



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

EVALUATION DE TECHNOLOGIE DE SANTE

Occlusion de grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée

Actualisation du rapport de 2008

Décembre 2013

Ce rapport d'évaluation technologique est téléchargeable sur
www.has-sante.fr

Haute Autorité de santé

Service documentation – Information des publics
2, 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

1. Contexte d'actualisation	5
1.1 Caractères nosologiques principaux des varices saphènes	5
1.2 Modalités de traitement des varices de grande veine saphène	5
1.3 Historique des évaluations de la procédure radiofréquence	7
1.4 Spécificités de la procédure radiofréquence	10
1.5 Données de pratique	15
2. Protocole d'évaluation	21
2.1 Questionnement & stratégie d'évaluation	21
2.2 Recherches et sélections documentaires	22
2.3 Méthode d'analyse.....	24
2.4 Recueil du point de vue des parties prenantes	25
3. Analyse des évaluations conduites à l'étranger.....	27
3.1 Revues systématiques.....	27
3.2 Méta-analyses	31
3.3 Rapports d'agences d'évaluation de technologies de santé	38
3.4 Recommandations pour la pratique clinique	57
4. Evaluation par la HAS des données d'actualisation	64
4.1 Rationnel	64
4.2 Essais cliniques comparatifs.....	65
4.3 Séries de cas	86
4.4 Point de vue des parties prenantes	88
5. Synthèse et conclusions d'évaluation.....	92
Annexes	97
Références bibliographiques.....	186
Fiche descriptive.....	191

Abréviations et acronymes

ACR	<i>American College of Radiology</i>
ANAES	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ATIH	Agence technique de l'information sur l'hospitalisation
CADTH	Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé
CCAM	Classification commune des actes médicaux
CEAP	Classification des varices « <i>Clinical Etiological Anatomical Pathophysiological</i> »
CNAMTS	Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés
CNEDIMTS	Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (HAS)
CNOM	Conseil national de l'ordre des médecins
CVZ	<i>College voor zorgverzekeringen</i> (Pays-Bas)
GHM	Groupe homogène de malades (PMSI, ATIH)
GHS	Groupe homogène de séjours hospitaliers (PMSI, ATIH)
GVS	Grande veine saphène
HAS	Haute autorité de santé
HTA	Rapport d'évaluation technologique (<i>Health Technology Assessment</i>)
IC 95 %	Intervalle de confiance à 95 % de l'estimateur analysé
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
JSF	Jonction saphéno-fémorale
KCE	Centre fédéral d'expertise des soins de santé (Belgique)
LBI	<i>Ludwig Boltzmann Institute for Health Technology Assessment</i> (Autriche)
LFSS	Loi de financement de la sécurité sociale
MCO	Médecine chirurgie obstétrique
MSAC	<i>Medical Services Advisory Committee</i> (Australie)
NHS	<i>National Health Service</i> (Royaume-Uni)
NICE	<i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i> (Royaume-Uni)
NR	Critère non renseigné
PMSI	Programme de médicalisation des systèmes d'information
PRISMA	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
PVS	Petite veine saphène
RF	Procédure radiofréquence
RPC	Recommandation pour la pratique clinique
RR	Risque relatif
SFMV	Société française de médecine vasculaire

1. Contexte d'actualisation

1.1 Caractères nosologiques principaux des varices saphènes

Le réseau saphène des membres inférieurs inclut la grande et petite veine saphène. Ces veines, liées entre elles par anastomoses, drainent le territoire sus aponévrotique du membre inférieur (territoire cutané notamment). La **grande veine saphène** (GVS) comprend un tronc recevant diverses collatérales crurales et jambières. Elle s'abouche au réseau veineux profond¹ par une crosse appelée jonction saphéno-fémorale (JSF). Cette crosse est délimitée par 2 valves : l'une terminale est qualifiée d'ostiale, l'autre est dite préterminale (1).

Les **varices** des membres inférieurs sont le plus souvent définies comme des dilatations élongations permanentes d'une veine sous cutanée d'au moins 4 mm de diamètre (1). En France, 20 à 35 % de la population générale présenteraient des varices du membre inférieur, les varices saphènes pouvant potentiellement impliquer 30 à 50 % de ces cas (1). Divers facteurs de risque² sont suspectés et seraient fréquemment associés.

Dans les $\frac{3}{4}$ des cas, les varices de grande veine saphène (GVS) seraient le fait d'une insuffisance ostiale ou préterminale (1). Pour le reste, elles seraient dues à une insuffisance tronculaire induisant secondairement une insuffisance de la JSF.

Les varices des membres inférieurs initient chez certains sujets des symptômes variés et non spécifiques (lourdeur, douleur, crampe,...). De façon non prévisible, une minorité des varices saphènes évolue en induisant diverses complications chroniques de gravité variable, parmi lesquelles figurent les troubles trophiques cutanés associés à une diminution de la qualité de vie des patients (troubles trophiques cutanés réversibles puis irréversibles allant ainsi de la dermite ocre à l'ulcère veineux)(1). De rares complications aiguës peuvent également survenir (thrombose veineuse superficielle principalement) (1).



Les varices constituent une affection vasculaire aux conséquences polymorphes allant du préjudice esthétique (le plus fréquent) à l'ulcère veineux de jambe ou à l'événement thrombotique (les plus rares). Les sujets présentant des varices de GVS ne constituent donc pas un groupe homogène de malades. Leur éventuel traitement est par conséquent associé à des balances bénéfiques/risques non superposables.

1.2 Modalités de traitement des varices de grande veine saphène

1.2.1 Finalités thérapeutiques générales

Les varices du membre inférieur constituent un motif fréquent de recours aux soins de ville (1). Le traitement des varices saphènes, sans être guidé par un consensus, vise à éliminer le reflux à l'origine de l'insuffisance veineuse (finalité physiopathologique), à limiter voire juguler les symptômes et les troubles trophiques associés (finalité thérapeutique) et vise potentiellement à prévenir le développement de complications aiguës et de troubles trophiques irréversibles (finalité préventive pressentie en l'absence d'études longitudinales) (1). Le traitement des varices saphènes peut être enfin motivé pour tout ou partie par des préoccupations esthétiques du patient.

¹ Abouchement à la face antérieure de la veine fémorale commune.

² Caractère familial (déterminisme non connu), âge, sexe féminin (controversé), station immobile prolongée ou encore obésité (controverses) (1).

Conformément aux évaluations menées en 1997 et 2004 par l'ANAES, les professionnels consultés par la HAS en 2008 ont défini l'existence d'un reflux saphène comme pré requis à toute décision de traitement de varice de GVS. Ils ont cependant considéré qu'il n'était pas possible de formaliser l'ensemble des interrogations à l'origine en pratique d'une décision thérapeutique. L'existence de troubles trophiques, d'un reflux étendu chez un sujet jeune, d'une mauvaise compliance au traitement conservateur constitueraient des critères principaux de cette décision.

1.2.2 Modalités générales de traitement des varices

La prise en charge des varices se décline en 2 approches principales consistant pour l'une en un traitement « conservateur » (compression élastique, mesures hygiéniques) et consistant pour l'autre en des techniques d'exérèse ou d'occlusion des varices (2) :

- La **compression élastique** est un traitement symptomatique de l'insuffisance veineuse chronique, dont l'efficacité dépend pour partie de l'observance du patient (2).
- La **chirurgie d'exérèse** procède après abord cutané à l'ablation anatomique du segment variqueux ; la ligature exérèse de la jonction saphène (crossectomie), l'éveinage (« *stripping* ») et la phlébectomie constituent les procédures le plus souvent mises en œuvre (1) ; la procédure de crossectomie éveinage a pour avantage de permettre de réséquer en bloc le site de reflux et le segment variqueux.
- Les **traitements endovasculaires** ont pour objectif d'occlure au décours d'un abord veineux percutané les veines variqueuses sans procéder à leur exérèse anatomique : cette occlusion est obtenue par application endoluminale d'une forme d'énergie convertie en chaleur ; cette énergie peut être produite par un générateur radiofréquence (procédure radiofréquence RF) ou laser (procédure laser) ; contrairement à la chirurgie d'exérèse, les techniques endovasculaires n'occluent pas la valve ostiale de la GVS : ces traitements sont appliqués à quelques centimètres de cette valve afin d'éviter la formation d'un thrombus veineux profond.
- L'occlusion de varice peut enfin résulter de l'injection endoluminale d'un principe actif qui corode la paroi veineuse ; cet agent pharmacologique provoque une réaction inflammatoire importante qui initie une sclérose puis une fibrose pariétale dont l'issue est l'oblitération veineuse ; ce mécanisme est à l'origine de la **sclérose de varices**, cette modalité étant largement utilisée en pratique clinique, en particulier pour les lésions de petit diamètre (1).



Les professionnels consultés en 2008 par la HAS ont fait état d'une absence de consensus d'indications de traitement de varices de GVS, à l'exception d'un critère physiopathologique consistant en l'objectivation d'un reflux par échographie. Ils ont également souligné leur difficulté à identifier *a priori* le traitement le plus adéquat entre des modalités conservatrices et des procédures invasives (chirurgie d'exérèse ou techniques endovasculaires).

1.3 Historique des évaluations de la procédure radiofréquence

L'ANAES puis la HAS ont évalué à 3 reprises les traitements des varices des membres inférieurs. **Le propos de cette partie est limité au traitement des varices de GVS en portion crurale (« au dessus de la jarretière »).** Cette situation constitue l'indication actuellement débattue de la procédure RF qui est l'objet de ce dossier d'actualisation (1).

1.3.1 Traitement de référence des varices de grande veine saphène

La 1^{ère} évaluation conduite en 1997 par l'ANAES³ a établi la chirurgie d'exérèse associant crossectomie et éveinage de GVS au rang de traitement de référence⁴ (3). Ce statut a été confirmé par les actualisations conduites en 2004 par l'ANAES et 2008 par la HAS (1,2). Ces actualisations ont en outre précisé que les techniques de crossectomie éveinage faisaient l'objet d'études cliniques permettant d'estimer leur efficacité à long terme (3 à 34 ans) avec moins de 20 % de données manquantes.

1.3.2 Procédure d'occlusion par radiofréquence

L'occlusion de varice saphène par RF constitue l'une des techniques endovasculaires proposées comme alternative thérapeutique à la chirurgie d'exérèse. Cette technique est développée depuis environ 15 ans (1).

► Un premier avis rendu en 2004 plaçant cette technique en recherche clinique

La procédure radiofréquence a été évaluée pour la 1^{ère} fois en 2004 par l'ANAES (2). Cette technique a été qualifiée à l'issue de ce travail d'acte en recherche clinique, étant notamment précisé qu'il n'était pas possible d'évaluer sa validité tant qu'elle n'aura pas « *démontré à long terme une efficacité au moins équivalente aux techniques classiques* ». Ce rapport concluait alors dès 2004 qu'il « *appartient aux professionnels et aux sociétés scientifiques d'initier de tels travaux pour valider [cette] technique ; le flou scientifique actuel est en définitive préjudiciable aux malades : on ne peut en effet ni écarter avec suffisamment de preuves scientifiques une thérapeutique peu efficace, ni leur proposer avec suffisamment d'arguments une thérapeutique performante* ». Ce rapport conditionnait son actualisation à l'obtention de « *résultats à 5 ans* », reprenant ainsi l'exigence générale déjà formulée pour tout traitement de varices par le groupe de travail consulté en 1997 lors de la 1^{ère} évaluation conduite par l'ANAES (3).

► Un second avis proposant en 2008 une prise en charge sous conditions

La HAS a actualisé l'avis ANAES de 2004 en avril 2008 répondant alors à une saisine de la Société de chirurgie vasculaire de langue française (1). Cet organisme professionnel justifiait sa demande par l'existence de résultats à 5 ans conformément aux conditions d'actualisation formulées en 2004.

S'appuyant sur une recherche systématique et large, cette évaluation de 2008 a néanmoins constaté que l'efficacité de la procédure radiofréquence n'était définie au-delà d'un suivi de 1 an et

³ Cette évaluation avait en effet conclu qu'en cas « *de reflux ostial de la grande saphène, la chirurgie est le traitement de choix* ».

⁴ Recommandation de grade C.

avec moins de 20 % de perdus de vue que par 2 études d'effectifs limités⁵ (n < 80), rapportant toutes deux des résultats descriptifs⁶ avec un risque élevé de biais. L'étude affichant un suivi à 5 ans, sur laquelle s'appuyait la saisine, était limitée par son schéma (série de cas prospective) et par un taux de perdus de vue excédant 60 % au-delà de 6 mois (1). Cette évaluation HAS de 2008 soulignait en outre que l'efficacité de la procédure radiofréquence n'était décrite en premier lieu qu'au travers de sa finalité physiopathologique, à savoir l'élimination du reflux saphène. La finalité thérapeutique de la procédure RF ne faisait l'objet que de descriptions préliminaires et la finalité préventive de cette technique n'était pas étudiée.

Cette analyse conduite en 2008 avait identifié 2 cas publiés d'embolies pulmonaires qui faisaient suite à une procédure RF (1). Dans les publications analysées, les paresthésies étaient associées à des fréquences initiales variant de 6 à 14 %, cette fréquence semblant ensuite régresser. Les thromboses veineuses profondes, les brûlures cutanées et les infections du site opératoire étaient colligées avec une incidence moyenne inférieure à 1,5 %. L'incidence de certains effets indésirables n'avait pu être estimée avec fiabilité, en raison de la variabilité majeure de leur incidence dans la littérature (hématome : 0-70 % des sujets ; ecchymose : 0-32 %, thrombose veineuse superficielle : 0-8,6 %). La base de matériovigilance de la *Food and Drug Administration* (FDA, base MAUDE) qui avait été interrogée rapporte à ce jour⁷ pour les dispositifs *ClosurePLUS*[®] et *ClosureFAST*[®] (cf. p12-14) une cinquantaine de cas de thromboses veineuses profondes, un peu plus de 25 cas d'embolie pulmonaire (dont 3 décès) et 8 cas de rupture endoluminale de la sonde *ClosureFAST*[®]. Ces données ne sont pas associées à une analyse d'imputabilité.

L'évaluation conduite en 2008 par la HAS constatait enfin que l'occlusion de GVS par RF était le fait d'un protocole technique standardisé, un seul dispositif étant en pratique distribué (système *Closure*[®]). Cette procédure avait néanmoins fait l'objet d'une évolution de sonde l'année précédant le rapport de 2008 et bien que cette évolution procède *a priori* d'une simplification et meilleure standardisation de pratique, la HAS a jugé, en accord avec les professionnels consultés, que des études cliniques complémentaires devaient certifier cet impact favorable sur l'efficacité et la sécurité de la procédure RF.



Au final, considérant le caractère standardisé de la technique radiofréquence et sa faisabilité technique établie, considérant également les résultats préliminaires favorables bien qu'insuffisants et considérant enfin la nécessité d'encadrer cette pratique, la HAS avait estimé en avril 2008 que cette technique représentait une option thérapeutique possible, sous réserve d'un recueil de nouvelles données et en conséquence s'était déclarée favorable à « une inscription provisoire et conditionnée au recueil de données complémentaires ». La HAS avait prévu de réévaluer son avis dans les 3 ans suivant l'inscription de la procédure RF à la CCAM.

⁵ L'une rapportait des données avec un suivi de 2 ans (79 sujets à l'inclusion, 18 % perdus de vue, étude comparative randomisée), l'autre avec un suivi à 3 ans (inclusion limitée à 28 sujets, étude comparative randomisée) (1).

⁶ Pas d'analyse statistique des critères à long terme rapportée dans ces études comparatives.

⁷ <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfMAUDE/search.CFM> ; interrogation réalisée le 07/06/2013 portant sur la période 01/01/1999 à 30/04/2013 (144 fiches de déclaration recensées); l'imputabilité des événements indésirables décrits ne peut être établie à partir des seules informations disponibles sur le site de la FDA : ces données ne sont précisées qu'à titre descriptif.

► **Une inscription non réalisée à ce jour faute de proposition d'un protocole valide**

Dans son avis rendu public en avril 2008, la HAS a précisé que les données attendues à 5 ans devaient être de qualité méthodologique suffisante⁸ pour permettre de mieux estimer les finalités thérapeutique⁹, physiopathologique¹⁰ et préventive¹¹ de la procédure radiofréquence (1). Des données médico-économiques devaient en outre préciser la place de cette alternative au sein de la stratégie globale de prise en charge des varices saphènes.

Suite à ces conclusions de la HAS, l'UNCAM a entrepris des démarches d'inscription de la procédure RF à la CCAM. Elle a souhaité que cette inscription s'accompagne de la réalisation d'une étude permettant de recueillir les données attendues par la HAS. L'UNCAM a donc demandé aux professionnels de soumettre un protocole à la validation de la HAS. Les représentants de la Société de chirurgie vasculaire de langue française et de la Société française de médecine vasculaire, ont pris contact avec la HAS à la fin de l'année 2010, plusieurs échanges ayant eu lieu autour de documents intermédiaires, une dernière version de protocole ayant été soumise en novembre 2012. La HAS a examiné et commenté ces différents documents et a reçu les représentants de ces organismes professionnels pour expliciter en ces diverses occasions ses attentes et les standards méthodologiques minimaux à satisfaire.

Cinq ans après formulation de ses conclusions, la HAS n'a néanmoins pas reçu de protocole valide et conforme aux conditions envisagées dans son avis de 2008. Faute de protocole valide, l'UNCAM n'a pas de son côté inscrit l'acte d'occlusion de GVS par RF à la liste des actes et prestations remboursables par l'Assurance maladie.

Au cours des échanges évoqués ci-dessus, les professionnels de santé ont informé la HAS du développement de nouveaux dispositifs d'occlusion de GVS par RF. Cette évolution pose alors la question du degré de standardisation actuelle de la technique RF, la standardisation objectivée en 2008 ayant constitué un argument important des conclusions émises par la HAS.

	<p>Cinq ans s'étant écoulés depuis le précédent avis HAS, aucun protocole valide n'ayant été soumis dans cet intervalle, l'UNCAM n'ayant pas inscrit la procédure RF en l'absence de recueil de données complémentaires et les professionnels de santé ayant fait état du développement de nouveaux dispositifs RF, la HAS a décidé de s'auto saisir pour actualiser l'avis qu'elle a émis en 2008 au sujet de cette technique endovasculaire.</p> <p>Cette actualisation doit ainsi permettre d'établir si de nouvelles publications permettent de lever les incertitudes objectivées en 2008. Elle doit également préciser si le contexte technologique actuel compromet ou pas en pratique la standardisation de la procédure RF et donc le raisonnement sur lequel s'appuie l'avis rendu en 2008.</p>
---	---

⁸ Critères d'inclusion/non-inclusion précisément définis, caractéristiques cliniques des patients dûment renseignées, définition précise des critères d'efficacité sécurité et consignation suffisante de ces critères, faible taux de perdus de vue.

⁹ Evolution des symptômes, des troubles trophiques, de la qualité de vie des patients.

¹⁰ Taux d'occlusion persistante.

¹¹ Prévention des troubles trophiques, des récives de varices avec qualification précise du caractère récidivant.

1.4 Spécificités de la procédure radiofréquence

1.4.1 Rationnel de développement

Le développement de la procédure RF doit s'insérer dans une stratégie thérapeutique qui place la chirurgie par crossectomie éveinage au rang de traitement de référence des varices de GVS (*cf. p7*). Plusieurs spécificités opératoires différencient la RF de ce traitement de référence. Contrairement à celui-ci, la RF ne procède à aucune exérèse de lésion variqueuse : elle occlut le tronc de GVS sans atteindre la jonction saphéno-fémorale. Le maintien de cette perméabilité distale soulève alors une double interrogation : expose-t-il à un risque accru de récurrence par reperméabilisation, en particulier lorsqu'un reflux distal est à l'origine de la lésion variqueuse (situation la plus fréquente, *cf. p5*) ? Expose-t-il en outre à un risque accru de thrombose veineuse profonde¹² ? Parmi ces particularités opératoires, il convient également de souligner que les mécanismes d'effets indésirables potentiels diffèrent entre ces 2 techniques : l'application endoluminale d'énergie RF a en effet pour spécificité d'exposer le sujet traité à un risque de lésions thermo-induites (brûlures cutanées, paresthésies, rupture vasculaire causes d'ecchymoses et d'hématomes). Au final, l'ensemble de ces éléments justifie la mise en oeuvre d'essais comparatifs devant garantir si ce n'est l'équivalence de la RF tout du moins sa non infériorité d'efficacité sécurité par rapport à la procédure de crossectomie éveinage. Ces faits sont les seuls à pouvoir permettre aux professionnels de choisir en pratique le traitement le plus adéquat. Ils leur permettent également d'apporter, comme le prévoit la législation sanitaire¹³, une information complète au patient afin de recueillir son consentement éclairé.

L'introduction d'une alternative qui vise une efficacité non inférieure sous-tend en parallèle la démonstration de sa supériorité sur un autre critère jugé important. Celui-ci pourrait être d'ordre économique pour la RF. La procédure de crossectomie éveinage constitue en effet un acte onéreux et un des actes chirurgicaux des plus fréquents (*cf. p15-17*). Les organismes d'assurance maladie des pays industrialisés portent de ce fait une attention particulière à toute alternative qui pourrait diminuer les coûts globaux de traitement des patients porteurs de varices de GVS (traitements à visée esthétique hors champ de ce questionnement). La littérature générale prête cet intérêt potentiel à la procédure RF. Cette technique doit cependant démontrer cette éventuelle capacité dans les faits :

- elle doit permettre de réduire les coûts globaux de prise en charge initiale (intervention et/ou éventuelles indemnités journalières consécutives) ;
- complémentaire et par comparaison à la chirurgie d'exérèse, elle ne doit pas exposer les sujets traités à un risque accru de récurrences à moyen et long termes, ces récurrences pouvant, outre leurs conséquences médicales, induire un surcoût de prise en charge (consultations médicales, éventuelle ré intervention, indemnités journalières...).

Une autre perception sanitaire pourrait accompagner le développement de la procédure RF. Les données du PMSI en secteur MCO révèlent en effet que les interventions pour récurrence après chirurgie des varices saphènes¹⁴ représentent 13 % de l'ensemble des exérèses des veines saphènes recensées en 2012¹⁵. Il convient de souligner que la portée de cette observation dépend de la qualité du codage sous-jacent et que l'interprétation de ce taux est limitée par l'absence d'information concernant le délai de récurrence et les motivations de ré intervention. Toutefois, si ce volume d'actes est perçu comme élevé et non le fait de l'évolutivité de la maladie variqueuse,

¹² Ce risque semble attribué en 1^{er} lieu dans la littérature générale à une exécution incorrecte de la procédure RF, consistant à l'appliquer trop proximale.

¹³ Article L 1111-2 du Code de santé publique.

¹⁴ Indifféremment grande et petite veine saphène.

¹⁵ Année 2012, base nationale publique et privée, 14 440 exérèses secondaires de la crosse de grande veine saphène ou de la petite veine saphène, par abord direct (code CCAM : EJFA006) pour un total de 108 347 exérèses des veines saphènes recensées sur cette même année ; consultation le 11/06/2013 ; <http://stats.atih.sante.fr/mco/catalogmco.php>

l'étude de la capacité de la procédure RF à réduire ce taux pourrait alors motiver non des essais de non infériorité mais des essais de supériorité liés à un suivi au long cours des sujets traités.

1.4.2 Aspects techniques clés de la procédure RF

► Principes généraux

Mécanisme d'occlusion thermique

L'occlusion de varice de GVS nécessite l'utilisation d'un générateur spécifique auquel est reliée une sonde endovasculaire qui permet d'appliquer le courant RF au contact de la paroi variqueuse (1). L'énergie administrée est le produit de la puissance RF choisie par le temps d'application. *In situ*, cette énergie RF est convertie en chaleur, celle-ci dénaturant la paroi veineuse pour initier sa contraction et par la même l'occlusion variqueuse. L'énergie appliquée est un compromis entre l'efficacité et la sécurité de la procédure RF : trop peu d'énergie expose ce traitement à un échec (reperméabilisation) ; trop d'énergie induit des lésions de proximité (paresthésie voire brûlure cutanée). Cette administration intraluminaire de chaleur peut initier la formation de *thrombi* qui exposerait alors à des risques ultérieurs de repermeabilisation. Diverses mesures d'exsanguination du segment traité sont en pratique mises en œuvre pour prévenir cette formation de thrombus (compression externe, infiltration tumescence).

Importance particulière du contrôle échographique

La procédure RF implique un recours tout particulier à l'échographie. Les professionnels de santé consultés en 2008 ont en effet souligné la nécessité d'un double examen échographique préopératoire (cartographie veineuse pour le 1^{er} et marquage préopératoire pour le 2nd). Ils ont également mentionné que la totalité de la procédure RF devait être conduite sous guidage échographique et ont enfin précisé qu'un examen échographique de contrôle était conseillé dans les 10 jours après procédure RF (1).

Toutes pratiques confondues, ce recours à l'échographie semble inconstant en France. Un rapport 2013 de la CNAMTS estime en effet que 37 % de l'ensemble des « interventions » concernant les varices sont pratiquées sans échographie préopératoire (4). Une part des pratiques actuelles semble ainsi ne pas avoir intégré l'importance de cet examen échographique, qui se révèle indispensable à la mise en œuvre de toute procédure RF.

Recours à l'infiltration tumescence périveineuse

Selon les professionnels consultés en 2008, la procédure d'occlusion de veine saphène par RF serait le plus souvent réalisée en pratique au moyen d'une forme particulière d'anesthésie locale, dénommée « anesthésie tumescence ». Celle-ci consiste en une infiltration périveineuse sous guidage échographique d'un mélange extemporané de constitution et part variables pouvant contenir lidocaïne, adrénaline, bicarbonate de sodium et soluté cristalloïde. Cette infiltration poursuit un triple objectif : sécurité de procédure (limiter les lésions thermo-induites de proximité), efficacité de procédure (contribuer à l'exsanguination de la varice à traiter afin d'en diminuer le diamètre et d'optimiser l'efficacité de l'application endoluminaire d'énergie RF) et prévention de la douleur *per* procédure.

Le rapport HAS de 2008 a souligné les risques d'incompatibilités physico-chimiques de mélanges contenant l'ensemble des principes actifs cités ci-avant. Il a également précisé que l'ANSM a été saisie de la qualification de cette pratique (préparation extemporanée relevant d'un exercice de la pharmacie ?).

► Matériels RF distribués en France : une diversification survenue au-delà de 2008

Le contexte technologique de la procédure RF a évolué depuis le dernier rapport HAS. Cette évolutivité constitue une contrainte importante d'évaluation. Celle-ci est notamment soulignée dans des congrès internationaux par certains professionnels français¹⁶ qui considèrent qu'en pratique les dispositifs distribués sont souvent remplacés avant même que leur efficacité à moyen terme ne soit évaluée, rendant alors le choix thérapeutique final dépendant pour partie des préférences de l'opérateur et non de faits validés (5).

La procédure Closure® a été renommée procédure Venefit® après arrêt de commercialisation du dispositif utilisé dans les études analysées par la HAS en 2008

L'évaluation conduite en 2008 par la HAS reposait en quasi-totalité sur un dispositif dénommé ClosurePLUS® distribué par la société VNUS® (1). Selon les représentants des sociétés de médecine et chirurgie vasculaires¹⁷, ce dispositif ne serait désormais plus utilisé en France¹⁸. Peu avant l'avis rendu en 2008 par la HAS, la société VNUS® avait en effet mis sur le marché un second « dispositif stérile jetable, à usage unique¹⁹ » dénommé ClosureFAST®, présentant des différences techniques significatives par rapport à la 1^{ère} sonde ClosurePLUS® (tableau 1) :

- la sonde ClosurePLUS® imposait un retrait continu d'une sonde terminée par des électrodes devant être déployées dans la lumière veineuse pour appliquer une température de 85°C ;
- la sonde ClosureFAST®, entièrement linéaire, permet désormais d'appliquer une température de 120°C par pallier de 20 secondes et segment de 7 cm (*i.e.*, retrait discontinu).

La société VNUS® justifie²⁰ ces évolutions en précisant qu'elles devaient permettre « de chauffer la veine rapidement et uniformément » et permettre d'éliminer « les variations associées à la technique de retrait continu ». Depuis l'évaluation conduite en 2008 par la HAS, la société VNUS® a été acquise par la société Covidien® (juin 2009²¹). La procédure Closure® a alors été renommée procédure Venefit®, celle-ci reposant toutefois toujours sur la sonde ClosureFAST® (dénomination de sonde conservée). L'utilisation de cette sonde implique celle du générateur RF « Covidien Closure RFG® », voire celle d'une pompe d'infiltration tumescente dénommée²² « Covidien Tumescent Infiltration Pump® ».

Mise sur le marché de 2 nouveaux dispositifs de procédure radiofréquence

Deux nouveaux dispositifs RF sont apparus sur le marché français depuis la dernière évaluation conduite en 2008 par la HAS : il s'agit des dispositifs Celon RFITT® (générateur CelonLab Precision®, société Olympus®²³) et EVRF® (cathéter CR45i®, société F Care®) (tableau 1). Si les caractéristiques techniques de ces 2 nouvelles sondes apparaissent proches l'une de l'autre, elles diffèrent par contre de celles de la sonde ClosureFAST® (tableau 1) :

- la sonde ClosureFAST® permet d'appliquer l'énergie RF sur un long segment de 7 cm, les 2 nouvelles sondes l'appliquant au contraire au travers d'un élément bipolaire 5 à 15 fois plus court ;

¹⁶ <http://www.cacvs.org/archivesite/www/2013/pdf/presentations2013/14h00%20Pre0138-PERRIN%20%20Michel%20.pdf> ; consultation le 08/11/2013 ;

¹⁷ Courrier du 18 mars 2013 adressé à la HAS par la Société de chirurgie vasculaire.

¹⁸ Ce dispositif n'est également plus mentionné par l'industriel <http://www.vnus.fr/index.aspx> ; consultation le 11/06/2013.

¹⁹ <http://www.vnus.fr/pdf/Mode-demploi-du-catheter-ClosureFAST.pdf> ; consultation le 21/03/2013.

²⁰ <http://www.vnus.fr/informations-produits/catheter-closurefast.aspx> ; consultation le 11/06/2013.

²¹ <http://www.vnus.fr/index.aspx> ; consultation le 21/03/2013.

²² <https://www.venefitprocedure.com/treatmentproduct.aspx#> ; consultation le 21/03/2013.

²³ http://www.olympus-oste.eu/front_content.php?idcat=83 ; consultation le 21/03/2013.

- la sonde *ClosureFAST*[®] a été développée pour permettre une application segmentaire et ôter la nécessité de retrait continu de la sonde, étant suspecté que ce type de retrait soit soumis à variabilité de l'opérateur à l'origine de résultats inconstants ; les 2 nouvelles sondes imposent de leur côté ce retrait continu ;
- la température et la puissance nominale d'application de la sonde *ClosureFAST*[®] sont plus élevées que celles liées aux 2 nouvelles sondes.

Selon une communication présentée en janvier 2013 à un congrès international²⁴ par un expert français, l'industriel du dispositif *Celon RFITT*[®] aurait fait évoluer²⁵ ses recommandations techniques, passant d'une application de 25 W à la vitesse de 1 s/cm en 2007 à une application de 18-20 W à la vitesse 1,5 s/cm. Cet expert concluait alors qu'il convenait que le protocole technique de ce matériel soit établi de manière définitive pour lui permettre de se diffuser en pratique.

1.4.3 Synthèse



Le contexte technologique de la procédure RF n'est plus le même que celui objectivé lors de l'évaluation conduite par la HAS en 2008 :

- le dispositif *ClosurePLUS*[®] qui était utilisé par la quasi-totalité des études analysées en 2008 n'est désormais plus distribué ; la HAS avait estimé, en accord avec les professionnels consultés, que le dispositif *ClosureFAST*[®] nouvellement mis en parallèle sur le marché au moment de cette précédente évaluation devait faire l'objet d'études spécifiques afin d'établir l'influence des évolutions technologiques dont il faisait l'objet par rapport à la 1^{ère} sonde *ClosurePLUS*[®] ;
- deux nouveaux dispositifs RF sont apparus sur le marché français depuis l'évaluation conduite en 2008 (*Celon RFITT*[®] et *EVRF*[®]) : tous 2 procèdent d'une application RF par retrait continu et non segmentaire avec une moindre puissance et donc une moindre température de traitement, à l'aide d'un élément bipolaire 5-15 fois plus court que celui utilisé par le dispositif *ClosureFAST*[®].

La standardisation technique mise en exergue dans l'évaluation de 2008 tenait à l'existence d'un seul dispositif lié à un protocole technique explicite. La diversification technique survenue depuis ne permet plus de considérer que la procédure RF sous-tend une modalité univoque de traitement, les différences techniques évoquées pouvant avoir des répercussions sur la balance bénéfice/risque de la procédure.

²⁴ Congrès intitulé « Controverses et actualités en chirurgie vasculaire », Paris 17-19 janvier 2013.

²⁵ <http://www.cacvs.org/pdf/presentations2013/14h40%20Pre0146-HAMEL%20DESNOIS%20%20Claudine%20.pdf> ; consultation le 13/06/2013.

Tableau 1 : principales caractéristiques techniques des dispositifs radiofréquence utilisés pour traiter les varices de grande veine saphène.

TYPE DE SONDE	ClosurePLUS®	ClosureFAST®	Celon RFITT®	EVRF®
Statut en France	suspendu	distribué	distribué	distribué
Elément chauffant	électrodes rétractables à l'extrémité de sonde	segmentaire (7cm de long)	bipolaire linéaire (1,5 cm de long)	linéaire (0,5 cm de long)
Modalité d'application de l'énergie RF	Retrait continu de la sonde (2-3 cm/min)	Retrait discontinu par cycles de 20 s	Retrait continu adapté à un signal sonore d'impédance (3,5-6s/cm)	Retrait semi continu sous guidage sonore et par marques sur sonde
Température	85 °C, 3cm/min	95-120 °C	60-100 ° C	-
Puissance	-	20-40 W	18 W	25 W
Contrôle échographique & infiltration tumescence			Oui	
Position par rapport à la JSF	-	2 cm en dessous	2 cm en dessous	1-2 cm sous la valve terminale
Durée d'administration de la puissance RF	18-24 mn	3-5 mn	-	environ 5 mn
Durée de la procédure globale	-	45-60 mn	-	-

« RF » : radiofréquence / « JSF » : jonction saphéno-fémorale

1.5 Données de pratique

La recherche bibliographique associée à ce rapport n'a pas identifié de publication décrivant l'évolution survenue au cours des dernières années des pratiques françaises de traitement des varices de GVS. Ces pratiques sont par conséquent décrites dans cette partie à partir :

- des données présentées dans les précédents rapports de l'ANAES (2004) et de la HAS (2008) ;
- des données du PMSI colligées au cours des 5 dernières années (2007-2012) ;
- des publications réalisées à l'étranger et identifiées à l'occasion de la recherche bibliographique associée à ce rapport d'actualisation (cf. p27).

1.5.1 Données recensées par les précédentes évaluations

En **2004**, l'ANAES avait estimé qu'environ 400 à 600 procédures RF étaient réalisées chaque année en France (2). En **2008**, l'industriel impliqué par la procédure *Closure*[®] avait indiqué à la HAS qu'environ 500 procédures RF étaient pratiquées chaque année en France dans une trentaine de centres de soin (1).

1.5.2 Activité 2007-2012 recensée par le PMSI

► Source de données

Cette partie décrit l'activité d'exérèse et celle d'occlusion endovasculaire des varices de GVS à partir des données du PMSI établies en secteur « MCO » au cours des 5 dernières années (bases nationales publique et privée²⁶ ; 2007-2012).

L'activité de crossectomie-stripping de GVS y est plus précisément décrite à partir des séjours associés aux actes classant EJGA002²⁷ et EJFA007²⁸. Cette description n'inclut donc pas l'activité de phlébectomies isolées réalisées en l'absence d'insuffisance ostiale de GVS (EJFA008²⁹), n'inclut pas également les résections secondaires de cavernome impliquant indifféremment GVS ou PVS (EJFA006³⁰, environ 13 000-15 000 actes/an sur la période analysée) et n'inclut pas enfin les exérèses simultanées et homolatérales de GVS et PVS (EJGA003³¹ ; ≈ 4000 actes/an).

Les **procédures endovasculaires d'occlusion de GVS** sont quant à elles décrites à partir des libellés EJSF901³² et EJSF900³³.

► Précautions d'interprétation

La validité de cette description dépend de la qualité et de l'exhaustivité du codage à l'origine des données du PMSI. Au-delà de cette limite générale, il convient de rappeler que les techniques RF et laser ne sont pas prises en charge financièrement par l'Assurance maladie (libellés en xxxx90X,

²⁶ <http://stats.atih.sante.fr/mco/catalogmco.php> ; consultations en février 2013.

²⁷ EJGA002 : « Extraction [stripping] de la grande veine saphène, par abord direct ».

²⁸ EJFA007 : « Exérèse de la crosse de la grande veine saphène, par abord direct ».

²⁹ EJFA008 : « Exérèse de la grande veine saphène sans exérèse de la crosse, par abord direct multiple sous anesthésie locale ».

³⁰ EJFA006 : « Exérèse secondaire de la crosse de la grande veine saphène ou de la petite veine saphène, par abord direct ».

³¹ EJGA003 : « Extraction [stripping] de la grande veine saphène et de la petite veine saphène, par abord direct ».

³² EJSF901 : « Occlusion de la grande veine saphène par radiofréquence, par voie veineuse transcutanée ».

³³ EJSF900 : « Occlusion de veine saphène par laser, par voie veineuse transcutanée ».

sans tarif associé). Leur codage en pratique poursuit donc un but descriptif et non un objectif comptable. Il existe par conséquent pour ces 2 actes un risque accru de description non exhaustive de l'activité réalisée en pratique.

1.5.3 Observations clés

L'analyse des données du PMSI conduit à 3 observations principales :

- ▶ de 2007 à 2012, l'activité annuelle de crossectomie éveinage isolée de GVS a diminué de 16,5 % (15 000 séjours/an en moins, figure 1) ;
- ▶ cette activité de chirurgie conventionnelle représente toutefois en 2012 toujours plus de 97 % de l'activité chirurgicale recensée par le PMSI ;
- ▶ minoritaire en 2007, l'occlusion par RF représenterait désormais 80 % des occlusions endovasculaires réalisées et codées à titre descriptif en 2012 (figure 1).

L'activité de crossectomie éveinage isolée de GVS (code classant CCAM : EJGA002) réalisée entre 2009 et 2012 est liée dans 99,5 % des cas au GHM « 05C17-» sous ses diverses formes (J pour ambulatoire et 1 à 4 selon le niveau de sévérité). L'analyse détaillée de ces 4 années révèle que la **part d'activité réalisée en ambulatoire a fortement augmenté**, passant de 53 % en 2009 à **76 % en 2012** (code CCAM : EJGA002 ; figure 2). Au total, 99 % de cette activité de chirurgie d'exérèse serait réalisée en ambulatoire (GHM : 05C17J) ou en niveau 1 (GHM : 05C171). Les sujets concernés ne présentent ainsi pas de comorbidités substantielles.

Durant cette même période, 85 à 90 % des procédures endovasculaires décrites auraient été également réalisées en ambulatoire.

1.5.4 Données complémentaires de pratique

- ▶ **Mesures mises en œuvre par l'Assurance maladie pour orienter les pratiques de chirurgie des varices**

En réponse à la loi de financement pour la sécurité sociale de 2008, l'Assurance maladie a initié³⁴ diverses démarches visant à diminuer le coût d'activités chirurgicales des plus fréquentes. Au-delà de 2008 et dans les établissements où le taux d'activité ambulatoire était inférieur aux moyennes régionales et nationales, l'Assurance maladie a ainsi décidé de conditionner certaines activités chirurgicales à un accord préalable. Parmi les 5 premières interventions³⁵ visées par ce dispositif figurait la chirurgie des varices (liste d'actes définie en accord avec les organismes professionnels de chirurgie). Selon l'Assurance maladie, plus d'un établissement de santé sur deux pratiquant la chirurgie a été ainsi placé sous ce régime d'accord préalable. En 2010, la chirurgie des varices a été présentée comme l'activité ayant vu sa part d'ambulatoire le plus progresser (+ 30 % entre 2008 et 2010). L'analyse des données du PMSI présentée ci-dessus montre que la part d'activité ambulatoire a continué d'augmenter au-delà de 2010.

³⁴ Point d'information du 30 novembre 2010, http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Dp_chir_ambulatoire_vdef.pdf ; consultation le 29/03/2013.

³⁵ Les 5 interventions visées en premier par ce dispositif étaient : opération des végétations, chirurgie du cristallin (cataracte), extraction dentaire, arthroscopie du genou, chirurgie des varices.

Exérèse de GVS : type d'actes pratiqués (PMSI, MCO, public-privé)

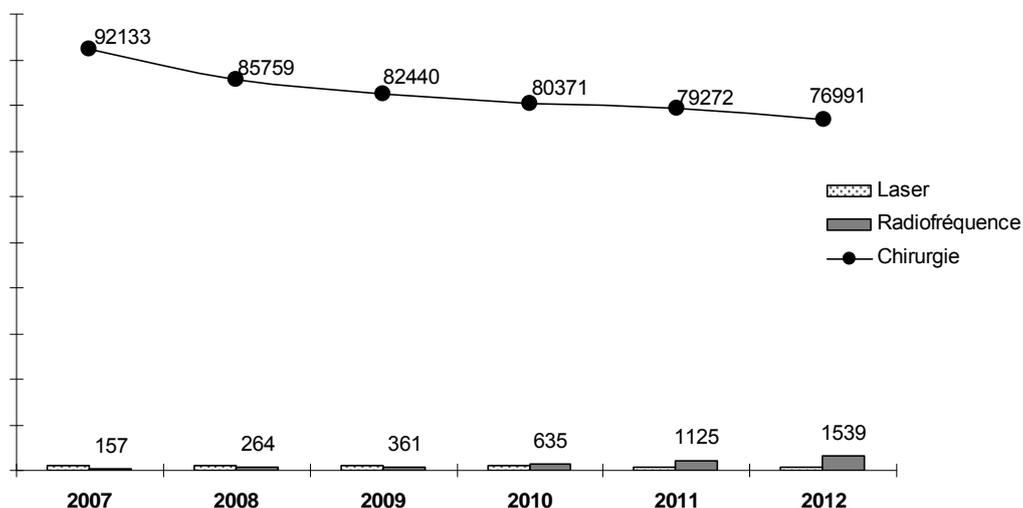


Figure 1 : évolution, selon la technique considérée, du volume de séjours associés aux actes d'exérèse ou d'occlusion de grande veine saphène (GVS) (« chirurgie » : EJGA002 et EJFA007; « Laser » : EJSF900 ; « Radiofréquence » : EJSF901 ; le chiffre indiqué définit le nombre de séjours comptabilisés sur l'année considérée).

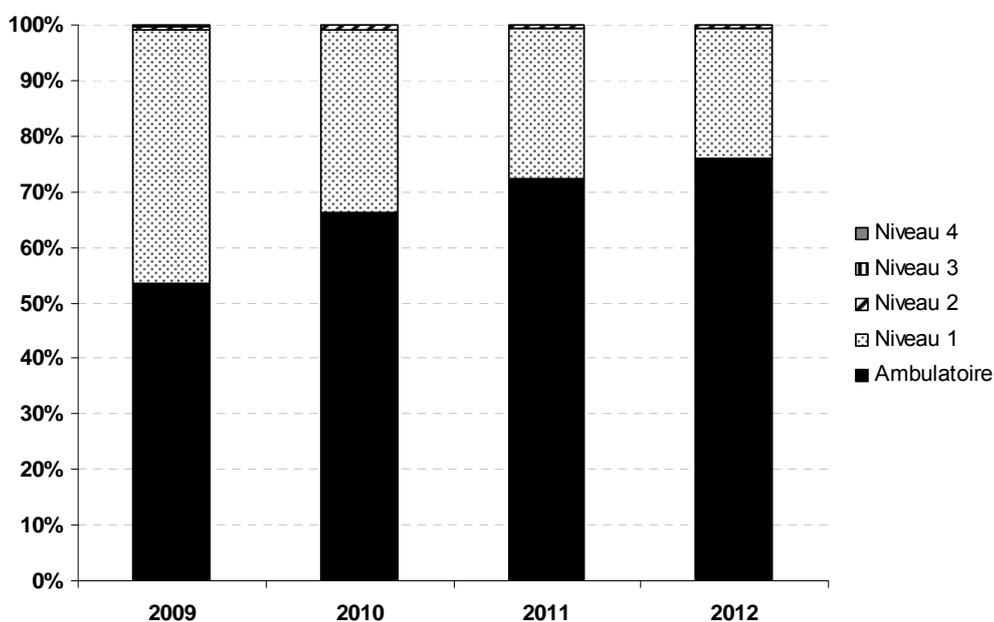


Figure 2 : évolution de la part d'activité d'exérèse de grande veine saphène (GVS) réalisée en « ambulatoire » en France entre 2009 à 2012 (code classant CCAM : EJGA002 ; GHM considéré : 05C17J (ambulatoire) & 05C171 (niveau 1) à 05C174 (niveau 4) ; bases public privé de l'ATIH ; consultation le 28/03/13).

► Données rapportées par les organismes professionnels consultés

Un rapport de la Société française de médecine vasculaire (SFMV) décrit les évolutions des traitements des varices du membre inférieur survenues de 2008 à 2009 (6). Ce rapport précise ainsi qu'en 2009, 683 130 actes de sclérose³⁶ et 107 565 exérèses chirurgicales de varices saphènes ont été réalisés³⁷. La SFMV explique³⁸ l'augmentation de 18 % du nombre d'actes³⁹ de sclérose de 2008 à 2009 par un transfert de codage des actes de consultation⁴⁰ (évolution des nomenclatures) et par une substitution qu'elle juge de plus en plus fréquente des actes de chirurgie au moyen de l'échosclérothérapie à la mousse.

► Etranger

La recherche bibliographique conduite par la HAS a identifié 10 rapports étrangers d'évaluation publiés depuis 2008 s'intéressant à la prise en charge chirurgicale des varices saphènes (cf. p38). Parmi ces rapports, seul un rapport canadien décrit l'évolution en *Ontario* des pratiques de crossectomie-éveinage de varices saphènes (8). Ce rapport précise ainsi que le volume global d'exérèses de varices saphènes a diminué de 28 % entre 2002 et 2008. Il y est également indiqué que 28 % de l'activité globale réalisée en 2007-2008 consistaient en des reprises chirurgicales, ce taux se révélant être près du double de celui objectif en France (environ⁴¹ 13 % en France ; données PMSI, 2008). Les enjeux de pratique au Canada et en France ne semblent ainsi pas pleinement superposables.

Une enquête de pratique a été conduite en 2006 auprès des membres de la Société vasculaire de Grande Bretagne et d'Irlande⁴² (9). De 72 à 83 % des répondants ont ainsi déclaré qu'ils proposaient un traitement chirurgical conventionnel en 1^{ère} intention, les traitements endovasculaires n'étant préférés à cette place que par 14 à 20 % des répondants. Cette enquête souligne également qu'un peu plus d'un répondant sur 6 ne proposait pas de suivi postopératoire. Une enquête complémentaire conduite auprès des chirurgiens⁴³ vasculaires de ce même organisme professionnel a montré que seulement 40-45 % d'entre eux pratiquaient au moins 2 techniques de traitement parmi la chirurgie d'exérèse, l'occlusion par laser, l'occlusion par RF ou la sclérose à la mousse (10). Seuls 3 % des répondants déclaraient pratiquer l'occlusion par RF⁴⁴. Interrogés sur l'évolution des pratiques, 70 % des répondants considéraient que la chirurgie d'exérèse continuerait à constituer le traitement de 1^{ère} intention contre 2 % pour la procédure RF.

Une analyse des pratiques au sein du *NHS* a été conduite sur la période 1998-2008 (11). Cette analyse a objectivé une baisse de 34 % du volume total d'activité sur cette période, l'activité de chirurgie conventionnelle ayant diminué de son côté de près de 49 %. Environ 68 % des actes de

³⁶ Actes de sclérothérapie réalisés auprès de 187 590 patients par 1 317 professionnels de santé impliqués, libellés EJJN001 et EJJNF002.

³⁷ Libellés EJGA002, EJFA006, EJGA001, EJGA003.

³⁸ Le nombre de prescripteurs a augmenté de 6 % et celui de patients traités de 14 %. La SFMV estime qu'environ 2 000 médecins vasculaires et 550 chirurgiens vasculaires exerçaient en France en 2009. De son côté, le Conseil national de l'ordre des médecins (CNOM) précise dans son « Atlas de la démographie médicale en France » qu'au 1^{er} janvier 2012, 486 chirurgiens vasculaires exerçaient de manière régulière en France et au DOM/TOM (7). Cet effectif a augmenté de 9 % sur les 5 dernières années.

³⁹ Augmentation de 105 040 actes de sclérose de 2008 à 2009.

⁴⁰ Baisse de 52 220 des actes en « C » de 2008 à 2009.

⁴¹ Ratio du nombre d'exérèse secondaire de la crosse de grande ou petite veine saphène (acte classant CCAM : EFA006 ; n=16 225) sur le nombre total d'actes d'exérèse des veines saphènes (actes classants CCAM : EJFA004, EFA006, EFA007, EFA008, EFA009, EJGA001, EJGA002, EJGA003 ; n=121 898) recensés en 2008 ; données PMSI, secteur MCO, bases nationales publiques et privées ; consultation effectuée le 10/04/2013 ; <http://stats.atih.sante.fr/mco/catalogmco.php>.

⁴² *Vascular Society of Great Britain and Ireland* ; 426 membres ; taux de répondant : 69 %.

⁴³ 349 répondants soit 62 % des professionnels interrogés.

⁴⁴ Contre 19 % pour l'occlusion par laser.

chirurgie conventionnelle ont été réalisés en ambulatoire en 2007-2008. Parallèlement, le volume d'actes de sclérose a augmenté de 311 % de 2001 à 2008. Seuls 12 % de l'activité totale réalisée en 2008 impliquait une procédure endovasculaire, la procédure radiofréquence ne représentant que 1,2 % de l'activité totale réalisée au sein du NHS en 2008.

1.5.5 Fréquence et durée d'arrêts de travail

► Durées de référence définies par l'Assurance maladie

L'Assurance maladie a publié en mars 2010 un référentiel portant sur les durées d'arrêt de travail après crossectomie-éveinage de varices saphènes⁴⁵. Elle définit la durée d'arrêt de référence comme la « *durée à l'issue de laquelle la majorité des patients sont capables de reprendre le travail ; cette durée est modulable en fonction des complications ou comorbidités du patient* ». Diverses durées de référence sont formulées selon le type d'emploi considéré :

- emploi sédentaire ou travail physique léger (charge ponctuelle < 10 kg ou répétée < 5 kg) : 14 jours ;
- travail physique modéré (charge ponctuelle < 25 kg ou répétée < 10 kg) : 21 jours ;
- travail physique lourd (charge > 25 kg) : 28 jours.

Un rapport publié en 2009 par la HAS précisait que la Société de chirurgie vasculaire de langue française considérait que la durée d'arrêt de référence pour les patients ayant une activité physique lourde avec position assise pouvait être réduite à 21 jours et pouvait être réduite à 15 jours pour ceux exerçant un travail physique modéré en position assise (12).

► Observations de l'Assurance maladie en 2010

Dans son rapport « charges et produits » de 2013 (4), l'Assurance maladie précise que « *les indemnités journalières, qui concernent 44 000 patients sur les 120 000 [soumis à chirurgie des varices], représentent une part non négligeable du processus avec 36 millions d'euros soit 26 jours d'arrêt en moyenne par personne.* » Ce rapport analyse alors ces éléments en mentionnant que « *aujourd'hui, les indemnités journalières, qui concernent 36 % des patients, sont supérieures de près de 100 % au référentiel de durée moyenne d'arrêt validé par la HAS (26 jours constatés contre 16 jours recommandés en moyenne).* »

► HAS 2008

L'évaluation conduite par la HAS en 2008 n'avait identifiée qu'une étude clinique s'intéressant à la durée d'arrêt de travail après procédure RF (1). Cette étude, de faible effectif (n=45) et conduite pour partie à l'étranger, comparait les durées d'arrêts de travail faisant suite à la procédure RF (1,2-8,2 jours) à ceux liés à la chirurgie par crossectomie éveinage (8,7-16,2 jours) (13). En l'absence de prise en compte des facteurs de confusion usuels, les résultats présentés ont été considérés comme préliminaires et exploratoires. Le rapport de 2008 concluait ainsi que l'influence du type de traitement sur la durée d'arrêt de travail ne pouvait pas être définie avec pertinence à partir de la littérature analysée. Les professionnels de santé avaient souligné à cette occasion la limite d'appréciation possible du critère « *durée d'arrêt de travail* », stipulant leur préférence pour le critère « *délai de reprise d'activité physique* », considérée comme autorisant une plus grande fiabilité d'appréciation des suites postopératoires de la procédure RF (1).

⁴⁵ http://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/arret-varices.pdf ; consultation le 29/03/2013 ; ce référentiel a été établi après consultation de la HAS et des organismes professionnels impliqués (12).

1.5.6 Synthèse



Seules quelques publications ponctuelles décrivant de façon préliminaire l'évolution des pratiques de chirurgie des varices saphènes en France et à l'étranger ont pu être identifiées. La description des pratiques françaises ne s'appuie pour l'essentiel que sur les données 2007-2012 du PMSI (MCO, bases nationales publiques et privées). Le traitement par crossectomie-éveinage apparaît ainsi comme la technique chirurgicale la plus fréquemment pratiquée en France (2012, \approx 77 000 exérèses isolées de GVS) et à l'étranger. La part d'activité chirurgicale de ce type réalisée en ambulatoire a nettement augmenté depuis 2008 et concerne désormais 76 % de l'activité totale réalisée en France, tous secteurs confondus. Cette évolution s'explique notamment, depuis 2008, par le conditionnement de cette activité dans de nombreux établissements de santé à un accord préalable de l'Assurance maladie (LFSS, 2008). Une évolution similaire est rapportée au Royaume-Uni au sein du *NHS* (en 2008, 68 % de l'activité chirurgicale a été réalisée en ambulatoire).

Au cours de la dernière décennie, l'activité globale de chirurgie des varices a fortement diminué en France (diminution de 16,5 % de 2007 à 2012), au Canada (diminution de 28 % de 2002 à 2008) ou encore au Royaume-Uni (diminution de 49 % de 1998 à 2008). Une augmentation importante de l'activité de sclérothérapie, en particulier à la mousse, est décrite en parallèle en France (+18 % entre 2008 et 2009, soit \approx 685 000 actes en 2009 sur tout type de varices) et au Royaume-Uni au sein du *NHS* (+311 % de 2001 à 2008). Il semble exister au-delà de cette régression commune, des contextes de pratique distincts entre pays (les reprises chirurgicales de crossectomie-éveinage représentent 13 % de l'activité en France contre 25 % au Canada).

Les évaluations antérieures de 2004 et 2008 ont estimé à quelques centaines le nombre de procédures d'occlusion de varices de GVS par RF réalisées chaque année en France auprès d'une trentaine de centres de soins. Selon les données du PMSI, environ 1 500 occlusions par RF auraient été réalisées en France en 2012. Le caractère uniquement descriptif de ce codage ne permet pas d'écarter une éventuelle sous-estimation de l'activité réelle (le codage n'a pas d'objectif comptable). En 2008, seuls 1,2 % des traitements de varices ont impliqué la procédure RF au sein du *NHS* (Royaume-Uni). Une enquête déclarative réalisée auprès des chirurgiens vasculaires anglais et irlandais rapportait que seuls 2 % des répondants considéraient que l'occlusion par RF constituerait à l'avenir le traitement de 1^{ère} intention (contre 70 % pour la chirurgie d'exérèse).

Un référentiel de l'Assurance maladie a établi que la durée d'arrêt de travail de référence après chirurgie d'exérèse de varices était en moyenne de 16 jours. En 2010, l'Assurance maladie a objectivé qu'un tiers des 120 000 patients soumis à chirurgie des varices avait fait l'objet d'indemnités journalières, constatant que les durées d'arrêt étaient en pratique 100 % supérieures à la durée de référence établie (26 jours vs 16 jours). L'évaluation conduite en 2008 par la HAS n'avait identifié aucune comparaison valide des durées d'arrêt de travail après RF ou chirurgie d'exérèse et les professionnels interrogés avaient estimé que le critère « délai de reprise d'activité physique » décrivait mieux à leur sens les suites postopératoires.

2. Protocole d'évaluation

2.1 Questionnement & stratégie d'évaluation

2.1.1 Points principaux de contexte ayant orienté le questionnement d'actualisation

- L'avis rendu en 2008 par la HAS avait souligné la nécessité de disposer de données complémentaires pour pouvoir estimer l'efficacité sécurité de la procédure RF à moyen et long terme (1-5 ans). Il était stipulé que cette estimation devait impliquer les dispositifs utilisés en pratique française et non ceux mis historiquement en 1^{er} sur le marché et dont la distribution n'est plus assurée. En l'absence de mise en œuvre d'une étude spécifique répondant à cette demande, l'un des objectifs de ce rapport d'actualisation est alors de déterminer si de nouveaux éléments factuels ont été publiés depuis 2008 et seraient de nature à lever l'incertitude ayant encadré l'avis précédemment rendu par la HAS.
- Ce précédent avis de la HAS avait en outre rappelé l'importance pour la RF de dépendre, comme pour toute technologie de santé, d'un protocole technique standardisé (condition nécessaire mais non suffisante d'une efficacité/sécurité reproductible). Les professionnels de santé ont informé la HAS qu'au-delà de 2008 de nouveaux dispositifs RF sont apparus en pratique. Le contexte de ce rapport a montré complémentirement que les protocoles techniques de ces différents dispositifs ne sont pas superposables. Cette hétérogénéité ne permet alors pas de définir de manière générique l'efficacité sécurité de la procédure RF, c'est-à-dire de la définir sans distinguer le dispositif impliqué. Il s'agit là d'une contrainte d'actualisation qui ne s'était pas imposée à l'évaluation conduite en 2008, du fait de l'existence d'un dispositif unique à cette époque (*ClosureFAST*[®]).
- Les professionnels ont également mentionné que certaines agences d'évaluation ou organismes professionnels étrangers ont rendu des avis différents de celui émis en 2008 par la HAS. La qualification de l'efficacité sécurité de la RF s'effectuant en contexte d'incertitude faute de publications suffisantes, cette incertitude peut être à l'origine de divergences d'appréciation. Il a alors été jugé important de pouvoir éclairer ce rapport d'actualisation d'une analyse détaillée des faits et arguments sanitaires considérés dans les travaux évoqués par les professionnels.

2.1.2 Questionnement formulé en conséquence

- **Questionnement principal** : Par comparaison à la chirurgie par crossectomie éveinage prise pour traitement de référence des varices de GVS, quelle est l'efficacité sécurité à moyen et long terme (1-5 ans) de l'occlusion par RF mise en œuvre chez des sujets présentant des symptômes « veineux » et/ou des troubles trophiques ?
- **Questionnement secondaire** : Les 3 dispositifs RF identifiés dans le contexte comme actuellement distribués en France ont-ils tous fait l'objet d'études cliniques ? Si tel est le cas, l'efficacité sécurité de ces divers dispositifs apparaît-elle comparable ?

2.1.3 Stratégie d'actualisation

L'évaluation conduite pour répondre à ces questionnements s'appuiera en 1^{er} lieu sur les documents de plus haut niveau de preuve disponible, à savoir les méta-analyses ou revues systématiques conduites par des agences ou organismes d'évaluation indépendants. Ces données seront complétées en analysant les positionnements pris par les organismes professionnels concernés (recommandations pour la pratique clinique (RPC)). Si une incertitude persiste à l'issue de l'examen de ces travaux, une analyse des études originales publiées sera alors mise en œuvre pour permettre à la HAS de disposer de tous les éléments nécessaires à la formulation de son avis (incluant une analyse exhaustive des essais comparatifs publiés).

La procédure de sélection et d'évaluation a été définie *a priori* dans la partie suivante.

2.2 Recherches et sélections documentaires

2.2.1 Stratégie de recherche bibliographique

Recherches sur bases de données	<ul style="list-style-type: none"> • Publications indexées par Medline⁴⁶, Embase, Cochrane library, Center for Reviews and Dissemination databases⁴⁷
Recherches complémentaires	<ul style="list-style-type: none"> • Sites internet d'agence d'évaluation de technologies de santé & sites internet d'organismes professionnels (n=48) ; références des publications identifiées ; essais comparatifs directs identifiés dans le rapport HAS de 2008
Période de recherche⁴⁸	<ul style="list-style-type: none"> • Recherche initiale : 01/01/2008 au 06/02/2013. Une veille mensuelle a été conduite jusqu'au 04/11/2013.

2.2.2 Critères de sélection (formulation PICOTS⁴⁹)

P atients	<ul style="list-style-type: none"> • Sujets C2s à C6 présentant une lésion variqueuse de la grande veine saphène (classification CEAP⁵⁰)
I ntervention	<ul style="list-style-type: none"> • Occlusion endovasculaire par radiofréquence
C omparateurs	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Principal</u> : crossectomie-stripping • <u>A défaut</u> : aucun comparateur
C ritères de jugement	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Efficacité</u> : régression⁵¹ ou prévention⁵² des complications variqueuses, évolution postopératoire de la qualité de vie et de l'activité physique, taux et causes de ré intervention ou de traitements complémentaires ; évaluation de la perméabilité du segment traité et/ou de la récurrence de reflux • <u>Sécurité</u> : toute description d'effet indésirable
D élai de suivi	<ul style="list-style-type: none"> • Condition ne s'appliquant qu'aux essais non comparatifs : au minimum au-delà d'un an, idéalement jusqu'à 5 ans • < 20 % de données manquantes⁵³
S chéma d'étude	<ul style="list-style-type: none"> • <u>En priorité</u> : étude comparative directe et revue systématique⁵⁴ analysant ce type d'études • <u>A défaut</u> : série de cas prospective

⁴⁶ L'équation de recherche est présentée en annexe 1.

⁴⁷ Recherche le 30/01/2013 ; bases interrogées : DARE, NHS EED, INAHTA ; mot-clé : « varicose ».

⁴⁸ Cette période de recherche documentaire vise à actualiser l'évaluation publiée en avril 2008 par la HAS.

⁴⁹ Acronyme pour « Patient, Intervention, Comparator, Outcome, Time, Study design ».

⁵⁰ Classification CEAP ("Clinical, Etiological, Anatomical, Pathophysiological Classification") présentée en annexe 2.

⁵¹ Troubles trophiques réversibles, symptômes, gêne fonctionnelle,...

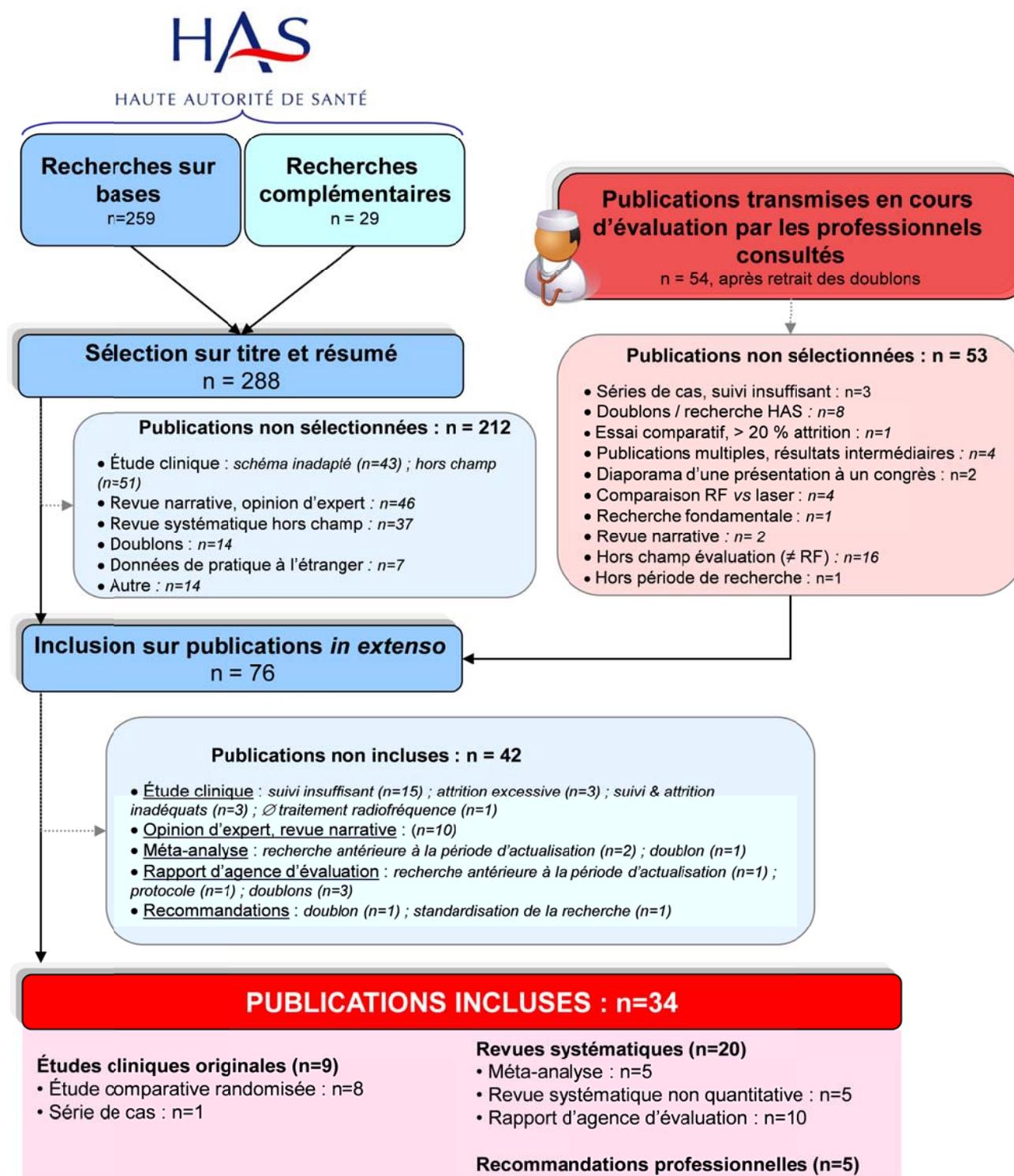
⁵² Troubles trophiques, thromboses, rupture,...

⁵³ Pourcentage défini en référence à l'effectif initialement inclus.

⁵⁴ Au mieux sous forme d'une méta-analyse si cette synthèse quantitative s'avère méthodologiquement licite.

2.2.3 Diagramme de sélection bibliographique

Conformément aux **recommandations** du groupe **PRISMA**⁵⁵ (14), le diagramme présenté ci-dessous détaille les principales étapes de recherche et de sélection bibliographiques. Cette procédure de sélection a été conduite à 2 reprises (1 étude originale incluse en sus à l'issue de la 2^{nde} sélection).



⁵⁵ PRISMA : "Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" ; <http://www.prisma-statement.org/index.htm>.

2.3 Méthode d'analyse

Ce rapport d'actualisation a été constitué en appliquant la méthode générale d'évaluation de technologie de santé définie par la HAS. Les aspects méthodologiques spécifiques de ce dossier sont détaillés ci-dessous.

2.3.1 Evaluations extérieures à la HAS

- Les revues systématiques et méta-analyses ont été sélectionnées et analysées en se référant aux principes et minimum méthodologiques énoncés par le consortium international **PRISMA**⁵⁶ et par la collaboration **Cochrane**⁵⁷.
- Les rapports d'évaluation de technologie de santé étrangers ont été évalués selon les principes énoncés par le réseau international des agences d'évaluation (grille **INAHTA**⁵⁸).
- La qualité des recommandations pour la pratique clinique (RPC) a été analysée à partir de la grille développée par le consortium **Agree** (« grille Agree II »).

2.3.2 Evaluation par la HAS des essais comparatifs publiés

L'examen de la **validité interne** des essais comparatifs identifiés a été structuré en 3 parties complémentaires :

- analyse des objectifs et critères d'étude visant à vérifier le **caractère hypothético-déductif des essais publiés** : le critère principal de jugement doit être défini et l'observation attendue doit être décrite et au mieux argumentée ;
- **estimation des principaux risques de biais** associés aux essais publiés en appliquant la méthode développée par la collaboration *Cochrane* (« *Cochrane risk of bias tool* », (15)) ;
- analyse de la validité statistique des comparaisons colligées.

La **validité externe** de ces essais comparatifs a également été évaluée afin d'apprécier leur applicabilité à la pratique française. Ont été analysés pour ce faire :

- les caractères épidémiocliniques des sujets traités ;
- les **critères d'inclusion** et de non inclusion utilisés ;
- les **conditions de réalisation** des procédures RF et de crossectomie-éveinage, en étudiant plus précisément : le protocole technique mis en œuvre, les conditions anesthésiques d'intervention, la fréquence des traitements bilatéraux, les traitements concomitants rapportés, le lieu de réalisation, la qualification et expérience des opérateurs impliqués dans les essais, les durées de procédure, les soins postopératoires prescrits.

Le taux de succès à distance⁵⁹ de la procédure RF a été comparé à celui de la chirurgie par crossectomie-éveinage à l'aide d'une **méta-analyse** impliquant un **modèle aléatoire** s'appuyant sur une méthode de **Mantel-Haenszel**. Le logiciel **Review Manager** v 5.2.5 de la collaboration **Cochrane** a été utilisé à cet effet (cf. p83-86). Les limites méthodologiques de méta-analyse sont précisées dans la partie concernée de ce rapport (cf. p83).

⁵⁶ PRISMA : "Preferred Reported Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses" ; <http://www.prisma-statement.org/index.htm>.

⁵⁷ <http://handbook.cochrane.org/> ; consultation de février à juillet 2013.

⁵⁸ <http://www.inahta.net/HTA/Checklist/Checklist-French/> ; consultation en juin 2013.

⁵⁹ Maintien de l'occlusion du segment de GVS traité à distance de l'intervention, la complexité de définition de ce critère étant détaillée dans la partie consacrée à l'analyse de ces données (cf. p65).

2.4 Recueil du point de vue des parties prenantes

Un document contenant le contexte du sujet et l'analyse des données conduite conformément à la méthode décrite ci-avant a été transmis aux parties prenantes.

2.4.1 Professionnels de santé

► Organismes professionnels consultés

Cette évaluation constitue une actualisation du rapport publié en avril 2008 par la HAS (1). 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 GVS par RF. Ces organismes sont ainsi :

- la **Société de chirurgie vasculaire de langue française** (SCV⁶⁰, 486 chirurgiens en exercice recensés France par le CNOM au 1^{er} janvier 2012 (7)) ;
- la **Société française de médecine vasculaire** (SFMV⁶¹, 1 800 membres cotisants déclarés sur le site de la société) ;
- la **Société française de phlébologie** (SFP⁶², 1 147 membres français et étrangers déclarés sur le site de la société) ;
- la **Société française d'angéiologie** (SFA⁶³, 390 membres déclarés sur le site de la société).

► Modalités de consultation

Ces organismes ont été sollicités en tant que parties prenantes au sens du décret⁶⁴ n°2013-413 du 21 mai 2013, dans le cas présent comme groupes professionnels directement concernés en pratique par les conséquences de ce rapport d'actualisation (proposition ou non d'inscription de la procédure radiofréquence 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, standardisé et rédigé par la HAS (annexe 3). Cette consultation a été conduite durant le mois d'octobre 2013. Les points de vue émis par les organismes professionnels sont présentés en annexe 4 et ont été synthétisés dans le corps de ce rapport d'actualisation (cf. p89-91).

2.4.2 Autres parties prenantes

Ce même document a été envoyé pour information aux organismes suivants (annexe 5) :

- les 3 industriels cités par les professionnels et identifiés comme étant impliqués par la distribution de dispositifs RF en France (*Covidien*[®], *Olympus*[®], *F Care*[®]) ;
- la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)
- les directions du Ministère de la santé (DGS, DGOS, DSS).

Il a été demandé aux industriels de transmettre le protocole technique en vigueur qu'ils fournissent en pratique aux professionnels et toute donnée de diffusion qu'ils accepteraient de rendre publique.

⁶⁰ <http://www.vasculaire.com/fr> ; consultation au 01/07/2013.

⁶¹ <http://portailvasculaire.fr/> ; consultation au 01/07/2013.

⁶² <http://www.sf-phlebologie.org/1.aspx> ; consultation au 01/07/2013.

⁶³ http://www.angiologie.fr/wp/?page_id=95 ; consultation au 01/07/2013.

⁶⁴ JORF n°0116 du 22 mai 2013 page 8405, texte n°5.

La CNAMTS a été sollicitée afin d'apporter toute donnée utile à la définition du contexte de ce rapport d'actualisation et de transmettre les données ayant servi à la rédaction du rapport « charges et produits » de 2013, ce rapport ayant modélisé l'impact que pourrait avoir en France l'intégration en pratique de la procédure RF (4).

3. Analyse des évaluations conduites à l'étranger

L'analyse des évaluations extérieures à la HAS de l'efficacité sécurité de la procédure RF vise à :

- identifier les données publiées au-delà du précédent avis d'avril 2008 et analyser l'appréciation qui en a été faite (validité méthodologique et médicale, faits suffisants ou source d'incertitude,...) ;
- retranscrire les arguments sanitaires considérés par les agences étrangères d'évaluation et préciser le caractère favorable ou non des avis rendus ;
- définir les positionnements pris à l'échelle internationale par les professionnels concernés dans les recommandations pour la pratique clinique publiées (RPC).

A des fins de transparence et d'exhaustivité, les évaluations extérieures ont été regroupées par schéma d'analyse. Sont ainsi successivement examinés dans cette partie :

- les revues systématiques (cf. p27) ;
- les méta-analyses (cf. p31) ;
- les rapports d'évaluation de technologie de santé émanant d'agences étrangères (cf. p38) ;
- les recommandations pour la pratique clinique (RPC) (cf. p57).

3.1 Revues systématiques

3.1.1 Sélection sur analyse méthodologique

La sélection bibliographique entreprise dans ce rapport a permis d'identifier **cinq revues systématiques** publiées depuis la précédente évaluation HAS de 2008 (tableau 2 ; figures 3-4) (16-20). Ces 5 publications ne produisent aucune synthèse quantitative des résultats originaux examinés. Seule l'une d'elle porte spécifiquement sur la procédure RF (19), les autres analysent simultanément plusieurs traitements non conservateurs des varices.

La méthode employée par ces publications a été confrontée aux critères de qualité méthodologique établis par le groupe *PRISMA*⁶⁵ (14). A cet effet, 8 *items* principaux⁶⁶ ont été examinés (tableau 2). Ces *items* visent pour l'essentiel à vérifier le caractère systématique de l'analyse réalisée et vise à s'assurer de la possibilité de définir le niveau d'évidence scientifique émanant des données colligées.

La conformité des revues systématiques identifiées à ces minimums méthodologiques se révèle majoritairement insuffisante (figure 3). Seule la revue systématique de Tisi *et al*, issue du *Clinical Evidence* du *British Medical Journal*, satisfait à l'ensemble des critères retenus. A l'inverse, les revues de McBride *et al* (17) et de Bachoo *et al* (20) ne satisfont à aucun de ces critères : elles ont par conséquent été exclues.

⁶⁵ *PRISMA: Preferred reported items for sytematic reviews and meta-analyses* (14).

⁶⁶ Les *items* retenus dans ce rapport sont numérotés 4 (introduction) ; 6, 7, 11, 12 (méthode) ; 17, 20 et 24 (résultats-discussion) dans la *checklist* de 27 *items* publiés par le groupe *PRISMA* (14).

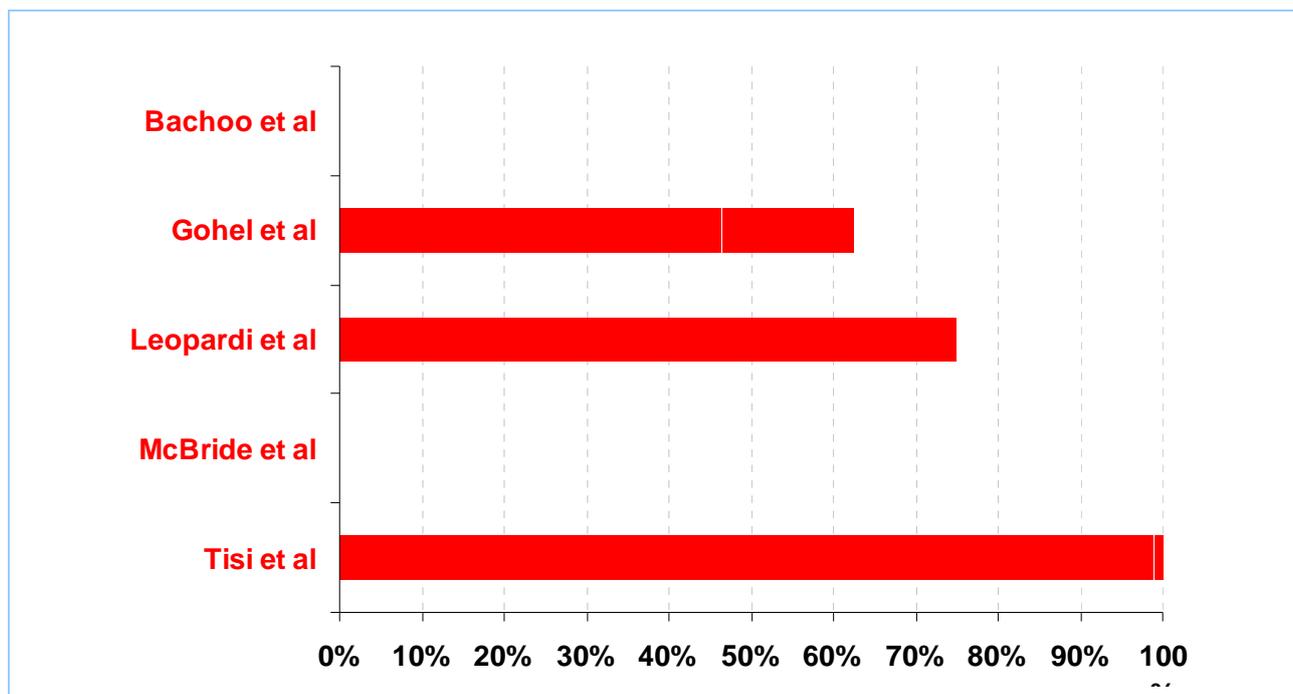


Figure 3 : taux de conformité des revues systématiques analysées aux 8 critères de qualité méthodologiques principaux établis par le groupe *PRISMA*.

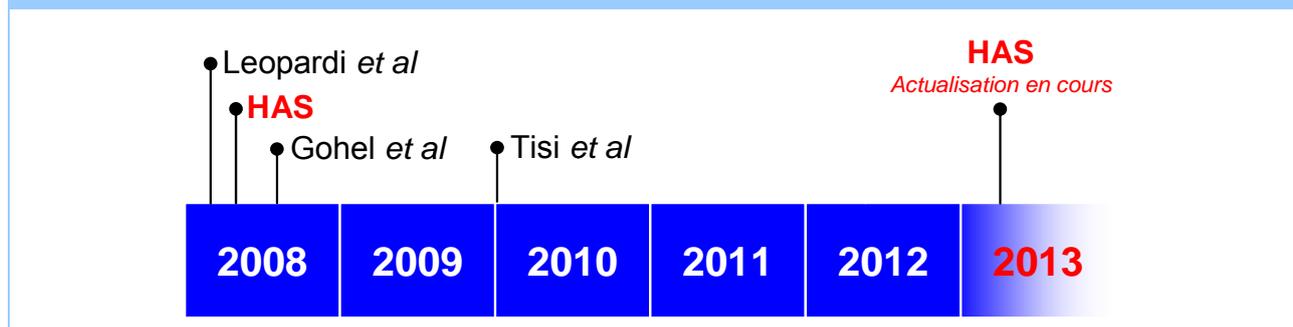


Figure 4 : fin de période de recherche bibliographique des revues systématiques identifiées.

Deux critères ont conduit à exclure les publications de Leopardi *et al* et de Gohel *et al* (18,19) :

- elles ne sont, tout d'abord, que partiellement conformes aux critères méthodologiques étudiés (18,19) (figure 3) ;
- leur période de recherche bibliographique se révèle par ailleurs quasi-équivalente à celle utilisée par la précédente évaluation de la HAS de 2008 (figure 4) (1) ; il a été alors vérifié qu'aucune de ces 2 revues systématiques n'avait analysé d'étude valide ayant échappé à la sélection bibliographique conduite dans ce précédent rapport de la HAS.



La majorité des 5 revues systématiques publiées depuis le dernier rapport de la HAS ne satisfont pas ou que partiellement aux minimums méthodologiques définis par le groupe *PRISMA*. Seule l'une d'elles se montre conforme à l'ensemble de ces standards méthodologiques. Cette revue systématique est par conséquent la seule à être analysée dans ce rapport d'actualisation. Elle n'identifie néanmoins que très peu de données cliniques originales publiées depuis l'évaluation HAS de 2008.

3.1.2 Analyse des résultats

La revue de Tisi⁶⁷ *et al* (16) n'a sélectionné que 2 études comparatives randomisées en simple insu comparant pour l'une la procédure RF à la chirurgie d'exérèse (1 étude, Perala *et al*, n= 33 (22)) et comparant pour l'autre la RF à l'occlusion par laser (1 étude, Almeida *et al*, n= 69, suivi 1 mois (23)).

L'application de la méthode « *GRADE* » par Tisi *et al* a conduit ces auteurs à qualifier ces données de « *très bas niveau d'évidence* », signifiant ainsi qu'elles n'autorisaient aucune estimation valide d'effet.



La revue de Tisi *et al* conclut que, compte tenu du manque de faits valides disponibles, « **l'efficacité pratique** »⁶⁸ **de la procédure d'occlusion par radiofréquence est « inconnue »** (16). Plus spécifiquement, Tisi *et al* concluent qu'il n'est pas possible de comparer les risques de récurrence ou d'échec après radiofréquence à ceux de la chirurgie d'exérèse.

⁶⁷ Cette revue systématique fait en outre état d'une étude comparative randomisée non incluse car publiée au-delà de sa période de recherche (21). Cette étude a cependant été identifiée par la recherche bibliographique de ce rapport et a été analysée par la HAS dans une partie ultérieure de ce rapport (*cf.* p65).

⁶⁸ « *Effectiveness* » ; <http://htaglossary.net/List%20All%20Terms#G>.

Tableau 2 : conformité des revues systématiques analysées à une sélection minimale de critères méthodologiques issus du groupe *PRISMA*.

Auteurs		Tisi et al	McBride et al	Leopardi et al	Gohel et al	Bachoo et al
<i>Période de recherche</i>		(16) ≤ 01/2010	(17) NR	(18) ≤ 02/2008	(19) ≤ 07/2008	(20) NR
Type d'études incluses	<i>Revue systématique</i>	D'études comparatives randomisées	?	oui	oui	?
	<i>Rapport d'évaluation technologique</i>	-	?	oui	non	?
	<i>Etudes comparatives randomisées</i>	Au minimum insu simple ; n > 20 ; attrition < 20 %	?	oui	oui	?
	<i>Etudes comparatives non randomisées</i>	-	?	oui	prospective	?
	<i>Autres schémas</i>	-	?	non	séries prospectives	?
	<i>Filtre de recherche</i>	non	anglais	humain, anglais	?	?
Objectifs	<i>Objectif général explicite</i>	✓	?	✓	✓	?
	<i>Sources de données consultées définies</i>	✓	?	✓	✓	?
Méthode	<i>Critères de sélection d'études définis</i>	✓	-	✓	✓	?
	<i>Critères d'évaluation définis</i>	✓	-	✓	-	-
	<i>Méthode d'évaluation du risque de biais de chaque étude décrite</i>	✓	-	✓	-	-
Résultats	<i>Nombre et schéma d'études incluses précisées</i>	✓	-	✓	✓	?
	<i>Résultats individuels d'étude présentés</i>	✓	?	?	✓	?
	<i>Synthèse des résultats par critère d'évaluation</i>	✓	?	?	?	?

« NR » : non renseigné / « ✓ » : description adéquate / « ? » : description incomplète / « - » : description absente ou insatisfaisante

3.2 Méta-analyses

La recherche bibliographique de ce rapport a identifié 5 méta-analyses publiées depuis 2008 et répondant aux critères de sélection définis *a priori* (tableau 3) :

- celles de Siribumrungwong *et al* (24) et Brar *et al* (25) se présentent comme indépendantes ;
- celle de Nesbitt *et al* émane de la collaboration *Cochrane* (26) ;
- celle de Murad *et al* a été initiée à la demande de la *Society for Vascular Surgery* (27) ;
- et la dernière, de Xenos *et al*, ne définit pas ses liens d'intérêts (28).

Toutes ces méta-analyses précisent avoir au minimum recherché les études randomisées comparant la procédure RF à la chirurgie d'exérèse (tableau 3).

3.2.1 Sélection sur analyse méthodologique et exhaustivité bibliographique

La méthode employée par les méta-analyses identifiées a été confrontée⁶⁹ aux principaux critères de qualité méthodologique établis par le groupe *PRISMA*⁷⁰ (14) (tableau 3). En complément, l'exhaustivité de recherche bibliographique de ces méta-analyses a été étudiée. Cette comparaison s'est assurée de la redondance des études comparatives incluses dans chacune de ces méta-analyses. Au final, conformité méthodologique et exhaustivité d'inclusion ont guidé la sélection de la ou des méta-analyses à retranscrire dans ce rapport d'actualisation.

Sur cette base, il apparaît que les méta-analyses de Siribumrungwong *et al* et de Nesbitt *et al* sont les seules à satisfaire à l'ensemble des minimums méthodologiques étudiés (tableau 3). La méta-analyse de Siribumrungwong *et al* est en outre celle qui procède de la recherche bibliographique la plus récente et qui a recensé le plus d'études comparant la procédure RF à la chirurgie d'exérèse (24) (tableau 3). Par conséquent⁷¹, seule cette méta-analyse est analysée ci-après.

3.2.2 Radiofréquence vs chirurgie d'exérèse : synthèse des résultats publiés

► Contexte clinique d'analyse

La méta-analyse de Siribumrungwong *et al* a inclus 7 études originales comparant les résultats issus de 381 procédures RF à ceux obtenus après 378 exérèses chirurgicales de GVS (24). Le profil clinique des sujets ainsi recensés ne fait l'objet que d'une description sommaire. Ces sujets, d'âge moyen variant entre 33 et 55 ans, appartenaient quasi-exclusivement⁷² aux classes C2-C3 de la classification CEAP (formes non associées à des troubles trophiques). Leur durée de suivi post-opératoire était très hétérogène, allant de 1 semaine à 3 ans. Il n'est fait aucune description des caractères anatomiques des varices de GVS traitées (diamètre des segments variqueux traités en particulier).

Les procédures RF recensées impliquaient toutes le dispositif *ClosurePLUS*[®]. Il convient de rappeler que ce dispositif correspond à la version antérieure à celui actuellement distribué (*ClosureFAST*[®], cf. p12-14). Il est en outre indiqué que toutes ces procédures étaient associées à

⁶⁹ La démarche d'analyse méthodologique utilisée dans cette partie est comparable à celle employée dans la partie précédente consacrée aux revues systématiques sans synthèse quantitative.

⁷⁰ "PRISMA": *Preferred reported items for systematic reviews and meta-analyses* (14).

⁷¹ Les 4 autres méta-analyses ont été exclues en premier lieu en raison de leur antériorité (25-28) mais aussi en raison d'un manque de transcription adéquate des risques de biais des études retenues par 3 d'entre elles (25,27,28) (tableau 3). La méta-analyse de Xenos *et al* a également été exclue en raison de son amalgame de résultats de procédures laser et radiofréquence utilisé pour qualifier indistinctement l'efficacité/sécurité des « procédures endovasculaires » au sens large (28).

⁷² 90-95 % des sujets inclus.

des phlébectomies concomitantes (facteur de confusion potentiel). La technique de chirurgie d'exérèse utilisée n'est décrite qu'au travers des qualifications variées suivantes : « *conventionnelle* », « *invagination* » ou encore « *inversion* ».

Pour toutes ces raisons, il convient de considérer que la validité externe des données analysées demeure incertaine à l'issu de cette méta-analyse, faute notamment de précisions fournies par celle-ci.

► Risque de biais des études originales incluses

Le risque de biais de chaque étude a été apprécié par Siribumrungwong *et al* (24) à l'aide de la méthode développée par la collaboration *Cochrane*⁷³ (15). A l'issu de cette évaluation, seule l'une des 7 études comparatives incluses (Subramonia *et al*, 2010) a été jugée à faible risque de biais⁷⁴ : elle comparait la RF à la chirurgie d'exérèse à l'issu d'un suivi limité à une semaine seulement (21). Il convient cependant de noter que certains critères jugés à faible risque de biais par Siribumrungwong *et al* avaient été jugés à risque incertain ou élevé dans la méta-analyse publiée par la collaboration *Cochrane* (26). En particulier, l'unique étude jugée à faible risque de biais par Siribumrungwong *et al* ne l'a pas été par la collaboration *Cochrane*. En raison de ces divergentes sources d'incertitude, l'appréciation du risque de biais de ces études comparatives randomisées sera explicitement reconduite par la HAS dans ce rapport d'actualisation (cf. p67-70).

► Taux de reperméabilisation : critère principal de méta-analyse

La principale comparaison étudiée par Siribumrungwong *et al* porte sur le taux de reperméabilisation de GVS après RF ou après chirurgie d'exérèse (24). Les résultats colligés sont ceux obtenus par échographie postopératoire, à l'issu du suivi maximal conduit par chaque étude. La proportion d'attrition s'y rapportant n'est néanmoins pas précisée et il n'est fait état d'aucune exigence minimaliste à ce sujet. **La validité interne des estimations présentées est par conséquent incertaine.**

Au final, quelle que soit l'importance accordée aux réserves émises concernant les validités interne et externe de ces données, l'imprécision de l'estimation du risque relatif de reperméabilisation de GVS n'autorise aucune conclusion (RR global : 1,3 ; estimation par effet fixe⁷⁵, IC 95 % : 0,7-2,4 ; figure 5). La distinction des études rapportant un suivi de moins d'un an de celles rapportant des résultats au delà d'un an ne corrige pas cette limite (IC 95 % respectifs : 0,3-2,8 et 0,8-5,1).

► Complications postopératoires : critères secondaires de méta-analyse

Siribumrungwong *et al* (24) ont comparé la fréquence de survenue postopératoire de 4 complications associées à la RF et à la chirurgie d'exérèse. Ils rapportent ainsi des risques relatifs (figure 5) :

- ▶ sans différence significative et imprécis pour les infections de plaie (5 études, n=671, effet fixe, IC 95 % : 0,1-1,4) et les paresthésies (7 études, n=759, effet fixe, IC 95 % : 0,5 - 1,7) ;
- ▶ significatifs et en défaveur de la procédure RF pour la survenue de thrombophlébites superficielles (6 études, n=699, effet fixe, IC 95 % : 1,1 - 5) ;
- ▶ significativement moindres et en faveur de la RF pour la survenue d'hématomes cruraux (5 études, n=437, effet aléatoire, IC 95 % : 0,1 - 0,8).

⁷³ « *Cochrane Collaboration's Tool for assessing risk of bias tool* »

⁷⁴ *I.e.*, étude dont tous les critères évalués ont été jugés comme présentant un faible risque de biais par Siribumrungwong *et al*.

⁷⁵ Pondération par l'inverse de la variance des estimateurs colligés.

Siribumrungwong *et al* ont également synthétisé les estimations de douleur postopératoire et de délai de reprise d'activité⁷⁶. Seul le critère « douleur postopératoire » est néanmoins rapporté dans ce rapport, ce pour 2 raisons principales :

- Siribumrungwong *et al* n'ont formalisé le type de données recherchées que pour ce critère (échelle visuelle analogique, critères : 1^{ère} mesure et mesure maximale) ;
- les estimations des délais de reprise d'activité font l'objet d'une hétérogénéité⁷⁷ inter-étude qu'il convient de qualifier de « considérable » selon les critères de la collaboration *Cochrane*⁷⁸ ; la validité de leur regroupement est donc contestable et ne peut être appréciée faute de précisions suffisantes rapportées.

Ces données conduisent à estimer que, par comparaison à la chirurgie d'exérèse, la douleur postopératoire serait moindre après RF (IC 95 %, diminution du score EVA : -2,1,-1,1). La validité de ce résultat est néanmoins incertaine : une mauvaise standardisation du traitement postopératoire notamment antalgique peut influencer ce résultat ; une différence intra-⁷⁹ ou inter étude de délai postopératoire de mesure de la douleur pourrait compromettre les comparaisons effectuées. Ces 2 facteurs de confusion ne semblent néanmoins pas avoir été recherchés. La comparaison quantitative alors effectuée et rapportée ci-dessus doit donc être jugée incertaine.

⁷⁶ Moyennes pondérées des séries de mesures de variables continues ; indice global présenté sous forme d'une différence inter-technique.

⁷⁷ I² : environ 87 %.

⁷⁸ <http://handbook.cochrane.org/>

⁷⁹ Estimation de la douleur à des délais postopératoires non superposables entre les techniques comparées.

Tableau 3 : conformité des méta-analyses analysées à une sélection minimale de critères méthodologiques issus du groupe *PRISMA*.

Auteurs		Siribumrungwong et al. (24)	Nesbitt et al. (26)	Murad et al. (27)	Brar et al. (25)	Xenos et al. (28)
Période de recherche		≤ 08/2011	≤ 07/2010	≤ 02/2008	≤ 04/2009	≤ 01/2009
	<i>Etudes comparatives randomisées n= : vs chirurgie</i>	Oui 7+1*	Oui 5	Oui 6	Oui 4	Oui 4
	<i>Etudes comparatives non randomisées</i>	non	non	Oui (n=3)	non	non
	<i>Autres schémas</i>	non	non	non	séries de cas**	non
	<i>Filtre</i>	anglais	non	non	anglais, GVS	non
Objectifs	Objectif général explicite	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Sources de données consultées définies</i>	✓	✓	✓	✓	✓
Méthode	<i>Critères de sélection d'études définis</i>	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Critères d'évaluation définis</i>	✓	✓	✓	?	✓
	<i>Méthode d'évaluation du risque de biais de chaque étude décrite</i>	✓	✓	?	-	-
Résultats	<i>Nombre et schéma d'études incluses précisées</i>	✓	✓	✓	✓	✓
	<i>Résultats individuels d'étude présentés</i>	✓	✓	-	✓	✓
	<i>Synthèse des résultats par critère d'évaluation</i>	✓	✓	?	✓	?

« ✓ » : description adéquate / « ? » : description incomplète / « - » : description absente ou insatisfaisante

* : 7 études originales et 1 publication d'analyse intermédiaire ** : données analysées au travers d'une revue systématique complémentaire et sans synthèse quantitative.

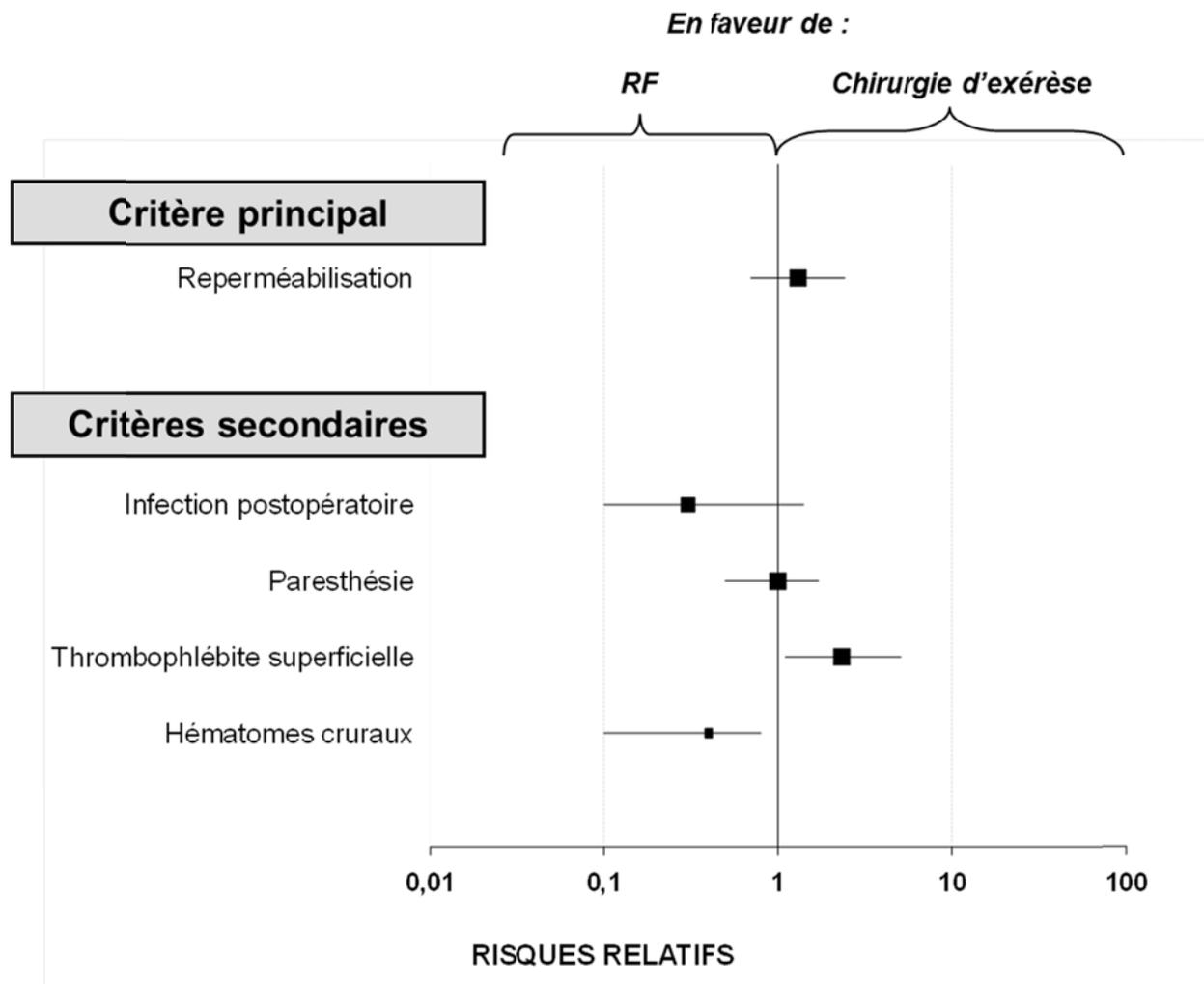


Figure 5 : comparaison de l'efficacité-sécurité de la procédure radiofréquence (RF) à celle de la chirurgie d'exérèse de varices de grande veine saphène ; représentation synthétique des principaux risques relatifs et de leurs intervalles de confiance à 95 % définis par la méta-analyse de Siribumrungwong *et al.* (24).

3.2.3 Méta-analyses : synthèse

Cinq méta-analyses comparant la procédure RF à la chirurgie d'exérèse ont été identifiées par la sélection bibliographique associée à ce rapport d'actualisation. L'une de ces méta-analyses, publiée en 2012 par Siribumrungwong *et al*, satisfait à l'ensemble des minimums méthodologiques vérifiés (critères *PRISMA*) et a procédé à l'inclusion la plus récente et large d'études comparatives randomisées (7 études vs chirurgie d'exérèse, environ 380 jambes traitées par technique). Seule cette méta-analyse a par conséquent été retranscrite dans ce rapport. Le critère principal étudié concernait le taux de reperméabilisation observé à distance de l'intervention. Les critères secondaires utilisés comparaient quant à eux la fréquence de survenue de complications postopératoires en distinguant la technique utilisée.

Les validités interne et externe de cette méta-analyse sont limitées par la nature même des données originales incluses voire par le traitement statistique qui en a été effectué :

- après application des critères de la collaboration *Cochrane*, seule 1 étude parmi les 7 analysées a été jugée à faible risque de biais par les auteurs de cette méta-analyse ; le suivi des sujets liés à cette étude était néanmoins très insuffisant (1 semaine) ;
- les patients inclus ne couvrent qu'une partie des profils cliniques auxquels se destine la procédure RF : 90-95 % d'entre eux sont en effet liés aux seuls stades C2-C3 de la classification CEAP ; les varices de GVS traitées ne font en outre l'objet d'aucune description anatomique, pas même de diamètre des segments variqueux traités ;
- toutes les études comparant la procédure RF à la chirurgie d'exérèse impliquaient une version antérieure d'un des dispositifs RF actuellement distribués (*ClosurePLUS*[®]) ; par ailleurs, le type de chirurgie d'exérèse comparé semble hétérogène et n'est qu'incomplètement décrit ;
- le taux d'attrition associé aux critères évalués n'est pas précisé et la correction éventuelle réalisée n'est pas explicitée ; ce manque entoure alors d'incertitude l'évaluation quantitative de critères comme le taux de reperméabilisation évalué à distance de l'intervention ;
- les risques de base des complications postopératoires ne sont pas précisés, ce qui limite alors fortement l'interprétation médicale pouvant être faite des risques relatifs présentés.



Quelle que soit l'importance accordée à ces limites, les synthèses quantitatives issues de cette méta-analyse n'autorisent en elles-mêmes que très peu de conclusions :

- l'imprécision des risques relatifs de reperméabilisation ne permet aucune conclusion (RF vs chirurgie, RR : 1,3 ; IC 95 % : 0,7-2,4) ; le même constat intéresse l'estimation de la fréquence de survenue d'infection ou de paresthésie postopératoires (RF vs chirurgie d'exérèse, RR : 0,3 ; IC 95 % : 0,1-1,4) ;
- par comparaison à la chirurgie d'exérèse, la procédure RF induirait davantage de thrombophlébites superficielles (RR : 2,3 ; IC 95 % : 1,1-5) et moins d'hématomes cruraux (RR : 0,4 ; IC 95 % : 0,1-0,8) ;
- la douleur postopératoire survenant après RF serait moindre que celle liée à la chirurgie d'exérèse (échelle visuelle analogique, IC 95 %, diminution des moyennes pondérées : -2,1 à -1,1) ; ce résultat est néanmoins incertain à deux égards ; la pertinence médicale de l'écart ainsi estimé paraît discutable ; en outre, il n'est fait aucune description de la recherche et prise en compte de facteurs de confusion potentiels pouvant biaiser ces résultats (moment inconstant de mesure, non standardisation du traitement postopératoire par exemple).

Les éléments factuels rapportés par cette méta-analyse concordent ainsi avec les conclusions émises par la revue systématique analysée dans la partie précédente. Cependant, l'imprécision de description des patients, des interventions comparées ou encore de l'exhaustivité de suivi limite la lecture pouvant être faite de ces résultats. En outre, l'appréciation méthodologique de la méta-analyse conduite par la collaboration *Cochrane*, redondante en termes d'études incluses, était plus critique que celle proposée par Siribumrungwong *et al.* (24).

3.3 Rapports d'agences d'évaluation de technologies de santé

3.3.1 Evaluations identifiées

La recherche bibliographique conduite par la HAS a permis d'identifier 10 rapports d'agences étrangères présentant une appréciation du bénéfice/risque de l'occlusion de varice saphène par RF (8,29-39) (tableau 4). Au final et après exclusion des doublons, 7 rapports ont été analysés :

- ▶ l'un des rapports identifiés (38) a en effet été retranscrit dans une évaluation ultérieure du Centre fédéral d'expertise en Belgique (29) : le rapport initial n'est donc pas détaillé dans cette partie afin d'éviter toute redondance d'analyse ;
- ▶ un rapport du *NHS* impliquait une recherche bibliographique antérieure à celle conduite dans le rapport du *NICE* : ce rapport du *NHS*, redondant, n'a par conséquent pas été retranscrit (39) ;
- ▶ une agence canadienne de l'*Ontario* a produit 2 analyses complémentaires en 2011 et 2013 ; par soucis de clarté, il a été décidé dans cette partie de ne considérer l'ensemble que comme un rapport unique (8,34).

3.3.2 Contexte sanitaire présenté par ces rapports étrangers

Le contexte de traitement des varices saphènes n'est évoqué que de manière très sommaire par la quasi-totalité de ces rapports. Aucun d'eux ne décrit notamment explicitement les caractéristiques techniques des divers dispositifs RF disponibles. L'état des pratiques d'occlusion de varices saphènes par procédure RF n'est en outre pas défini⁸⁰ (diffusion, volume d'actes, formation requise...).

3.3.3 Sélection sur critères méthodologiques et exhaustivité bibliographique

Pour être analysée(s) dans ce rapport, la ou les évaluation(s) technologique(s) étrangère(s) devai(en)t présenter :

- ▶ un choix de critères d'évaluation au minimum superposables à ceux de ce rapport d'actualisation, impliquant notamment une comparaison directe de la RF à la chirurgie d'exérèse (cf. p22) ;
- ▶ une sélection la plus exhaustive possible des essais comparant directement l'efficacité et la sécurité de la procédure RF à celles de la chirurgie d'exérèse ;
- ▶ une estimation des risques de biais associés aux résultats factuels ainsi colligés et une qualification de leur niveau d'évidence (aucune inférence n'est, en leur absence, licite tout autant qu'éclairée).

Cette sélection conduit à retenir le rapport du *NICE* qui est le plus récent (juillet 2013) et qui satisfait à l'ensemble de ces critères (tableaux 4-5) (32). Les résultats quantitatifs présentés dans cette partie sont ainsi issus de ce rapport.

Complémentairement, il a été décidé de retranscrire les avis rendus par les autres agences étrangères afin d'éclairer le plus largement possible l'actualisation conduite par la HAS. Ces avis sont ainsi synthétisés à la fin de cette partie.

⁸⁰ Seul l'un de ces rapports, publié par l'agence de l'*Ontario*, estime le volume d'actes annuels de chirurgie d'exérèse (8).

Tableau 4 : recherche documentaire et questionnement des rapports étrangers d'évaluation de technologie de santé identifiés.

AGENCE, PAYS	KCE, Belgique (29)	NICE, UK (32)	CADTH, Canada (33)	Ontario HTA, Canada (8)	MSAC, Australie (35)	LBI, Autriche (36)	CVZ, Pays-Bas (37)
RECHERCHE DOCUMENTAIRE	Medline, Embase, Cochrane 1999 → 02/2011	Medline, Embase, Cochrane → 17/11/2012	Medline, Dare databases, Cochrane 01/2006 → 17/11/2011	Medline, Embase, Cochrane, Inahta → 09/03/2010	nr nr	Medline, Embase, Cochrane, Dare databases → 20/05/2011	Medline, Embase, Cochrane 11/2007 à 03/2010
QUESTIONNEMENT							
<i>Sujet d'étude</i>	Sujet adulte avec varice	Sujet adulte avec varice	Sujet adulte avec varice	Sujet avec varice	nr	Sujet adulte avec varice	Sujet avec varice
<i>Intervention</i>	RF	Chirurgie +/- phlébectomies	RF	RF	RF	RF	RF
<i>Comparateur(s)</i>	Chirurgie, LEV, traitement conservateur	RF +/- sclérose par mousse ou phlébectomie	chirurgie, sclérose ou LEV	Chirurgie ou LEV	LEV	Chirurgie ou LEV	Chirurgie
<i>Critères d'évaluation</i>	Evolution des symptômes, des complications, de la qualité de vie, taux de réintervention, effets secondaires ; taux de reperméabilisation ou de récurrence	Qualité de vie, symptômes ; récurrence de reflux ; nécessité d'un traitement complémentaire; effets indésirables ; prévention des complications ; reprise d'activité physique ou professionnelle	Bénéfices cliniques, effets indésirables, données de coût-efficacité	Succès technique, suites opératoires, reperméabilisation, néovascularisation, complications, effets indésirables graves, symptômes veineux, satisfaction des patients et qualité de vie	nr	Taux d'occlusion ; Evolution des symptômes, de la qualité de vie, reprise d'activité physique ou professionnelle ; effets indésirables	Occlusion, recanalisation, néovascularisation, complications, évolution des symptômes
<i>Schéma des études recherchées</i>	ECR, RS	ECR	ECR, ECNR, RS	ECR, RS	nr	ECR, cohortes, RS	ECR, cohortes (suivi > 1 an), RS

"RF" : procédure d'occlusion endoveineuse par radiofréquence / "LEV" : procédure d'occlusion endoveineuse par laser / "nr" : non renseigné

"ECR" : étude comparative randomisée / "ECNR" : étude comparative non randomisée / "RS" : revue systématique

Tableau 5 : type de données analysées par les rapports étrangers d'évaluation de technologie de santé identifiés.

	KCE, Belgique (29)	NICE, UK (30)	CADTH, Canada (33)	Ontario HTA, Canada (8)	MSAC, Australie (35)	LBI, Autriche (36)	CVZ, Pays- Bas (37)
DONNEES DE CONTEXTE							
<i>Description des techniques RF</i>	-	-	-	<i>Closure</i> [®]	<i>Closure</i> [®]	<i>Closure</i> [®] & <i>Celon</i> <i>RFITT</i> [®]	-
<i>Activité endovasculaire décrite</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Activité RF décrite</i>	-	-	-	-	-	-	-
<i>Activité de chirurgie décrite</i>	-	-	-	✓	-	-	-
ECR INCLUSES							
RF vs chirurgie d'exérèse							
<i>Hinchliffe et al 2006</i>	✓	✓	-	✓	<i>nr</i>	-	-
<i>Kianifard et al 2006</i>	-	-	-	✓	<i>nr</i>	-	-
<i>Lurie et al 2003/2005</i>	✓	✓	-	✓	<i>nr</i>	-	-
<i>Rautio et al 2002</i>	✓	✓	-	✓	<i>nr</i>	-	-
<i>Perala et al 2005</i>	-	✓	-	✓	<i>nr</i>	-	-
<i>Stotter et al 2006</i>	✓	✓	-	✓	<i>nr</i>	-	-
<i>Subramonia et al 2010</i>	✓	✓	-	✓	<i>nr</i>	-	✓
<i>Elkaffas et al 2011</i>	✓	✓	-	-	<i>nr</i>	✓	-
<i>Rasmussen et al 2011</i>	-	✓	✓	-	<i>nr</i>	-	-
TRANSPARENCE D'ANALYSE							
Risque de biais défini par étude	✓	✓	partiel	partiel	-	✓	-
Résultats (RF vs chirurgie) présentés dans l'argumentaire	✓	✓	-	✓	-	✓	✓

"RF" : procédure radiofréquence / "ECR" : étude comparative randomisée / "nr" : non renseigné

3.3.4 Synthèse des méta-analyses issues de l'évaluation du *NICE*

► Etudes cliniques originales analysées

Le *NICE* a analysé 7 essais randomisés⁸¹ comparant les bénéfices/risques de la procédure RF à ceux de la chirurgie d'exérèse (tableau 6) (30). Ces 2 traitements étaient éventuellement associés à des phlébectomies concomitantes voire, pour la RF, à une sclérose par « mousse ». Le rapport du *NICE* ne rapporte les caractéristiques épidémiolo-cliniques des sujets inclus que très sommairement et sans commentaire dans un tableau de synthèse :

- les 7 essais recensés auraient ainsi soumis environ 400 sujets à la procédure RF⁸² ;
- une nette « majorité » de ces sujets appartenait à la classe C2 de la classification CEAP (1^{er} stade de varice sans trouble trophique ; critère non précisé par 2 essais) ;
- l'âge moyen de ces sujets variait largement entre 34 et 49 ans ;
- les deux tiers de ces sujets ont fait l'objet d'un suivi à court terme (≤ 1 an), les autres ont fait l'objet d'un suivi à moyen terme (1-3 ans).

Le *NICE* ne décrit pas le type de procédure RF mis en œuvre dans les essais qu'il a analysés. Après recherche spécifique, il apparaît que tous ces essais ont au recours à la procédure *Closure*[®] : 6 essais ont utilisé le 1^{er} dispositif *ClosurePLUS*[®] remplacé depuis par le dispositif *ClosureFAST*[®] (cf. p12-14). Ce dernier dispositif en vigueur n'est utilisé que dans un essai suivant à court terme⁸³ les sujets traités (40).

► Analyse méthodologique

Le *NICE* a évalué pour chaque critère évalué le risque de biais des études incluses à l'aide d'une grille⁸⁴ quasi-superposable à celle développée par la collaboration *Cochrane* (tableau 6, figure 6). Cette analyse a été complétée par celle de la cohérence, de l'applicabilité et de la précision des estimations colligées. Regroupant ces appréciations et appliquant les principes de la méthode *GRADE*, le rapport du *NICE* a alors assorti chaque critère évalué de l'un des 4 niveaux possibles d'évidence scientifique :

- **évidence « très faible »** : « toute estimation d'effet est très incertaine » ;
- **évidence « faible »** : « des essais complémentaires auront très vraisemblablement un impact important sur la confiance accordée aux résultats actuels et changeront vraisemblablement les estimations rapportées » ;
- **évidence « modérée »** : « des essais complémentaires auront vraisemblablement un impact important sur la confiance accordée aux résultats actuels et peuvent changer les estimations rapportées » ;
- **évidence « importante »** : « des essais complémentaires ne changeront vraisemblablement pas la confiance accordée aux estimations disponibles ».



Les 13 critères analysés par le *NICE* pour définir le bénéfice/risque de la procédure RF sont associés à un risque de biais « élevé » à « très élevé » et un niveau d'évidence « faible » à « très faible » (figure 6). Les conventions sémantiques fixées par le *NICE* conduisent en principe à conclure sur cette base qu'il est impossible de comparer avec confiance et de façon valide le rapport bénéfice/risque de la procédure RF à celui de la chirurgie d'exérèse.

⁸¹ Les 7 essais analysés par le *NICE* ont fait l'objet de 9 publications (2 analyses intermédiaires publiées).

⁸² 837 sujets inclus dans les 2 bras des 7 essais recensés ; estimations reconstituées à partir des données contenues dans les tableaux présentés dans le rapport du *NICE*.

⁸³ Suivi maximal : 1 an.

⁸⁴ Evaluation pour chaque étude du respect de la clause d'ignorance, évaluation du critère de jugement en insu, biais d'attrition, sélection des critères rapportés, autres risques de biais.

Tableau 6 : critères d'évaluation de la procédure radiofréquence rapportés par le rapport du *NICE*.

	Effectifs		Critère(s) de jugement	Délai de mesure ou durée d'observation	Risque de biais	Niveau d'évidence (GRADE)	
	ECR	n*=					
B E N E F I C E S	Qualité de vie	2	178	« AVVQ » ou « CIVIQ 2 »	1-12 s	Très élevé	Très faible
		1	250	« SF-36 physical »	1 & 12 mois	Très élevé	Faible
				« SF-36 mental »	1 & 12 mois	Très élevé	Faible
	Satisfaction cosmétique	2	88	Description par le patient	1-3 ans	Très élevé	Très faible
	« Gravité » appréciée par investigateur	1	28	« VCSS »	< 50 j	Elevé	Faible
					3 ans	Elevé	Très faible
	Evolution de classe <i>CEAP</i> (estimation par l'investigateur)	1	65	« <i>CEAP</i> »	1 s & 1-2 ans	Très élevé	Très faible
	Taux de reperméabilisation de GVS	5	635	Echographie	0-12 s	Très élevé	Très faible
		3	328		1-3 ans	Très élevé	Très faible
	Reprise activité normale	2	265	Délai en jours	nr	Très élevé	Très faible
Reprise de l'activité professionnelle	2	113	Délai en jours	nr	Elevé	Faible	
R I S Q U E S	Douleur postopératoire	3	358	Echelle visuelle analogique	0-72 h	Très élevé	Très faible
		2	278		10-14 j	Très élevé	Faible
	Thrombophlébite superficielle	2	208	Fréquence	0-12 j	Très élevé	Faible
		2	278		1-36 mois	Très élevé	Très faible
	Paresthésies postopératoires	6	673	Fréquence	0-6 s	Très élevé	Très faible
		1	28		> 6 mois	Elevé	Faible
	Thrombose veineuse profonde	3	480	Fréquence	0-6 s	Très élevé	Très faible
	Pigmentation jambe	2	335	Fréquence	0-1 mois	Très élevé	Très faible
		1	85		3-4 mois	Très élevé	Très faible
	Embolie pulmonaire	2	240	Fréquence	nr	Très élevé	Faible

GVS : grande veine saphène / « n* » : estimation de l'effectif maximal de sujets liés au critère évalué (total amalgamant les procédures radiofréquence et chirurgie d'exérèse)

"nr" : non renseigné

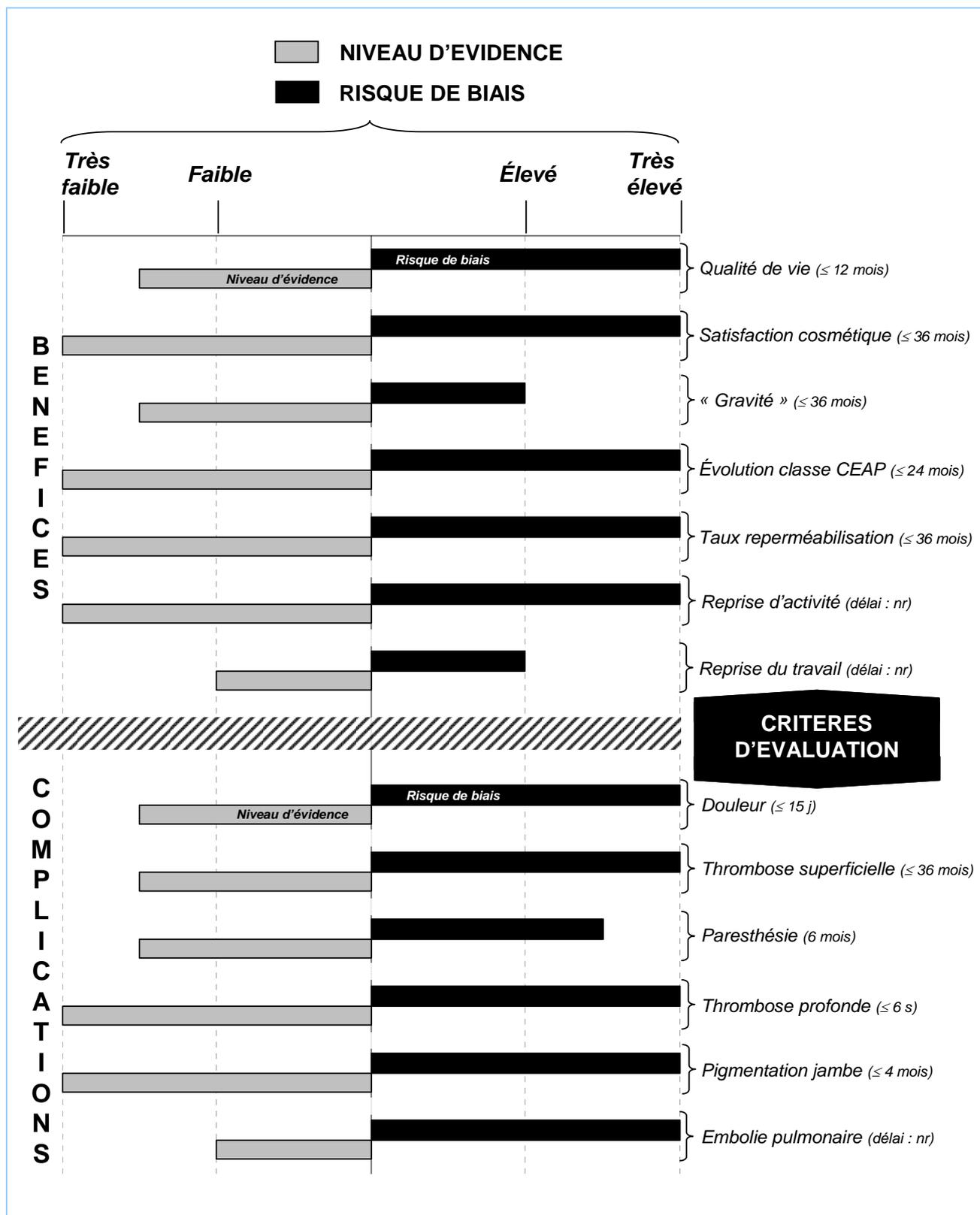


Figure 6 : études randomisées comparant le bénéfice risque de la procédure radiofréquence à celui de la chirurgie d'exérèse ; retranscription graphique des risques de biais et niveau d'évidence scientifique définis par l'évaluation du NICE pour chaque critère évalué (nr : critère non renseigné) (30).

Cette analyse méthodologique du *NICE* peut être complétée par les résultats des multiples méta-analyses⁸⁵ que cette agence présente en annexe de son rapport. Dix-neuf synthèses quantitatives⁸⁶ ont en effet permis au *NICE* de comparer les procédures endovasculaires à la chirurgie d'exérèse. Ces comparaisons portent sur les critères présentés à la figure 6.

Les méta-analyses du *NICE* présentent **2 limites principales** :

- ▶ la validité interne des quantifications réalisées est contestable à au moins 3 égards :
 - le risque élevé à très élevé de biais des estimations *princeps* issues des essais sélectionnés (*cf. supra*) conduit en théorie à rejeter la démarche même de méta-analyse, les résultats globaux de méta-analyse étant entachés du même risque de biais et donc du même manque de validité ; à défaut de rejet de cette méthode (choix du *NICE*), il conviendra de considérer que les résultats quantitatifs présentés par le *NICE* ne sont qu'exploratoires, c'est-à-dire ne sont destinés qu'à générer de nouvelles hypothèses d'étude ;
 - le *NICE* a conduit de multiples comparaisons, sans gérer l'inflation du risque⁸⁷ de résultat « faussement positif » inhérent à cette multiplicité, ni même définir à défaut et *a priori* un critère principal de méta-analyse ; l'absence d'ajustement du seuil de signification statistique complique alors l'interprétation des éventuels résultats significatifs et s'oppose théoriquement à toute conclusion formelle ;
 - nombre des synthèses quantitatives réalisées n'ont inclus que 2 voire 3 études, compromettant ainsi la puissance des tests d'hétérogénéité réalisés et par la même le choix du modèle de quantification mis en œuvre.

- ▶ l'applicabilité⁸⁸ des quantifications réalisées par le *NICE* est également contestable :
 - la quasi-totalité des synthèses quantitatives réalisées ont amalgamé les résultats liés aux procédures laser et RF, le poids statistique pris par chaque technique variant d'une estimation à l'autre (tableau 7) ; le *NICE* précise néanmoins dans son argumentaire que la pertinence de cette fusion de résultats a divisé les professionnels de santé consultés, cet amalgame étant présenté comme contraint par un nombre d'études par technique insuffisant pour permettre une analyse rigoureuse distinguant le procédé endovasculaire utilisé ; au final, ces éléments remettent en cause le sens médical de la procédure de méta-analyse entreprise par le *NICE* et limitent au minimum la transposabilité des résultats présentés qui placent le lecteur en « aveugle » de la technique endovasculaire considérée ;
 - sur les 19 synthèses quantitatives rapportées, le *NICE* en a consacré 3 à la seule procédure RF ; ces synthèses portaient sur les critères « *douleur postopératoire* », « *reprise d'activité normale* » et « *reprise d'activité professionnelle* » ; ces analyses n'incluaient néanmoins que 2 études et ne recensaient qu'un nombre très restreint d'observations.

⁸⁵ Recours à un modèle fixe ou aléatoire pour les critères binaires et à un modèle fixe de l'inverse de la variance pour les critères continus.

⁸⁶ N'ont été considérées comme synthèses quantitatives que les analyses procédant d'un regroupement d'estimations émanant d'au moins 2 essais par critère de jugement.

⁸⁷ Inflation du risque *alpha* dit risque de 1^{ère} espèce.

⁸⁸ Appelée également selon les auteurs « validité externe » ou encore « transposabilité ».

► Résultats des méta-analyses conduites par le NICE

La figure 7 résume les synthèses quantitatives que le NICE a estimées par méthode de *Mantel-Haenszel* pour chaque critère binaire étudié. **Tous ces critères sauf 2 sont associés à des risques relatifs (RR) non significatifs.** Cette non significativité s'explique notamment par l'imprécision importante des risques relatifs estimés (figure 7). Deux causes principales d'imprécision peuvent être alors évoquées :

- la moitié des analyses réalisées n'impliquaient que 2 à 4 essais colligeant chacun un nombre limité d'observations ; le rapport du NICE ne rapporte pas l'existence d'éventuels calculs préalables du nombre de sujets nécessaires par les études *princeps* : la non significativité des résultats présentés pourrait alors être imputable à un défaut initial de planification des essais analysés ;
- ces synthèses quantitatives du NICE regroupent des essais de différence initialement non significatifs, certains critères faisant l'objet d'estimations présentant des « tendances » opposées entre études : la procédure de méta-analyse n'a pas permis de compenser l'imprécision des estimations *princeps*.

Les risques relatifs présentés dans l'argumentaire du NICE masquent potentiellement, en plus de leur imprécision, des variations inter études importantes des risques absolus sous-jacents. Cette éventualité peut être illustrée en prenant l'exemple de taux de reperméabilisation après procédures endovasculaires. Les résultats bruts présentés en annexe du rapport du NICE révèlent en effet l'existence d'une variabilité inter étude importante de ce critère qui oscillait entre 0 et 12 % lors de suivi de moins de 3 mois et qui oscillait entre 2 à 20 % lors de suivi de 1 à 3 ans. Cette variabilité potentielle des risques absolus remet en cause une fois de plus l'intérêt médical des méta-analyses réalisées.

Ce même critère « taux de reperméabilisation » pourrait en outre faire l'objet d'une interaction qualitative avec le facteur « délai de suivi » (*i.e.*, le sens du risque relatif semble varier en fonction du délai de suivi ; figure 7). L'imprécision des estimations présentées ne permet néanmoins pas d'aller au-delà de cette observation préliminaire. Au final, cette suspicion renforce la nécessité de structurer l'analyse des résultats en fonction des délais de suivi effectivement mis en œuvre dans les études *princeps*.

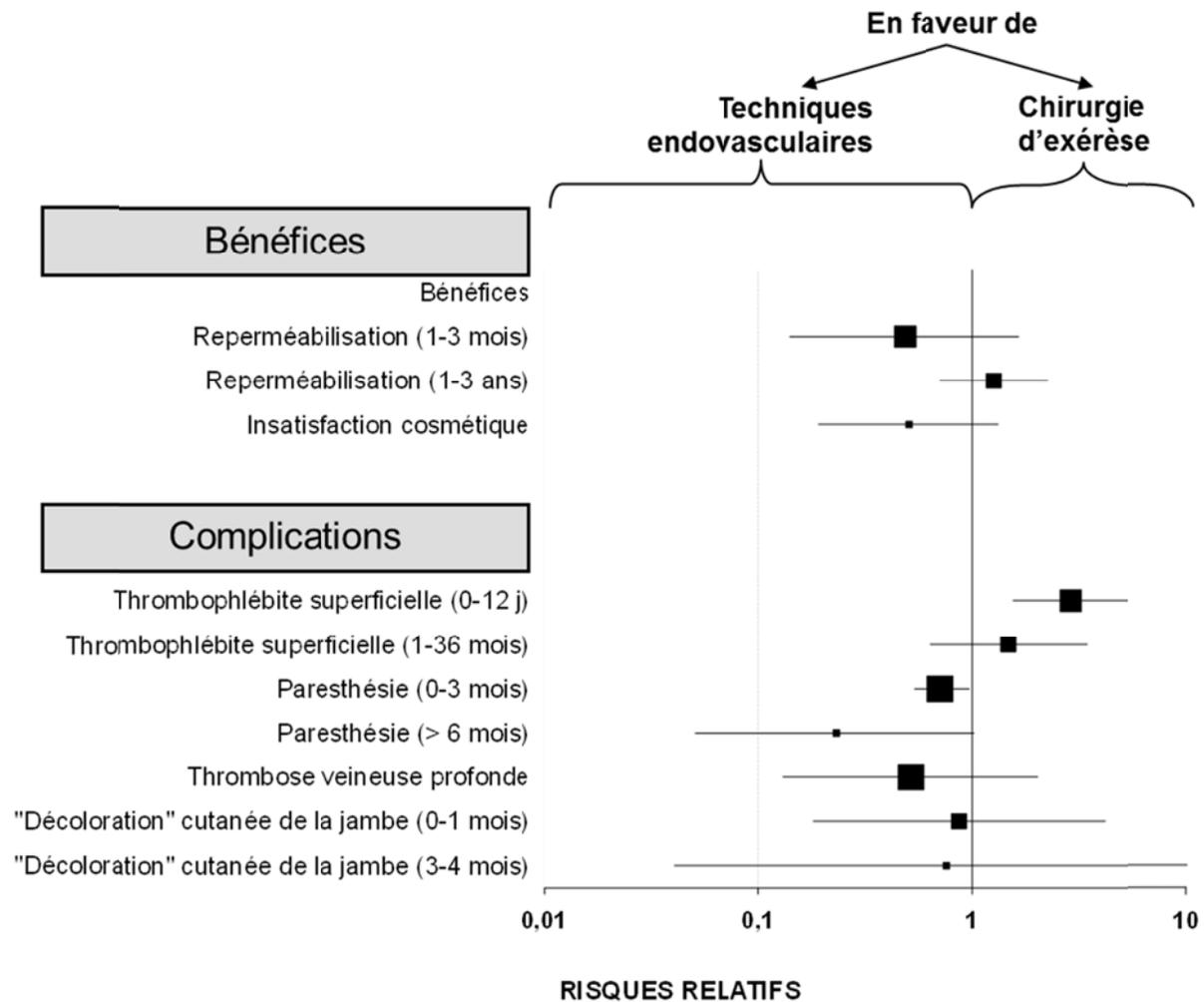


Figure 7 : comparaison de l'efficacité-sécurité des procédures endovasculaires à celles de la chirurgie d'exérèse de varices de grande veine saphène ; représentation synthétique des principaux risques relatifs et de leurs intervalles de confiance à 95 % définis par les méta-analyses du NICE (30).

Les seules différences statistiquement significatives impliquant des critères binaires concernent 2 complications postopératoires mesurées à court terme (figure 7). Il s'agit des thrombophlébites superficielles objectivées durant les 2 premières semaines et des paresthésies observées durant les 3 premiers mois après intervention. Le *NICE* ne décrit néanmoins pas l'impact médical de ces complications. La portée médicale de ces résultats est donc limitée.

- ▶ selon ces analyses du *NICE*, les thrombophlébites superficielles seraient significativement plus fréquentes après procédures endovasculaires (RR : 2,85 ; IC 95 % : 1,55-5,28) ; au-delà de ce résultat global, il convient de souligner l'existence non discutée par le *NICE* d'une variabilité inter-étude importante du risque absolu de thrombophlébite : cette complication accompagnait en effet 3 à 20 % des procédures endovasculaires contre 0 à 5 % des interventions par chirurgie d'exérèse ; le *NICE* conclut en s'appuyant sur les résultats de sa méta-analyse que la différence observée était suffisamment importante « *pour apprécier clairement un risque lié à l'utilisation de la procédure radiofréquence* » ;
- ▶ à l'inverse et durant les 3 premiers mois après intervention, les paresthésies seraient moins fréquentes après procédure endovasculaire cette estimation étant néanmoins très imprécise et à la limite de la significativité (RR : 0,71 ; IC 95 % : 0,53-0,97) ; les critères de diagnostic et la gravité de ces paresthésies ne sont pas commentés (extension, type, intensité,...) ; l'estimation de cette différence se révèle par ailleurs non significative au-delà de 3 mois (figure 7) ; au final, le *NICE* conclut à partir de ces éléments que la différence objectivée est trop limitée pour assimiler ces résultats à un bénéfice clinique des procédures endovasculaires.

Les critères « *qualité de vie globale* », « *douleur postopératoire* » (10-14 j après intervention), « *reprise d'activité normale* » et « *reprise d'activité professionnelle* » ont été estimés au travers de variables continues ou discrètes. Le *NICE* a procédé en conséquence à diverses synthèses quantitatives adaptées à ce type de variable (30) :

- ▶ la qualité de vie globale après procédure endovasculaire est rapportée par 3 essais ayant eu recours à des échelles distinctes et n'ayant pas tous impliqué la procédure RF ; pour ces raisons, la synthèse quantitative réalisée par le *NICE* n'a pas été jugée pertinente ;
- ▶ la douleur postopératoire n'a été évaluée par échelle visuelle analogique⁸⁹ que par 2 essais, 10 à 14 jours après procédure RF (32) ; par comparaison à la chirurgie d'exérèse, la méta-analyse du *NICE* estime alors que la douleur postopératoire était significativement moindre après procédures endovasculaires ; au-delà de cette significativité statistique, la significativité clinique de la différence objectivée nécessite d'être discutée ; partant des résultats présentés par le *NICE*, il peut être en effet souligné que le score moyen de douleur approchait la valeur 1 chez les sujets traités par radiofréquence et la valeur 2 chez ceux traités par chirurgie d'exérèse ; au final, la différence rapportée entre technique s'étendait de -0,62 à -1,43 (30) ; la douleur postopératoire ainsi colligée paraît faible dans les 2 groupes et la différence entre eux l'est également ; les conséquences cliniques d'une différence aussi ténue sont incertaines ; pour autant, le rapport du *NICE* conclut de son côté que la différence entre technique est suffisamment importante pour identifier là un bénéfice clinique d'utilisation de la procédure RF ;
- ▶ les reprises d'activité physique normale et d'activité professionnelle n'ont été comparées qu'au travers de 2 essais cliniques ayant inclus un effectif très limité de sujets (30) ; les méta-analyses réalisées ont mis en évidence une différence significative en faveur de la procédure RF ; le rapport du *NICE* conclut toutefois que la différence estimée « *n'était pas suffisamment importante pour montrer un bénéfice clinique clairement appréciable de cette procédure endovasculaire* ».

⁸⁹ Quantification allant de 0-10, la valeur 10 indiquant la douleur maximale objectivable.

Tableau 7 : comparaison du bénéfice-risque des procédures endovasculaires à celui de la chirurgie d'exérèse, méta-analyses de critères binaires réalisées par le *NICE* (30).

	N études	N études RF
BENEFICES		
Reperméabilisation (1-3 mois)	8	5
Reperméabilisation (1-3 ans)	7	3
Insatisfaction cosmétique	3	2
COMPLICATIONS		
Thrombophlébite superficielle (0-12 j)	6	2
Thrombophlébite superficielle (1-36 mois)	3	2
Paresthésie (0-3 mois)	12	5
Paresthésie (> 6 mois)	3	1
Thrombose veineuse profonde	7	3
"Décoloration" cutanée de la jambe (0-1 mois)	4	2
"Décoloration" cutanée de la jambe (3-4 mois)	2	1

RF : procédure radiofréquence

► Recommandations du *NICE*

Un groupe de 9 professionnels⁹⁰ a réalisé pour le compte du *NICE* l'analyse critique de la littérature présentée ci-avant et a formulé les recommandations non gradées suivantes reprises intégralement par le *NICE* (31) :

- lorsqu'un traitement de varice est discuté, il convient d'informer le patient des différentes options thérapeutiques existantes, de leurs résultats et effets indésirables, du risque de développement d'autres varices, de la nécessité éventuelle de se soumettre à plusieurs séances de traitement et d'un risque accru de récurrence après un 1^{er} échec ;
- il convient d'adresser les sujets à un service vasculaire en cas de :
 - varices symptomatiques
 - troubles trophiques imputés à une insuffisance veineuse
 - thrombose superficielle associée à une insuffisance veineuse
- il convient de proposer une intervention aux sujets pour lesquels la lésion variqueuse et le reflux tronculaire [*i.e.*, reflux saphène] ont été confirmés :
 - proposer un traitement endovasculaire thermique [radiofréquence ou laser]
 - en cas d'impossibilité, proposer un traitement par mousse sclérosante
 - en cas d'impossibilité, proposer une intervention chirurgicale
 - proposer une compression élastique si l'intervention n'est pas réalisable.

Le *NICE* a ainsi hiérarchisé les diverses alternatives de traitement des « varices » en formulant des recommandations favorables aux techniques endovasculaires et en proposant en dernier le recours à la technique de référence qui est pourtant la procédure la plus pratiquée (*i.e.*, chirurgie d'exérèse). Ce choix suscite 2 commentaires :

- une telle formulation s'articule mal avec l'analyse critique préalable qui fait état de données comparatives de bas à très bas niveau de preuve, signifiant ainsi selon les propres conventions

⁹⁰ Chirurgiens vasculaires, n= 4 ; phlébologue, n=1 ; radiologue interventionnel, n=1 ; médecin généraliste, n= 1 ; représentant de patients, n= 2 ; infirmière, n=2.

du NICE⁹¹ que « *toute estimation d'effet est très incertaine* » ou encore que « *toute nouvelle recherche... changera très vraisemblablement les estimations* » ;

▸ la formulation utilisée par le NICE est globale, réduisant la diversité des formes cliniques de varices à une entité unique (« *varice confirmée avec reflux tronculaire* ») de patients présentant des « *symptômes* » ou des « *troubles trophiques* ») : cette formulation ne précise en effet pas quels symptômes justifient du recours à un traitement ; cette formulation ne prend également en compte aucun critère anatomique pour orienter le choix du traitement (quels segments veineux et quelle étendue concernés par la lésion variqueuse ? Quel diamètre de lésion ? Quelle origine de reflux ?...).

L'argumentaire du NICE n'explique pas le raisonnement utilisé pour définir de telles recommandations pour la pratique. Les seuls positionnements mentionnés fragilisent au contraire la primauté accordée aux traitements endovasculaires :

▸ les recommandations du NICE sont immédiatement suivies dans l'argumentaire d'un commentaire synthétique⁹² concluant que « *le groupe de recommandations s'accorde sur le fait qu'il n'est pas clair si l'une [des techniques endovasculaires ou la chirurgie d'exérèse] présente un bénéfice par rapport à l'autre* » ;

▸ le NICE termine en outre son argumentaire en soulignant la nécessité de disposer d'essais cliniques complémentaires pour répondre aux questionnements suivants :

- l'évolution clinique péjorative de certaines varices est décrite comme imprévisible ; le NICE juge alors nécessaire de conduire des recherches sur ce champ pour mieux identifier les patients qui pourraient justifier d'un traitement précoce aux premiers stades CEAP (patients C2, stade prédominant au sein des essais publiés) ;
- il est également souligné la nécessité de conduire des essais pour déterminer le traitement optimal des varices de classes C2-C3, C4 et C5-C6, ce choix devant se faire entre la contention, la chirurgie d'exérèse, les traitements endovasculaires et la mousse sclérosante ;
- les traitements de varices collatérales seraient réalisés au décours même de la chirurgie d'exérèse alors qu'ils seraient inconstamment associés aux procédures endovasculaires ; le NICE estime qu'il convient alors de définir si cette inconstance affecte la qualité de vie des patients concernés voire conduit en pratique à démultiplier les interventions ;
- il est enfin stipulé que la définition des conséquences systémiques des traitements par RF doit être approfondie, l'un des professionnels impliqués par l'évaluation du NICE soulignant l'existence d'interrogations portant sur les risques liés à l'utilisation endovasculaire de nanoparticules⁹³ liées à ce type de traitement.

Au final, ces recommandations pour la recherche clinique formulées par le NICE s'accordent imparfaitement avec la formulation concomitante de recommandations pour la pratique hiérarchisées.

Ces recommandations 2013 du NICE prolongent les conclusions que cette même agence avait émises dès 2003 (41). Elle y stipulait ainsi que « *l'évidence disponible concernant l'efficacité et la sécurité de l'occlusion de varice par radiofréquence semble suffisante pour permettre l'utilisation de cette procédure comme alternative à la procédure de crossectomie-éveinage de la grande veine saphène, à condition que les dispositions normales permettent le consentement, l'audit et la gouvernance clinique* ». En 2003, le NICE n'avait identifié qu'un seul essai comparatif randomisé ayant inclus 28 sujets suivis en moyenne pendant 50 jours.

⁹¹ Cf. p 23 du rapport du NICE (32).

⁹² Cf. p 202 du rapport du NICE (32).

⁹³ Cf. p 206 du rapport du NICE (32).

3.3.5 Avis rendus par les autres agences étrangères d'évaluation

Les agences étrangères ont comparé le bénéfice/risque de l'occlusion de varices par RF à celui de la chirurgie d'exérèse selon des modalités et objectifs variés. Cette diversité contraint alors à analyser de façon linéaire les avis qui ont été rendus par chacune de ces agences. Lorsque plusieurs avis ont été rendus dans certains pays, il a été choisi de ne retranscrire que l'avis le plus récent ou celui de portée nationale.

► *Medical Service Advisory Committee (MSAC, Australie, 2013)*

Le rapport australien émis par le *MSAC* n'a pas publié les éléments factuels à partir desquels il a motivé son avis (35,42). Cet avis ne peut donc être retranscrit que de manière littérale.

Le *MSAC* est la seule agence à avoir considéré que l'unique comparateur pertinent était la procédure laser, soulignant par la même de façon inhabituelle que la procédure RF n'était pas un complément mais une alternative à l'occlusion variqueuse par laser. Sur cette base, cette agence conclut que les comparaisons de taux d'occlusion ont été effectuées à échéance de 6 mois et qu'aucune donnée comparative n'existerait au-delà de 1 an, ce qui contraint le jugement d'un certain nombre d'incertitudes. Cet avis conclut néanmoins favorablement et propose l'inscription de la procédure RF pour l'occlusion des grandes et petites veines saphènes « *ainsi que pour les collatérales saphènes principales tant que de besoin* ».

Le *MSAC* a projeté que la prise en charge de la procédure RF par la collectivité peut potentiellement augmenter de 20 % le volume des traitements chirurgicaux des varices pratiqués en Australie.

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

Le *KCE* (29) a comparé le bénéfice-risque de la procédure RF à celui de la chirurgie d'exérèse en s'appuyant sur une revue systématique de 2009 ayant inclus 4 essais randomisés (tableau 5) (38). Le *KCE* a complété cette analyse extérieure en incluant 2 essais randomisés publiés ultérieurement, précisant qu'un seul de ces 2 essais colligeait des résultats d'efficacité à moyen terme⁹⁴.

Le rapport du *KCE* stipule que les essais comparatifs identifiés (tableau 5) sont de faible qualité soulignant, pour motiver son appréciation, leur effectif limité à quelques dizaines de sujets, leur suivi dépassant rarement quelques mois, leur recours à des critères d'efficacité indirects et non cliniques et enfin leur utilisation de dispositifs qui ne sont plus employés en pratique. Précisant également que ces essais n'impliquent que des formes débutantes de varices, le rapport du *KCE* stipule alors « [qu'] *aucune conclusion ne peut être tirée quant au meilleur traitement à appliquer en fonction du stade clinique de varices* ». Cette conclusion diffère ainsi nettement de celle formulée par le *NICE* (cf. *supra*).

Malgré toutes ces réserves, le *KCE* conclut que « *les techniques endoveineuses offrent une efficacité comparable à celle de la chirurgie classique après quelques mois tout en générant moins d'effets secondaires postopératoires* ». Ce positionnement appelle 3 commentaires principaux soulignant les difficultés d'appropriation que posent ces conclusions :

- de façon paradoxale, il est mentionné dans la même partie du rapport du *KCE* (résumé) et au sujet de cette efficacité clinique que les essais de différence analysés ne présentaient pas de résultats significatifs ; il n'est alors pas possible de conclure à partir de ces éléments à une équivalence d'efficacité (cette démarche sous-tend en effet de changer *a posteriori* et à partir des résultats

⁹⁴ Elkaffas *et al*, suivi jusqu'à 20 mois, n=180 (43).

observés les hypothèses d'essai ; ce raisonnement tautologique s'oppose à la démarche hypothético-déductive qui constitue un principe fondateur des essais cliniques) ;

- ▶ le *KCE*, contrairement au *NICE*, considère que l'hétérogénéité des résultats d'études qu'il a identifiées s'oppose à toute démarche de méta-analyse ; le *KCE* n'a également pas souhaité estimer les bénéfices/risques de la procédure RF au travers des valeurs extrêmes⁹⁵ observées dans les essais analysés ; *in fine*, ce choix ne permet pas d'apprécier l'efficacité-sécurité de la procédure RF de manière quantitative, notamment dans le but de pouvoir apporter en pratique une information éclairée aux patients ;
- ▶ l'argumentaire du *KCE* ne collige enfin aucune comparaison statistique des fréquences de survenue des thromboses, thrombophlébites superficielles, hématomes ou encore infections postopératoires ; cet argumentaire collige, en faveur de la RF, une douleur postopératoire significativement moindre à 1 semaine dans un essai d'effectif restreint (n=88) ainsi que l'observation d'un meilleur score de qualité de vie à 1 semaine dans un autre essai, précisant néanmoins que cette différence disparaît au-delà ; plus largement et en écho à la remarque précédente, la fréquence de survenue des complications postopératoires n'est globalement pas quantifiée par le *KCE* ; il est alors difficile de conclure à partir de ces éléments que la procédure RF induit moins d'effets secondaires que la chirurgie d'exérèse.

Le rapport du *KCE* mentionne que la proportion de varices traitées par procédures endovasculaires en Belgique pourrait varier entre 18 et 33 % (estimation la plus basse émanant de l'Assurance maladie NIHDI et la plus élevée provenant de la Société belge de chirurgie vasculaire). Soulignant qu'en Belgique la chirurgie des varices était conduite dans 80 % des cas en milieu hospitalier (« 78 % *in day hospital* », 2011), ce rapport juge alors que les capacités d'évolutivité du système sanitaire belge sont incertaines, en particulier pour permettre une part d'activité ambulatoire hors établissement plus importante. Aucune projection précise d'activité endovasculaire ne conclut alors ce rapport.

Au final, le *KCE* émet 3 recommandations impliquant la procédure RF :

- ▶ cette technique est présentée comme pouvant être recommandée comme alternative à la chirurgie classique ;
- ▶ il est stipulé que la nomenclature belge doit évoluer pour permettre le développement de cette technique « *en ambulatoire sous anesthésie locale dans le traitement des varices veineuses sans complication* » ;
- ▶ un enregistrement des complications majeures et de récurrences est nécessaire afin d'en préciser l'innocuité et l'efficacité à long terme (la mousse sclérosante, évaluée en parallèle, étant en sus particulièrement visée par cette recommandation).

Il convient de souligner que cette recommandation limite par sa formulation la prise en charge des traitements endovasculaires aux « *varices non compliquées* ». Cette expression, non définie, désigne *a priori* les varices saphènes classées C2 selon la classification CEAP (*cf. annexe 2*). Le champ potentiel d'utilisation de la procédure RF en Belgique paraît ainsi beaucoup plus restreint que celui qui pourrait être ouvert à partir des recommandations formulées par le *NICE*.

▶ Agence canadienne des médicaments et des technologies de santé (*CADTH*, 2011)

La revue systématique du *CADTH*, qualifiée de revue rapide par cette agence (tableaux 4-5), présente 3 limites principales :

- ▶ les comparaisons à la chirurgie d'exérèse sont analysées en amalgamant les résultats des procédures laser et RF, plaçant ainsi le lecteur en aveugle de la technique endovasculaire utilisée ;

⁹⁵ Valeurs minimales et maximales exprimées par l'ensemble des études analysées pour chaque critère d'évaluation.

- ▶ seconde cause d'aveugle et à l'image de l'analyse conduite par le *KCE*, le *CADTH* ne présente dans son argumentaire aucune méta-analyse ou valeurs extrêmes d'études formulées pour chaque comparaison à la chirurgie d'exérèse ;
- ▶ le *CADTH* ne qualifie pas précisément le niveau d'évidence scientifique des données analysées, à l'exception des études non randomisées jugées à haut risque de biais, en particulier de confusion (absence de groupe contrôle) ; il est simplement mentionné que nombre des essais randomisés analysés présentaient des taux importants de perdus de vue non argumentés et il était stipulé que l'applicabilité des résultats d'étude demeurait incertaine, une majorité des sujets éligibles ayant été écartés sans raison explicite par ces diverses études.

Selon le *CADTH*, les essais de différence analysés n'ont pas rapporté de différences significatives pour le critère taux d'occlusion, les délais de suivi maximaux sous-jacents n'étant pas précisés dans l'argumentaire. Ce rapport évoque également, sans en discuter la pertinence, l'existence de délais de reprise d'activité ou de travail plus courts après procédures endovasculaires. Ce rapport stipule en outre que les mesures de score de qualité de vie étaient similaires et précise, sans quantification, que les infections et paresthésies « *étaient plus fréquentes après chirurgie* » et que les « *complications fréquentes associées aux procédures endovasculaires* » sont « *induration, hyperpigmentation, brûlure cutanée, phlébites et ecchymoses (laser)* ».

Ce rapport conclut alors que « *l'évidence disponible suggère que les traitements endovasculaires sont aussi efficaces que la chirurgie et plus efficace que la sclérothérapie pour traiter les varices symptomatiques et sont associées à un risque moindre d'événements indésirables graves, tels les infections ou les paresthésies saphènes* ». Cette perspective, bien que formulée avec prudence (« *suggère* ») s'articule néanmoins peu avec les données analysées : des essais de différence non significatifs n'autorisent pas de jugement d'équivalence. Cette conclusion occulte de plus un pan des complications rapportées et ne présente aucune estimation des risques sous-jacents, cette absence privant les professionnels de la possibilité d'éclairer leurs patients des fréquences attendues de ces éventuels risques.

▶ **Ludwig Boltzmann Institut (LBI, Autriche, 2011)**

L'agence autrichienne d'évaluation a estimé le bénéfice-risque des procédures endovasculaires par comparaison directe à la chirurgie d'exérèse (36). L'avis de cette agence s'appuie sur l'analyse de 5 revues systématiques (identifiées par ce rapport d'actualisation) complétée par l'étude d'un essai contrôlé randomisé (également analysé par ce rapport d'actualisation⁹⁶).

Cette agence ne statue pas quant à la prise en charge par la collectivité des occlusions variqueuses par RF. Ses conclusions précisent toutefois que la procédure radiofréquence « *semble* » avoir une efficacité/sécurité similaire à celle de la chirurgie d'exérèse. Il est cependant jugé nécessaire de standardiser les procédures endovasculaires et de définir le nombre de procédures devant être réalisées par un opérateur durant son apprentissage. Il est enfin précisé qu'il n'a pas été possible de distinguer la finalité thérapeutique de la finalité cosmétique des traitements des varices.

▶ **College voor zorgverzekeringen (CVZ, Pays-bas, 2010)**

Le CVZ a actualisé en 2010 l'avis qu'il avait émis en 2008 au sujet des traitements des varices saphènes (tableaux 4-5) (37). L'analyse conduite en 2008 n'est pas publiée et le document d'actualisation de 2010 ne collige que les résultats d'un unique essai comparatif randomisé présentant des résultats à court terme. Au final, le CVZ a estimé que les traitements endovasculaires des varices saphènes devaient être pris en charge financièrement par la collectivité, n'excluant plus largement de cette prise en charge que la mousse sclérosante pour laquelle les comparaisons à la chirurgie d'exérèse ont été jugées insuffisantes.

⁹⁶ Elkaffas *et al*, suivi jusqu'à 20 mois, n=180 (43).

3.3.6 Rapports d'agence d'évaluation : synthèse

Données disponibles

Depuis 2008, 9 agences étrangères ont évalué le rapport bénéfice/risque de la procédure RF. Six évaluations sont issues d'agences européennes (Royaume-Uni (n=3), Belgique (n=1), Autriche (n=1), Pays-Bas (n=1)). Les autres ont été publiées au Canada (n=3) ou en Australie (n=1). Toutes ces évaluations sauf celle publiée en Australie ont comparé la procédure RF à la chirurgie d'exérèse en s'appuyant quasi-exclusivement sur les essais comparatifs randomisés publiés. L'une de ces évaluations, issue du *NICE* (Royaume-Uni, évaluation initiée en avril 2011), a satisfait à l'ensemble des critères de sélection appliqués (critères d'évaluation conformes à ceux visés par l'évaluation HAS ; exhaustivité de la recherche documentaire ; risques de biais et niveau d'évidence scientifique définis). Les données factuelles du rapport du *NICE* sont par conséquent celles qui ont été retranscrites pour éclairer l'évaluation de la HAS des analyses conduites à l'étranger. Dans un souci de retranscription la plus large possible des avis émis à l'étranger, les conclusions globales des autres rapports ont été complémentaires présentées.

Le rapport 2013 du *NICE* a analysé 7 études comparatives randomisées, 4 d'entre elles ayant été évaluées dès 2008 par la HAS (1). Ces essais randomisés ont été publiés entre 2002 et 2011.



Contexte médical et technique des essais comparatifs analysés

Les 7 études recensées par le rapport du *NICE* n'ont impliqué qu'environ 400 sujets traités par RF. Le profil épidémiologique de ces sujets n'est décrit que sommairement. Plusieurs rapports dont celui du *NICE* précisent ainsi pour l'essentiel que ces sujets appartenaient quasi-exclusivement aux premiers stades de la classification *CEAP*, c'est-à-dire à des formes non compliquées de la maladie variqueuse. Les caractères anatomiques des varices ainsi traitées ne sont pas définis, notamment en termes de diamètre. De même, les motivations et finalités des traitements réalisés ne sont pas définies. Les deux tiers des sujets inclus n'ont enfin fait l'objet que d'un suivi à court terme (≤ 1 an), conduisant alors plusieurs rapports à souligner que l'absence de résultats d'efficacité/sécurité à moyen et long terme est un facteur important d'incertitude.

Le *NICE* ne présente pas d'analyse des caractères techniques des procédures RF mises en œuvre dans les essais qu'il a recensés. Plus largement, cette agence amalgame les procédures RF et laser dans la plupart de ses analyses, soulignant toutefois y avoir été contrainte faute de données en nombre suffisant par technique. Le *NICE* a pris alors la précaution de préciser que ce choix était remis en cause par une part des professionnels qui ont été consultés. Après recherche spécifique dans les publications originales, il apparaît que toutes les études recensées par le *NICE* sauf une ont impliqué l'ancien dispositif *ClosurePLUS*[®]. Un seul essai présentait un suivi à court terme de sujets traités par *ClosureFAST*[®], ce dispositif ayant désormais remplacé en pratique le *ClosurePLUS*[®]. Aucune étude analysée par le *NICE* n'a impliqué les autres dispositifs mentionnés dans le contexte de ce rapport.

Validité et transposabilité de l'évidence scientifique issue des essais comparatifs analysés

Le *NICE*, à l'image des autres agences, n'a pu décrire l'efficacité-sécurité de la procédure RF qu'au travers de critères multiples et pour l'essentiel intermédiaires (7 critères d'efficacité, 6 critères de sécurité). En raison d'imprécisions et de risques élevés à très élevés de biais, le *NICE* a lié chacun de ces critères à un niveau d'évidence faible à très faible, signifiant ainsi que toute estimation d'effet était très incertaine et soumise à un risque élevé de changement si de nouvelles études venaient à être conduites.

La partie précédente a montré les limites techniques et épidémiocliniques de transposabilité des résultats publiés. Certaines agences ont souligné en plus que cette transposabilité était également limitée pour des raisons méthodologiques. Ainsi, un rapport émanant de l'agence canadienne (*CADTH*) précise que les résultats des essais sont liés à des taux élevés de données manquantes et surtout que les études publiées ont exclu une majorité des sujets éligibles sans en expliciter les raisons.

Estimation des bénéfices/risques de la procédure radiofréquence par comparaison directe à la chirurgie d'exérèse

Le *NICE* a conduit, sans en commenter la validité méthodologique, de multiples méta-analyses intéressant les divers critères retenus d'efficacité/sécurité de RF. Cette démarche présente 2 écueils principaux :

- les limites méthodologiques majeures des études *princeps* n'autorisent pas en théorie la conduite de telles méta-analyses dont les résultats doivent être au mieux considérés comme exploratoires (l'agence belge (KCE) exprime explicitement qu'elle a considéré que l'hétérogénéité des résultats n'autorisait aucune démarche de méta-analyse ; les autres agences n'évoquent même pas cette possibilité) ;
- les nombreux critères de jugement utilisés ont conduit le *NICE* à démultiplier les comparaisons sans précaution statistique préalable, compliquant alors l'interprétation d'éventuelles différences significatives du fait d'un risque accru de résultat faux positif (*i.e.*, inflation non contrôlée du risque *alpha*).

A la différence du *NICE*, les autres agences n'ont pas conduit de méta-analyses. Elles n'ont le plus souvent pour autant pas caractérisé dans leur argumentaire chaque critère d'évaluation à partir des observations minimales et maximales présentées dans les essais qu'elles ont analysés. Cette absence prive alors le lecteur d'estimations quantitatives mêmes préliminaires de l'efficacité-sécurité de la procédure RF. Au final, le professionnel de santé ne pourra pas à partir de ces seules analyses apporter une information complète à ses patients.

Quelle que soit l'importance accordée à cette légitimité méthodologique contestable des multiples méta-analyses du *NICE*, il convient de souligner que ces analyses se sont révélées au final et pour la quasi-totalité d'entre elles non concluantes. Le *NICE* n'identifie ainsi que 2 différences qu'il juge significatives sur les plans statistique et clinique. Il s'agit d'un risque accru de thrombophlébite superficielle et d'une moindre douleur postopératoire après RF, les différences concernant ce dernier critère étant très ténues.

Avis global et indications potentielles de la procédure radiofréquence reconnues par les agences étrangères d'évaluation

L'ensemble des limites médicales, techniques et méthodologiques présentées ont au final contraint l'ensemble de ces agences d'évaluation à émettre un avis en contexte d'incertitude majeure. Ces conclusions présentent 2 points communs :

- elles sont favorables à la procédure RF mais à des degrés divers de précaution de formulation plus ou moins aisée à interpréter ;
- elles ne font pas transparence du raisonnement explicite qui a été conduit dans ce contexte d'incertitude majeure pour aboutir à de telles conclusions.

Le rapport du *NICE* ne qualifie pas de façon explicite et globale le bénéfice/risque de la procédure RF. Sa position favorable à cette procédure, bien qu'elle ne s'accorde pas avec l'analyse factuelle conduite, se déduit des recommandations générales que cette agence formule et qui présentent les procédures endovasculaires comme traitement de 1^{ère} intention. Il convient de rappeler que cette agence avait émis des conclusions favorables à la procédure RF dès 2003, bien que cette procédure ne fasse l'objet à cette époque que d'un unique essai impliquant 28 sujets sur 50 jours en moyenne. Le *KCE* en Belgique et le *CVZ* au Pays-Bas concluent que l'efficacité de la procédure RF est comparable à celle de la chirurgie d'exérèse. Le *CADTH* au Canada et le *LBI* en Autriche avancent une conclusion plus pondérée, stipulant que l'évidence disponible suggère l'équivalence d'efficacité entre la procédure RF et la chirurgie d'exérèse. Ces formulations d'équivalence apparaissent contestables, les essais de différence étant pour l'essentiel non concluant, soumis à des biais nombreux et majeurs comme l'a détaillé l'analyse du *NICE*. Ces conclusions d'agence, sans commenter ce point, ont au final inversé la logique des essais cliniques qu'elles ont analysés (jugement de non-infériorité porté à l'issue d'essais de différence). Cette démarche est réputée non légitime, en particulier si elle n'est argumentée ni sur le plan médical, ni sur le plan méthodologique.

Les indications potentielles de la procédure RF proposées par ces diverses agences font l'objet de divergences importantes. Si le *NICE* recommande de proposer un traitement endovasculaire en 1^{ère} intention sans précision d'indication, ni de topographie de varice, le *KCE* associe des réserves principales à son avis favorable, limitant les indications des procédures endovasculaires aux seules varices non compliquées et conditionnant la mise en œuvre des traitements endovasculaires à un enregistrement des complications et récurrences afin d'en préciser l'efficacité/sécurité à long terme. La divergence entre le *KCE* et le *NICE* va même au-delà de ces seuls éléments, le *KCE* jugeant contrairement au *NICE* que les données disponibles ne permettent pas de définir le meilleur traitement à appliquer en fonction du stade clinique de la maladie variqueuse.

Les conclusions formulées par ces agences ont pour limite de ne pas caractériser explicitement le type anatomique de varice pour lequel un traitement RF peut être proposé. Les conclusions formulées évoquent en effet le plus souvent le traitement de « varices » sans précision topographique. L'agence australienne se distingue sur ce point évoquant explicitement la possibilité de traiter les varices de grande et petite veines saphène ainsi que

les collatérales saphènes, bien que le rapport publié par cette agence ne collige aucun résultat portant sur ce type anatomique. Ces formulations apparaissent ainsi contraires aux principes mêmes adoptés par les professionnels de santé français qui ont émis des avis divergents concernant GVS & PVS lors de l'évaluation conduite en 2008 par la HAS et qui n'ont évoqué aucune possibilité de traitement des collatérales saphènes par RF.

Etat des pratiques et projection d'activité

Aucun des rapports étrangers ne dresse d'état des lieux explicite des pratiques de traitements endovasculaires des varices. Le rapport du *KCE* émet des réserves concernant les capacités d'évolution du système sanitaire en Belgique pour permettre notamment le développement d'une large part d'activité ambulatoire hors établissement à l'image de pratiques qui se produiraient selon ce rapport dans des états comme les Pays-Bas. Le rapport Australien du *MSAC* est le seul à estimer, sans néanmoins définir le raisonnement utilisé, l'impact de la diffusion de la procédure RF, en précisant que cette technique pourrait induire une augmentation de 20 % du volume global de traitements chirurgicaux des varices. Etant le seul à s'intéresser à cet aspect, le rapport autrichien du *LBI* souligne enfin dans sa conclusion la nécessité de standardiser les procédures techniques et la nécessité de définir les exigences d'apprentissage de cette procédure.

3.4 Recommandations pour la pratique clinique

3.4.1 Méthode d'analyse

La recherche bibliographique associée à ce rapport (cf. p22) a permis d'identifier 5 recommandations pour la pratique clinique (RPC) portant pour tout ou partie sur la définition de l'intérêt de la procédure RF (44-48). La qualité méthodologique de ces RPC a été évaluée à l'aide de la grille du consortium *Agree*⁹⁷ en attribuant à chaque *item* une note allant de 1 (« fortement en désaccord ») à 7 (« fortement en accord » ; tableau 8, grille « *Agree II* »⁹⁸) (49). Cette notation a été définie en 1^{er} lieu en fonction de la qualité des recommandations concernant la procédure RF. Cette évaluation est synthétisée pour chaque RPC sous forme d'un taux de conformité⁹⁹ établi par domaine de qualité (figure 8).

3.4.2 Observations générales

Les 5 RPC analysées présentent des limites importantes à l'origine de taux de conformité insuffisants dans chacun des domaines de qualité évalués par la grille « *Agree II* » (figure 8). Ces limites concernent en 1^{er} lieu leur rigueur d'élaboration et leur applicabilité :

- ▶ aucune de ces publications ne détaille sa stratégie de recherche et de sélection bibliographique, ne permettant alors pas d'en garantir le caractère systématique, objectif et pertinent (la recherche bibliographique n'étant pas même évoquée par l'une des RPC (47)) ;
- ▶ les résultats des séries de cas et essais comparatifs publiés sont inconstamment synthétisés et le sont le cas échéant le plus souvent de façon littérale et linéaire sans analyse explicite et définition préalable de leur validité (44-47) ;
- ▶ l'applicabilité des recommandations émises n'est discutée par aucune des 5 RPC analysées ;
- ▶ 3 de ces RPC ne gradent pas leurs recommandations qui sont alors émises indistinctement au fil de leur argumentaire (44,46,47) ; deux RPC gradent explicitement leurs recommandations en l'effectuant en désaccord partiel avec le contenu de leur argumentaire¹⁰⁰ (45,48).

Ces 5 RPC font en outre état de positionnements contradictoires, ce qui complique leur analyse et leur retranscription. L'une d'elles émanant d'un regroupement international d'organismes professionnels¹⁰¹ évoque une cause potentielle de ces contradictions (46). Elle souligne que les limites mêmes des études publiées fragilisent la définition de recommandations portant sur les traitements des varices :

- ▶ l'efficacité/sécurité à court terme des procédures examinées est présentée comme faisant l'objet de « *variations extrêmes* » de définitions ;
- ▶ l'évaluation du succès thérapeutique est décrite comme reposant sur des critères indirects en lieu et place de critères qui devraient être rigoureusement évalués et liés à des conséquences cliniques pertinentes ;
- ▶ l'absence d'évaluation à long terme de l'efficacité des procédures d'intérêt est pour finir soulignée.

⁹⁷ « Agree » : *Appraisal of Guidelines Research & Evaluation*.

⁹⁸ http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/agree_user_manual_23_item_instrument.pdf ; version mai 2009 présentant 23 items répartis en 6 domaines de qualité.

⁹⁹ Taux de conformité exprimé sous la forme d'un pourcentage calculé comme étant le rapport (score obtenu – score minimal possible)/(score maximal possible – score minimal possible).

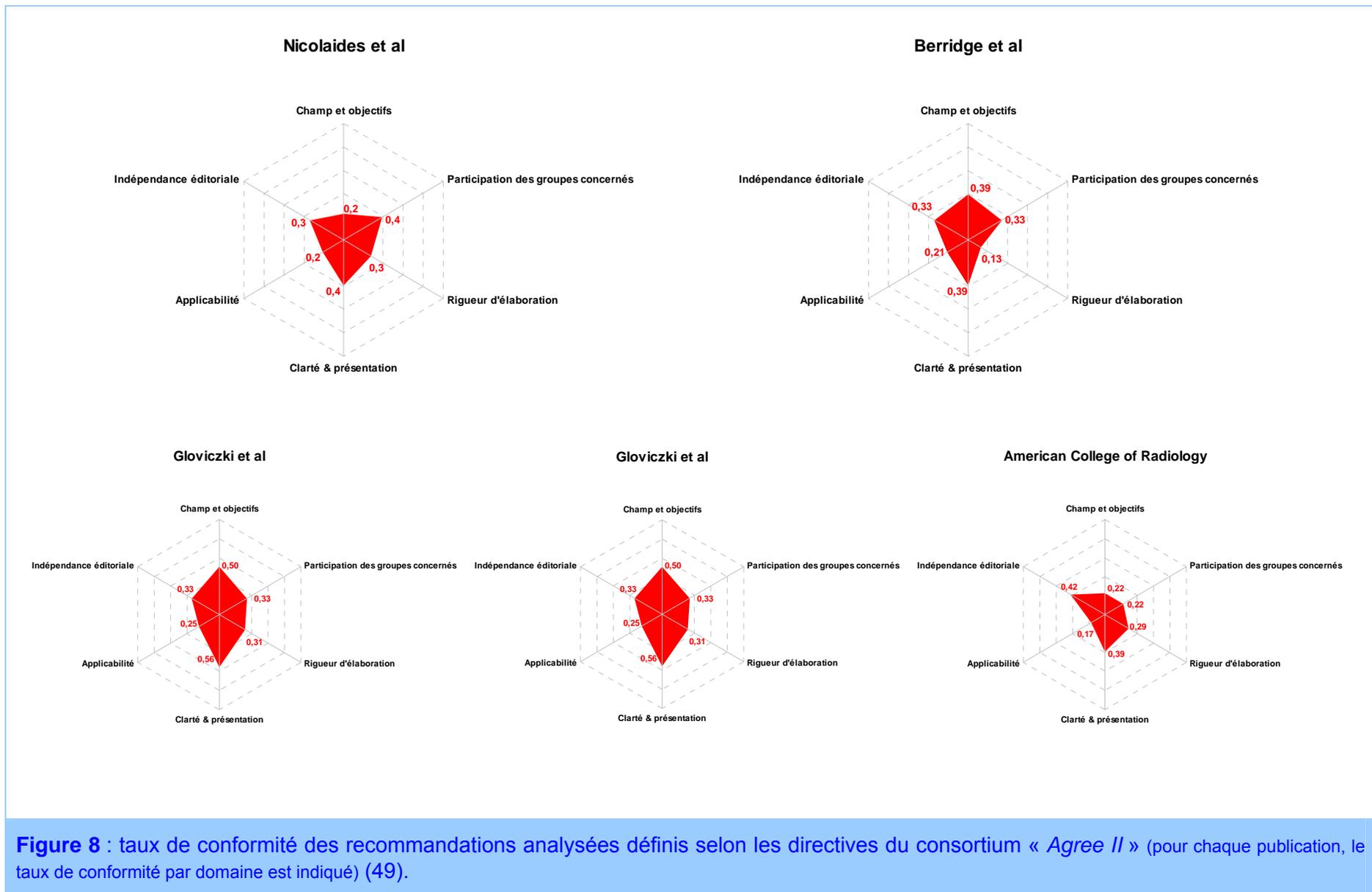
¹⁰⁰ Bien que la RPC de Gloviczki *et al* souligne par exemple dans son argumentaire le caractère biaisé des études disponibles, la basse qualité de l'évidence à moyen terme disponible et l'absence de données à long terme, elle formule une recommandation de grade 1B au lieu d'au mieux une recommandation de grade 1C (48).

¹⁰¹ *Society of Interventional Radiology, Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe, American College of Phlebology, Canadian Interventional Radiology Association* (46).

Ces limites sont reprises en conclusion d'une autre RPC issue également d'un regroupement international d'organismes professionnels (44) et sont reprises pour partie dans les conclusions de la RPC émanant de l'*American College of Radiology* (45).

Tableau 8. Grille « *Agree II* » d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (RPC) utilisée pour analyser les publications évoquant l'occlusion de varices par procédure radiofréquence (49).

DOMAINES	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 sont 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 charge et documentés.



3.4.3 Observations spécifiques

► **Recommandations émises sous l'égide d'un regroupement international d'organismes professionnels (Nicolaidis et al, 2008)**

La RPC de Nicolaidis et al regroupe 7 organismes professionnels¹⁰² nord-américains et européens incluant notamment des experts français (*American Venous Forum, American College of Phlebology, European Venous Forum, International Union of Angiology, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Re-search Trust* et Union Internationale de Phlébologie)(44). Les recommandations ainsi émises ne sont pas gradées et se révèlent contradictoires.

Dans l'une de ses parties, cette RPC traite des sujets présentant des « varices » en ne distinguant¹⁰³ ni leur type, ni leur étendue, ni les symptômes associés, ni leur stade CEAP. Les traitements conservateurs¹⁰⁴, évoqués en 1^{er}, y sont décrits comme faisant l'objet d'une « *évidence importante* » d'efficacité. Les techniques endovasculaires sont ensuite présentées comme l'une des alternatives thérapeutiques non conservatrices proposées et comme l'étant de plus en plus souvent en pratique « *dans l'espoir que ces méthodes réduisent la morbidité, éliminent les séjours hospitaliers et accélèrent le retour à l'activité normale* ». Cette partie de l'argumentaire se termine alors en précisant que « *il existe une évidence importante montrant que ces nouvelles techniques vont réduire les récurrences par néovascularisation* ». Pour autant et de manière contradictoire, cette RPC conclut par une partie intitulée « *Questions clés en attente de réponses* » en stipulant que les conséquences cliniques et hémodynamiques précoces des techniques endovasculaires doivent être confirmées et validées au-delà des « *études de faisabilité* » disponibles par des essais de haut niveau de preuve. L'absence d'évaluation de l'efficacité à long terme de ces techniques est alors mise en exergue, cette RPC concluant que « *considérant l'efficacité clinique et la simplicité des éveinages conventionnels ainsi que le développement d'une technique peu coûteuse comme la mousse sclérosante, le surcoût des procédures endovasculaires nécessite d'être justifié.* »

► **Recommandations de l'American College of Radiology (2009)**

Dans les recommandations de l'American College of Radiology (ACR) (45), un argumentaire très succinct¹⁰⁵ se termine par une synthèse en 4 points précisant que :

- la prise en charge des varices du membre inférieur dépend de plusieurs options thérapeutiques ;
- il n'existe aucun essai comparant à long terme l'efficacité des techniques endovasculaires à celle de la chirurgie par crossectomie-éveinage ;
- les traitements endovasculaires « *semblent* » aussi efficaces que la chirurgie pour traiter les varices du membre inférieur ;
- le traitement optimal des varices demeure controversé.

En contradiction avec ces conclusions figure en parallèle dans la publication de l'ACR une série de tableaux hiérarchisant les diverses alternatives thérapeutiques dans 6 contextes variqueux distincts, pour lesquels les traitements endovasculaires y sont parfois privilégiés¹⁰⁶. De façon

¹⁰² *American Venous Forum, American College of Phlebology, European Venous Forum, International Union of Angiology, Cardiovascular Disease Educational and Research Trust (UK), Cyprus Cardiovascular Disease Educational and Research Trust* et Union Internationale de Phlébologie (44).

¹⁰³ Une autre partie de cette RPC traite spécifiquement le cas des sujets présentant une atteinte variqueuse associée à un ulcère veineux de jambe.

¹⁰⁴ Médicaments veino-actifs et compression.

¹⁰⁵ 2 pages.

¹⁰⁶ Traitement à visée esthétique ; varice symptomatique de petite veine saphène éventuellement compliquée d'œdème (C2-C3 de la classification CEAP) ; ablation de GVS en contexte d'ulcère veineux de jambe ; varices de GVS bilatérales

inexpliquée, aucune des situations abordées ne couvre l'un des contextes thérapeutiques les plus fréquents, à savoir la prise en charge d'un sujet adulte symptomatique présentant une varice de GVS de stade C2-C3 sans antécédent thrombotique et hors contexte de grossesse. Pour ce contexte principal, il convient alors vraisemblablement de ne se fier qu'aux conclusions de l'argumentaire de l'ACR (hiérarchisation impossible des alternatives thérapeutiques faute d'essais valides publiés).

► **Recommandations émises sous l'égide d'un regroupement international d'organismes professionnels (Khilnani et al, 2010)**

Cette RPC, évoquée au début de cette partie, débute en soulignant la difficulté d'émettre des recommandations à partir de résultats d'études hétérogènes et préliminaires (46). Afin de clarifier l'analyse de ces résultats hétérogènes, cette RPC propose une classification terminologique des différents types de succès ou d'échecs pouvant être rencontrés après traitement endovasculaire de varices. Cette RPC émet ensuite une liste non gradée d'indications et contre-indications potentielles des traitements endovasculaires. L'efficacité-sécurité de la procédure RF n'est ensuite définie que de manière descriptive en rapportant les résultats de séries de cas qualifiées d'études de faisabilité (« *proof-of-concept studies* »), étant précisé que ces données sont liées à un dispositif qui a été depuis remplacé (cf. p12-14). Il est ensuite fait état de l'existence de quelques essais comparatifs de faibles effectifs. L'efficacité de la procédure RF est alors résumée sous forme d'un taux de « succès anatomique » à 1 an variant de 68 à 100 %. Les complications après RF jugées les plus fréquentes dans cette RPC sont les thromboses veineuses profondes ($\leq 16\%$), les paresthésies ($\leq 15\%$) et les brûlures cutanées ($\leq 7\%$). Ces résultats sont ainsi décrits sans prise de positionnement explicite dans l'argumentaire de cette RPC. Il est conclu que les procédures endovasculaires constituent « *l'une des nombreuses options pouvant être envisagées pour traiter les sujets atteints d'insuffisance veineuse chronique* ». L'efficacité de ces procédures est alors décrite uniquement de façon physiopathologique en précisant que ces techniques permettent d'éliminer le reflux tronculaire de manière durable et sûre. Il est enfin jugé que l'exploration échographique et la connaissance des spécificités techniques et postopératoires de ces procédures conditionnent leur succès. Cette RPC ne hiérarchise ainsi pas la place de la RF au sein des alternatives thérapeutiques disponibles.

► **Recommandations du *Venous Forum of the Royal Society of Medicine* (Berridge et al, 2011)**

Bien que cette publication soit intitulée « *recommandations* », sa publication sans argumentaire sous forme d'un *recto verso* ne fait état à aucun moment de l'utilisation d'une méthode de recommandation et ne collige aucune quantification de l'efficacité sécurité de la procédure RF (47). L'un des professionnels impliqué en sa qualité de « *past president* » du *Venous forum* et d'éditeur en chef de la revue « *Phlebology* » est le président du groupe de recommandations à l'origine du rapport d'évaluation du NICE analysé dans ce rapport (cf. p41-49).

Dans une partie intitulée « *recommandations pour le référé et le traitement de l'insuffisance veineuse chronique au sein du NHS* », cette RPC distingue les sujets en fonction de leur classe CEAP :

- sujets C1-C3 : les recommandations les concernant apparaissent contradictoires et ambiguës
- cette partie débute par l'assertion suivante : « *La plupart de ces patients peuvent être pris en charge en soins primaires afin de conseiller l'exercice, la perte de poids, l'élévation et l'utilisation de compression* » ;

et symptomatiques durant grossesse ; insuffisance de GVS associée à une thrombose veineuse profonde et à un œdème ; insuffisance bilatérale et symptomatique de GVS avec antécédent de thrombose veineuse profonde.

- ▶ il est rappelé que « *les patients dont la préoccupation première est cosmétique ne doivent normalement pas être traités au sein du NHS* » ;
- ▶ les sujets symptomatiques avec altération de leur qualité de vie, insuffisance veineuse chronique ou non répondeurs au traitement conservateur et ceux avec œdème (C3) doivent être référés à un chirurgien vasculaire pour qu'une exploration notamment échographique soit réalisée et « *l'intervention doit être proposée si cela est jugé approprié par le chirurgien et le patient* » ;
- ▶ il est enfin conclu, en discordance partielle avec les 2 points précédents, qu'il est « *escompté que la plupart de ces patients vont bénéficier et doivent recevoir un traitement ayant pour but d'éradiquer leur reflux veineux superficiel* » ;
- ▶ sujets C4-C6 : ces patients doivent être adressés à un chirurgien vasculaire et doivent être traités afin d'éliminer le reflux veineux superficiel.

La mise en sens de ces différentes assertions se révèlent ainsi complexe et leur caractère peu voire pas explicite s'oppose à leur applicabilité (« *l'intervention doit être proposée si cela est jugé approprié...* » : le choix est laissé au libre arbitre du professionnel qui n'est pas guidé dans sa démarche par un positionnement clair de ces recommandations).

▶ **Recommandations de la Society for Vascular Surgery et de l'American Venous Forum (Gloviczki et al, 2011)**

Cette RPC de 2011 fait état de l'évolution de sonde RF *Closure*[®] rappelée dans le contexte de ce rapport et souligne à cette occasion « *la lourdeur* » d'utilisation¹⁰⁷ de la sonde de 1^{ère} génération (*ClosurePLUS*[®]) (cf. p12-14) (48). Elle précise également qu'au moment de sa rédaction la sonde *Celon RFITT*[®] était disponible en Europe et que des études cliniques visant à définir son efficacité étaient en cours. Sans justification bibliographique, les varices de moins de 2 mm et de plus de 15 mm sont présentées comme des contre-indications potentielles, étant en plus mentionné à 3 reprises dans cette RPC qu'une étude aurait mis en évidence une augmentation significative de thromboses veineuses profondes après RF chez les sujets présentant une lésion de GVS de plus de 8 mm de diamètre.

La description effectuée de la recherche bibliographique laisse suspecter la conduite d'une recherche non systématique, cette suspicion étant renforcée par la liste incomplète d'études comparatives sélectionnées et retranscrites dans cette RPC (ces études constituent une partie de celles analysées dans ce rapport, cf. p65). Les résultats de certaines séries de cas et d'études comparant la RF à la chirurgie par crossectomie-éveinage sont synthétisés de façon littérale, sans analyse critique spécifique. Seule est fait mention dans cette RPC que le « *comité* » avait jugé l'évidence à court terme de haute qualité, étant paradoxalement immédiatement mentionné que ces études ne présentaient pas de protections vis-à-vis des risques de biais, amenant ce même comité à conclure alors que l'évidence à moyen terme était de faible qualité et qu'aucune évidence à long terme n'était disponible. Paradoxalement, la recommandation émise a été gradée B (qualité modérée d'évidence) et non C (faible qualité) comme le prévoyait la méthode utilisée afin de souligner que la recommandation émise était susceptible de changer si des faits de meilleures qualités venaient à être publiés. Sous ces limites, cette RPC propose de privilégier la mise en œuvre de traitements endovasculaires par rapport à la chirurgie par crossectomie-éveinage, considérant que cette technique est associée à « *une convalescence réduite, une moindre douleur et morbidité* » (grade 1 B). Cette RPC a pour limite principale de ne pas désigner explicitement le type de patients pour lesquels une technique endovasculaire peut être proposée (stade CEAP, symptômes).

¹⁰⁷ « *the first-generation device was somewhat cumbersome to use* ».

3.4.4 Recommandations pour la pratique clinique : synthèse

La recherche bibliographique associée à ce rapport a permis d'identifier 5 recommandations pour la pratique clinique (RPC) publiées depuis 2008 et évoquant l'intérêt voire la place de la procédure RF dans la prise en charge des varices de GVS. Ces 5 RPC présentent des limites méthodologiques majeures portant en 1^{er} lieu sur leur rigueur d'élaboration et leur applicabilité (évaluation conduite à l'aide de la grille « *Agree II* », taux de conformité quasi-systématiquement inférieur à 0,35 tout domaine confondu). Leur formulation se révèle en outre ambiguë voire contradictoire et les résultats d'études *princeps* y sont pour l'essentiel uniquement retranscrits et non soumis à une analyse critique explicite de leur validité. Ces limites ne permettent ainsi pas d'orienter la pratique clinique en fonction des seules recommandations formulées dans ces publications. L'une de ces RPC tente d'expliquer cet écueil en évoquant la difficulté voire la fragilité d'émettre des recommandations compte tenu des limites mêmes des études *princeps*.

Quatre de ces RPC soulignent l'absence de comparaison à moyen ou long terme de la procédure RF à la chirurgie d'exérèse prise pour référence. Deux RPC jugent que les données disponibles émanent d'études « de faisabilité ». Aucune de ces RPC ne présente en outre d'argumentaire explicite permettant de différencier en pratique les contextes relevant d'une prise en charge conservatrice de ceux relevant d'une exérèse ou occlusion de varice de GVS. Les conclusions concernant la procédure RF se révèlent non superposables :

- l'une des RPC conclut que l'efficacité-sécurité de la procédure RF doit faire l'objet d'essais de haut niveau de preuve et souligne que l'intérêt potentiel de cette technique doit être argumenté compte tenu de la simplicité et de l'efficacité des techniques chirurgicales conventionnelles et compte tenu du surcoût des techniques endovasculaires par rapport à des procédures comme la sclérose par mousse ;
- la 2^{ème} RPC estime que l'efficacité de la procédure RF semble similaire à celle de la chirurgie conventionnelle mais doit faire l'objet de données complémentaires au long cours ;
- la 3^{ème} RPC estime que la RF constitue « *l'une des nombreuses options envisageables pour traiter les sujets atteints d'insuffisance veineuse chronique* » ;
- la 4^{ème} RPC, soumise aux limites les plus importantes, estime que la plupart des patients de classes C1-C3 « *vont bénéficier et doivent recevoir un traitement ayant pour but d'éradiquer leur reflux veineux superficiel* », divers avantages des techniques endovasculaires vis-à-vis de la chirurgie d'exérèse étant évoqués sans toutefois hiérarchiser les techniques disponibles (aucune donnée quantitative associée) ;
- la 5^{ème} et dernière RPC propose de privilégier la RF vis-à-vis de la chirurgie conventionnelle, bien que l'absence de donnée à long terme concernant cette technique soit reconnue ; cette RPC qualifie les données à court terme de « haute qualité » soulignant toutefois parallèlement et paradoxalement que les essais en question ne présentaient pas de protection vis-à-vis des biais.



4. Evaluation par la HAS des données d'actualisation

4.1 Rationnel

4.1.1 Manques objectifs à l'issue de l'analyse des évaluations extérieures

Les évaluations extérieures analysées dans la partie précédente présentent 3 limites principales :

- la validité interne des études *princeps* (validité méthodologique) est inconstamment détaillée et fait l'objet à l'étranger d'analyses parfois divergentes, sans qu'il ne soit pleinement possible d'identifier les causes de ces divergences ; il convient de lever cette part d'incertitude en définissant explicitement la validité interne des données cliniques disponibles ;
- les données des études originales ont été obtenues après des délais de suivi hétérogènes et le plus souvent courts ; ces données sont en outre parfois limitées par un taux de perdu de vue élevé voire excessif (> 20 %) ; ces limites doivent être directement prises en compte afin d'explicitier le degré d'incertitude associé aux résultats publiés ; les évaluations conduites à l'étranger ne satisfont cependant pas à ces contraintes d'analyse ;
- aucune de ces évaluations n'a procédé à une analyse approfondie des contextes médicaux et techniques des études *princeps* impliquant la procédure RF : la validité externe (applicabilité) des résultats colligés demeure ainsi incomplètement définie, entachant alors toute conclusion d'incertitude.

4.1.2 Stratégie d'actualisation

Compte tenu des limites évoquées ci-dessus, la HAS a été contrainte de préciser son appréciation des validités interne et externe des études cliniques publiées. Cette évaluation a été structurée en 2 pans complémentaires :

- Un premier pan, principal, consacré à l'analyse des essais comparant directement l'efficacité sécurité de la procédure RF à celle de la chirurgie par crossectomie-éveinage. Afin de disposer dans ce rapport d'une vision globale des données disponibles, il a été décidé d'analyser l'ensemble des essais comparatifs publiés en regroupant les publications identifiées dans le rapport HAS précédent avec celles publiées sur la période de recherche bibliographique de ce rapport d'actualisation. Cette stratégie a ainsi conduit à analyser 8 essais comparatifs (cf. p22-23).
- Un 2nd pan, complémentaire, consacré à l'analyse des séries de cas publiées depuis 2008. Pour rappel, ces séries de cas devaient présenter des résultats associés à un suivi de plus de 1 an des sujets traités avec moins de 20 % de données manquantes.

4.2 Essais cliniques comparatifs

4.2.1 Validité interne des essais comparatifs publiés

► Objectifs et critères de comparaison

Réalité de la démarche hypothético-déductive et sens attendu des observations

Les 8 essais comparatifs analysés ont défini leur objectif de 3 façons :

- comparaison globale de l'efficacité sécurité de chaque intervention sans expliciter ni le critère principal, ni l'observation attendue : 4 essais (22,43,50,51) ;
- comparaison à distance de l'intervention des taux d'occlusion des segments variqueux traités : 3 essais (13,40,52,53) ;
- comparaison des délais de reprise d'activité physique : 1 essai (21).

La démarche hypothético-déductive n'apparaît donc pas explicitement dans au moins la moitié des essais identifiés. Il convient par ailleurs de souligner que tous les essais analysés sont des essais de différence et non des essais d'équivalence ou de non infériorité.

Les études de Subramonia *et al* et de Rasmussen *et al* sont les seules à exposer les hypothèses et calculs statistiques qu'elles ont définis *a priori* (nombre de sujets nécessaires à leur objectif de comparaison) (21,40). Au moment de ce rapport, ces 2 études n'ont néanmoins publié que des résultats d'analyses intermédiaires affichant comme objectif de conduire leur analyse ultime après un suivi à 5 ans des sujets traités. Bien que faisant état d'une méthode plus rigoureuse que les 6 autres essais analysés, Subramonia *et al* et Rasmussen *et al* n'ont pour autant pas adapté leur analyse statistique au risque accru de résultats faux positifs induit par cette conduite d'analyses intermédiaires¹⁰⁸.

Critères d'évaluation colligés par les essais publiés

Les 8 essais analysés ont comparé la procédure RF à la chirurgie d'exérèse au travers de multiples¹⁰⁹ critères d'efficacité-sécurité. Poursuivant leur logique de définition *a priori* d'un objectif principal d'étude, seuls Subramonia *et al* et Rasmussen *et al* ont hiérarchisé leur évaluation en stipulant leur critère de jugement principal : il s'agissait du taux d'occlusion¹¹⁰ postopératoire de GVS pour l'un (40) et du délai de reprise d'activité physique pour l'autre (21).

Critères d'efficacité

Le seul critère rapporté par toutes les études est le **taux d'occlusion de GVS**. Ce critère, défini à l'issu d'un examen échographique, n'est néanmoins pas univoque :

- il existe une hétérogénéité inter étude majeure du délai maximal de mesure de ce critère (1 semaine à 3 ans) ;
- ce critère n'est explicitement défini que par la moitié de ces essais, qui plus est au travers de définitions non superposables (*cf.* biais d'évaluation, p67-69).

La **qualité de vie** des sujets n'est estimée après intervention que par une partie des essais analysés (13,21,22,40,50). Ce critère fait l'objet de 2 sources principales de variabilité inter étude :

- il a été estimé à l'aide de 6 échelles différentes (spécifiques ou non de la maladie variqueuse) ;
- il a été estimé après des délais très différents (5 semaines à 3 ans).

Les autres critères d'efficacité colligés, ne le sont que par une minorité d'études :

¹⁰⁸ Inflation du risque de première espèce par démultiplication des comparaisons statistiques ; *cf.* p72.

¹⁰⁹ En moyenne, 10 critères ont été utilisés par étude.

¹¹⁰ Cette étude escomptant alors une différence de 15 % sur ce critère.

- **délai de reprise d'activité physique** (4 études ; (13,21,40,50)) et délai de reprise d'activité professionnelle (2 études ; (13,40)), les modalités d'estimation de ces délais et des variables confondantes usuellement associées n'étant pas évoquées ;
- **douleur postopératoire** : 3 études (21,40,51) ;
- **satisfaction cosmétique du patient** : 3 études (21,22,50) ;
- détection « clinique » d'une récurrence de lésion variqueuse et taux de ré intervention : 1 étude ne définissant pas ses modalités de jugement (22).

Critères de sécurité

La sécurité de la procédure RF est décrite par 7 des 8 essais analysés¹¹¹ au travers d'un ensemble très hétérogène de complications : paresthésie (6 études), thrombophlébites superficielles (5 études), thromboses veineuses profondes et embolies pulmonaires (4 études), infection du site d'intervention (4 études), brûlures cutanées (3 études), saignement ou ecchymose (2 études). Les délais de surveillance semblent variables et ne sont que rarement définis. Aucune étude ne précise par ailleurs explicitement les modalités de surveillance mises en œuvre et les seuils de consignation utilisés pour estimer la fréquence de survenue de ces complications.

Synthèse



Les 8 essais comparatifs identifiés décrivent la procédure RF au travers de multiples critères d'efficacité sécurité. Ces critères sont pour la plupart nommés et non précisément définis et nombre d'entre eux relèvent d'une appréciation subjective (satisfaction, douleur, délai de reprise d'activité physique « normale »,...) : la reproductibilité des résultats publiés est par conséquent incertaine.

L'intérêt médical de la procédure RF n'est en outre pas mis en exergue par les essais publiés : le seul critère d'efficacité constamment rapporté consiste en une estimation, échographique et à distance de l'intervention, d'un taux d'occlusion des segments variqueux traités. Ce rapport se voit ainsi contraint d'évaluer le bénéfice de la procédure RF au travers de ce critère de taux d'occlusion après intervention. Ce critère, physiopathologique et non clinique, n'est cependant pas relié à des conséquences médicales directes. Il n'est par ailleurs explicitement défini que par la moitié des essais analysés et ne l'est, dans ce cas, que de façon hétérogène.

¹¹¹ L'étude de Kianifard *et al* est la seule à ne pas caractériser la sécurité des procédures mises en œuvre (52).

► Risques de biais associés aux essais analysés

Les risques de biais associés aux essais comparatifs sélectionnés ont été appréciés en appliquant la méthode développée par la collaboration *Cochrane* (15). Ont été ainsi estimés pour chaque étude les risques de biais de sélection¹¹², les risques de biais dus au défaut voire à l'absence d'insu, les risques de biais de mesure du critère principal, les risques de biais d'attrition et enfin les risques de biais de consignation. Le tableau 9 et la figure 9 synthétisent cette analyse.

Risque de biais de sélection

Le risque de biais de sélection a été apprécié en vérifiant la mise en œuvre dans chaque étude d'une allocation aléatoire (randomisation ?) et imprévisible (méthode de randomisation ?) des traitements comparés (RF vs crossectomie éveinage). A ce minimum a été associé la recherche d'une rupture de comparabilité initiale par exclusion immédiatement avant traitement des sujets randomisés. Compte tenu de l'importance équivalente de chacun de ces 3 aspects de sélection, le risque global de biais a été qualifié en fonction du plus haut risque identifié (tableau 9).

A l'issue de cette analyse, aucune étude n'a été jugée à faible risque de biais de sélection. Trois études ont été jugées à risque élevé : 2 en raison d'exclusions déséquilibrées entre groupes après randomisation (13,22) et la dernière en raison de son caractère non randomisé (Kianifard *et al.*) (52).

Risque de biais lié à l'absence de double insu

Tous les essais analysés ont été conduits en ouvert et ont colligé des critères multiples, pour partie subjectifs, peu voire pas standardisés et en l'absence de mesures méthodologiques¹¹³ visant à pallier l'absence d'insu. Au final, tous ces essais ont été jugés à risque élevé de biais en raison de cette absence de double insu (tableau 9, figure 9). Sont en effet suspectés des risques élevés de biais d'évaluation des critères subjectifs utilisés voire des biais de suivi des sujets opérés (biais objectivé notamment dans l'essai d'Elkaffas *et al.* (43) où les sujets soumis à RF ont été les seuls à recevoir des traitements complémentaires par sclérothérapie durant leur suivi, *cf.* p78).

Risque de biais d'évaluation

Conformément à la méthode *Cochrane*, le risque de biais d'évaluation (« biais de mesure ») a été jugé sur un critère précis et non sur l'ensemble d'essai (15). Compte tenu des conclusions formulées dans la partie précédente, le critère retenu pour cette évaluation est le taux d'occlusion défini par examen échographique (*cf. supra*). Deux exigences principales, motivées par le caractère ouvert des essais, ont été appliquées :

- ▶ les critères d'échec devaient être explicitement définis afin d'homogénéiser le classement établi (définition notamment de la localisation et de l'étendue de la zone d'échec, recherche ou non d'un reflux ; cette exigence répond à des enjeux d'objectivité et d'applicabilité des résultats colligés) ;
- ▶ la mesure devait être effectuée par un investigateur indépendant de l'opérateur à l'origine de l'intervention pratiquée (les essais publiés ont été conduits en ouvert).

¹¹² Trois *items* évalués à cet effet : allocation aléatoire, allocation cachée et rupture de comparabilité initiale par exclusion de sujets randomisés.

¹¹³ Dans ce contexte, il peut notamment être proposé que le jugement soit établi par un investigateur indépendant de l'opérateur voire par un comité d'adjudication.

Au final, toutes les études sauf celles de Lurie *et al* (13) et de Subramonia *et al* (21) ont été jugées à risque élevé de biais de mesure du taux d'occlusion de varices de GVS (tableau 9). La moitié seulement des études analysées ont défini de manière hétérogène les situations qu'elles ont assimilées à un échec :

- ▶ 2 études qualifiaient d'échec toute reperméabilisation survenant à distance de 5 à 6 cm de la jonction saphéno-fémorale (13,21) ;
- ▶ les études plus récentes de Rasmussen *et al* (40) et d'Elkaffas *et al* (43) ont fait état d'une moindre exigence en ne prononçant l'échec qu'en cas de reperméabilisation de plus de 10 cm survenant à distance de la jonction saphéno-fémorale (40,43).

Risque de biais d'attrition

L'estimation du risque de biais d'attrition porte sur le critère « taux d'occlusion défini par échographie » (*cf. supra*). Le risque de biais d'attrition était jugé faible, incertain ou élevé si respectivement 0-5 %, 5-20 % et > 20 % des données étaient manquantes.

Sur cette base, les études de Lurie *et al* (13) et de Rasmussen *et al* (40) ont été jugées à risque élevé de biais d'attrition (tableau 9) :

- ▶ les résultats à 1 an de l'étude de Lurie *et al* (13) ne seront de ce fait pas extraits (attrition > 20 %) et ceux obtenus après un suivi de 2 ans (attrition : 19 %) feront l'objet d'une analyse de sensibilité afin d'estimer l'impact potentiel des données manquantes (remplacement des données manquantes en appliquant l'hypothèse du biais maximum) ;
- ▶ les données à 1 an de Rasmussen *et al* (40) présentent un risque incertain de biais à 1 an et un risque élevé de biais à 2 & 3 ans : seules les données à 1 an seront extraites et feront également l'objet d'une analyse de sensibilité.

L'étude d'Elkaffas *et al* a été jugée à risque incertain de biais d'attrition : elle fera également l'objet d'analyses de sensibilité (tableau 9).

Risque de biais de consignation

La méthode développée par la collaboration *Cochrane* prévoit de vérifier que les critères énoncés dans la méthode d'essai font tous l'objet de résultats publiés. Il est nécessaire également de s'assurer que les critères renseignés sont conformes à ceux usuellement publiés.

Le risque de biais de consignation a été jugé incertain dans tous les essais sauf pour 2 jugés à risque élevé :

- ▶ l'étude de Subramonia *et al* a interverti ses critères de jugement principaux et secondaires entre le protocole enregistré au registre international¹¹⁴ des essais cliniques et la publication réalisée (taux d'occlusion annoncé comme critère principal remplacé par le délai de reprise d'activité physique) (21) ;
- ▶ l'étude de Kianifard *et al* ne rapporte que le taux d'occlusion après intervention et ne décrit aucun des critères publiés dans les autres essais.

¹¹⁴ ISRCTN : 29015169.

Synthèse



L'analyse des essais comparatifs publiés montre que tous ces essais sont associés à un risque élevé de biais pour au moins 2 des 5 biais usuels évalués (biais de sélection, d'absence d'insu, d'évaluation, d'attrition et de consignation) :

- tous ces essais présentent un risque incertain ou élevé de biais de sélection ;
- tous ces essais ont été réalisés en ouvert et présentent un risque élevé de biais lié à l'absence d'insu de mesure de critères subjectifs multiples, peu voire pas standardisés ;
- 6 des 8 essais ont été jugés à risque élevé de biais de mesure du taux d'occlusion après traitement, notamment par absence de définition explicite du critère d'échec ; ce critère fait en outre l'objet de jugements non superposables parmi les études l'ayant défini dans leur méthode ;
- les études de Lurie *et al* et de Rasmussen *et al* ont été jugées à risque élevé de biais d'attrition, certaines de leurs observations étant associées à plus de 20 % de données manquantes ; il sera par conséquent nécessaire de n'extraire qu'une partie des résultats publiés (ceux liés à un taux de données manquantes < 20 %), en réalisant, pour les résultats liés à un risque incertain, des analyses de sensibilité visant à apprécier l'impact potentiel des données manquantes sur le sens des comparaisons rapportées.

L'essai de Kianifard *et al* a pour particularité d'être la seule étude à ne pas avoir conduit de randomisation des traitements auprès des sujets sélectionnés (52). Elle présente en outre un risque de biais élevé pour la quasi-totalité des *items* évalués. Compte tenu de l'ampleur de ces limites, il a été décidé d'exclure cette publication dès ce stade de l'analyse.

Tableau 9 : évaluation des différents risques de biais des études comparant la procédure radiofréquence à la chirurgie d'exérèse ; qualification conduite selon les recommandations de la collaboration *Cochrane* (15).

Auteur et al, année	Biais de sélection	Essai en double insu	Biais de mesure	Biais d'attrition	Biais de consignation
Perälä <i>et al</i> , 2005 (22)	élevé	Elevé	élevé	<i>faible</i>	incertain
Lurie <i>et al</i> , 2005 (13)	élevé	Elevé	<i>faible</i>	élevé	incertain
Hinchliffe <i>et al</i> , 2006 (51)	incertain	Elevé	élevé	<i>faible</i>	incertain
Kianifard <i>et al</i> , 2006 (52)	élevé	Elevé	élevé	<i>faible</i>	élevé
Stötter <i>et al</i> , 2006 (50)	incertain	Elevé	élevé	<i>faible</i>	incertain
Subramonia <i>et al</i> , 2010 (21)	incertain	Elevé	<i>faible</i>	<i>faible</i>	élevé
Rasmussen <i>et al</i> , 2011 (40)	incertain	Elevé	élevé	élevé	incertain
Elkaffas <i>et al</i> , 2011 (43)	incertain	Elevé	élevé	incertain	incertain

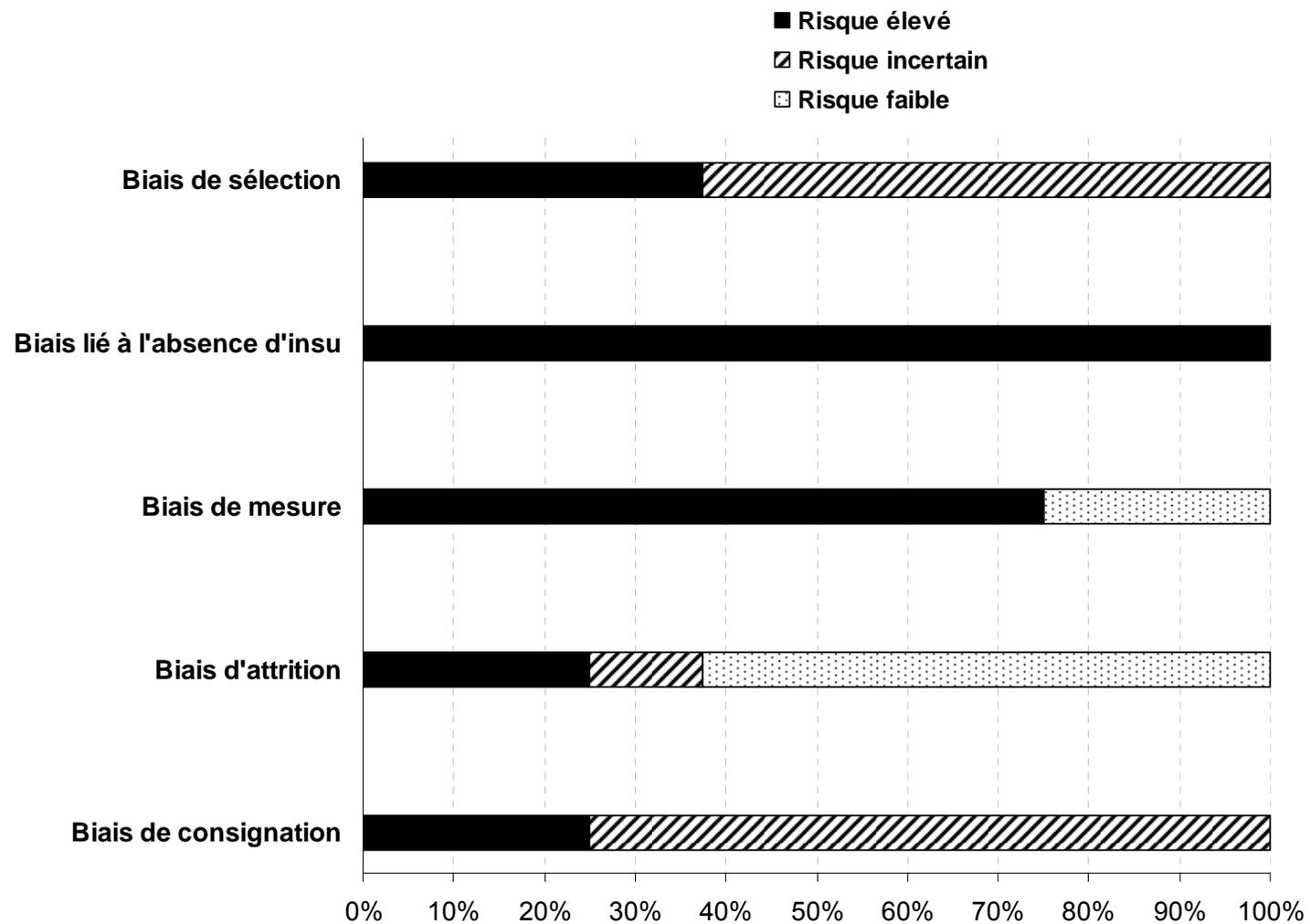


Figure 9 : évaluation globale des différents risques de biais associés aux études randomisées comparant la procédure radiofréquence à la chirurgie d'exérèse ; évaluation conduite selon les principes établis par la collaboration *Cochrane* (*Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials* (15)).

► Validité des comparaisons statistiques publiées

Principales observations

Cette partie a pour objectif de qualifier la validité des analyses statistiques conduites au sein des 7 essais comparatifs sélectionnés¹¹⁵ (13,21,22,40,50,51). Ces essais ont procédé à des comparaisons statistiques caractérisées par les éléments suivants.

Les risques statistiques théoriques et consentis de conclusions erronées ne sont pas systématiquement précisés :

- le risque *alpha* global consenti (risque de différence jugée « faussement » significative) était précisé par 6 des 7 essais ; il était dans ce cas annoncé comme fixé à 5 % (Hinchliffe *et al* n'ont pas précisé ce paramètre statistique (51)) ;
- le risque *bêta* consenti n'est défini que par 2 études qui mentionnent avoir inclus le nombre de sujets nécessaires à l'obtention d'une puissance de 80 % (21,40).

Les risques réels consentis sont différents des risques théoriques annoncés :

- tous ces essais ont en effet procédé à de multiples comparaisons non hiérarchisées (10 en moyenne par essai), sans gérer statistiquement cette multiplicité (i.e., répartition de la consommation du risque alpha entre tests) ; dans ce contexte, le risque consenti de résultat « faussement significatif » (risque alpha « global ») n'est plus de 5 % mais peut être estimé comme variant de 20 à 65 % (50 % en médiane¹¹⁶) ;
- à cette multiplicité constatée s'ajoute celle à venir des études de Subramonia *et al* et Rasmussen *et al* qui n'ont publié en date de ce rapport que des analyses intermédiaires sans prévoir statistiquement une telle démarche (21,40) ;
- six essais sur les 7 analysés n'ont pas fixé *a priori* la puissance de comparaison qu'ils visaient pour mettre une différence portant sur le critère « taux d'occlusion » ; cette estimation a dû alors être conduite *a posteriori* en utilisant pour partie les hypothèses adressées à la HAS par les organismes professionnels concernés par la procédure RF (ceux-ci escomptent un taux d'occlusion après RF de 85 à 90 %) ; quatre estimations ont été conduites¹¹⁷ en s'appuyant sur une formulation bilatérale avec un risque alpha consenti à 5 % et en escomptant une différence de 5 à 10 % entre la procédure RF et la chirurgie d'exérèse ; ces estimations révèlent alors que les effectifs très restreints des essais publiés les limitent à une puissance de comparaison variant de 5 à 30 % pour la quasi-totalité des cas de figure envisagés ; il existe ainsi un risque très élevé de ne pas mettre en évidence sur le plan statistique une différence d'occlusion de 5 à 10 % à l'issue de ces essais et donc de commettre une erreur majeure à vouloir conclure à tort à une équivalence d'effet entre ces 2 traitements, ce d'autant que la différence prise en compte dans ces estimations est importante (différence de 5 à 10 %).

L'analyse de la validité des comparaisons statistiques publiées n'a qu'une portée limitée : elle n'identifie pas d'erreur évidente et globale d'application mais ne peut pour autant ne pas certifier la validité de chaque comparaison colligée :

¹¹⁵ Pour rappel, l'essai de Kianifard *et al* a été exclu à l'issue de la partie précédente (52).

¹¹⁶ Calculs effectués à partir des résultats statistiques colligés par les essais ; il existe un risque de sous-estimation de ce risque corrigé, n'étant pas garanti que les comparaisons statistiques non significatives aient toutes été rapportées, leur nombre n'étant pas précisé dans la partie méthode publiée.

¹¹⁷ Soit $(1-\beta)$ la puissance de chaque essai estimée à partir de la relation

$$z_{(1-\beta)} = \Delta \times \sqrt{\frac{n}{p_{RF} \times q_{RF} + p_{CE} \times q_{CE}}} - z_{\left(1-\frac{\alpha}{2}\right)} \quad \text{avec « RF » : radiofréquence ; « CE » : crossectomie-éveinage ;}$$

« p » : probabilité de succès (i.e., segment variqueux traité occlus) et « q » : probabilité de reperméabilisation à l'issue du suivi ; « n » : l'effectif de sujets inclus dans chaque groupe ; « Δ » : la différence attendue entre les 2 procédures comparées ; estimations établies à partir de la table de la loi normale centrée réduite ; les effectifs extrêmement restreints inclus (15 et 16 sujets) dans les études de Perälä *et al* (22) et Hinchliffe *et al* (51) compromettent les conditions d'application des estimations conduites par approximation normale.

- les tests statistiques utilisés sont le plus souvent des tests non paramétriques utilisés seuls ou associés à des tests paramétriques ;
- l'usage de ces tests n'est le plus souvent évoqué que de façon générale, c'est-à-dire sans préciser explicitement quel test a été utilisé pour chaque critère où un résultat statistique est publié.

Synthèse

Les 7 essais analysés ont tous procédé à des comparaisons statistiques multiples (10 rapportées en moyenne). Celles-ci semblent globalement s'être appuyées sur des tests adaptés. Cependant, la description la plus souvent non spécifique des tests mis en œuvre ne permet pas de certifier la validité statistique de chaque comparaison effectuée.

Cette multiplicité des comparaisons expose, en l'absence de mesures statistiques spécifiques, à un risque majeur de rapporter une différence « faussement » significative. Le risque réel est en effet en pratique bien supérieur au risque global théorique de 5 % revendiqué par les essais analysés : le risque médian avoisinerait en effet les 50 %. Les conséquences d'un tel risque sont accentuées dans une majorité d'études par l'absence de hiérarchisation des nombreux critères d'évaluation utilisés par chaque essai. Cette association de limites méthodologiques et statistiques s'oppose au final à la possibilité d'émettre toute inférence pour la pratique à partir de ces seules observations publiées.

Toutes les études comparatives analysées poursuivent une logique d'essai de différence. Seule l'étude de Rasmussen *et al.* (40) a procédé à un calcul préalable du nombre de sujets nécessaires à l'obtention d'une puissance de comparaison de 80 % pour le critère « taux d'occlusion de segments variqueux traités ». Il ne sera par conséquent pas possible de distinguer dans les autres essais si un résultat non significatif pour ce critère provient d'une absence réelle de différence d'effets entre techniques ou d'un manque de puissance de comparaison, ce d'autant que la puissance de ces essais a dû être estimée *a posteriori*, révélant ainsi que les essais publiés n'offraient qu'une puissance de 5 à 30 % pour mettre en évidence une différence de 5 à 10 % entre les 2 procédures comparées (RF vs chirurgie d'exérèse). En cas d'absence de différence statistiquement significative, il ne sera donc pas possible d'envisager à partir de ces essais de conclure à une équivalence d'efficacité des 2 techniques comparées (procédure RF vs crossectomie-éveinage).

Les études de Subramonia *et al.* (21) et de Rasmussen *et al.* (40) précisent n'avoir publié que les résultats d'analyses intermédiaires, escomptant poursuivre sur 5 ans le suivi des sujets inclus. Il s'agit là d'une cause supplémentaire de multiplicité de comparaisons statistiques, qui n'a également pas été prise en compte par les auteurs de ces essais. Les résultats de ces 2 essais doivent par conséquent être considérés au mieux comme « préliminaires » et non comme étant à l'origine de faits valides.



► Validité interne : conclusions

Les essais comparatifs analysés sont des essais de différence conduits en ouvert, le plus souvent sans faire état d'une démarche hypothéico-déductive explicite :

- de multiples critères d'évaluation peu ou non définis, non hiérarchisés et pour partie subjectifs sont en effet colligés ;
- l'inclusion de sujets n'a pas été proportionnée à un objectif de comparaison (absence de calculs du nombre de sujets nécessaires dans 6 des 8 essais).

Le seul critère d'efficacité constamment rapporté mais inconstamment défini ou au mieux de façon hétérogène concerne l'estimation échographique du taux d'occlusion des segments variqueux de GVS traités. Ce critère sera ainsi utilisé pour qualifier l'efficacité de la procédure RF, bien qu'il ne permette pas d'apprécier les conséquences médicales de cette procédure.

L'analyse de la validité interne des 8 essais comparatifs identifiés a motivé certaines exclusions d'essai ou de résultats :

- l'étude de Kianifard *et al* a été exclue en raison de son caractère non randomisé et des multiples risques élevés de biais qui lui sont associés ;
- certaines séries de résultats de l'étude de Lurie *et al* et de Rasmussen *et al* ont été exclues en raison de leur risque élevé de biais d'attrition (résultats associés à plus de 20 % de données manquantes).

Quelques séries de résultats ont été associées à un risque incertain de biais d'attrition (5 % < données manquantes < 20 %) : ces résultats n'ont pas été exclus mais feront l'objet d'une analyse de sensibilité (hypothèse du biais maximum), afin d'établir la robustesse des comparaisons rapportées.

La validité externe (*i.e.*, applicabilité) des résultats conservés est analysée dans la partie suivante, afin de préciser si d'autres exclusions doivent être conduites avant toute extraction. Quelle que soit l'issue de cette analyse complémentaire et compte tenu des limites synthétisées ci-dessus, il conviendra de considérer au mieux les résultats extraits comme étant préliminaires et non comme étant source de faits valides. Ces éléments entachent ainsi d'incertitude majeure la décision sanitaire finale devant caractériser le bénéfice/risque de la procédure RF et son éventuelle place dans la stratégie de traitement des varices de GVS.



4.2.2 Validité externe des essais comparatifs publiés (« applicabilité »)

► Contexte épidémiologique-clinique d'essai

Les essais comparatifs analysés ont soumis un effectif limité de 354 sujets à la procédure RF (tableau 10). Il s'agissait le plus souvent de femmes (70-93 %), âgées en moyenne de 40 à 50 ans et présentant des lésions variqueuses peu évoluées de la GVS :

- 90-95 % des lésions décrites appartenait aux classes C2-C3 de la classification CEAP ;
- le diamètre moyen des lésions traitées variait de 6 à 7 mm, une majorité d'études ayant traité des sujets présentant des diamètres physiologiques (2-4 mm) et toutes ces études précisant avoir exclu les lésions de plus de 12 mm ;
- seules 2 études ont décrit les sujets inclus au travers d'un score VCSS¹¹⁸ en précisant que la médiane de ce score était de 5 à l'inclusion (13,22).

Tableau 10 : caractères épidémiologiques et cliniques principaux des sujets inclus dans les essais comparatifs analysés.

Auteurs	n sujets RF	Age moyen	% femmes	Diamètre GVS			CEAP				
				moyenne	min	max	C2	C3	C4	C5	C6
Perälä <i>et al.</i> (22)	15	33	93	6,4	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
Lurie <i>et al.</i> (13)	43	49	75	nr	2	12	82	9	9	0	0
Hinchliffe <i>et al.</i> (51)	16	54*	75	nr	3	12	6	87	6	-	-
Stötter <i>et al.</i> (50)	20	43	70	6,8	4,5	12	nr	nr	nr	nr	nr
Subramonia <i>et al.</i> (21)	47	47*	72	nr	3	12	78	19	2	-	-
Rasmussen <i>et al.</i> (40)	125	51	70	7,2	3	12	92			8	
Elkaffas <i>et al.</i> (43)	88	33,1	53	7,8	4,5	12	56	30	10	3	-

« RF » : procédure radiofréquence ; « GVS » : grande veine saphène ; « * » : âge médian ; « min » : valeur minimale ; « max » : valeur maximale ; « nr » : non renseigné ; « CEAP » : classification clinique, étiologique, anatomique et physiopathologique des lésions variqueuses

Les critères d'inclusion utilisés sont des critères anatomiques et physiopathologiques et non des critères strictement cliniques. C'est ainsi que la moitié seulement des études analysées précise n'avoir inclus que des sujets symptomatiques, le type, l'intensité et les conséquences des symptômes motivant pour tout ou partie le traitement n'étant toutefois pas stipulés (13,21,22,40). A l'opposé, toutes les études ont mentionné n'avoir inclus que des sujets dont l'insuffisance de GVS

¹¹⁸ « VCSS » : Venous Clinical Severity Score.

a été préalablement confirmée par échographie. Cette insuffisance n'était cependant pas précisément qualifiée (3 études seulement précisant que la durée de reflux devait excéder 0,5 s) (13,40,50).

L'étude de Hinchliffe *et al* se distingue des autres essais, en n'incluant que des sujets présentant une « *récidive* » variqueuse survenue à distance d'une crossectomie isolée de GVS (51). Ce contexte clinique particulier devra par conséquent être analysé isolément.

Les **critères de non inclusion** mentionnés correspondent à des non indications spécifiques de traitement par RF. Bien que l'application de ces critères garantisse un respect de la clause d'ambivalence¹¹⁹, ceux-ci n'ont été qu'inconstamment utilisés à l'inclusion par la moitié au plus des essais analysés :

- ▶ **tortuosité « excessive » du tronc variqueux**, 5 études (13,21,40,43,51) ;
- ▶ **duplication du tronc** variqueux, 2 études (cette situation n'avait pas été assimilée à une contre-indication de RF par les professionnels consultés en 2008 par la HAS) (13,40) ;
- ▶ patient ayant un **pacemaker** implanté, 2 études (21,43) ;
- ▶ **sujets « inaptes » à une prise en charge en ambulatoire**, 3 études (13,21,22).

Les **contre-indications générales** et les contextes où le bénéfice/risque du traitement des varices veineuses superficielles est débattu, sont variablement évoqués par les essais analysés en tant que motif de non inclusion :

- ▶ **artériopathie oblitérante** des membres inférieurs, 4 études (13,21,40,43) ;
- ▶ antécédents de **thromboses veineuses profondes**, 4 études (13,21,43,51) ;
- ▶ **grossesse** en cours, 4 études (21,22,43,51) ;
- ▶ **insuffisance veineuse profonde concomitante**, 2 études (21,40) ;
- ▶ patients recevant un **traitement anticoagulant**, 1 étude (43).

▶ Conditions de réalisation des procédures chirurgicales comparées

Procédure radiofréquence

Seule l'une des 3 procédures de RF identifiées comme étant utilisée en France (*cf.* p12-14) a été mise en œuvre dans les études analysées : il s'agit de la procédure *Closure*[®]. La quasi-totalité des études a toutefois eu recours au 1^{er} dispositif mis sur le marché, ce type de dispositif n'étant cependant plus distribué en France (*cathéter ClosurePLUS*[®]). Au final, seule l'étude de Rasmussen *et al* fait état de son utilisation d'un dispositif RF distribué en France au moment de la rédaction de ce rapport : il s'agit du dispositif *ClosureFAST*[®] (40).

Toutes les procédures RF ont été conduites sous guidage échographique. Seules 3 études précisent n'avoir traité que la portion de GVS située « au dessus de la jarretière » (13,21,51). Les autres études¹²⁰ font état de traitements appliqués sous cette zone (22,40,43,50).

Dans un peu plus de la moitié des essais analysés, la procédure RF a été réalisée sous anesthésie générale associée à une infiltration tumescence périveineuse systématique ou conditionnée à une distance GVS-peau de moins de 1 cm (21,22,50,51). Environ 1/3 des traitements RF de l'étude de Lurie *et al* ont été conduits sous cette association (13). Au final, 2 études seulement ont appliqué leurs procédures RF sous infiltration tumescence exclusive (40,43).

¹¹⁹ Chaque sujet peut recevoir indifféremment l'un ou l'autre des traitements comparés : les critères de non inclusion doivent ainsi recouvrir l'ensemble des non indications des 2 traitements pour garantir la possibilité d'assigner de manière aléatoire les traitements.

¹²⁰ Rasmussen *et al* ne précisent pas cet aspect (40).

La composition du mélange utilisé en vue d'infiltration tumescence variait nettement d'une étude à l'autre¹²¹ :

- soluté cristalloïde seul, 3 études (22,50,51) ;
- soluté cristalloïde, lidocaïne, adrénaline, 1 étude (21) ;
- soluté cristalloïde, lidocaïne, adrénaline, bicarbonates, 2 études (ce mélange extemporané étant soumis à des risques d'incompatibilité physico-chimique mentionnés dans le rapport conduit en 2008 par la HAS (1)) (40,43).

Le volume infiltré par sujet, bien que rarement précisé, semble différer fortement d'un sujet à l'autre, l'étude de Rasmussen *et al* évoquant à ce titre une variation allant de 30 à près de 700 mL (40).

Seule la moitié des études précise avoir procédé à une vérification échographique immédiate de l'occlusion réalisée (21,22,43,51). Deux études stipulent avoir retraité immédiatement les segments restés perméables (21,22).

Crossectomie-éveinage

Parmi les 7 essais analysés :

- Perälä *et al* précisent avoir pratiqué un éveinage par télescopage (22) ;
- Elkaffas *et al* ne détaillent pas le type d'éveinage réalisé (43) ;
- Lurie *et al* précisent avoir eu recours à des techniques variables d'éveinage (télescopage ou invagination)(13) ;
- 3 essais stipulent avoir pratiqué uniquement des éveinages par invagination (21,40,51) ;
- le dernier essai de Stötter *et al* précise avoir constitué 2 groupes de 20 sujets, l'un traité par une méthode usuelle d'éveinage par invagination, l'autre traité de façon inhabituelle par « *cryostripping* » (50) ; il ne sera pas tenu compte des résultats de ce dernier sous-groupe d'effectif limité et impliquant une technique inhabituelle de chirurgie d'éveinage.

Les procédures de crossectomie-éveinage ont été réalisées sous anesthésie générale, sauf dans les études de Lurie *et al* et Rasmussen *et al* où elles impliquaient pour tout ou partie une infiltration tumescence (13,40). La quasi-totalité de ces essais précisent avoir réalisé des éveinages courts¹²², l'étude d'Elkaffas *et al* étant la seule à faire état d'éveinages longs¹²³ pour près de la moitié des sujets inclus (43).

Traitements bilatéraux

Sur les 7 essais comparatifs analysés :

- 5 n'ont pas conduit¹²⁴ de traitement bilatéral de varices de GVS (13,21,22,43,50) ;
- l'un de ces essais l'a effectué chez une minorité de sujets (23/125 sujets (40)) ;
- le dernier l'a réalisé systématiquement auprès d'un effectif très limité de 16 sujets, le contexte médical de cette étude se révélant ainsi non superposable à celui des autres essais (51) ; Il s'agit là d'une motivation supplémentaire pour considérer les résultats de cet essai de façon isolée (*cf.* p84).

Il n'est pas précisé si une même sonde RF ou 2 sondes différentes étaient utilisées en cas de traitement bilatéral.

¹²¹ L'étude de Lurie *et al* ne définit pas la composition du soluté utilisé à des fins d'infiltration périverneuse (13).

¹²² Un éveinage est qualifié de court dans ce rapport lorsqu'il s'étend de la jonction saphéno-fémorale à une zone située juste sous le genou.

¹²³ Eveinage s'étendant de la jonction saphéno-fémorale à la cheville.

¹²⁴ Un seul sujet a fait l'objet d'un traitement bilatéral dans l'étude de Lurie *et al* (13).

Traitements concomitants

L'étude de Perälä *et al* ne détaille nullement les traitements complémentaires éventuellement autorisés et réalisés (22). Les autres essais ont contrôlé ces traitements concomitants de façon hétérogène :

- ▶ 4 essais ont autorisé la mise en œuvre *per opératoire* de phlébectomies sans limite de nombre ou de territoire traité, ni définition des critères de mise en œuvre (21,40,43,51) ; ces études font alors état d'une moyenne de 10 à 15 phlébectomies réalisées par sujet, avec une variabilité interindividuelle parfois majeure, à l'image de l'étude de Rasmussen *et al* qui précise que 1 à 80 phlébectomies ont été pratiquées par sujet (40) ;
- ▶ adoptant une position contraire aux 4 essais évoqués ci-dessus, les études de Lurie *et al* (13) et de Stötter *et al* (50) ont exclu tout traitement des collatérales crurales variqueuses de GVS, considérant que de tels traitements biaiseraient l'appréciation du jugement de l'efficacité-sécurité des procédures RF ou de crossectomie-éveinage ;
- ▶ l'étude d'Elkaffas *et al* (43) est la seule à faire état de traitements complémentaires par sclérose, précisant que ces traitements n'avaient été appliqués que chez les sujets traités par RF (27 % des sujets de ce groupe), en postopératoire sans définir toutefois les motivations de ce traitement et leur délai de mise en œuvre.

Lieu de réalisation

Seules 3 études précisent le lieu de réalisation des traitements effectués. Il s'agissait du bloc opératoire pour 2 d'entre elles (22,51) et d'une « salle aménagée »¹²⁵ pour la 3^{ème} (Rasmussen *et al.* (40)).

Qualification et expérience de l'opérateur

Un peu plus de la moitié des études qualifient l'opérateur de la procédure RF, précisant qu'il s'agissait de « *chirurgiens* » dans 3 études (21,40,51) ou de « *chirurgien ou radiologue* » dans 1 étude (22). L'opérateur de la procédure de crossectomie-éveinage n'est que très peu décrit. Trois études précisent qu'il s'agissait d'un « *chirurgien* » (22,40,51). Trois études précisent que les procédures RF et de crossectomie-éveinage étaient réalisées par un même opérateur (22,40,51).

Rasmussen *et al* sont les seuls à qualifier explicitement l'expérience des opérateurs impliqués et précisent que ceux-ci avaient préalablement réalisé plus de 1 000 interventions de crossectomie-éveinage (40). Il s'agit donc d'opérateurs très expérimentés.

Durées de procédure

Toutes les études rapportent des délais de procédure, sans toutefois systématiquement expliciter les temps opératoires couverts par les délais mesurés (tableau 11). La procédure de crossectomie-éveinage semble être plus rapide dans une majorité de ces études (21,22,43,50), mais cette tendance se révèle inconstante. Le manque de description et la variabilité inter étude objectivée ne permettent pas d'énoncer de conclusion.

¹²⁵ « *treatment room* »,

Tableau 11 : durée en minutes de procédure ou de présence en salle des sujets traités par radiofréquence (RF) ou par crossectomie éveinée (CE) dans les essais comparatifs analysés.

Auteur <i>et al</i> , année	Durée de procédure		Durée en salle	
	RF moyenne ; écart-type	CE moyenne ; écart-type	RF Moyenne ; écart-type	CE Moyenne ; écart-type
Perälä <i>et al</i> , 2005 (22)	75 ; 16,6	57 ; 11	115 ; 18	99 ; 13
Lurie <i>et al</i> , 2005 (13)	74 ; 10	89 ; 12	nr	nr
Hinchliffe <i>et al</i> , 2006 (51)	25* ; 20-31	40* ; 34-45	nr	nr
Stötter <i>et al</i> , 2006 (50)	51	21	nr	nr
Subramonia <i>et al</i> , 2010 (21)	76* ; 67-84	48* ; 39-54	82* ; 73-91	55* ; 48-63
Rasmussen <i>et al</i> , 2011 (40)	27 ; 12-80	32 ; 15-80	nr	nr
Elkaffas <i>et al</i> , 2011 (43)	40 ; 12	15 ; 13	nr	nr

« nr » : *item* non renseigné / « * » : délai médian et non délai moyen renseigné

► Soins postopératoires

La prise en charge postopératoire, peu décrite, semble hétérogène :

- la prescription d'une compression postopératoire n'est décrite que par 5 des 7 essais analysés et suit des protocoles différents ;
- compression de classe II sur 72 heures uniquement, 1 étude (43) ;
- compression « légère » sur 2 semaines, 3 études (21,40,51) ;
- compression sur une période de 6 semaines, 1 étude (50) ;
- seules 3 études évoquent la question du traitement analgésique et/ou anti-inflammatoire postopératoire, stipulant avoir laissé le patient décider de sa nécessité (21,22,43) ; les autres études ne précisent pas leur démarche ;
- la reprise d'activité physique est uniquement décrite comme « encouragée » par une majorité des études analysées (13,21,22,40).

► Validité externe : conclusions

Les 7 essais comparatifs analysés n'ont inclus qu'un effectif limité de près de 350 sujets soumis à procédure RF. Les résultats colligés sont soumis à de nombreuses limites d'applicabilité :

- La moitié seulement des études stipulent n'avoir inclus que des sujets symptomatiques, le type, l'importance et les conséquences de ces symptômes n'étant toutefois pas commentés. Plus largement, la motivation médicale des procédures RF ne transparait pas explicitement au travers des critères de sélection utilisés. Cette limite fait écho à celle formulée dans la partie précédente qui faisait état d'objectifs médicaux d'étude peu voire pas explicites ; les essais publiés ne permettent ainsi pas d'appréhender explicitement l'utilité clinique potentielle de la procédure RF auprès de sujets présentant des varices de GVS.
- Les lésions variqueuses de GVS traitées par RF dans les essais publiés correspondent pour l'essentiel à des lésions peu évoluées (classes C2-C3, 2 à 12 mm de diamètre) : l'efficacité sécurité de la procédure RF n'est en effet pas définie pour les lésions de plus de 12 mm et pour les sujets « C4-C6 » de la classification *CEAP*. En 2008, les professionnels de santé consultés par la HAS considéraient que 40 % des traitements de varices de GVS impliquaient en pratique des lésions de plus de 12 mm de diamètre. Les essais publiés n'ont ainsi positionné la RF que comme alternative partielle à la chirurgie d'exérèse.
- Les pratiques RF publiées et celles *a priori* conduites en France pourraient différer. Il s'agit là d'une limite majeure d'applicabilité des résultats publiés :
 - les essais publiés ont eu recours uniquement à l'un des 3 types de dispositifs RF distribués en France, le dispositif *Closure*[®]. Ces essais ont cependant quasi-exclusivement utilisé le 1^{er} dispositif de ce type, qui n'est désormais plus distribué en France ;
 - la procédure RF a été réalisée sous anesthésie générale dans plus de la moitié des essais publiés, c'est-à-dire dans des conditions distinctes de celles décrites par les professionnels, qui font pour l'essentiel état de procédures réalisées sous anesthésie tumescence. Ce type de procédure tumescence, lorsqu'il était mis en œuvre, l'était au travers d'associations médicamenteuses très diverses et au moyen de volumes infiltrés hétérogènes ;
 - les procédures RF réalisées ont été conduites pour l'essentiel de façon unilatérale : les essais publiés ne permettent donc pas de caractériser le contexte postopératoire d'un traitement bilatéral par RF.
- Les essais publiés ont fait état de considérations opposées concernant les traitements concomitants : 2 des 7 essais les ont exclus, les considérant comme source de biais de confusion. Les autres essais les ont autorisés sans les limiter et en faisant état d'une variabilité interindividuelle majeure du nombre de traitements concomitants pratiqués. Cette analyse révèle ainsi l'existence d'un potentiel biais de confusion pour les critères autres que le suivi échographique du taux d'occlusion. Ce risque semble important à prendre en compte, les essais analysés étant, pour rappel, des essais



conduits en ouvert.

- Les soins postopératoires n'apparaissent ni standardisés, ni consensuels : cela constitue un obstacle à l'interprétation d'un certain nombre de critères comme l'estimation de la fréquence de certaines complications ou encore les délais de reprise d'activité et de reprise du travail.
- Les essais réalisés rapportent des durées de procédure très variables, majoritairement plus longues pour la procédure RF, bien que ce sens de comparaison soit inconstant.

Les limites avérées et nombreuses incertitudes de validité externe couplées aux limites de validité interne déjà mentionnées dans la partie précédente conduisent à considérer les résultats publiés comme étant uniquement préliminaires. Au final et de façon plus explicite, ces résultats n'autorisent aucune inférence valide, suffisante et définitive pour la pratique de RF en France.

4.2.3 Extraction des données d'efficacité de la procédure RF

► Méthode

Compte tenu des choix opérés dans les essais publiés, l'efficacité de la RF a du être décrite dans ce rapport à partir de l'évolution dans le temps du taux de reperméabilisation des segments variqueux de GVS. Ces résultats ont été comparés à ceux de la chirurgie par crossectomie et éveinage. Sont ainsi recensés les cas présentant un échec immédiat d'occlusion, une récurrence de reflux ou une réouverture du segment occlus objectivée par échographie. Ce critère amalgame ainsi les cas décrits comme des échecs anatomiques et des recanalisations par la RPC internationale de Khilnani *et al* (46). N'ont pas été prises en compte les descriptions de reflux secondaire intéressant les saphènes collatérales ou jambières.

Les données brutes des essais comparatifs analysés ont été extraites à 3 reprises, afin de réduire les risques d'erreurs de retranscription (tableau 12). L'expression originale des résultats est en effet imprécise voire confuse, en particulier dans les études n'ayant pas explicitement défini les critères échographiques les conduisant à qualifier certains cas d'échec. Les résultats extraits ont été ensuite confrontés à ceux colligés dans les méta-analyses du *NICE* et de Siribumrungwong *et al* (24,30).

Trois motifs ont conduit à considérer qu'il n'était pas valide d'exprimer et d'analyser ces résultats autrement que sous leur forme brute (tableau 12) :

- ces résultats sont associés à des limites majeures de validité interne et externe (*cf. supra*) ;
- le recul de mesure est hétérogène ;
- le mode d'expression des résultats est variable (*ratio* exprimé par patient ou par jambe selon l'étude).

En complément et uniquement afin d'illustrer un point de vue qui ignorerait les limites méthodologiques et médicales évoquées, ces taux de reperméabilisation ont été synthétisés au travers d'une méta-analyse exploratoire, conduite sur données résumées en utilisant un modèle aléatoire impliquant la méthode de *Mantel-Haenszel*¹²⁶ (*Review Manager v. 5.2.5, Cochrane Collaboration*¹²⁷).

Il a été choisi de comparer les risques relatifs de reperméabilisation selon 2 analyses complémentaires :

- la 1^{ère} analyse, pouvant être qualifiée de « *per protocole* », estime ces risques relatifs à partir des cas observés et des cas contrôlés, sans tenir compte des perdus de vue (risques absolus estimés comme étant le *ratio* du nombre d'échecs sur le nombre de sujets contrôlés) ;
- la 2^{nde} analyse vise à apprécier l'incertitude imputable aux données manquantes en les remplaçant selon l'hypothèse du biais maximum¹²⁸.

L'ultime observation de chaque étude a été utilisée dans les méta-analyses réalisées, la quasi-totalité des données valides disponibles ayant été obtenues durant la 1^{ère} année de suivi.

¹²⁶ Certains essais analysés n'ont inclus que des effectifs très restreints de sujets et n'ont colligé que peu voire pas d'événements. Dans ce contexte, les méthodes de méta-analyse sont soumises à certains biais spécifiques et la collaboration *Cochrane* incite alors à préférer la méthode de *Mantel Haenszel* aux méthodes par inverse de variance.

¹²⁷ <http://ims.cochrane.org/revman> ; mise à jour du logiciel utilisé réalisée le 31/05/2013.

¹²⁸ Donnée manquante considérée comme un échec pour la RF et comme un succès pour la chirurgie par crossectomie éveinage ; cette analyse diffère d'une analyse en intention de traiter qui ne peut pas être menée en présence d'un nombre élevé de données manquantes.

► Observations principales portant sur les résultats bruts (tableau 12)

L'analyse des résultats bruts montre qu'il existe peu d'observations valides au-delà d'un an : les comparaisons ponctuelles disponibles n'impliquent en effet que 15 à 30 sujets par technique à 2 et 3 ans. L'efficacité au-delà d'un an de la procédure RF est soumise à une incertitude majeure, cette conclusion restant ainsi inchangée depuis la précédente évaluation menée en 2008 par la HAS (1).

► Observations principales portant sur les résultats de méta-analyse (figures 10 et 11)

Les méta-analyses exploratoires réalisées montrent, que même en omettant toutes les considérations méthodologiques, techniques et médicales évoquées dans les parties précédentes, les résultats publiés n'autorisent aucune conclusion :

- les résultats non corrigés du biais ne sont associés à aucune différence significative ce qui, pour des essais de différence, ne vaut naturellement pas preuve d'absence de différence ;
- à l'inverse, les résultats corrigés du biais d'attrition révèlent l'importance de l'incertitude sous-tendue par ces essais, puisqu'ils conduisent à une différence significative favorable à la technique de crossectomie-éveinage.

► Résultats spécifiques de l'étude d'Hinchliffe *et al*

L'étude de Hinchliffe *et al* a inclus un effectif très limité de sujets présentant une récurrence bilatérale de varice de GVS (16 patients inclus au total ; 16 jambes traitées par RF vs 16 jambes traitées par crossectomie-éveinage) (51). Ce contexte médical spécifique vaut ainsi à cette étude d'être analysée de façon isolée (*cf.* p 87). Les sujets traités ont été suivis sur un an au plus, le contrôle échographique conduisant à constater respectivement 3 et 2 échecs après RF et crossectomie-éveinage (éveinage partiel). La portée de ces résultats peu nombreux et soumis à divers écueils méthodologiques demeure ainsi très limitée : il n'est pas possible d'énoncer à partir de ces observations préliminaires de conclusions spécifiques au contexte de traitement de récurrence de varice de GVS.

► Conclusions



Le niveau d'évidence scientifique des études comparatives publiées doit être considérée comme très faible. Les résultats disponibles sont insuffisamment nombreux (source d'imprécision) et soumis à des limites majeures de validité interne et d'applicabilité (source d'incertitude). Ils ne permettent aucune inférence définitive concernant l'efficacité sécurité de la RF, même en faisant abstraction de toutes les limites méthodologiques, statistiques, techniques et cliniques identifiées (résultats non significatifs des méta-analyses exploratoires réalisées). La prise en compte des données manquantes dans les méta-analyses exploratoires réalisées conduit à l'observation d'une différence significative favorable à la technique de référence, à savoir la chirurgie par crossectomie-éveinage. Compte tenu de tous ces éléments, il convient en outre de réfuter toute conclusion d'équivalence d'efficacité sécurité entre RF et crossectomie-éveinage.

Tableau 12 : évolution dans le temps du taux brut de reperméabilisation de varices de GVS traitées par procédure radiofréquence (RF) ou crossectomie éveinage (CE).

	DELAIS DE MESURE									
	Succès immédiat		1 semaine		1 an		2 ans		3 ans	
	RF	CE	RF	CE	RF	CE	RF	CE	RF	CE
Perälä <i>et al.</i> (22)	0/15	0/13	-	-	-	-	-	-	0/15	0/13
<i>données analysées</i>	15/15	13/13	-	-	-	-	-	-	15/15	13/13
<i>unité expérimentale</i>	<i>sujets</i>	<i>sujets</i>	-	-	-	-	-	-	<i>sujets</i>	<i>sujets</i>
Lurie <i>et al</i> (13)	2/44	0/36	-	-	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	7/36	3/29	na	na
<i>données analysées</i>	44/44	36/36	-	-	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	36/44	29/36	na	na
<i>unité expérimentale</i>	<i>jambes</i>	<i>jambes</i>	-	-	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	<i>jambes</i>	<i>jambes</i>	na	na
Stötter <i>et al</i> (50)	1/20	0/20	-	-	2/19	0/19	na	na	na	na
<i>données analysées</i>	20/20	20/20	-	-	19/20	19/20	na	na	na	na
<i>unité expérimentale</i>	<i>jambes</i>	<i>jambes</i>	-	-	<i>jambes</i>	<i>jambes</i>	na	na	na	na
Subramonia <i>et al</i> (21)	2/47	7/41	0/47	1/41	na	na	na	na	na	na
<i>données analysées</i>	47/47	41/41	47/47	41/41	na	na	na	na	na	na
<i>unité expérimentale</i>	<i>sujets</i>	<i>sujets</i>	<i>sujets</i>	<i>sujets</i>	na	na	na	na	na	na
Rasmussen <i>et al</i> (40)	0/146	4/142	-	-	6/124	4/108	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>
<i>données analysées</i>	146/148	142/142	-	-	124/148	108/142	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>
<i>unité expérimentale</i>	<i>jambes</i>	<i>jambes</i>	-	-	<i>jambes</i>	<i>jambes</i>	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>	<i>exclus</i>
Elkaffas <i>et al</i> (43)	6/90	0/90	-	-	-	-	-	-	na	na
<i>données analysées</i>	90/90	90/90	-	-	-	-	-	-	na	na
<i>unité expérimentale</i>	<i>sujets</i>	<i>sujets</i>	-	-	-	-	-	-	na	na

« - » : données non colligées par l'étude (le suivi maximal excède le délai de point de contrôle considéré, mais l'étude en cause n'a pas colligé de résultats pour cette durée de suivi) / « na » : non applicable (pas de suivi réalisé à ce délai par l'étude impliquée) / « exclus » : données exclues en raison d'un risque excessif de biais d'attrition

Les lignes « données analysées » présentent le ratio du nombre de cas contrôlé sur le nombre de cas traités initialement.

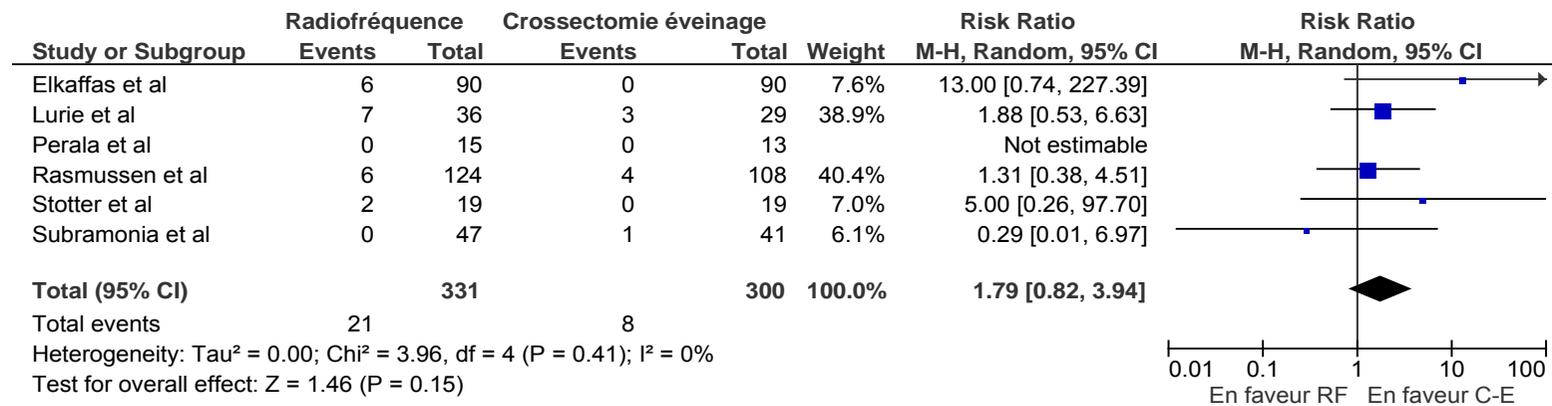


Figure 10 : méta-analyse des taux de reperméabilisation mesuré par échographie après radiofréquence (« RF ») ou crossectomie-éveinage (« C-E ») ; **données brutes non corrigées du biais d'attrition** ; présentation des risques relatifs (« Risk ratio ») ; analyse *per protocole*, modèle aléatoire, méthode de *Mantel-Haenszel (Revman 5.2)*.

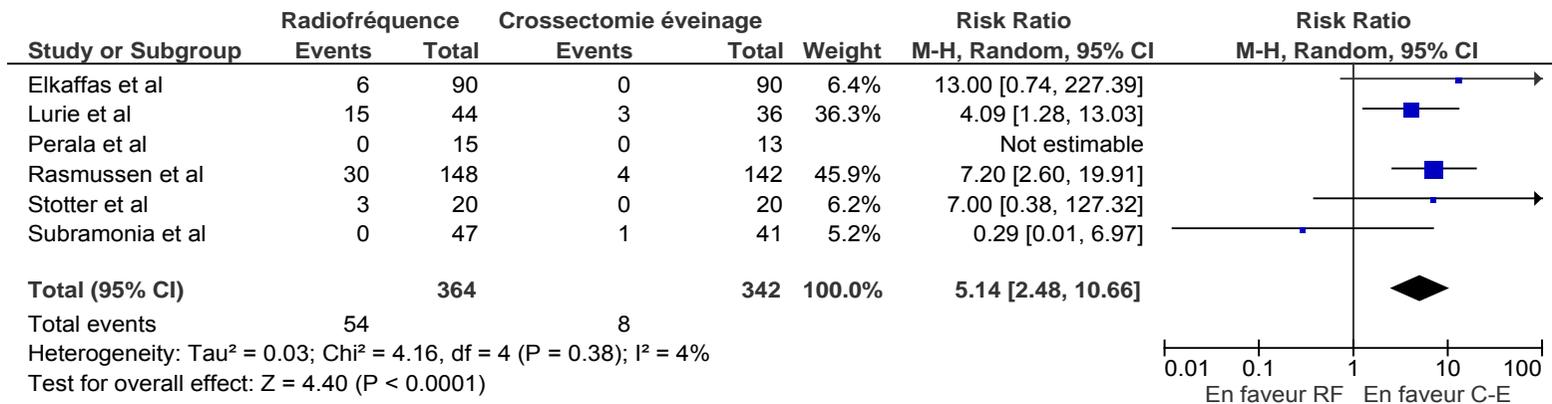


Figure 11 : méta-analyse des taux de reperméabilisation mesuré par échographie après radiofréquence (« RF ») ou crossectomie-éveinage (« C-E ») ; **données corrigées du biais** selon l'hypothèse du biais maximum ; présentation des risques relatifs (« Risk ratio ») ; modèle aléatoire, méthode de *Mantel-Haenszel (Revman 5.2)*.

4.3 Séries de cas

Seule la série de cas de Proebstle *et al* collige un suivi de sujets traités par procédure RF au-delà d'un an et avec moins de 20 % de perdus de vue (pour rappel, les critères de sélection sont définis p22) (54).

4.3.1 Schéma d'étude

L'étude de Proebstle *et al* a été conduite de façon prospective au sein de 8 centres de chirurgie vasculaire implantés en Allemagne et en France. Cette étude a été financée par la société VNUS® qui a également géré la collecte et la surveillance des données. Les 8 centres ont été sélectionnés par cet industriel en raison de leur expertise toute particulière avec la technique d'occlusion par RF (55).

► Objectif et critères de sélection

Dans sa publication originale, cette étude précisait avoir pour objectif d'évaluer « *la faisabilité, la sécurité et l'efficacité à court terme de la procédure RF* » (55). Les sujets inclus répondaient aux critères suivants :

- ▶ sujets de 18-80 ans, sans limite de classe CEAP ;
- ▶ reflux de GVS identifié par échographique (> 500 ms, sans toutefois standardiser la position du patient, donc la méthode de mesure) ;
- ▶ « condition physique générale autorisant l'ambulation fréquente après procédure ».

Les critères de non inclusion étaient : grossesse, allaitement, thrombose veineuse superficielle antérieure ou objectivée à l'inclusion.

Le critère principal d'évaluation était physiopathologique (surveillance échographique de l'absence de récurrence de reflux et du maintien de l'occlusion¹²⁹).

► Caractéristiques des sujets inclus

Cette série de cas a inclus 225 patients (295 jambes traitées), présentant pour la majorité d'entre eux une forme peu évoluée d'atteinte variqueuse de GVS :

- ▶ âge moyen : 47,1 ans (valeurs extrêmes : 18-74 ans) ;
- ▶ femmes : 74,5 % ;
- ▶ traitement bilatéral : 30,8 % ;
- ▶ classes CEAP ≤ C3 : 85,5 % / C4 : 14,6 % ;
- ▶ diamètre de GVS avant traitement : en moyenne, 5,8 mm ; diamètre ≤ 4 mm : environ ¼ des sujets (pour rappel, une lésion est dite variqueuse au-delà de 4 mm de diamètre, cf. p5) ; diamètre ≤ 7 mm : environ ¾ des sujets inclus.

► Conditions de réalisation

Ces traitements ont tous impliqué la sonde *ClosureFAST*® et un volume variable d'anesthésie tumescence (331 ± 107 mL). Une majorité des traitements RF ont été accompagnés d'une autre procédure thérapeutique consistant en des phlébectomies (57,4 % des traitements) ou des injections de mousse sclérosante (12,1 % des traitements).

¹²⁹ Occlusion définie dans cette étude comme une absence de flux dans la GVS, 3 cm au-delà de la jonction saphéno-fémorale.

4.3.2 Principaux résultats

► Données brutes

Les résultats de suivi à 5 ans des sujets inclus ont été présentés à un congrès en 2012¹³⁰. Ces résultats sont associés à un taux de données manquantes excédant le seuil de sélection fixé *a priori* (21 %, le seuil de sélection étant fixé à 20 %, *cf.* p 22). Par soucis d'exhaustivité, il a été toutefois décidé de rapporter ces résultats dans ce rapport :

- taux d'occlusion à 5 ans : 91,8 % (IC 95 % : 87,6-94,5) ;
- évolution du score VCSS : $1,3 \pm 1,7$ (vs $3,9 \pm 2,1$ à l'inclusion) ;
- évolution du score CEAP :
 - C0-C2 : 86,5 % à 5 ans (vs 52 % à l'inclusion)
 - C3-C5 : 14 % à 5 ans (vs 48 % à l'inclusion)

► Limites

Ces observations sont liées à de multiples limites :

- risque principal de biais de confusion lié à l'absence de groupe contrôle ;
- risque de biais de sélection dû à un recrutement non consécutif de cas en fonction de critères peu discriminants ;
- risque de biais d'évaluation, le jugement étant porté en ouvert par l'opérateur même de l'intervention ;
- risque majeur de biais d'attrition rendant les résultats présentés très incertains : l'application de l'hypothèse du biais maximum conduit à estimer le taux d'occlusion à 71 % et non 91 % ;
- applicabilité des résultats remise en cause par l'implication exclusive de centres experts et par l'inclusion d'une majorité de sujets présentant une forme peu évoluée de varice de GVS (environ ¼ des sujets présente un diamètre physiologique de GVS).

4.3.3 Conclusions



Les résultats intermédiaires de cette série de cas avaient été examinés par la HAS¹³¹ en 2011 à la demande de la Société de chirurgie vasculaire de langue française. Ils avaient été à cette occasion jugés invalides compte tenu des nombreuses limites rappelées ci-dessus. Les limites en cause proviennent de la conception même d'étude et s'appliquent encore davantage aux résultats à plus long terme qui sont associés à un taux de données manquantes supérieur.

¹³⁰ <http://investor.covidien.com/phoenix.zhtml?c=207592&p=irol-newsArticle&ID=1768858&highlight=> ; consultation le 08/11/2013.

¹³¹ Courrier du 11/01/2011 adressé par le président de la CNEDIMTS.

4.4 Point de vue des parties prenantes

4.4.1 Organismes professionnels consultés

Comme le prévoit la méthode d'évaluation (cf. p21-26), les organismes professionnels impliqués en France par la pratique d'occlusion de GVS par RF ont été sollicités en tant que parties prenantes. Cette consultation a été conduite en octobre 2013 au moyen d'un questionnaire ouvert et standardisé (annexe 3). Les réponses apportées par ces organismes professionnels sont reproduites en annexe 4. De manière synthétique, cette consultation invitait successivement chaque organisme professionnel à :

1. compléter le contexte de ce rapport de toute donnée de pratique jugée utile ;
2. préciser l'appréciation professionnelle faite à l'encontre de la diversification technologique RF survenue depuis 2008 ;
3. mentionner toute étude omise qui serait conforme aux critères de sélection bibliographique énoncés dans ce rapport ;
4. commenter librement l'analyse médicale et méthodologique conduite dans ce rapport ;
5. faire état de tout registre de sécurité concernant la procédure RF.

► Société de chirurgie vasculaire de langue française (SCV), société française de médecine vasculaire (SFMV) et société française de phlébologie (SFP)

La SCV, la SFMV et la SFP ont souhaité apporter une réponse commune à leur consultation (annexe 4). Soucieux de ne pas modifier le sens de cette réponse, cette partie se limite à synthétiser les principales conclusions colligées portant sur la procédure RF :

- le pourcentage pris par chaque dispositif RF est méconnu, même si l'un des dispositifs est pressenti comme prédominant (*ClosureFast*[®] de la société *Covidien*[®]) ; environ 150 centres, essentiellement privés, pratiqueraient la technique RF en 2013 ; SCV, SFMV et SFP déclarent par ailleurs s'être engagés dans la rédaction de recommandations concernant l'environnement et les conditions de réalisation des traitements endoveineux (sans précision de calendrier) ;
- ces organismes considèrent qu'il n'existe « *pas de différence fondamentale entre les sondes de radiofréquence disponibles* », évoquant à ce titre l'existence d'études fondamentales impliquant l'occlusion par laser ; au sujet de la formation des professionnels en activité, ces organismes ont mentionné la mise en place depuis janvier 2012 pour les médecins vasculaires d'une « *attestation universitaire de traitements thermiques endoveineux* » (niveau I : 3 demi-journées, théorie et manipulation sur modèles physiques, 76 médecins formés ; niveau II : stage pratique impliquant l'assistance et la participation à au moins 10 procédures, 28 médecins formés) ; la formation des chirurgiens vasculaires est présentée comme relevant d'un « *compagnonnage direct* » ; la tenue, en outre, de séminaires de formation organisés par les industriels est mentionné ;
- ces organismes n'ont pas fait état de publication manquante répondant aux critères de sélection énoncés dans la partie méthode de ce rapport ;
- ces organismes professionnels qualifient l'analyse méthodologique conduite par la HAS « *d'indiscutable* » ; si les limites de validité interne et externe présentées ne sont pas contre-argumentées, il est toutefois souligné que les limites identifiées ne sont pas propres au traitement RF mais concernent tout autant la technique de référence (crossectomie-stripping) ; ces organismes soulignent les conclusions favorables des évaluations technologiques et recommandations pour la pratique clinique analysées par la HAS sans apporter d'éclairage nouveau à l'analyse effectuée (cf. p38-63) ;
- ces organismes professionnels considèrent qu'un « *registre* » est nécessaire « *dans le strict périmètre d'analyse de la qualité de l'acte et du suivi de sa sécurité* », l'exhaustivité de ce registre étant conditionnée selon ces organismes à l'inscription préalable de l'acte ;
- en conclusion, SCV, SFMV et SFP se déclarent favorables à la diffusion et prise en charge par la collectivité de la procédure RF sur la base de convictions issues de leur pratique clinique avec un recul d'une dizaine d'années ; ils jugent sur la base de leur pratique que la sécurité de la procédure RF est supérieure à celle de la chirurgie de référence et son efficacité équivalente ;

selon ces organismes, l'absence de prise en charge par l'Assurance maladie de l'acte d'occlusion par RF conduirait à une « *utilisation accrue d'actes par assimilation, sans possibilité d'organiser un suivi de la qualité des procédures et de leur sécurité* » et les patients présentant une contre-indication à la chirurgie d'exérèse seraient alors « *pénalisés* ».

► **Société française d'angéiologie (SFA)**

La réponse de la SFA est reproduite en annexe 4 de ce rapport. Les principales conclusions de la SFA sont les suivantes :

- la SFA considère que la rapidité de reprise du travail et/ou d'une activité physique normale constituent un critère de choix ; elle propose ainsi de mettre en place 3 types d'étude : l'une « *prospective sur la reprise du travail et/ou de l'activité normale post traitement des varices par radiofréquence...* », l'autre sous forme de « *registre post-inscription sur l'utilisation de la RF en France* » et la dernière sous forme « *d'une étude prospective sur la RF dans les varices compliquées... avec alors le contrôle du suivi par les différents scores (score de sévérité clinique en particulier) qui sont d'autant plus sensibles à toute variation dans les formes avancées de la [classification] CEAP* » ; la SFA souligne toutefois que les particularités des traitements RF et de chirurgie d'exérèse « *produisent des sous-groupes multiples incompatibles avec une randomisation stricte* » ; en outre, un « *registre des accidents thrombotiques au décours de la chirurgie des varices* » ferait l'objet de réflexions en cours ;
- la formation professionnelle est présentée comme conduite en dehors de tout support financier industriel et au moyen de conférences et vidéo-conférences, d'ateliers de pratiques tenus sous l'égide des organismes professionnels ou encore d'enseignement intégré à des diplômes universitaires (DU) ;
- la SFA considère que les 3 dispositifs distribués en France (« *ClosureFast[®], Celon[®] et FCare[®]* ») « *agissent de façon variable* », jugeant nécessaire que chacun soit évalué de façon séparée ; la SFA a souhaité insister sur l'existence d'un thermostat associé à la sonde *ClosureFast[®]*, cet élément permettant d'adapter la puissance endoluminale appliquée à 60 ± 12 joules/cm ; cet élément constituerait un élément important de sécurité de procédure ;
- la SFA n'a référencé aucune étude clinique manquante répondant aux critères de sélection énoncés dans la méthode d'évaluation de ce rapport ;
- la SFA, évoquant les conclusions de non-infériorité identifiées dans les rapports étrangers et méta-analyses, énonce pour finir qu'il « *est acquis que le traitement des varices par radiofréquence est moins douloureux que la chirurgie classique, avec une reprise d'activité physique et du travail, sans surcoût pour la société* » ; cet organisme conclut alors que « *ces deux méthodes doivent coexister car elles ont une réelle efficacité différente qui est difficile à comparer en raison de la multiplicité des sous-groupes* ».

4.4.2 Autres parties prenantes

► **Industriels**

La société *Covidien[®]* a répondu directement à la sollicitation de la HAS (dispositif *ClosureFAST[®]*). La branche française de la société *Olympus[®]* déclare ne pas commercialiser en France le dispositif RF *Olympus[®]* (cf. p12-14), invitant la HAS à se rapprocher d'un distributeur français en charge de cette commercialisation (*Maquet CardioVascular[®]*, Orléans). Celui-ci a été alors contacté par la HAS.

La société *F Care[®]* n'a pas répondu à la sollicitation de la HAS.

Société Covidien[®] (procédure VENEFIT[®], dispositif ClosureFAST[®])

Cet industriel a transmis le protocole technique de la procédure *Venefit[®]*, celui-ci étant retranscrit en annexe 5. Ce protocole complète ainsi les données présentées dans le contexte de ce rapport

en mentionnant l'existence de plusieurs types de cathéter *ClosureFast*[®], les différences tenant à la longueur de l'élément chauffant (7 vs 3 cm) ou à la longueur même du cathéter (60 vs 100 cm). Ce protocole détaille chaque étape de réalisation de la procédure RF complétant ainsi les données de contexte de 4 considérations clés : il est rappelé qu'il « *n'existe pas de données relatives à l'utilisation du cathéter pour des patients ayant des pathologies artérielles périphériques* » ; il est souligné la nécessité de « *préparer la jambe de façon stérile* » ; il est recommandé d'administrer un volume total de « *liquide tumescent* » de 10 mL/cm de veine à traiter ; il est mis en exergue qu'il « *n'existe pas de protocole de retraitement pour la procédure Venefit*[®]. *Le cathéter ne doit pas de nouveau progresser à travers un segment traité* ».

La société *Covidien*[®] décrit l'évolution des volumes de dispositifs vendus sur les 4 dernières années en France et dans 3 pays européens¹³². Ainsi, en 2013, près de 6 000 cathéters *ClosureFast*[®] ont été vendus en France contre 16 000 en moyenne en Allemagne, Royaume-Uni et Pays-Bas. Ces procédures seraient conduites en France dans 120 centres, privés et impliqueraient un chirurgien vasculaire dans 70 % des cas.

Cet industriel a complété ces informations par un recensement des éléments de matériovigilance dont il a connaissance, rapportant ainsi un ratio d'incident de 0,034 % en France. Il est précisé que 99 % des incidents concernaient un problème de connexion entre le cathéter et le générateur (annexe 5).

Dispositif Olympus[®]

Le distributeur français mandaté par *Olympus France* précise que le système *RFITT Celon Olympus*[®] (énergie transmise en mode continu par une sonde bipolaire) est « *la technique la plus proche et la plus fidèle* » de la technique *ClosurePlus*[®] évaluée en 2008 par la HAS (ce dispositif n'étant, pour rappel, plus distribué en France, cf. p12). Le dispositif RFITT est présenté comme ayant « *bénéficié d'avancées technologiques qui ont permis d'améliorer le système pour une application thermique plus simple et plus rapide* », ces avancées n'étant toutefois pas détaillées. Il est également mentionné que le protocole technique a évolué pour s'approcher de la préconisation « *d'énergie seuil à délivrer de 60 Joules/cm* ». La puissance indiquée dans la notice d'utilisation jointe est ainsi de 18 W, le retrait continu devant s'effectuer à la vitesse variable de 3,5-6 s/cm. Cette notice précise également les indications de traitement en incluant les varices de grande veine saphène, de petite veine saphène et de saphène accessoire. Préconisation spécifique à ce dispositif, il est indiqué que « *Pour les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40, la pertinence d'un traitement des varices dont le diamètre dépasse les 25 mm est laissée à l'appréciation du praticien* ». Enfin, « *pour optimiser le taux d'occlusion des veines, il est recommandé de coaguler 2 ou 3 fois les 10 premiers cm en-dessous de la crosse de la saphène interne* ».

Ce distributeur précise enfin que 75, 310 puis 256 sondes ont été vendues en France sur les années 2011, 2012 puis 2013 (janvier à octobre).

► Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS)

Les précisions apportées par la CNAMTS en réponse à sa sollicitation sont retranscrites en annexe 5 de ce rapport.

La CNAMTS complète les données de pratique présentées dans le contexte de ce rapport en décrivant l'évolution du volume d'actes d'exérèse et d'occlusion codés entre 2010 et 2012. La CNAMTS collige ainsi une activité de chirurgie de référence (*i.e.*, crossectomie-stripping) supérieure de près de 20 % à celle recensée par le PMSI sous la forme de séjours (cf. p15-17, 90 894 actes CCAM

¹³² Le choix de ces pays n'est pas argumenté, annexe 5.

recensés en 2012 vs 76 991 séjours associés aux actes classant EJGA002 & EJFA007 sur le site de l'ATIH). Cette différence s'explique vraisemblablement par la mise en œuvre fréquente de traitements bilatéraux.

Interrogée spécifiquement sur la durée d'arrêt de travail de 7 jours qu'elle a associée à la technique RF dans son rapport « *Propositions de l'Assurance maladie sur les charges et produits pour l'année 2013* » (4), la CNAMTS précise s'être appuyée sur des données déclaratives. La seule publication ainsi mentionnée est une revue narrative d'un expert qui associe une durée d'arrêt de travail de 1 j à la RF et de 6 jours à la chirurgie d'exérèse (56). Cet expert n'associe toutefois explicitement aucune publication aux délais qu'il considère et la durée d'arrêt de travail qu'il associe à la chirurgie d'exérèse se révèle très différente de celle objectivement mesurée en pratique. Les projections économiques réalisées dans le rapport « *Propositions de l'Assurance Maladie sur les charges et produits pour l'année 2013* », reposant pour partie sur ces données, doivent être ainsi considérées comme exploratoires et incertaines, faute d'estimation valide et publiée des durées d'arrêt de travail associées en pratique à la procédure RF.

► Services du ministère de la santé (DGOS, DGS, DSS)

Les services du ministère n'ont pas adressé de commentaires au rapport HAS durant cette phase de consultation.

4.4.3 Courrier spontanément adressé à la HAS

Le Syndicat national des chirurgiens vasculaires, non sollicité par la HAS, a souhaité lui adresser directement un courrier retranscrit en annexe 6. Invoquant sa légitimité à représenter l'exercice professionnel des chirurgiens vasculaires, ce syndicat a manifesté son souhait de participer à tout registre éventuellement requis par la HAS à l'issu de ce rapport, craignant que le registre proposé par les organismes professionnels directement sollicités « *se révèle insuffisant à apporter à la HAS l'éclairage lui permettant de rendre ses conclusions* ». Ce syndicat a alors conclu son courrier en insistant sur l'importance qu'il accorde aux conditions de réalisation de l'acte d'occlusion par RF, soulignant que cet acte doit être pratiqué par des chirurgiens vasculaires engagés dans la procédure d'accréditation et jugeant que la sécurité de la pratique RF dépendait de sa réalisation au bloc opératoire d'un établissement de santé.

5. Synthèse et conclusions d'évaluation

► Contexte et enjeux d'actualisation

Les traitements des varices du membre inférieur ont été évalués à 3 reprises par l'ANAES et par la HAS. Depuis ainsi 15 ans et en accord avec les professionnels consultés, la chirurgie d'exérèse et la sclérothérapie ont été établies au rang de traitement de référence. Chaque avis rendu par la HAS a souligné la nécessité, pour les thérapeutiques en développement, d'être validées par des essais suivant les sujets inclus sur 5 ans. La HAS a en outre rappelé dans ses évaluations antérieures que l'intervention de référence par crossectomie-éveinage faisait l'objet d'études suivant sur 3 à 34 ans les sujets traités et colligeant des données d'efficacité liées à moins de 20 % de perdus de vue.

L'occlusion de varice de grande veine saphène par radiofréquence (RF) est l'une des alternatives thérapeutiques actuellement proposées. Son développement, initié depuis 15 ans, ne doit pas combler un « vide sanitaire » mais doit s'insérer dans une stratégie thérapeutique établie. La RF doit par conséquent être évaluée par comparaison aux standards chirurgicaux validés.

La HAS conduit dans ce rapport sa 3^{ème} évaluation de la procédure RF. Considérant son caractère standardisé en 2008 (dispositif unique, procédure *Closure*[®]), jugeant les résultats préliminaires favorables bien qu'insuffisants et considérant la nécessité d'encadrer cette pratique, la HAS s'est déclarée, dans son dernier avis, favorable à « une inscription provisoire et conditionnée au recueil de données complémentaires ». L'unique dispositif RF distribué en France (sonde *ClosurePlus*[®]) avait fait en effet l'objet d'une évolution technologique significative peu avant cet avis. La HAS avait alors estimé, en accord avec les professionnels consultés, que l'évaluation définitive de la nouvelle sonde RF (sonde *ClosureFast*[®]) nécessitait la conduite d'études cliniques spécifiques.

Aucun protocole valide¹³³ d'étude n'a cependant été soumis à la HAS en réponse à son avis de 2008. En cette absence, l'UNCAM n'a pas inscrit la procédure RF à la liste des actes et prestations remboursables. Dans ce contexte, la HAS s'est autosaisie fin février 2013 pour actualiser son dernier avis avec pour triple objectif de :

- établir, comme l'évoquent les professionnels concernés, si de nouvelles publications permettent de lever l'incertitude objectivée par la HAS en 2008 et ayant motivé sa demande de données complémentaires ;
- apprécier l'impact potentiel de la diversification technologique RF survenue depuis 2008, la société française de médecine vasculaire¹³⁴ ayant alerté la HAS sur le fait que « l'avis HAS de 2008 port[e] sur une technique de radio-fréquence qui n'est plus utilisée » jugeant alors que « l'évaluation que la HAS a effectué en avril 2008 n'est plus d'actualité » ;
- analyser les avis rendus par les agences étrangères d'évaluation, ces avis étant décrits par les professionnels concernés comme divergeant du dernier avis rendu par la HAS.

► Protocole d'évaluation HAS

Cette actualisation s'est appuyée sur une sélection bibliographique étendue par rapport à celle conduite par les agences étrangères d'évaluation. Ainsi, les revues systématiques (n=5), les méta-analyses (n=5), les évaluations technologiques d'agences étrangères (HTA, n=10), les recommandations pour la pratique clinique (RPC, n=5), les études comparatives directes (n=8) et les séries de cas suivant au-delà d'un an et avec moins de 20 % de perdus de vue les sujets inclus (n=1) ont été successivement analysés dans ce rapport. Afin de conformer sa démarche aux standards internationaux, la HAS a conduit une revue systématique et une méta-analyse des

¹³³ Cf. p9.

¹³⁴ Courrier du 17 mars 2013 adressé à la HAS par le président de la Société française de médecine vasculaire, la sonde *ClosurePlus*[®] étant le dispositif RF évoqué par ce courrier.

études comparatives publiées en respectant les recommandations *PRISMA* et celles issues de la collaboration *Cochrane*.

Complémentairement, les organismes professionnels concernés ont été rencontrés en mars 2013 et ont été consultés en octobre 2013 en tant que parties prenantes du sujet évalué.

► **1^{er} objectif d'actualisation : établir si de nouvelles publications lèvent l'incertitude objectivée par la HAS en 2008**

L'analyse effectuée des 8 essais de différence comparant la procédure RF à la chirurgie par crossectomie-éveinage a lié les résultats colligés à des limites majeures de validité interne et d'applicabilité. Tous ces essais sont en effet associés à un risque élevé de biais, sont le plus souvent conduits sans critère principal explicite et font état de comparaisons statistiques multiples. Le défaut de planification de ces essais les expose à un manque majeur de puissance pour mettre en évidence une différence au long cours de 5-10 % de taux d'occlusion avec la chirurgie d'exérèse, ce en raison d'une inclusion d'un effectif trop restreint de sujets¹³⁵. Ce défaut de puissance est par ailleurs amplifié par une attrition excessive de sujets dans nombre des séries publiées¹³⁶. Médicalement, les sujets inclus ne sont en outre décrits comme symptomatiques que par la moitié de ces essais et présentent des lésions variqueuses pour l'essentiel peu évoluées et traitées selon des procédures RF différentes de celles en vigueur en France¹³⁷. Le seul critère constamment colligé à des délais de suivi insuffisant mais inconstamment ou variablement défini concerne le taux d'occlusion du segment variqueux traité. Comme le soulignait l'évaluation conduite en 2008 par la HAS, ce critère physiopathologique a pour limite principale de ne pas permettre d'apprécier directement l'utilité médicale de la procédure RF.

Cette appréciation de la validité des faits publiés n'est pas spécifique à la HAS mais est retrouvée dans les revues systématiques, méta-analyses ou encore rapports étrangers d'évaluation. Ces analyses extérieures, au premier rang desquelles figure celle du *NICE*¹³⁸, ont ainsi lié ces données à un risque élevé de biais ou encore à un niveau faible à très faible d'évidence. **Une telle qualification réfute alors la possibilité d'émettre à partir de ces essais de quelconques inférences valides pour la pratique RF.**

Quelle que soit l'importance accordée à ces limites tout autant médicales que méthodologiques, les comparaisons statistiques effectuées dans les évaluations analysées se révèlent le plus souvent non concluantes. Les défauts de planification signalés¹³⁹ ci-dessus des essais de différence analysés concourent à cette absence de différence statistique.

Ainsi, les méta-analyses réalisées par le *NICE* mais aussi par la HAS (à titre exploratoire uniquement du fait des limites mentionnées ci-dessus) ne permettent pas de conclure au sujet des comparaisons des taux de reperméabilisation des segments traités (HAS, *NICE*), de la satisfaction cosmétique postopératoire des patients (*NICE*), des délais de reprise d'activités physique et professionnelle (*NICE*) ou encore des survenues de thromboses veineuses profondes ou pigmentations cutanées postopératoires (*NICE*). Selon les analyses du *NICE*, les thrombophlébites superficielles seraient significativement plus fréquentes après RF, les paresthésies en phase initiale et la douleur

¹³⁵ 354 procédures RF recensées dans les 8 études.

¹³⁶ Résultats exclus de l'analyse HAS si les perdus de vue > 20 %.

¹³⁷ 7 des 8 essais comparatifs analysés impliquent un dispositif RF qui n'est plus distribué en France (sonde *Closure-Plus*[®]) ; seul l'un des 3 dispositifs distribués actuellement en France (*ClosureFast*[®]) fait l'objet de résultats avec moins de 20 % d'attrition dans une unique étude avec un suivi limité à 1 an (148 procédures RF ainsi recensées) ; dans près de la moitié des essais publiés, la procédure RF a été réalisée sous anesthésie générale, alors qu'elle serait réalisée en ambulatoire sous anesthésie tumescence en France.

¹³⁸ *National institute for health and care excellence*, UK.

¹³⁹ Effectifs insuffisants, attrition excessive, évaluation en ouvert.

postopératoire moins fréquente après RF. Cependant, l'hétérogénéité des risques bruts ou la portée médicale incertaine de l'amplitude des différences objectivées imposent, en plus de toutes les limites déjà mentionnées, la plus grande prudence d'interprétation. L'agence d'évaluation belge (KCE) juge d'ailleurs que les limites¹⁴⁰ des études *princeps* s'opposent *de facto* à toute démarche de méta-analyse sur ce sujet.

L'ensemble de ces éléments ne permet pas ainsi d'admettre l'équivalence des traitements RF et chirurgie d'exérèse à partir d'essais de différence non concluants, peu puissants et biaisés : l'absence de preuve statistique de différence ne vaut en effet pas preuve de l'absence de différence.

Ces limites de validités interne et externe des faits publiés n'apparaissent pas contestées par les organismes professionnels consultés. Ceux-ci jugent toutefois que ces limites ne sont pas spécifiques à la RF mais concernent également le traitement de référence par crossectomie-éveinage. En outre, ils soulignent que l'avis favorable qu'ils portent à l'efficacité et sécurité de la procédure RF repose sur des convictions issues de leurs pratiques professionnelles.

► **2^{ème} objectif d'actualisation : apprécier l'impact de la diversification technologique survenue depuis le dernier avis HAS de 2008**

Les méta-analyses présentées dans ce rapport doivent faire l'hypothèse que la « procédure RF » constitue, dans les essais publiés, une entité technologique homogène. Cette hypothèse, contrainte par le manque d'études, conduit cependant à ignorer le changement de sonde intervenu en 2008 pour le dispositif le plus ancien (système *Closure*[®]) et masque le fait que les 2 nouveaux dispositifs mis sur le marché (*Celon*[®] et *FCare*[®]) n'ont fait l'objet d'aucune comparaison publiée à la chirurgie d'exérèse. Au final, un seul des 8 essais comparatifs analysés implique un dispositif RF actuellement distribué en France (sonde *ClosureFast*[®]) et ne collige des résultats valides qu'à un délai insuffisant de suivi.

Pour 2 raisons notamment, l'hypothèse d'homogénéité technologique paraît incertaine. L'industriel du système *Closure*[®] justifie tout d'abord son évolution de sonde par une volonté d'amélioration du traitement RF. Les organismes professionnels, interrogés sur la considération à porter à cette diversification technologique, portent, quant à eux, des jugements divergents sur cette question. Au final, le choix d'un dispositif RF relève en pratique de préférences de l'opérateur et non de faits validés (cf. avis d'experts exprimés en congrès, p13).

► **3^{ème} objectif d'actualisation : analyser les avis rendus par les agences étrangères d'évaluation**

Les limites et les manques rappelés ci-dessus contraignent les agences d'évaluation à rendre un avis sur la procédure RF en situation d'incertitude importante. Dans ce contexte, les avis publiés à l'étranger se révèlent favorables à la RF. Certaines agences concluent en outre plus ou moins explicitement à l'équivalence d'efficacité sécurité entre RF et chirurgie d'exérèse, bien qu'une telle formulation aille, pour des essais de différence non concluants, à l'encontre des principes statistiques établis.

Limitée à cette simple forme, cette seule description préliminaire de convergence d'avis favorables serait cependant réductrice et masquerait des avis en réalité partiellement superposables et d'appropriation complexe. Plusieurs avis, comme ceux du *NICE* ou encore du *KCE*, reposent ainsi sur le triptyque suivant :

¹⁴⁰ Hétérogénéité excessive des traitements et des groupes de patients constitués.

- les données disponibles sont jugées biaisées, de faible niveau d'évidence et sans différence significative ;
- l'avis rendu est favorable à la RF mais dans des périmètres médicaux variables ;
- la nécessité d'obtention de données complémentaires est alors soulignée dans le but notamment de préciser l'efficacité et sécurité à long terme de la procédure RF (*KCE*) ou pour le *NICE*, afin de mieux identifier les sujets devant bénéficier d'un traitement précoce voire déterminer le traitement optimal selon le stade d'évolution de la maladie variqueuse (demande s'accordant difficilement avec une hiérarchie générale des traitements établie au préalable dans ce rapport du *NICE*).

Cette incertitude semble admise par les organismes professionnels consultés par la HAS : ceux-ci proposent en effet à la HAS la tenue de divers registres visant à pallier les manques et inconnus concernant la RF.

Cette incertitude ne doit en outre pas être perçue comme hypothétique, son impact potentiel pouvant être pour partie illustré. C'est dans cette optique que la méta-analyse exploratoire conduite par la HAS a ainsi comme originalité d'apprécier la robustesse de l'observation faite d'absence de différence significative de taux d'occlusion entre RF et chirurgie d'exérèse. La prise en compte des perdus de vue par l'hypothèse du biais maximum y révèle ainsi la fragilité de cette observation en montrant, après correction, l'existence d'une potentielle différence fortement significative et en faveur de la chirurgie d'exérèse. Si cette observation corrigée du biais n'autorise aucune conclusion favorable au traitement de référence, elle renforce par contre la nécessité de prendre en compte l'importance de l'incertitude actuelle concernant l'efficacité du traitement par RF.

► Conclusions d'évaluation

Les nombreuses incertitudes objectivées initialement en 2004 puis confirmées en 2008 ne peuvent pas être levées à partir de cette 3^{ème} évaluation. Très peu de nouvelles données originales répondant à des minimums méthodologiques ont été publiées depuis le précédent avis de la HAS. Le faible niveau de preuve apporté par l'ensemble des faits publiés ne permet pas d'estimer de façon fiable l'efficacité-sécurité de la procédure d'occlusion par RF. Les agences étrangères d'évaluation ont également reconnu cette faiblesse des données factuelles et ont souligné la nécessité d'obtenir des données complémentaires sur de nombreux aspects. Les professionnels de santé eux-mêmes proposent la création de différents registres de suivi de patients. Cette exigence soulignée à 3 reprises et depuis 15 ans par l'ANAES et la HAS n'a pourtant jamais été suivie. La place et l'impact potentiel de la pratique RF sur les pratiques de traitement des varices saphènes et sur les suites postopératoires ne sont en outre définis explicitement ni par les évaluations conduites à l'étranger, ni par les professionnels français. Enfin, la diversification technologique survenue depuis 2008 augmente pour partie cette incertitude et suscite des opinions divergentes des professionnels.

Ces multiples incertitudes ne permettent pas d'énoncer de conclusions sur l'efficacité et la sécurité de cette procédure. Les agences étrangères d'évaluation ont également reconnu cette faiblesse des données tout en se prononçant favorablement sur cette technique. Elles ont souligné la nécessité d'obtenir des données complémentaires notamment d'efficacité et de sécurité.

Les organismes professionnels, interrogés dans le cadre de ce travail, sur la base de la pratique professionnelle de leurs membres, sont convaincus de l'intérêt de cette technique, et affirment qu'ils continueront à la pratiquer en France. Certains ont néanmoins insisté sur la nécessité d'un suivi de la qualité et la sécurité des procédures. Ils estiment enfin que l'absence de prise en charge par l'assurance maladie empêche toute possibilité de suivi, d'encadrement et d'identification de mauvaises pratiques.

Sur la base du « pari » pris par les agences étrangères et prenant acte des éléments suivants :

- l'échec de la demande de la HAS de 2008, et des demandes antérieures de l'ANAES, d'obtenir des données de qualité montrant l'efficacité et la sécurité de cette technique ;
- l'impossibilité actuelle de garantir le respect des conditions de réalisation telles qu'elles avaient été définies dans le rapport de 2008 et rappelées dans le présent rapport, alors que la technique se diffuse ;

la HAS considère qu'il convient de privilégier la traçabilité et l'encadrement de cette technique et de garantir un niveau de qualité ainsi qu'une information claire et loyale des patients sur les incertitudes relevées.

A cet effet, la prise en charge par l'Assurance maladie de l'acte d'occlusion de grande veine saphène par radiofréquence semble opportune, cet acte devant être réalisé en secteur opératoire selon les termes de l'arrêté du 7 janvier 1993.

Dans la situation d'incertitude actuelle, la HAS recommande que cette décision soit expressément accompagnée d'un suivi par une analyse précise de la consommation des soins des patients dans les années qui suivent leur traitement par radiofréquence et notamment le recours à des traitements ultérieurs de la maladie variqueuse, quels qu'ils soient, et souhaite en être informée.

Annexes

INTITULE	page
Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire.	98
Annexe 2. Classification CEAP	100
Annexe 3. Questionnaire standardisé adressé aux organismes professionnels sollicités en tant que parties prenantes.	101
Annexe 4. Réponse des organismes professionnels à la consultation mise en œuvre par la HAS.	102
Annexe 5. Réponse des autres parties prenantes à la consultation mise en œuvre par la HAS.	125
Annexe 6. Courrier spontané adressé à la HAS durant la phase consultation des parties prenantes.	184
Références bibliographiques	186
Fiche descriptive	191

Annexe 1. Stratégie de recherche documentaire.

Equation de recherche

Tableau 13 : Stratégie de recherche dans la base de données *Medline* et *Embase* :

Type d'étude / sujet	Termes utilisés	Période
Tous types d'études		01/2008 – 02/2013
Etape 1	<i>(Leg Varicosis OR Vein Insufficiency OR Chronic Vein Insufficiency OR Venous Insufficiency OR Postphlebotic Syndrome OR Postthrombotic Syndrome OR Varicose Veins OR Varicose Ulcer)/de OR (varicose vein* OR venous insufficiency OR vein insufficiency OR varix OR variceal vein* OR varication OR corona phlebectatica OR ankle flare OR malleolar flare)/ti,ab OR (varicos* OR varice*)/ti</i>	
	<i>NOT ((Hemorrhoid* OR Esophageal and Gastric Varices OR Esophagus Varices OR Esophagus Varices Bleeding OR Stomach Varices OR Vocal Cord* OR Pulmonary Vein*)/de OR cerebro*/ti)</i>	
ET		
Etape 2	<i>(Catheter Ablation OR Radiofrequency Ablation)/de OR (VNUS closure OR closure procedure OR radiofrequency ablation OR RFITT OR Celon OR Celon method OR "F care systems" OR EVRF OR radiofrequency obliteration OR RFA OR endovascular treatment OR endovascular thermal ablation)/ti,ab OR radiofrequency*/ti</i>	

* troncature ; de : descripteur ; ti : titre ; ab : résumé

Sites internet consultés

Bibliothèque médicale Lemanissier
Catalogue et index des sites médicaux francophones – CISMeF
Comité d'évaluation et de diffusion des innovations technologiques – CEDIT
Evaluation des technologies de santé pour l'aide à la décision (Fédération hospitalière de France) – ETSAD

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
Australian Safety and Efficacy Register of New Interventional Procedures – Surgical – ASERNIP-S
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
Canadian Medical Association Infobase
Centre fédéral d'expertise des soins de santé – KCE

Centre for Clinical Effectiveness – CCE
Centre for Reviews and Dissemination databases
Clinical Practice Guidelines Portal
Cochrane Library
College of Physicians and Surgeons of Alberta
Euroscan
Guidelines and Protocols Advisory Committee – GPAC
Guidelines International Network – GIN
Health Services Technology Assessment Text – HSTAT
Horizon Scanning
Institut national d'excellence en santé et en services sociaux – INESSS
Institute for Clinical Evaluative Sciences – ICES
Institute for Clinical Systems Improvement – ICSI
Institute for Health Economics Alberta – IHE
International Network of Agencies for Health Technology Assessment – INAHTA
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 Health Service Evidence
National Horizon Scanning Centre – NHSC
National Institute for Health and Clinical Excellence – NICE
New Zealand Guidelines Group – NZGG
Ontario Health Technology Advisory Committee – OHTAC
Scottish Intercollegiate Guidelines Network – SIGN
Singapore Ministry of Health
Tripdatabase
U.S. Preventive Services Task Force
Veterans Affairs Technology Assessment Program
Veterans affairs, Dep. Of Defense Clinical practice guidelines
West Midlands Health Technology Assessment Collaboration – WMHTA

Annexe 2. Classification clinique CEAP

La classification basique CEAP présentée ci-dessous correspond à la traduction littérale de la publication présentant la forme révisée de cette classification.

Cote clinique « C »

- ▶ C₀ : aucun signe visible ni palpable d'affection veineuse
- ▶ C₁ : télangiectasies – veines réticulaires
- ▶ C₂ : varice
- ▶ C₃ : œdème
- ▶ C_{4a} : pigmentation ou eczéma
- ▶ C_{4b} : lipodermatosclérose ou atrophie blanche
- ▶ C₅ : ulcère cicatrisé
- ▶ C₆ : 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

Annexe 3. Questionnaire standardisé adressé aux organismes professionnels sollicités en tant que parties prenantes.

1) Votre société savante a-t-elle des données de contexte à apporter en plus de celles présentées dans le document joint ? En particulier : nombre de traitement par radiofréquence réalisé en France par an, nombre de centres, appareils utilisés (parts respectives), ...

2) Quel est le point de vue de votre société savante sur l'existence de plusieurs appareils sur le marché ? En 2008, il existait un seul appareil qui permettait de contrôler la durée de traitement et la zone d'application de la radiofréquence. En particulier, comment cette diversité s'est-elle traduite au niveau de la formation des professionnels ?

3) Votre société savante a-t-elle des publications sur cette technique (notamment avec les différents appareils actuellement disponibles, études comparatives versus la chirurgie, études renseignant notamment les durées d'arrêt de travail suivant une intervention par radiofréquence, ...) satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p. 22-23 et qui ne seraient pas déjà citées dans le document joint ?

4) Quel est le point de vue de votre société savante sur les données analysées dans le document joint ?

5) Votre société savante a-t-elle d'autres commentaires à formuler sur la technique de radiofréquence ou sur le document joint ? En particulier, votre société savante a-t-elle tenu un registre de sécurité pour la technique de radiofréquence ?

Annexe 4. Réponses des organismes professionnels à la consultation mise en œuvre par la HAS.

- Réponse commune de la société de chirurgie vasculaire de langue française, de la société française de médecine vasculaire et de la société française de phlébologie



Société de Chirurgie Vasculaire
de Langue Française



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
MÉDECINE VASCULAIRE

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE
PHLEBOLOGIE

Toulouse, le 28 Octobre 2013

PRESIDENCE
Courrier reçu le,

28 OCT. 2013

Enrgt n° 746

Pr. Jean-Luc HAROUSSEAU
Directeur de la Haute Autorité de Santé
2, Avenue du Stade de France
93218 SAINT DENIS LA PLAINE Cédex

Monsieur,

Vous nous avez demandé, dans un délai très court, notre appréciation sur une analyse publiée le 9 octobre 2013, par la HAS, et concernant la pratique d'occlusion de la grande veine saphène par radiofréquence, faisant suite à un précédent avis de 2008.

La Société de Chirurgie Vasculaire de langue française (SCV), la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) et la Société Française de Phlébologie (SFP) ont souhaité faire une réponse commune, dictée par le partage de notre conviction sur l'efficacité des méthodes thermiques, et sur l'intérêt médical et économique de cette nouvelle alternative dans le traitement des varices.

Nos sociétés savantes, représentantes de l'ensemble des spécialistes français de ce domaine, public, privé et corps professoral, engagent leur responsabilité pour affirmer que :

- il existe des éléments forts, de pratique clinique et d'analyse, permettant d'inclure l'acte d'occlusion de la grande saphène par radio-fréquence dans l'arsenal thérapeutique de prise en charge des varices,
- un accompagnement est possible grâce à la mise en place d'un registre, étudiant la qualité de la procédure et sa sécurité, intéressant l'ensemble des actes pratiqués si ceux-ci sont pris en charge par l'assurance maladie et donc reconnus,
- nous continuerons d'accompagner la formation des effecteurs en diffusant les règles de pratiques cliniques concernant les procédures endo-veineuses thermiques, portant sur les procédures elles-mêmes et les conditions de réalisation, y compris par des actions de DPC sur cette thématique dès lors que l'acte est reconnu, et que cette thématique rentre dans le cadre des orientations de la Commission Scientifique Indépendante.

Sans reconnaissance de cet acte et sans sa prise en charge :

- les chirurgiens et les médecins qui pratiquent déjà la radio-fréquence et plus largement les traitements endo-veineux thermiques ne renoncerons pas à l'innovation thérapeutique qu'ils souhaitent offrir à leur patient, mais les conditions de réalisation de l'acte s'éloigneront de la procédure de référence, avec l'utilisation accrue d'actes par assimilation, sans possibilité d'organiser un suivi de la qualité des procédures et de leur sécurité.
- Les patients présentant une contre indication à la prise en charge par stripping et/ou à faible revenu seront les plus pénalisés, devant cette « médecine à deux vitesses ».
- Compte tenu de la position favorable d'autres agences européennes ou internationales pour les traitements endo-veineux thermiques dont la radio-fréquence (que nous commentons dans l'annexe 3), les patients bien informés par une circulation très rapide de l'information, et souhaitant bénéficier de cette technique non reconnue en France, pourront s'interroger sur cette exception française et sur sa légitimité.

Depuis 2004, notre expérience à propos de la radio-fréquence conduit à nous interroger plus généralement sur la place de l'innovation en santé en France, et sur notre capacité à introduire de nouveaux dispositifs de prise en charge accompagnés de conditions de mise en place garanties d'une sécurité optimale.

Nous sommes à votre disposition pour étudier et développer avec vous toutes les mesures d'accompagnement sur lesquelles nous nous sommes engagés, dès lors que l'avis de la HAS ne serait plus défavorable à la radio-fréquence et ne ferait plus obstacle à sa prise en charge par l'assurance maladie.

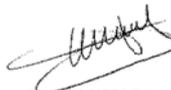
Veillez croire, Monsieur, à l'expression de nos sentiments distingués.

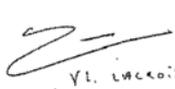
Société de
Chirurgie Vasculaire

Présidents : 
Pr. R. CHIESA

Secrétaires : 
Pr. Y. ALIM

Société Française
de Médecine Vasculaire


Dr. G. MISEREY


Pr Ph. LACROIX

Société Française
de Phlébologie


Dr. JL GILLET


Dr C DANIEL

Réponse argumentée HAS 28 octobre 2013 SFMV SCV et SFP

Question 1:

Votre société savante a-t-elle des données de contexte à apporter en plus de celles présentées dans le document joint? En particulier: nombre de traitement par radiofréquence réalisé en France par an, nombre de centres, appareils utilisés (parts respectives) ...

La technique de crossectomie-éveinage ou stripping, considérée comme standard, la plus souvent pratiquée en France, a vu son nombre d'actes baisser de manière significative (moins 16.5 % entre 2007 et 2012) du fait de l'émergence de 2 techniques nouvelles : les traitements endoveineux thermiques et la sclérothérapie échoguidée à la mousse.

La part réelle du traitement endoveineux thermique en France est difficile à apprécier ; les données extraites du PMSI sont en contradiction avec le nombre de fibres commercialisées en France (estimation pour 2013 : 6.500 dispositifs de radiofréquence et 3.000 fibres de Laser endoveineux).

Le relevé du nombre d'actes et leur suivi n'est pas du ressort des sociétés savantes.

Nous avons identifié en 2013 plus de 150 centres pratiquant la radiofréquence ; il s'agit le plus souvent de centres utilisant à la fois la radiofréquence et le laser endoveineux. Une minorité de centres n'utilise qu'une seule technique.

Le pourcentage respectif des différents matériels (Closure Plus, Closure Fast, Celon et FCare) n'est pas connu, même si l'on peut penser que le système Closure Fast représente, au vu des dispositifs vendus, une part de marché très importante.

Alors que la majorité des centres sont privés, de multiples services hospitaliers ont manifesté leur intérêt pour ces techniques, sans pouvoir les mettre aisément en place du fait du non remboursement de l'acte.

L'environnement et les conditions de réalisation des traitements endoveineux thermiques font l'objet de recommandations pour la pratique clinique, en cours de rédaction par la Société Française de Médecine Vasculaire et la Société de Chirurgie Vasculaire de Langue Française.

Question 2 :

Quel est le point de vue de votre société savante sur l'existence de plusieurs appareils sur le marché? En 2008, il existait un seul appareil qui permettait de contrôler la durée de traitement et la zone d'application de la radiofréquence. En particulier, comment cette diversité s'est-elle traduite au niveau de la formation des professionnels ?

Il apparaît que le temps de validation des techniques innovantes par les Tutelles est considérablement plus long que le temps de réaction de l'innovation industrielle. On ne peut imaginer qu'une technique innovante comme la radiofréquence, réalisée dans de nombreux pays, ne fasse pas l'objet d'améliorations successives afin d'accroître la sécurité et l'efficacité de la procédure.

Réponse argumentée HAS 28 octobre 2013 SFMV SCV et SFP

- Tous les dispositifs disponibles en France bénéficient du marquage CE.
- Il n'existe pas de différence fondamentale entre les sondes de radiofréquence disponibles et en particulier entre celle qui avait été considérée comme la sonde de référence en 2008, ClosurePlus, depuis remplacée par le fabricant par la sonde ClosureFast. L'énergie appliquée est similaire, la modification permettant une application plus standardisée de l'énergie par segment de 7 cms de longueur.
- Les sociétés savantes signataires ont demandé à de multiples reprises, sans être entendus, que l'on considère l'énergie appliquée comme le principe actif de tout traitement endoveineux thermique, afin d'analyser plus aisément l'ensemble des techniques et matériels utilisés, actuels et à venir. Diverses études réalisées avec le laser endoveineux ont démontré que l'énergie seuil à délivrer pour les veines saphènes devait être de 60 Joules/cm. L'ensemble des techniques (RF, LEV vapeur) s'attachent à délivrer cette énergie seuil (dénominateur commun) en garantissant pour chaque technique la sécurité de son application.
- Selon les dispositifs, il est possible de faire varier Puissance (P) et/ou temps d'application (T) pour obtenir la quantité d'énergie (E) voulue ($E = P \times T$), sans que l'efficacité du traitement ne soit modifiée, et ceci quelque soit le mode de retrait (discontinu ou continu).
- Cette valeur cible de 60 joules/cm est aussi la valeur de référence pour la radiofréquence en général, et le remplacement de la sonde ClosurePlus par la sonde ClosureFast n'a pas modifié cette valeur.

Concernant la formation, et comme pour tout dispositif médical, la règle est le respect des procédures et contraintes édictées par le fabricant. Chaque fabricant a défini la procédure générale de réalisation du traitement par radio-fréquence.

Ceci a fait également l'objet de la rédaction d'un chapitre publié dans le Traité de Médecine Vasculaire (Tome 2, p. 201-206, Elsevier Masson SAS, 2011, sous l'égide de la Société Française de Médecine Vasculaire, du Collège des Enseignants de Médecine Vasculaire et du Collège Français de Pathologie Vasculaire).

La formation est adaptée aux besoins des différents intervenants ; comme tout acte interventionnel, l'apprentissage doit être réalisé aux côtés de professionnels aguerris.

Pour les Médecins Vasculaires, venant en complément de leur expertise échographique (écho-Doppler veineux diagnostique et d'écho-guidage) une attestation universitaire a été mise en place au CHU de Grenoble, comprenant : une formation théorique de 2 jours, la réalisation de 10 procédures dans des centres experts référencés sous l'autorité d'un ou plusieurs tuteurs, et une journée de retour d'expérience (Annexe 1). Des ateliers dans les différentes Association Régionales de Médecine Vasculaire (ARMV) sont régulièrement réalisés.

Sur le plan chirurgical, le compagnonnage direct est le mode de formation traditionnel avec reconnaissance de centres de référence. Par ailleurs, un diplôme inter-universitaire de phlébologie est organisé par le CHU de la Pitié-Salpêtrière (Paris) pour la formation médicale

Réponse argumentée HAS 28 octobre 2013 SFMV SCV et SFP

à ces nouvelles techniques d'exploration et de traitement des pathologies veineuses (Annexe 2).

Enfin, les industriels organisent aussi régulièrement des séminaires de formation.

Question 3 :

Votre société savante a-t-elle des publications sur cette technique (notamment avec les différents appareils actuellement disponibles, études comparatives versus la chirurgie, études renseignant notamment les durées d'arrêt de travail suivant une intervention par radiofréquence, ...) satisfaisant aux critères de sélection énoncés dans le document p. 22-23 et qui ne seraient pas déjà citées dans le document joint ?

Les travaux suivants méritent d'être portés à votre connaissance :

- 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 ; 58:421-6.
- 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 ; 98:1079-87. Nesbitt C, Eiffel RK, Coyne P, Badri H, Bhattacharya V, Stansby G.
- 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 : 214-23.
- Bachoo P. Interventions for uncomplicated varicose veins. *Phlebology*, 2009 ; 24 suppl 1 :3-12.
- Gohel MS, Davies AH. Radiofrequency ablation for uncomplicated varicose veins. *Phlebology*, 2009 ; 24 suppl 1 :42-49.
- Elkaffas KH, Elkashef O, Elbaz W. Management of primary varicose veins – a randomized clinical trial. *Angiology*, 2011 ; 62(1) :49-54.
- Khilnani NM, Grassi CJ, Kundu S, D'Agostino HR, Khan AA, McGraw JK et al. Multi-society consensus quality improvement guidelines for the treatment of lower-extremity superficial venous insufficiency with endovenous thermal ablation from the Society of Interventional Radiology, Cardiovascular Interventional Radiology Society of Europe, American College of Phlebology and Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol*, 2010 ; 21 :14-31.
- Kuhlman A, Prenzler A, Hacker J, Graf von der Schulenberg JM. Impact of radiofrequency ablation for patients with varicose veins on the budget of the German health insurance system. *Health Economics review*, 2013, 3:9.
- Kern P, Desnos P, Allaert FA, Hamel-Desnos C. Conséquences du vieillissement de la population sur la prise en charge des varices par ablation thermique. *Phlébologie*. In press.

Réponse argumentée HAS 28 octobre 2013 SFMV SCV et SFP

Question 4 :

Quel est le point de vue de votre société savante sur les données analysées dans le document joint ?

Le document qui nous est proposé est le résultat d'une analyse qui s'est déroulée sur plusieurs mois, sans que nous n'ayons jamais été associés à cette réflexion. Le délai de réponse qui nous est accordé (moins de 4 semaines) ne nous permet pas de mettre en œuvre toutes les ressources estimées nécessaires.

L'analyse méthodologique est indiscutable, mais les conclusions, à charge, car faisant porter l'insuffisance méthodologique des études systématiquement en défaveur de la radiofréquence (Annexe 2).

Question 5 :

Votre société savante a-t-elle d'autres commentaires à formuler sur la technique de radiofréquence ou sur le document joint ? En particulier, votre société a-t-elle tenu un registre de sécurité pour la technique de radiofréquence ?

A aucun moment, dans ce document, le comparateur crossectomie éveinage n'est défini précisément, et les résultats d'études portant sur cet acte pris comme traitement de référence ne sont jamais analysés avec la même rigueur méthodologique que celle réservée à la radio-fréquence.

Les varices constituent une affection vasculaire aux conséquences variées allant du préjudice esthétique (le plus fréquent) à l'ulcère de jambe ou à l'événement thrombotique (plus rare). Ce polymorphisme s'applique également aux anomalies morphologiques retrouvées. Le stripping a longtemps constitué la réponse empirique univoque aux anomalies les plus variées liées à l'incontinence des grandes veines saphènes. Cette uniformisation répondait aux connaissances cliniques d'une époque où le reflux ostial était le primum movens supposé de la maladie veineuse superficielle, la phlébographie son seul mode d'exploration, et l'éveinage des 4 saphènes, sans distinction, la règle.

Le gold standard de l'exploration de la maladie veineuse superficielle est maintenant l'écho-Doppler veineux. Celui-ci a révolutionné les connaissances en permettant d'établir des cartographies anatomiques et hémodynamiques précises des varices, et de pratiquer un marquage pré opératoire permettant une prise en charge élective. La stratégie thérapeutique actuelle (recommandations internationales de l'IUP) vise à exclure électivement les varices et leur mode de propagation, que ce soit au niveau du tronc ou des tributaires.

Il faut noter qu'un certain nombre d'actes de chirurgie conventionnelle sont encore pratiqués dans des structures non spécialisée.

Réponse argumentée HAS 28 octobre 2013 SFMV SCV et SFP

Nous affirmons que l'acte pris comme référence (crossectomie éveinage ou stripping), qui ne répond qu'imparfaitement aux expressions variées de la maladie variqueuse, est hétérogène dans sa pratique et dans son adaptation.

L'analyse qui nous est fournie conduit à ne pas considérer comme au moins équivalente la radio-fréquence au stripping en France, et donc à diverger des conclusions de l'ensemble des autres agences (NICE, KCE, CVZ, CADTH, LBI et MSAC). Ces agences, sur l'analyse le plus souvent des mêmes études, suggèrent voire acceptent, l'équivalence des traitements endoveineux thermiques par rapport à la crossectomie-éveinage sur le plan de l'efficacité et de la sécurité. Il est très vraisemblable que l'expérience de la pratique clinique, l'analyse de variables socio-économiques et de la qualité de vie des patients ont pesé dans les décisions favorables prises par ces agences (Annexe 3).

Ce sont des considérations socio-économiques identiques qui ont incité, à juste titre, à promouvoir la réalisation strictement ambulatoire de la crossectomie éveinage en France, alors que cette mise en place n'a fait l'objet d'aucune étude préalable, ni de la mise en place d'un registre pour en vérifier la sécurité.

Un certain nombre de situations particulières, découlant directement du caractère traumatisant ou des contre-indications de la crossectomie éveinage, sont des indications complémentaires de la radio-fréquence : obésité, facteur d'échec et /ou de complication ; anticoagulation et anti-agrégants plaquettaires, car risque hémorragique ; lymphoedème, car risque d'aggravation par traumatisme direct ; trouble trophique et âge avancé : car nécessité d'un geste peu invasif dans un contexte limitant.

La démonstration de non infériorité, voire de supériorité, est plus complexe à mesurer pour une technique opératoire que pour un médicament. Ceci est particulièrement vrai pour le traitement des varices (pathologie polymorphe et évolutive sur une durée importante). A titre d'exemple, la cholecystectomie sous coelioscopie alternative à la chirurgie à ventre ouvert, ou l'angioplastie artérielle périphérique, sont des techniques qui se sont imposées sur des règles de bon sens que personne ne songe à remettre en question.

Le principe de précaution, poussé ici à l'extrême, ne doit pas conduire à stériliser toute innovation.

Suite à l'avis de 2008, un premier projet de registre a été proposé par la Société de Chirurgie Vasculaire, puis selon les demandes de la HAS, deux projets s'éloignant du périmètre d'un registre (suivi sur 5 ans d'une cohorte observationnelle comprenant un bras radio-fréquence et un bras crossectomie éveinage) ont été soumis par la Société Française de Médecine Vasculaire et la Société de Chirurgie Vasculaire au collège de la HAS, projets qui n'ont pas été jugés méthodologiquement satisfaisants. Ces projets ont cependant fortement mobilisé nos ressources, au détriment de la mise en place d'un simple registre de sécurité.

Nous estimons pourtant celui-ci nécessaire, dans le strict périmètre d'analyse de la qualité de l'acte et du suivi de sa sécurité. Le caractère exhaustif du registre ne peut être assuré qu'à la condition préalable de l'inscription de l'acte.

Réponse argumentée HAS 28 octobre 2013 SFMV SCV et SFP

CONCLUSION

Nous sommes convaincus, par l'analyse de la pratique clinique des techniques thermiques en général, et la radio-fréquence en particulier, avec un recul de plus de 10 ans, de la supériorité de ces traitements en termes de sécurité pour le patient par rapport au stripping, et d'équivalence en termes d'efficacité dans la plupart des situations.

D'autre part, la procédure thermique de référence, réalisée en ambulatoire, sous anesthésie locale, avec déambulation immédiate, avec un arrêt de travail inférieur à 48 heures est porteuse d'économies importantes.

Attestations Universitaires de Traitements Thermiques Endoveineux

Université Joseph Fourier - Grenoble

Pr Patrick Carpentier - octobre 2013

Niveau I :

- **Contenu** : Séminaire de 3 demi-journées comportant enseignement théorique, discussion de procédures sur vidéo et manipulation de matériel laser et radiofréquence sur modèles physiques (voir exemple de programme joint).

- **Public - Pré-requis** : Médecins et chirurgiens vasculaires ayant une expérience en échographie veineuse et en gestes vasculaires échoguidés (au minimum ponctions échoguidées). Nombre limité à un maximum de 20 participants par séminaire.

- Objectifs pédagogiques :

- Connaître les principes physiques et les effets biologiques des différentes techniques de traitements thermiques endoveineux (TTEV): radiofréquence, laser et vapeur.
- Connaître l'efficacité et la tolérance des TTEV, leurs limites et contre-indications, leurs principales indications théoriques ; être capable d'évaluer la balance bénéfique / risque chez un patient et le bienfondé d'une indication thérapeutique.
- Savoir comment informer un patient sur l'intérêt, les risques, les modalités de mise en œuvre et de suivi d'un TTEV.
- Connaître les éléments de sécurité en matière d'environnement du geste, d'hygiène et de sécurité technique pour les TTEV.
- Connaître les principes et modalités de mise en œuvre des explorations échodoppler pré-, per et post-procédure.
- Connaître les principes et les modalités d'application de l'anesthésie par tumescence dans le cadre des TTEV.
- Savoir manipuler les différents matériels, sondes et guides de TTEV
- Vérifier sur fantôme ses compétence en ponction échoguidée.

- Equipe pédagogique :

- Un PU-PH de Médecine Vasculaire (responsable) et un PU-PH de Chirurgie Vasculaire.
- Un MCU-PH d'Hygiène Hospitalière.
- Cinq médecins vasculaires leaders dans le développement et la pratique des techniques de TTTEV.

- **Validation** : attestation de présence aux trois demi-journées du séminaire

- **Flux de formation** : quatre séminaires ont été réalisés depuis janvier 2012, avec la participation de 76 médecins et chirurgiens vasculaires, dont 70% de libéraux, 25% d'hospitaliers et 5% d'étrangers.

Niveau II :

- Contenu :

- Stage pratique comportant l'assistance et la participation à au moins 10 procédures de TTEV chez un ou plusieurs maîtres de stages agréés par le conseil pédagogique de l'attestation universitaire, donnant lieu à la préparation d'un rapport de stage sous forme d'un exposé avec présentation powerpoint.
- Partage d'expérience d'une demi-journée autour des exposés illustrés de powerpoints des stagiaires, donnant lieu à une discussion avec les autres stagiaires et animée par au moins trois membres du conseil pédagogique.

- Public - Pré-requis : Médecins et chirurgiens vasculaires ayant validé l'attestation de niveau I.

- Objectifs pédagogiques :

- Observer, analyser et participer à plusieurs procédures de TTEV (10 au minimum).
- Etre capable de décrire les temps essentiels des procédures observées, mais aussi : les étapes de préparation (évaluation clinique et échographique pré-thérapeutiques et l'information du patient) et le suivi post-thérapeutique.
- Etre capable d'analyser les difficultés éventuellement rencontrées au cours des différentes étapes des procédures de TTEV et savoir mettre en œuvre les moyens permettant de les contrôler.

- Equipe pédagogique

- Equipe de l'AU de niveau I pour le séminaire de partage d'expérience.
- 21 maîtres de stages sélectionnés par l'équipe pédagogique et agréés comme chargés d'enseignement par l'Université Joseph Fourier, accueillant les stagiaires au sein de leur pratique hospitalière ou libérale des TTEV.

- Validation :

- Rapport - powerpoint attestant la participation aux dix procédures
- Attestation de présence au séminaire de débriefing.

- Flux de formation : trois séminaires de niveau II ont été réalisés depuis octobre 2012, avec la participation de 28 médecins et chirurgiens vasculaires.

Phlébologie

Avertissement

Cette formation diplômante (DU ou DFU) peut entrer dans le cadre :

- de la formation initiale : les étudiants, internes en cours de formation initiale : tarif T0
- de la formation continue : les personnes engagées dans la vie professionnelle
 - s'inscrivant à titre individuel : tarif TA
 - prises en charge par l'employeur : tarif T1

Responsables : Pr. AC. Benhamou – Dr. F. Vin – Dr. S. Meaume

Public et prérequis

Médecin vasculaire, angiologue, phlébologue, dermatologue, chirurgien vasculaire et cardiologue.
Les titulaires de la Capacité en Médecine vasculaire.
Interne en spécialité (DESC).

Objectifs

Approfondir les savoirs scientifiques universitaires fondamentaux et la formation pratique en phlébologie clinique.

Contenus

Module 1 : Anatomie, Physiologie, et clinique de la maladie veineuse chronique (MVC) des membres inférieurs.
Module 2 : Explorations et traitement médical de la MVC des membres inférieurs.
Module 3 : Les troubles trophiques de la MVC.
Module 4 : Les traitements chirurgicaux et interventionnels de la MVC
Module 5 : Sciérothérapie.

Participation obligatoire aux cours et aux réunions organisées par la Société Française de Phlébologie (SFP).

Organisation

Enseignement théorique et pratique : 8 sessions de 2,5 journées consécutives réparties entre Octobre 2013 à Décembre 2014.

Stages obligatoires auprès des praticiens hospitaliers ou libéraux : 20 demi-journées réparties sur l'ensemble de l'année universitaire 2013-2014.

Capacité d'accueil : 30 participants.

Lieu d'enseignement : Université Pierre et Marie Curie - Site Pitié-Salpêtrière.
91/105, Bd de l'Hôpital – 75013 Paris
Métro : Saint Marcel

Calendrier

Octobre 2013 à Décembre 2014.
Examen écrit et oral : Juin 2014

Contrôle des connaissances

(une session par an)
Un examen écrit
Un examen oral sur dossier
Un mémoire remis dans les 4 mois suivant la fin du programme d'enseignement.
L'assiduité est obligatoire.

Validation

Diplôme d'université européen.

Pour les médecins thèses, possibilité d'obtenir des crédits FMC sous conditions : nous consulter.

Tarif

Droits universitaires :	259.10 €	
Droits d'enseignement :		T0 : 1.000 € TA : 1.290 € T1 : 1.990 €

Inscription Pédagogique

Autorisation d'inscription pédagogique préalable à l'inscription administrative et renseignements pédagogiques

Pr. Benhamou - CHU Pitié-Salpêtrière
Service de Chirurgie vasculaire
Pavillon nHusson Mourier
47, 83 boulevard de l'Hôpital - 75651 Paris cedex 13
Tél. 01 43.17.68.08/ 06.27.73.21.91
Email : albert-claude.benhamou@diena.org
catherine.polidori@diena.org

Inscription administrative (T0 – TA – T1)

Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie (Code 04CH)
« Les Cordeliers » 15, rue de l'école de médecine - Esc. H – RDC 75006 Paris
Tél. : 01 44.27.45.76/82 ou 94
Email : scolmed3@upmc.fr
Renseignements, tarifs et dossier téléchargeable :
www.fmupmc.upmc.fr (Formations, inscriptions)

Inscription préalable pour les prises en charge par l'employeur: (T1)
UPMC – Formation Continue www.fc.upmc.fr (Code D256)
« Les Cordeliers » 15, rue de l'école de médecine - Esc. B – 4ème 75006 Paris
Tél : 01.44.27.82.87/46/47/49/45 - Fax 01.44.27.82.95 fcmedecine@upmc.fr

Annexe 3 - Commentaires complémentaires

Si la méthodologie de l'étude de pratique et de l'analyse bibliographique ne souffre pas de contestation, son interprétation et les commentaires qui l'accompagnent nous conduisent à un certain nombre de commentaires.

Concernant les données de pratique, il est normal que la crossectomie stripping reste la technique la plus pratiquée, dans la mesure où c'est la seule technique interventionnelle physique d'exérèse de la veine saphène prise en charge par l'assurance maladie. L'immense majorité des techniques innovantes n'est devenue majoritaire qu'après avoir été prise en charge par un système assurantiel. Par ailleurs, les chiffres extraits à partir de du PMSI sont divergents des données avancées par les industriels produisant le matériel nécessaire aux techniques endoveineuses. Au-delà de la situation française, dans tous les pays où les techniques endoveineuses ont été prises en charge par un système d'assurance public ou privé, leur pratique a pris le dessus sur la crossectomie stripping, au point de devenir ultra-majoritaire (USA, Pays-Bas par exemple). Il ne nous semble donc pas que les données de pratique en France soient un argument pertinent contre la technique de RF compte tenu de l'énorme biais vu plus haut.

L'analyse des rapports d'agences étrangères d'évaluation de technologies de santé appelle de nombreux commentaires.

Les recommandations citées de ces rapports vont tous dans le même sens :

- Royaume Uni (NICE, 2013) : hiérarchisation des techniques de traitement des varices en plaçant le traitement endovasculaire thermique en 1^e
- Australie (MSAC, 2013) : favorable à l'inscription de la procédure RF pour l'occlusion des saphènes (considérant par ailleurs la technique de référence comme étant le laser endoveineux)
- Belgique (KCE, 2013) : la RF peut être recommandée comme alternative à la chirurgie classique et la nomenclature doit évoluer pour favoriser le développement de cette technique
- Canada (CADTH, 2011) : les traitements endovasculaires sont aussi efficaces que la chirurgie, plus efficaces que la sclérothérapie, et sont associés à un risque moindre d'événements indésirables graves.
- Autriche (LBI, 2011) : la procédure RF semble avoir une efficacité/sécurité similaire à celle de la chirurgie d'exérèse.
- Pays-Bas (CVZ, 2010) : les traitements endoveineux doivent être pris en charge en excluant de cette prise en charge la sclérothérapie à la mousse

Il est légitime de penser que l'analyse de la pratique, le point de vue des professionnels de santé concernés, et/ou des arguments socio-économiques ont guidés leurs choix.

Concernant les recommandations de pratiques cliniques (RPC), aucune des cinq RPC cités dans le rapport ne résiste à l'évaluation « du taux de conformité établi par domaine d'activité », puisqu'elles sont toutes insuffisantes dans leur rigueur d'élaboration et leur applicabilité selon le document qui nous est soumis.

Que disent ces RPC :

- Nicolaidis 2008 : « il existe une évidence importante montrant que les techniques endoveineuses vont réduire les récurrences par néovascularisation » et « représentent un espoir pour réduire la morbidité, éliminer les séjours hospitaliers et accélérer le retour à l'activité normale »
- American College of Radiology 2009: « les traitements endoveineux semblent aussi efficaces que la chirurgie »
- Khilnani 2010 : les procédures endovasculaires « permettent d'éliminer le reflux tronculaire de manière durable. »
- Venous Forum of the Royal Society of Medicine 2011: « les sujets C4-C6 doivent être traités afin d'éliminer le reflux veineux superficiel », divers avantages des techniques endoveineuses vis-à-vis de la chirurgie d'exérèse étant évoqués.
- Society for Vascular Surgery et American Venous Forum 2011: « privilégier la mise en œuvre de traitements endovasculaires par rapport à la chirurgie par crossectomie-éveinage car ces techniques sont associées à une convalescence réduite, une moindre douleur et morbidité (grade 1B) ».

L'analyse fait une synthèse critique à charge de chacune de ces recommandations avec les arguments suivants:

- Nicolaidis 2008 : « l'efficacité-sécurité de la RF doit faire l'objet d'essais de haut niveau de preuves » et l'utilisation de ces techniques « doit être argumentée compte-tenu du surcoût de ces techniques ».
Cette recommandation en 2008 était fondée, mais ne peut condamner la radiofréquence en 2013.
- American College of Radiology 2009: « la hiérarchisation des alternatives thérapeutiques est impossible compte-tenu de l'absence d'essai valides publiés » et « le traitement optimal des varices demeure controversé ».
Ceci ne condamne pas plus la RF que les autres techniques ; c'est le manque de hiérarchisation qui est pointé.
- Khilnani 2010 : « la RF constitue l'une des nombreuses options envisageables pour traiter les sujets atteints d'insuffisance veineuse chronique ».
Cette recommandation place au même niveau la RF par rapport aux autres techniques dont la chirurgie.
- Venous Forum of the Royal Society of Medicine 2011 : « les patients dont la réoccupation première est cosmétique ne doivent normalement pas être traités au sein du NHS » « sans pouvoir hiérarchiser les techniques disponibles ».
Ceci ne condamne pas la RF.
- Society for Vascular Surgery et American Venous Forum : « la description effectuée de la recherche bibliographique laisse suspecter la conduite d'une recherche non systématique, cette suspicion étant renforcée par la liste incomplète d'étude comparatives sélectionnées et retranscrite dans cette RPC » et « cette RPC a pour limite principale de ne pas désigner explicitement le type de patients pour lesquels une technique endovasculaire peut être proposée (stade CEAP, symptômes) ».
Ce commentaire souligne la mauvaise qualité de ce travail d'expert et l'absence de critère d'indication, ce qui ne condamne pas spécifiquement la RF.

Au total, les critiques émises contre ces RPC concernent ou bien le manque de preuve pour la hiérarchisation des traitements des varices entre eux, ou bien l'absence de preuve d'indication licite pour le traitement des varices. Aucun de ces éléments n'est directement et spécifiquement en faveur d'une infériorité de la RF.

L'analyse de la validité interne (le résultat est-il réel est fiable ?) des études analysées est négative en raison d'une faiblesse des critères d'évaluation (peu ou pas définis, non hiérarchisés, en partie subjectifs) et en raison d'une puissance non prédéfinie. Le seul critère d'efficacité constamment rapporté concernant le taux d'occlusion des segments veineux traités qui ne permet pas d'apprécier les conséquences médico-économiques de la procédure.

Les critères d'évaluation de la crossectomie-stripping sont tout aussi faibles.

Il ne peut être reproché aux études sur la RF de rapporter le taux d'occlusion comme critère d'efficacité.

Les conclusions sur la validité externe (le résultat est-il vérifié par d'autres ?) sont tout aussi négatives. Le rapport de la HAS souligne que les essais comparatifs n'ont inclus qu'un nombre limité de patients, avec d'importantes limites d'applicabilité du à la difficulté d'appréhender explicitement l'utilité clinique potentielle de la procédure RF auprès de sujets présentant des varices.

L'analyse de validité externe n'a concerné que les études comparatives, ce qui limite le nombre de patients inclus.

Par ailleurs il est souligné par la HAS que la pratique de la RF (type d'anesthésie pratiquée, caractère uni ou bilatéral du traitement, traitements concomitants, soins postopératoires et durée de procédure) est très hétérogène d'une étude à l'autre, ce qui conduit « à considérer que les résultats publiés comme uniquement préliminaires ».

Ces limites sont opposables à toutes les études publiées sur la chirurgie, dont les résultats devraient toujours être considérés comme préliminaires...

La conclusion générale de ce rapport mentionne le niveau d'évidence très faible apporté par les études sur la RF, avec des résultats disponibles insuffisamment nombreux et soumis à des limites majeures, qui ne permet aucune déduction d'efficacité sécurité de la RF. Même si l'on prend en compte les données manquantes des meta-analyses, cela conduit à l'observation de la supériorité de la technique de référence à savoir la crossectomie stripping.

Aucune analyse objective utilisant la même méthodologie que celle de ce rapport n'a jamais été utilisée pour évaluer les résultats du traitement dit de référence, c'est à dire la crossectomie stripping.

► Réponse de la société française d'angéiologie

	<p>DEMESE - SFA Courrier arrivé le : 29 OCT, 2013 N° 338</p>
<p>1947 _ 2013</p> <p>Président Fondateur Docteur Louis Gerson Président : Professeur Ismail ELALAMY</p>	<p>micazang@noos.fr Site http://www.angiologie.fr</p> <p>Secrétaire Générale Docteur M. Cazaubon</p> <p>17 RUE MESNIL 75116 Paris Tél : 01 47 27 10 63 Fax : 01 47 27 21 47</p> <p>Paris le 20 Octobre 2013</p>
<p>REPONSES DU GROUPE DE TRAVAIL DE LA SFA SUR LES MALADIES VEINEUSES CHRONIQUES SUR L'actualisation du rapport de 2008 sur OCCLUSION DE LA GRANDE VEINE SAPHENE PAR RADIOFREQUENCE PAR VOIE VEINEUSE TRANSCUTANEE (HAS octobre 2013)</p>	
<p>*C.LEBARD (chir.Vasc) C VAISLIC (chir. cardiovasc) F MERCIER (chir vasc) B ANASTASIE (angéiologue) M.CAZAUBON (angéiologue et F. ZUCCARELLI (phlébologue) et I. EL ALAMY (Prt. de la SFA)</p>	
<p>Historiquement, les premiers travaux consacrés à Closure ont eu lieu en France, en particulier en posant les bases de la réalisation et du contrôle des traitements thermiques sous échographie (1,2). Les études anatomopathologiques ont été faites et publiées par Phat Vuong Ngoc à l'Hôpital Saint Michel à Paris (2002) (3) et les études cliniques ont été réalisées à Paris, Nancy Lyon et Grenoble avec d'excellents résultats notamment sur l'absence de douleurs per et postopératoires et une réduction très nette des arrêts de travail. Tous ces faits, confirmés ensuite par les travaux de Lurie et de Rautio (4,5) ne devraient plus être remis en question.</p>	
<p>Voici donc les réponses de notre Groupe de Travail sur l'actualisation du rapport présenté par la HAS.</p>	
<p><u>1/ La SFA a des données de contexte à apporter en plus de celles présentées dans le rapport :</u></p>	
<p>La CPAM recense 1500 RF en 2012. Selon les professionnels il y a eu 3500 Closure Fast vendues en France en 2012 et 6000 en 2013. La différence des chiffres s'explique par les problèmes de nomenclature.</p>	
<p>Si la moyenne des arrêts de travail selon la HAS est de 26 jours post chirurgie classique des varices versus les 16 jours recommandés, elle est nettement inférieure avec les méthodes</p>	
<p>1</p>	

thermiques endoveineuses. La rapidité de la reprise du travail et / ou d'une activité normale est un critère de choix dans la décision thérapeutique (enquête SFA en cours de publication et qui sera présentée lors des JIFA 2014).

La SFA propose de mettre en place une étude prospective sur la reprise du travail et / ou de l'activité normale post traitement des varices par radiofréquence ou laser endoveineux.

2/ Concernant le point de vue de la SFA sur l'existence de plusieurs appareils sur le marché et comment cette diversité s'est traduite au niveau de la formation des professionnels.

Les cathéters ClosureFast (CLF) ont été utilisés en France en 2006, et ils ont montré très rapidement leur qualité supérieure au ClosurePlus (CLP) avec des résultats de l'étude européenne de Proebstle particulièrement intéressants et supérieurs. L'étude de Alm sur 2413 RF (non citée) va dans le même sens. En 2008, lors de la réunion des experts avec l'HAS, le cathéter CLP était pratiquement abandonné au profit du CLF beaucoup plus efficace. Le ClosureFast faisait plus vite et mieux ce que le ClosurePlus faisait très lentement. Dès 2008, la HAS a validé –tout à fait logiquement - le CLF, plus puissant et novateur et a créé un code CCAM. Cette reconnaissance très précoce du CLF par l'HAS en 2008 est due au fait que les Français et les Allemands ont été les premiers et les seuls dans le monde à disposer des cathéters dans un but d'études cliniques.

Malheureusement, le nouveau code CCAM n'a jamais été appliqué et aucune grande étude n'a jamais pu être réalisée en France en raison du biais de recrutement (sonde payante, peu de services recruteurs, nécessité de s'équiper et de se former).

Depuis 2008 jusqu'à 2013, il n'y a pas eu de grande étude française en dehors de la participation européenne présidée par Proebstle sur 252 veines. L'HAS a contesté cette étude strictement européenne pour un trop grand nombre de perdus de vue 21% au lieu de 20% limite. Cette étude a été réhabilitée vu l'écart infime de 1% mais L'HAS lui fait perdre de sa crédibilité alors qu'elle est particulièrement significative sur la preuve de l'efficacité du ClosureFast avec 99% de fermeture immédiate. La population des variqueux visée est une population jeune, mobile, dynamique, qui réclame un traitement qui lui permette de reprendre le travail plus rapidement et chez laquelle la notion d'un suivi n'est pas familière. Cette difficulté de suivi n'a pas été prise en compte par l'HAS pour beaucoup d'autres études qui ont un même pourcentage de perdus de vue et dont beaucoup ont été récusées. *Il existe par ailleurs une erreur dans les résultats annoncés par la HAS concernant le pourcentage de patients C4-C6 avant et après RF...*

Il existe effectivement plusieurs types de radiofréquence : ClosureFast, Celon et FCare qui agissent de façon variable. L'HAS en conclut que cette diversité est une entrave et une limite à la méthode de Radiofréquence. La SFA pense que cette diversité peut être une richesse à condition que chaque radiofréquence puisse être étudiée qualitativement et quantitativement de la façon la plus scientifique possible et prouve ses qualités.

La publication sur le Celon présentée par le DR CohenSolal aux JIFA en 2010 a prouvé l'efficacité du Celon.

La SFA, en accord avec l'HAS, est prête à ouvrir un registre postinscription sur l'utilisation de la RF en France.

En ce qui concerne les conflits d'intérêt liés à la disposition sur le marché de plusieurs dispositifs de radiofréquence, et soulevé par les experts légistes de notre groupe, le médecin angio-phlébologue n'est pas **directement** concerné car il fait confiance au spécialiste médecin ou chirurgien qui va traiter les varices de ses patients de la même manière qu'il n'intervient pas dans le choix de telle ou telle prothèse pour une chirurgie des coronaires ou des artères périphériques. Il existe une autre notion importante qui est d'ailleurs bien précisée dans le document de NICE (juillet 2013) : le patient variqueux doit être adressé dans un centre vasculaire disposant de toutes les possibilités de prise en charge de ses varices (diagnostic, prévention secondaire de l'évolution de la maladie veineuse chronique, traitement des varices que ce soit par écho-sclérose, méthodes endothermiques ou chirurgie classique). Nous n'imaginons pas confier nos patients variqueux à un spécialiste vasculaire qui serait impliqué dans une seule méthode de traitement. Il est de plus bien spécifié dans l'information du patient variqueux, que toutes les méthodes de prise en charge doivent lui être expliquées et proposées, avec une revue détaillée du bénéfice / risque de chacune.

Quant à la formation professionnelle elle est réalisée dans plusieurs cadres :

Réalisation de conférences en France et en Europe (Allemagne, Italie, Pologne, Tchécoslovaquie) pour expliquer les modalités et les résultats de la RF généralement auprès de sociétés médicales de formation professionnelle de chirurgiens ou d'angéiologues.

Gestion d'ateliers pratiques pour la SFA, SFP et la SCV et auprès des différentes AFCA régionales avec 4 buts : (i) enseigner les ponctions veineuses sur membre fantôme (ii) présenter le matériel et ses différentes utilisations (iii) présenter des films sur la réalisation de la tumescence (iiii) ateliers d'écho-doppler pour les chirurgiens de la SCV

Enseignement au DU de pathologie veineuse de la Pitié Salpêtrière (Pr BENHAMOU)

Enseignement au DU des ingénieurs électroniciens de la Pitié Salpêtrière (Pr KOSKAS)

Séances opératoires par vidéo-transmission en direct pour des groupes français ou européens.

La SFA étant par ailleurs impliquée dans le Réseau Francophone Vasculaire, nombre des experts de ce Groupe de Travail en particulier reçoivent des médecins des pays francophones – en voie de développement en particulier – pour les former aux nouvelles méthodes de traitement des varices (Groupe GELEV en particulier).

Tout ceci se fait hors de tout support financier des industriels impliqués dans les méthodes endoveineuses.

3/ Publications récentes sur la RadioFréquence issues de la SFA

Deux études réalisées sous l'égide de la SFA, ont permis de conforter les qualités du ClosureFast :

La première, publiée lors de l'Union Internationale de Phlébologie (Monaco)(6) en 2008, prouve l'adaptabilité de l'énergie au calibre de la veine (cf chapitre Sécurité). La deuxième publiée en Association avec l'Hôpital Tenon (7) à Paris, a été présentée lors du congrès de la SFA en 2012. Elle prouve que la thermoablation radiofréquence sous tumescence s'effectue « à sec » c'est-à-dire sans présence de sang dans la veine et qu'il n'existe pas de débris

cellulaires ni de produit de dégradation de la fibrine dans la lumière en fin de procédure. Ce dernier point est fondamental et s'oppose aux allégations de l'HAS qui estime que la présence de caillots dans la veine pourrait faciliter la reperméation. L'absence de caillot dans la veine au cours du ClosureFast supprime le risque de thrombose segmentaire et donc de reperméation. Si la thermoablation est bien réalisée, ce qui est le cas dans 99% des ClosureFast, elle va entraîner un remodelage et une fibrose complète et définitive de la veine.

Ce sont de petite séries mais hautement significatives et qui peuvent s'intégrer comme études préliminaires à des études prospectives ultérieures

Une autre étude concerne le Celon et a été présentée lors des JIFA 2010

G.Cohen Solal, D.Creton, JP.Gobin, JC.Scialom, JF Uhl. CELON : Une nouvelle technique de radiofréquence pour la destruction thermique de la grande veine saphène : étude prospective multicentrique de 60 cas : résultats préliminaires. Angéiologie 2011 N°1.

4/ Point de vue de la SFA sur les données analysées dans le rapport HAS octobre 2013

Nous nous sommes permis de reprendre le plan suivi dans le rapport de la HAS avec les remarques des experts du GT

En ce qui concerne le mécanisme d'occlusion thermique, les travaux préliminaires réalisées par le Pr I. Elalamy et C. Lebard vont à l'encontre de ce qui est annoncé sur la formation de thrombi (voir plus haut).

Le chiffre de 37% des interventions concernant les varices réalisées sans échographie préopératoire semble difficile à croire. Certes, certains chirurgiens (et même des très bons) réalisent eux-mêmes leur marquage pré-opératoire. Dans ce même contexte il faut insister sur la spécificité de l'ED avant traitement par radiofréquence et son rôle pour éliminer les patients qui ne seraient pas les candidats idéals pour ce geste (veines trop larges, veines trop superficielles, veines tortueuses, grande saphène double). A noter que ce type de varices fait parti des critères d'exclusion dans les études de Rasmussen comparant LEV, RF, échoscclérose et chirurgie classique.

C. Lebard et C.Daniel ont proposé une méthodologie d'exploration ED avant et après Radiofréquence

Concernant les différents types de radiofréquence : ClosureFast, Celon et FCare. La SFA pense que les différentes radiofréquences devraient être étudiées séparément et si les résultats de certains type sde radiofréquence sont insuffisants, il serait intéressant d'instituer un registre postinscription.

Rappelons que le ClosureFast est un matériel unique et identique dans le monde entier : même générateur, le même logiciel, le même cathéter ClosureFast partout dans le monde. Les protocoles de traitement et les contrôles postopératoires recherchent les mêmes données partout si bien que les études multicentriques sont très homogènes et très cohérentes.

Aspects économiques

Alors qu'ils sont largement exprimés dans le rapport de NICE 2013, et sont nettement en faveur des méthodes thermiques endoveineuses, ils sont peu documentés dans ce texte. Si l'on veut envisager l'aspect non plus de manière anglo-saxonne mais à la façon germanique – dont la politique économique de santé se rapproche actuellement plus de la nôtre avec risque de pénalisation des médecins trop dispendieux en particulier- on peut tenir compte du rapport de Kuhlmann : les résultats de l'analyse de l'impact budgétaire indiquent qu'un remboursement de CF a un intérêt économique pour le Système de santé. C'est un article bien documenté qui mérite d'être cité dans le rapport final de la HAS. Mêmes conclusions dans le rapport de L. Eidson (Texas) insistant aussi sur la reprise plus précoce du retour à une activité normale après chirurgie des varices par voie endoveineuse versus chirurgie : 3,3 jours au lieu de 26 ($p < 0,05$), sans surcoût significatif.

Remarques sur la synthèse des essais cliniques comparatifs.

Que veut dire « intérêt sanitaire collectif » ?

Serait-il un meilleur critère que celui d'occlusion ultrasonique des segments variqueux traités proposés par les grandes études internationales ?

Le taux d'occlusion est un élément objectif facilement mesurable, non dépendant de l'opérateur.

Remarques concernant les conclusions sur la validité externe.

Dans une politique tant recherchée de qualité de vie du patient la symptomatologie doit primer sur l'aspect anatomique de la veine : un patient classé C2 peut être plus symptomatique qu'un patient C4.

Les lésions variqueuses de GVS traitées en France par RF dans les essais publiés correspondent à tous les stades cliniques de la maladie et à des veines qui sont supérieures à 4 mm, car le cathéter faisant 2,1mm de diamètre et l'introducteur 3mm il ne peut pas passer dans une petite veine. Le pourcentage de 40% de GVS avec un diamètre > 12 mm, cité par l' HAS est excessif, même s'il existe des variations en fonction de la localisation géographique des patients variqueux. Le pourcentage de grosses veines est supérieur dans une population rurale par rapport à une population citadine qui bénéficie d'un dépistage plus précoce de la maladie variqueuse.

Plusieurs études épidémiologiques – dont une série européenne conduite par la SFA- (concernant les patients vus au cabinet de l'angéiologue confirment la prédominance des C2 simples versus les C2 compliqués. C'est afin d'éviter ces complications que le spécialiste vasculaire propose un traitement des varices, à fortiori si elles sont symptomatiques. De par le fait, le médecin ou chirurgien vasculaire qui traite les varices par méthode endoveineuse ou par chirurgie classique voit davantage de patients C2. Mais la SFA propose une étude prospective sur la RF dans les varices compliquées (C2 + c'est-à-dire C3, C4, C5-6) avec alors le contrôle du suivi par les différents scores (score de sévérité clinique en particulier) qui sont d'autant plus sensibles à toute variation dans les formes avancées de la CEAP. Des études de cas ont déjà été publiées par nos experts « endoveineux » concernant des patients avec ulcères en particulier.

Traiter précocement les varices, ce qui semble mis en cause par la HAS, va pourtant dans le sens d'une prévention active des affections veineuses chroniques. Ce qui signifie que le

reproche de l'HAS stipulant que les varices pourraient être opérées à un stade trop précoce est un reproche irrecevable.

En ce qui concerne les critères d'évaluation :

Comme l'HAS l'a exprimé en 2008 et comme l'HAS 2013 le rappelle dans son préambule, le traitement des varices passe par le traitement du reflux saphénien. Il est donc logique que le principal critère en RF concerne la fermeture et la disparition en 6 mois de la GVS à l'échodoppler. C'est aussi l'élément le plus scientifique car facilement mesurable, comptable et susceptible d'être comparé à l'exérèse chirurgicale de la veine. Du côté de la chirurgie, le critère d'efficacité correspondant est représenté par l'absence de veine après stripping, ce qui impose un contrôle doppler postopératoire prouvant la disparition de la totalité de la veine. Il existe une spécificité du Doppler après méthodes endoveineuses (que ce soit après LEV ou RF) bien décrites et validées par nos experts (C. Lebard et al. B. Anastasie et al).

Discussion de la conclusion de l'HAS.

L'HAS écrit dans sa conclusion : **La prise en compte des données manquantes dans les méta-analyses exploratoires réalisées conduit à l'observation d'une différence significative favorable à la technique de référence, à savoir la chirurgie par crossectomie.**

L'HAS parle de « **différence significative** », or ces deux techniques n'ont rien de commun dans leur conception, dans leurs indications, dans leur mode opératoire, dans leur résultat anatomique, leurs complications spécifiques, le coût du matériel, les indemnités journalières. Toutes ces particularités produisent des sous-groupes multiples incompatibles avec une randomisation stricte. De plus, elles ont toutes deux des indications spécifiques incontournables. Chez le variqueux obèse, la RF est une indication absolue ; les saphènes superficielles situées sous la peau et les gros calibres supérieurs à 16mm sont traités de préférence par la chirurgie classique. Ceci oblige déjà à une présélection dans la randomisation (ce que fait Rasmussen à travers ses choix d'exclusions 723/1223 = 58%) (Rasmussen JVS 2013).

En clair : toutes les méta-analyses et rapports des Autorités de Santé cités dans le texte de la HAS montrent la non-infériorité de la RF sur la chirurgie classique en regard du questionnement principal (efficacité et sécurité à moyen terme). La publication de l'étude de Rasmussen avec 3 ans de suivi mérite une reprise des conclusions de la HAS en faveur des méthodes thermiques endoveineuses et de la RF en particulier.

En ce qui concerne les autres critères : douleurs post opératoires, risque de thrombophlébites et / ou de maladie thrombose embolique veineuse, de qualité de vie, de reprise du travail et / ou de l'activité physique normale et du coût pour la société, la RF tend à démontrer sa supériorité (Rasmussen 2013)

La France a toujours été pionnière dans la prise en charge de la maladie veineuse chronique, il serait dommage qu'elle recule en 2014 !

5/ Autres commentaires à formuler sur la technique RF

Sécurité apportée par le thermostat

Dans son rapport technique sur le ClosureFast, l'HAS ne mentionne pas la présence d'une pièce maîtresse sur le cathéter : le thermostat. Le thermostat permet de réguler la température à 120° de façon très précise à 1 degré près. Ce contrôle thermique rigoureux permet de chauffer la veine à 120° quel que soit son diamètre et son épaisseur et quelle que soit l'importance de la tumescence et d'hydratation locale. Ainsi, le cathéter délivre toujours une quantité d'énergie de 60 joules par cm \pm 12 joules sur un cycle de 20 secondes. Ce niveau d'énergie ne peut jamais être nocif et constitue une importante sécurité.

En d'autres termes, sur un cycle, le générateur ClosureFast est bridé et ne peut pas délivrer plus d'énergie que 70 j/cm. Pour administrer une énergie plus importante au même endroit, il faut déclencher un deuxième cycle de 20 secondes, toutefois comme la veine est déjà précuite, le thermostat l'intègre et l'énergie délivrée la 2^{ème} fois est moindre. Par ailleurs, le traitement segmentaire du ClosureFast correspond à un déplacement linéaire constant imposé de 3,2 mm/s (indépendant du chirurgien). Ces deux règles ont fait complètement disparaître les brûlures cutanées. Cette étude sur le thermostat a fait l'objet d'une publication à l'UIP à Monaco en 2008

Sur les inconvénients de la crosssectomie :

Il est étonnant qu'aucune agence de contrôle ni l'HAS ne fasse un comparatif analytique et simple sur les avantages et les inconvénients entre la RF et la crosssectomie stripping poste par poste.

La RF est une méthode moderne électronique à technologie avancée. Comme le Laser (qui s'améliore en parallèle), la RF peut encore profiter d'améliorations technologiques futures encore plus avancées et le passage du ClosurePlus au ClosureFast en a été une démonstration. A l'opposé, la crosssectomie est une méthode ancienne qui a peu de chance de s'améliorer.

La RF n'entraîne aucune cicatrice. Alors que dans tous les protocoles de la chirurgie on mentionne une cicatrice au Scarpa de 4 à 6 cm avec comme corollaire le risque de douleurs, d'infection du Scarpa voire de lymphœdème puisque parfois les lymphatiques sont touchés.

La RF doit s'effectuer sous anesthésie locale tumescente. La chirurgie pourrait le faire mais on constate dans les publications que seules 2 équipes chirurgicales ont travaillé sous locale (Rasmussen et Elkaffas). Il faut savoir qu'un stripping, sous anesthésie locale, demande un haut degré de technicité (seul Rasmussen semble avoir cette expérience).

La RF ne crée pas d'hématome dans le lit de la saphène traitée, alors que le stripping en crée forcément un. La preuve en est que les malades sous anticoagulants doivent arrêter ce traitement alors que la RF est réalisée sous anticoagulant, ce qui est pratique chez les cardiaques.

Méta analyse non citée dans le rapport

La méta analyse issue d'une équipe des Pays Bas intéresse 12320 membres inférieurs en incluant des études randomisées avec contrôle échographique systématique (Van den Bos). La durée moyenne du suivi est de 32,2 mois. La RF est aussi efficace que le stripping.

A propos des thrombo-phlébites post-traitement endoveineux des varices ou post stripping. C'est l'un des domaines dans lesquels il existe une grande disparité dans la définition et l'on manque de données précises concernant le thrombus lui-même mais aussi le patient. Comme pour toute maladie thrombo-embolique veineuse, il existe certainement des patients à risque de complication phlébitiques post-chirurgicales et la grande implication de la SFA dans le domaine de la thrombose (création de L'Ecole de La Thrombose en 2010 sous la houlette du Pr EL Alamy nous a déjà fait réfléchir à la mise en place d'un registre des accidents thrombotiques au décours de la chirurgie des varices. Dans un pré-questionnaire auprès des médecins et chirurgiens concernés par le traitement des varices, il apparaît que la prescription d'un traitement prophylactique anticoagulant se généralise actuellement. Reste à en définir ses modalités (communication de F. VIN lors du Congrès de la Société Européenne de Phlebectomie Paris 2012).

En conclusion : La recommandation de 2008 était plutôt favorable au traitement endothermique des varices par radiofréquence alors que ce nouveau rapport semble plus en deçà et moins favorable. Or, plusieurs études internationales ont permis de mieux cerner l'intérêt du Fast par rapport au Plus avec un taux d'occlusion supérieur à 95%.

Les chirurgiens français sont confrontés à une impossibilité légale (manque de codage) de pratiquer la radiofréquence, toute étude randomisée étant biaisée par le mode de recrutement sélectif ce qui empêche la réalisation de toute étude pouvant être prise en considération par les critères de sélection actuels de la HAS.

Il est acquis que le traitement des varices par radiofréquence est moins douloureux que la chirurgie classique, avec une reprise plus rapide de l'activité physique et du travail, sans surcoût pour la société.

Donc, à notre avis, ces deux méthodes doivent coexister car elles ont une réelle efficacité différente qui est difficile à comparer en raison de la multiplicité des sous-groupes.

Références

Pichot O., Kabnick L., Creton D, Merchant RF, (2004) Duplex ultrasound scan findings two years after great saphenous vein radiofrequency endovenous obliteration J Vasc Surg 2004;39: 189-195

Merchant RF, Pichot O. Long-term outcomes of endovenous radiofrequency obliteration of saphenous reflux as a treatment for superficial venous insufficiency. J Vasc Surg 2005; 42:502-9 Chandler JVS 2005.

Phat Vuong Ngoc et Colin Berry : The pathology of Vessels Springer 2002

Lebard C, Daniel C, Zuccarelli F (2009) Energy delivery during ClosureFast thermal ablation of great saphenous vein - XVI world meeting of the U.I.P. Monaco

Lebard C, El Alamy I, Cazaubon M: Confrontations anatomo-histo-biochimiques post ablation endothermique des varices. JIFA 2013

Lurie F, Creton D, Eklof B, et al (2005) Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): Two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29: 67-73

Rautio T, Ohinmaa A et al. Endovenous obliteration versus conventional stripping operation in the treatment of primary varicose veins: A randomized controlled trial with comparison of the costs. *J Vasc Surg* 2002;35: 958-65

Zuniga et al *J of Vasc Surgery* 2011 Short-term outcome analysis of radiofrequency ablation using ClosurePlus vs ClosureFast catheters in the treatment of incompetent great saphenous vein . Zuniga JM, Hingorani A, Ascher E, Shiferson A, and Al Brooklyn, NY- *JVS*, 55,4,1048-51

Rasmussen LH, Lawactz M, Bjoern L, et al. 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):1079-1087.

Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, et al. Denmark Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy, and surgical stripping for great saphenous varicose veins with 3-year follow-up *JVS* 2013

Kuhlmann A et al. Impact of radiofrequency ablation for patients with varicose veins on the budget of the German statutory health insurance system. *Health Economics Review* 2013; 3:9.

Eidson JL, Atkins MD et al. Economic and Outcomes-Based Analysis of the Care of Symptomatic Varicose Veins. *Jl of Surgical research.* 2011; 168:5-8

Lebard C, Daniel D, Zuccarelli F. Coupe longitudinale manuelle et informatisée de la grande veine saphène intrafasciale. Apport anatomique et thérapeutique. *Angéiologie* 2008(2) :12-21

Lebard C, Daniel D, Zuccarelli F. Coupe longitudinale manuelle et informatisée de la grande veine saphène intrafasciale. Apport dans le calcul de l'énergie efficace Closure fast et laser endoveineux. *Angéiologie* 2008(4) :8-16

Anastasie B, Mordon S, Cazaubon M et al. Laser endoveineux : état de l'art et expérience personnelle. *Angéiologie* 2012 N°2 50-58 et *Angéiologie* 2013 N° 1-2 :39-64

Cazaubon M, Allaert FA, Lugli M, Buresta P, Gobin JP, Perrin M. A European survey on the Prevalence of Isolated Varices (C₂) and Complicated Varices (C₂₊) Results of a multi-centre study conducted by the SFA and the SFP under the auspices of the European Venous Forum *Int Ang* 2010;29:64-9

Van den Bos R, Arends L et al. Endovenous therapies of lower extremity varicosities : A meta-analysis. *J Vasc Surg* 2009;49:230-9

Annexe 5. Réponses des autres parties prenantes à la consultation mise en œuvre par la HAS.

► Société Covidien





2 rue Diderot
La Clef de Saint Pierre
78990 ELANCOURT

**Occlusion de la grande veine saphène par Radiofréquence par
voie veineuse transcutanée :
Procédure Venefit™ avec les cathéters Covidien ClosureFast™**

COVIDIEN S.A.S

**ACTUALISATION DU RAPPORT 2008 –
DEMANDE DE RENSEIGNEMENTS PAR LA HAS**

Octobre 2013

Occlusion de la Grande Veine Saphène par radiofréquence Venefit™

COVIDIEN S.A.S

SOMMAIRE

LISTE DES ABREVIATIONS	2
QUESTIONS	3
FICHE TECHNIQUE/ PROTOCOLE STANDARDISE	4
DONNEES DE CONSOMMATION / D'UTILISATION	8
MATERIOVIGILANCE	9
ANNEXES	10
<u>Annexe A : Synthèse des données de Matérovigilance pour les cathéters Covidien ClosureFast™</u>	
<u>Annexe B : Brochure produits pour les cathéters Covidien ClosureFast™</u>	
<u>Annexe C : Fiches techniques Cathéter de radiofréquence ClosureFast™ pour la procédure Venefit™</u>	

LISTE DES ABREVIATIONS

RF : Radiofréquence

PdM : Part de marché

GVS : Grande Veine Saphène

JSF : Jonction Saphéno-Fémorale

QUESTIONS HAS

1. *Protocole technique d'utilisation de l'appareil COVIDIEN délivré aux professionnels utilisateurs*
2. *Données de diffusion de cet appareil en France*

Occlusion de la Grande Veine Saphène par radiofréquence Venefit™

COVIDIEN S.A.S

FICHE TECHNIQUE / PROTOCOLE STANDARDISE

Nom du produit : Procédure Venefit™

Type de produit : Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™

Modèles et références :	Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™	
	4 références sont disponibles :	
	Référence	Description Diamètre x Longueur
		(F x cm)
	CF7-7-60	7x 60
		Dénomination
		Cathéter Covidien ClosureFast™ avec élément chauffant de 7 cm
CF7-7-100	7 x 100	Cathéter Covidien ClosureFast™ avec élément chauffant de 7 cm
CF7-3-60	7 x 60	Cathéter Covidien ClosureFast™ avec élément chauffant de 3 cm
RFS2-6-12	6 x 12	Stylet Covidien ClosureRFS™
Indications / Contre indications/ Précautions	Domaine d'utilisation: chirurgie vasculaire	
	Indications : traitement du reflux veineux superficiel	
	INDICATIONS	
	La procédure Venefit™ est destinée à la coagulation endovasculaire des vaisseaux chez les patients présentant un reflux veineux superficiel.	
	CONTRE INDICATIONS	
	Patients présentant un thrombus dans le segment de veine à traiter.	
	PRECAUTION:	
	<ul style="list-style-type: none"> la paroi de la veine peut être plus fine au niveau d'un anévrisme. Pour traiter une veine dilatée par un anévrisme, il faut prévoir une tumescence plus importante autour de la zone d'anévrisme et le segment de veine dilaté doit être largement couvert par le segment RF. il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du cathéter pour des patients ayant des pathologies artérielles périphériques. Les mêmes précautions d'usage seront à prendre en compte pour ce type de patients. 	
	RISQUES ET COMPLICATIONS POTENTIELS	
	Les complications potentielles incluent, mais sans y être limitées, les suivantes : perforation des vaisseaux, thrombose, embolie pulmonaire, phlébite, hématome, infection, lésion d'un nerf adjacent, brûlures de la peau, thrombose veineuse profonde.	
ATTENTION:		
<ul style="list-style-type: none"> le traitement d'une veine superficielle (très en surface) peut entraîner des brûlures cutanées SI LA PEAU N'A PAS ETE PROTEGEE AU PREALABLE PAR UNE INFILTRATION TUMESCENTE. des lésions de nerfs peuvent survenir, provoquées par des lésions thermiques sur les nerfs sensoriels adjacents. Ces risques de lésions 		

	<p>sont plus importants lorsque le traitement se fait en dessous du mollet ou s'il n'y a pas eu d'infiltration tumescente.</p>
<p><u>Modalités de prescription et d'utilisation :</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> • Unique traitement d'ablation segmentaire endoveineux avec contrôle de température <p>Avec le cathéter Covidien ClosureFast™, la procédure Venefit™ peut se réaliser sans anesthésie générale ou locale, en ambulatoire.</p> <p>Procédure :</p> <ul style="list-style-type: none"> • PREPARATION DU SYSTEME & DU PATIENT <p>Faire basculer l'interrupteur situé à l'arrière du générateur pour le mettre sous tension. Une lumière verte s'allume sur la partie supérieure gauche du panneau avant.</p> <p>Sous guidage échographique, établir une représentation graphique de l'emplacement, la profondeur, le diamètre, la longueur et les autres éléments importants de l'anatomie de la veine à traiter.</p> <p>Préparer la jambe de façon stérile. Ponctionner en utilisant une technique percutanée ou de dissection veineuse. Rincer la gaine d'introduction avec du sérum physiologique et la mettre en place dans la veine. Connecter le câble du cathéter Covidien ClosureFast™ au générateur ClosureRFG™. Rincer le cathéter Covidien ClosureFast™ avec du sérum physiologique stérile (chlorure de sodium à 0,9%) ou du sérum physiologique héparinisé et fermer l'orifice luer.</p> <ul style="list-style-type: none"> • PROGRESSION DU CATHETER & EXSANGUINATION DU VAISSEAU <p>Introduire le cathéter et le faire avancer jusqu'au site de traitement le plus proximal.</p> <p>Administrer le liquide tumescent dans le compartiment saphène le long de la région de traitement, la quantité totale recommandée étant de 10 ml de liquide tumescent pour 1 cm de veine à traiter. Ne pas administrer la solution tumescente au site de traitement le plus proximal jusqu'à la confirmation de la position finale de l'extrémité du cathéter.</p> <p>Confirmer la position finale de l'extrémité sous guidage échographique - pour le traitement de la GVS, le point de traitement le plus éloigné doit se situer à au moins 2 cm de la JSF.</p> <p>Administrer l'infiltration tumescente au site de traitement le plus proximal.</p> <p><i>REMARQUE : Si la position de la jambe change, reconfirmer la position de l'extrémité avant de délivrer la RF</i></p> <p>Placer le patient en Trendelenburg à 15° - 30°.</p> <p>Établir le point de repère de référence à l'aide des marques sur le cathéter en retirant l'introducteur tout en maintenant le cathéter Covidien Closu-</p>

reFast™ fixe pour l'aligner sur le repère blanc le plus proche, ou en traçant une ligne sur la peau à l'endroit du repère le plus proche sur le cathéter. Les repères sur la tige du cathéter permettent un repositionnement rapide et précis du cathéter entre les cycles de traitement.

Aucune énergie n'est délivrée pendant le repositionnement.

Lorsque l'extrémité du cathéter est placée à l'ostium de la veine sous cutanée abdominale, le liquide tumescent peut-être infiltré.

• **TRAITEMENT**

Appuyer sur le bouton « RF Power » (alimentation RF) pour activer (mais pas commencer) l'administration RF. Le bouton « RF Power » commence à clignoter avec une lumière verte, indiquant que les traitements sont prêts à commencer.

Appliquer une compression uniforme sur toute la longueur de l'élément chauffant afin d'établir un bon contact entre la paroi de la veine et l'élément chauffant. Utiliser la sonde d'échographie dans le sens longitudinal, avec 2 doigts sur l'extrémité distale de la sonde (recommandé).

Appuyer sur le bouton de la poignée du cathéter ou sur le bouton « START RF » situé sur le générateur ClosureRFG™ pour débiter l'administration de l'énergie RF. L'aiguille de l'indicateur de température doit se situer dans la zone verte pendant un cycle de 20 secondes, la puissance devant baisser régulièrement pour passer de 40 W à environ 20 W ou moins dans les 10 secondes.

L'emplacement du traitement le plus proche de la JSF reçoit généralement deux traitements de 20 secondes. Lorsque le cycle de traitement est terminé et que l'alimentation RF s'arrête automatiquement, placer rapidement le cathéter sur le repère suivant, appliquer une compression uniforme sur la totalité de l'élément chauffant et débiter le traitement suivant. Renouveler le cycle retrait, compression et traitement jusqu'à la longueur souhaitée. Supprimer la compression externe et retirer rapidement le cathéter.

Placer le patient en décubitus dorsal et pratiquer une échographie duplex post-opératoire du segment de veine traité pour confirmer l'occlusion du vaisseau.

Il n'existe pas de protocole de retraitement pour la procédure Venefit™. LE CATHÉTER NE DOIT PAS DE NOUVEAU PROGRESSER À TRAVERS UN SEGMENT DÉJÀ TRAITÉ.

Retirer la gaine d'introduction ; appliquer un bandage de compression.

Revoir les instructions postopératoires avec le patient.

Composition du dispositif
et Accessoires :

- Générateur ClosureRFG™ (non stérile)
- Cathéter à usage unique (stérile)

Prévoir pour l'intervention

- Aiguille de ponction
- Guide d'introduction 0,025" ou 0,035"
- Gaine d'introduction de 7Fr (11cm)
- Cathéter Covidien ClosureFast™ avec un élément chauffant de 3 cm ou 7 cm
- Echographe
- Gel stérile et couvre sonde de l'échographe
- Pompe pour infiltration tumescente OU seringues pour infiltration tumescente
- Tubulures pour pompe à infiltration tumescente
- Aiguille pour infiltration tumescente

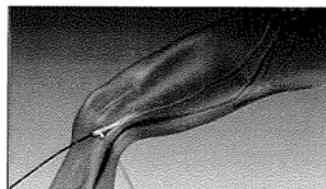
Pour les composants susceptibles d'entrer en contact avec le patient et/ou les produits administrés, précisions complémentaires :

- Absence de latex
 - Absence de phtalates (DHP)
 - Absence de produit d'origine animale ou biologique (nature, ...)
- Toutes mentions jugées utiles pour les précautions d'utilisation

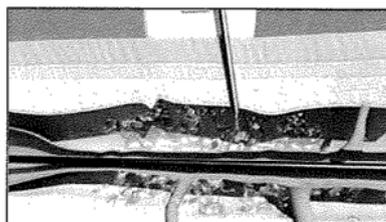
MODE D'ACTION**1. INSERTION DU CATHETER**

Sous guidage échographique, le cathéter Covidien ClosureFast™ est inséré dans la veine et introduit vers le site où le traitement démarrera.

L'extrémité de l'élément chauffant du cathéter doit être placé à 2 cm de la jonction saphéno-fémorale.

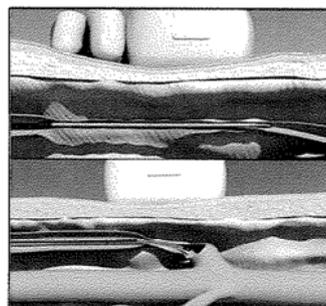
**2. PREPARATION DU VAISSEAU**

Toujours sous guidage échographique, une anesthésie tumescente est réalisée dans le compartiment saphénien entourant la veine. Cette tumescence permet d'isoler la veine des tissus environnants ainsi que de la surface de la peau et de coller le cathéter à la paroi veineuse pendant le traitement.

**3. ABLATION SEGMENTAIRE**

La procédure Venefit™ utilise une technique d'ablation segmentaire qui chauffe la veine par segment de 7 ou de 3 cm pendant un cycle de 20 secondes. Après le traitement de chaque segment, des repères indiqués sur le cathéter facilitent le repositionnement sur le segment suivant.

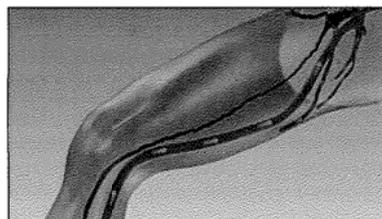
Utilisé en association avec le générateur de radiofréquence Covidien ClosureRFG™, le cathéter délivre une chaleur con-



trôlée et homogène sur chaque segment. Le mécanisme de retour d'informations contrôlé du système surveille les paramètres thermiques in vivo en temps réel pour délivrer l'énergie adaptée au diamètre de la veine traitée.

4. OCCLUSION DE LA VEINE

La chaleur fournie par le cathéter collabe la veine, par dénaturation des fibres de collagène, créant ainsi un scellement fibreux et une occlusion du vaisseau



DONNEES DE CONSOMMATION / D'UTILISATION

1. Nombre de dispositifs vendus ou utilisés sur les 4 dernières années en France et à l'international.

- *Nombre de cas pratiqués par an depuis 2010 (en volume)*
- *Evolution par an sur 4 ans (en pourcentage)*

Les figures 1 et 2 montrent l'évolution depuis 4 ans de la technologie d'occlusion de la grande veine saphène par la procédure Venefit™.

La standardisation de la procédure, la pratique opératoire, et la demande des patients ont conduit à une croissance de l'utilisation de la technique de plus de 40% par an, conduisant en 2013 à une part de marché significative par rapport à la technique de référence.

Dans trois autres pays, où la procédure est validée et encouragée par les autorités de tutelle (Allemagne, Grande-Bretagne, Pays-Bas), la croissance varie de 15 à 30% en fonction des années, avec un volume d'activité 3 à 4 fois plus élevé qu'en France, étant donné la validation de l'acte et la prise en charge de la procédure.

L'absence de croissance observée aux Pays-Bas reflète la standardisation des protocoles endothermiques, l'émergence de techniques sans anesthésie locale, et globalement, la meilleure prise en charge des varices dans ce pays.

	Volume d'actes Venefit				% d'évolution RF		
	2010	2011	2012	2013	2010-2011	2011-2012	2012-2013
France	1 699	2 664	3 877	5887	57%	46%	52%
Germany	9 782	12 919	12 765	19503	32%	-1%	53%
UK	9 557	10 773	12 542	13193	13%	16%	5%
NL	13 825	18 215	16 732	15448	32%	-8%	-8%
Cumulé	34 863	44 571	45 916	54031	28%	3%	18%

Figure 1 : Volume d'actes 2010-2013 et évolution par année de la procédure

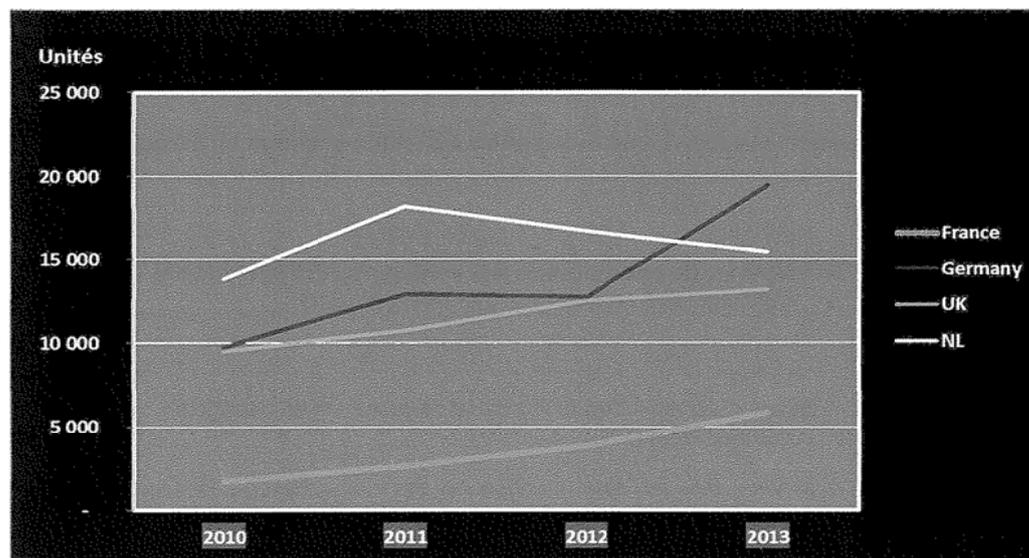


Figure 2 : Volume d'actes 2010-2013 et évolution par année de la procédure (autre présentation)

Dans la Figure 3 qui présente la part de marché de la radiofréquence Venefit™ en 2013 par rapport à la crossectomie-éveinage, nous remarquons que, malgré un environnement défavorable, la technologie de radiofréquence Venefit™, a une part de marché significative de 7,3%.

Cette donnée est à comparer avec la décroissance observée en France, de la technologie classique d'éveinage de 16,5% (15 000 actes / an en moins -pré-rapport HAS 2013 - p 13).

En effet, il est probable que cette baisse soit compensée par une augmentation des techniques alternatives, comme la mousse sclérosante, le laser et la RF.

Ce constat, s'explique par la meilleure maîtrise de la technologie, et la volonté des cliniciens de faire évoluer leur pratique dans le sens de la demande des patients. De plus, cela conforte l'observation faite dans les pays ayant adopté cette technologie, où la RF n'entraîne pas d'augmentation globale des traitements, mais se substitue à la procédure d'éveinage.

	PdM Venefit - 2013		
	Vol total acte / an	VENEFIT	% RF
France	75 000	5 887	8%
Germany	140 000	19 503	14%
UK	43 000	13 193	31%
NL	30 000	15 448	51%
Cumulé	288 000	54 031	19%

Figure 3 : Part de Marché (PdM) de la technologie Venefit™ en 2013 sur l'ensemble des procédures d'occlusion de la grande veine saphène

Cette adoption croissante de la procédure Venefit™ n'est pas le seul fait de quelques centres « experts ». Nous observons dans la figure 4, qu'avec 120 centres actifs en 2013 et 99 en 2012, la croissance du nombre de centres et équivalente à celle du nombre de procédures.

30% sont des établissements publics et 70% des établissements privés.

70% des médecins sont des chirurgiens vasculaires, 10% des chirurgiens généraux et 20% des médecins vasculaires.

	Nombre de centres actifs		
	2012	2013	% évolution
France	90	119	32%
Germany	195	258	32%
UK	185	223	21%
Cumulé	470	600	28%

Figure 4 : Nombre de centres de traitement Venefit™ en 2012 et 2013

Les centres « experts », qui ont commencé les traitements endoveineux depuis plus de 10 ans ont quant à eux, une tendance à abandonner le stripping au profit de l'endoveineux thermique. Cela est d'autant plus notable qu'ils avaient préalablement traité par éveinage, plusieurs dizaines de milliers de patients.

Comme illustré dans la figure 5, nous pouvons voir que malgré les conditions économiques défavorables à la RF, cette dernière représente près de 50 % des traitements. La raison principale pour ces cliniciens très expérimentés de continuer leur activité d'éveinage est le manque de moyens financiers d'un nombre significatif de patients.

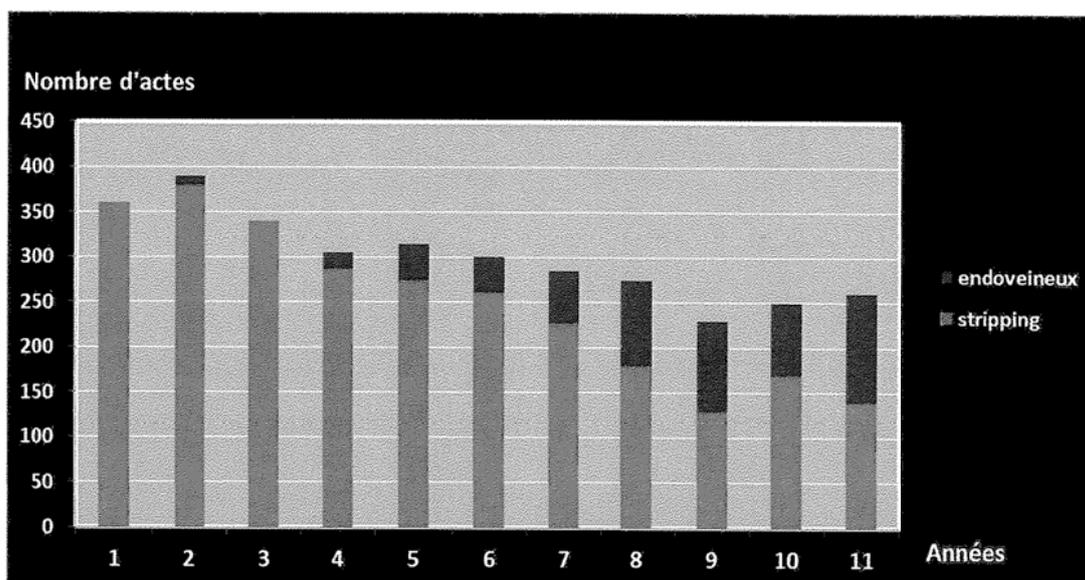


Figure 5 : Exemple d'évolution depuis 11 ans de la pratique d'un centre « expert » Français.

Occlusion de la Grande Veine Saphène par radiofréquence Venefit™ COVIDIEN S.A.S

En conclusion, il apparaît qu'en l'absence d'acte, la technologie par radiofréquence Venefit™, s'est en France développée à un rythme moins élevé que dans d'autres pays limitrophes.

Elle représente à ce jour plus de 7% des indications de crossectomie-éveinage, en s'y substituant.

Elle est présente dans environ 120 centres, répartis sur l'ensemble du territoire y compris les DOM-TOM, et pratiquée par trois spécialités médicales (Chirurgiens Vasculaires et Généraux, Médecins Vasculaires), qui traitent chacun en moyenne avec Venefit™, 50 patients par an, sans incidents majeurs, après le cas échéant, une formation aux techniques de repérage échographiques assurée conjointement par les sociétés savantes et Covidien.

MATERIOVIGILANCE

La technologie Venefit™ est commercialisée en France depuis 2008. Elle est à ce jour présente dans au moins 20 pays.

Un rapport des données de matériovigilance des cathéters ClosureFast™, en France et dans 3 pays majoritairement utilisateurs, est présenté ci-dessous

	Materiovigilance					
	2011		2012		2013	
	Nombre	Ratio incidents / vol ventes	Nombre	Ratio incidents / vol ventes	Nombre	Ratio incidents / vol ventes
France	3	0,113%	3	0,077%	2	0,034%
Germany	16	0,124%	10	0,078%	26	0,133%
UK	1	0,009%	7	0,052%	4	0,028%
NL	2	0,011%	1	0,006%	1	0,006%
Cumulé	22	0,049%	21	0,046%	33	0,062%

Figure 6 : Nombre d'incidents sur 3 ans et ratio par rapport au ventes dans 4 pays utilisateurs

A ce jour, depuis 2010, plus de 178 800 cathéters Covidien ClosureFast™ ont été utilisés dans ces 4 pays. Un total de 8 incidents a été rapporté en France et 68 dans les 3 autres pays.

99% des incidents concernent une problématique de connexion entre le cathéter et le générateur avant la procédure opératoire. Un changement de cathéter a suffi pour permettre le déroulement normal de la procédure opératoire d'occlusion par RF.

En 2013, sur un total de 5 887 cathéters vendus en France, seuls 2 incidents (identique à celui mentionné ci-dessus) se sont déroulés, soit un ratio de 0.034%, ce qui démontre une dégressivité successive au fur et à mesure de son utilisation. (cf. annexe 3 : rapport de Materiovigilance en France)

- En 2013, en Europe sur ces 4 pays, le ratio incidents/utilisation des cathéters est inférieur à 0,07% (0,062%)
- 99% des incidents mentionnés impliquent une connexion avant utilisation et pratique opératoire.

Le rapport effet thérapeutique/risque reste en faveur de l'utilisation de la procédure Venefit™.

Occlusion de la Grande Veine Saphène par radiofréquence Venefit™

COVIDIEN S.A.S

ANNEXES

ANNEXE A : SYNTHÈSE DES DONNÉES DE MATÉRIOVIGILANCE POUR LES CATHÈTERS COVIDIEN CLOSUREFAST™

ANNEXE B : BROCHURE PRODUITS POUR LES CATHÈTERS COVIDIEN CLOSUREFAST™

ANNEXE C : FICHE TECHNIQUE CATHÈTER DE RADIOFRÉQUENCE CLOSUREFAST™ POUR LA PROCÉDURE VENEFIT™

Occlusion de la Grande Veine Saphène par radiofréquence Venefit™ COVIDIEN S.A.S

SYNTHESE DES DONNEES DE MATERIOVIGILANCE

Octobre 2013

Les données de matériovigilance sont synthétisées par dispositif (avec référence) et par indication
Le résumé d'incident et les conséquences/traitements sont rédigés en anglais.

Tracking No	Incident Date	Institution	Product ID	Incident	Failure Mode	Summary
VA201105-0097	05-mai-11	CENTRE HOSPITALIER de FIGEAC	CF7-7-100	The customer reports that an error message appears on the generator when using the device. Impossible to use.	Broken Connector	<p>Problem Statement: The customer reports that an error message appears on the generator when using the device. Impossible to use. Device History Record Review: From the DHR review Lot# 550190, no non-conformities were found related to the complaint. Trending Analysis Statement: There have been 35 ClosureFast complaints for pins issue/bent pins from August 2010 to July 2011. Sample Evaluation Statement: Based on the evaluation, The male connector's pins need to be straight and line up with the holes of the female connector to be able to plug into each other and to make a good electrical connection. However, based on the evaluation, the device's connector pins 3, and 4 were bent. The bent pins interfered with the RFG2 receptacle, not allowing the connector to be plugged into the generator. Complaint is confirmed. Since pins# 3 & 4 were bent, functional testing could not be performed. The complaint is classified as an interface issue between the generator and the catheter. The defect occurs when the user tries to insert the catheter connector into the generator receptacle. The risk is that a pin of the catheter connector becomes bent or misaligned, preventing the catheter from being inserted into the generator. The clinical risk is delayed treatment because the device is rendered non-functional. The clinical severity is 2 (minor) and the occurrence rate is remote (<0.1%) per the design FMEA, CLF Design Risk Management, Q90-249, Rev C. Root Cause Analysis Statement: In the evaluation, there was no evidence of a manufacturing or material issue with the pin per IPS-021, the ClosureFast in-process specification. A root cause for bent pins cannot be determined at this point in time. Perhaps the operator did not completely insert the catheter into the receptacle and then twisted the connector, causing the pins to bend. Corrective or CAPA: There is no open CAPA for pin issue. Conclusion Statement: The investigation confirmed that the pins# 3& 4 were bent. At this time, a root cause for bent pins could not be determined. However, based on the visual inspection within the catheter connector area, it is possible that customer caused the catheter connector pin to become bent or misaligned, preventing the catheter from being inserted into the generator. No Additional action will be implemented for this complaint because: the severity classification is low and the complaint rate of 0.02% for this defect is below the occurrence rate of 0.1% per the design FMEA. This complaint will be presented and reviewed at the monthly metrics meeting.</p>

Tracking No	Incident Date	Institution	Product ID	Incident	Failure Mode	Summary
VA201105-0154	05-avr-11	CENTRE CHIRURGIE AMBULATOIRE Les ANGLÉS	CF7-7-100	The customer reports that an error message appears "Broken generator, an error message appears "Broken device. Change the device." It worked with a catheter from another lot number.	Catheter Not Working	<p>Problem Statement: The customer reports that when plugged to the generator, an error message appears "Broken device. Change the device." It worked with a catheter from another lot number. Device History Record Review: From the DHR review for lot number 550183, no non-conformities were found related to the complaint. Trending Statement: There have been 160 reported complaints for catheter issues associated with ClosureFAST catheters from October 2010-September 2011. Complaint rate for ClosureFAST catheter issues from October 2010-September 2011 is 0.09%. Sample Evaluation: The sample was returned for review by the customer and evaluated per San Jose Covidien form FRM40-163. ClosureFAST Family Complaint Evaluation Form. On the basis of the initial investigation, no obvious visual defects were found on the catheter. The catheter connector pins were in good condition. No bent pin was observed. Moreover, the Continuity / Resistance and RFG2 functional testing were performed, the heating element was submerged into saline while the RFG2 testing was performed, and no functional non-conformities were found; device was recognized and performed to specifications. A liquid intrusion was also performed to determine if the device ID circuit was susceptible to normal saline. Normal saline was poured onto the handle to see if the resistance measurement varied. The resistance measurement was not changed. The handle was opened to see if there was any obvious visual defect, but nothing was observed. The Red and Yellow TC wires, which could cause the RFG2 to deliver the error message "Broken device", were soldered onto RD & YL pads in good condition. Complaint could not be confirmed for RFG2 stated an error message "Broken device. Change the device." Root Cause Analysis Statement: A root cause for the RFG2 stated an error message "Broken device" when the device was plugged in could not be determined at this point in time because the failure could not be confirmed. The device was not decontaminated which was tried to preserve any evidence of a contaminate. Device performed as expected. The catheter was 100% visual and functional testing inspected by final manufacturing inspection, and sampling inspection was performed by Quality Assurance per IPS-021, the ClosureFAST Quality Assurance Specification. The low number of complaints indicates that the current process controls are adequate. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Risk Analysis: This complaint is classified as an interface issue between the generator and the catheter. This defect may occur when the user tries to insert the catheter into the generator outlet. Risks were reviewed for both catheter and generator as the complaint was unconfirmed. The Design FMEA Q90-249; CLF Design Risk Management was reviewed and the potential of showing an error message when Catheter connected to the RFG2 was not found. As per SOP 10-100, this current complaint rate of 0.09% is still in acceptable range with the occurrence classification of 1 (Remote: Probability of 0.1%) with a clinical severity classification of 2 (Minor). Therefore, if the catheter would not work, the patient risk is determined to be delayed treatment. The catheter is 100% inspected per IPS-021. The process risk is low, severity of 1, occurrence of 1, and detection of 2 (CLF process FMEA, Q90-219). The low number of complaints indicates that the current process controls are adequate. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Per the RFG2 assembly risk document, process FMEA, Q90-270, the risk for a defective board or cable is severity 3, occurrence 2, and detection 1, or RPN of 6 (as low as reasonably possible). The risk is that a catheter will appear non-functional when attached to the generator. The patient risk is delayed treatment until the generator is replaced or the patient receives an alternate treatment (RFG2 System Hazard Analysis, Q90-271). If the user does not replace the catheter or generator, the patient risk is delayed or no treatment. For this reported incident, a second catheter was used with the same RFG2 to complete the case; therefore, the root cause may not be the generator. Corrective or CAPA: There is no open CAPA for the complaint, and no</p>

<p>additional or corrective action will be implemented at this time because the complaint could not be confirmed and the frequency of the complaint rate is still in acceptable range. The current complaint rate is 0.09%, the severity classification is 2 (Minor), and the occurrence rate of 1 (Remote: Probability 3% at 0.1%) per the design FMEA, CLF Design Risk Management, Q90-249, is as low as reasonably possible (ALARP), resulting in an overall risk priority number. This complaint will be presented and reviewed at the monthly metrics meeting. Closing: We will continue to trend for this defect and take further action as necessary.</p>						
--	--	--	--	--	--	--

Tracking No	Incident Date	Institution	Product ID	Incident	Failure Mode	Summary
VA201105-0156	26-avr-11	CENTRE CHIRURGIE AMBULATOIRE Les ANGLÉS	CF7-7-100	The customer reports that it's the second time that an error message appears when plugged in. "Broken device. Change the device."	Catheter Not Working	<p>Problem Statement: The customer reports that it's the second time that an error message appears when plugged in. "Broken device. Change the device." Device History Record Review: From the DHR review for lot number 550183, no non-conformities were found related to the complaint. Trending Statement: There have been 160 reported complaints for catheter issues associated with ClosureFAST catheters from October 2010-September 2011. Complaint rate for ClosureFAST catheter issues from October 2010-September 2011 is 0.1%. Sample Evaluation: The sample was returned for review by the customer and evaluated per San Jose Covidien form FRM40-163, ClosureFAST Family Complaint Evaluation Form. On the basis of the initial investigation, no obvious visual defects were found on the catheter. The catheter connector pins were in good condition. No bent pin was observed. Moreover, the Continuity / Resistance and RFG2 functional testing were performed, the heating element was submerged into saline while the RFG2 testing was performed, and no functional non-conformities were found; device was recognized and performed to specifications. A liquid intrusion was also performed to determine if the device ID circuit was susceptible to normal saline. Normal saline was poured onto the handle to see if the resistance measurement varied. The resistance measurement was not changed. The handle was opened to see if there was any obvious visual defect, but nothing was observed. The Red and Yellow TC wires, which could cause the RFG2 to deliver the error message "Broken device", were soldered onto RD & YL pads in good condition. The complaint was unconfirmed. Root Cause Analysis Statement: A root cause for the RFG2 stated an error message "Broken device" when the device was plugged in could not be determined at this point in time because the failure could not be confirmed. The device was not decontaminated which was tried to preserve any evidence of a contaminate. Device performed as expected. The catheter was 100% visual and functional testing inspected by final manufacturing inspection, and sampling inspection was performed by Quality Assurance per IPS-021, the ClosureFAST Quality Assurance Specification. The low number of complaints indicates that the current process controls are adequate. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Risk Analysis: This complaint is classified as an interface issue between the generator and the catheter. This defect may occur when the user tries to insert the catheter into the generator outlet. Risks were reviewed for both catheter and generator as the complaint was unconfirmed. The Design FMEA Q90-249; CLF Design Risk Management was reviewed and the potential of showing an error message when Catheter connected to the RFG2 was not found. As per SOP 10-100, this current complaint rate of 0.09% is still in acceptable range with the occurrence classification of 1 (Remote: Probability at 0.1%) with a clinical severity classification of 2 (Minor). Therefore, if the catheter would not work, the patient risk is determined to be delayed treatment. The catheter is 100% inspected per IPS-021. The process risk is low, severity of 1, occurrence of 1, and detection of 2 (CLF process FMEA, Q90-219). The low number of complaints indicates that the current process controls are adequate. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Per the RFG2 assembly risk document, process FMEA, Q90-270, the risk for a defective board or cable is severity 3, occurrence 2, and detection 1, or RPN of 6 (as low as reasonably possible). The risk is that a catheter will appear non-functional when attached to the generator. The patient risk is delayed treatment until the generator is replaced or the patient receives an alternate treatment (RFG2 System Hazard Analysis, Q90-271). If the user does not replace the catheter or generator, the patient risk is delayed or no treatment. For this reported incident, a second catheter was used with the same RFG2 to complete the case; therefore, the root cause may not be the generator. Corrective or CAPA: There is no open CAPA for the complaint, and no additional or corrective action will be implemented at this time because the complaint could not</p>

<p>be confirmed, and the frequency of the complaint rate is still in acceptable range. The current complaint rate is 0.09%, the severity classification is 2 (Minor), and the occurrence rate of 1 (Remote: Probability $\leq 0.1\%$ per the design FMEA, CLF Design Risk Management, Q90-249, is as low as reasonably possible (ALARP), resulting in an overall risk priority number. This complaint will be presented and reviewed at the monthly metrics meeting. Closing: We will continue to trend for this defect and take further action as necessary.</p>						
--	--	--	--	--	--	--

Tracking No	Incident Date	Institution	Product ID	Incident	Failure Mode	Summary
VA201202-0090	28-janv-12	Clinique Turin	CF7-7-100	customer states that the catheter was not recognized by the generator. A second catheter was used.	Catheter Not Recognized	<p>Problem statement: Customer states that the catheter was not recognized by the generator. A second catheter was used. Device History Record Review Statement: From the DHR review for lot number 550513, no non-conformities were found related to the complaint. Trending Analysis Statement: There have been 35 ClosureFast complaints for recognition issue from May 2011 to April 2012. The complaint rate to date (May 2011 to April 2012) is 0.01%. Sample Evaluation Statement: Because the device was not returned by user, therefore, a visual inspection could not be performed. Since the device was not returned by user, a functional testing for a device could not be conducted. The defect is not confirmed for the RFG2 diaphragm recognize the catheter due to non-receipt of the device. This complaint is classified as a non-functional catheter. Risks were reviewed for both catheter and generator as the device was not returned and the complaint was unconfirmed. The Design FMEA Q90-249; CLF Design Risk Management was reviewed and the potential failure mode for device not recognized by RFG2 is identified as rendered non functional during use which may be due to moisture in connector, broken/damaged wires, bent pins, button not functioning. The highest potential risk for any of these failure modes is Clinical Severity is 2, occurrence is 1, and RPN is 2. Per SOP10-100, a severity rating of 2 is classified as Minor and an occurrence of 1 translated to an occurrence rate Remote; Remote: Probability 0.1%. Per SOP10-044, and RPN=2 is categorized as Acceptable (Risk Control mitigations need not be actively pursued). The catheter is 100% inspected per IPS-021. From a manufacturing process standpoint, each catheter is 100% visual and functional testing inspected by manufacturing final inspection, and sampling inspection is performed by Quality Assurance per IPS-021, the ClosureFAST Quality Assurance Specification. On the basis of the number of customer complaints for the catheter would not work, the current process controls are adequate. According to the process FMEA (Q90-219), the risk that the catheter would not work during processing is as low as reasonably possible. Per Process FMEA (Q90-219), Process 7: Process Function/Requirement/Step 4. Finish Handle Assembly indicates potential failure modes for non-functional catheter. The highest process risk is low, severity of 4, occurrence of 2, and detection of 2 and the RPN is 16 (CLF process FMEA, Q90-219). Per SOP10-099, occurrence of 1 translates to an occurrence rate Remote: Rate 0.1%. RPN=8 is ALARP (As Low as Reasonably Practicable) Risk is reduced to lowest level practicable, bearing in mind the benefits of accepting the risk and the practicability of further reduction. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Potentially, the RFG2 generator may be the source of the catheter not working. Per the RFG2 assembly risk document, process FMEA, Q90-270, a catheter not working may be due to an incorrectly assembled RF board (MPI section 16) or cable within the generator (MPI section 23).</p>

The process risk is severity 3, occurrence 2, and detection 1, or RPN of 6 (as low as reasonably possible) for either of these possibilities. The risk is that a catheter will appear non-functional when attached to the generator. Each generator is 100% inspected including connecting CLF catheters to the generator. The customer did not return the generator. From the RFGZ System Hazard Analysis, Q90-271, a component failure or degradation may cause the generator (instrument) to cease operating (line 4.4.19). The severity is 1 and the occurrence rate is 2 for this possibility. The patient risk is that the treatment is delayed. The generator performs a power on self check each time it is turned on, mitigating the risk. Root Cause Analysis Statement: A non-functional catheter may occur due to several reasons. This defect may occur when the user tries to plug the catheter into the generator outlet. The user may not have plugged in the catheter completely, not completing electrical circuits, or the user may have contaminated the interface with saline solution. The catheter may be defective. If the generator does not sense the correct resistance value of the device ID within the catheter, the catheter is not recognized by the generator. Root causes may be defective resistors in the catheter, a broken wire in the electrical circuit, damaged handle assembly breaks wire, workmanship associated with the cable assembly, bent pints within the connector. Based on the reported complaint, the customer had to replace the catheter with a new device to complete the procedure. The generator was not defective. Without receiving the catheter, the complaint could not be confirmed. At this time, the root cause of this failure could not be determined due to non-receipt of the device. If the device will be returned the complaint will be re-open for further investigation. Correction Action or CAPA: There are no open or recent CAPAs or SCARs for the complaint. Investigation Conclusion Statement: The investigation could not confirm the reported complaint. The device was not returned by user, therefore, full device investigation and evaluation of the device could not be performed and the defect could not be confirmed. At this time, the root cause could not be determined. There is no CAPA for this complaint and no corrective action will be taken at this time because: the defect could not be confirmed, the RPN rating is Acceptable and the complaint rate 0.01% for this defect is well below the occurrence rate of 0.1% per the Design FMEA. This complaint will be presented and reviewed at the monthly metrics meeting.

Tracking No	Incident Date	Institution	Product ID	Incident	Failure Mode	Summary
VA201210-0376	10-oct-12	Maison de Sante Prot. Bagatelle - TALENCE	CF7-7-100	The customer states that the device was inoperable.	Bent Pins	<p>Problem statement: The customer states that the device was inoperable. Device History Record Review Statement: From the DHR review for lot number M551227, no non-conformities were found related to the complaint. Trending Analysis Statement: There have been 20 ClosureFast complaints for pin issue from November 2011 to October 2012. The complaint rate to date (November 2011 to October 2012) is 0.008%. Sample Evaluation Statement: On the basis of the initial investigation, catheter connector pin 1 was bent. No other visual defect was found. Complaint is confirmed. No functional testing would be performed because of the catheter connector pin was damaged (bent). The defect was confirmed for bent pin. This type of complaint is classified as an interface or connection issue between the generator and catheter. Once damaged, the catheter can no longer function or be inserted into the generator, and the procedure cannot be performed without replacing the catheter. The patient risk is no treatment or delayed treatment. Per the ClosureFAST dFMEA (Q90-249) and RFG2 System Hazard Analysis (Q90-271), the severity rating and occurrence ratings are low, resulting in an overall risk priority number that is as low as reasonably possible. Another catheter must be used to treat the patient. Bent pins could be caused by the manufacturing assembly and test processes as the connector pins do contact test equipment receptacles. The process risks are identified in ClosureFAST pFMEA (Q90-219) and indicate low severity and occurrence levels. The inspection capability is likely detection, resulting in a risk priority number that is as low as reasonably possible. Specifically, the manufacturing process inspector checks for damaged pins after all functional tests have been performed per Covidien IPS-021 and MedTech MFGSPEC-66. The packaging handler is unlikely to bend or damage the pins when inserting the connector portion into the thermoform trays as the connector pins are protected by a plastic mold. The IPS reference is paragraph 5.1.6.3.11.1: Verify that there is no damage to the cable connector. There must be no bent, missing or distorted pins on the connector. Defect Code: BP In this complaint case, the connector pin 1 was found bent clockwise direction, indicating a turning motion while the pins were not aligned with the holes on the RF connector receptacle. If the pins of the connector are not aligned, and the connector is forced to plug into the RFG2 receptacle, the pins could be damaged. Per the RFG2 Generator Operator's Manual, the user is instructed to line up the red-marked rib on the connector molded plastic of the catheter with the red mark on the generator (12 o'clock position). The instructions do not instruct the user to turn or rotate the catheter connector. The manual reference is located on page 14 and there is Figure 8 depicting the correct installation. See item RM55-661-01, Revision C, which is included with every new generator. At this time Covidien believes the instructions for use are adequate and any modifications would not significantly lower the complaint rate. The current complaint rate is 0.008% and is below those expected and defined within the dFMEA, SHA, and pFMEA for the catheter and generator. Root Cause Analysis Statement: Without being present when the incident occurred, a proper root cause for the defect could not be determined at this point in time. Bent pins could be caused by the manufacturing assembly and test processes as the connector pins do contact test equipment receptacles, or perhaps the operator did not align the connector pins with the holes or completely insert the catheter into the receptacle and then twisted the connector, causing the pins to bend. In the evaluation, there was no evidence of a manufacturing or material issue with the pins per IPS-021, the ClosureFAST in-process specification. The DHR for complaint lot number was reviewed, and there was no evidence of a manufacturing or material issue with the pin or connector. Each catheter is 100% visual and functional testing inspected by final manufacturing inspection, and sampling inspection is performed by Quality Assurance per IPS-021, the ClosureFAST Quality Assurance Specification, including device connector and pins. Correction Action or CAPA: There are no open or recent</p>

<p>CAPAs or SCARs for the complaint. Investigation Conclusion Statement: The investigation confirmed for the reported complaint. In the evaluation, a catheter connector pin 1 was bent. Once damaged, the catheter can no longer function or be inserted into the generator, and the procedure cannot be performed without replacing the catheter. No Additional action will be implemented for this complaint because: the RPN rating is Acceptable and the complaint rate of 0.008% for this defect is below the occurrence rate of 0.1% per the design FMEA. This complaint will be presented and reviewed at the monthly metrics meeting.</p>						
--	--	--	--	--	--	--

Tracking No	Incident Date	Institution	Product ID	Incident	Failure Mode	Summary
VA201302-0422	05-nov-12	Centre Hospitalier de NIORT	CF7-7-100	The customer reports that thought the probe was connected without any difficulty, it didn't work. The surgeon used a second device.	Catheter Not Working	<p>Problem statement: The customer reports that thought the probe was connected without any difficulty, it didn't work. The surgeon used a second device. Device History Record Review Statement:</p> <p>From the DHR review for lot number M551226, no non-conformities were found related to the complaint. Trending Analysis Statement: There have been 106 ClosureFast complaints for catheter issue from April 2012 to March 2013. The complaint rate to date (April 2012 to March 2013) is 0.04%. Sample Evaluation Statement: The sample was returned for review by the customer and evaluated per San Jose Covidien form FRM40-163, ClosureFAST Family Complaint Evaluation Form. On the basis of the initial investigation, no obvious visual defect was found on the catheter upon received. The catheter connector pins are in good condition. No bent pin was observed. The Continuity / Resistance and the RFG2 functional tests were performed, and no functional non-conformities were found; device was recognized and performed to specifications (see Evaluation Form). In addition, a liquid intrusion was performed to determine if the device ID circuit was susceptible to normal saline. Normal saline was poured onto the handle to see if the resistance measurement varied. The resistance measurement was not changed. The failure could not be confirmed. This complaint is classified as a non-functional catheter. Risks were reviewed for both catheter and generator as the complaint was unconfirmed. The Design FMEA Q90-249; CLF Design Risk Management was reviewed and the potential failure mode for device not recognized by RFG2 is a device rendered non functional during use which may be due to moisture in connector, broken/damaged wires, bent pins, or the button not functioning. The highest potential risk for any of these failure modes is Clinical Severity is 2, occurrence is 1, and RPN is 2. Per SOP10-100, a severity rating of 2 is classified as Minor and an occurrence of 1 translated to an occurrence rate Remote; Remote: Probability of 0.1%. Per SOP10-044, and RPN=2 is categorized as Acceptable (Risk Control mitigations need not be actively pursued). The catheter is 100% inspected per IPS-021. From a manufacturing process standpoint, each catheter is 100% visual and functional testing inspected by manufacturing final inspection, and sampling inspection is performed by Quality Assurance per IPS-021, the ClosureFAST Quality Assurance Specification. On the basis of the number of customer complaints for the catheter would not work, the current process controls are adequate. According to the process FMEA (Q90-219), the risk that the catheter would not work during processing is as low as reasonably possible. Per Process FMEA (Q90-219), the catheter would not work at Process 7: Process Function/Requirement/Step 4: Finish Handle Assembly.</p>

<p>The process risk is low, severity of 1, occurrence of 1, and detection of 2 and the RPN is 8 (CLF process FMEA, Q90-219). Per SOP10-099, occurrence of 1 translates to an occurrence rate Remote: Rate 3%±1%, RPN=8 is ALARP (As Low as Reasonably Practicable) Risk is reduced to lowest level practicable, bearing in mind the benefits of accepting the risk and the practicability of further reduction. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Potentially, the RFG2 generator may be the source of the catheter not working. Per the RFG2 assembly risk document, process FMEA, Q90-270, a catheter not working may be due to an incorrectly assembled RF board (MPI section 16) or cable within the generator (MPI section 23). The process risk is severity 3, occurrence 2, and detection 1, or RPN of 6 (as low as reasonably possible) for either of these possibilities. The risk is that a catheter will appear non-functional when attached to the generator. Each generator is 100% inspected including connecting CLF catheters to the generator. The customer did not return the generator. From the RFG2 System Hazard Analysis, Q90-271, a component failure or degradation may cause the generator (instrument) to cease operating (line 4.19). The severity is 1 and the occurrence rate is 2 for this possibility. The patient risk is that the treatment is delayed. The generator performs a power on self check each time it is turned on, mitigating the risk. Alternatively, perhaps the user did not follow the instructions for Use, which details the step by step process for activating therapeutic power. If not followed correctly, the catheter and generator will appear not to work. Root Cause Analysis Statement: A root cause for catheter would not work when the catheter was plugged into RFG2 could not be determined at this point in time because the failure could not be confirmed. The user may not have plugged in the catheter completely, not completing electrical circuits, or the user may have contaminated the interface with saline solution. The DHRÆ™'s lot number was reviewed, no non-conformities were found related to the complaint. The catheter was 100% visual and functional testing inspected by final manufacturing inspection, and sampling inspection was performed by Quality Assurance per IPS-021, the ClosureFAST Quality Assurance Specification. The low number of complaints indicates that the current process controls are adequate. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Correction Action or CAPA: There are no open or recent CAPAs or SCARs for the complaint. Investigation Conclusion Statement: The investigation could not confirm the reported complaint. Based on the visual inspection and functional testing results, there were no problem found. No additional action will be implemented for this complaint because: the complaint is unconfirmed, the RPN rating is Acceptable and the complaint rate of 0.04% for this defect is below the occurrence rate of 0.1% per the design FMEA. There are no open or recent CAPAs or SCARs for the complaint. This complaint will be presented and reviewed at the monthly metrics meeting.</p>						
---	--	--	--	--	--	--

Tracking No	Incident Date	Institution	Product ID	Incident	Failure Mode	Summary
VA201212-0652	12-déc-12	GH Institut Catholique de Lille	CF7-7-60	the customer reports that the device didn't work, thought it was several times unplugged and reconnected. No ill effect to the patient. The operator used a second device.	Catheter Not Working	<p>Problem statement: The customer reports that the device didn't work, thought it was several times unplugged and reconnected. No ill effect to the patient. The operator used a second device.</p> <p>History Record Review Statement: From the DHR review for lot number 550365, no non-conformities were found related to the complaint. Trending Analysis Statement: There have been 236 ClosureFast complaints for catheter issue from January 2012 to December 2012. The complaint rate to date (January 2012 to December 2012) is 0.09%. Sample Evaluation Statement: Because of the device was not returned by user, therefore, the visual inspection, functional testing of device could not be conducted, and failure could not be confirmed. This complaint is classified as a non-functional catheter. Risks were reviewed for both catheter and generator as the complaint was unconfirmed. The Design FMEA Q90-249; CLF Design Risk Management was reviewed and the potential failure mode for device not recognized by RFG2 is broken/damaged wires, bent pins, or the button not functioning. The highest potential risk for any of these failure modes is Clinical Severity is 2, occurrence is 1, and RPN is 2. Per SOP10-100, a severity rating of 2 is classified as Minor and an occurrence of 1 translated to an occurrence rate Remote; Remote: Probability 0.1%. Per SOP10-044, and RPN=2 is categorized as Acceptable (Risk Control mitigations need noted be actively pursued). The catheter is 100% inspected per IPS-021. From a manufacturing process standpoint, each catheter is 100% Visual and functional testing inspected by manufacturing final inspection, and sampling inspection is performed by Quality Assurance per IPS-021, the ClosureFAST Quality Assurance Specification. On the basis of the number of customer complaints for the catheter would not work, the current process controls are adequate. According to the process FMEA (Q90-219), the risk that the catheter would not work during processing is as low as reasonably possible. Per Process FMEA (Q90-219), the catheter would not work at Process 7: Process Function/Requirement/Step 4. Finish Handle Assembly. The process risk is low, severity of 1, occurrence of 1, and detection of 2 and the RPN is 8 (CLF process FMEA, Q90-219). Per SOP10-099, occurrence of 1 translates to an occurrence rate Remote: Rate 0.1%. RPN=8 is ALARP (As Low as Reasonably Practicable) Risk is reduced to lowest level practicable, bearing in mind the benefits of accepting the risk and the practicability of further reduction. Therefore, no further additional process controls are applicable at point of time; however this defect will be trended and recorded. Potentially, the RFG2 generator may be the source of the catheter not working. Per the RFG2 assembly risk document, process FMEA, Q90-270, a catheter not working may be due to an incorrectly assembled RF board (MPI section 16) or cable within the generator (MPI section 23)</p>

	<p>The process risk is severity 3, occurrence 2, and detection 1, or RPN of 6 (as low as reasonably possible) for either of these possibilities. The risk is that a catheter will appear non-functional when attached to the generator. Each generator is 100% inspected including connecting CLF catheters to the generator. The customer did not return the generator. From the RF-G2 System Hazard Analysis, Q90-271, a component failure or degradation may cause the generator (instrument) to cease operating (line 4.4.19). The severity is 1 and the occurrence rate is 2 for this possibility. The patient risk is that the treatment is delayed. The generator performs a power on self check each time it is turned on, mitigating the risk. Alternatively, perhaps the user did not follow the instructions for Use, which details the step by step process for activating therapeutic power. If not followed correctly, the catheter and generator will appear not to work.</p> <p>Root Cause Analysis Statement: A non-functional catheter may occur due to several reasons. This defect may occur when the user tries to plug the catheter into the generator outlet. The user may not have plugged in the catheter completely, not completing electrical circuits, or the user may have contaminated the interface with saline solution. The catheter may be defective. If the generator does not sense the correct resistance value of the device ID within the catheter, the catheter is not recognized by the generator. Root causes may be defective resistors in the catheter, a broken wire in the electrical circuit, damaged handle assembly breaks wire, workmanship associated with the cable assembly, bent pins within the connector. Without receiving the catheter, the complaint could not be confirmed. At this time, the root cause of this failure could not be determined due to non-receipt of the device. If the device will be returned the complaint will be re-open for further investigation. Correction Action or CAPA: There are no open or recent CAPAs or SCARs for the complaint. Investigation Conclusion Statement: The investigation could not confirm the reported complaint. The device was not returned by user, therefore, full device investigation and evaluation of the device could not be performed and the defect could not be confirmed. At this time, the root cause could not be determined. There is no CAPA for this complaint and no corrective action will be taken at this time because: the defect could not be confirmed, the RPN rating is Acceptable and the complaint rate 0.09% for this defect is well below the occurrence rate of 0.1% per the Design FMEA. This complaint will be presented and reviewed at the monthly metrics meeting.</p>
--	---

Covidien ClosureFast™

Cathéters d'ablation endoveineuse par radiofréquence

Les cathéters Covidien ClosureFast™ permettent une ablation segmentaire dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique (IVC). Le cathéter émet une chaleur uniforme et reproductible tout le long de la veine à traiter. Disponible avec des éléments chauffants de 7 cm et de 3 cm de longueur.
La procédure Venefit™, administrée à l'aide des cathéters Covidien ClosureFast™.



Venefit™
Traitement endoveineux ciblé



La procédure Venefit™, administrée à l'aide des cathéters Covidien ClosureFast™

Traitement de l'IVC

La procédure Venefit™ est une procédure d'ablation par radiofréquence (RF) mini-invasive utilisant un cathéter d'ablation endoveineuse Covidien ClosureFast™ pour collaber et occlure les veines des jambes dilatées chez les patients présentant des varices et/ou une insuffisance veineuse chronique (IVC).

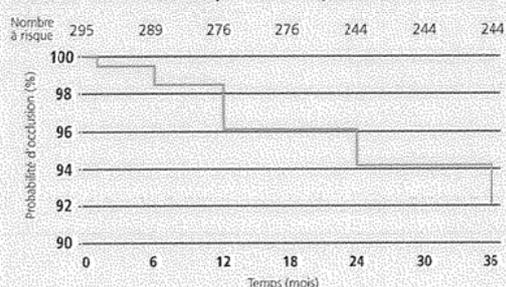
TECHNOLOGIE D'ABLATION SEGMENTAIRE™

Les cathéters Covidien ClosureFast™ permettent une ablation par radiofréquence avec contrôle de température, de manière homogène et reproductible.

RÉSULTATS CLINIQUES AVEC UN RECUIL A 3 ANS

96.9 % de probabilité d'occlusion à trois ans 93 % d'absence de reflux à trois ans²

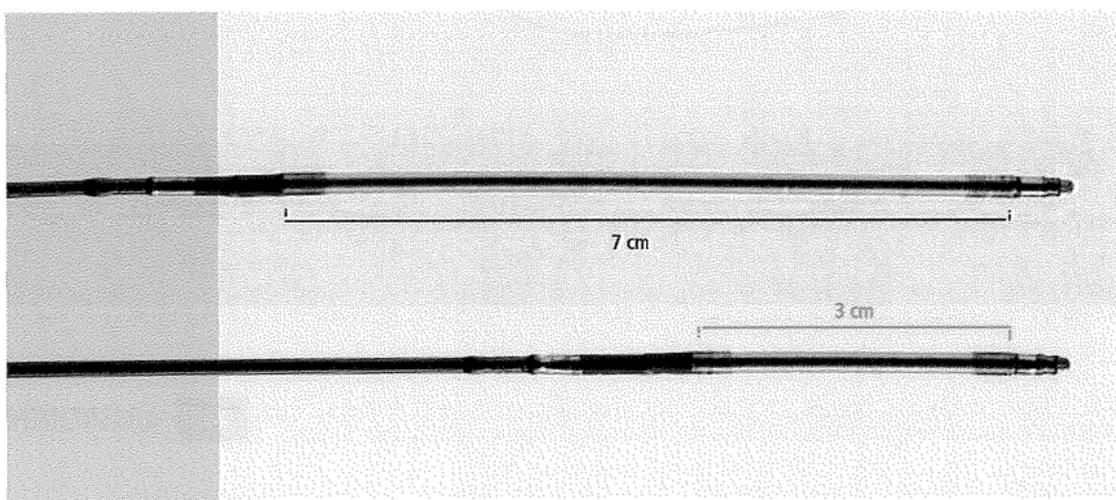
Analyse de Kaplan-Meier : Probabilité à long terme d'occlusion veineuse avec l'ablation par radiofréquence endoveineuse²



RÉSULTATS DE L'ESSAI RECOVERY¹

Des résultats comparant le cathéter Covidien ClosureFast™ au laser de 980 nm, ont mis en évidence significativement :

- Amélioration des scores de sévérité clinique de l'insuffisance veineuse (VCSS)
- Amélioration de la qualité de vie des patients selon le questionnaire de qualité de vie dans l'IVC, version 2 (CVIQ2)
- Moins de douleurs et d'écchymoses
- Moins de complications



Cathéter d'ablation par radiofréquence endoveineuse Covidien ClosureFast™ 3 cm

CARACTÉRISTIQUES

- Utilise la même technologie que le cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™ avec un élément chauffant de 3 cm
- Permet un traitement segmentaire de 3 cm dans le traitement du reflux veineux des veines superficielles (collatérales) ou après récédive
- Compatible avec le générateur de radiofréquence Covidien ClosureRFG™*

Pour commander les cathéters ClosureFast™

Référence#	Description	Longueur utile	Longueur de l'élément chauffant	Fil-guide compatible
CF7-7-60	Cathéter Covidien ClosureFast™ 7F	60cm	7cm	0.025"
CF7-7-100	Cathéter Covidien ClosureFast™ 7F	100cm	7cm	0.025"
CF7-3-60*	Cathéter Covidien ClosureFast™ 3 cm 7F	60cm	3cm	0.025"

* Logiciel ClosureRFG™ version 4.4.0 ou supérieure requis.

Aucun des produits utilisés pour la procédure Venefit™ de Covidien ne contient de latex.

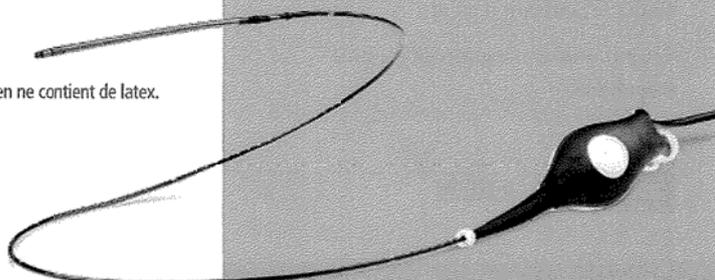
INDICATION : Le cathéter Covidien ClosureFast™ est indiqué dans la coagulation endovasculaire des vaisseaux sanguins chez les patients atteints de reflux veineux superficiel.

CONTRE-INDICATIONS : Patients présentant un thrombus du segment veineux à traiter.

ATTENTION : La paroi veineuse peut être plus mince dans un segment anévrysmal. Pour obtenir l'occlusion efficace d'une veine présentant un segment anévrysmal, une infiltration tumescence supplémentaire peut s'avérer nécessaire sur ce segment. Le traitement de la veine doit inclure les sections en amont et en aval de ce segment.

ATTENTION : Il n'existe aucune donnée concernant l'utilisation de ce cathéter chez des patients présentant une artériopathie oblitérante documentée. Procéder aux mêmes démarches thérapeutiques envers les patients atteints d'une artériopathie oblitérante importante que dans un cas de ligature veineuse classique ou de stripping.

COMPLICATIONS POSSIBLES : Les complications possibles comprennent, sans toutefois s'y limiter, les suivantes : perforation vasculaire, thrombose, embolie pulmonaire, phlébite, infection, lésions des nerfs adjacents, brûlure cutanée, hématome ou décoloration de la peau.



¹ Almeida JJ, Kaufman J, Göckeritz O, 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;20:752-759.

² Proebstle T, et al. Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities. *IVS.* July 2011.

Générateur de radiofréquence Covidien ClosureRFG™

Générateur de radiofréquence pour le traitement endoveineux ciblé Venefit™

CARACTÉRISTIQUES

Contrôle continu entre le cathéter et le générateur

Contrôle de la température en temps réel

Affichage de la puissance électrique délivrée pour atteindre la température réglée

Interface utilisateur intuitive

Visualisation simple et rapide des paramètres de traitement

Des jauges de couleur indiquent la gamme de paramètres de traitement

Grand écran couleur

Affichage intuitif avec différentes zones fonctionnelles

Facile à visualiser

Console ergonomique

Les boutons de commande rétro éclairés offrent une excellente visibilité

Poignées intégrées pour faciliter la manipulation et le transport

Support de cordon d'alimentation pratique

Signaux sonores

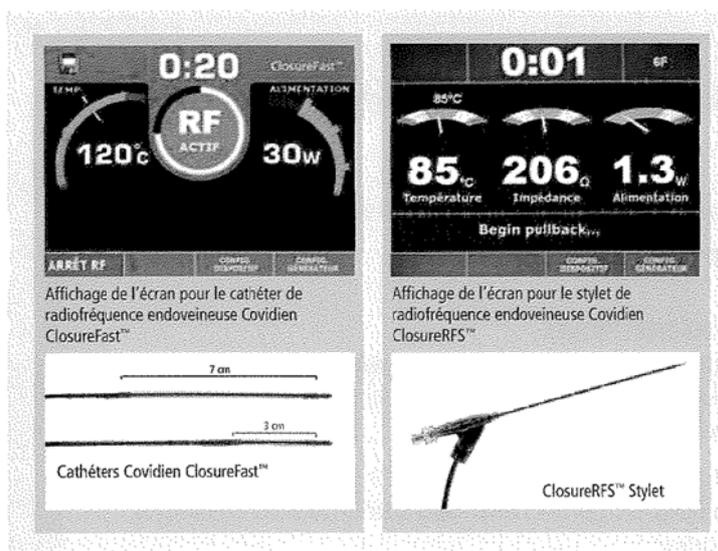
Signaux d'alerte à volume réglable

Différentes tonalités selon les fonctions utilisées

Garantie

Garantie fabricant d'un an

Programmes d'extension de garantie disponibles



Pour commander le générateur ClosureRFG™ de Covidien

Référence #	Description	Tension
RFG2	Générateur ClosureRFG™	Universel (100-240 V)

Aucun des produits utilisés pour la procédure Venefit™ de Covidien ne contient de latex.



A destination des chirurgiens vasculaires & médecins vasculaires

IMPORTANT : Veuillez-vous reporter à la notice du produit pour obtenir des instructions complètes et prendre connaissance des indications, contre-indications, avertissements, précautions et des informations indispensables à son bon usage.

COVIDIEN, COVIDIEN avec logo et le logo Covidien sont des marques commerciales de Covidien AG enregistrées aux États-Unis ainsi que dans d'autres pays.

Contact : mistravigilance@qualitevigilance@covdien.com

Covidien ClosureFast™
Insuffisance veineuse chronique
Classe IIB
Ablation segmentaire avec contrôle de température
Organisme notifié : TÜV, 0123
Fabricant légal Covidien LLC, San Jose, USA
Numéro du document : VTH0380 01/12_FR
Non inscrit sur la liste LPPR
Date de dernière mise à jour: Octobre 2012

COVIDIEN FRANCE S.A.S.
LA CLEF SAINT-PIERRE
2, RUE DENIS DIDEROT
78990 ELANCOURT – FRANCE
RCS VERSAILLES 408 214 575

+33 (0)130 79 80 00 [T]
+33 (0)130 79 80 30 [F]
WWW.COVIDIEN.COM



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-7-60 & CF7-7-100

1. Renseignements administratifs concernant l'entreprise		Date de mise à jour : 16 juin 2012
		Date d'édition : Octobre 2013
1.1	Nom : COVIDIEN France SAS	
1.2	Adresse complète : Covidien France SAS 2, rue Denis Diderot 78990 ELANCOURT	Tel: 01 30 79 80 00 Fax : 01 30 79 80 30 e-mail : Prénom.Nom@covidien.com PS: Prénom et Nom de votre contact Covidien Site internet : www.covidien.com et www.covidien.fr
1.3	Coordonnées du correspondant matériovigilance : Mme Ruth LARBRE	Tel : 01 30 79 84 88 Fax : 01 30 79 84 50 e-mail : .qualite.vigilance@covidien.com

2. Informations sur dispositif ou équipement	
2.1	<u>Dénomination commune</u> : selon la nomenclature d'Europharmat®
2.2	<u>Dénomination commerciale</u> : CATHETER D'ABLATION ENDOVEINEUSE PAR RADIOFREQUENCE COVIDIEN CLOSUREFAST élément chauffant de 7cm
2.3	<u>Code nomenclature</u> :
2.4	<u>Code LPPR*</u> (ex TIPS si applicable) : non applicable * « liste des produits et prestations remboursables » inscrits sur la liste prévue à l'article L 165-1
2.5	<u>Classe du DM</u> : stérile Classe IIb <u>Directive de l'UE applicable</u> : 93/42/CEE Selon Annexe n° II Article 9 <u>Numéro de l'organisme notifié</u> : #0123 certificat <u>Date de première mise sur le marché dans l'UE</u> : 2011 <u>Fabricant du DM</u> : COVIDIEN LLC SAN JOSE, USA

COVIDIEN	2, RUE DENIS DIDEROT	+33 (0)1 30 79 80 00 [F]
FRANCE, S.A.S.	CS 60975	+33 (0)1 30 79 80 30 [F]
	78852 ELANCOURT CEDEX	
	FRANCE	

S.A.S. AU CAPITAL DE 10200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

1/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-7-60 & CF7-7-100

2.6 Descriptif du dispositif (avec photo, schéma, dimensions, volume, ...) :

Cathéter à usage unique introduit dans la veine
L'unique traitement d'ablation segmentaire endoveineux pour les varices avec contrôle de température
La veine chauffe et s'affaisse
Le cathéter est retiré, fermant la veine
Avec le cathéter Covidien ClosureFast™ 7 cm, la procédure Venefit™ peut se réaliser sans anesthésie générale et en ambulatoire



COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60075
78852 ELANCOURT CEDEX
FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [r]
+33 (0)1 30 79 80 30 [r]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

2/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-7-60 & CF7-7-100

Emballage :



REFERENCE :

Conditionnement / emballages

UCD (Unité de Commande) :

Qté	Par 1
-----	-------

CDT (Multiple de l'UCD) :

Qté	Par 1
-----	-------

QML (Quantité minimale de livraison) :

Qté	Par 1
-----	-------

COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60975
78852 ELANCOURT CEDEX
FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
+33 (0)1 30 79 80 30 [F]

S A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4546Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575



FICHE TECHNIQUE

Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™

REFERENCES : CF7-7-60 & CF7-7-100

2.7 Références Catalogue :

CF7-7-60	CLOSUREFAST 7F élément chauffant 7cm 60CM CATHETER X1
CF7-7-100	CLOSUREFAST 7F élément chauffant 7cm 100CM CATHETER X1

2.8 Composition du dispositif et Accessoires :

- Générateur RFG2 (non stérile)
- Cathéter à usage unique (stérile)

Prévoir pour l'intervention

- Aiguille de ponction
- Guide 0.035" ou 0.025"
- Gaine d'introduction de 7Fr (11cm)
- Élément chauffant de 3 cm
- Echographe
- Gel stérile et couvre sonde de l'échographe
- Pompe pour infiltration tumescente OU seringues pour infiltration tumescente
- Tubulures pour pompe à infiltration tumescente
- Aiguille pour infiltration tumescente

Pour les composants susceptibles d'entrer en contact avec le patient et/ou les produits administrés, précisions complémentaires :

- ✓ Absence de latex
- ✓ Absence de phtalates (DHP)
- ✓ Absence de produit d'origine animale ou biologique (nature, ...)

Toutes mentions jugées utiles pour les précautions d'utilisation

Dispositifs et accessoires associés à lister. (en cas de consommables captifs notamment)

2.9 Domaine - Indications :

Domaine d'utilisation (selon liste Europharmat) : chirurgie vasculaire

Indications (selon liste Europharmat) : traitement des varices

Pour toute information complémentaire sur les indications se reporter au fichier pdf « Conditions de conservation, stockage, sécurité d'utilisation, conseils d'utilisation et informations complémentaires »

3. Procédé de stérilisation :

COVIDIEN	2, RUE DENIS DIDEROT	+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
FRANCE, S.A.S.	CS 60075	+33 (0)1 30 79 80 30 [F]
	78852 ELANCOURT CEDEX	

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA - FR 16 408 214 575

5/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-7-60 & CF7-7-100

FRANCE

	DM stérile : oui Mode de stérilisation du dispositif : oxyde d'éthylène Préciser les modes de stérilisation de chaque composant, s'il y a lieu.
--	---

4. Conditions de conservation et de stockage	
	Conditions normales de conservation & de stockage : conditions normales dans un endroit frais et sec Précautions particulières : ne pas stocker en pleine chaleur Durée de la validité du produit : 2 ans Présence d'indicateurs de température s'il y a lieu.

5. Sécurité d'utilisation	
5.1	Sécurité technique : le cas échéant, renvoyer à la notice d'utilisation ou notice d'information : Ne pas couder excessivement le cathéter, cela pourrait l'endommager Pour les DM implantables : passage possible à l'IRM, radiodélectabilité ? NA
5.2	Sécurité biologique (s'il y a lieu) :

COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60075
78852 ELANCOURT CEDEX

+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
+33 (0)1 30 79 80 30 [F]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

6/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-7-60 & CF7-7-100

FRANCE

6. Conseils d'utilisation	
6.1	<p>Mode d'emploi : contenu dans chaque unité</p> <p>Le cas échéant, renvoyer à la notice (en annexe) et à la brochure (s'il y a lieu), en particulier pour l'ancillaire s'il y a lieu</p>
6.2	<p>Indications : (destination marquage CE)</p> <p>INDICATIONS Le système Venefit™ est destiné à la coagulation endovasculaire des vaisseaux chez les patients présentant un reflux veineux superficiel.</p> <p>CONTRE INDICATIONS · Patients présentant un thrombus dans le segment de veine à traiter.</p> <p>PRECAUTION: la paroi de la veine peut être plus fine au niveau d'un anévrisme. Pour traiter une veine dilatée par un anévrisme, il faut prévoir une tumescence plus importante autour de la zone d'anévrisme et le segment de veine dilaté doit être largement couvert par le segment RF.</p> <p>PRECAUTION: il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du cathéter pour des patients ayant des pathologies artérielles périphériques. Les mêmes précautions d'usage seront à prendre en compte pour ce type de patients.</p> <p>RISQUES ET COMPLICATIONS POTENTIELS Les complications potentielles incluent, mais sans y être limitées, les suivantes : perforation des vaisseaux, thrombose, embolie pulmonaire, phlébite, hématome, infection, lésion d'un nerf adjacent, brûlures de la peau, thrombose veineuse profonde.</p> <p>ATTENTION: le traitement d'une veine superficielle (très en surface) peut entraîner des brûlures cutanées SI LA PEAU N'A PAS ETE PROTEGEE AU PREALABLE PAR UNE INFILTRATION TUMESCENTE.</p> <p>ATTENTION: des lésions de nerfs peuvent survenir, provoquées par des lésions thermiques sur les nerfs sensoriels adjacents. Ces risques de lésions sont plus importants lorsque le traitement se fait en dessous du mollet ou s'il n'y a pas eu d'infiltration tumescence.</p>
6.3	<p>Précautions d'emploi : ne pas utiliser si l'emballage a été abîmé.</p>
6.4	<p>Contre- Indications : Absolues et relatives. Se rapporter à la notice en annexe (s'il y a lieu)</p>

7. Informations complémentaires sur le produit	
	<p><u>Bibliographie, rapport d'essais cliniques, ou d'études pharmaco-économiques, amélioration du service rendu : recommandations particulières d'utilisation (restrictions de prise en charge, plateau technique, qualification de l'opérateur, etc) ... :</u></p> <p>Plusieurs études cliniques disponibles - sur demande. À la date de novembre 2009, 58 articles de revues scientifiques, notamment 4 essais randomisés et 12 chapitres d'ouvrages, ont été publiés sur les résultats de la procédure Venefit™. Cinq ans après la</p>

COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60075
78852 ELANCOURT CEDEX
FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [F]
+33 (0)1 30 79 80 30 [F]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA - FR 16 408 214 575

7/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-7-60 & CF7-7-100

procédure Venefit™, les comptes rendus cliniques démontrent que les résultats sont significativement supérieurs avec Venefit™ en comparaison avec ceux du stripping.

Avis favorable de la HAS - Avril 2008.

RÉFÉRENCES

Almeida JI, Kaufman J, Gokeritz O, et al. Radiofrequency Endovenous ClosureFAST™ versus Laser Ablation for the Treatment of Great Saphenous Reflux: A Multicenter, Single-Blinded, Randomised Study (Recovery Study) JVIR; June 2009.

1 Dietzek A, Two-Year Follow-Up Data From A Prospective, Multicenter Study Of The Efficacy Of The ClosureFAST™ Catheter, 35th Annual Veith Symposium. November 19, 2008. New York, 2 Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, Et Al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVES study). J Vasc Surg 2003;38:207-14

3 Merchant R, et al. Long term outcome of endovascular radiofrequency obliteration for treatment of primary chronic venous insufficiency - five years follow up of a multicentre prospective study. Atract presented at annual meeting of European Society for Vascular Surgery, September 2004; Innsbruck, Austria.

4 Almeida JI. Recovery trial interim results, 34th Veith Symposium. Nov 14-18, 2007. New York.

8. Liste des annexes au dossier (s'il y a lieu)

	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Etiquetage et étiquette de traçabilité (le cas échéant) ✓ Brochure (pdf) ✓ Notice d'utilisation ✓ Photos de l'emballage
--	--

COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60075
78852 ELANCOURT CEDEX
FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [r]
+33 (0)1 30 79 80 30 [f]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-3-60

1. Renseignements administratifs concernant l'entreprise		Date de mise à jour : 16 juin 2012
		Date d'édition : Octobre 2013
1.1	Nom : COVIDIEN France SAS	
1.2	Adresse complète : Covidien France SAS 2, rue Denis Diderot 78990 ELANCOURT	Tel: 01 30 79 80 00 Fax : 01 30 79 80 30 e-mail : Prénom.Nom@covidien.com PS: Prénom et Nom de votre contact Covidien Site internet : www.covidien.com et www.covidien.fr
1.3	Coordonnées du correspondant matéiovigilance : Mme Ruth LARBRE	Tel : 01 30 79 84 88 Fax : 01 30 79 84 50 e-mail : qualite.vigilance@covidien.com

2. Informations sur dispositif ou équipement	
2.1	<u>Dénomination commune</u> : selon la nomenclature d'Europharmat®
2.2	<u>Dénomination commerciale</u> : CATHETER D'ABLATION ENDOVEINEUSE PAR RADIOFREQUENCE COVIDIEN CLOSUREFAST élément chauffant de 3cm
2.3	<u>Code nomenclature</u> :
2.4	<u>Code LPPR*</u> (ex TIPS si applicable) : non applicable * « liste des produits et prestations remboursables » inscrits sur la liste prévue à l'article L 165-1
2.5	<u>Classe du DM</u> : stérile Classe IIb <u>Directive de l'UE applicable</u> : 93/42/CEE Selon Annexe n° II Article 9 <u>Numéro de l'organisme notifié</u> : #0123 certificat <u>Date de première mise sur le marché dans l'UE</u> : 2011 <u>Fabricant du DM</u> : COVIDIEN LLC SAN JOSE, USA

COVIDIEN	2, RUE DENIS DIDEROT	+33 (0)1 30 79 80 00 [F]
FRANCE, S.A.S.	CS 60975	+33 (0)1 30 79 80 30 [F]
	78852 ELANCOURT CEDEX	
	FRANCE	

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

1/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-3-60

2.6 Descriptif du dispositif (avec photo, schéma, dimensions, volume, ...) :

Cathéter à usage unique introduit dans la veine
L'unique traitement d'ablation segmentaire endoveineux pour les varices avec contrôle de température
La veine chauffe et s'affaisse
Le cathéter est retiré, fermant la veine
Avec le cathéter Covidien ClosureFast™ 3 cm, la procédure Venefit™ peut se réaliser sans anesthésie générale et en ambulatoire



COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60075
78852 ELANCOURT CEDEX
FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
+33 (0)1 30 79 80 30 [F]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

2/10



FICHE TECHNIQUE

Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™

REFERENCES : CF7-3-60

Insertable Length
 Inbruggbare lengte
 Longueur insérée
 Einführbare Länge
 Lunghezza inseribile
 Langitud insertabile
 Inbruggbar längd

Heating Element
 Verwärmungselement
 l'élément chauffant
 Heizelement
 Elemento termico
 Uppvärmningselemt

Position Indexing Graduation Marks
 Posize indicatormarkierungen
 Repères de graduation de la position
 Posizionsindex-Markierungen
 Contrassegni graduati indic di posizione
 Marcas de graduacion indicatoras de la posición
 Mätningsskall eningar för placering

Start/Stop Switch
 Start/Stop-schakelaar
 Bouton « Start/Stop »
 Intermittente "Start/Stop" (avvolumesta)
 Interruttore Start/Stop (avvolto/parada)
 Start/Stop-knapp (start/stop)

Luer Adapter
 Luer-adapter
 Haccord-luer
 Luer-Adapter
 Adattatore luer
 Adaptador luer
 Lueradapter

Adjustable Marker
 Justerbare markering
 Repère réglable
 Einstellbare Markierung
 Marker regolabile
 Marcador ajustable
 Justerbar markering

Instrument Cable Connector
 Connector instrumentkabel
 Connetteur du câble de l'instrument
 Kabelstecker
 Connettore del cavo dello strumento
 Conector del cable del instrumento
 Instrumentkabelanslutning

Diagonal lines indicate last treatment
 Diagonale lijnen geven laatste behandeling aan
 Traits diagonaux indiquant le dernier traitement
 Diagonale Linien zeigen die letzte Behandlung an
 Le linee diagonali indicano l'ultimo trattamento
 Diagonala linjer indikerar senaste behandlingen

2.5 cm index spacing
 2.5 cm indicatormått
 Espacement des repères de 2,5 cm
 Indextabstund 2,5 cm
 Spazio di indice di 2,5 cm
 2,5 cm mätningsträffavstånd

3 cm

Integrable Cable
 Guarnigmento Kabel
 Câble intégré
 Integriertes Kabel
 Cavo integrato
 Cable integrado
 Integrerad kabel

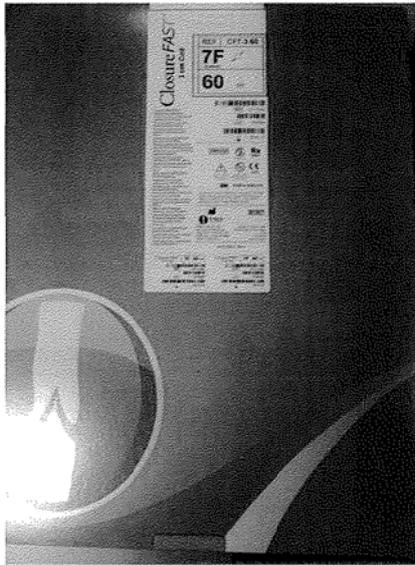
- Procédure :**
1. L'extrémité du cathéter est placée à 2 cm en aval de la jonction saphéno fémorale. Du liquide tumescent est administré autour de la veine dans le compartiment saphénien.
 2. Un segment de 3 cm de veine est traité en une seule fois pendant un cycle de traitement de 20 secondes. Les segments de veine supplémentaires sont traités successivement.
 3. Les marques de la tige du cathéter permettent un repositionnement rapide et précis du cathéter entre les cycles de traitement. Aucune énergie n'est délivrée pendant le repositionnement.

COVIDIEN
 FRANCE, S.A.S.
 2, RUE DENIS DIDEROT
 CS 60075
 78852 ELANCOURT CEDEX
 FRANCE
 +33 (0)1 30 79 80 00 [r]
 +33 (0)1 30 79 80 30 [r]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 0040 - N° TVA : FR 16 408 214 575



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-3-60

<u>Emballage :</u>							
<u>REFERENCE :</u>	<p style="text-align: center;">Conditionnement / emballages</p> <p><u>UCD</u> (Unité de Commande) :</p> <p><u>CDT</u> (Multiple de l'UCD) :</p> <p><u>QML</u> (Quantité minimale de livraison) :</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <tr> <td style="text-align: center;">Qté</td> <td style="text-align: center;">Par 1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Qté</td> <td style="text-align: center;">Par 1</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">Qté</td> <td style="text-align: center;">Par 1</td> </tr> </table>	Qté	Par 1	Qté	Par 1	Qté	Par 1
Qté	Par 1						
Qté	Par 1						
Qté	Par 1						

COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60075
78852 ELANCOURT CEDEX
FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
+33 (0)1 30 79 80 30 [F]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4546Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575



FICHE TECHNIQUE

Cathéter d'ablation endoveineuse par radiofréquence Covidien ClosureFast™

REFERENCES : CF7-3-60

2.7 Références Catalogue :

CF7-3-60	CLOSUREFAST 7F élément chauffant 3cm 60CM CATHETER X1
----------	---

2.8 Composition du dispositif et Accessoires :

- Générateur RFG2 (non stérile)
- Cathéter à usage unique (stérile)

Prévoir pour l'intervention

- Aiguille de ponction
- Guide 0,035" ou 0,025"
- Gaine d'introduction de 7Fr (11cm)
- Élément chauffant de 3 cm
- Echographe
- Gel stérile et couvre sonde de l'échographe
- Pompe pour infiltration tumescente OU seringues pour infiltration tu-mescente
- Tubulures pour pompe à infiltration tumescente
- Aiguille pour infiltration tumescente

Pour les composants susceptibles d'entrer en contact avec le patient et/ou les produits administrés, précisions complémentaires :

- ✓ Absence de latex
- ✓ Absence de phtalates (DHP)
- ✓ Absence de produit d'origine animale ou biologique (nature, ...)

Toutes mentions jugées utiles pour les précautions d'utilisation

Dispositifs et accessoires associés à lister. (en cas de consommables captifs notamment)

2.9 Domaine - Indications :

Domaine d'utilisation (selon liste Europharmat) : chirurgie vasculaire

Indications (selon liste Europharmat) : traitement des varices

Pour toute information complémentaire sur les indications se reporter au fichier pdf « Conditions de conservation, stockage, sécurité d'utilisation, conseils d'utilisation et informations complémentaires »

3. Procédé de stérilisation :

COVIDIEN	2, RUE DENIS DIDEROT	+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
FRANCE, S.A.S.	CS 60075	+33 (0)1 30 79 80 30 [F]
	78852 ELANCOURT CEDEX	
	FRANCE	

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

5/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-3-60

DM stérile :	oui
Mode de stérilisation du dispositif :	oxyde d'éthylène
Préciser les modes de stérilisation de chaque composant, s'il y a lieu.	

4. Conditions de conservation et de stockage	
Conditions normales de conservation & de stockage : conditions normales dans un endroit frais et sec	
Précautions particulières : ne pas stocker en pleine chaleur	
Durée de la validité du produit : 2 ans	
Présence d'indicateurs de température s'il y a lieu.	

5. Sécurité d'utilisation	
5.1	Sécurité technique : le cas échéant, renvoyer à la notice d'utilisation ou notice d'information. : Ne pas couder excessivement le cathéter, cela pourrait l'endommager Pour les DM implantables : passage possible à l'IRM, radiodétectabilité ? NA
5.2	Sécurité biologique (s'il y a lieu) :

COVIDIEN
FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
CS 60075
78852 ELANCOURT CEDEX
FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
+33 (0)1 30 79 80 30 [F]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

6/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-3-60

6. Conseils d'utilisation	
6.1	<p>Mode d'emploi : contenu dans chaque unité</p> <p>Le cas échéant, renvoyer à la notice (en annexe) et à la brochure (s'il y a lieu), en particulier pour l'ancillaire s'il y a lieu</p>
6.2	<p>Indications : (destination marquage CE)</p> <p>INDICATIONS Le système Venefit™ est destiné à la coagulation endovasculaire des vaisseaux chez les patients présentant un reflux veineux superficiel.</p> <p>CONTRE INDICATIONS · Patients présentant un thrombus dans le segment de veine à traiter.</p> <p>PRECAUTION: la paroi de la veine peut être plus fine au niveau d'un anévrisme. Pour traiter une veine dilatée par un anévrisme, il faut prévoir une tumescence plus importante autour de la zone d'anévrisme et le segment de veine dilaté doit être largement couvert par le segment RF.</p> <p>PRECAUTION: il n'existe pas de données relatives à l'utilisation du cathéter pour des patients ayant des pathologies artérielles périphériques. Les mêmes précautions d'usage seront à prendre en compte pour ce type de patients.</p> <p>RISQUES ET COMPLICATIONS POTENTIELS Les complications potentielles incluent, mais sans y être limitées, les suivantes : perforation des vaisseaux, thrombose, embolie pulmonaire, phlébite, hématome, infection, lésion d'un nerf adjacent, brûlures de la peau, thrombose veineuse profonde.</p> <p>ATTENTION: le traitement d'une veine superficielle (très en surface) peut entraîner des brûlures cutanées SI LA PEAU N'A PAS ETE PROTEGEE AU PREALABLE PAR UNE INFILTRATION TUMESCENTE.</p> <p>ATTENTION: des lésions de nerfs peuvent survenir, provoquées par des lésions thermiques sur les nerfs sensoriels adjacents. Ces risques de lésions sont plus importants lorsque le traitement se fait en dessous du mollet ou s'il n'y a pas eu d'infiltration tumescente.</p>
6.3	<p>Précautions d'emploi : ne pas utiliser si l'emballage a été abîmé.</p>
6.4	<p>Contre- Indications : Absolues et relatives. Se reporter à la notice en annexe (s'il y a lieu)</p>

7. Informations complémentaires sur le produit	
	<p><u>Bibliographie, rapport d'essais cliniques, ou d'études pharmaco-économiques, amélioration du service rendu : recommandations particulières d'utilisation (restrictions de prise en charge, plateau technique, qualification de l'opérateur, etc) ... :</u></p> <p>Plusieurs études cliniques disponibles - sur demande. À la date de novembre 2009, 58 articles de revues scientifiques, notamment 4 essais randomisés et 12 chapitres d'ouvrages, ont été publiés sur les résultats de la procédure Venefit™. Cinq ans après la</p>

COVIDIEN	2, RUE DENIS DIDEROT	+33 (0)1 30 79 80 00 [F]
FRANCE, S.A.S.	CS 60075	+33 (0)1 30 79 80 30 [F]
	78852 ELANCOURT CEDEX	
	FRANCE	

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4646Z - SIRET 408 214 575 06040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

7/10



FICHE TECHNIQUE
Cathéter d'ablation endoveineuse par
radiofréquence Covidien ClosureFast™
REFERENCES : CF7-3-60

procédure Venefit™, les comptes rendus cliniques démontrent que les résultats sont significativement supérieurs avec Venefit™ en comparaison avec ceux du stripping.

Avis favorable de la HAS - Avril 2008.

RÉFÉRENCES

1 Almeida JI, Kaufman J, Gokeritz O, et al. Radiofrequency Endovenous ClosureFAST™ versus Laser Ablation for the Treatment of Great Saphenous Reflux: A Multicenter, Single-Blinded, Randomised Study (Recovery Study) JVIR; June 2009.

2 Dietzek A, Two-Year Follow-Up Data From A Prospective, Multicenter Study Of The Efficacy Of The ClosureFAST™ Catheter, 35th Annual Veith Symposium. November 19, 2008. New York.

3 Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, Et Al. Prospective randomized study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure) versus ligation and stripping in a selected patient population (EVOLVES study). J Vasc Surg 2003;38:207-14

4 Merchant R, et al. Long term outcome of endovascular radiofrequency obliteration for treatment of primary chronic venous insufficiency - five years follow up of a multicentre prospective study. Atract presented at annual meeting of European Society for Vascular Surgery, September 2004; Innsbruck, Austria.

5 Almeida JI. Recovery trial interim results, 34th Veith Symposium. Nov 14-18, 2007. New York.

8. Liste des annexes au dossier (s'il y a lieu)	
	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Etiquetage et étiquette de traçabilité (le cas échéant) ✓ Brochure (pdf) ✓ Notice d'utilisation ✓ Photos de l'emballage

COVIDIEN
 FRANCE, S.A.S.

2, RUE DENIS DIDEROT
 CS 60075
 78852 ELANCOURT CEDEX
 FRANCE

+33 (0)1 30 79 80 00 [T]
 +33 (0)1 30 79 80 30 [R]

S.A.S. AU CAPITAL DE 10 200 000 € - RCS VERSAILLES B 408 214 575 - APE 4846Z - SIRET 408 214 575 00040 - N° TVA : FR 16 408 214 575

► Société Maquet

Bonjour Madame,

Je vous remercie de m'avoir accordé un délai de réponse que j'ai réduit autant que possible.

Réponse à votre première question : "Le protocole technique d'utilisation de votre système"

Le système RFITT Celon Olympus est la technique la plus proche et la plus fidèle de celle qui a été validée par la HAS dans le rapport 2008, à savoir le Closure Plus: comme pour le Closure Plus, il s'agit d'un générateur RF avec applicateur thermique RF dont l'énergie est transmise, en mode continue, par une sonde bipolaire.

Par rapport au Closure Plus, le dispositif RFITT a bénéficié d'avancées technologiques qui ont permis d'améliorer le système pour une application thermique plus simple et plus rapide.

Suite aux études cliniques, et dans le cadre des connaissances actuelles, les différents protocoles d'ablation thermique, quelle que soit la technique utilisée, tendent à préconiser une énergie seuil à délivrée de 60 Joules/cm. Nous avons donc, nous aussi, fait évoluer notre protocole dans ce sens.

Vous trouverez en pièce jointe la notice d'utilisation.

Réponse à votre deuxième question : "Toute donnée de diffusion de ce système en France."

Ventes de sonde	2011	2012	2013 à fin Octobre
	75 sondes	310 sondes	256 sondes

Le non remboursement de la RF freine la mise en place en France d'une logistique et d'une politique commerciale de la part des fabricants.

Espérant avoir répondu à votre attente, je reste à votre disposition et vous prie d'accepter mes sincères salutations

Thaddée Watrelot
Directeur - Director
Maquet CardioVascular

MAQUET
GETINGE GROUP

OLYMPUS

CELON

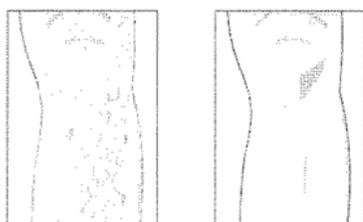
NOTICE D'UTILISATION

Varicose (insuffisance des veines tronculaires)

Indications

- Insuffisance de la grande veine saphène (GVS) de la petite veine saphène (PVS) et des veines saphènes accessoires
- Anastomose de Giacomini
- Recanalisation après thérapie laser endo-veineuse

Pour les patients ayant un indice de masse corporelle (IMC) supérieur à 40, la pertinence d'un traitement des varices dont le diamètre dépasse les 25 mm est laissée à l'appréciation du praticien.



Effet thérapeutique

La thérapie bipolaire induite par radiofréquence (RFITT) chauffe la paroi veineuse, ce qui dénature le collagène et induit une réduction du diamètre de la veine et l'occlusion de la veine.

Anesthésie et médication

L'intervention sera réalisée de façon préférentielle sous anesthésie locale par tumescence. En cas de geste associé, le recours à une anesthésie générale ou péridurale est possible mais ne dispense pas de la nécessité de pratiquer une tumescence. La tumescence ne sera effectuée que lorsque l'applicateur RFITT® sera en place. La tumescence sera réalisée sous contrôle échographique permanent.

Lors de l'anesthésie locale, il est préférable de pratiquer l'intervention dans une atmosphère relaxante et à température ambiante agréable afin d'éviter d'éventuels spasmes veineux qui risqueraient de rendre l'introduction de l'applicateur plus difficile, voire impossible.

Si la distance entre la veine à traiter et la peau est inférieure à un centimètre, l'éloignement de la peau doit être obtenu par la tumescence périveineuse et fera l'objet d'une attention particulière, afin d'éviter le risque de brûlures cutanées. Pour les petites veines saphènes, l'anesthésie locale par tumescence est fortement recommandée pour préserver les structures nerveuses avoisinantes.

Contre-indication

Patients souffrant d'une thrombose veineuse superficielle aiguë sur la veine à traiter ou d'une thrombose veineuse profonde de moins de 3 mois.

Précautions

- Ne pas plier la pointe de l'applicateur.
- Ne pas utiliser d'électrode défectueuse.
- Ne pas restériliser et/ou réutiliser l'applicateur au risque d'altérer la performance et la stabilité mécanique de l'instrument, ainsi que de provoquer une stérilisation incorrecte et une contamination croisée.

Réglage de l'appareil

Unité de contrôle de puissance	CelonLab PRECISION
Réglage de puissance conseillée	18 W
Applicateur RFITT	Celon ProCurve 1200-S15
Dimensions	Diamètre 1,8mm (5 Ch.) Longueur 1,2m
Temps d'application	3,5 – 6 sec/cm en fonction du diamètre de la veine. Une fréquence légèrement accrue du signal sonore indique une vitesse de rétraction optimale.

Étapes avant l'intervention RFITT

1. Il est nécessaire de désinfecter et de couvrir d'un champ enveloppant stérile la zone opératoire.

2. L'accès se fait en général au point d'insuffisance distal, soit par phlébotomie ou par la technique de Seldinger avec un cathéter d'insertion de 5 Fr., sous contrôle échographique (la taille du cathéter requis varie en fonction du fabricant).



3. Il est recommandé de placer le patient en position de Trendelenburg.

4. L'introduction de l'applicateur flexible s'effectue de la distalité vers la proximité. L'applicateur ne doit pas être placé à moins de 1 cm de la jonction saphéno-fémorale ou de la jonction saphéno-poplitée. Le positionnement de l'applicateur doit s'effectuer sous contrôle échographique.

5. Pratiquer l'anesthésie par tumescence.

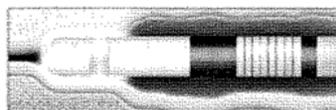
Remarque : En cas de traitement de la petite veine saphène (PVS) veiller à injecter une quantité périveineuse suffisante de liquide de tumescence pour éviter toute irritation des nerfs.

Intervention RFITT

5. L'interrupteur au pied contrôle la puissance fournie. Dans ce processus, l'applicateur est alors rétracté dans le sens proximal-distal; exercer un contrôle échographique régulier. Pour optimiser le taux d'occlusion des veines, il est recommandé de coaguler 2 ou 3 fois les 10 premiers cm en-dessous de la crosse de la saphène interne. La distribution d'énergie peut être optimisée en bougeant continuellement l'applicateur vers l'avant et l'arrière.

Remarque : si, pendant la rétraction de l'applicateur, un signal sonore discontinu se fait entendre, il signale l'interruption automatique de la puissance fournie. Cela peut signifier la coagulation réussie du segment de la veine. Cela peut également signifier la nécessité de nettoyer la pointe de l'électrode. Pour cela, retirer l'applicateur de la veine et frotter la pointe avec une compresse de gaze imbibée de solution saline. Ne pas plier la pointe lors du nettoyage. Réintroduire l'applicateur dans la veine jusqu'à la zone déjà coagulée, une résistance se fait alors ressentir.

Attention : Pour éviter toute coagulation de l'épiderme, interrompre la puissance de sortie dès que le repère zébré de la tige sur la pointe de l'applicateur apparaît.



Étapes après l'intervention RFITT

6. Fermeture de l'accès avec des bandes ou sutures adhésives et soin de la plaie.

7. Appliquer une bande ou un bas de compression dans le sens distal-proximal juste après le traitement.

8. Une reprise d'activité postopératoire rapide du patient est possible.

Recommandations supplémentaires

- Un traitement prophylactique de la thrombose à base d'héparine de bas poids moléculaire pendant environ 7 jours par procédure endoveineuse est conseillé.

- Si, pendant la première semaine postopératoire, il est conseillé de ne pas soulever ni porter d'objets lourds, les activités sportives plus légères restent autorisées. Des vols long-courriers peuvent être envisagés au moins une semaine après l'intervention.

- Effectuer une échographie duplex dans les 10 jours suivant l'intervention pour attester de la réussite du traitement et éviter toute complication majeure comme une thrombose veineuse profonde dans la jambe ou des occlusions accidentelles de certains vaisseaux. Il est conseillé de procéder à une nouvelle échographie duplex 3 à 6 mois après l'intervention. Le suivi médical à long terme implique un examen après une année et ensuite, tous les trois ans.

Clause de non-responsabilité :

Ces conseils ne remplacent pas les instructions d'utilisation des machines et instruments les concernant. Ces instructions d'utilisation sont obligatoires et doivent impérativement être respectées. La responsabilité pour les applications induites par ces informations, les mesures pré et postopératoires ainsi que le choix du type d'anesthésie et de son exécution, incombent uniquement à l'utilisateur. Un diagnostic pré-intervention doit être exécuté pour déterminer le type et la gravité des varices.

► Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés



Direction Déléguée à la Gestion
et à l'Organisation des Soins

Date : 14 NOV. 2013

DEMESP
Courrier arrivé le
20 NOV. 2013
N°: 189
Transmis à: JPS/MMS

Monsieur Jean-Patrick SALES
Directeur Délégué
de la Haute Autorité de Santé
2, avenue du Stade de France
93218 SAINT DENIS LA PLAINE CEDEX

N/Réf. : DDGOS/DOS/DACT-D-2013-8845

Affaire suivie par Madame le Docteur Angélique CLEMENT - ☎ 01.72.60.24.08

Objet : Actualisation de l'évaluation de la HAS « occlusion de grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée ».

Monsieur le Directeur Délégué,

Votre courrier du 9 octobre 2013 relatif à l'actualisation par la HAS de son rapport d'avril 2008 intitulé « occlusion de grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée » a retenu toute mon attention.

Dans ce cadre, vous avez souhaité que l'Assurance maladie vous adresse des éléments utiles à la définition du contexte et à la durée d'arrêt de travail de 7 jours apparaissant dans le rapport « Propositions de l'Assurance maladie sur les charges et produits pour l'année 2013 ».

Concernant votre première demande, vous trouverez en pièce jointe les données du secteur libéral et du secteur public pour les années 2010, 2011 et 2012 pour les actes inscrits à la CCAM aux subdivisions 04.04.03.06 (Exérèse des veines saphènes), 04.04.03.07 (Autres exérèses de veine du membre inférieur) et 04.04.03.08 (Occlusion de veine du membre inférieur).

Caisse Nationale de l'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés
50, avenue du Professeur André Lemierre - 75986 Paris Cedex 20
www.ameli.fr

Pour la deuxième demande, je vous informe que la durée d'arrêt de travail « de 7 jours environ » mentionnée dans le rapport « *Propositions de l'Assurance Maladie sur les charges et produits pour l'année 2013* », provient des informations recueillies lors de nos échanges avec les sociétés savantes de chirurgie vasculaire et médecine vasculaire ou de sites internet d'établissements français et étrangers (exemple Institut Monégasque de Médecine & chirurgie sportive), mais aussi de l'analyse de données de la littérature (exemple article Les nouvelles stratégies thérapeutiques pour la chirurgie des varices des membres inférieurs-The new strategies for the varicose veins surgery-Docteur Jean-François Uhl- e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 2009, 8 (1) : 12-22).

Je vous rappelle néanmoins, que ce délai est indicatif et n'a pas valeur de référentiel.

Espérant avoir répondu à vos attentes, je vous prie d'agréer, Monsieur le Directeur Délégué, l'expression de ma considération distinguée.



Mathilde LIGNOT-LELOUP

Annexe 6. Courrier spontané adressé à la HAS durant la phase de consultation des parties prenantes.

SYNDICAT NATIONAL DES CHIRURGIENS VASCULAIRES

<u>Président</u>
Dr J. Pinsolle
<u>Vice-Président</u>
Dr P. Cuq
<u>Secrétaire National</u>
Dr M. Richer de Forges
<u>Secrétaire Adjoint</u>
Pr. L. Chiche
<u>Trésorier</u>
Dr. J.F. Garbé
<u>Trésorier Adjoint</u>
Dr Nicolas Diard
<u>Administrateurs</u>
Pr. J.B. Ricco
Dr B. Saint Lebbes
Dr G. Seban
Dr M. Sibe
Dr P. Soury
Dr F. Thaveau

Le 23 Octobre 2013

DEMESP
Courrier arrivé le

28 OCT. 2013

N°: 171
Transmis à: JPS/MMS
LR/AR

Mr le Docteur J-P SALES
Directeur évaluation médicale,
économique et de Santé Publique
2 avenue du Stade de France
93218 ST DENIS LA PLAINE cedex

Destinataire principal :

Mr le Professeur J-L HARROUSSEAU, Président de la HAS

Copie à :

Mr le Docteur J-F THEBAUT, Membre du Collège de la HAS

Monsieur F.VAN ROEKEGHEM, Directeur de la CNAM

Mr le Professeur J.MEURETTE, Président de la CHAP

Docteur J-J ALLIOUX, CHAP

Mr le Professeur O.GOËAU BRISSONNIERE, Président de la Fédération des Spécialités Médicales

Mr le Professeur Y.ALIMI, Secrétaire général de la SCV

Mr le Docteur J.SABATIER, Représentant des chirurgiens libéraux au CA de la SCV

Monsieur le Président,

La HAS, dans le cadre de sa mission d'évaluation des technologies de santé, a décidé d'actualiser son rapport de 2008 intitulé « occlusion de la grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée ».

Dans ce but, la HAS a décidé de recueillir le point de vue des Sociétés savantes de Chirurgie Vasculaire, de Médecine Vasculaire Phlébologie et Angéiologie afin d'établir si les données acquises depuis ce rapport sont de nature à en réviser les conclusions.

A cette occasion, le Syndicat National des Chirurgiens Vasculaires (SNCV), organisme professionnel légitime dans la défense de l'exercice professionnel des chirurgiens vasculaires entend rappeler sa position sur le sujet :

- Il ne met pas en doute l'expertise scientifique des sociétés savantes jusque là impliquées dans le recueil des données mais craignant qu'au final le registre créé par leurs soins en 2008 se révèle insuffisant à apporter à la HAS l'éclairage lui permettant de rendre ses conclusions, il

Secrétariat Syndicat National des Chirurgiens vasculaires

Dr M. Richer de Forges

Clinique du Pré - Technopole Université

13 avenue René Laennec

72018 LE MANS CEDEX

Page 1

SYNDICAT NATIONAL DES CHIRURGIENS VASCULAIRES

demande très fermement, au cas où il serait décidé de poursuivre ou de compléter le recueil des données, à ce que l'ensemble des chirurgiens vasculaires puisse participer à cette enquête.

Président

Dr J. Pinsolle

Vice-Président

Dr P. Cuq

Secrétaire National

Dr M. Richer de Forges

Secrétaire Adjoint

Pr. L. Chiche

Trésorier

Dr. J.F. Garbé

Trésorier Adjoint

Dr Nicolas Dlard

Administrateurs

Pr. J.B. Ricco

Dr B. Saint Lebbes

Dr G. Seban

Dr M. Sibe

Dr P. Soury

Dr F. Thaveau

• Il souligne également l'importance qu'il attache aux conditions de réalisation de l'acte :

Solution thérapeutique parmi d'autres (la technique par radiofréquence n'a été évaluée favorablement que dans le cas précis de l'occlusion de la grande veine saphène au-dessus de la jarrettière), elle ne saurait donc répondre à toutes les situations cliniques rencontrées dans la prise en charge de l'insuffisance veineuse superficielle des membres inférieurs.

Pour cette raison, elle doit être pratiquée par les chirurgiens vasculaires engagés pour la grande majorité dans le processus de l'accréditation. Leur formation aux techniques chirurgicales conventionnelles, endovasculaires percutanées et hybrides est la garantie que le choix de la technique ne sera guidée que par le seul intérêt du patient.

Les objectifs de qualité et de sécurité des soins imposent de réaliser cet acte de chirurgie ambulatoire au sein d'un établissement certifié dans l'environnement sécurisé du bloc opératoire garantissant qualité de l'air, asepsie rigoureuse et réponse anesthésiologique immédiate adaptée si l'anesthésie locale se révélait insuffisante et en cas de survenue de problèmes intercurrents graves.

Parce que le choix de la technique utilisée ne saurait être guidé que par l'intérêt du patient la tarification de la radiofréquence ne saurait être différente de celle de l'éveinage de la veine saphène.

En vous remerciant d'accorder toute votre attention à ces remarques, nous vous prions de croire, Monsieur le Président, à l'expression de nos sentiments respectueux et confraternels.

Pour le bureau

Dr M. Richer de Forges



Secrétariat Syndicat National des Chirurgiens vasculaires
Dr M. Richer de Forges
Clinique du Pré - Technopole Université
13 avenue René Laennec
72018 LE MANS CEDEX

Page 2

Références bibliographiques

1. 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
2. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Traitements des varices des membres inférieurs. Paris: ANAES; 2004.
3. Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé. Indications du traitement chirurgical des varices essentielles des membres inférieurs. Recommandations et références médicales. In: Recommandations et références médicale 1997. Paris: ANAES; 1997. p. 101-14.
4. Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés. Propositions de l'Assurance maladie sur les charges et produits pour l'année 2013. Paris: CNAMTS; 2012.
<http://www.ameli.fr/rapport-charges-et-produits-2013/data/catalogue.pdf>
5. Perrin M, Eklof B. Randomized control trials (RCT's) in varices endovenous treatment. Controversies and updates in vascular surgery - January 17-19 2013 2013. <<http://www.cacvs.org/archivesite/www/2013/pdf/presentations2013/14h00%20Pre0138-PERRIN%20%20Michel%20.pdf>> [consulté en 11/2013].
6. Société française de médecine vasculaire. Traitement des varices des membres inférieurs. Rapport SFMV [données non publiées]. Paris: SFMV; 2010.
7. Conseil national de l'Ordre des Médecins. Atlas de la démographie médicale en France. Situation au 1er janvier 2012 - Tome II. Paris: CNO; 2012.
8. Medical Advisory Secretariat. Endovascular radiofrequency ablation for varicose veins. An evidence-based analysis. Ontario Health Technology Series 2011;11(1).
9. Edwards AG, Baynham S, Lees T, Mitchell DC. Management of varicose veins: a survey of current practice by members of the Vascular Society of Great Britain and Ireland. *Ann R Coll Surg Engl* 2009;91(1):77-80.
10. Winterborn RJ, Corbett CR. Treatment of varicose veins: the present and the future--a questionnaire survey. *Ann R Coll Surg Engl* 2008;90(7):561-4.
11. Kanwar A, Hansrani M, Lees T, Stansby G. Trends in varicose vein therapy in England: radical changes in the last decade. *Ann R Coll Surg Engl* 2010;92(4):341-6.
12. Haute autorité de santé. Réponse à saisine du 10 novembre 2009 en application de l'article L.161-39 du code de la sécurité sociale. Référentiels concernant la durée d'arrêt de travail dans 6 cas : Les pathologies anxio-dépressives mineures; les varices suite à intervention chirurgicale; la gastro-entérite virale; la lombalgie commune; le canal carpien après chirurgie; la ligamentoplastie du croisé antérieur du genou. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2013.
http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-07/referentiels_concernant_la_duree_darret_de_travail_saisine_du_10_novembre_2009_-_argumentaire.pdf

13. Lurie F, Creton D, Eklof B, Kabnick LS, Kistner RL, Pichot O, *et al.* Prospective randomised study of endovenous radiofrequency obliteration (Closure) versus ligation and vein stripping (EVOLVEs): two-year follow-up. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29(1):67-73.
14. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, Prisma Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *J Clin Epidemiol* 2009;62(10):1006-12.
15. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, *et al.* The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* 2011;343:d5928.
16. Tisi PV. Varicose veins. *Clin Evid (Online)* 2011;2011.
17. McBride KD. Changing to endovenous treatment for varicose veins: how much more evidence is needed? *Surgeon* 2011;9(3):150-9.
18. Leopardi D, Hoggan BL, Fitridge RA, Woodruff PW, Maddern GJ. Systematic review of treatments for varicose veins. *Ann Vasc Surg* 2009;23(2):264-76.
19. Gohel MS, Davies AH. Radiofrequency ablation for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 2009;24(SUPPL. 1):42-9.
20. Bachoo P. Interventions for uncomplicated varicose veins. *Phlebology* 2009;24 Suppl 1:3-12.
21. Subramonia S, Lees T. Randomized clinical trial of radiofrequency ablation or conventional high ligation and stripping for great saphenous varicose veins. *Br J Surg* 2010;97(3):328-36.
22. Perälä J, Rautio T, Biancari F, Ohtonen P, Wiik H, Heikkinen T, *et al.* Radiofrequency endovenous obliteration versus stripping of the long saphenous vein in the management of primary varicose veins: 3-year outcome of a randomized study. *Ann Vasc Surg* 2005;19(5):669-72.
23. 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.
24. 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.
25. Brar R, Nordon IM, Hinchliffe RJ, Loftus IM, Thompson MM. Surgical management of varicose veins: meta-analysis. *Vascular* 2010;18(4):205-20.
26. Nesbitt C, Eifell RK, Coyne P, Badri H, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus conventional surgery for great saphenous vein varices. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011; Issue 10(CD005624).
27. 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.
28. 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.

29. Centre fédéral d'expertise des soins de santé. Diagnostic et traitement des varices des membres inférieurs. KCE reports 164B. Bruxelles: KCE; 2011.
<https://kce.fgov.be/fr/publication/report/diagnostic-et-traitement-des-varices-des-membres-inf%C3%A9rieurs>

30. National Institute for Clinical Excellence. Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. Clinical guideline [draft for consultation]. London: NICE; 2013.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/12960/62743/62743.pdf>

31. National Institute for Health and Care Excellence. Varicose veins in the legs. London: NHS; 2013.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14226/64566/64566.pdf>

32. National Institute for Health and Care Excellence, National Clinical Guideline Centre. Varicose veins in the legs. The diagnosis and management of varicose veins. Clinical guideline. Methods, evidence and recommendations. London: NHS; 2013.
<http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/14226/64567/64567.pdf>

33. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, Health Technology Inquiry Service. Endovascular thermal ablation for treatment of varicose veins : a review of clinical effectiveness, safety, cost effectiveness and guidelines 2011.
<<http://www.cadth.ca/media/pdf/htis/nov-2011/RC0307-000%20Varicose%20Veins.pdf>> [consulté en 02/2013].

34. Health Quality Ontario. ONTAC recommendation : Endovascular ablation of varicose veins. Toronto (CA): HQO; 2013.
<http://www.hqontario.ca/Portals/0/Documents/eds/recommendation-endovascular-ablation->

[varicose-veins-1307-en.pdf](#)

35. Medical Services Advisory Committee. Application 1166: Radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins due to chronic venous insufficiency. 2013.
<[http://www.msac.gov.au/internet/msac/publicshing.nsf/Content/3FA8B8036D73A6E4CA2578E10011ECFF/\\$File/MSAC-56th-ShortMinutes-1166-RadiofrequencyAblation-VaricoseVeins.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publicshing.nsf/Content/3FA8B8036D73A6E4CA2578E10011ECFF/$File/MSAC-56th-ShortMinutes-1166-RadiofrequencyAblation-VaricoseVeins.pdf)> .

36. 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

37. College Voor Zorgverzekeringen. Endovasculaire behandeltechnieken bij stamvarices 2010.
<http://www.cvz.nl/binaries/content/documents/zinl-www/documenten/publicaties/rapporten-en-standpunten/2010/1010-endovasculaire-behandeltechnieken-bij-stamvarices/1010-endovasculaire-behandeltechnieken-bij-stamvarices/Endovasculaire+behandeltechnieken+bij+stamvarices.pdf>

38. Centre for Evidence based purchasing. Endovascular treatment of varicose veins. Evidence review. London: NHS; 2013.

39. NHSPurchasing and Supply Agency, Centre for Evidence-basedPurchasing (CEP), Rees GC, Crawford DC, Dale M, Williams J, *et al*. Endovascular treatment of varicose veins. Evidence review. London: NHS; 2013.
<http://www.cedar.wales.nhs.uk/sitesplus/documents/1091/CEP09017%20Varicose%20veins%20ER.pdf>

40. 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.

41. National Institute for Clinical Excellence, Australian Safety and Efficacy Register of New Intervention Procedures Surgical. Interventional procedure overview of radiofrequency ablation of varicose veins (VNUS closure). Melbourne: ASERNIPS; 2003.

42. Medical Services Advisory Committee. Application 1166: final decision analytic protocol (DAP) to guide the assessment of radiofrequency ablation for the treatment of varicose veins due to chronic venous insufficiency. Canberra (AU): MSAC; 2012. [http://www.msac.gov.au/internet/msac/publication.nsf/Content/3FA8B8036D73A6E4CA2578E10011ECFF/\\$File/Consultation%20DAP%201166%20RFA.pdf](http://www.msac.gov.au/internet/msac/publication.nsf/Content/3FA8B8036D73A6E4CA2578E10011ECFF/$File/Consultation%20DAP%201166%20RFA.pdf)

43. ElKaffas HK, ElKashef O, Elbaz W. Great saphenous vein radiofrequency ablation versus standard stripping in the management of primary varicose veins—a randomized clinical trial. *Angiology* 2011;62(1):49-54.

44. Nicolaidis AN, Allegra C, Bergan J, Bradbury A, Cairols M, Carpentier P, *et al.* Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008;27(1):1-59.

45. American College of Radiology. Radiologic management of lower-extremity venous insufficiency 2009. <http://gm.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality_safety/app_criteria/pdf/ExpertPanelonInterventionalRadiology/TreatmentLowerExtremityVenousInsufficiency.aspx> .

46. Khilnani NM, Grassi CJ, Kundu S, D'Agostino HR, Khan AA, McGraw JK, *et al.* Multi-society consensus quality improvement Guidelines for the treatment of lower-extremity superficial venous insufficiency with endovenous thermal ablation from the Society of Interventional Radiology,

Cardiovascular Interventional Radiological Society of Europe, American College of Phlebology, and Canadian Interventional Radiology Association. *J Vasc Interv Radiol* 2010;21(1):14-31.

47. Venous Forum of the Royal Society of Medicine, Berridge D, Bradbury AW, Davies AH, Gohel M, Nyamekye I, *et al.* Recommendations for the referral and treatment of patients with lower limb chronic venous insufficiency (including varicose veins). *Phlebology* 2011;26(3):91-3.

48. Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, Gloviczki ML, *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.

49. Appraisal of guidelines research and evaluation (AGREE). Grille d'évaluation de la qualité des recommandations pour la pratique clinique (grille AGREE II). Paris: FNCLCC; 2009.

http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2011-03/agree_user_manual_23_item_instrument.pdf

50. Stötter L, Schaaf I, Bockelbrink A. Comparative outcomes of radiofrequency endoluminal ablation, invagination stripping, and cryostripping in the treatment of great saphenous vein insufficiency. *Phlebology* 2006;21(2):60-4.

51. Hinchliffe RJ, Ubhi J, Beech A, Ellison J, Braithwaite BD. A prospective randomised controlled trial of VNUS closure versus surgery for the treatment of recurrent long saphenous varicose veins. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006;31(2):212-8.

52. Kianifard B, Holdstock JM, Whiteley MS. Radiofrequency ablation (VNUS closure®)

does not cause neo-vascularisation at the groin at one year: results of a case controlled study. *Surgeon* 2006;4(2):71-4.

53. Rasmussen L, Lawaetz M, Serup J, Bloer 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. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord* 2013;1(4):349-56.

54. Proebstle TM, Alm J, Gockeritz O, Wenzel C, Noppeney T, Lebard C, *et al.* Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered

segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities. *J Vasc Surg* 2011;54(1):146-52.

55. Proebstle TM, Vago B, Alm J, Göckeritz O, Lebard C, Pichot O. Treatment of the incompetent great saphenous vein by endovenous radiofrequency powered segmental thermal ablation: first clinical experience. *J Vasc Surg* 2008;47(1):151-6

56. Uhl JF. Les nouvelles stratégies thérapeutiques pour la chirurgie des varices des membres inférieurs. e-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie 2009;8(1):12-22.

Fiche descriptive

Intitulé	Descriptif
Méthode de travail	Revue systématique avec synthèse quantitative complétée d'une consultation des parties prenantes
Date de mise en ligne	Décembre 2013
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 grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée
Professionnel(s) concerné(s)	Cf. chapitre 2 « Protocole d'évaluation »
Demandeur	Auto-saisine HAS
Promoteur	Haute Autorité de santé (HAS), Service évaluation des actes professionnels (SEAP)
Pilotage du projet	Coordination : Michèle MORIN-SURROCA, chef de service SEAP ; Denis-Jean DAVID, adjoint au chef de service SEAP Secrétariat : Suzie DALOUR, Assistante, SEAP
Participants	Société de chirurgie vasculaire de langue française Société française de médecine vasculaire Société française de phlébologie Société française d'angéiologie Cf. Chapitre 2 « Protocole d'évaluation »
Recherche documentaire	- De 01/01/2008 au 01/11/2013 (stratégie de recherche documentaire décrite au chapitre 2 et en annexe 1) - Réalisée par Sophie DESPEYROUX, documentaliste, avec l'aide de Maud LEFEVRE, assistante documentaliste, sous la responsabilité de Frédérique PAGES, chef du service documentation - information des publics, et Christine DEVAUD, adjointe au chef de service
Validation	- Examen par la Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (CNEDiMTS) : 19 novembre 2013 - Collège de la HAS : 18 décembre 2013
Autres formats	Pas d'autre format que le format électronique disponible sur www.has-sante.fr
Documents d'accompagnement	Texte court du rapport d'évaluation technologique, décision et avis HAS disponibles sur www.has-sante.fr

~



Toutes les publications de l'HAS sont téléchargeables sur
www.has-sante.fr