

# SCLÉROTHÉRAPIE MOUSSE et THROMBOPHILIE

## FOAM SCLEROTHERAPY and THROMBOPHILIA

C. HAMEL-DESNOS<sup>1</sup>, P. DESNOS<sup>2</sup>, B. GUIAS<sup>3</sup>

### R É S U M É

Tenant compte de la forte prévalence dans la population générale des thrombophilies constitutionnelles et acquises (au moins 15 % et du nombre important de séances de sclérothérapie pratiquées (5 à 6 millions de séances de sclérothérapie par an seulement pour la France), on peut estimer que la sclérothérapie est responsable d'un faible taux d'accidents thrombo-emboliques (ATE), y compris chez les thrombophiles, le plus souvent non identifiés.

Il est cependant important d'avoir à l'esprit que cette prévalence des ATE après sclérothérapie est probablement sous-estimée et que la sclérothérapie peut être un facteur déclenchant chez les patients en état latent d'hypercoagulabilité.

Quoi qu'il en soit, les varices constituent un facteur de risque thrombo-embolique qui peut augmenter le risque relatif de thrombose (RR ou OR) des thrombophiles, probablement de façon plus importante que ne peut le faire l'acte sclérothérapique.

Elles nécessitent donc une prise en charge thérapeutique efficace et la thrombophilie n'est pas une contre-indication absolue à la sclérothérapie.

La sclérothérapie intentionnelle du thrombophile identifié devra néanmoins être particulièrement réfléchie et tenir compte non seulement du type de thrombophilie mais également de l'histoire clinique ancienne et récente du patient et des facteurs environnementaux, tout aussi importants.

En dehors du déficit en antithrombine et du syndrome des antiphospholipides avéré, thrombophilies particulièrement sévères, il paraît raisonnable d'autoriser un traitement sclérothérapique à une grande majorité des thrombophiles, sous couvert d'une thromboprophylaxie courte (héparines de bas poids moléculaire).

Nous proposons des attitudes pratiques sous forme d'un tableau qui prend en compte le type de thrombophilie (3 groupes à risque décroissant) et l'histoire clinique du patient.

Par ailleurs, une étude récente, prospective, randomisée et multicentrique de la Société Française de Phlébologie n'a montré aucun cas de thrombose veineuse profonde après sclérothérapie sous thromboprophylaxie chez un peu plus de 100 thrombophiles, ce qui représentait presque 200 séances réalisées dont 160 séances avec sclérosant mousse parmi lesquelles 70 concernaient des troncs saphènes.

### S U M M A R Y

Given the high prevalence of constitutional or acquired thrombophilias in the general population (at least 15 %) and the large number of sessions of sclerotherapy (5-6 million sclerotherapy sessions per year for France alone), it is evident that sclerotherapy is responsible for few thromboembolic accidents (TEA) even in those patients with an unsuspected thrombophilia. It should be borne in mind, however, that the prevalence of TEA after sclerotherapy is probably underestimated and that sclerotherapy can be the provoking factor in patients with latent hypercoagulability.

However that may be, varices in themselves are a risk factor of thromboembolism which may increase the relative risk of thrombosis in patients with a thrombophilia, probably to a greater degree than the sclerotherapy itself. Thus, in this situation, the management of varices requires careful consideration but thrombophilia is not an absolute contraindication to sclerotherapy. In the planning of the sclerotherapy in these patients, it is essential to take into account not only the type of thrombophilia but also the past and recent history of the patient and environmental factors which are equally important.

With the exception of those with an antithrombin deficiency or with a proven antiphospholipid syndrome, which are particularly severe types of thrombophilias, it is reasonable to consider sclerotherapy in most patients with a thrombophilia under cover of a short course of thromboprophylaxis (low molecular weight heparins).

The AA present a table for practical guidance which takes into consideration the type of thrombophilia 3 groups with decreasing risk) and the clinical history of the patient.

Furthermore, in a recent prospective, randomised, multicentric study conducted by the Société Française de Phlébologie, it was found that, after sclerotherapy under thromboprophylactic cover in just over 100 patients with a thrombophilia, no case of deep vein thrombosis occurred; this represented over 200 sessions of sclerotherapy in 160 of which a foam sclerosant was used involving the saphenous trunks in 70. Despite the encouraging results of this first prospective study, further trials are necessary to formulate a real consensus on sclerotherapy in patients with a thrombophilia.

1. Centre Hospitalier Privé Saint-Martin, 14050 CAEN Cedex.

2. 2, avenue Bagatelle, 14000 CAEN.

3. Unité d'Écho-Doppler et de Médecine vasculaire, CHU La Cavale Blanche 29609 BREST Cedex.

Malgré les résultats encourageants de cette première étude prospective, d'autres essais restent nécessaires pour établir un réel consensus sur la sclérothérapie chez les thrombophiles. L'injection de mousse sclérosante, qui ne constitue qu'une variante de la sclérothérapie classique, ne semble cependant pas contre-indiquée chez le patient à risque, thrombophile ou non, à condition que le praticien soit expérimenté dans ce domaine, qu'il soit particulièrement prudent sur les doses (concentrations et volumes) et qu'il n'hésite pas à avoir recours à une thromboprophylaxie.

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

## INTRODUCTION

Vouloir traiter d'un sujet tel que « thrombophilie et mousse sclérosante » est un projet bien ambitieux dans l'état actuel de nos connaissances.

Tout d'abord, modalités ou même légitimité de la sclérothérapie chez le thrombophile ne sont pas encore établies de façon formelle.

D'autre part, il est difficile de trancher par une attitude thérapeutique univoque lorsque l'on est en face d'une population aussi hétérogène faisant, qui plus est, l'objet d'incessantes découvertes.

Néanmoins, tout en gardant à l'esprit le principe de précaution, il est essentiel d'essayer de progresser dans la prise en charge de la maladie variqueuse chez ces patients.

En effet, la sclérothérapie chez le thrombophile est loin d'être anecdotique.

Sachant que la prévalence des thrombophilies constitutionnelles et acquises avoisine 15 % de la population générale, tout sclérothérapeute traite consciemment ou non au moins 1 ou 2 thrombophiles par jour.

Avec 5 à 6 millions de séances de sclérothérapie pratiquées par an, seulement pour la France [1], on peut estimer que le nombre de séances effectuées sur la population thrombophile est très important.

Malgré tout, la sclérothérapie semble responsable d'un faible taux d'accidents thrombo-emboliques (ATE). Parmi ces ATE, on peut supposer, sans en avoir la preuve réelle, que la proportion est un peu plus élevée chez les thrombophiles mais avec des chiffres obligatoirement faibles également.

Vouloir associer de façon intentionnelle « sclérothérapie » et « thrombophilie » suppose cependant que l'on connaisse les futurs mariés.

La sclérothérapie fait partie du paysage phlébologique depuis plus de 60 ans mais connaît depuis quelques années des évolutions importantes, notamment par l'apport des mousses sclérosantes qui ne constituent toutefois qu'une variante de la sclérothérapie classique.

La thrombophilie, quant à elle, de découverte relativement récente, est un concept mal défini qui reste également « évolutif ».

*Foam sclerotherapy, which is merely a variant of classical sclerotherapy, does not seem to be contraindicated in the patients at risk, whether or not with a thrombophilia, provided the practitioner has experience with this modality, is particularly cautious with the dosage (concentrations and volumes) and does not hesitate to use thromboprophylaxis.*

**Keywords :** sclerotherapy, varicose veins, thrombophilia, foam, sclerosing foam.

Il convient donc, avant de proposer une attitude pratique, de soulever quelques interrogations.

## DÉFINITIONS

En premier lieu, si la définition de la sclérothérapie paraît assez clairement établie, il n'en est pas de même pour la thrombophilie.

### Sclérothérapie

Injection intra-veineuse directe d'un principe actif dit « agent sclérosant » dont l'objectif est d'entraîner la disparition des varices, veines ou varices réticulaires et télangiectasies. Cette injection, qui est le point de départ d'une transformation scléreuse puis fibreuse du réseau veineux pathologique injecté, aboutira à terme et dans l'idéal à la transformation du réseau veineux traité en cordon fibreux cicatriciel résorbable [1-3]. L'agent sclérosant peut être injecté sous forme liquide ou sous forme de mousse ; pour la forme mousse, il est mélangé en extemporané, juste avant l'injection, à un gaz physiologiquement bien toléré (rapport sclérosant/gaz en général de 1/4).

### Thrombophilie

Le terme de thrombophilie est un terme relativement récent créé en parallélisme avec celui de l'hémophilie. Il est possible d'opter pour une définition apparemment simple : « **ensemble des anomalies constitutionnelles ou acquises de l'hémostase prédisposant aux thromboses** » ; mais la thrombophilie est aussi définie de la façon suivante : « terme qui désigne d'une part des situations cliniques caractérisées par la survenue de thromboses veineuses précoces ou récidivantes ou de siège inhabituel, d'autre part des situations biologiques caractérisées par une hypercoagulabilité ». Dès lors, les limites de cette définition sont parfois difficiles à établir. En effet, pour certains par exemple, la grossesse répond à une « situation biologique caractérisée par un état d'hypercoagulabilité » qui pourrait être considérée comme un état thrombophile physiologique. Dans le même ordre de pensée, un syndrome paranéoplasique et bien d'autres situations peuvent entraîner un état d'hypercoagulabilité.

Dans un souci de simplification, nous retiendrons pour notre sujet la première définition.

## SCLÉROTHÉRAPIE ET THROMBOSE

Quel est, dans la population générale, le risque de provoquer un accident thrombo-embolique (ATE) après sclérothérapie ?

### Prévalence

La sclérothérapie est un acte thérapeutique très couramment pratiqué dans le monde entier et plus particulièrement en France où on estime que le nombre de séances effectuées par an est de 5 à 6 millions [1].

La prévalence des ATE après sclérothérapie est encore à l'heure actuelle difficile à évaluer de façon précise, plus de cas cliniques que de réelles statistiques ayant été publiés.

Néanmoins, les chiffres dont nous disposons sont tous très faibles et inférieurs à l'incidence dans la population générale [4]. On peut penser cependant qu'ils sont sous-estimés et ceci pour au moins 2 raisons :

- la première est qu'une thrombose après sclérose n'est pas obligatoirement déclarée par le thérapeute ;
- l'absence de dépistage systématique est la deuxième raison, les thromboses veineuses profondes (TVP) à bas bruit n'étant ni suspectées ni diagnostiquées.

On comprendra aisément qu'un dépistage de TVP après chaque procédure ne soit pas envisageable en pratique courante.

Il pourrait éventuellement être fait dans le cadre d'une étude mais encore faudrait-il, d'une part, savoir déterminer le délai le plus pertinent pour sa réalisation et, d'autre part, inclure un nombre très important de patients pour atteindre une significativité.

Une étude de 1976 portant sur 13 patients consécutifs chez lesquels une phlébographie a été réalisée de façon systématique après sclérothérapie n'a montré aucun cas de TVP [5].

Un autre essai utilisant pléthysmographie et Doppler chez 67 patients avant la sclérothérapie et à 1 et 2 semaines après la sclérothérapie n'a pas non plus mis en évidence de TVP [6].

Bien sûr, ces résultats sont anecdotiques et ne peuvent pas être considérés comme significatifs en raison des effectifs trop faibles.

Les mêmes interrogations et l'absence de réponse sont retrouvées pour la chirurgie.

Rappel sur le nombre des ATE tout-venant survenant par année dans la population générale en France :

- 300 000 thromboses veineuses profondes (TVP),
- 100 000 embolies pulmonaires (EP).

Quelques chiffres concernant les ATE après sclérothérapie :

- Sicard en 1928 : pas d'EP sur 325 000 injections.

– Barber en 1930 [7] : 1 EP sur 45 000 injections chez 7 500 patients.

– Tournay : pas d'EP en 800 000 injections.

– Orbach : pas d'EP en 40 ans d'exercice.

– Duschesnay : 1 EP pour 2 500 patients.

– Fegan : pas de TVP pour 16 000 patients.

– Schadeck : pas de TVP pour 50 000 injections de grandes veines saphènes.

Une seule EP mortelle après sclérothérapie a été rapportée en France, en 1981 [8].

Une étude menée en 1995 par les Sociétés australienne et néo-zélandaise de Phlébologie a montré un taux de 0,02 % (3 cas) de TVP pour 16 804 membres inférieurs sclérosés [9].

Les taux d'ATE rapportés apparaissent donc particulièrement faibles surtout chez les « Anciens ». Néanmoins, les moyens diagnostiques n'étaient pas ce qu'ils sont actuellement.

### Sclérothérapie à la mousse (Photo 1)



Photo 1. – Échosclérothérapie de la petite veine saphène

Depuis une dizaine d'années, la sclérothérapie a vu son efficacité se renforcer par l'utilisation de mousses sclérosantes.

Des études comparatives randomisées [10, 11] ont montré une large supériorité d'efficacité de la mousse sclérosante par rapport au sclérosant liquide.

En effet, pour la sclérothérapie de la grande veine saphène, la mousse est plus de 2 fois plus efficace que le liquide à volume égal et avec 5 fois moins d'agent sclérosant [10], ce qui équivaut à un gain d'efficacité énorme puisque d'un rapport théorique de 1 à 10.

La mousse, par sa viscosité, augmente le temps de contact et l'action du sclérosant sur la paroi endothéliale.

Cependant, cette viscosité pourrait également être source d'un risque potentiellement accru de TVP secondaire et ce d'autant que, « victime de son succès », la sclérothérapie mousse connaît un essor très important qui n'est pas toujours accompagné d'une formation spécifique.



L'erreur la plus fréquemment commise par les « débutants de la mousse » étant le surdosage (volumes aussi bien que concentrations), on peut donc craindre, pour les années à venir, une augmentation transitoire des ATE après sclérothérapie, correspondant à la courbe d'apprentissage.

Toute thérapeutique efficace comporte des effets secondaires ; si l'efficacité croît, il faut apprendre à bien la gérer et contrôler au mieux les risques secondaires, tout en ayant conscience que le risque zéro n'existe pas.

Quoi qu'il en soit, actuellement aucune étude ne montre d'augmentation significative des ATE après sclérose avec mousse sclérosante par rapport au sclérosant liquide.

En 2000, Frullini [12] rapporte une TVP sur 595 veines traitées à la mousse sclérosante en 2 ans.

Barett [13] en 2004 fait état de 3 thromboses veineuses musculaires minimales (veines gastrocnémiennes médiales) pour 2 500 membres inférieurs traités par mousse sclérosante (troncs saphènes).

Dans un registre de pharmacovigilance mis en place par la Société Française de Phlébologie en 2004, 1 seule TVP s'est produite sur 12 173 actes de sclérothérapie effectués avec sclérosant mousse ou liquide [14].

Néanmoins, certains opérateurs proposent une thromboprophylaxie chez les sujets à risque lors de l'utilisation de mousses sclérosantes [15, 16].

Ils rejoignent ainsi assez logiquement l'attitude préconisée en postopératoire pour les crossectomies-éveinages ou après procédure par radiofréquence ou laser endo-veineux.

La sclérothérapie mousse, méthode endoveineuse à part entière, représente actuellement, par sa puissance accrue, une réelle alternative à ces techniques sur les troncs saphènes.

On peut penser également que pour les troncs saphènes de gros calibre, en raison de l'augmentation des volumes de mousse utilisés, une courte thromboprophylaxie pourrait parfois être envisagée.

### **La sclérothérapie serait donc peu thrombogène ? Quelles sont les hypothèses ?**

Avant d'aborder de façon détaillée les hypothèses avancées, il convient de constater que la physiopathologie des thromboses veineuses superficielles (TVS) et des thrombus sclérothérapiques ne peut pas être identique.

En effet, dans les séries récentes où les patients sont explorés par écho-Doppler, la prévalence des TVP compliquant une TVS est de l'ordre de 30% [17-20] avec des taux d'embolie pulmonaire symptomatique pouvant aller jusqu'à 11% [18]. Cette prévalence des TVP sur TVS est cependant très variable, nettement plus basse pour certaines études, notamment des études plus anciennes et/ou pour lesquelles l'exploration est autre que l'écho-Doppler [21-24]. Le chiffre le plus bas se situe

à 5,6% [25]. L'explication la plus probable serait dans ce cas le non-diagnostic des thromboses jambières [17].

Il n'en reste pas moins que si la physiopathologie était la même pour les thrombus sclérothérapiques, eu égard au grand nombre de procédures pratiquées, les accidents après sclérose seraient beaucoup plus nombreux qu'ils ne le sont, symptomatiques ou non.

### **Physio-pathologie**

Le thrombus induit par la sclérose, appelé par certains auteurs « sclérus » [2], serait de structure différente de celle du thrombus usuel de l'ATE [2, 26].

Ce thrombus serait pauvre en fibrine (examens isotopiques) et il existerait, à l'examen histologique, une infiltration fibrineuse importante de l'intima, de la media et de la tunique externe de la paroi veineuse alors qu'il y a peu d'altérations de l'endothélium dans les ATE [26]. Il aurait la particularité d'avoir une très forte adhérence à la paroi veineuse agressée.

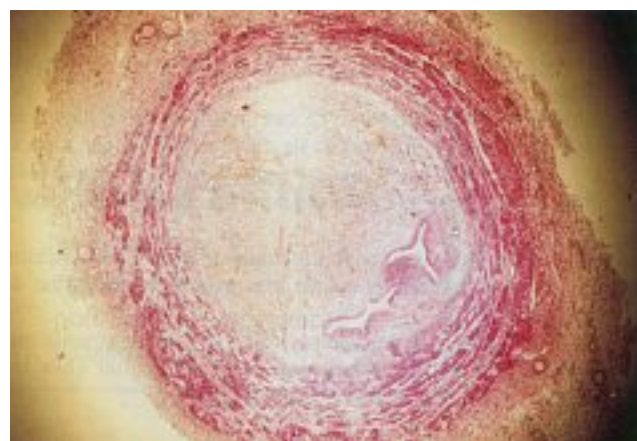


Photo 2. – Coupe histologique de grande veine saphène 6 mois après sclérothérapie mousse (R. Milleret)

### **Biologie**

Plusieurs auteurs [26, 27] ont démontré qu'il n'existait pas de modification significative des marqueurs de la thrombose après sclérothérapie.

Dans une étude portant sur l'échosclérothérapie chez le sujet âgé en milieu hospitalier gériatrique (33 cas), il n'a pas été constaté d'augmentation des D-dimères après la sclérothérapie [28]. Dans cette étude, chaque patient était son propre témoin (dosage avant et après sclérothérapie).

A contrario, des études japonaises [29, 30], comparant chirurgie seule et chirurgie + sclérothérapie dans le même temps, concluent à une élévation plus franche des marqueurs de la coagulation (en particulier complexes thrombine-antithrombine) dans le groupe chirurgie + sclérothérapie. Ces essais ne sont pas contributifs pour évaluer les modifications biologiques dues à la sclérothérapie seule.

Certains auteurs avancent l'hypothèse que l'action inhibitrice connue du sclérosant sur l'agrégation plaquettaire expliquerait la diminution du risque de TVP après sclérothérapie [31-34].

## Hémodynamique

En 2003, Rabe [35] écrit, parlant du faible taux de TVP post-sclérothérapiques : « Il existe un risque théorique lorsque le sclérosant passe dans le réseau profond mais le flux veineux est alors laminaire et rapide, ce qui dilue rapidement la préparation et le contact avec la paroi est faible. »

A cette hypothèse physique s'ajoute une hypothèse chimique.

En effet, le pouvoir tensioactif des sclérosants de la classe des détergents (polidocanol et tétradécyl sulfate de sodium) est neutralisé par les lipides ; donc lorsque le sclérosant (que celui-ci soit sous forme liquide ou mousse) arrive dans le réseau veineux profond, il est très rapidement inactivé par l'apport massif des lipides contenus dans le sang dont volume et flux sont nettement plus importants dans les veines profondes.

Pour Hördegen [36], les TVP surviennent rarement – contrairement à ce que l'on croit – lors de la sclérose des troncs mais plutôt lors de la sclérothérapie des varices de petit calibre, traitées avec de petites quantités de sclérosant faiblement dosé, surtout à la jambe.

Le passage du sclérosant dans les veines musculaires se fait via les perforantes (soléaires et gastrocnémiennes).

Les vitesses étant plus lentes dans les veines musculaires que dans les veines proximales, le risque théorique de stagnation du sclérosant y serait plus élevé.

C'est pourquoi il est conseillé au patient de déambuler après les séances de sclérothérapie.

## LES DIFFÉRENTES THROMBOPHILIES

Classiquement sont distinguées thrombophilies constitutionnelles et acquises de l'hémostase.

Prévalence et risque relatif de thrombose ou odds ratio (RR ou OR) sont des éléments qui vont particulièrement nous intéresser car déterminants dans les propositions que nous envisagerons ultérieurement. Ils sont résumés dans le *Tableau I* [37].

### Les anomalies constitutionnelles

Les déficits en inhibiteurs de la coagulation

On distingue le déficit en anti-thrombine, les déficits en protéine C et en protéine S.

#### Le déficit en anti-thrombine

**C'est l'anomalie la plus sévère à l'état hétérozygote, la plus thrombogène des thrombophilies constitutionnelles.**

En dehors de certains déficits qualitatifs rares, la forme homozygote est létale.

Le déficit en anti-thrombine a été la première thrombophilie biologique décrite (1965).

C'est une anomalie rare (0,02 % de la population générale), souvent identifiée précocement puisque 50 % des sujets porteurs du déficit ont eu un ATE avant 30 ans et 80 % à 45 ans.

Types de thrombophilies	Prévalence dans la population générale (%)	RR-OR
Déficit en antithrombine	0,02	50
Déficit en protéine C	0,2	15
Déficit en protéine S	1,5	2
Mutation facteur V R506Q homozygote	0,002	10-80
Mutation facteur V R506Q hétérozygote	4,5	4-6
Mutation facteur II 20210A hétérozygote	2	3-5
Double anomalie hétérozygote V + II	?	20
Hyperhomocystéinémie	5	2-4
Déficit en folates intraérythrocytaires	18	4
Augmentation du facteur VIII	11	10

Tableau I. – Prévalence et risque relatif de thrombose des différentes thrombophilies (d'après Hanss [37])

Le RR est élevé : 50, ce qui signifie que le risque de survenue d'une première thrombose chez ces patients est multiplié par 50.

#### Les déficits en protéine C et protéine S

Les premiers déficits en protéine C ont été décrits en 1981, les premiers déficits en protéine S en 1984. Une des caractéristiques du déficit en protéine C est qu'il peut se compliquer de nécroses cutanées à l'introduction des antivitamines K.

Les formes homozygotes sont exceptionnelles et entraînent un tableau de purpura fulminans néonatal.

La prévalence est estimée à 0,2 % pour le déficit en protéine C et 1,5 % pour le déficit en protéine S.

Le RR est respectivement de 15 et 2.

### Les mutations thrombogènes

*Résistance à la protéine C activée – mutation du facteur V Leiden*

**A l'état hétérozygote, c'est l'anomalie constitutionnelle la plus fréquente et une des moins thrombogènes.**

En 1993, Dahlbäck a mis en évidence pour la première fois une résistance à la protéine C activée.

En 1994, Bertina a montré que cette anomalie était liée à une mutation dans le gène facteur V. La relation serait établie pour plus de 90 % des cas [38].

Sa prévalence dans la population générale européenne est élevée, de l'ordre de 4,5 %.

Elle serait quasi inexistante en Afrique et en Asie.

La transmission se fait sur un mode autosomal dominant.

Le RR est faible pour les hétérozygotes : 4 à 6 ; il est en revanche plus important pour les homozygotes mais avec une fourchette peu précise : 10 à 80.

Les mutations du facteur V homozygote ne représentent cependant que 0,002 % de la population générale.

L'incidence de la prise de contraceptifs oraux sur les épisodes thrombotiques serait particulièrement importante pour cette thrombophilie.

#### *Mutation G20210A du facteur II (gène de la prothrombine)*

De découverte un peu plus récente (1996, Poort), sa prévalence est estimée à environ 2 % de la population générale.

La forme homozygote serait rare.

Le RR est faible : 3 à 5.

Le plus souvent ces mutations thrombogènes (facteur V et facteur II) sont à l'état hétérozygote mais plusieurs anomalies hétérozygotes peuvent être associées. L'association la plus fréquente est mutation du facteur V + mutation du facteur II. Parfois une anomalie homozygote peut être associée à une anomalie hétérozygote (par exemple facteur V homozygote + facteur II hétérozygote).

Le RR des anomalies combinées serait plus élevé. Par exemple, le RR est estimé à 20 pour la double anomalie hétérozygote mutation facteur V Leiden et mutation facteur II 20210A [39].

### **Les anomalies acquises**

Le syndrome des antiphospholipides (SAPL) est une pathologie auto-immune pouvant être sévère lorsqu'il est avéré, associant événements cliniques (thrombose vasculaire et/ou avortements spontanés répétés) à la présence d'auto-anticorps antiphospholipides sériques.

Cependant, les mécanismes en jeu dans cette association ne sont pas clairs pour l'instant, en raison probablement de l'hétérogénéité des anticorps antiphospholipides.

La présence d'anticorps antiphospholipides tels que « anticoagulant circulant » ou « anticardiolipine » doit être confirmée sur au moins 2 dosages espacés de 8 semaines au moins.

L'anticoagulant circulant est le meilleur marqueur du syndrome des antiphospholipides.

Son RR est de 10.

Cependant les patients chez qui des anticorps antiphospholipides sont découverts de façon fortuite sont fréquemment peu symptomatiques [40].

La présence d'anticorps anticardiolipine est la première cause de thrombophilie acquise : 2 à 5 % de la population générale et 20 à 30 % chez les porteurs d'un lupus [41].

### **Les anomalies mixtes**

#### **L'hyperhomocystéinémie**

L'élévation plasmatique de l'homocystéine constitue un facteur de risque d'événements vasculaires à type de thromboses artérielles et veineuses. Le déficit en folates intraérythrocytaires serait l'élément déterminant [42].

L'hyperhomocystéinémie peut être due :

– à un déficit en CBS ou en méthylène tétra hydrofolate réductase (MTHFR) par mutation. Des atteintes morphologiques, neurologiques, des thromboses artérielles et veineuses sont associées. Dans le déficit en MTHFR, il existe en particulier une baisse importante des folates dans le sérum, les érythrocytes et le liquide céphalo-rachidien. Pas de mutation génétique unique retrouvée ;

– à une insuffisance rénale chronique par accumulation ;

– à des facteurs nutritionnels : carence en folates (par défaut d'apport ou par médicaments antifoliques : méthotrexate, anti-épileptiques) ; carence en vitamine B12 ; carence en vitamine B6 ;

– à une mutation génétique de la MTHFR particulière : la mutation C667T. Cette mutation, présente à l'état homozygote chez plus de 10 % de la population générale, a été trouvée avec une fréquence plus élevée chez les patients ayant des maladies vasculaires. Seule la forme homozygote a été retrouvée comme facteur de risque significatif de thromboses veineuses.

L'apport d'acide folique diminue, voire normalise, la concentration d'homocystéine plasmatique, seul ou en association avec la vitamine B6 et avec la vitamine B12. Cette normalisation diminuerait le risque thrombotique.

Le RR de l'hyperhomocystéinémie est de 2 à 4.

#### **L'augmentation du facteur VIII**

Responsable d'hémophilie lorsque son taux est abaissé, le facteur VIII est en revanche associé à un risque de thrombose quand son taux est supérieur à 150 %.

La prévalence de l'augmentation du facteur VIII dans la population générale, publiée en 1997 à partir des données de la Leiden Thrombophilia Study, est de 11 % pour un taux supérieur à 150 % [43]. Depuis, certains considèrent qu'un taux supérieur à 200 % est plus adapté pour définir un risque thrombotique.

L'augmentation du facteur VIII, comme l'hyperhomocystéinémie, est à la frontière du constitutionnel et de l'acquis. Les dernières études sont cependant en faveur d'un trouble acquis puisque, dans les études familiales, on ne retrouve pas de risque thrombotique chez les apparentés aux propositus (premier cas identifié dans la famille) chez lesquels l'anomalie a été dépistée.

Le RR est de 10.

#### **Autres anomalies**

– Anomalies du fibrinogène (dysfibrinogénémie) et fibrinolyse.

– La dysplasminogénémie aurait une prévalence de 6,1 % et un RR faible [44].

– Défaut d'inhibition de la coagulation (héparine cofacteur II, thrombomoduline, TFPI).

– Augmentation des facteurs IX, XI...

**Au total, on peut estimer que la prévalence, dans la population générale, des thrombophilies constitutionnelles et acquises pouvant biologiquement être identifiées est d'au moins 15 %.**

**Et on estime que 60 % des anomalies familiales sont actuellement biologiquement non identifiées.**

## QUID DU COUPLE SCLÉROTHÉRAPIE-THROMBOPHILIE DANS LA LITTÉRATURE ?

Très peu d'articles ont été publiés sur le sujet et aucune recommandation n'existe à l'heure actuelle.

Le taux précis d'ATE après sclérothérapie chez les thrombophiles est inconnu mais, de façon probable, un peu plus élevé que pour la sclérothérapie tout-venant.

Nous disposons de peu de données.

J. Conard [45] a recensé, dans son centre, 10 thrombophilies parmi les 42 patientes ayant présenté des thromboses veineuses après sclérothérapie mais toutes avaient des facteurs de risque associés.

Ikeda affirme que les porteurs de dysplasminogénémie peuvent, sans risque, bénéficier d'une sclérothérapie à condition qu'un délai d'au moins 1 mois soit respecté après la chirurgie [44].

Dans une étude rétrospective publiée en 2003 [46, 47], nous avons dénombré 134 cas consécutifs de thrombophilie (sur 2 centres) dont 56 avaient été traités par sclérothérapie : 31 avant que le diagnostic ne soit posé et 25 après que le risque ait été identifié. Le taux de thromboses veineuses après sclérose a été de 9 % (5 cas), toutes survenues dans le groupe des 31 thrombophilies non identifiées avant la sclérothérapie.

Une étude prospective randomisée menée de 2003 à 2005 par la SFP (Société Française de Phlébologie) a évalué la tolérance de la sclérothérapie sous thromboprophylaxie (Nadroparine-Fraxiparine® 0,4 ml 1 seule injection au moment de la séance ou Warfarine-Coumadine® 1 mg/jour durant 4 semaines) dans la population des mutations du facteur V Leiden et du gène 20210 A de la prothrombine et des patients porteurs d'une augmentation du facteur VIII [46].

Il s'agissait d'une étude multicentrique (9 centres) et plus de 100 patients ont été inclus.

Au total, presque 200 séances de sclérothérapie ont été pratiquées dont 160 séances avec mousse sclérosante. Soixante-dix séances réalisées ont concerné des troncs saphènes. Aucun ATE n'est survenu [48].

## QUELLES PROPOSITIONS ?

En premier lieu, il s'agit d'évaluer le rapport bénéfice-risque de la sclérothérapie chez le thrombophile.

## Quel bénéfice ?

Les varices constituent un facteur de risque d'ATE justifiant une prise en charge thérapeutique [49].

Rappelons que la compression élastique, qui est souvent donnée comme solution alternative du traitement des varices chez les thrombophiles, n'est pas un traitement des varices mais un traitement palliatif et symptomatique de l'insuffisance veineuse chronique [1].

Les indications de la sclérothérapie concernent avant tout les patients symptomatiques ou présentant des varices volumineuses certes asymptomatiques mais dont l'histoire naturelle exposera leur porteur à des complications du fait de l'hyperpression veineuse les caractérisant.

Pour tout traitement, la règle est de bien peser les indications et de respecter les contre-indications (la première contre-indication étant la non-indication). La sclérothérapie ne doit pas faire exception.

## Quel risque ?

Même en considérant que les chiffres sont sous-estimés, la sclérothérapie est peu thrombogène par rapport au nombre de procédures effectuées et très probablement moins thrombogène que la chirurgie [8].

Cependant, le risque semble un peu plus élevé chez les thrombophiles. Il conviendra donc d'être particulièrement prudent, la sclérothérapie pouvant déstabiliser un état d'hypercoagulabilité latent.

La survenue des thromboses étant plurifactorielle, les éventuels facteurs de risque associés, réversibles ou non, devront être également pris en compte (par exemple traitement hormonal, mobilité réduite, chirurgie récente, infection, néoplasie...).

Dans le troisième paragraphe, nous avons insisté sur la variabilité du RR selon le type de thrombophilie.

Dans un souci de simplification, lorsque la thrombophilie est identifiée, il est possible de la classer, selon le risque, dans l'un des 3 groupes du *Tableau II*.

## Quelles propositions ?

Nous ne disposerons pas d'études permettant des recommandations validées d'ici bien longtemps car elles nécessiteraient statistiquement un nombre de cas qu'il est difficile d'espérer obtenir.

Devant l'absence de consensus et le problème quotidien qui se pose au sclérothérapeute, nous proposons des attitudes pratiques susceptibles d'être adoptées pour la sclérothérapie chez les sujets à risque et plus particulièrement les thrombophiles.

Ces propositions n'engagent que leurs auteurs.

Elles sont basées sur une logique qui paraît raisonnable mais n'ont été que partiellement étudiées lors de notre essai multicentrique prospectif observationnel (mutations des facteurs V et II et augmentation du facteur VIII) initié par la Société Française de Phlébologie [46, 48].



### La thrombophilie est identifiée (Tableau II)

Les attitudes pratiques selon le groupe de thrombophilies sont résumées dans le *Tableau II*.

La prévention par héparines de bas poids moléculaire (HBPM) sera effectuée comme pour un patient chirurgical ou un patient médical ayant un niveau de risque thrombo-embolique élevé, à savoir par exemple Nadroparine (Fraxiparine®) ou Énoxaparine (Lovenox®), à la dose de 0,4 ml [50]. Le protocole peut comporter soit 1 seule injection au moment de la séance de sclérothérapie, soit 1 injection par jour pendant 7 jours sous couvert alors d'une surveillance des plaquettes (2 numérations dans la semaine).

Pour le groupe 1, bien que les anomalies citées justifient en général un traitement antivitamines K au long cours, il ne semble pas raisonnable, sauf exception et de façon très concertée, d'envisager un traitement sclérothérapique qui pourrait trop facilement être reproché à l'opérateur.

Pour les groupes 2 et 3, si le patient est sous antivitamines K au long cours les propositions de thromboprophylaxie par héparine ne s'appliquent pas. Le patient peut être traité par sclérothérapie sous couvert des antivitamines K.

Le tableau proposé donne des grandes lignes mais chaque cas doit être examiné individuellement, en particulier en fonction de l'expression clinique de la maladie thrombophilique.

Un patient qui a déjà exprimé cliniquement sa thrombophilie, surtout par un accident grave, est toujours plus inquiétant.

A l'inverse, il existe probablement ce que nous pourrions appeler des thrombophiles « porteurs sains », porteurs biologiques, qui n'exprimeront jamais cliniquement leur maladie.

C'est pourquoi dans les groupes 2 et 3 la prévention dépend du passé thrombotique du patient.

Dans le groupe 2, si le patient est asymptomatique ou si l'antécédent thrombotique est en rapport avec un facteur déclenchant évident (TVP surale sous plâtre par exemple), 1 seule injection d'HBPM peut être préconisée.

En revanche, si les antécédents thrombotiques sont plus lourds, il faudra envisager une semaine d'HBPM.

D'autre part, un patient porteur d'une mutation du facteur V homozygote ayant un passé thrombo-embolique chargé peut être considéré comme « groupe 1 ».

A contrario, dans le groupe 3, la découverte au cours d'une enquête familiale d'une mutation du facteur V hétérozygote ou d'un facteur II chez une jeune femme déjà suivie pour des soins sclérothérapiques ne doit pas entraîner un arrêt des soins et n'oblige pas systématiquement à une thromboprophylaxie. La sclérothérapie pourra être poursuivie soit sans thromboprophylaxie, soit sous couvert d'une injection d'HBPM selon l'anxiété du praticien et de la patiente et selon les doses de sclérosant envisagées pour la séance.

Dans tous les cas, le contexte clinique actuel et les facteurs environnementaux seront pris en compte.

### Pas de thrombophilie identifiée mais sujet à risque

Les patients qui ont présenté des thromboses veineuses précoces ou récidivantes ou de siège inhabituel, sans qu'aucune thrombophilie n'ait été identifiée, doivent néanmoins être considérés comme des patients à risque.

Rappelons que l'on estime à 60% le taux de thrombophilies familiales non identifiées.

Il faut alors considérer que le patient est a priori porteur d'un facteur de risque non réversible inconnu.

Selon l'histoire clinique, il ne faudra donc pas hésiter à faire appel à une thromboprophylaxie lors de séances de sclérothérapie si celle-ci est nécessaire.

Types de thrombophilies	Précautions/Sclérothérapie
<b>GROUPE 1 (risque élevé)</b> – Déficit en antithrombine – SAPL avéré	Contre-indication à la sclérothérapie
<b>GROUPE 2 (risque moyen)</b> – Mutation du facteur V Leiden homozygote – Déficit en protéine C – Déficit en protéine S – Mutation du facteur II homozygote – Anomalies combinées	1) Si le patient est sous antivitamines K au long cours, les propositions de thromboprophylaxie par héparine ne s'appliquent pas. Le patient peut être traité par sclérothérapie sous couvert des antivitamines K. 2) Si le patient n'est pas sous antivitamines K au long cours, selon l'histoire clinique : – 1 injection unique d'HBPM à dose préventive niveau de risque élevé (0,4 ml) ; – 1 semaine d'HBPM à dose préventive niveau de risque élevé (0,4 ml) à raison d'une injection par jour.
<b>GROUPE 3 (risque faible)</b> – Mutation du facteur V Leiden hétérozygote – Mutation du facteur II hétérozygote – Hyperhomocystéinémie – Antiphospholipides asymptomatiques – Augmentation du facteur VIII	1) Si le patient est sous antivitamines K au long cours, les propositions de thromboprophylaxie par héparine ne s'appliquent pas. Le patient peut être traité par sclérothérapie sous couvert des antivitamines K. 2) Si le patient n'est pas sous antivitamines K au long cours, selon l'histoire clinique : – 1 injection unique d'HBPM à dose préventive niveau de risque élevé (0,4 ml) ; – pas de thromboprophylaxie.

Tableau II. – Types de thrombophilies répartis selon le risque de thrombose estimé et attitude pratique proposée pour la sclérothérapie



## Compression élastique

Dans tous les cas, même si le patient ne porte pas de compression élastique au long cours, il est nécessaire de lui imposer le port d'une compression classe 2 (20 à 30 mm Hg) durant 2 à 4 semaines après la séance de sclérothérapie.

## La mousse sclérosante

Pour les praticiens aguerris à la pratique de la sclérothérapie à la mousse, il n'y a pas lieu de ne pas utiliser de mousse sclérosante chez le thrombophile. Cette technique plus efficace permet de diminuer le nombre d'injections et le nombre de séances. Là encore on ne doit pas hésiter, selon le contexte, à avoir recours à une thromboprophylaxie, qui ne dispense pas de respecter une prudence évidente (volumes et concentrations) notamment lors de la première séance. Par exemple, même pour des saphènes de gros calibre, nous déconseillons d'utiliser, en général mais tout particulièrement chez les thrombophiles, les produits sclérosants (polidocanol ou tétradécyl sulfate de sodium) à la concentration de 3 % à la première séance. La concentration de 2 % ou 1 % sur une saphène de gros ou moyen calibre sera suffisante. Nous conseillons de plus, toujours pour la première séance, de ne pas utiliser un volume supérieur à 5 ml.

Rappelons que le volume maximum conseillé pour la population tout-venant est de 6 à 8 ml pour une grande veine saphène [51-53].

Lors de notre étude SFP « sclérothérapie chez le thrombophile » [48], la mousse sclérosante, nous l'avons vu, a été majoritairement utilisée par rapport au sclérosant liquide (160 séances sur 200) sans pour autant augmenter les événements indésirables et ce malgré plus de 70 séances de sclérose de troncs saphènes.

Néanmoins, pour les praticiens peu expérimentés dans la pratique de la sclérothérapie à la mousse, il est fortement déconseillé de faire des « essais de mousse » chez des thrombophiles.

## L'information au patient

L'information et le consentement éclairé du patient sont devenus des obligations morales et administratives de tout acte thérapeutique voire diagnostique.

Il est bien évident qu'avant d'engager le moindre geste sclérothérapique chez un thrombophile identifié, il est nécessaire d'insister auprès du patient non seulement sur les conséquences des maladies thrombophiliques et variées mais aussi sur les effets secondaires possibles de la sclérothérapie.

Le consentement du patient est ensuite indispensable.

## CONCLUSION

Devant la forte prévalence des thrombophiles (plus de 15 % de la population générale) et la fréquence des actes sclérothérapiques, des lignes de conduite sur la sclérothérapie chez le thrombophile paraissent nécessaires.

Une première étude prospective (plus de 100 cas), effectuée sous l'égide de la Société Française de Phlébologie (SFP), portant sur la sclérothérapie sous thromboprophylaxie chez les porteurs d'une mutation du facteur V ou II ou d'une élévation du facteur VIII, a montré des résultats prometteurs mais d'autres essais seront nécessaires pour établir un consensus.

En dehors du déficit en antithrombine et du syndrome des antiphospholipides avéré, thrombophilies particulièrement sévères, il paraît cependant raisonnable d'autoriser un traitement sclérothérapique à une grande majorité des thrombophiles, sous couvert d'une thromboprophylaxie courte.

La thromboprophylaxie la plus adéquate semble être les héparines de bas poids moléculaire (HBPM).

Néanmoins il est nécessaire :

- de bien peser les indications de la sclérothérapie ;
- d'avoir à l'esprit que la sclérothérapie peut être un élément déstabilisateur chez les patients en état latent d'hypercoagulabilité ;
- de tenir compte du risque relatif de thrombose (RR) pour chaque thrombophilie et du contexte clinique passé et actuel et des facteurs environnementaux pour chaque patient ;
- de bien informer le patient ;
- d'être encore plus prudent chez le thrombophile identifié que pour la population tout-venant.

Tenant compte de ces différents éléments, nos propositions de conduite sont résumées sous forme de tableau.

L'utilisation d'une thromboprophylaxie lors de la sclérothérapie peut probablement s'appliquer, d'une façon plus large, à l'ensemble des patients à risque.

Enfin, l'utilisation de mousse sclérosante ne semble pas particulièrement contre-indiquée chez le patient à risque, thrombophile ou non, à condition que le praticien soit expérimenté dans ce domaine, qu'il soit spécialement prudent sur les doses et qu'il n'hésite pas à avoir recours à une thromboprophylaxie selon les critères déjà cités et selon les doses de sclérosant à injecter.

**Remerciements.** Agnès Le Querrec (Laboratoire d'Hémostase du CHU de Caen, France), Marie-Thérèse Barrellier (Service Explorations Fonctionnelles, CHU de Caen, France), Albert-Adrien Ramelet (Lausanne, Suisse).

## RÉFÉRENCES

- 1 Traitement des varices des membres inférieurs. Rapport de l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé. Service Évaluation en santé publique. Évaluation technologique, juin 2004.
- 2 Chleir F., Vin F. Sclérus versus thrombus. *Actualités Vasc Int* 1995 ; 38 : 18-20.
- 3 Lance G., Barrellier M.T. La sclérothérapie. In Boissier C., Guilmet J.L. *Thérapeutique en médecine vasculaire*. Paris, Masson 1995 ; 115-8.
- 4 Feied C.F. Deep venous thrombosis : the risks of sclerotherapy in hypercoagulable states. *Semin Dermatol* 1993 ; 12 : 135-49.
- 5 Stevenson J.M., Seddon J.A., Parry E.W. The occurrence of deep venous thrombosis following compression sclerotherapy. *Angiology* 1976 ; 27 : 311.
- 6 Williams R.A., Wilson S.E. Sclerosant treatment of varicose veins and deep vein thrombosis. *Arch Surg* 1984 ; 119 : 1283.
- 7 Barber T.H.T. Modern treatment of varicose veins. *Br Med J* 1930 ; 1 : 219.
- 8 Benhamou A.C., Natali J. Les accidents des traitements sclérosants et chirurgicaux des varices des membres inférieurs. A propos de 90 cas. *Phlébologie* 1981 ; 1 : 41-51.
- 9 Conrad P., Malouf G.M., Stacey M.C. The Australian Polidocanol (Aethoxysklerol®) study. Results at 2 years. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 334-6.
- 10 Hamel-Desnos C., Desnos P., Wollmann J.C., Ouvry P., Mako S., Allaert F.A. Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results. *Dermatol Surg* 2003 ; 29 : 1170-5.
- 11 Yamaki T., Nozaki M., et al. Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency. *Dermatol Surg* 2004 ; 30 : 718-22.
- 12 Frullini A. Échoscclérose par mousse de tétradécyl sulfate de sodium et de polidocanol : deux années d'expérience. *Phlébologie* 2000 ; 53 : 431-5.
- 13 Barrett J.M., Allen B., Ockelford A. Microfoam ultrasound-guided sclerotherapy of varicose veins in 100 legs. *Dermatol Surg* 2004 ; 30 : 6-12.
- 14 Guex J.J., Allaert F.A., Gillet J.L., Chleir F. Immediate and midterm complications of sclerotherapy : report of a prospective multicenter registry of 12 173 sclerotherapy sessions. *Dermatol Surgery* 2005 ; 31 : 123-8.
- 15 Grondin L. Foam echo-sclerotherapy of incompetent saphenous veins. 2003 IUP World Congress Chapter meeting. Abstract.
- 16 Milleret R., Garandeau C., Brel D., Allaert F.A. Sclérose des grandes veines saphènes à la mousse délivrée par cathéter écho-guidé sur veine vide « ALPHA-technique ». *Phlébologie* 2004 ; 57 : 15-8.
- 17 Gillet J.L., Perrin M., Cayman R. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. Étude prospective portant sur 100 patients. *J Mal Vasc* 2001 ; 26 : 16-22.
- 18 Barrellier M.T. Thromboses veineuses superficielles des membres inférieurs. *Actual Vasc Int* 1993 ; 17 : 7-9.
- 19 Lutter K.S., Kerr T.M., Roedersheimer R., Lohr J.M., Sampson M.G., Cranley J.J. Superficial thrombophlebitis diagnosed by Duplex scanning. *Surgery* 1991 ; 100 : 42-6.
- 20 Jorgensen J.O., Hanel K.C., Mogan A.M., Hunt J.M. The incidence of deep venous thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the lower limbs. *J Vasc Surg* 1993 ; 18 : 70-3.
- 21 Bergqvist D., Jaroszewski H. Deep vein thrombosis in patients with superficial thrombophlebitis of the leg. *BMJ* 1986 ; 292 : 658-9.
- 22 Plate G., Eklof B., Jensen R., Ohlin P. Deep venous thrombosis, pulmonary embolism and acute surgery in thrombophlebitis of the long saphenous vein. *Acta Chir Scand* 1985 ; 151 : 241-4.
- 23 Prountos P., Bastounis E., Hadjinikolaou L., Felekuras E., Balas P. Superficial venous thrombosis of the lower extremities co-existing with deep thrombosis. A phlebographic study on 57 cases. *Int Angiol* 1991 ; 10 : 63-5.
- 24 Skillman J., Kent K.C., Porter D.H.D. Simultaneous occurrence of superficial and deep thrombophlebitis in the lower extremity. *J Vasc Surg* 1990 ; 11 : 818-22.
- 25 Bounameaux H., Reber-Wasen M.A. Superficial thrombophlebitis and deep vein thrombosis: a controversial association. *Arch Intern Med* 1997 ; 157 : 1822-4.
- 26 Wuppermann T. Mécanisme de la sclérose des varices. Explorations hémostatiques, isotopiques et histologiques. *Phlébologie* 1991 ; 44 : 23-9.
- 27 Chleir F. Physiologie de la réaction sclérosante et de la formation de la récurrence. *Phlébologie* 2000 ; 53 : 409-11.
- 28 Benoist M., Alix M. Sclérose échoguidée : nouvelle approche thérapeutique des varices en milieu gériatrique. A propos d'une étude portant sur 33 sujets âgés. *Revue de gériatrie* 1999 ; 24 : 553-5.
- 29 Ikeda M., Kambayashi J., Iwamoto S., Shinoki N., Nakamura T., Okahara K., Fujitani K., Shibuya T., Kawasaki T., Monden M. Hemostasis activation during sclerotherapy of lower extremity varices. *Thromb Res* 1996 ; 82 : 87-95.
- 30 Ariyoshi H., Kambayashi J., Tominaga S., Hatanaka T. The possible risk of lower-limb sclerotherapy causing an extended hypercoagulable state. *Surg Today* 1996 ; 26 : 323-7.
- 31 Goldman M.P., Bergan J.J. Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins. 3rd edition Mosby 2001 : 225.
- 32 Van Der Molen H.R. Le risque de thrombose profonde lors des injections intra-variqueuses. Pourquoi est-il quasi inexistant ? *Phlébologie* 1989 ; 42 : 137.
- 33 Cepelak V. Effect of sclerosing agents on platelet aggregation. *Folia Angiologia* 1982 ; 30-31 : 363.
- 34 Zelikowski A., et al. Compression sclerotherapy of varicose veins : a few observations and some practical suggestions. *Folia Angiologia* 1978 ; 26 : 61.
- 35 Rabe E. Grundlagen der Phlebologie. 3<sup>ème</sup> éd. Viavital, Cologne 2003 : 211.
- 36 Hördegen K.M., Oesch A. Varizenbehandlung in der Praxis Inter Com, Hölstein, 2003 : 151-3.
- 37 Hanss M. Thrombophilie : indications du bilan d'hémostase en 2004 et perspectives d'avenir. *Phlébologie* 2004 ; 57 : 403-7.

- 38 Rosen S.B., Sturk A. Activated protein C resistance. A major risk factor for thrombosis. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997; 35: 501-16.
- 39 Emmerich J., Rosendaal F.R., Cattaneo M., Margaglione M., De Stefano V., Cumming T., Arruda V., Hillarp A., Reny J.L. Combined effect of factor V Leiden and prothrombin 20210A on the risk of venous thromboembolism. Pooled analysis of 8 case-control studies including 2 310 cases and 3 204 controls. Study Group for Pooled-Analysis in Venous Thromboembolism. *Thromb Haemost* 2001; 86: 1598.
- 40 Lockshin M.D., Erkan D. Treatment of the antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2003; 349: 1177-9.
- 41 Hatron P.Y. Syndrome des antiphospholipides. In Devulder B. Médecine Vasculaire. Paris, Masson 2004, 2<sup>ème</sup> édition, 381-9.
- 42 Quéré I., Perneger T.V., Zittoun J., Bellet H., Gris J.C., Daurès J.P., Schved J.F., Mercier E., Laroche J.P., Dauzat M., Bounameaux H., Janbon C., De Moerloose P. Red blood cell methylfolate and plasma homocysteine as risk factors for venous thromboembolism : a matched case-control study. *Lancet* 2002; 359: 747-52.
- 43 Van Der Meer F.J., Koster T., Vandenbroucke J.P., Briet E., Rosendaal F.R. The Leiden Thrombophilia Study (LETS). *Thromb Haemost* 1997; 78 (1).
- 44 Ikeda M., Kawasaki T., Kambayashi J., Iwamoto S., Shinoki N., Nakamura T., Shibuya T., Monden M. Sclerotherapy for varicose veins of the lower legs in patients with dysplasminogenemia. *Surg Today* 1997; 27: 714-8.
- 45 Conard J., Horellou M.H., Elalamy I., Samama M.M. Thromboses veineuses après sclérothérapie. Enquête clinico-biologique à propos de 42 observations. *J Mal Vasc* 1999; 24 (Suppl. A): 97.
- 46 Hamel-Desnos C., Ouvry P., Desnos P., Escalard J.M., Allaert F.A. Sclérothérapie et thrombophilie : démarche pour un consensus dans la sclérothérapie chez les thrombophiles. *Phlébologie* 2003; 56: 165-9.
- 47 Ouvry P., Hamel-Desnos C., Escalard J.M. Sclérothérapie et thrombophilie. *Phlébologie* 2003; 56: 171-2.
- 48 Hamel-Desnos C., Desnos P. Thrombophilie. La sclérothérapie à la mousse en pratique. Réunion de la Société Française de Phlébologie, 4 juin 2005, Paris. Communication orale.
- 49 Guex J.J. Thrombotic complications of varicose veins. A literature review of the role of superficial venous thrombosis. *Dermatol Surg* 1996; 22: 378-82.
- 50 Samama M.M., Cohen A.T., Darmon J.Y. et coll. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *New Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
- 51 Benigni J.P., Diamand J.M., Hamel-Desnos C., Schadeck M. Consensus sur la sclérothérapie à la mousse, l'opinion française (Conférence du 4-6 avril 2003). *Angéiologie* 2003; 55: 60-3.
- 52 Breu F.X., Guggenbichler S. European consensus meeting on foam sclerotherapy, april, 4-6, 2003, Tegernsee, Germany. *Dermatol Surg* 2004; 30: 709-17.
- 53 Hamel-Desnos C., Desnos P. L'échosclérothérapie à la mousse en 2004. Technique de la ponction-injection directe. *Phlébologie* 2004; 57: 289-300.