ; ...

**Réponse :**

On peut estimer qu'au total, un peu plus de 100 centres sont équipés en France de générateurs lasers 1470 nm et utilisent des fibres radiales. Il s'agit essentiellement de médecins vasculaires (MV) (90% de MV versus 10% de chirurgiens vasculaires).

Le volume annuel de procédures laser (Juillet 2015 à Juin 2016) est estimé à environ 9 000 veines saphènes traitées, parmi lesquelles environ 8 à 10% sont des PVS, les 90% restant étant des GVS.

Nb Il existe encore quelques centres utilisant des fibres nues et des générateurs 870 ou 980 nm, mais leur nombre diminue progressivement.

Qualification/Formation :

Une formation spécifique et adaptée nous paraît indispensable.

Elle sera intégrée au programme du Co-DES de Médecine Vasculaire lorsque que celui-ci sera en place.

Actuellement, le compagnonnage est très développé en Médecine Vasculaire, mais il est loin d'être la seule source de formation pour les MV. De nombreuses actions de de formation continue, dédiées aux traitements thermiques, et organisées par les différentes sociétés savantes de médecine vasculaire (SFMV, SFP, CFPV) et l'ODPCMV, se déroulent depuis de nombreuses années : DPC, ateliers pratiques, ateliers de cas cliniques, ateliers d'entraînements sur fantômes, forum, séances plénières...

Surtout, des formations universitaires dédiées, théoriques et pratiques ont été mises en place, dont l'Attestation Universitaire des Traitements Endoveineux Thermiques au CHU de Grenoble (Responsable Pr Carpentier). Cette AU, ouverte en 2011, a pris en charge plus de 190 participants (99% de MV).

Un Diplôme Universitaire des Traitements endoveineux Thermiques vient aussi de démarrer à Paris VI en 2016 (Responsables Pr Benhamou et F Vin).

Dans ces AU et DU, les MV sont formés aux différentes techniques thermiques, aussi bien RF que LEV.

Ainsi, si certains médecins vasculaires n'utilisent que la radiofréquence ou que le laser dans leur pratique courante, très nombreux sont ceux qui utilisent ou savent utiliser les 2 méthodes.

Mode et type d'anesthésie :

Lorsqu'elles sont pratiquées par les MV, les procédures LEV sont faites sous anesthésie locale stricte par tumescence, parfois avec légère sédation, très rarement sous anesthésie générale (registre SFMV/ODPCMV ; Hamel-Desnos et al Phlebology 2009 et 2015).

Les caractéristiques patients dont nous disposons en France (registre SFMV/ODPCMV ; Hamel-Desnos et al. Phlebology 2009 et 2015; ECR PVS SFP) sont conformes à celles trouvées dans la littérature, en particulier : sexe féminin plus représenté, âge moyen environ 55 ans, tous les stades cliniques C2 à C6 de la CEAP sont représentés avec une prédominance du C2.

A votre connaissance, quels matériels d'occlusion par laser sont utilisés en pratique françaises ?

E2 Industriels concernés ; proportion en volume d'actes à préciser si possible

Réponse :

Les sociétés Biolitec® et LSO® sont les 2 acteurs majeurs du LEV sur le marché français, marché qu'elles partagent de façon quasiment équivalente.



(volumes de procédures cf réponse question E1).

Les deux sociétés commercialisent des générateurs 1470nm et des fibres radiales.

Comment est-il possible d'expliquer la baisse survenue de 2008 à 2015 du volume global annuel de traitements chirurgicaux des varices saphènes ?

Crossectomie-stripping + occlusions endovasculaires : - 20 000 actes/an sur cette période (cf. p97-98 du rapport provisoire)

Réponse :

Les traitements endoveineux, comme tous les traitements endoluminaux dans d'autres domaines, constituent pour la prise en charge des varices, un progrès essentiel.

Cependant, un peu de temps a été nécessaire pour que les techniques thermiques fassent leur place en France, pour que le nombre de praticiens formés soit suffisant et pour qu'une prise en charge financière soit opérationnelle (sans aucune prise en charge, elles n'étaient pas accessibles à tous les patients).

La baisse importante du volume des traitements chirurgicaux des varices constatée depuis 2008 (et même amorcée quelques années avant) ne peut donc pas s'expliquer par le seul développement du thermique. Ce d'autant que les procédures thermiques, du fait de l'absence de remboursement de l'acte par les caisses, ont longtemps été mal répertoriées, voire même répertoriées par assimilation dans les actes chirurgicaux classiques.

De notre point de vue, c'est avant tout l'ablation chimique, c'est-à-dire l'échosclérotérapie à la mousse (ESM), qui est responsable de cette baisse constante des actes chirurgicaux.

E3

Faute de mise en application des codes CCAM pour les 3 libellés spécifiques (sclérotérapie échoguidée des grandes veines saphènes, des petites veines saphènes et des récidives), ayant pourtant validé toutes les étapes, nous ne pouvons que prétendre et non démontrer notre analyse. A ce sujet, le CNPMV ne comprend pas pourquoi les 3 libellés en question sont toujours bloqués au plus haut niveau de la CNAM.

En résumé, il est logique de constater une baisse importante du volume des traitements chirurgicaux des varices, car comparée aux différentes techniques endoveineuses (incluant la mousse), la crossectomie-stripping conventionnelle est une technique trop agressive, à comorbidité non négligeable, qui ne gardera probablement à l'avenir que des indications exceptionnelles.

Il paraît cohérent de penser que, pour que la chirurgie puisse rester, dans le futur, une alternative possible, elle devra être pratiquée de façon peu invasive, sans crossectomie, avec éveinage peu traumatique, et sous anesthésie locale par tumescence (« chirurgie moderne »), comme souligné par certaines RBP.

Rappelons les recommandations de l'EVF/UIA/CVDERT/UIP* pour le traitement des veines saphènes:

- ablation thermique (RF ou LEV) : grade 1A
- échoscclérotérapie à la mousse : grade 1A
- « chirurgie moderne » grade : 1B
- crossectomie-stripping conventionnelle : grade 2A

* Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. Document developed under the auspices of The European Venous Forum, The International Union of Angiology, The Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), Union Internationale de Phlébologie. International Angiology 2014 April; 33(2):87-208



F CONDITIONS DE REALISATION

Les modalités d'anesthésie tumescence font-elles l'objet de recommandations techniques au sein de votre organisme professionnel ?

Composition, concentration des principes actifs, volume à infiltrer, température du soluté, mode d'administration (manuel vs pompe, guidage échographique),...

Réponse : Références de documents publiés sur le sujet par des Sociétés Membres du CNPMV :

1. *Recommandations de bonne pratique concernant la sécurité et l'environnement en médecine vasculaire, notamment pour le traitement des varices, de la Société Française de Médecine Vasculaire, publiées dans le Journal des Maladies Vasculaires, volume 39, Issue 6, December 2014, Pages 394-408*
2. *Sous l'égide de la SFMV (Société de Médecine Vasculaire), du CEMV (Collège des Enseignants en Médecine Vasculaire) et du CFPV (Collège Français de Pathologie Vasculaire) :*
 - *Hamel-Desnos C., Gérard JL., Pichot O. Traitements endoveineux Thermiques. In: La Maladie veineuse chronique. Elsevier Masson SAS 2015 : 127-149*
 - *Giordana P, Miserey G. Environnement Hygiène et Sécurité. In: La Maladie veineuse chronique. Elsevier Masson SAS 2015 : 229-240 (sous l'égide de la SFMV, du CEMV et du CFPV)*

F1

Recommandations concernant l'anesthésie par tumescence:

- *La tumescence doit être impérativement effectuée sous guidage échographique*
- *La pompe est conseillée*
- *Pour le liquide de tumescence, utiliser de la lidocaïne simple, sans dépasser la dose de 200 mg (données Vidal) diluée dans du sérum physiologique (250 à 500 ml)*
 - *Ne pas associer d'adrénaline (procédure sans phlébectomies)*
 - *Ne pas associer de bicarbonates*
- *Utiliser le liquide de tumescence à température ambiante.*

La SFMV recommande par ailleurs de ne pas réaliser les procédures endoveineuses thermiques (sauf cas très exceptionnels) sous anesthésie générale, raché anesthésie ou bloc crural.

Votre organisme professionnel souhaite-t-il apporter des précisions concernant la qualification et la formation nécessaire aux opérateurs de la procédure laser ?

F2

Réponse :

Elles diffèrent peu de celles de la RF.

Qualification/prérequis :

Pré-requis : Les procédures LEV ou RF ne doivent être réalisées que par des praticiens ayant une bonne connaissance des affections veineuses et de l'anatomie



veineuse. L'opérateur doit, de plus, avoir une expertise certaine en écho-Doppler veineux superficiel et doit savoir ponctionner sous échoguidage.

La formation lui permettra (liste non exhaustive) :

- d'acquérir des notions théoriques sur la physique du laser et son application aux traitements des varices, et d'établir une comparaison avec les autres techniques ;
- d'améliorer ses connaissances sur les indications, les limites et les contre-indications des différents traitements des varices ;
- de connaître les règles concernant l'environnement, l'asepsie, l'anesthésie (tumescence)
- de connaître le matériel et les règles pratiques pour le cathétérisme ;
- de connaître pour le laser, la législation, la réglementation, les règles de sécurité, les précautions, et les complications et leur traitement ;
- d'acquérir la maîtrise de la réalisation des différentes étapes de la procédure par des cours théoriques et pratiques (ateliers), mais aussi par des mises en situation réelles, dans des centres de stages ;
- d'être capable en fin de stages de réaliser par lui-même les différentes étapes de la procédure : choix par échographie du site d'entrée, ponction échoguidée, cathétérisme, positionnement échographique de l'extrémité de la fibre, anesthésie par tumescence échoguidée, calcul de l'énergie, tir laser, contrôle échographique immédiat du résultat, programmation du suivi.

Formations déjà opérationnelles ou à venir (cf réponse question E1) :

- Attestation Universitaire du CHU Grenoble,
- Diplôme Universitaire Paris VI
- Futur CoDES de Médecine Vasculaire (la maquette comporte un chapitre spécifique pour les traitements endoveineux thermiques).

G REMARQUES LIBRES

- G1** | Votre organisme professionnel a-t-il d'autres commentaires à formuler sur la technique d'occlusion par laser ou sur le rapport provisoire transmis ?



Réponse :

Comme pour la RF, nous regrettons que l'option d'une évaluation purement méthodologique, avec sollicitation à postériori des experts de la spécialité pour avis consultatif, ait été choisie pour actualiser le rapport HAS 2008.

En effet, sans remettre en cause la rigueur et l'apport contributif de cette analyse méthodologique, il semble dommage et réducteur de se priver de la collaboration d'experts de terrain et de leur connaissance de la maladie veineuse (physiopathologie, anatomie ...), du malade et de ses attentes, des différents traitements, de la physique des dispositifs, des conditions d'environnement, des conditions socio-économiques.

En 2013, de manière pragmatique, la HAS, sur le dossier RF, avait bien pris conscience des limites de cette approche, et, tenant compte également des validations par les HTA dans de nombreux pays, s'était autosaisie, pour finalement prendre la décision de se prononcer en faveur de la prise en charge de la RF par l'Assurance Maladie, sous réserve d'un suivi sur 5 ans.

La CNAM dans son rapport charge et produits de 2013 avait mentionné et chiffré les économies substantielles réalisables si les traitements endoveineux thermiques se développaient.

Aujourd'hui, le CNPMV ne comprendrait pas que la HAS diffère encore la décision de prise en charge par l'Assurance Maladie de l'acte LEV dans le traitement de la GVS et de la PVS, d'autant que le LEV est déjà encadré par le biais d'un GHM pour le « LEV des veines saphènes », et que de nombreuses agences étrangères et toutes les recommandations internationales valident RF et LEV, pour le traitement de la GVS et de la PVS.

Le CNPMV réitère ses réserves (cf réponse question A2) sur l'évaluation méthodologique faite à partir d'ECRs dont le comparateur est la crossectomie-stripping et le critère principal l'occlusion.

De l'avis du CNPMV, les preuves d'efficacité et de sécurité du LEV sont actuellement suffisantes et non inférieures à celles de la RF, avec une balance bénéfique/risque très favorable, et les éléments de standardisation du LEV sont satisfaisants.

Le CNPMV est donc favorable à une prise en charge de l'acte LEV pour la GVS et la PVS, même si de nouveau, la HAS juge nécessaire une réévaluation des résultats des procédures avec un suivi à 5 ans, comme pour la RF.

En revanche, il est définitivement opposé à envisager à l'avenir toute étude clinique randomisée avec « crossectomie-stripping conventionnelle » comme comparateur.

Nous rappelons à cette occasion le projet d'étude demandé par la HAS en 2013 (coût de rédaction du protocole, pour satisfaire aux exigences méthodologiques, de 35.000 €), et pour lequel nous n'avons reçu aucune réponse officielle de la HAS.

Les raisons de cette position sont largement développées dans les réponses à ce questionnaire, et le rapport d'évaluation a le mérite de souligner l'inadéquation de ce type d'étude.

Le CNPMV considère :

- qu'un schéma d'étude avec des techniques basiquement aussi différentes ne peut satisfaire aux exigences méthodologiques souhaitées, surtout concernant le critère principal d'occlusion ;*



- *que la crossectomie-stripping conventionnelle n'a jamais été évaluée elle-même; qu'elle est maintenant obsolète, et que l'évaluer de nos jours n'a plus aucun intérêt, ne s'avère plus éthique et devient techniquement impossible. Ainsi, comme souligné dans le rapport d'évaluation, dans un certain nombre d'études, de nombreux patients ne veulent plus rester dans l'étude si la randomisation leur attribue la chirurgie.*

Ce type d'études appartient donc définitivement au passé, et les méthodes d'évaluation sont amenées à évoluer.

"The popularity of venous ablation is such that large studies comparing techniques with conventional surgery may be a thing of the past, because the equipoise of many physicians and patients has been compromised" Nandhra S. J Vasc Surg 2015.

Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire (CNPCV), réponse adressée à la HAS le 19 septembre 2016



**QUESTIONNAIRE PORTANT SUR LE
RAPPORT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL
INTITULÉ**

***« Occlusion de veine saphène par voie
veineuse transcutanée, actualisation de
l'évaluation conduite en 2008 »***

Août-septembre 2016

Nous vous remercions pour le temps que vous consacrerez à relire le rapport provisoire de la HAS et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique pour le 19 septembre 2016 (has_seap_secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous serons dans l'obligation d'estimer que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



A EFFICACITÉ/SÉCURITÉ DE L'OCCLUSION DE GRANDE VEINE SAPHÈNE PAR LASER

A1 Votre organisme professionnel a-t-il connaissance de publications pertinentes non prises en compte dans le rapport provisoire ?

Etudes comparatives randomisées répondant aux critères de sélection définis en page 12 du rapport provisoire ou registre de sécurité tenu en pratiques françaises.

Réponse :

NON

A2 Votre organisme professionnel juge-t-il que les données publiées démontrent l'efficacité sur 1 à 5 ans de l'occlusion de grande veine saphène par laser ?

Réponse :

OUI. Comme pour la radiofréquence, les résultats obtenus à 1 an sont stables en termes d'occlusion du tronc saphène.

A3 Votre organisme professionnel estime-t-il que les données publiées sont suffisantes pour établir le profil de sécurité d'occlusion de grande veine saphène par laser ? Veuillez le cas échéant qualifier ce profil de sécurité.

Réponse :

OUI. Les indications sont actuellement bien codifiées (diamètre, trajet, morphologie du tronc saphénien, ...), la technique et les paramètres opératoires sont également bien codifiés, les conditions de réalisation sont proposées dans un environnement de sécurité acceptable (identique à celui de la radiofréquence), les suites opératoires sont simples si les prérequis du profil de sécurité (indications, conditions de réalisation, compétences des opérateurs) sont réunis.

A4 L'occlusion de grande veine saphène par laser doit-elle être limitée au-dessus du tiers moyen de la jambe ?

Réponse :

OUI. Plusieurs raisons justifient cette restriction :

Le segment jambier du tronc saphénien est rarement atteint par le reflux, le risque de traumatisme thermique neurologique est plus important au niveau jambier (proximité du nerf saphène).

A5 Votre organisme professionnel juge-t-il au final que la balance bénéfice/risque de l'occlusion de grande veine saphène par laser est établie et favorable, faisant de cette technique une option thérapeutique valide ?

Réponse :

OUI. Comparé à la Crossectomie-stripping, le laser, à résultats équivalents, offre un confort post opératoire meilleur, comparable à la radiofréquence, permettant d'envisager une prise en charge ambulatoire et une reprise d'activité normale et



professionnelle rapide.

A l'examen notamment des comparaisons analysées dans le rapport provisoire, votre organisme professionnel établit-il une hiérarchie entre les 3 traitements comparés (crossectomie-stripping, occlusion par laser, occlusion par radiofréquence) ?

A6

Réponse :

OUI. Radiofréquence et Laser en première intention et stripping en deuxième intention. La seule étude prospective randomisée comparant ces 3 techniques et la sclérothérapie à la mousse montre des résultats équivalents pour les 3 premières à 5 ans (proche de 90 % d'occlusion) contre 70 % pour la mousse. Cette étude montre par ailleurs une supériorité de techniques thermiques (radiofréquence et laser) sur la crossectomie-stripping pour les suites opératoires (douleurs, reprise d'activité, ...).

B EFFICACITÉ/SÉCURITÉ DE L'OCCLUSION DE PETITE VEINE SAPHÈNE PAR LASER

Votre organisme professionnel a-t-il connaissance de publications pertinentes non prises en compte dans le rapport provisoire ?

B1

Etudes comparatives randomisées répondant aux critères de sélection définis en page 12 du rapport provisoire ou registre de sécurité tenu en pratiques françaises.

Réponse :

NON

Votre organisme professionnel juge-t-il que les données publiées démontrent l'efficacité sur 1 à 5 ans de l'occlusion de petite veine saphène par laser ?

B2

Réponse :

OUI. Il n'y a pas de résultats à moyen terme, mais on peut estimer que les taux d'occlusion obtenus à court terme resteront stables dans le temps comme dans la grande veine saphène (il n'y a pas de différence anatomique, histologique entre la grande et petite saphène). Reste le problème des suites opératoires en termes de thrombose veineuse profonde et des veines gastrocnémiennes médiales et de complications neurologiques (paresthésies) qui sont potentiellement plus importantes que dans le traitement de la veine grande saphène sans que cela ressorte dans les données publiées.

Votre organisme professionnel estime-t-il que les données publiées sont suffisantes pour établir le profil de sécurité d'occlusion de petite veine saphène par laser ? Veuillez le cas échéant qualifier ce profil de sécurité.

B3

Réponse :

OUI. Les indications sont actuellement bien codifiées (diamètre, trajet, morphologie du tronc saphénien, ...), la technique et les paramètres opératoires sont également bien codifiés, les conditions de réalisation sont proposées dans un environnement de



sécurité acceptable (identique à celui de la radiofréquence), les suites opératoires sont simples si les prérequis du profil de sécurité (indications, conditions de réalisation, compétences des opérateurs) sont réunis.

Votre organisme professionnel estime-t-il que l'occlusion de petite veine saphène par laser doit être limitée jusqu'à « mi-mollet » comme le recommande la *European Society of Vascular Surgery* ?

B4 Réponse :

Oui. Cette recommandation est dictée par la proximité du nerf fibulaire commun au 1/3 inférieur et 1/3 moyen de la jambe. Elle permet de limiter les paresthésies post opératoires.

Votre organisme professionnel juge-t-il au final que la balance bénéfice/risque de l'occlusion de petite veine saphène par laser est établie et favorable, faisant de cette technique une option thérapeutique valide ?

B5 Réponse :

OUI. Comparé à la Crossectomie-stripping, le laser, à résultats équivalents, offre un confort post opératoire meilleur permettant d'envisager une prise en charge ambulatoire et une reprise d'activité normale et professionnelle rapides. Les publications sur la radiofréquence dans le traitement du reflux de la veine petite saphène montrent des résultats similaires.

A l'examen notamment des comparaisons analysées dans le rapport provisoire, votre organisme professionnel établit-il une hiérarchie entre l'occlusion par laser et l'exérèse par crossectomie-stripping de petite veine saphène ?

B6

Réponse :

Oui. Radiofréquence et Laser en première intention et stripping en deuxième intention.

C STANDARDISATION TECHNIQUE DE L'OCCLUSION DE VEINE SAPHÈNE PAR LASER

Votre organisme professionnel juge-t-il que les procédures techniques d'occlusion par laser mises en œuvre dans les études analysées étaient standardisées ?

C1 Réponse :

Oui. Ce n'était pas le cas en 2008. Actuellement seules 2 firmes existent sur le marché français proposant la même longueur d'onde (1470 nm) et des protocoles opératoires similaires.



C2 Votre organisme professionnel recommande-t-il le recours en pratique à un type particulier de fibre laser ?
Veillez argumenter le cas échéant votre position et préciser le type de fibre laser (nue, radiale, en tulipe,...) et la(les) longueur(s) d'onde considérés

Réponse :
OUI. A ce jour, fibre radiale, 1470 nm de longueur d'onde.

C3 Votre organisme professionnel souhaite-t-il préciser la fluence cible d'une occlusion de varice saphène par laser en fonction des caractères anatomiques principaux considérés en pratique ?
Grande veine saphène vs petite veine saphène ; jonction saphène vs tronc ; diamètre du segment considéré

Réponse :
OUI. La fluence idéale est de 60 à 80 J/cm. Ce paramètre est à pondérer en fonction du diamètre de la veine traitée et de l'épaisseur de tissu sous cutané entre la veine et la peau.

D MOMENT OPTIMAL DE RÉALISATION DES PHLEBECTOMIES DES COLLATÉRALES SAPHÈNES VARIQUEUSES

D1 Les professionnels consultés en 2008 par la HAS avaient considéré selon un accord fort que les phlébectomies de collatérales saphènes n'accompagnaient pas systématiquement la procédure d'occlusion du tronc saphène par laser. Votre organisme professionnel partage-t-il cette position en date de cette actualisation ?
Veillez en cas de désaccord argumenter votre opinion.

Réponse :
Cette attitude est discutable dans la mesure où une prise en charge globale de la maladie veineuse superficielle en un seul temps est logique. Les patients viennent pour des varices, ils sont donc demandeur d'un traitement complet en un seul temps. Le traitement isolé du tronc saphène sans phlébectomies ne se conçoit que lorsqu'il y a peu de branches variqueuses permettant une prise en charge secondaire à distance à moindre frais (phlébectomies sous anesthésie locale sans hospitalisation). En cas de branches variqueuses importantes l'association du traitement laser et des phlébectomies est à privilégier. Cette association doit être valorisée sur le plan financier car elle implique un temps opératoire plus important ainsi qu'une prise en charge anesthésique différente. De plus la majorité des études montrent des meilleurs résultats pour le taux d'occlusion, les scores de sévérité et la satisfaction des patients en faveur des procédures en un seul temps, par rapport aux procédures avec traitement secondaire (en une ou plusieurs séances) des collatérales variqueuses.



E PRATIQUES FRANÇAISES D'OCCLUSION DE VARICES SAPHÈNES PAR LASER

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données précisant les pratiques françaises d'occlusion de varice saphène par laser ?

Volume annuel d'actes en distinguant si possible les occlusions de grandes et de petites veines saphènes ; nombre de centres ; qualification/formation des opérateurs ; types et longueurs d'onde ; modalités anesthésiques ; caractéristiques des sujets traités ;...

Réponse :

Dans la mesure où il n'existe pas un acte pris en charge par la CNAM, la pratique du laser est difficile à évaluer. Le codage spécifique en EJSF900 est codé principalement par les angiologues ce qui leur permet de facturer un acte non remboursable par la CNAM (acte d'esthétique). Dans certains cas, seul l'acte de phlébectomies est codé. Finalement la seule estimation réaliste du nombre d'actes réalisés ne peut se faire que sur le nombre de fibres vendues par les 2 firmes Biolitec et LSO soit environ 9000 par an. La répartition entre grande et petite saphène est impossible à apprécier. Pour information, l'atteinte de la veine petite saphène est impliquée dans 15 % environ des varices.

Pour les mêmes raisons, le nombre de centres pratiquant le laser est difficile à apprécier. Le chiffre de 100 semble réaliste.

E1

Pour la qualification des opérateurs, les critères définis en 2008 sont toujours d'actualité. Tous les chirurgiens vasculaires répondent à ces critères. La formation des angiologues passant maintenant par le DESC de médecine vasculaire, cela simplifie leur qualification. Pour ceux qui ont obtenus leur compétence antérieurement, une formation universitaire complémentaire est requise.

Actuellement, en France et au niveau international, la longueur d'onde recommandée est 1470 nm. Le tir est le plus souvent continu.

Les indications de traitements des varices sont indépendantes de la technique utilisée. Seules les contre-indications à la technique du Laser doivent limiter son utilisation.

Dans tous les cas, la tumescence doit être systématique, elle doit être réalisée sous contrôle échographique, il semble préférable d'utiliser une pompe à injection, cela améliore le confort du patient (débit continu, pas de variations de pressions, rapidité et efficacité de la procédure)

Pour ce qui est de l'anesthésie, tout est possible allant de l'anesthésie locale par tumescence (Bicarbonate 14/1000 + xylocaïne 1 % adrénalinée) éventuellement complétée par une neuroleptanalgie. L'anesthésie loco régionale (par bloc ou par rachi anesthésie, ainsi que l'anesthésie générale peuvent être utilisées. Le choix dépend alors de différents facteurs : le patient (stress, comorbidités, importance des varices, phlébectomies associées, leur nombre, leur localisation, le côté uni ou bilatéral de la procédure. Dans tous les cas, l'acte d'anesthésie doit être valorisé en fonction de son niveau.



A votre connaissance, quels matériels d'occlusion par laser sont utilisés en pratique françaises ?

Industriels concernés ; proportion en volume d'actes à préciser si possible

E2

Réponse :

Seules 2 firmes sont actuellement sur le marché français :

- Biolitec : 5000 procédures,

- LSO médical : 4000 procédures.

Comment est-il possible d'expliquer la baisse survenue de 2008 à 2015 du volume global annuel de traitements chirurgicaux des varices saphènes ?

Crossectomie-stripping + occlusions endovasculaires : - 20 000 actes/an sur cette période (cf. p97-98 du rapport provisoire)

E3

Réponse :

L'utilisation des techniques endoveineuses thermiques explique cette diminution. Cette évolution valide les affirmations de notre société depuis 2004 sur l'absence d'inflation du nombre d'actes de traitement des varices du fait d'une substitution de la chirurgie traditionnelle par les techniques endoveineuses thermiques.

F CONDITIONS DE REALISATION

Les modalités d'anesthésie tumescence font-elles l'objet de recommandations techniques au sein de votre organisme professionnel ?

Composition, concentration des principes actifs, volume à infiltrer, température du soluté, mode d'administration (manuel vs pompe, guidage échographique),...

F1

Réponse :

La tumescence échoguidée est une recommandation forte. L'utilisation d'une pompe à injection est un plus pour la réalisation de la procédure (caractère continue de l'injection sans à-coups d'hyperpression, rapidité et standardisation de la procédure). L'utilisation de bicarbonates 14/1000 et l'ajout de xylocaïne adrénalinée est indispensable lorsque la procédure est réalisée sous anesthésie locale isolée ou associée à une neuroleptanalgésie. En cas de rachianesthésie ou d'anesthésie générale elle permet de diminuer les suites douloureuses lors du réveil. Il apparaît donc logique de recommander celle-ci dans tous les cas qu'elle que soit le type d'anesthésie associée. Le volume injecté est évidemment difficile à quantifier. Il dépend de la morphologie du patient, de la longueur du tronc traité. Le critère le plus fiable est l'image échographique pendant l'injection qui montre une bonne infiltration périverneuse dans l'espace inter aponévrotique, et une distance de sécurité (1.5 cm) avec les structures de voisinage (artère, nerf, peau).

La température du liquide injecté lors de la tumescence a peu d'incidence.



Votre organisme professionnel souhaite-t-il apporter des précisions concernant la qualification et la formation nécessaire aux opérateurs de la procédure laser ?

F2

Réponse :

En dehors des critères définis en 2008 (maîtrise de l'échographie per opératoire, des techniques de navigation intra vasculaire), il est nécessaire d'avoir une bonne connaissance de l'asepsie. Une connaissance de la pathologie vasculaire veineuse superficielle est évidemment un pré requis obligatoire. A priori ce type de procédure doit être pratiqué par des chirurgiens ou des médecins vasculaires.

G REMARQUES LIBRES

Votre organisme professionnel a-t-il d'autres commentaires à formuler sur la technique d'occlusion par laser ou sur le rapport provisoire transmis ?

Réponse :

Comme en 2008 et en 2014, l'utilisation du Laser (comme la radiofréquence) pose le problème de l'environnement dans lequel peut ou doit se faire l'acte.

Dans l'état actuel de la situation française, (objectifs des ARS, recommandations de la HAS sur la sortie de certains actes du secteur opératoire, recommandations HAS concernant la radiofréquence de 2014) il apparaît difficile de se prononcer de manière isolée pour le laser. Ceci impose une discussion globale de la prise en charge des varices (crossectomie-stripping, radiofréquence) qui impose la présence de tous les acteurs impliqués : CNAM, DGOS, ARS, FHP, FHS). Une telle démarche est indispensable pour mettre la France au même niveau que les autres pays européens et américains (Sud et Nord). C'est une évolution logique qui devra aboutir que dans un futur proche.

G1

La discussion sur l'environnement est évidemment fondamentale, mais elle ne doit pas retarder la prise en charge du laser au même titre que la radiofréquence.

Il importe aujourd'hui de rattraper notre retard sur la validation de l'utilisation du Laser dans le traitement des varices par rapport à la majorité des pays à niveau de vie comparable.

Pour l'ODPC de Chirurgie vasculaire (comme dans les recommandations internationales : AVF, ESVS, NICE,...), la prise en charge des varices repose en priorité sur les techniques thermiques (sans différence entre la radiofréquence et le laser). La crossectomie-stripping est à proposer en deuxième attention ou dans des cas particuliers (le plus souvent les contre-indications des techniques thermiques)

L'avenir à court terme de la prise en charge des varices doit conduire à la sortie de celles-ci des blocs opératoires pour des structures plus légères (rapport HAS 2010), qui pourront offrir l'ensemble des techniques disponibles en fonction des patients (statut médical, sociologique et socio professionnel), de la maladie veineuse et des données économiques.

Société française d'angéiologie (SFA), réponse adressée à la HAS le 7 septembre 2016



**QUESTIONNAIRE PORTANT SUR LE
RAPPORT PROVISOIRE ET CONFIDENTIEL
INTITULÉ**

***« Occlusion de veine saphène par voie
veineuse transcutanée, actualisation de
l'évaluation conduite en 2008 »***

Août-septembre 2016

Nous vous remercions pour le temps que vous consacrerez à relire le rapport provisoire de la HAS et à répondre à ce questionnaire.

Nous vous saurions gré de bien vouloir argumenter vos remarques et propositions éventuelles pour nous permettre d'envisager toute modification nécessaire. Nous vous prions également de référencer le plus précisément possible toute publication pertinente non prise en compte et qui vous paraîtrait répondre aux critères de sélection mis en œuvre.

Vos réponses seront intégralement reproduites dans le rapport définitif d'évaluation que la HAS rendra public à l'issue de son processus d'évaluation. Jusqu'à cette échéance, l'argumentaire qui vous a été transmis demeure par conséquent strictement confidentiel.

Nos contraintes calendaires d'évaluation nécessitent que vous nous retourniez votre réponse par voie électronique pour le **19 septembre 2016** (has.seap.secretariat@has-sante.fr). Au-delà de cette échéance, nous serons dans l'obligation d'estimer que vous n'avez pas d'observations.

Dans l'attente d'enrichir ce travail par votre relecture, nous demeurons à votre entière disposition pour toute précision qui vous serait utile.



A EFFICACITÉ/SÉCURITÉ DE L'OCCLUSION DE GRANDE VEINE SAPHÈNE PAR LASER

A1 Votre organisme professionnel a-t-il connaissance de publications pertinentes non prises en compte dans le rapport provisoire ?

Etudes comparatives randomisées répondant aux critères de sélection définis en page 12 du rapport provisoire ou registre de sécurité tenu en pratiques françaises.

Revoir dans l'analyse du texte complet ci jointe les références récentes sur le traitement de la SAAC

A2 Votre organisme professionnel juge-t-il que les données publiées démontrent l'efficacité sur 1 à 5 ans de l'occlusion de grande veine saphène par laser ?

Réponse : OUI très sûr et c'est la principale donnée

Systematic review of Endovenous Laser Therapy versus Surgery for the treatment of Saphenous Varicose Veins. Hoggan B.L., Cameron A.L., Maddern G.J. Ann Vasc Surg 2009 (march); 23(2): 277-287.

59 études /total de 5759 patients (6702 membres inférieurs, MI) traités par LEV et 6395 patients (7727 MI) traités par Chirurgie.

- > Sécurité et efficacité comparables*
- > Moins d'effet LEV sur les lésions nerveuses*
- > Supériorité LEV pour qualité de vie et reprise d'activité jusqu'à 6 semaines*
- > Validation des autorités sanitaires australiennes et recommandations 2008*

A3 Votre organisme professionnel estime-t-il que les données publiées sont suffisantes pour établir le profil de sécurité d'occlusion de grande veine saphène par laser ? Veuillez le cas échéant qualifier ce profil de sécurité.

Réponse : OUI

Cf. étude citée de Brittenden (pages 69 et 114)

- Insister sur une formation sécurité Laser dans le cadre des RBP. (Rôle de la SFLM et du DU) (voir dossier B.A)*

A4 L'occlusion de grande veine saphène par laser doit-elle être limitée au-dessus du tiers moyen de la jambe ?

Réponse : Les aspects cliniques et écho doppler des varices sont très variables d'un patient à l'autre, il faut donc une chirurgie qui s'adapte à chaque cas pour un meilleur résultat ; donc il faut stipuler sur des règles de bonnes pratiques pour la sécurité du patient mais laisser une part de technicité libre au choix du praticien comme pour la chirurgie classique (différentes formes d'éveinage, long, court, instruments très variables etc...)

PAS DE DIFFICULTE TECHNIQUE A COMMENCER A LA MALLEOLE mais en ayant en tête la présence du nerf saphène en jambier, donc insister sur la tumescence, usage de physio réfrigéré conseillé, fluence plus faibles.



A5 Votre organisme professionnel juge-t-il au final que la balance bénéfique/risque de l'occlusion de grande veine saphène par laser est établie et favorable, faisant de cette technique une option thérapeutique valide ?

Réponse : OUI

La reprise plus rapide des activités socio-professionnelles est un argument majeur.

A6 A l'examen notamment des comparaisons analysées dans le rapport provisoire, votre organisme professionnel établit-il une hiérarchie entre les 3 traitements comparés (crossectomie-*stripping*, occlusion par laser, occlusion par radiofréquence) ?

Réponse : Suite aux recommandations de NICE (RU) et de l'American Venous Forum (AVF) les procédures thermiques (laser et radiofréquence) viennent en première position.

B EFFICACITÉ/SÉCURITÉ DE L'OCCLUSION DE PETITE VEINE SAPHÈNE PAR LASER

B1 Votre organisme professionnel a-t-il connaissance de publications pertinentes non prises en compte dans le rapport provisoire ?

Etudes comparatives randomisées répondant aux critères de sélection définis en page 12 du rapport provisoire ou registre de sécurité tenu en pratiques françaises.

Réponse : NON

B2 Votre organisme professionnel juge-t-il que les données publiées démontrent l'efficacité sur 1 à 5 ans de l'occlusion de petite veine saphène par laser ?

Réponse : OUI, très efficace

B3 Votre organisme professionnel estime-t-il que les données publiées sont suffisantes pour établir le profil de sécurité d'occlusion de petite veine saphène par laser ? Veuillez le cas échéant qualifier ce profil de sécurité.

Réponse : OUI

Profil de sécurité : établir une cartographie NERVEUSE avant la procédure afin d'éviter les lésions nerveuses sensibles du nerf sural ou lésions motrices de la division du nerf ischiatique

B4 Votre organisme professionnel estime-t-il que l'occlusion de petite veine saphène par laser doit être limitée jusqu'à « mi-mollet » comme le recommande la *European Society of Vascular Surgery* ?

Réponse : Oui pour les raisons évoquées en B3



Mais en cas d'ectasie tronculaire de la petite saphène depuis la malléole externe jusqu'à sa jonction saphéno-poplitée une cartographie précise veineuse et nerveuses peuvent guider une occlusion plus distale.

B5

Votre organisme professionnel juge-t-il au final que la balance bénéfice/risque de l'occlusion de petite veine saphène par laser est établie et favorable, faisant de cette technique une option thérapeutique valide ?

Réponse : OUI. Elle doit même être la méthode gold-standard.

B6

A l'examen notamment des comparaisons analysées dans le rapport provisoire, votre organisme professionnel établit-il une hiérarchie entre l'occlusion par laser et l'exérèse par crossectomie-stripping de petite veine saphène ?

Réponse : PREFERENCE LASER

supériorité technique : l'extrémité munie d'un dispositif lumineux permet de mieux localiser la fibre optique.

C STANDARDISATION TECHNIQUE DE L'OCCLUSION DE VEINE SAPHÈNE PAR LASER

C1

Votre organisme professionnel juge-t-il que les procédures techniques d'occlusion par laser mises en œuvre dans les études analysées étaient standardisées ?

Réponse : Oui dans le sens où il existe à présent un protocole qui revient régulièrement comme en RF, la tumescence sous échocontrôle, délivrer une même quantité d'énergie régulièrement sur la paroi (données réglementées par les industriels en fonction de chaque type de machine) l'utilisation de fibres radiales, les nouvelles fibres sont graduées (comme Closure) et il existe un dispositif sonore lorsque la puissance désirée a été délivrée (comme la RF dont la chauffe s'arrête automatiquement).

Par rapport aux études citées dans le texte et pour la plupart non françaises, en France il existe une standardisation grâce aux formations à travers les DU de phlébologie, les sociétés savantes et leurs congrès et ateliers pratiques, grâce aux organismes publiques comme l'OGDPC et les obligations légales de formations que nos instances publiques ont mises en place ;

NB. on avance sur le terrain mais malheureusement nous n'avons pas le temps de faire des études de grande envergure car la plupart des centres universitaires ne s'intéressent pas à la pathologie veineuse... les praticiens de ville prennent beaucoup de temps sur leur vie privée et à leur formation ou celle de leurs élèves.

C2

Votre organisme professionnel recommande-t-il le recours en pratique à un type particulier de fibre laser ?

Veillez argumenter le cas échéant votre position et préciser le type de fibre laser (nue, radiale, en tulipe,...) et la(les) longueur(s) d'onde considérés



Réponse : LASER RADIALE OU TULIPE

Votre organisme professionnel souhaite-t-il préciser la fluence cible d'une occlusion de varice saphène par laser en fonction des caractères anatomiques principaux considérés en pratique ?

Grande veine saphène vs petite veine saphène ; jonction saphène vs tronc ; diamètre du segment considéré

C3 Réponse :
60 joules pour saphène jambière
70-80 joules gold standard pour veines de diamètre compris entre 6 mm et 12 mm intra fasciales
80 à 100 joules si diamètre entre 12 mms et 20 mms
100 a 140 joules à la JSP et JSF
SELON DONNEES DES INDUSTRIELS

D MOMENT OPTIMAL DE RÉALISATION DES PHLEBECTOMIES DES COLLATÉRALES SAPHENES VARIQUEUSES

Les professionnels consultés en 2008 par la HAS avaient considéré selon un accord fort que les phlébectomies de collatérales saphènes n'accompagnaient pas systématiquement la procédure d'occlusion du tronc saphène par laser. Votre organisme professionnel partage-t-il cette position en date de cette actualisation ?

Veillez en cas de désaccord argumenter votre opinion.

Réponse :
Pas de règle pré définie, même si les considérations hémodynamiques et économiques vont dans le sens d'une réalisation en un même temps ().
Tout vouloir faire à la fois ou pas doit être évalué par le praticien responsable de l'examen au départ ; cela ne peut pas être une règle prédéfinie.*

D1 *De plus, l'association des deux procédures peut nécessiter une autre forme d'anesthésie AG ou Bloc ou rachi ; avec un temps opératoire de 1 à 2 heures supplémentaires (un laser dure 20 min pour un praticien entraîné) ; la phlébectomie est un acte de chirurgie qui doit être minutieux et qui est totalement dévalorisé ; quand elle est bien faite, elle évite alors les récives précoces, les douleurs post-op, les hématomes ; cet acte n'est pas assez payé, nécessite un dépassement important que les mutuelles ne remboursent plus, il peut être plus invalidant pour le patient qui travaille et nécessiter donc un arrêt de travail pour éviter les infections, les hématomes secondaires lors des stations debout prolongées...etc.*

L'option de traitement par échoscélérose dans les semaines qui suivent un laser peut être aussi efficace.



Grande importance du contexte clinique.

**si seulement une jambe et avec une réévaluation financière du temps passé à bien travailler.*

E PRATIQUES FRANÇAISES D'OCCLUSION DE VARICES SAPHÈNES PAR LASER

Votre organisme professionnel dispose-t-il de données précisant les pratiques françaises d'occlusion de varice saphène par laser ?

Volume annuel d'actes en distinguant si possible les occlusions de grandes et de petites veines saphènes ; nombre de centres ; qualification/formation des opérateurs ; types et longueurs d'onde ; modalités anesthésiques ; caractéristiques des sujets traités ;...

E1 Réponse : PAS DE REGISTRE

DONNEES BB / 1000 INTERVENTIONS

1000 interventions (âge entre 18 et 87 ans) recul de 9 ans pour certaines En moyenne 2 % de récidence à 5 ans

Indice satisfaction 8 à 10/10

Quasiment toujours phlébectomies associées

Douleur EVA entre 0 et 2 sans antalgiques Jamais d AINS

Données en cours d'analyses finales et publication.

A votre connaissance, quels matériels d'occlusion par laser sont utilisés en pratique françaises ?

Industriels concernés ; proportion en volume d'actes à préciser si possible

E2 Réponse :

Biolitec

LSO Médical

Comment est-il possible d'expliquer la baisse survenue de 2008 à 2015 du volume global annuel de traitements chirurgicaux des varices saphènes ?

Crossectomie-stripping + occlusions endovasculaires : - 20 000 actes/an sur cette période (cf. p97-98 du rapport provisoire)

E3 Réponse :

Ce n'est malheureusement pas en raison d'une meilleure prévention de la MVC.

Mais utilisation plus large de l'échosclérose à la mousse des troncs saphènes (formation par les sociétés savantes).

De plus on attend les mises au point sur les remboursements.

F CONDITIONS DE REALISATION



Les modalités d'anesthésie tumescence font-elles l'objet de recommandations techniques au sein de votre organisme professionnel ?

Composition, concentration des principes actifs, volume à infiltrer, température du soluté, mode d'administration (manuel vs pompe, guidage échographique),...

Réponse : oui Cf. cours de DUP

F1

Sérum physiologique réfrigéré, si mode unique d'anesthésie, mettre 1 flacon de xylocaïne 2 % dans 1000 ml, le volume à infiltrer dépend de la longueur de la veine à traiter, on recherche une image en cocarde avec un halo de liquide qui comprime la veine saphène sur la fibre optique.

La pompe +++ évite les procédures de déclaration d'incident au bloc opératoire pour piqure accidentelle entre médecin et aide opératoire.

Guidage écho : impératif cela fait partie du protocole pour la tumescence sinon on n'est jamais sûr de vider la veine et de la coller à la fibre.

Thromboprophylaxie :

Lovenox 0.5 ml pendant 5 jours à prolonger si antécédent de TVP ou facteurs favorisants.

Votre organisme professionnel souhaite-t-il apporter des précisions concernant la qualification et la formation nécessaire aux opérateurs de la procédure laser ?

F2

Réponse : Existence depuis 2015 d'un « DU des Techniques Endoveineuses » et formation auprès des sociétés savantes.

G REMARQUES LIBRES

Votre organisme professionnel a-t-il d'autres commentaires à formuler sur la technique d'occlusion par laser ou sur le rapport provisoire transmis ?

Réponse : Très long travail bien détaillé

Problématique d'études étrangères mais en France les protocoles sont en place depuis 8 – 10 ans en pratique de ville et les universités traînent par manque d'intérêt ou de formation...

Les pays anglosaxons ont déjà validé les techniques sans distinction (procédures endothermiques) et proposé des protocoles de bonne pratique clinique.

G1

La pathologie veineuse est très variable en fonction des patients et le bilan permet de définir la meilleure technique ou association de techniques à envisager.

Cette avancée thérapeutique devrait bénéficier d'une information large public, encourageant les patients à se soumettre aux recommandations de prévention des autorités sanitaires, avec moins d'hésitation, ce qui permettrait moins de retard diagnostique et donc moins de dépenses de santé excessives pour les complications évolutives de la pathologie (troubles trophiques et ulcères invalidants).

En France la plupart des patients pense encore que la prise en charge des varices est strictement chirurgicale et qu'elle est douloureuse et invalidante et donc ne consulte pas.



Ceux qui se renseignent aimeraient une prise en charge par la sécurité sociale parce qu'ils savent que ce sont des techniques préventives sûres, efficaces et sans douleur. Mais une technique validée devrait être remboursée parce qu'elle permet un accès aux soins au plus grand nombre, une bonne prévention des complications de la pathologie et donc des dépenses de santé moindres.

Rappelons que la technique Endolaser est initialement européenne et qu'elle a 20 ans déjà ! (Début 1997 en Espagne et France).

Enfin en ce qui concerne les approches « particulières » opposant chirurgiens et médecins vasculaires, les analyses de ce rapport ont été faites conjointement et il existe un consensus entre ces deux spécialistes (au sein de la notre Société Savante qui a toujours privilégié les discussions pluro-disciplinaires).

Annexe 9. Analyse des risques de biais des études randomisées identifiées comparant l'occlusion de petite veine saphène par laser à l'exérèse de référence par crossectomie-*stripping*

Les risques de biais des essais comparatifs identifiés ont été analysés en appliquant la méthode développée par la collaboration *Cochrane*³¹². Le tableau 52 résume cette analyse et présente le niveau de risque de biais associé par étude à chaque critère évalué dans ce rapport.

Tableau 52. Profil de risques de biais associés aux essais sélectionnés comparant l'occlusion de petite veine saphène par laser à l'exérèse de référence par crossectomie-*stripping*.

	EFFICACITE			SECURITE
	Taux d'occlusion persistante <i>critère principal</i>	Evolution postopératoire <i>critère secondaire</i>	Reprise d'activité <i>critère secondaire</i>	Complications
Brittenden <i>et al.</i>		-	-	-
Nandhra <i>et al.</i>				
Roopram <i>et al.</i>				

Niveau de risque de biais
 faible  incertain  élevé

³¹² « *Cochrane risk of bias tool* » (8).

Tableau 53. Risques de biais associés aux études comparatives sélectionnées, analyse détaillée.

		Brittenden et al.	Nandhra et al.	Roopram et al.
Traitements randomisés ?		✓	✓	✓
Randomisation imprévisible ?		?	?	?
Traitements randomisés mis en œuvre ?		?	✓	?
Sujets et soignants en insu ?		?	⚠	⚠
<i>Occlusion persistante</i>	<i>mesure en insu ?</i>	?	✓	?
	<i>données manquantes ?</i>	⚠	⚠	?
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	<i>mesure en insu ?</i>	-	⚠	⚠
	<i>données manquantes ?</i>	-	?	?
<i>Reprise d'activité</i>	<i>mesure en insu ?</i>	-	⚠	⚠
	<i>données manquantes ?</i>	-	?	?
<i>Complications</i>	<i>mesure en insu ?</i>	-	⚠	⚠
	<i>données manquantes ?</i>	-	✓	⚠
Analyse sélective ?		✓	⚠	?

Niveau de risque de biais

<i>Sans objet</i>	<i>faible</i>	<i>incertain</i>	<i>élevé</i>
-	✓	?	⚠

Tableau 54. Questionnements pris en compte pour qualifier le niveau de risque de biais de chaque critère d'efficacité/sécurité de l'occlusion de petite veine saphène par laser (LEV) évalué par comparaison à l'exérèse de référence par crossectomie-*stripping*.

	Taux d'occlusion persistante	Qualité de vie	Reprise d'activité	Complications
Traitements randomisés ?	✓	✓	✓	✓
Randomisation imprévisible ?	✓	✓	✓	✓
Traitements randomisés mis en œuvre ?	✓	✓	✓	✓
Sujets et soignants en insu ?	✗	✓	✓	✓
Occlusion persistante	<i>critère en insu ?</i>	✗	✗	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✓	✗	✗
Evolution clinique postopératoire	<i>critère en insu ?</i>	✗	✓	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✓	✗
Reprise d'activité	<i>critère en insu ?</i>	✗	✓	✗
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✓	✗
Complications	<i>critère en insu ?</i>	✗	✗	✓
	<i>données manquantes ?</i>	✗	✗	✓
Analyse sélective ?	✓	✗	✗	✓



questionnement pris en compte

questionnement non pris en compte

Tableau 55. Evaluation des risques de biais de l'étude de Brittenden *et al.* (évaluation concernant spécifiquement le traitement de petite veine saphène)

Source : (66)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q ₁ Traitements randomisés ?	<p>Citation (source) : "A computer-generated randomization system was used and managed by the Centre for Health care Randomised Trials, University of Aberdeen..." (publication principale).</p> <p>Commentaire : les traitements ont été randomisés.</p>	<i>Faible</i>
Q ₂ Randomisation imprévisible ?	<p>Citation (source) : "Participants underwent randomization with even assignments to all treatment options available at each investigating center and with stratification according to the number of available options (stratum A, eight hospitals offering all three treatment options; and stratum B, three hospitals offering treatment with only foam and surgery). Treatments were assigned with the use of a minimization algorithm that included center, age (< 50 years or ≥ 50 years), sex, reflux of either the great or the small saphenous veins (or both), and the presence or absence of unilateral or bilateral varicose veins" (publication principale).</p> <p>Commentaire : l'allocation des traitements s'est appuyée sur une procédure déterministe (minimisation) ; l'imprévisibilité d'une telle démarche dans un contexte d'essai en ouvert est incertaine, en particulier pour les centres ne proposant que deux traitements.</p>	<i>Incertain</i>
Q ₃ Sujets et soignants en insu ?	<p>Citation (source) : "...it was not feasible for the participants or assessors to be kept unaware of the assigned treatment." ; "The trial was overseen by a trial steering committee and an independent data and safety monitoring committee. Data analysis was performed by statisticians at the Centre for Healthcare Randomised Trials." (publication principale).</p> <p>Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert ; un comité indépendant de surveillance et une analyse indépendante des données ont été associés pour limiter l'impact de cette absence d'insu d'essai.</p>	<i>Incertain</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Q₄ Critères évalués en insu ?		
<i>Occlusion persistante</i>	<p>Citation (source) : “Blinding with respect to the treatment used was not feasible” ; “ablation rates of the main trunks of the saphenous vein according to duplex ultrasonography at 6 weeks and 6 months, assessed with the use of a standardized technique and reporting tool by independent, accredited vascular technologists (with the exception of one center where scanning was performed by a surgeon who had not performed the treatment)” (publication principale).</p> <p>Commentaire : ce critère, secondaire dans cette étude, a été standardisé et a été évalué par un investigateur indépendant, non placé toutefois sans insu du traitement mis en œuvre ; ce critère n'a pas fait l'objet d'hypothèse préalable d'essai.</p>	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les auteurs n'ont pas publié de résultats impliquant le traitement des varices de petite veine saphène.	-
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les auteurs n'ont pas publié de résultats impliquant le traitement des varices de petite veine saphène.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
Q₅ Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : au délai maximal de suivi publié (six mois), 43 % des effectifs traités par LEV et 31 % de ceux traités par crossectomie sont manquants ; les auteurs n'effectuent aucune analyse de sensibilité pour ces données intéressant spécifiquement le traitement de la petite veine saphène isolée ou associée à celui d'une insuffisance concomitant de GVS ; la prise en compte <i>a posteriori</i> de ces données manquantes peut cependant inverser le sens des observations publiées.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les auteurs n'ont pas publié de résultats impliquant le traitement des varices de petite veine saphène.	-
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
<i>Complications</i>	Commentaire : ce critère n'est pas renseigné.	-
Q₆ Résultats sélectifs ?	Commentaire : un protocole a été publié avant inclusion ; tous les résultats ainsi prévus ont été publiés conformément à la hiérarchie envisagée.	<i>Faible</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<p>Q₇ Traitements randomisés mis en œuvre ?</p>	<p>Citation (source) : <i>“The proportion of treated participants who received their assigned treatments was 97 % in the laser group... and 87 % in the surgery group” ; “An intention-to-treat analysis was performed for the prespecified comparisons of...treatment with laser versus surgery” ; 5 sujets du groupe chirurgie (1,7%) et 2 du groupe laser (0,9%) ont été exclus après randomisation (publication principale).</i></p> <p>Commentaire : les écarts au protocole par changement de traitement après randomisation (« cross-over ») ont été acceptés ; ces écarts sont survenus plus fréquemment et dans une proportion non négligeable dans le groupe chirurgie (13 % vs 3 %, laser) ; une analyse en intention de traiter a été mise en œuvre ; les exclusions après randomisation surviennent en proportions limitées.</p>	<p><i>Incertain</i></p>

Tableau 56. Evaluation des risques de biais de l'étude de Nandhra *et al.*, 2015

Sources : publication principale (67) / publication intermédiaire (68) / protocole (146)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation (source) : "...eligible patients were randomized using sealed, opaque envelopes to receive either surgery or EVLA." Commentaire : les détails fournis ne garantissent pas l'imprévisibilité de l'allocation des traitements (numérotation des enveloppes et contrôle externe non évoqués notamment).	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation (source) : "This nonblinded single center randomized controlled trial..." ; "... it was not possible to blind the investigators or patients to the treatment methods." Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert.	<i>Elevé</i>

Critères évalués en insu ?

<i>Occlusion persistante</i>	Citation (source) : "The primary outcome measure was early technical success, defined as abolition of SSV reflux at 6 weeks postprocedure on DUS assessment." ; « Assessors were consultants or research registrars with a special interest in venous disease. » Commentaire : ce critère, évalué sans insu, n'est définie que partiellement (critères de reflux ?) ; l'indépendance d'évaluation de ce critère n'est pas explicitée.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les résultats publiés ont été mesurés sans insu.	<i>Elevé</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : ce critère repose sur des données déclaratives des patients non placés en insu du traitement reçu.	<i>Elevé</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : la douleur postopératoire a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique utilisée par les patients non placés en insu des traitements mis en œuvre (EVA graduée de 0 à 10) ; les effets indésirables ont été colligés de façon prospective par des observateurs non placés en insu des traitements et dont l'indépendance n'est pas explicitée ; la liste et le seuil des effets indésirables recherchés ne sont pas précisés ; aucune hypothèse d'étude n'est formulée.	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Données manquantes ?		
<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : à deux ans (suivi maximal publié), environ 14 % des effectifs inclus dans chaque groupe sont manquants ; ces proportions sont suffisantes pour modifier le sens des observations publiées à deux ans de suivi et modifier la significativité des résultats publiés.	<i>Elevé</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes spécifiquement associées aux critères évaluant l'évolution postopératoire ne sont pas précisées.	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes ne sont pas précisées.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les auteurs ne font pas état de données manquantes pour ce critère.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : un protocole a été déposé par les auteurs en fin de période d'inclusion (02/2009, les inclusions ayant débuté en 10/2005) ; la hiérarchie des critères prévue au protocole ne correspond pas à celle publiée par les auteurs qui ont en particulier changé de critère principal.	<i>Elevé</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : tous les traitements randomisés ont été mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Tableau 57. Evaluation des risques de biais de l'étude de Roopram *et al.*, 2013*Sources* : (69, 70)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	<p>Citation : "Patients were randomized using a computer-generated randomization list prepared by the trial statistician."</p> <p>Commentaire : les traitements ont été randomisés.</p>	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	<p>Citation : "The statistician provided the trial coordinator with randomization envelopes, and after inclusion, patients were randomized to conventional ligation of the SPJ or EVLA of the SSV."</p> <p>Commentaire : les précisions fournies ne garantissent pas l'imprévisibilité de l'allocation des traitements.</p>	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	<p>Commentaire : cet essai a été conduit en ouvert sans comité de surveillance indépendant.</p>	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
Occlusion persistante	<p>Citation (source) : "Vascular laboratory employees performed all duplex ultrasound scanning of the venous system." ; "Primary end points were residual or recurrent incompetence or recanalization of the SPJ and SSV determined by duplex ultrasound after 1 year. If duplex examination showed incompetence of the treated segment after 6 weeks, it will be considered as procedural failure." ; "A threshold of 0,5 seconds was used to define incompetence of the superficial venous system." ; "Reflux was determined in the standing position using manual compression, followed by sudden release in full supine position." ; "Partial occlusion was defined as a residual flow canal of <2mm."</p> <p>Commentaire : ce critère a été standardisé et a fait l'objet d'hypothèse initiale d'essai utilisées pour calculer le nombre de sujets à inclure ; les auteurs ne font état d'aucune mesure d'évaluation en insu de ce critère ; l'indépendance de l'observateur impliqué par ce critère n'est pas explicite.</p>	<i>Incertain</i>
Evolution clinique postopératoire	<p>Commentaire : les résultats publiés ont été mesurés sans insu.</p>	<i>Elevé</i>
Reprise d'activité	<p>Commentaire : ce critère repose sur des données déclaratives des patients non placés en insu du traitement reçu.</p>	<i>Elevé</i>

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
<i>Complications</i>	Commentaire : la douleur postopératoire a été évaluée à l'aide d'une échelle visuelle analogique utilisée par les patients non placés en insu des traitements mis en œuvre (EVA graduée de 0 à 100) ; les effets indésirables ont été colligés par des observateurs non placés en insu des traitements et dont l'indépendance n'est pas explicitée ; la liste et le seuil des effets indésirables recherchés ne sont pas précisés ; aucune hypothèse d'étude n'est formulée.	<i>Elevé</i>

Données manquantes ?

<i>Occlusion persistante</i>	Commentaire : près de 8 % des données sont manquantes au moment de l'évaluation échographique réalisée après six semaines de suivi ; les auteurs n'ont pas conduit d'analyses de sensibilité ; ces proportions de données manquantes ne peuvent pas modifier le sens des observations mais peuvent modifier la significativité de la différence observée.	<i>Incertain</i>
<i>Evolution clinique postopératoire</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes ne sont pas précisées.	<i>Incertain</i>
<i>Reprise d'activité</i>	Commentaire : les proportions de données manquantes ne sont pas précisées.	<i>Incertain</i>
<i>Complications</i>	Commentaire : les pourcentages publiés permettent d'établir que 10 à 11 % des données étaient manquantes ; ces proportions peuvent changer la significativité des estimations publiées et le sens de certaines des observations rapportées.	<i>Elevé</i>
Résultats sélectifs ?	Citation (source) : "The study protocol was approved by the local ethics committees of both participating hospitals". Commentaire : les auteurs font état d'un protocole, qui n'a pas été publié ; les critères présentés sont usuels.	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Citation (source) : "A total of 189 patients were randomized after obtaining informed consent. Fourteen patients cancelled their planned procedure for personal reasons." Commentaire : 7,4 % des traitements randomisés (14/189) n'ont pas été mis en œuvre, la répartition de ces exclusions entre groupes n'étant pas stipulée ; le <i>sex ratio</i> des groupes n'est pas superposable (% femmes, LEV vs CS : 73 vs 54) ; l'impact de ces observations ne peut pas être appréhendé.	<i>Incertain</i>

Annexe 10. Analyse des risques de biais des études randomisées comparant les variantes techniques de réalisation de la procédure laser

Tableau 58. Evaluation des risques de biais de l'étude de Doganci *et al.*, 2010

Source : (74)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Commentaire : l'allocation des traitements a été réalisée de façon informatique.	<i>Faible</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune mesure d'insu de conduite d'essai.	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
<i>Complications postopératoires</i>	Commentaire : ces critères pour partie subjectifs ont été évalués sans insu, leur seuil de consignation n'étant pas systématiquement précisé.	<i>Elevé</i>
Données manquantes ?		
<i>Complications postopératoires</i>	Citation : "No patients were lost from this series during the 6-month follow-up period". Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune donnée manquante sur le suivi à court terme réalisé.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai publié permettant de certifier que la hiérarchie des critères évalués a été prévue <i>a priori</i> .	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : tous les traitements randomisés ont été mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Tableau 59. Evaluation des risques de biais de l'étude de Hirokawa *et al.*, 2015*Source : (75)*

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation : "The investigator in charge of study equipment assignment randomly assigned them in the order of enrollment at the respective institutions". Commentaire : les auteurs évoquent une randomisation centralisée des traitements, sans toutefois préciser suffisamment de détails pour certifier son imprévisibilité.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune mesure d'insu de conduite d'essai.	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
Taux d'occlusion à 12 semaines	Commentaire : ce critère a été standardisé et a fait l'objet d'hypothèse initiale d'essai utilisées pour calculer le nombre de sujets à inclure ; les auteurs ne font état d'aucune mesure d'évaluation en insu de ce critère ; l'indépendance de l'observateur impliqué par ce critère n'est pas explicitée.	<i>Incertain</i>
Données manquantes ?		
Taux d'occlusion à 12 semaines	Citation : "All subjects completed this trial, and were included in the analysis". Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune donnée manquante.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai publié permettant de certifier que la hiérarchie des critères évalués a été prévue <i>a priori</i> .	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les auteurs ne font état que de deux exclusions d'essai de sujets éligibles (1,6 %).	<i>Faible</i>

Tableau 60. Evaluation des risques de biais de l'étude de Malskat *et al.*, 2016*Sources : (76) / Protocole (147)*

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation : "Eligible GSVs were assigned randomly either 940- or 1470-nm EVLA, using a computerized randomization list created by an independent research nurse". Commentaire : l'allocation informatique et indépendante a été jugée imprévisible.	<i>Faible</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation : "All patients were blinded to the treatment they received" ; "Another limitation is that the practitioners were not blinded". Commentaire : cet essai a été conduit en simple insu.	<i>Incertain</i>
Critères évalués en insu ?		
<i>Douleur postopératoire</i>	Commentaire : ce critère a été mesuré par échelle visuelle analogique par les patients placés en insu des traitements reçus.	<i>Faible</i>
Données manquantes ?		
<i>Douleur postopératoire</i>	Commentaire : les auteurs ne font état que d'un sujet manquant à une semaine de suivi (1,4 %).	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les critères publiés sont conformes à ceux prévus dans le protocole enregistré au début des inclusions.	<i>Faible</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : seuls 2,1 % des sujets randomisés n'ont pas reçu le traitement alloué.	<i>Faible</i>

Tableau 61. Evaluation des risques de biais de l'étude de Maurins *et al.*, 2009*Source* : (78)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Commentaire : la méthode d'allocation des traitements n'est pas précisée.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune mesure pour placer les sujets et les soignants en insu.	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
<i>Taux d'occlusion</i>	Commentaire : ce critère a été standardisé mais n'a pas fait l'objet d'hypothèse initiale d'essai ; les auteurs ne font état d'aucune mesure d'évaluation en insu de ce critère ; l'indépendance de l'observateur impliqué par ce critère n'est pas explicitée.	<i>Incertain</i>
Données manquantes ?		
<i>Taux d'occlusion</i>	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune donnée manquante au suivi maximal d'un mois.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai publié permettant de certifier que la hiérarchie des critères évalués a été prévue <i>a priori</i> .	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : tous les traitements randomisés ont été mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Tableau 62. Evaluation des risques de biais de l'étude de Samuel *et al.*, 2013*Source* : (79)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation : "Eligible patients...were then randomized by sealed, opaque envelopes...". Commentaire : les auteurs ne font état ni d'enveloppes numérotées, ni de contrôle indépendant externe permettant de certifier l'imprévisibilité de l'allocation des traitements.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : les auteurs ne font pas état de mesure ayant maintenu les sujets et les soignants en insu du protocole technique mis en œuvre.	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
Taux d'occlusion	Citation : "The DUS was generally performed by a senior research fellow and the QOL data collected by a research nurse, both blinded to the 2 groups of patients". Commentaire : ce critère a été standardisé et évalué par un évaluateur indépendant et en insu du protocole technique précisément mis en œuvre.	<i>Faible</i>
Données manquantes ?		
Taux d'occlusion	Commentaire : à l'issue du suivi de cinq ans, 24 % et 18 % des données étaient manquantes dans chacun des deux groupes comparés ; ces proportions élevées sont de nature à changer le sens et la significativité des comparaisons publiées.	<i>Elevé</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai publié permettant de certifier que la hiérarchie des critères évalués a été prévue <i>a priori</i> .	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les auteurs ne font pas état de traitements randomisés qui n'aient pas été mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Tableau 63. Evaluation des risques de biais de l'étude de Abud *et al.*, 2014*Source* : (80)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation : "Thirty-five randomly selected patients...". Commentaire : les auteurs ne définissent pas la procédure d'allocation mise en œuvre.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : les auteurs ne font pas état de mesure ayant maintenu les sujets et les soignants en insu du protocole technique mis en œuvre.	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
<i>Complications postopératoires</i>	Commentaire : la douleur et les complications postopératoires ont été évaluées sans insu.	<i>Elevé</i>
Données manquantes ?		
<i>Complications postopératoires</i>	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune donnée manquante.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai publié permettant de certifier que la hiérarchie des critères évalués a été prévue <i>a priori</i> .	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les auteurs ne font pas état de traitements randomisés qui n'aient pas été mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Tableau 64. Evaluation des risques de biais de l'étude de Vuylsteke *et al.*, 2012*Source* : (77)

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation : "Randomisation was done using numbered and sealed envelopes". Commentaire : le recours à une numérotation d'enveloppes scellées doit rendre l'allocation des traitements imprévisible.	<i>Faible</i>
Sujets et soignants en insu ?	Citation : "Patients were blinded concerning which fiber was used...". Commentaire : les sujets ont été placés en insu du type d'occlusion laser reçue et ils ont complété les questionnaires de qualité de vie et les évaluations de douleur (critères secondaires).	<i>Faible</i>
Critères évalués en insu ?		
Taux d'occlusion	Citation : "These duplex controls were carried out by independent, blinded radiologists". Commentaire : ce critère a été standardisé puis mesuré en insu par des évaluateurs indépendants.	<i>Faible</i>
Données manquantes ?		
Taux d'occlusion	Commentaire : les auteurs font état de 2 et 6 % de données manquantes à un an dans chaque groupe ; ces proportions limitées ne permettent <i>a priori</i> pas de modifier la significativité des comparaisons publiées.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucun protocole d'essai publié permettant de certifier que la hiérarchie des critères évalués a été prévue <i>a priori</i> .	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les auteurs ne font pas état de traitements randomisés non mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Annexe 11. Analyse des risques de biais des études comparatives randomisées analysées pour évaluer la sécurité de l'occlusion de varice saphène par laser et pour évaluer le moment optimal de réalisation des phlébectomies des collatérales variqueuses

Tableau 65. Evaluation des risques de biais de l'étude de Doganci *et al.*, 2011

Source : (85).

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés.	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Citation : "...patients...were randomised into two groups according to a computer-generated randomisation list". Commentaire : les précisions fournies sont insuffisantes pour garantir l'imprévisibilité de randomisation des traitements.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune mesure permettant de placer les sujets et les soignants en insu des traitements mis en œuvre.	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
Paresthésie (fréquence)	Commentaire : ce critère constitue le critère principal d'essai pour lequel les auteurs font état d'hypothèses utilisées pour définir le nombre de sujets nécessaires ; la méthode d'évaluation de ce critère n'est pas détaillée ; l'opérateur en charge de cette évaluation n'est pas défini.	<i>Elevé</i>
Données manquantes ?		
Paresthésie (fréquence)	Citation : "No patient was lost from these series during the 6-month follow-up period". Commentaire : les auteurs ne font état d'aucune donnée manquante.	<i>Faible</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : les auteurs n'évoquent aucun protocole d'essai permettant d'apprécier le caractère éventuellement sélectif de leur analyse.	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : les traitements randomisés ont été mis en œuvre.	<i>Faible</i>

Tableau 66. Evaluation des risques de biais de l'étude de Carradice *et al.*, 2014*Sources : (29, 100)*

CARACTÉRISTIQUES D'ÉTUDE	DESCRIPTION	RISQUE DE BIAIS
Traitements randomisés ?	Commentaire : les traitements ont été randomisés	<i>Faible</i>
Randomisation imprévisible ?	Commentaire : l'allocation des traitements a été réalisée au moyen d'enveloppes opaques sans qu'il ne soit fait état de numérotation consécutive de ces enveloppes ni de contrôle externe de cette allocation.	<i>Incertain</i>
Sujets et soignants en insu ?	Commentaire : cet essai a entièrement été conduit en ouvert.	<i>Elevé</i>
Critères évalués en insu ?		
<i>Qualité de vie</i>	Commentaire : ce critère pour partie subjectif a été évalué sans insu.	<i>Elevé</i>
Données manquantes ?		
<i>Qualité de vie</i>	Commentaire : à cinq ans, 16 à 25 % des données étaient manquantes par groupe ; ces manques n'ont pas été pris en compte par les auteurs ; leur impact ne peut pas être établi.	<i>Incertain</i>
Résultats sélectifs ?	Commentaire : aucun protocole d'essai publié n'a été identifié.	<i>Incertain</i>
Traitements randomisés mis en œuvre ?	Commentaire : seul un sujet n'a pas reçu le traitement qui lui était alloué.	<i>Faible</i>

Références

1. Haute Autorité de Santé. Occlusion de veine saphène par laser par voie veineuse transcutanée. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/rapport_laser_saphene_vd_2008-07-29_10-34-45_555.pdf
2. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé. Indications du traitement chirurgical des varices essentielles des membres inférieurs. Paris: ANAES; 1997.
3. Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en santé. Traitements des varices des membres inférieurs. Paris: Saint-Denis La Plaine; 2004.
4. Haute Autorité de Santé. Occlusion de grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée. Rapport d'évaluation technologique. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2008.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-07/rapport_radiofrequence_saphene_vd.pdf
5. Haute Autorité de Santé. Occlusion de grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée. Actualisation du rapport de 2008. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1713341/fr/occlusion-de-grande-veine-saphene-par-radiofrequence-par-voie-veineuse-transcutanee-actualisation-du-rapport-2008
6. Agence technique de l'information sur l'hospitalisation. Campagne tarifaire et budgétaire 2014. Nouveautés PMSI-recueil. Notice technique n°CIM-MF-1213-3-2013 du 13 décembre 2013. Lyon: ATIH; 2013.
http://www.atih.sante.fr/sites/default/files/public/content/2238/notice_technique_pmsi_2014_cim-mf.pdf
7. Haute Autorité de Santé. Occlusion des veines saphènes par laser endoveineux - Feuille de route. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2016.
http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2587776/fr/occlusion-des-veines-saphenes-par-laser-endoveineux-feuille-de-route
8. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Version 5.1.0 London: The Cochrane Collaboration; 2011.
<http://handbook.cochrane.org/>
9. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ* 2009;339:b2535.
10. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, *et al.* Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* 2015;4:1.
11. Appraisal of Guidelines Research and Evaluation. Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (grille AGREE II). The AGREE next steps research consortium. Paris: FNCLCC; 2009.
12. Van der Velden SK, Lawaetz M, De Maeseneer MG, Hollestein L, Nijsten T, van den Bos RR. Predictors of recanalization of the great saphenous vein in randomized controlled trials 1 year after endovenous thermal ablation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016.
13. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;7:CD005624.
14. Lynch NP, Clarke M, Fulton GJ. Surgical management of great saphenous vein varicose veins: A meta-analysis. *Vascular* 2015;23(3):285-96.
15. Carroll C, Hummel S, Leaviss J, Ren S, Stevens JW, Cantrell A, *et al.* Systematic review, network meta-analysis and exploratory cost-effectiveness model of randomized trials of minimally invasive techniques versus surgery for varicose veins. *Br J Surg* 2014;101(9):1040-52.
16. Murad MH, Coto-Yglesias F, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Duggirala MK, Erwin PJ, *et al.* A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg* 2011;53(5 Suppl):49S-65S.
17. Pan Y, Zhao J, Mei J, Shao M, Zhang J. Comparison of endovenous laser ablation and high ligation and stripping for varicose vein treatment: a meta-analysis. *Phlebology* 2014;29(2):109-19.
18. Brar R, Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Surgical management of varicose veins: meta-analysis. *Vascular* 2010;18(4):205-20.
19. Xenos ES, Bietz G, Minion DJ, Abedi NN, Sorial EE, Karagiorgos N, *et al.* Endoluminal thermal ablation versus stripping of the saphenous vein: Meta-analysis of recurrence of reflux. *Int J Angiol* 2009;18(2):75-8.
20. 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 (Torino)* 2008;49(2):213-33.
21. Siribumrungwong B, Noorit P, Wilasrusmee C, Attia J, Thakkinstian A. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44(2):214-23.
22. van den Bos R, Arends L, Kockaert M, Neumann M, Nijsten T. Endovenous therapies of lower extremity varicosities: a meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49(1):230-9.
23. O'Donnell TF, Balk EM, Dermody M, Tangney E, Iafrati MD. Recurrence of varicose veins after endovenous ablation of the great saphenous vein in randomized trials. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2016;4(1):97-105.

24. Brittenden J. Randomised controlled trial comparing foam sclerotherapy, alone or in combination with conventional surgery as a treatment for varicose veins. London: ISRCTN registry; 2014.
<http://www.isrctn.com/ISRCTN51995477>
25. National Institute for Health Research, Health Technology Assessment Programme, Evaluation Trials and Studies Coordinating Centre. Comparison of laser, surgery and foam sclerotherapy. The CLASS trial. Research protocol. University of Southampton: NIHR; 2012.
26. Brittenden J, Cotton SC, Elders A, Ramsay CR, Norrie J, Burr J, *et al.* A randomized trial comparing treatments for varicose veins. *N Engl J Med* 2014;371(13):1218-27.
27. Cotton SC, MacLennan G, Brittenden J, Prior M, Francis J. Behavioural recovery after treatment for varicose veins. *Br J Surg* 2016.
28. University of Hull, Hull and East Yorkshire Hospitals NHS Trust. A new method of surgically treating varicose veins and venous ulcers - a study to assess clinical and economic value [En ligne] 2014.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00759434>
29. Carradice D, Mekako AI, Mazari FA, Samuel N, Hatfield J, Chetter IC. Clinical and technical outcomes from a randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98(8):1117-23.
30. Carradice D, Mekako AI, Mazari FA, Samuel N, Hatfield J, Chetter IC. Randomized clinical trial of endovenous laser ablation compared with conventional surgery for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98(4):501-10.
31. Carradice D, Wallace T, Gohil R, Chetter I. A comparison of the effectiveness of treating those with and without the complications of superficial venous insufficiency. *Ann Surg* 2014;260(2):396-401.
32. Christenson JT, Gueddi S, Gemayel G, Bounameaux H. Prospective randomized trial comparing endovenous laser ablation and surgery for treatment of primary great saphenous varicose veins with a 2-year follow-up. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1234-41.
33. Gough M. Is laser treatment or surgery the best way of treating varicose veins ? London: ISRCTN registry; 2008.
<http://www.isrctn.com/ISRCTN99270116>
34. Darwood RJ, Theivacumar N, Dellagrammaticas D, Mavor AI, Gough MJ. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with surgery for the treatment of primary great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2008;95(3):294-301.
35. Flessenkamper I, Hartmann M, Stenger D, Roll S. Endovenous laser ablation with and without high ligation compared with high ligation and stripping in the treatment of great saphenous varicose veins: initial results of a multicentre randomized controlled trial. *Phlebology* 2013;28(1):16-23.
36. Flessenkamper I, Hartmann M, Hartmann K, Stenger D, Roll S. Endovenous laser ablation with and without high ligation compared to high ligation and stripping for treatment of great saphenous varicose veins: Results of a multicentre randomised controlled trial with up to 6 years follow-up. *Phlebology* 2014.
37. Flessenkämper IH, Stenger D, Hartmann M, Hartmann K, Roll S. Zweijahresergebnisse einer prospektiv-randomisierten kontrollierten Multicenterstudie zum Vergleich der offen operativen Therapie vs. der lasergestützten endoluminalen Therapie mit und ohne Crossectomie zur Therapie der Varikose der V. saphena magna. *Zentralbl Chir* 2015;140(1):27-34.
38. Pronk P, Gauw SA, Mooij MC, Gaastra MT, Lawson JA, van Goethem AR, *et al.* Randomised controlled trial comparing sapheno-femoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia: one year results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(5):649-56.
39. Gauw SA, Lawson JA, van Vlijmen-van Keulen CJ, Pronk P, Gaastra MT, Mooij MC. Five-year follow-up of a randomized, controlled trial comparing saphenofemoral ligation and stripping of the great saphenous vein with endovenous laser ablation (980 nm) using local tumescent anaesthesia. *J Vasc Surg* 2015.
40. Rass K. To evaluate surgical treatments of great saphenous vein insufficiency: endovenous laser treatment versus crossectomy and stripping. London: ISRCTN registry; 2015.
<http://www.isrctn.com/ISRCTN18322872>
41. Rass K, Frings N, Glowacki P, Hamsch C, Graber S, Vogt T, *et al.* Comparable effectiveness of endovenous laser ablation and high ligation with stripping of the great saphenous vein: two-year results of a randomized clinical trial (RELACS study). *Arch Dermatol* 2012;148(1):49-58.
42. Rass K, Frings N, Glowacki P, Graber S, Tilgen W, Vogt T. Same site recurrence is more frequent after endovenous laser ablation compared with high ligation and stripping of the great saphenous vein: 5 year results of a randomized clinical trial (RELACS Study). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015.
43. Rasmussen L. Randomized controlled study comparing endovenous laser ablation with stripping, in patients with varicose veins due to greater saphenous vein insufficiency. London: ISRCTN registry; 2013.
[http://www.isrctn.com/ISRCTN16747172?q=&filters=&ort=relevance&offset=85&totalResults=14455&page=1&pageSize=100&searchType=basic-search](http://www.isrctn.com/ISRCTN16747172?q=&filters=&sort=relevance&offset=85&totalResults=14455&page=1&pageSize=100&searchType=basic-search)
44. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Blemings A, Lawaetz B, Eklof B. Randomized trial comparing endovenous laser ablation of the great saphenous vein with high ligation and stripping in patients with varicose veins: short-term results. *J Vasc Surg* 2007;46(2):308-15.
45. Rasmussen LH, Bjoern L, Lawaetz M, Lawaetz B, Blemings A, Eklof B. Randomised clinical trial comparing endovenous laser ablation with stripping of the great saphenous vein: clinical outcome and recurrence after 2 years. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39(5):630-5.
46. Rasmussen L, Lawaetz M, Bjoern L, Blemings A, Eklof B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein with clinical and duplex outcome after 5 years. *J Vasc Surg* 2013;58(2):421-6.

47. Rasmussen L. Endovenous laser ablation (EVLA), radio frequency (RF), foam sclerotherapy and stripping for treatment of varicose veins. London: ISRCTN registry; 2009.
<http://www.isrctn.com/ISRCTN08060326>
48. Rasmussen LH, Lawaetz M, 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. *Br J Surg* 2011;98(8):1079-87.
49. Rasmussen L, Lawaetz M, Scrup J, Bjoern L, Vennits B, Blemings A, *et al.* Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy, and surgical stripping for great saphenous varicose veins with 3-year follow-up. *Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders* 2013;1(4):349-56.
50. Erasmus Medical Center. Surgery or noninvasive therapy for varicose veins (Magna) [En ligne] 2010.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT00529672>
51. Biemans AA, Kockaert M, Akkersdijk GP, van den Bos RR, de Maeseneer MG, Cuypers P, *et al.* Comparing endovenous laser ablation, foam sclerotherapy, and conventional surgery for great saphenous varicose veins. *J Vasc Surg* 2013;58(3):727-34 e1.
52. van der Velden SK, Biemans AA, De Maeseneer MG, Kockaert MA, Cuypers PW, Hollestein LM, *et al.* Five-year results of a randomized clinical trial of conventional surgery, endovenous laser ablation and ultrasound-guided foam sclerotherapy in patients with great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2015.
53. Akl EA, Briel M, You JJ, Sun X, Johnston BC, Busse JW, *et al.* Potential impact on estimated treatment effects of information lost to follow-up in randomised controlled trials (LOST-IT): systematic review. *BMJ* 2012;344:e2809.
54. Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P, Neumann I, Ebrahim S, Briel M, *et al.* Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *Plos One* 2013;8(2):e57132.
55. Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, Shortell CK, Marston WA, Gillespie D, *et al.* Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. *J Vasc Surg* 2010;52(5):1387-96.
56. Wright AP, Berridge DC, Scott DJ. Return to work following varicose vein surgery: influence of type of operation, employment and social status. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(5):553-7.
57. Darwood RJ, Walker N, Bracey M, Cowan AR, Thompson JF, Campbell WB. Return to work, driving and other activities after varicose vein surgery is very variable and is influenced little by advice from specialists. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(2):213-9.
58. Caisse nationale d'assurance maladies des travailleurs salariés. Arrêt de travail. Varices des membres inférieurs. Paris: CNAMTS; 2014.
http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/5072104_memo_AT_varices_V4-BD.pdf
59. Almeida JI, Kaufman J, Gockeritz O, Chopra P, Evans MT, Hoheim DF, *et al.* Radiofrequency endovenous ClosureFAST versus laser ablation for the treatment of great saphenous reflux: a multicenter, single-blinded, randomized study (RECOVERY study). *J Vasc Interv Radiol* 2009;20(6):752-9.
60. Gale SS, Lee JN, Walsh ME, Wojnarowski DL, Comerota AJ. A randomized, controlled trial of endovenous thermal ablation using the 810-nm wavelength laser and the ClosurePLUS radiofrequency ablation methods for superficial venous insufficiency of the great saphenous vein. *J Vasc Surg* 2010;52(3):645-50.
61. Goode SD, Chowdhury A, Crockett M, Beech A, Simpson R, Richards T, *et al.* Laser and radiofrequency ablation study (LARA study): a randomised study comparing radiofrequency ablation and endovenous laser ablation (810 nm). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(2):246-53.
62. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R, Moxey P, Black SA, Thompson MM, *et al.* A prospective double-blind randomized controlled trial of radiofrequency versus laser treatment of the great saphenous vein in patients with varicose veins. *Ann Surg* 2011;254(6):876-81.
63. Shepherd AC, Gohel MS, Brown LC, Metcalfe MJ, Hamish M, Davies AH. Randomized clinical trial of VNUS ClosureFAST radiofrequency ablation versus laser for varicose veins. *Br J Surg* 2010;97(6):810-8.
64. Tellings SS, Ceulen RP, Sommer A. Surgery and endovenous techniques for the treatment of small saphenous varicose veins: a review of the literature. *Phlebology* 2011;26(5):179-84.
65. Boersma D, Kornmann VN, van Eekeren RR, Tromp E, Unlu C, Reijnen MM, *et al.* Treatment modalities for small saphenous vein insufficiency: systematic review and meta-analysis. *J Endovasc Ther* 2015.
66. Brittenden J, Cotton SC, Elders A, Tassie E, Scotland G, Ramsay CR, *et al.* Clinical effectiveness and cost-effectiveness of foam sclerotherapy, endovenous laser ablation and surgery for varicose veins: results from the Comparison of LAser, Surgery and foam Sclerotherapy (CLASS) randomised controlled trial. *Health Technol Assess* 2015;19(27):1-342.
67. Nandhra S, El-sheikha J, Carradice D, Wallace T, Souroullas P, Samuel N, *et al.* A randomized clinical trial of endovenous laser ablation versus conventional surgery for small saphenous varicose veins. *J Vasc Surg* 2015;61(3):741-6.
68. 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(3):419-26.
69. Roopram AD, Lind MY, Van Brussel JP, Terlouw-Punt LC, Birnie E, De Smet AA, *et al.* Endovenous laser ablation versus conventional surgery in the treatment of small saphenous vein incompetence. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(4):357-63.
70. Roopram AD, Lind MY, Van Brussel JP, Terlouw-Punt LC, Birnie E, De Smet AA, *et al.* Endovenous laser ablation versus conventional surgery in the treatment of small saphenous vein incompetence: short-term results of a

multicenter randomized controlled trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(1):106.

71. Stokbroekx T, de Boer A, Verdaasdonk RM, Vuylsteke ME, Mordon SR. Commonly used fiber tips in endovenous laser ablation (EVLA): an analysis of technical differences. *Lasers Med Sci* 2014;29(2):501-7.

72. Carradice D, Leung C, Chetter I. Laser; best practice techniques and evidence. *Phlebology* 2015;30(2 Suppl):36-41.

73. Perrin M. Revue des essais contrôlés randomisés du laser endoveineux dans le traitement des varices. *Phlébologie* 2013;66(2):95-104.

74. Doganci S, Demirkilic U. Comparison of 980 nm laser and bare-tip fibre with 1470 nm laser and radial fibre in the treatment of great saphenous vein varicosities: a prospective randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;40(2):254-9.

75. Hirokawa M, Ogawa T, Sugawara H, Shokoku S, Sato S. Comparison of 1470 nm Laser and Radial 2ring Fiber with 980 nm Laser and Bare-Tip Fiber in Endovenous Laser Ablation of Saphenous Varicose Veins: A Multicenter, Prospective, Randomized, Non-Blind Study. *Ann Vasc Dis* 2015;8(4):282-9.

76. Malskat WS, Giang J, De Maeseneer MG, Nijsten TE, van den Bos RR. Randomized clinical trial of 940- versus 1470-nm endovenous laser ablation for great saphenous vein incompetence. *Br J Surg* 2016;103(3):192-8.

77. Vuylsteke ME, Thomis S, Mahieu P, Mordon S, Fourneau I. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein using a bare fibre versus a tulip fibre: a randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44(6):587-92.

78. Maurins U, Rabe E, Pannier F. Does laser power influence the results of endovenous laser ablation (EVLA) of incompetent saphenous veins with the 1470-nm diode laser? A prospective randomized study comparing 15 and 25 W. *Int Angiol* 2009;28(1):32-7.

79. Samuel N, Wallace T, Carradice D, Mazari FA, Chetter IC. Comparison of 12-w versus 14-w endovenous laser ablation in the treatment of great saphenous varicose veins: 5-year outcomes from a randomized controlled trial. *Vasc Endovascular Surg* 2013;47(5):346-52.

80. Abud B, Karaarslan K, Turhan S, Karaman Y. Is the temperature of tumescent anesthesia applied in the endovenous laser ablation important? comparison of different temperatures for tumescent anesthesia applied during endovenous ablation of incompetent great saphenous vein with a 1470 nm diode laser. *Vascular* 2014;22(6):421-6.

81. European Commission, Enterprise and Industry Directorate-General. A guideline on summary of product characteristics (SmPC). Brussels: EC; 2009. http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

82. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Glossaire des vigilances. Saint-Denis: AFSSAPS; 2011. http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/669b2151e254e27ff9b48ba1cdabf78f.pdf

83. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med* 2007;26(1):53-77.

84. Dermody M, Schul MW, O'Donnell TF. Thromboembolic complications of endovenous thermal ablation and foam sclerotherapy in the treatment of great saphenous vein insufficiency. *Phlebology* 2015;30(5):357-64.

85. Doganci S, Yildirim V, Demirkilic U. Does puncture site affect the rate of nerve injuries following endovenous laser ablation of the small saphenous veins? *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;41(3):400-5.

86. Dermody M, O'Donnell TF, Balk EM. Complications of endovenous ablation in randomized controlled trials. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(4):427-36 e1.

87. Noppeney T, Storck M, Nullen H, Schmedt CG, Kellersmann R, Bockler D, *et al.* Perioperative quality assessment of varicose vein surgery : Commission for quality assessment of the German Society for Vascular Surgery. *Langenbecks Arch Surg* 2016.

88. Sutton PA, El-Dhuwaib Y, Dyer J, Guy AJ. The incidence of post operative venous thromboembolism in patients undergoing varicose vein surgery recorded in Hospital Episode Statistics. *Ann R Coll Surg Engl* 2012;94(7):481-3.

89. Hamel-Desnos C, Desnos P, Allaert FA, Kern P. Thermal ablation of saphenous veins is feasible and safe in patients older than 75 years: A prospective study (EVTA study). *Phlebology* 2015;30(8):525-32.

90. Desmyttere J, Grard C, Stalnikiewicz G, Wassmer B, Mordon S. 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(1):99-103.

91. Hashimoto O, Miyazaki T, Hosokawa J, Shimura Y, Okuyama H, Endo M. A case of high-output heart failure caused by a femoral arteriovenous fistula after endovenous laser ablation treatment of the saphenous vein. *Phlebology* 2015;30(4):290-2.

92. Theivacumar NS, Gough MJ. Arterio-venous fistula following endovenous laser ablation for varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(2):234-6.

93. Dexter D, Kabnick L, Berland T, Jacobowitz G, Lamparello P, Maldonado T, *et al.* Complications of endovenous lasers. *Phlebology* 2012;27 Suppl 1:40-5.

94. Lun Y, Shen S, Wu X, Jiang H, Xin S, Zhang J. Laser fiber migration into the pelvic cavity: A rare complication of endovenous laser ablation. *Phlebology* 2014.

95. Van Den Bos RR, Neumann M, De Roos KP, Nijsten T. Endovenous laser ablation-induced complications: review of the literature and new cases. *Dermatol Surg* 2009;35(8):1206-14.

96. Ostler AE, Holdstock JM, Harrison CC, Whiteley MS. Arterial false aneurysm in the groin following endovenous laser ablation. *Phlebology* 2015;30(3):220-2.

97. Lane TR, Kelleher D, Shepherd AC, Franklin IJ, Davies AH. Ambulatory varicosity avulsion later or synchronized (AVULS): a randomized clinical trial. *Ann Surg* 2015;261(4):654-61.
98. Onida S, Lane TR, Davies AH. Phlebectomies: to delay or not to delay? *Phlebology* 2012;27(3):103-4.
99. National Clinical Guideline Centre. Varicose veins in the legs : the diagnosis and management of varicose veins. London: NICE; 2013.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0071373/pdf/PubMedHealth_PMH0071373.pdf
100. El-Sheikha J, Nandhra S, Carradice D, Wallace T, Samuel N, Smith GE, *et al.* Clinical outcomes and quality of life 5 years after a randomized trial of concomitant or sequential phlebectomy following endovenous laser ablation for varicose veins. *Br J Surg* 2014;101(9):1093-7.
101. American College of Phlebology. Treatment of superficial venous disease of the lower leg. Practice guidelines. Superficial venous disease. San Leandro (CA): ACP; 2012.
<http://www.phlebology.org/wp-content/uploads/2014/10/SuperficialVenousDiseaseGuidelines.pdf>
102. American College of Radiology. Radiologic management of lower-extremity venous insufficiency. ACR Appropriateness Criteria®. Philadelphia: ACR; 2012.
<https://acsearch.acr.org/docs/69507/Narrative/>
103. American Venous Forum, Society of Vascular Surgery, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, *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(5 Suppl):2S-48S.
104. European Society for Vascular Surgery, Wittens C, Davies AH, Baekgaard N, Broholm R, Cavezzi A, *et al.* Editor's Choice - Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2015;49(6):678-737.
105. Medical Services Advisory Committee. Endovenous laser therapy (ELT) for varicose veins. MSAC application 1113. Canberra: MSAC; 2008.
[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7CAA933675966F4DCA25801000123B62/\\$File/1113-Assessment-Report.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publishing.nsf/Content/7CAA933675966F4DCA25801000123B62/$File/1113-Assessment-Report.pdf)
106. College voor Zorgverzekeringen. Endovascular treatment techniques in cases of trunk varices. Diemen: CVZ; 2010.
<https://www.zorginstituutnederland.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/publicaties-in-english/2010/1010-endovascular-treatment-techniques-in-cases-of-trunk-varices/Endovascular+treatment+techniques+in+cases+of+trunk+varices.pdf>
107. College voor Zorgverzekeringen. Summary (new) techniques and treatment for varicose veins. Diemen : CNZ; 2010.
108. Ludwig Boltzmann Institut. Wirksamkeit und Sicherheit von Behandlungsoptionen einer Varikosis der unteren Extremität. Systematischer review. Wien: LBI; 2011.
http://eprints.hta.lbg.ac.at/930/1/HTA-Projektbericht_Nr51.pdf
109. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Diagnostic et traitement des varices des membres inférieurs. Bruxelles: KCE; 2011.
http://kce.fgov.be/sites/default/files/page_documents/kce_164b_varices_des_membres_inf%C3%A9rieurs.pdf
110. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Endovascular thermal ablation technologies for treatment of varicose veins: a review of clinical effectiveness, safety, cost-effectiveness and guidelines – an update. Ottawa: CADTH; 2014.
<https://www.cadth.ca/media/pdf/htis/dec-2014/RC0570%20EVLt%20for%20Varicose%20Veins%20final.pdf>
111. Agency for Healthcare Research and Quality. Treatment strategies for patients with lower extremity chronic venous disease (LECVD). Technology assessment [draft]. Rockville : AHRQ; 2016.
http://www.ahrq.gov/sites/default/files/wysiwyg/research/findings/ta/drafts-for-review/lecvd_draft.pdf
112. Hamel-Desnos C, Gerard JL, Desnos P. Endovenous laser procedure in a clinic room: feasibility and side effects study of 1,700 cases. *Phlebology* 2009;24(3):125-30.
113. Ceramoptec. Leonardo® manuel. Bonn: CeramOptec GmbH; 2014.
114. LSO Medical. Occlusion de veine saphène par laser par voie transcutanée. Procédure utilisant les lasers ENDOTHERME™ et les cathéters RINLIGHT™. Loos: LSO Medical SAS; 2016.
115. Ceramoptec. Ceralas®e mode d'emploi. Bonn: Ceramoptec GmbH; 2011.
116. Ceramoptec. Instructions ELVeS Radial™. Bonn: Ceramoptec GmbH; 2013.
117. Société française de phlébologie, Abbadie F, Neaume N. Guide de démarrage d'une activité d'ablation thermique des varices. Paris: SFP; 2015.
<http://www.sf-phlebologie.org/images/SFP/PDF/Guide-demarrage-laser-endoveineux/Guide-demarrage-endoveineux-thermique.pdf>
118. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Five-year results of a randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation with cryostripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2011;98(8):1107-11.
119. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Randomized clinical trial comparing endovenous laser with cryostripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2008;95(10):1232-8.
120. Kalteis M, Adelsgruber P, Messie-Werndl S, Gangl O, Berger I. Five-year results of a randomized controlled trial comparing high ligation combined with endovenous laser ablation and stripping of the great saphenous vein. *Dermatol Surg* 2015;41(5):579-86.

121. Kalteis M, Berger I, Messie-Werndl S, Pistrich R, Schimetta W, Polz W, *et al.* High ligation combined with stripping and endovenous laser ablation of the great saphenous vein: early results of a randomized controlled study. *J Vasc Surg* 2008;47(4):822-9; discussion 9.
122. Disselhoff BC, der Kinderen DJ, Kelder JC, Moll FL. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation of the great Saphenous vein with and without ligation of the sapheno-femoral junction: 2-year results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36(6):713-8.
123. Disselhoff BC, Buskens E, Kelder JC, der Kinderen DJ, Moll FL. Randomised comparison of costs and cost-effectiveness of cryostripping and endovenous laser ablation for varicose veins: 2-year results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;37(3):357-63.
124. Carradice D, Samuel N, Wallace T, Mazari FA, 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* 2012;27(3):128-34.
125. Moreno-Moraga J, Smarandache A, Pascu ML, Royo J, Trelles MA. 1064 nm Nd:YAG long pulse laser after polidocanol microfoam injection dramatically improves the result of leg vein treatment: a randomized controlled trial on 517 legs with a three-year follow-up. *Phlebology* 2014;29(10):658-66.
126. Theivacumar NS, Darwood R, Gough MJ. Neovascularisation and recurrence 2 years after varicose vein treatment for sapheno-femoral and great saphenous vein reflux: a comparison of surgery and endovenous laser ablation. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38(2):203-7.
127. Mozafar M, Atqiaee K, Haghhighatkah H, Taheri MS, Tabatabaey A, Lotfollahzadeh S. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein versus high ligation: long-term results. *Lasers Med Sci* 2014;29(2):765-71.
128. Ravi R, Trayler EA, Barrett DA, Diethrich EB. Endovenous thermal ablation of superficial venous insufficiency of the lower extremity: single-center experience with 3000 limbs treated in a 7-year period. *J Endovasc Ther* 2009;16(4):500-5.
129. Krnic A, Sucic Z. Bipolar radiofrequency induced thermotherapy and 1064 nm Nd:Yag laser in endovenous occlusion of insufficient veins: short term follow up results. *Vasa* 2011;40(3):235-40.
130. Shepherd AC, Gohel MS, Lim CS, Hamish M, Davies AH. Pain following 980-nm endovenous laser ablation and segmental radiofrequency ablation for varicose veins: a prospective observational study. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44(3):212-6.
131. Shepherd AC, Gohel MS, Lim CS, Davies AH. A study to compare disease-specific quality of life with clinical anatomical and hemodynamic assessments in patients with varicose veins. *J Vasc Surg* 2011;53(2):374-82.
132. Tesmann JP, Thierbach H, Dietrich A, Grimme H, Vogt T, Rass K. Radiofrequency induced thermotherapy (RFITT) of varicose veins compared to endovenous laser treatment (EVLT): a non-randomized prospective study concentrating on occlusion rates, side-effects and clinical outcome. *Eur J Dermatol* 2011;21(6):945-51.
133. Bozoglan O, Mese B, Eroglu E, Erdogan MB, Erdem K, Ekerbicer HC, *et al.* Comparison of endovenous laser and radiofrequency ablation in treating varicose veins in the same patient. *Vasc Endovascular Surg* 2016.
134. Liang Y, Jia Y, Zhang Z, Xu F, Yang Q, Yan J, *et al.* A novel endovenous laser ablation strategy of treatment of greater saphenous vein varicosities with difficult wire placement. *Int J Clin Exp Med* 2015;8(4):5831-8.
135. Kim HK, Kim HJ, Shim JH, Baek MJ, Sohn YS, Choi YH. Endovenous laser versus ambulatory phlebectomy of varicose tributaries in conjunction with endovenous laser treatment of the great or small saphenous vein. *Ann Vasc Surg* 2009;23(2):207-11.
136. Liu P, Ren S, Yang Y, Liu J, Ye Z, Lin F. Intravenous catheter-guided laser ablation: a novel alternative for branch varicose veins. *Int Surg* 2011;96(4):331-6.
137. Schwarz T, von Hodenberg E, Furtwangler C, Rastan A, Zeller T, Neumann FJ. Endovenous laser ablation of varicose veins with the 1470-nm diode laser. *J Vasc Surg* 2010;51(6):1474-8.
138. Vuylsteke M, De Bo T, Dompe G, Di Crisci D, Abbad C, Mordon S. Endovenous laser treatment: is there a clinical difference between using a 1500 nm and a 980 nm diode laser? A multicenter randomised clinical trial. *Int Angiol* 2011;30(4):327-34.
139. Mendes-Pinto D, Bastianetto P, Cavalcanti Braga Lyra L, Kikuchi R, Kabnick L. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein comparing 1920-nm and 1470-nm diode laser. *Int Angiol* 2015.
140. Nejm CS, Jr., Timi JR, de Araujo WB, Jr., Caron FC. Endovenous laser ablation of the great saphenous vein - Varying energy may not affect outcome. *Phlebology* 2015.
141. Pannier F, Rabe E, Maurins U. 1470 nm diode laser for endovenous ablation (EVLA) of incompetent saphenous veins - a prospective randomized pilot study comparing warm and cold tumescence anaesthesia. *Vasa* 2010;39(3):249-55.
142. Mese B, Bozoglan O, Eroglu E, Erdem K, Acipayam M, Ekerbicer HC, *et al.* A comparison of 1,470-nm endovenous laser ablation and radiofrequency ablation in the treatment of great saphenous veins 10 mm or more in size. *Ann Vasc Surg* 2015;29(7):1368-72.
143. Brittenden J, Cotton SC, Elders A, Ramsay CR, Norrie J, Burr J, *et al.* A randomized trial comparing tretamens for varicose veins. Supplementary appendix. *N Engl J Med* 2014;371:1218-27.
144. Nordon IM, Hinchliffe RJ, Brar R, Moxey P, Black SA, Thompson MM, *et al.* Endovascular varicose vein Vnus® (endovenous laser therapy). Randomised controlled trial - EVVERT [protocol]. ISRCTN registry. [En ligne] 2012. <http://www.isrctn.com/ISRCTN63135694>
145. Shepherd AC, Gohel MS, Brown LC, Metcalfe MJ, Hamish M, AH D. VNUS® closureFAST™ ablation versus laser for varicose veins [protocol]. ISRCTN registry [En ligne] 2011. <http://www.isrctn.com/ISRCTN66818013>

146. University of Hull. Endovenous laser therapy (EVLT) for sapheno-popliteal incompetence and short saphenous vein (SSV) reflux : a RCT [En ligne] 2014.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00841178>

147. Erasmus Medical Center, Malskat WS. Clinical trial of Endovenous 940 and 1470 laser ablation for treating great saphenous veins (COLA) ; 2012.
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01637181>

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Evaluation d'une technologie de santé au moyen d'une revue systématique avec méta-analyses et consultations des parties prenantes concernées
Date de mise en ligne	Décembre 2016
Date d'édition	Uniquement disponible sous format électronique sur www.has-sante.fr
Objectif(s)	Actualisation de l'avis rendu par la HAS en 2008 concernant la procédure d'occlusion de varices de grandes et petites veines saphènes par laser par voie veineuse transcutanée
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 3 (Objectifs et méthode)
Demandeurs	Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire Conseil national professionnel de médecine vasculaire
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Dominique TESSIER-VETZEL, chef de projet, SEAP (chef de service : Michèle MORIN-SURROCA, adjoint au chef de service : Denis-Jean DAVID) Secrétariat : Suzie DALOUR, assistante, SEAP
Participants	Conseil national professionnel de chirurgie vasculaire Conseil national professionnel de médecine vasculaire Société française de phlébologie Société française d'angéiologie Cf. Chapitre 3 « Objectifs et méthode »
Recherche documentaire	Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - veille, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Auteurs de l'argumentaire	Dominique TESSIER-VETZEL, chef de projet, SEAP, sous la responsabilité de Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service, SEAP et de Michèle MORIN-SURROCA, chef de service, SEAP.
Validation	Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : novembre 2016 Collège de la HAS : décembre 2016
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Décision HAS (décembre 2016), avis HAS (décembre 2016) disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de la HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr