

Direction Médicale Médicaments 1 (DMM1)

Pôle 4 : Médicaments utilisés en cardiologie-vaisseaux-thrombose, réanimation, antidotes, stomatologie, ophtalmologie

Personne en charge : Badis BENSAAAD

### Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »

Séance du 3 mars 2022

#### Conditions d'utilisation des sclérosants veineux dans le cadre de la sclérothérapie

### Ordre du jour

Points	Sujets abordés	Pour audition, information, adoption ou discussion
1	Introduction	Information
1.1	Adoption du compte-rendu de la séance du 3 mars 2022	Information
1.2	Point sur les déclarations d'intérêts (DPI) et les situations de conflits d'intérêts	Information
1.3	Rappel du contexte	Information
2	Présentation des données de sécurité (CRPV)	Information
3	Rappel des actions déjà réalisées et données d'utilisation (ANSM)	Information
4	Audition des experts en médecine vasculaire	Audition
5	Partie 1 – discussion plénière avec l'ensemble des participants, puis sortie des professionnels de santé auditionnés Partie 2 – discussion avec les experts ponctuels nommés pour le dossier et avec les membres nommés du CSP VASC, puis sortie des experts ponctuels Partie 3 – discussion avec les membres nommés du CSP VASC	Discussion
6	Conclusion par les membres nommés du CSP VASC	Discussion

## Participants

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Membres nommés du CSP VASC</b>			
Théodora BEJAN-ANGOULVANT	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Christophe DECOENE	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Milou DRICI	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Stéphane TELLEZ	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gilbert BOUNAUD-DEVILLERS	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claude COTTET	Membre	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Expert(s)</b>			
Charles KHOURI	Expert ponctuel CRPV Rapporteur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sophie BLAISE	Expert ponctuel de médecine vasculaire nommé pour le dossier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Antoine DIARD	Expert ponctuel de médecine vasculaire nommé pour le dossier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal GIORDANA	Expert ponctuel de médecine vasculaire nommé pour le dossier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pascal GOFFETTE	Expert ponctuel de médecine vasculaire nommé pour le dossier	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Professionnels de Santé (PS) auditionnés</b>			
<i>Pour le Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire (CNPMV)</i>			
Christine JURUS	Professionnel de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Marie Antoinette SEVESTRE-PIETRI	Professionnel de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Claudine HAMEL-DESNOS	Professionnel de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Pour la Société Française de Phlébologie (SFP)</i>			
Matthieu JOSNIN	Professionnel de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicolas NEAUME	Professionnel de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Jean Luc GERARD	Professionnel de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sébastien GRACIA	Professionnel de Santé	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Nom des participants	Statut (modérateur, membre, évaluateur, ...)	Présent	Absent /excusé
<b>Représentant des patients France Assos Santé</b>			
Yann MAZENS	Expert ponctuel (France Assos Santé)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>ANSM</b>			
Isabelle YOLDJIAN	Directrice DMM1	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Badis BENZAAD	Chef de pôle DMM1 pôle 4 Modérateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne LAURENT	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Laure TIQUET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Françoise GOEBEL	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Anne DUNAND	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carole FOSSET	Evaluateur	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nathalie GAULT	Représentante PRAC	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Célestine BOIDIN	Sécurisatrice	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Abréviations

AIT : Accident Ischémique Transitoire  
 AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
 AVC : Accident Vasculaire Cérébral  
 BNPV : Base Nationale de PharmacoVigilance  
 CEAP: Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology classification  
 CRPV : Centre Régional de PharmacoVigilance  
 CSP : Comité Scientifique Permanent  
 DM : Dispositif Medical  
 DPI : Déclaration Publique d'Interet  
 EI : Evènement Indésirable  
 EIG : Evènement Indésirable Grave  
 FOP : Foramen Oval Perméable  
 GERS : Groupement pour l'Elaboration et la Réalisation de Statistiques  
 NUI : Non Urgent Information  
 PV : PharmacoVigilance  
 PS : Professionnel de Santé  
 RCP : Résumé des Caractéristiques du Produit  
 SAE : Serious Adverse Events  
 SOC : Système Organe Classe  
 TDS : TétraDécylsulfate de Sodium

## Table des matières

<b>1. Introduction</b> .....	5
<b>1.1. Adoption de l'ordre du jour de la séance du 3 mars 2022</b> .....	5
<b>1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts</b> .....	5
<b>2. Rappel du contexte</b> .....	5
<b>2.1. Historique</b> .....	5
<b>2.2. Contexte</b> .....	7
<b>3. Parts de marché des sclérosants</b> .....	7
<b>3.1. En France</b> .....	7
<b>3.2. En Europe</b> .....	8
<b>4. Mesures mises en place par l'ANSM depuis décembre 2021</b> .....	9
<b>5. Présentation du suivi national de pharmacovigilance des sclérosants veineux par le CRPV Rapporteur</b> .....	10
<b>6. Audition des experts en médecine vasculaire</b> .....	11
<b>6.1. Maladie veineuse et son risque évolutif</b> .....	11
<b>6.2. Prise en charge de l'insuffisance veineuse par les PS</b> .....	11
<b>7. Discussion plénière, discussion avec experts ponctuels, discussion avec membres du CSP VASC</b> .....	13
<b>7.1. Mécanisme d'action des sclérosants afin d'expliquer la survenue des EIG observés avec le lauromacrogol (AETOXISCLEROL)</b> .....	13
<b>7.2. Préférence d'utilisation de la forme mousse versus la forme liquide</b> .....	13
<b>7.3. Pratiques hors AMM</b> .....	14
<b>7.4. Dispositif médical producteur de mousse / Informations post-CSP</b> .....	15
<b>7.5. Révision des RCP</b> .....	16
<b>7.6. Concertation des Etats Membres Européens</b> .....	16
<b>8. Conclusion et Axes d'actions futures</b> .....	16

## 1. Introduction

<b>Produits concernés</b>	<b>AETOXISCLEROL</b> (lauromacrogol 400 ou polidocanol) Titulaire CHEMISCHE FABRIK KREUSSLER & Co. GmbH Exploitant France KREUSSLER PHARMA  <b>FIBROVEIN (tétradécylsulfate de sodium)</b> Titulaire STD PHARMACEUTICAL (IRELAND) LIMITED Exploitant MEDIPHA SANTE  <b>TROMBOVAR</b> (tétradécylsulfate de sodium) Titulaire CHEMISCHE FABRIK KREUSSLER & Co. GmbH Exploitant KREUSSLER PHARMA
<b>Direction produit concernée</b>	DMM1

### 1.1. Adoption de l'ordre du jour de la séance du 3 mars 2022

Le modérateur explique le déroulement de la séance et plus particulièrement l'organisation de la discussion divisée en trois parties :

Partie 1 – discussion plénière avec l'ensemble des participants, puis sortie des professionnels de santé auditionnés ;

Partie 2 – discussion avec les experts ponctuels nommés pour le dossier et avec les membres nommés du CSP VASC, puis sortie des experts ponctuels ;

Partie 3 – discussion et conclusion avec les seuls membres nommés du CSP VASC.

### 1.2. Point sur les DPI et les situations de conflits d'intérêts

Le modérateur, après avoir vérifié que les membres n'ont pas de nouveaux liens à déclarer et que les DPI sont à jour, signale la situation de conflit d'intérêt suivante concernant le sujet « sclérosants » : Dr Hamel-Desnos ayant participé à des formations en phlébologie (non rémunérées) dans des colloques et congrès pour le compte des laboratoires Kreussler et ayant participé en tant qu'investigatrice (non rémunérée) à un registre des effets secondaires sur le Fibrovein conduit par STD. Ce professionnel de santé a été auditionné en discussion plénière, uniquement lors de la partie 1 des échanges puis a quitté la salle ne participant ni à la partie 2 ni à la partie 3 des discussions.

X Aucun lien n'a été identifié pour les membres du CSP VASC participant à la partie 3 de la discussion ni pour les experts ponctuels participant à la partie 2 de la discussion

## 2. Rappel du contexte

### 2.1. Historique

Les produits sclérosants utilisés dans le traitement des varices des membres inférieurs et actuellement commercialisés en France et en Europe sont :

- Lauromacrogol 400 ou polidocanol (AETOXISCLEROL)
- Tétradécyl sulfate de sodium (TROMBOVAR et FIBROVEIN).

Le mécanisme d'action des sclérosants est une destruction endothéliale par contact direct du sclérosant avec la paroi du vaisseau. Il s'ensuit un spasme veineux avec fermeture de l'axe veineux qui se collapse et se durcit en cordon fibreux.

Le lauromacrogol est un composant utilisé en sclérothérapie en France depuis près de 50 ans mais à l'origine autorisé et administré uniquement sous forme liquide.

L'utilisation sous forme de « mousse » a été intégrée dans une AMM d'AETOXISCLEROL en Allemagne en octobre 2009 et en Italie en septembre 2009.

En France les AMMs AETOXISCLEROL des dosages 2 et 3 % ont été modifiées en 2013 pour permettre leur administration sous forme de mousse.

L'AMM du dosage 1% a été octroyée en 2017 pour une administration sous forme de mousse, un kit de préparation faisant partie intégrante de l'AMM.

Les AMMs France FIBROVEIN 1 et 3% sont autorisées sous forme de mousse depuis leur AMM en décembre 2013.

Toutes les autres présentations commercialisées à base de lauromacrogol et de tétradécylsulfate de sodium, sont autorisées uniquement pour administration sous forme liquide.

Suite à la notification d'un cas d'arrêt cardio-respiratoire et d'un cas d'accident ischémique transitoire avec le lauromacrogol utilisé hors AMM sous forme de mousse, une enquête de pharmacovigilance a été ouverte en 2008. Elle a été confiée au CRPV de Grenoble.

Depuis 2008, trois rapports d'enquêtes de pharmacovigilance concernant le profil de sécurité des sclérosants veineux ont été finalisés. Le dernier rapport, présenté en janvier 2022, a porté sur la période du 1 avril 2017 au 30 juin 2021. L'analyse des événements indésirables graves (EIG) présentés dans ces enquêtes ont conduit notamment à des modifications des RCP en 2011 pour attirer l'attention sur le risque cardiovasculaire et préconiser des mesures en vue de le minimiser.

Un groupe de travail multidisciplinaire s'est réuni une première fois en janvier 2018, associant des professionnels de médecine vasculaire, des sociétés savantes et le CRPV en charge de l'enquête de pharmacovigilance. A l'issue de ce groupe, en 2019, des modifications et harmonisations de RCP / notice (contre-indications, mises en garde, effets indésirables) des AETOXISCLEROL tous dosages confondus ont été mises en place. En particulier les informations de sécurité suivantes ont été ajoutées :

- **Contre-indication** : ajout de « en cas d'antécédent d'un accident vasculaire ischémique »,
- **Mises en garde** :
  - ✓ ajout de « avant le traitement, le praticien doit rechercher les facteurs de risque. Le praticien doit informer le patient des risques graves que présente la technique envisagée. » devenant dans la notice « votre médecin vous posera des questions relatives à votre santé et vous informera des risques d'effets indésirables graves liés au traitement ».
  - ✓ ajout de « chez les patients sans antécédents personnels mais à haut risque thromboembolique la balance bénéfico-risque d'une sclérothérapie doit être soigneusement évaluée et discutée avec le patient. »
  - ✓ Surveillance post-injection ajout de « des cas de thrombose veineuse profonde et d'embolie pulmonaire ont été rapportés après sclérothérapie de varices superficielles, jusqu'à 12 semaines après le traitement sclérosant. »
- **Effets indésirables** :
  - ✓ ajout dans les effets les plus graves de « accident vasculaire cérébral » et de « arrêt cardiaque »
  - ✓ ajout dans le SOC affections cardiaques de « arythmie, tachycardie, bradycardie, arrêt cardiaque, cardiomyopathie provoquée par le stress » et de
  - ✓ « du fait des propriétés arythmogènes du lauromacrogol, possibilité de collapsus cardio-vasculaire lié au passage systémique du produit ».

En décembre 2021, un nouveau cas de décès après une séance de sclérothérapie a été rapporté. Il s'agissait d'une patiente de 41 ans sans facteur de risque qui a fait un arrêt cardiorespiratoire quelques minutes après l'administration d'un sclérosant veineux indiqué dans les varices.

Suite à ce cas, l'ANSM a réuni des professionnels de santé et des associations de patients afin de proposer un point d'information rappelant les risques encourus en cas de sclérothérapie, paru le 3 janvier 2022 : [« Traitement des varices : rappel des conduites à tenir pour réduire les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation des sclérosants veineux »](#),

et ce dans l'attente d'une réflexion plus globale sur la sécurisation des pratiques avec la réunion, pour la seconde fois, d'un groupe multidisciplinaire en mars 2022.

## 2.2. Contexte

Les conditions d'utilisation des sclérosants veineux dans le cadre de la sclérothérapie ont été revues au cours de la séance du 3 mars 2022 du Comité Scientifique Permanent (CSP).

Des représentants du Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire (CNPMV), de la Société Française de Phlébologie (SFP), des représentants des Associations de patients ainsi que quatre Experts de Médecine Vasculaire ont été auditionnés dans le cadre de ce CSP vasculaire.

Les objectifs du CSP multidisciplinaire ont été de comprendre le mécanisme d'action des sclérosants afin d'expliquer la survenue des EIG, de proposer des recommandations pour les professionnels de santé afin de minimiser les risques liés à la sclérothérapie, de proposer des modifications des Résumés des Caractéristiques des Produits (RCP), et de revoir, le cas échéant, la communication de janvier 2022.

## 3. Parts de marché des sclérosants

### 3.1. En France

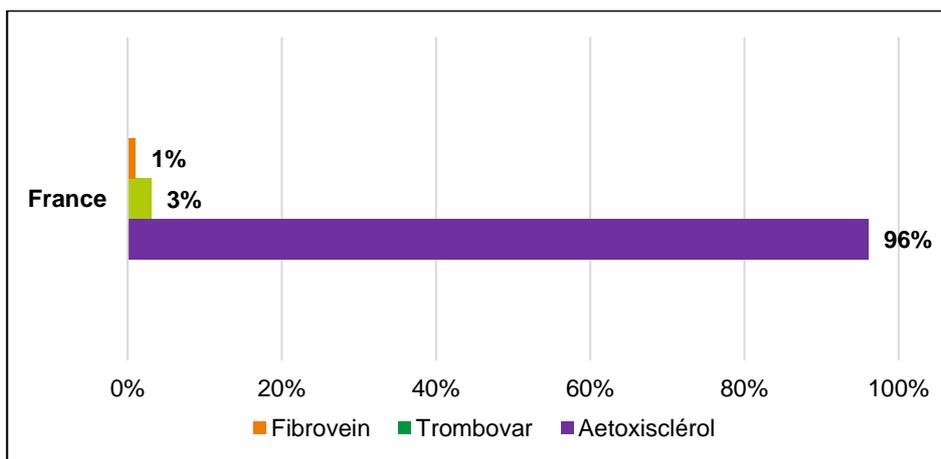
Les AMMs des produits sclérosants en France sont soit à base de lauromacrogol 400 ou polidocanol tels AETOXISCLEROL disponible aux concentrations de 0.25%, 0.50%, 1%, 2% et 3 %, soit à base de tétradécylsulfate de sodium (TDS) tels TROMBOVAR disponible aux concentrations de 1% et 3% et FIBROVEIN disponible aux concentrations de 0.20%, 0.50%, 1% et 3%. La spécialité SCLEREMO à base de glycérine et d'alun de chrome n'est plus commercialisée.

Les données chiffrées présentées ci-après sont une moyenne des données GERS de janvier 2018 à octobre 2021.

- La fig.1 correspond à la répartition des ventes par sclérosant tous dosages confondus et destinations confondues (officine, hôpital).

**Les cinq dosages d'AETOXISCLEROL représentent 96% des ventes en France**, alors qu'elles ne sont que de 1% pour les 4 dosages de FIBROVEIN et de 3% pour les 2 dosages de TROMBOVAR.

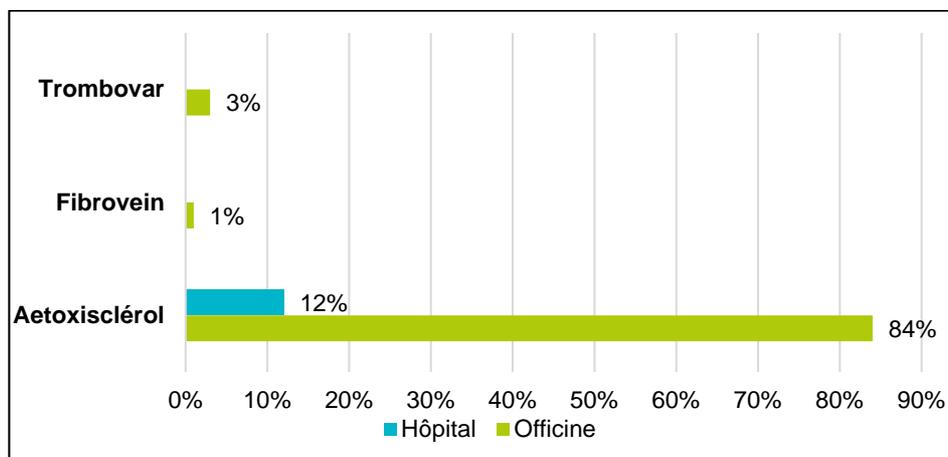
*Fig 1 : Ventes de sclérosants en France en pourcentage, de janvier 2018 à octobre 2021, tous dosages confondus, officine et hôpital*



- La fig 2 présente la répartition d'AETOXISCLEROL, FIBROVEIN et TROMBOVAR tous dosages confondus, entre officine et hôpital.

Les ventes d'AETOXISCLEROL s'effectuent à 88% en officine versus 12% à l'hôpital, FIBROVEIN et TROMBOVAR ne se trouvent pas à l'hôpital.

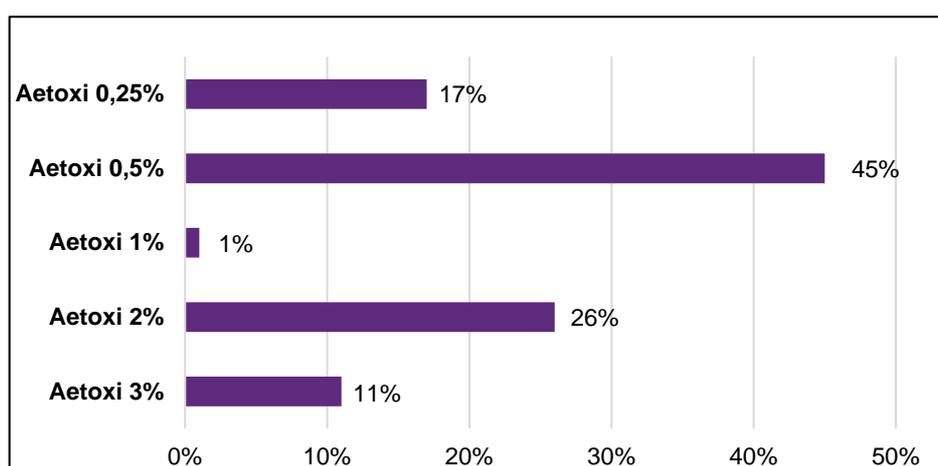
Fig 2 : Répartition officine / hôpital des ventes de sclérosants en France en pourcentage, de janvier 2018 à octobre 2021, tous dosages confondus



- La fig 3 montre la répartition des ventes à l'officine des différents dosages d'AETOXISCLEROL.

Les AETOXISCLEROL selon leurs concentrations ont des AMMs les autorisant à être administrés soit sous forme liquide (concentrations à 0.25% et 0.50%) soit sous forme mousse (concentrations à 1%, 2% et 3%). **Les spécialités à utiliser sous forme liquide représentent 62% des ventes** (17% pour le dosage à 0.25% et 45% pour le dosage à 0.50%) et les spécialités à utiliser sous forme de mousse représentent 38% des ventes (1% pour le dosage à 1%, 26% pour le dosage à 2% et 11% pour le dosage à 3%).

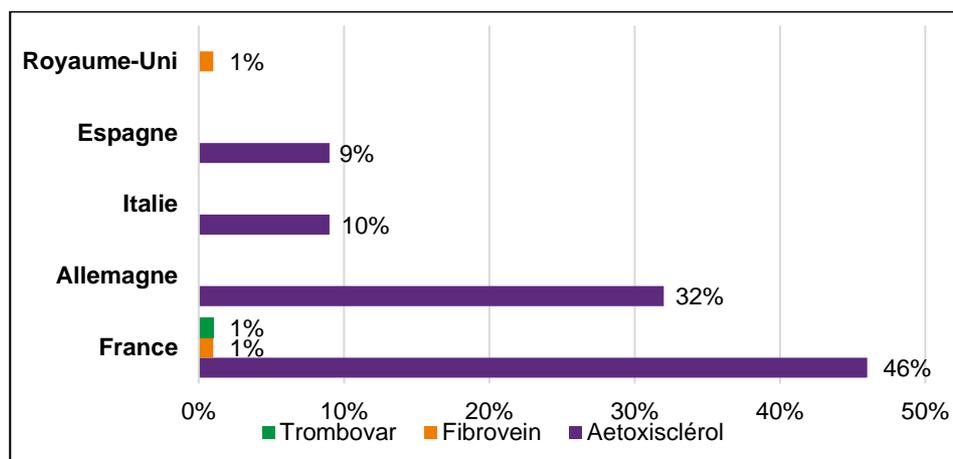
Fig 3 : Répartition officine des ventes d'AETOXISCLEROL en France en pourcentage, de janvier 2018 à octobre 2021, selon les dosages



### 3.2. En Europe

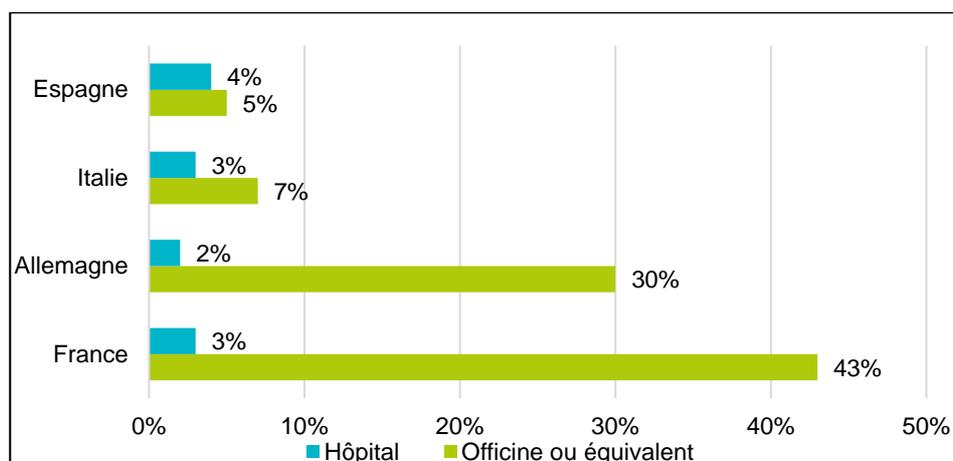
En Europe la comparaison dans les 5 pays référencés est présentée sur la fig.4. Elle correspond à la répartition moyenne des ventes en ampoules de 2018 à 2020 exprimées en pourcentage, par sclérosant, tous dosages confondus et destinations confondues (officine, hôpital). **L'AETOXISCLEROL représente la quasi exclusivité des ventes en Europe avec deux pays en tête : l'Allemagne et la France.**

Fig 4 : Ventes de sclérosants en Europe en pourcentage, de janvier 2018 à octobre 2021, tous dosages confondus, officine et hôpital



La fig.5 représente la répartition moyenne des ventes en ampoules de 2018 à 2020 exprimées en pourcentage entre officine ou type de distribution apparentée et l'hôpital, en Europe. **Seul AETOXISCLEROL est vendu à l'hôpital. Les ventes à l'hôpital sont importantes en proportions en Espagne et Italie et confidentielles en Allemagne et en France.**

Fig 5 : Répartition officine / hôpital des ventes de sclérosants en Europe en pourcentage, de janvier 2018 à octobre 2021, tous dosages confondus



#### En conclusion :

**En France les ventes de sclérosants se font en grande majorité à l'officine et l'AETOXISCLEROL tous dosages confondus représente la quasi-totalité des ventes, majoritairement avec des AMMs sous forme liquide.**

En Europe les tendances sont les mêmes que celles observées en France. Les ventes de sclérosants se font en grande majorité à l'officine et l'AETOXISCLEROL tous dosages confondus représente un quasi-monopole des ventes.

## 4. Mesures mises en place par l'ANSM depuis décembre 2021

Depuis le 3 décembre 2021, date du dernier cas de décès, l'ANSM a mis en place le 17 décembre 2021 un groupe de travail avec les professionnels de santé (SFP, SNPMV, CMG) et association de patients sur les sclérosants veineux et risques de décès. Ce groupe a permis le 3 janvier 2022, l'édition conjointe d'un point d'information « Traitement des

varices : rappel des conduites à tenir pour réduire les risques cardiovasculaires liés à l'utilisation des sclérosants veineux » sur le site de l'ANSM.

En date du 13 janvier 2022, l'ANSM a demandé au titulaire des AMMs d'AETOXISCLEROL de déposer une demande de modification de ses AMMs mousse afin de réduire le volume maximal de mousse administrable par séance, de 16 mL à 10 mL conformément à la Guideline des PS sur la sclérothérapie de 2014 revue en 2022. Cette modification est effective depuis le 25 février 2022.

Enfin, le 25 janvier 2022 a été présenté en CSP de surveillance et pharmacovigilance, le troisième rapport de l'enquête nationale sur les sclérosants veineux présenté ci-après.

## 5. Présentation du suivi national de pharmacovigilance des sclérosants veineux par le CRPV Rapporteur

L'enquête nationale de pharmacovigilance (PV) sur les sclérosants veineux a débuté en 2008 à la suite de deux cas de décès par sclérothérapie. Les résultats présentés en séance et ci-dessous, correspondent à ceux du [suivi national effectué du 1er avril 2017 au 30 juin 2021 \(Rapport N°3\)](#).

Depuis 1989 date du premier décès, 9 cas de décès ont été notifiés et ce uniquement avec le lauromacrogol. Parmi ces cas, deux décès sont antérieurs à 2008 et relèvent clairement d'une utilisation hors AMM (utilisations pédiatriques dans le cas d'un lymphangiome et de varices œsophagiennes). Les sept autres cas correspondent à des traitements d'insuffisance veineuse ayant conduit au décès du patient par arrêt cardiaque ou suite à un AVC ischémique ou une embolie pulmonaire.

L'enquête nationale de pharmacovigilance a montré que le profil de sécurité des sclérosants veineux est caractérisé par les Evénements Indésirables (EI) et Evénements Indésirables Graves (EIG) suivants ;

- Les Evénements Indésirables (EI) les plus fréquemment observés sont les malaises vagues, gêne respiratoire, toux, sensation d'oppression thoracique, troubles visuels et céphalées de type migraine dans les quelques minutes après l'acte. Ces derniers EI sont le plus souvent observés avec la forme mousse. A distance de la sclérose peut également survenir une pigmentation au niveau de la veine sclérosée, qui régresse généralement en quelques semaines ou années, ainsi qu'un érythème au site d'injection.
- Les Effets Indésirables Graves (EIG) et rares sont notamment les nécroses cutanées (le plus souvent dans le cadre d'injections intra-artérielles), les événements thromboemboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) et artériels (AIT ou AVC) survenant à distance du territoire veineux traité, des réactions allergiques pouvant aller jusqu'au choc anaphylactique (le TDS étant essentiellement concerné par ces réactions d'hypersensibilité allergique) et les troubles du rythme cardiaque (pour le lauromacrogol).

### Extrait du Rapport N°3 de l'enquête nationale de pharmacovigilance

*Durant la période couverte, 43 cas d'effets indésirables d'intérêt issus de la BNPV et des laboratoires ont été rapportés (41 avec du polidocanol (AETOXISCLEROL®) et 2 avec du tétradécylsulfate de sodium (TDS) (1 FIBROVEIN® et 1 TROMBOVAR®)). Tous les types d'effets indésirables d'intérêt ont été observés. 1 décès a été observé.*

*Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence dans ce rapport.*

*Néanmoins, les taux de notification et l'analyse du signal dans la base de l'OMS suggèrent un risque accru pour AETOXISCLEROL®, d'événements thromboemboliques veineux et de troubles du rythme. Ce potentiel sur-risque d'événements thromboemboliques avec le polidocanol par rapport au TDS est plausible pharmacologiquement mais aucune étude de puissance suffisante ne permet de comparer avec robustesse l'incidence de ces événements entre les deux substances.*

*L'effet indésirable le plus préoccupant est constitué par les troubles du rythme cardiaque avec la spécialité AETOXISCLEROL® (1 arrêt cardiaque et 3 bradycardies sévères) qui s'ajoutent aux 4 décès et 6 arrêts cardiaques récupérés observés depuis 2007. Ces effets indésirables sont notamment observés lors d'utilisations hors AMM (varicocèle et malformations vasculaires) qui sont à plus fort risque de passage systémique du produit et pour lesquels de grands volumes à forte concentration sont utilisés.*

Comme dans le second rapport, les données ne permettent pas de retenir ou de rejeter un phénomène de dose-dépendance ou un sur-risque avec la forme mousse en raison du faible nombre d'évènements rapportés et de nombreuses données manquantes. Les données de l'étude de sécurité post-autorisation sur les évènements neurologiques avec la forme mousse de tétradécylsulfate de sodium sont néanmoins rassurantes et confirment la rareté de ces effets indésirables.

Les données sont très limitées pour les trois autres spécialités du fait d'un arrêt de commercialisation temporaire prolongé pour SCLEREMO® et de la faible utilisation du TROMBOVAR® et du FIBROVEIN® en France.

## 6. Audition des experts en médecine vasculaire

Au cours de la séance les experts en médecine vasculaire ont présenté la maladie veineuse, leurs référentiels (voir Annexe 1) ainsi que leurs pratiques cliniques. Ils ont rappelé qu'ils auraient souhaité en amont de ce groupe le détail de chaque cas déclaré au sein du CRPV et non uniquement le rapport de synthèse du CRPV. Ils ont également fait remonter que le contenu des déclarations des cas était insuffisant pour statuer et qu'un travail devait être suggéré pour modifier en amont et rendre plus complet les déclarations des cas (notamment sur le volume réel de produit administré, la forme liquide ou mousse et les indications en CEAP).

### 6.1. Maladie veineuse et son risque évolutif

La maladie veineuse a des présentations cliniques variées, certaines formes évoluent vers l'insuffisance veineuse, le risque ultime étant l'ulcère veineux.

Les varices sont présentes chez 50% de la population générale, 35% des patients auront des symptômes veineux tels jambes lourdes, impatiences et démangeaisons et dans 4% des cas les symptômes veineux évolueront vers un trouble trophique avec atteinte cutanée nécessitant obligatoirement une prise en charge médicale. En France en 2012, ces atteintes cutanées ont concerné 440 000 patients.

Dans la classification CEAP (Clinical-Etiology-Anatomy-Pathophysiology classification - voir Annexe 2), la maladie veineuse est classée par niveaux :

- L'insuffisance veineuse correspond aux niveaux C3 à C6.
- Un nouveau niveau C4c (Corona phlebectatica) a été créé dans la révision 2020. Il est corrélé à un risque de survenue de troubles trophiques correspondant aux 4% des patients à partir desquels les symptômes veineux évolueront vers le trouble trophique avec atteinte cutanée.
- Le niveau C1, non remboursé, correspond à des actes dits « d'esthétisme » sur les veines réticulaires et les téléangiectasies. A partir du stade C2 symptomatique ou asymptomatique, la sclérothérapie est un acte médical.

L'estimation annuelle du nombre total d'actes de sclérothérapie serait de 1,3 millions. En effet le nombre de sclérothérapies C1 non remboursées, d'ordre de l'esthétisme, ne peut être connu du fait de l'absence de l'utilisation de la cotation de l'acte en vue de son remboursement. Pour l'année 2020, le nombre d'actes de sclérothérapie sans guidage échographique médical, non esthétiques et remboursés C2 et plus, a été de 888 600, correspondant à 70% d'actes de sclérothérapie relevant de la prise en charge médicale de la maladie veineuse par sclérosant.

### 6.2. Prise en charge de l'insuffisance veineuse par les PS

La prise en charge de l'insuffisance veineuse peut se faire par traitement chimique (sclérothérapie), traitement thermique (essentiellement par laser ou radiofréquence) et par traitement chirurgical. Ce groupe de travail est axé sur le traitement chimique à l'aide de sclérosants.

Un acte de sclérothérapie, débute obligatoirement par la réalisation d'un bilan écho-doppler.

La validation du traitement se base sur le niveau de la classification du stade CEAP, sur la symptomatologie des signes observés (symptomatiques ou non), sur le patient (âge, sexe, facteurs de comorbidité, obésité, maigreur ...), sur la faisabilité d'un traitement invasif. En effet l'une des contraintes techniques des traitements endovasculaires thermiques (laser ou radiofréquence) est la nécessité d'un trajet rectiligne de la veine à traiter, à l'inverse de la sclérothérapie.

Il existe, en France, des recommandations éditées par la Société Française de Phlébologie (SFP) ainsi que par la Société Française de Médecine Vasculaire (SFMV) membre du Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire (CNPMV).

- Le premier document, a pour titre "Choosing wisely" Pertinence des soins pour les saphènes et récidives. Traitements d'occlusion chimique ou thermique dans l'insuffisance des veines saphènes et des récidives »

L'objectif de cette publication est de proposer, pour les veines saphènes, des indications de choix de soin entre une technique d'ablation thermique (par laser ou radio fréquence) ou une technique d'ablation chimique (par sclérothérapie). Quelques préconisations en fonction du diamètre veineux sont proposées sous forme d'items appelés « pertinence de soins ».

Notamment :

- Pertinence des soins N°3 « *Si un traitement de veine saphène est envisagé, un diamètre supérieur à 8 mm\* doit faire proposer en première intention une ablation thermique, si celle-ci est réalisable. »*
- Pertinence de soins N°5 « *Si un traitement de veine saphène est envisagé, un diamètre inférieur à 4 mm\* doit faire proposer en première intention une échoscclérothérapie à la mousse, si celle-ci est réalisable ; »*
- La pertinence de soins N°4 aborde l'aspect liquide/mousse « *Il n'y a pas lieu, sauf cas particuliers et contre-indication, d'utiliser la forme liquide d'un sclérosant plutôt que la forme mousse, pour le traitement d'une insuffisance de veine saphène ou de sa récidive. En cas de contre-indication à la mousse, l'ablation thermique doit être préférée si elle est réalisable. »*

Mais rien n'est clairement établi pour des diamètres de veines compris entre 4 et 8 mm.

**Ces recommandations actuellement suivies par les PS ont été discutées en groupe aboutissant à la conclusion suivante :**

**Si un traitement de veine saphène est envisagé, un diamètre inférieur à 4 mm doit faire proposer en première intention une échoscclérothérapie à la mousse, si celle-ci est réalisable et en l'absence de contre-indication médicale ; un diamètre supérieur à 8 mm doit faire proposer en première intention une ablation thermique, si celle-ci est réalisable. Entre 4 et 8 mm, il n'existe pas de recommandation à ce jour, la tendance étant de faire préférer si possible une ablation thermique.**

- Le second document a pour titre « Concentrations des sclérosants en fonction des diamètres veineux pour la sclérothérapie à la mousse » et fera l'objet de discussions approfondies au cours de la séance (voir plus loin)

Ce document présente dans un tableau, les concentrations de produit sclérosant sous forme de mousse à utiliser en fonction du diamètre du segment variqueux cible. Ce tableau est reproduit en Annexe 3.

Il présente également des modalités de dilution des sclérosants disponibles par du sérum physiologique de façon à produire des mousses de concentrations différentes de celles des AMMs.

- Guideline européenne éditée en 2014 et nouvellement revue en cours de réédition en 2022 « European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs; Eur J Vasc Endovasc Surg (2021) xxx, 1-84 (article in press)

Ce document est une aide à la prescription et au choix du traitement le plus adapté pour un patient souffrant d'insuffisance veineuse des membres inférieurs parmi les techniques existantes : chirurgicales, thermiques (ultra-son, laser), chimiques (sclérothérapie) ainsi que les moyens non interventionnels de type compression ou pharmacologiques, selon le vaisseau à traiter.

## 7. Discussion plénière, discussion avec experts ponctuels, discussion avec membres du CSP VASC

### 7.1. Mécanisme d'action des sclérosants afin d'expliquer la survenue des EIG observés avec le lauromacrogol (AETOXISCLEROL)

Les EIG discutés au cours de la séance sont les évènements thrombo-emboliques veineux et artériels, les troubles du rythme ainsi que les troubles neurologiques non ischémiques (migraines avec et sans aura). Ces trois types d'EIG n'ont été observés qu'en présence de lauromacrogol (NB : la forme pharmaceutique administrée liquide ou mousse n'est pas toujours documentée dans les fiches de recueil de cas, il n'est donc pas possible d'attribuer un EIG spécifiquement à une des deux formes pharmaceutiques).

Les réactions d'hypersensibilité allergique sévères et rares observées seulement avec le TDS ainsi que les nécroses cutanées, liées à l'acte (injections intra-artérielles) n'ont pas été discutées.

Trois mécanismes d'action peuvent expliquer les EIG observés avec le lauromacrogol :

1) **Un phénomène d'embolie** massive avec des emboles particulières soit à base de bulles d'air en provenance de la mousse soit à base de bulles mixtes [air + produit sclérosant] soit correspondant à des débris endothéliaux produits par la sclérothérapie. Ces emboles pourraient entraîner un arrêt cardiaque brutal par passage rapide dans l'arbre pulmonaire artériel (arrêt cardiaque avec cœur droit aigu) au niveau d'un Foramen Oval Perméable (FOP). Des micro emboles pourraient également donner des troubles du rythme par emboles coronaires et des phénomènes à type d'AIT. Il existe de plus des shunts veineux intra-pulmonaires qui même sans FOP permettraient le passage des bulles, ce qui pourrait expliquer les migraines. L'endothélium peut être extrêmement réactif chez certaines personnes dans certaines circonstances et les conditions de sclérothérapie facilitent ces phénomènes. Les signes d'embolies pulmonaires et de cœur droit sont très clairs.

2) **Une vasoconstriction sévère** (qui correspond au phénomène recherché en sclérothérapie) à l'origine de phénomènes ischémiques en particulier neurologiques et coronariens par toxicité artérielle (AIT ou AVC ou migraine avec aura)

Il existe probablement chez certains patients, dont les patients migraineux, une vasoréactivité/vasoconstriction exacerbée liée au produit (sous forme mousse plus que liquide) pouvant expliquer les auras migraineuses liées à la stimulation de l'endothélium.

3) Enfin un dernier mécanisme lié à la **toxicité propre de la molécule lauromacrogol** par inhibition des canaux sodiques ; à l'**origine des propriétés proarythmogènes de la molécule**.

**En conclusion, les EIG observés avec le lauromacrogol peuvent s'expliquer selon trois hypothèses principales : thrombo-embolique, ischémique ou par toxicité directe.**

### 7.2. Préférence d'utilisation de la forme mousse versus la forme liquide

Selon les Professionnels de Santé, les avantages de l'administration d'un sclérosant sous forme de mousse par rapport à celle d'un sclérosant sous forme liquide sont les suivants :

- Par son mode de préparation **l'utilisation de mousse, permet l'injection de 4 à 5 fois moins de produit sclérosant** qu'avec les spécialités liquides donc une toxicité potentielle moindre. Ceci est à corréliser avec le fait que plus le produit sclérosant est concentré plus il y a d'EIG.
- **La mousse permet sous échoguidage la visualisation du spasme veineux** permettant ainsi au praticien de valider la bonne réalisation de son geste d'injection.
- Enfin **la mousse serait plus efficace que la forme liquide** (en référence aux études cliniques – voir Annexe1) **car elle pourrait mieux s'accrocher sur l'endothélium** (mode d'action non démontré).

Les PS ont rappelé quelques précautions à respecter notamment

- **Le volume maximal de mousse injectée par séance doit être de 10mL et non de 16 mL** comme indiqué précédemment dans les AMMs. Une modification de ce volume de 16 mL à 10 mL a été effectuée en février 2022 à la demande de l'ANSM dans les AMMs AETOXISCLEROL.
- Pour les veines saphènes il faut **privilégier des injections étagées et non de gros bolus** car le produit agit sur la paroi proche de l'injection; il faut donc plusieurs sites d'injection pour attaquer la paroi de façon efficace avec peu de produit. Ceci est à prendre en compte dans le volume maximal à administrer par séance.

### 7.3. Pratiques hors AMM

Les discussions ont mis en évidence des pratiques hors AMM concernant l'utilisation de certains dosages sous forme mousse.

- **Avant de poursuivre des notions, non présentées en séance, sur la forme pharmaceutique « mousse » sont nécessaires**

La formation d'une mousse consiste en la création d'une interface (production d'un film) lors du mélange d'un gaz, ici l'air ambiant et d'un liquide, ici la spécialité pharmaceutique sclérosante. Le gaz devient la phase dispersée sous forme de bulles et le liquide, la phase continue. La formation de la mousse dans le cas d'une mousse de sclérosant, est effectuée par dispersion de l'air ambiant dans un certain volume de liquide de la spécialité pharmaceutique considérée. Cette opération est effectuée par brassage mécanique du sclérosant par le praticien juste avant l'acte de sclérothérapie.

Sur le plan de la « Physique », la forme mousse est dite « thermodynamiquement instable ». Ceci se traduit par le fait qu'une fois la mousse formée, elle subit obligatoirement une dégradation pouvant durer de quelques minutes (mousse détruite très rapidement) à quelques heures, et ce selon trois phénomènes : par mûrissement (diffusion du gaz d'une petite bulle vers une plus grosse par différence de pression entre les bulles), par drainage (le liquide s'écoule par gravité entre les bulles et se rassemble) et par rupture du film entourant les bulles (celles-ci coalescent entre elles et la mousse collapse = on dit qu'elle s'effondre). Dans le cas de la sclérothérapie c'est le sclérosant (lauromacrogol ou TDS) qui forme le film à la périphérie des bulles d'air, grâce à ses propriétés tensioactives.

Lors de la demande d'AMM, le demandeur (titulaire de l'AMM) a déposé un certain nombre d'études dites « Qualité » qui a permis à l'ANSM d'octroyer l'AMM pour une forme pharmaceutique donnée (liquide ou mousse) et pour une utilisation dans des conditions pharmaco-techniques données notamment la concentration en sclérosant, le mode de préparation de la mousse et le type de dispositif médical employé. Ces éléments sont décrits dans l'AMM.

Il faut noter que les études soumises sont toutes des études comparatives *in vitro* et aucun phénomène d'agrégation des bulles une fois injectées, donc en *in vivo*, n'a néanmoins été décrit ni identifié.

Lors des échanges en cours de séance, deux aspects de la pratique ont été mis en évidence :

- **Administration sous forme de mousse de spécialités autorisées à être utilisées sous forme liquide**

Pour rappel les AMMs d'AETOXISCLEROL concentrées à 0.25% et 0.50% ont été développées et autorisées pour une utilisation sous forme liquide exclusivement et les AMMs d'AETOXISCLEROL concentrées à 1%, 2% et 3% autorisées pour une utilisation sous forme de mousse car les études déposées à l'appui de la demande d'AMM ont permis cet octroi.

Or, il semble que dans la pratique les faibles dosages en lauromacrogol soient administrés préférentiellement sous forme de mousse alors qu'ils sont destinés à une utilisation sous forme liquide. La question de la stabilité de la mousse produite et injectée se pose (stabilité des bulles d'air sans coalescence entre elles).

- **Dilution des spécialités disponibles par du sérum physiologique**

Dans le tableau issu du document « Concentrations des sclérosants en fonction des diamètres veineux pour la sclérothérapie à la mousse » présenté en Annexe 3, des modalités de dilution par le sérum physiologique des spécialités sclérosantes disponibles sur le marché sont présentées. Les PS parlent alors d'équivalence d'efficacité de pouvoir

sclérosant en jouant sur la dilution.

Toutefois ces préparations s'apparentent à des préparations magistrales, préparées extemporanément et transformées en mousse avant leur administration. Or ces modalités de préparation ne sont pas décrites dans les AMMs. Il n'est pas prévu que la concentration initiale des spécialités soit modifiée. Il en va là aussi de la qualité de la mousse produite.

#### - Autres problématiques discutées en séance

Les praticiens expliquent ne pas pouvoir utiliser le produit dosé à 1% bien que selon le titulaire de l'AMM, ce dosage a été développé justement à la demande des PS. La cause de ce non emploi serait double : une absence du marché (pas de disponibilité en officine) et un kit de formation de mousse non adapté (seringues d'un volume inadapté). Ce non emploi du dosage 1% explique la nécessité de devoir diluer les dosages de concentrations 2% et 3 % pour administrer une concentration à 1%.

Suite à ce CSP, une question a été posée à l'exploitant France de l'AMM AETOXISCLEROL 1% sur la non disponibilité sur le marché de ce dosage. Dans sa réponse il affirme « *Il n'y a pas eu de ruptures de stocks sur nos spécialités pendant les 3 ou 4 années passées, à part une rupture de quelques mois d'Aetoxisclérol 1% fin 2021/début 2022* ».

De la même façon suite au CSP, une question a été posée aux experts de médecine vasculaire nommés pour ce groupe concernant le dispositif médical (voir ci-dessous).

**En conclusion, à part la problématique de recherche du DM le mieux adapté aux pratiques de la sclérothérapie et à la production de mousse, un rappel de bon usage des spécialités disponibles devra être effectué auprès des professionnels de santé sur les points suivants :**

Ne pas utiliser des formes liquides pour faire de la mousse : les AETOXISCLEROL concentrés à 0.25% et 0.50% ainsi que les FIBROVEIN concentrés à 0.20%, 0.50%, ne doivent pas être administrés sous forme de mousse. En effet, ces fabrications « artisanales » ne sont pas contrôlées en terme de stabilité pharmaco-technique et peuvent être à l'origine des effets indésirables graves observés de type embolie notamment.

Ne pas diluer les différents dosages, mousse ou liquide par du sérum physiologique avant administration.

## 7.4. Dispositif médical producteur de mousse / Informations post-CSP

À la suite de CSP multidisciplinaire une question concernant l'aspect Dispositif Médical (DM) producteur de mousse est restée en suspens. Elle a été posée ultérieurement aux quatre experts de médecine vasculaire nommés ponctuellement pour ce groupe

La réponse obtenue est la suivante :

« *Il existe actuellement différents moyens utilisés pour la fabrication de la mousse. Le kit additionné de filtre à air ne semble pas utile aux yeux des experts et de la communauté médicale médecins vasculaires. Nous n'avons pas le retour d'alerte de la pharmacovigilance concernant des problèmes infectieux notamment. Le dispositif Sterivein, et le kit Easi foam Aetoxisclérol 1 % de Kreussler sont donc peu utilisés.*

*Un autre frein à l'utilisation de ces kits est le manque de rationnel à intégrer dans ces kits des seringues de grand volume alors que les recommandations devraient orienter vers l'utilisation de seringues de 2.5 ml ou 3 ml afin de limiter l'administration de gros volumes de produit mousse sclérosant. L'option devrait rester sur une seringue siliconée et une autre non siliconée.*

*Il y a consensus sur le ratio liquide/air de ¼.*

*La fabrication la plus utilisée est celle avec un connecteur (rarement 3 voies et plus généralement 2 voies) de type connecteur double « femelle-femelle luer lock » à usage unique. Plusieurs types sur le marché (un de Kreussler et un de Didactic) »*

Une investigation souhaitée par les PS, des DM de production de mousse sclérosante disponibles, va être effectuée par l'ANSM.

## 7.5. Révision des RCP

La nécessité d'une révision, harmonisation et actualisation des RCPs AETOXISCLEROL et FIBROVEIN a été clairement demandée par les experts en médecine vasculaire et les PS. Il est même évoqué une refonte totale de l'Information Produit (RCP et Notice) de façon à rendre plus lisibles les informations par les professionnels de santé et pour les patients.

Ainsi les rubriques contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi ont été particulièrement évoquées de façon à revoir le contenu des rubriques et à séparer ce qui relève de la contre-indication « stricte » de ce qui relève d'une mise en garde ou d'une précaution d'emploi. La rubrique effet indésirable doit également être complétée. Enfin liée au paragraphe précédent sur les dispositifs médicaux, la section dispositif médical et « préparation de la mousse » doit être revue.

## 7.6. Concertation des Etats Membres Européens

En complément de la séance une remontée de ce signal de sécurité à l'Europe dans le cadre d'une procédure dite de « Non Urgent Information » ou NUI, de façon à comparer nos pratiques avec celles des autres Etats Membres a été actée.

Les questions posées à nos collègues européens porteront notamment sur les méthodes de sclérothérapie employées, les sclérosants utilisés (molécules, dosages, formes pharmaceutiques), sur les EIG ou SAE observés notamment les décès et arrêts cardiaques, sur les recommandations suivies par leurs professionnels de santé, sur une éventuelle utilisation hors AMM et si oui laquelle.

## 8. Conclusion et Axes d'actions futures

A la suite d'un nouveau cas de décès, en décembre 2021, après une séance de sclérothérapie, l'ANSM a réuni le 3 mars 2022 un groupe de travail multidisciplinaire rassemblant les membres nommés du Comité Scientifique Permanent « thérapie et risque vasculaire », quatre experts de médecine vasculaire et des représentants du Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire (CNPMV), de la Société Française de Phlébologie (SFP), ainsi que des représentants des associations de patients.

Les objectifs de ce CSP multidisciplinaire ont été essentiellement de présenter les sclérosants et leur mécanisme d'action et de comprendre la survenue des EIG observés afin de proposer des actions et mesures de réduction du risque.

96 % des ventes en France sont effectuées par l'AETOXISCLEROL à base de lauromacrogol sous 5 dosages, ventes officine et hôpital cumulées. L'autre molécule sclérosante est le tétradécylsulfate de sodium commercialisée sous le nom de FIBROVEIN ou TROMBOVAR. En Europe les tendances sont les mêmes que celles observées en France. Les ventes de sclérosants se font en grande majorité à l'officine et l'AETOXISCLEROL tous dosages confondus représente un quasi-monopole des ventes.

La maladie veineuse a des présentations cliniques variées, certaines formes évoluent vers l'insuffisance veineuse, le risque ultime étant l'ulcère veineux. Dans la classification CEAP la maladie veineuse est classée par niveaux. Le niveau C1, non remboursé, correspond à des actes dits « d'esthétique » sur les veines réticulaires et les téléangiectasies. A partir du stade C2 symptomatique ou asymptomatique, la sclérothérapie est un acte médical. Le nombre d'actes de sclérothérapie relevant de la prise en charge médicale de la maladie veineuse par sclérosant a été en 2018 de 888 600, correspondant à environ 70% des actes de sclérothérapie.

S'agissant des méthodes alternatives de sclérothérapie, les recommandations actuellement suivies par les PS ont été discutées en groupe aboutissant à la conclusion suivante :

- Si un traitement de veine saphène est envisagé, un diamètre inférieur à 4 mm doit faire proposer en première intention une échoscclérothérapie à la mousse, si celle-ci est réalisable et en l'absence de contre-indication médicale ;
- Un diamètre supérieur à 8 mm doit faire proposer en première intention une ablation thermique, si celle-ci est réalisable ;
- Entre 4 et 8 mm, il n'existe pas de recommandation à ce jour, la tendance étant de faire préférer si possible une ablation thermique.

Les EIG discutés au cours de la séance ont été les évènements thrombo-emboliques veineux et artériels, les troubles du rythme ainsi que les troubles neurologiques non ischémiques (migraines avec et sans aura). Ces trois types d'EIG n'ont été observés qu'en présence de laurmacrogol. Les réactions d'hypersensibilité allergique sévères et rares observées seulement avec le TDS ainsi que les nécroses cutanées, liées à l'acte (injections intra-artérielles) n'ont pas été discutées. Après discussion les EIG observés avec le laurmacrogol peuvent s'expliquer selon trois hypothèses principales : thrombo-embolique, ischémique ou par toxicité directe.

A ce propos les professionnels de santé ont fait remonter que le contenu des déclarations des cas était insuffisant pour statuer et qu'un travail devait être effectué afin de rendre plus complètes les déclarations des cas (notamment sur le volume réel de produit administré, la forme liquide ou mousse et les indications en CEAP).

Les discussions du groupe ont mis en évidence un usage hors AMM de certaines spécialités sclérosantes potentiellement à l'origine des EIG observés. En effet, les formes pharmaceutiques liquides sont utilisées pour faire de la mousse sans garantie de stabilité pharmaco-technique de celle-ci. De plus, les spécialités peuvent être diluées avec du sérum physiologique risquant également d'altérer la qualité du produit fini administré.

Ces pratiques hors AMM signent un mésusage potentiellement responsable de certains effets indésirables graves observés telles les embolies. Il est ainsi nécessaire de rappeler le bon usage des spécialités pharmaceutiques : celles-ci doivent être administrées et utilisées exclusivement selon la section 4.2 de leur RCP « Posologie et Mode d'administration ».

Le groupe a également mis en évidence la nécessité d'une révision, harmonisation et actualisation de l'Information Produit (RCP et Notice) des sclérosants de façon à rendre plus lisibles les rubriques contre-indications, mises en garde spéciales et précautions d'emploi par les professionnels de santé et pour les patients. De plus une investigation sur les dispositifs médicaux producteurs de mousse va être engagée.

**En conclusion, il ressort que pour les indications d'esthétique purs, le bénéfice risque à réaliser une sclérothérapie doit être soigneusement pesé au regard du risque potentiellement grave pour le patient.**

En complément de la séance, les membres du CSP Vasc ont demandé une remontée de ce signal de sécurité à l'Europe. Les questions posées à nos collègues européens porteront notamment sur les méthodes de sclérothérapie employées, les sclérosants utilisés (molécules, dosages, formes pharmaceutiques), sur les EIG ou SAE observés notamment les décès et arrêts cardiaques, sur les recommandations suivies par leurs professionnels de santé et sur une éventuelle utilisation hors AMM et si oui laquelle.

Les conclusions de ce groupe feront l'objet d'une nouvelle communication auprès des professionnels de santé, sur la base de celle effectuée en janvier 2022

## ANNEXES

### Annexe 1 - Guide Lines – Recommandations - Bibliographie

#### *Textes de référence présentés en séance*

- 1 - European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders, *Phlebology* **2014**, Vol. 29(6) 338–354
- 2 - European Society for Vascular Surgery (ESVS) **2022** Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs; *Eur J Vasc Endovasc Surg* (2021) xxx, 1-84 (article in press)
- 3 - “Choosing wisely” Pertinence des soins pour les saphènes et récidives. Traitements d’occlusion chimique ou thermique dans l’insuffisance des veines saphènes et des récidives. Hamel-Desnos C. et Miserey G. *Plebologie*, **2018**, 71 (3) :10-17. Document officiel du Conseil National Professionnel de Médecine Vasculaire (CNPMV), acté par la Caisse Nationale de l’Assurance Maladie des Travailleurs Salariés (CNAMTS) et transmis à la Haute Autorité de Santé (HAS)
- 4 - Concentrations des sclérosants en fonction des diamètres veineux pour la sclérothérapie à la mousse. *Phlébologie*, **2018**, 71 (3), 7-9
- 5 – CEAP classification system and reporting standard revision 2020, *Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders*, **2020**

#### *Recommandations HAS en vigueur*

- 1 - Commission de la Transparence – Avis du 6 juin **2012** - AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5 % (10 mg/2 ml) IV - AETOXISCLEROL TAMPONNE 2 % (40 mg/2 ml) IV - AETOXISCLEROL TAMPONNE 3 % (60 mg/2 ml) IV - Réévaluation du Service Médical Rendu suite à l’auto-saisine de la Commission de la transparence
- 2 – Commission de la Transparence – Avis du 7 mars **2018** - AETOXISCLEROL 1 % (20 mg/2 mL), solution injectable
- 3 - Occlusion de grande veine saphène par radiofréquence par voie veineuse transcutanée, Actualisation du rapport de 2008 – Décembre **2013** - Texte Court du Rapport d’Evaluation de Technologie de Sante
- 4 - Occlusion de veine saphène par laser par voie veineuse transcutanée, Actualisation de l’évaluation conduite en 2008 – Décembre **2016** – Rapport Evaluation Technologique

#### *Bibliographie - Experts en médecine vasculaire*

- 1 - Evaluation of the efficacy of polidocanol in the form of foam compared with liquid form in sclerotherapy of the greater saphenous vein: initial results; Hamel-Desnos C., Desnos P., Wollmann J.C., Ouvry P., Mako S., Allaert F.A.; *Dermatol Surg.* 2003; 29: 1170-1175 (*Wollmann J.C est salarié de entreprise Kreussler*)
- 2 - Comparative study of duplex-guided foam sclerotherapy and duplex-guided liquid sclerotherapy for the treatment of superficial venous insufficiency ; Takashi Yamaki, Motohiro Nozaki, Susumu Iwasaka ; *Dermatol Surg* 2004 May;30(5):718-22
- 3 - Efficacy and safety of sclerotherapy using polidocanol foam: a controlled clinical trial ; Alos J., Carreno P., Lopez J.A., Estadella B., Serrat-Prat M., Marinel-Lo J. ; *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31: 101-107
- 4 - Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardized polidocanol foam (ESAF): a randomized controlled multicentre clinical trial; Rabe E., Otto J., Schliephake D., Pannier F.; *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2007; 35: 238-245
- 5 - Efficacy of polidocanol foam versus liquid in sclerotherapy of the great saphenous vein: a multicentre randomised controlled trial with a 2 year follow-up; Ouvry P, Allaert F.A., Desnos P., Hamel-Desnos C. ; *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008; 36: 366-370
- 6 - Prospective randomised comparative study of visual foam sclerotherapy alone or in combination with ultrasound-guided foam sclerotherapy for treatment of superficial venous insufficiency: preliminary report ; Yamaki T, Hamahata A, Soejima K, Kono T, Nozaki M, Sakurai H. ; *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012 Mar;43(3):343-7

## Annexe 2 - CEAP classification system and reporting standard, revision 2020

**Table III.** The 2020 revision of CEAP: Summary of clinical (C) classifications

C class	Description
C <sub>0</sub>	No visible or palpable signs of venous disease
C <sub>1</sub>	Telangiectasias or reticular veins
C <sub>2</sub>	Varicose veins
C <sub>2r</sub>	Recurrent varicose veins
C <sub>3</sub>	Edema
C <sub>4</sub>	Changes in skin and subcutaneous tissue secondary to CVD
C <sub>4a</sub>	Pigmentation or eczema
C <sub>4b</sub>	Lipodermatosclerosis or atrophie blanche
C <sub>4c</sub>	Corona phlebectatica
C <sub>5</sub>	Healed
C <sub>6</sub>	Active venous ulcer
C <sub>6r</sub>	Recurrent active venous ulcer

CVD: Chronic venous disease.  
Each clinical class subcharacterized by a subscript indicating the presence (symptomatic, s) or absence (asymptomatic, a) of symptoms attributable to venous disease.

*Tableau issu de la référence bibliographique CEAP classification system and reporting standard revision 2020, Journal of vascular surgery: venous and lymphatic disorders, 2020*

**TABLEAU DES CONCENTRATIONS SUGGÉRÉES, EN FONCTION DU DIAMÈTRE DU SEGMENT VARIQUEUX CIBLÉ, POUR LE POLIDOCANOL ET LE TÉTRADÉCYL SULFATE DE SODIUM UTILISÉS SOUS FORME DE MOUSSE EN SCLÉROTHÉRAPIE POUR LE TRAITEMENT DE PREMIÈRE INTENTION DES VARICES.**

Diamètre veineux (mm)*	Polidocanol % **	Tétradécyl Sulfate de Sodium % **
≤ 2	0,12 à 0,25	0,1
[2-3[	0,25	0,2
[3-4[	0,5	0,5
[4-6[	1	1
[6-8[	2	1 à 3
8 et plus	3	3

\* Mesure du diamètre interne du segment variqueux ciblé, prise lors de l'examen patient debout (échographie mode B, coupe transversale) ;  
 \*\* Concentrations du produit sclérosant pour faire une mousse avec air (Proportions : 1 volume de sclérosant + 4 volumes d'air, avec connecteur 2 ou 3 voies) ;  
 [n = « n » est inclus    n[ = « n » est exclu

Tableau issu de la référence bibliographique : Concentrations des sclérosants en fonction des diamètres veineux pour la sclérothérapie à la mousse. *Phlébologie*, 2018, 71 (3), 7-9