



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

6 juin 2012

**AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5 % (10 mg/2 ml) IV**

**B/ 5 ampoules de 2 ml (CIP : 347 752-4)**

**AETOXISCLEROL TAMPONNE 2 % (40 mg/2 ml) IV**

**B/ 5 ampoules de 2 ml (CIP : 347 754-7)**

**AETOXISCLEROL TAMPONNE 3 % (60 mg/2 ml) IV**

**B/ 5 ampoules de 2 ml (CIP : 347 753-0)**

**Laboratoire KREUSSLER PHARMA**

lauromacrogol 400 (éther laurique de macrogol 9 ou polidocanol)

Code ATC : C05BB02 (THERAPEUTIQUE ANTIVARIQUEUSE/MEDICAMENTS SCLEROSANTS POUR INJECTION LOCALE)

Liste II

Date de l'AMM : 24/07/1996 (procédure nationale)

Agrément collectivités (24/02/1999)

Motifs de la demande :

- Réévaluation du Service Médical Rendu suite à l'auto-saisine de la Commission de la transparence prévue à l'article R 163-21 du code de la sécurité sociale.
- Modifications du Résumé des Caractéristiques du Produit

Direction de l'évaluation Médicale, Economique et de Santé Publique

## 1. CONTEXTE DE L'EVALUATION

La Commission de la transparence s'est autosaisie pour réévaluer sur le Service Médical Rendu (SMR) par les spécialités sclérosantes des varices des membres inférieurs. Cette saisie fait suite aux résultats de l'enquête nationale de pharmacovigilance (2008-2010)<sup>1</sup> mettant en évidence un risque de complications ischémiques à distance du point d'injection d'un sclérosants veineux.

Les spécialités concernées sont celles actuellement inscrites aux collectivités et/ou sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux : AETOXISCLEROL et TROMBOVAR.

L'utilisation de ces deux spécialités sous forme mousse relevant à ce jour d'une pratique hors AMM, cette évaluation ne concerne que les formes liquides. Cette évaluation ne concerne également pas la spécialité SCLEREMO, non inscrite aux collectivités ni sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux (le laboratoire n'en ayant pas demandé le remboursement).

## 2. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 2.1. Principe actif

lauromacrogol 400 (éther laurique de macrogol 9 ou polidocanol)

### 2.2. Indications

AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5 % :

« Sclérose des varicosités et des varices du pied et de la région péri malléolaire. »

AETOXISCLEROL TAMPONNE 2 % :

« Sclérose des varices de moyen calibre. »

AETOXISCLEROL TAMPONNE 3 % :

« Sclérose des varices de moyen et gros calibres. »

### 2.3. Posologie

« Voie injectable strictement intraveineuse (I.V.).

Il est souhaitable de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose test minimale.

1 à 4 ml de soluté injectable par séance (1/2 à 2 ampoules).

Bien s'assurer de la position de l'aiguille dans la varice.

### Contre-indications

- Allergie connue au lauromacrogol 400 ou à l'un de ses excipients
- Patients immobilisés de façon prolongée
- Episode thrombo-embolique récent
- Cancer évolutif
- Foramen ovale perméable symptomatique connu
- Erysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.

<sup>1</sup> AFSSPAS. « Enquête sur les sclérosants veineux et le risque d'accidents ischémiques. » Commission Nationale de Pharmacovigilance, compte rendu de la réunion du 25 mai 2010.

[http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/aa07caf63db776ac463eb68290f9676b.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/aa07caf63db776ac463eb68290f9676b.pdf)

### **Mises en gardes spéciales**

Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave.

Une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.

Un passage du produit ou de débris cellulaires dans le cœur droit étant possible, la présence d'un FOP peut favoriser la survenue d'accidents artériels. De ce fait, la recherche d'un foramen ovale perméable est conseillée avant la sclérothérapie chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébro-vasculaires, d'HTAP ou de migraine avec aura.

Les injections doivent être faites exclusivement par un médecin expérimenté. L'écho guidage est recommandé.

La sclérothérapie est déconseillée chez les patients présentant:

- des antécédents de maladie thromboembolique,
- un risque élevé de maladie thromboembolique,
- une thrombophilie héréditaire connue.

Si la sclérothérapie s'avère nécessaire, un traitement anticoagulant préventif pourra être institué.

### **Précautions d'emploi**

Chez les patients porteurs d'un foramen ovale perméable connu mais asymptomatique, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à glotte fermée (manœuvre de Valsalva) pendant les minutes qui suivent l'injection.

Chez les patients migraineux, il convient d'utiliser des volumes plus faibles.

L'association aux bêtabloquants risque de réduire les réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc anaphylactique.

Dans les minutes qui suivent l'injection surveiller les manifestations évocatrices d'une hypersensibilité (rougeur cutanée et conjonctivale, prurit, toux...) et les manifestations neurologiques (scotomes, amaurose, migraine avec aura, paresthésie, déficit focalisé).

Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule. »

## 3. COMPARATEURS

### 3.1. Classement ATC

C : système cardio-vasculaire  
C05 : vasoprotecteurs  
C05B : thérapeutique anti variqueuse  
C05BB : médicaments sclérosants pour injection locale  
C05BB02 : polidocanol

### 3.2. Médicaments

Il s'agit des autres sclérosants pris en charge par l'assurance maladie :  
TROMBOVAR 1 % et 3% indiqués dans la « Sclérose des varices, des varices œsophagiennes, des kystes sébacés, des lipomes et des kystes mucoïdes. »

### 3.3. Autres technologies de santé

Il s'agit des autres techniques d'oblitération des veines variqueuses (radiofréquence, laser endoveineux, clip endosaphéniens), des techniques d'exérèse (crossectomie-éveinage, phlébectomie) et techniques conservatrices (cure hémodynamique de l'insuffisance veineuse en ambulatoire CHIVA, valvuloplastie externe).

A noter que depuis une quinzaine d'années, des techniques de transformation de l'agent sclérosant en mousse se sont développées, afin de diminuer la miscibilité dans le torrent sanguin et d'augmenter le temps de contact. Cependant, l'AMM des agents sclérosants ne prévoit leur injection que sous leur forme liquide. L'utilisation sous forme mousse relève donc à ce jour d'une pratique hors AMM.

## 4. RAPPEL DES AVIS DE LA COMMISSION

Avis du 2 juillet 1997

### « Conclusions de la Commission de la transparence

#### **Amélioration du service médical rendu**

VEINOSCLEROL 0,5%, VEINOSCLEROL 2% et VEINOSCLEROL 3% n'apportent pas d'amélioration du service médical rendu par rapport aux médicaments de la même classe pharmaco-thérapeutique de référence.

#### **Recommandations de la Commission de la Transparence**

Avis favorable à l'inscription sur la liste des produits agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.»

Avis du 6 janvier 1999

Les spécialités VEINOSCLEROL 0,5%, 2% et 3% seront exploitées sous le nom d'AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5%, 2% et 3%.

## 5. DONNEES D'UTILISATION

### AETOXISCLEROL

Les données de vente fournies par le laboratoire rapportent, pour l'année 2011, 1 680 375 ampoules d'AETOXISCLEROL vendues, selon la répartition suivante :

Dosages	Boîtes de 5 ampoules
Aetoxisclérol 0,50%	194 715
Aetoxisclérol 2%	98 325
Aetoxisclérol 3%	43 035

Les posologies de l'AMM prévoyant l'injection de 1 à 4 ml de soluté par séance, soit ½ à 2 ampoules par séance, le nombre de séances de sclérotérapie réalisée avec AETOXISCLEROL sur l'année 2011 peut être estimé entre 840 188 et 3 360 750.

Comme présenté précédemment (paragraphe 3.3), deux pratiques de sclérose des varices cohabitent. La plus ancienne correspond à la sclérose sous forme liquide ; seule présentation ayant une AMM. Depuis près de 15 ans s'est développée une autre pratique : la transformation extemporanée de la forme liquide en forme mousse. Celle-ci est obtenue en mélangeant le sclérosant liquide à un gaz (air ambiant ou CO<sub>2</sub>). La forme mousse n'est pas standardisée et de nombreuses variantes sont décrites. La préparation obtenue étant très instable, elle est réalisée par un professionnel de santé immédiatement avant injection. A noter que quelle que soit la forme de sclérosant utilisée (mousse ou liquide), la prise en charge par l'Assurance maladie est assurée, même si l'une des deux formes est utilisée hors AMM.

## 6. ANALYSE DES DONNEES DISPONIBLES

Les données permettant d'évaluer l'efficacité de la sclérothérapie par sclérosants liquide des varices des membres inférieurs ont été recherchées depuis 2002, et sont issues de revues de la littérature et d'une méta-analyse.

Cependant, ces publications ne distinguent pas clairement les différents agents sclérosants, leur dosage, ni parfois leur forme d'utilisation (liquide ou mousse). Les essais cliniques réalisés avec le polidocanol utilisé sous forme liquide ont également été recherchés.

L'évaluation de la tolérance d'AETOXISCLEROL repose principalement sur l'enquête nationale de pharmacovigilance et les modifications de RCP qui en découlent ainsi que les données issues de la littérature.

Le laboratoire a également fourni un rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR) couvrant la période du 1<sup>er</sup> avril 2008 au 31 mars 2011.

### 6.1. Efficacité de la sclérothérapie

Des revues de la littérature et une méta-analyse ont comparé la sclérothérapie à la chirurgie, à un placebo ou à différents agents sclérosants dans le traitement des varices et télangiectasies, principalement en termes de récurrence des varices, amélioration des symptômes (tels que douleurs, inconfort) et amélioration de l'apparence esthétique.

#### **Sclérothérapie versus chirurgie dans le traitement des varices**

Dans la méta-analyse de Murad<sup>2</sup> (2011), une des analyses consistait à comparer la chirurgie versus sclérothérapie liquide. Il n'a pas été observé de différence entre ces deux techniques en termes de récurrence des varices (RR : 0,56 ; IC95% : [0,29-1,06]) (10 essais cliniques). Cependant, après exclusion des 3 études ayant un suivi inférieur ou égal à 2 ans, une réduction du nombre de récurrence des varices a été observée avec la chirurgie par rapport à la sclérothérapie (RR : 0,45 ; IC95% : 0,22-0,93). Les auteurs notent cependant la faiblesse méthodologique des études incluses (randomisation mal décrite, études majoritairement ouvertes, suivi de courte durée).

Une revue Cochrane<sup>3</sup> ayant pour objectif de comparer la sclérothérapie à la chirurgie a également été publiée (2009). Neufs essais cliniques contrôlés randomisés ont été inclus. Les critères de jugement et systèmes de classification de ces essais cliniques étaient très hétérogènes, ne permettant pas la réalisation d'une méta-analyse. Les auteurs concluent que le niveau de preuve des études ne permet pas de recommander préférentiellement l'une ou l'autre des deux techniques.

2 Murad M.H. *et al.* A systematic review and meta-analysis of the treatments of varicose veins. *J Vasc Surg.* 2011 May;53(5 Suppl):49S-65S

3 Rigby KA. *et al.* Surgery versus sclerotherapy for the treatment of varicose veins. *Cochrane. Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 1. (publication initiale en 2004)

### **Evaluation de différents agents sclérosant dans le traitement des varices**

Une revue Cochrane<sup>4</sup> ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité (amélioration des symptômes et de l'apparence esthétique, taux de rechutes) et la tolérance de la sclérothérapie dans le traitement symptomatique et esthétique des varices a été publiée (2006). Dix sept essais randomisés ont été inclus. Trois études comparant le tétradécyl sulfate de sodium à d'autres agents sclérosants n'ont pas montré de différence en termes d'efficacité et de tolérance. Les auteurs concluent qu'il n'y a pas de données issues d'essais randomisés robustes permettant d'influencer le choix de l'agent sclérosant, ni sa formulation (liquide/mousse).

### **Comparaisons entre différents agents sclérosants et versus placebo dans le traitement des télangiectasies**

Une revue Cochrane<sup>5</sup> ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité en termes d'amélioration esthétique et la tolérance des agents sclérosants dans le traitement des télangiectasies des membres inférieurs a également été publiée (2011). Celle-ci a inclus 10 essais randomisés (484 patients) comparant des agents sclérosants (dont le polidocanol et tétradécyl sulfate de sodium) au placebo, à l'absence de traitement, à un autre agent sclérosant (ou association d'agents sclérosants). Les données n'ont pas permis la réalisation d'une méta-analyse. Il n'a pas été observé de différence en termes d'efficacité entre agents sclérosants, mais seulement une supériorité (notamment du polidocanol et tétradécyl sulfate de sodium) versus placebo. De même, il n'a pas été observé de différence en termes de satisfaction du patient pour l'un des agents sclérosants par rapport aux autres. Les auteurs mentionnent que le niveau de preuve dans ce domaine est faible, et que la qualité méthodologique des essais est globalement mauvaise. Les auteurs concluent qu'il n'existe aujourd'hui pas de preuve suffisante permettant de préconiser l'utilisation d'un agent sclérosant plutôt qu'un autre dans le traitement des télangiectasies des membres inférieurs.

### **Rapport d'évaluation de technologies de santé dans le traitement des varices, veines réticulaires et télangiectasies**

Par ailleurs, il existe une évaluation des technologies de santé réalisée par « Alberta Heritage Foundation for Medical research » (2004)<sup>6</sup>, qui a conclu, sur la base des données issues de la littérature (essais cliniques randomisés, revues systématiques, recommandations et documents de consensus) d'avis d'expert et de la pratique clinique :

- que la sclérothérapie semble être un traitement de choix dans la prise en charge des veines réticulaires et télangiectasies (en termes de soulagement de la douleur et/ou de l'inconfort, d'amélioration de l'apparence esthétique à court terme). Le polidocanol et le tétradécyl sulfate de sodium sont relativement bien tolérés. Les auteurs soulignent cependant l'absence de protocole standardisé d'utilisation.
- en pratique clinique, le traitement par sclérothérapie semble limité aux veines de petit calibre, en post chirurgical sur les varices restantes ou en cas de récurrence.

En conclusion, les auteurs soulignent qu'aucune preuve solide ne permet de recommander ou de ne pas recommander la sclérothérapie dans le traitement symptomatique des varices, quel que soit leur calibre.

---

4 Tisi PV, Beverley C, Rees A. Injection sclerotherapy for varicose veins. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 5 (publication initiale en 2006).

5 Schwartz L, Maxwell H. Sclerotherapy for lower limb telangiectasias. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2011, Issue 12

6. Corabian P, Harstall C. Sclerotherapy for leg varicose veins. Alberta Heritage Foundation for Medical Research, May 2004.

## **6.2. Efficacité du polidocanol utilisé sous forme liquide : données issues des essais cliniques**

Les revues de la littérature et la méta-analyse (Murad) présentées précédemment ne permettent pas de distinguer les différents agents sclérosants, leur dosage, ni parfois leur forme d'utilisation (liquide ou mousse). Aussi, les essais cliniques réalisés avec le polidocanol utilisé sous forme liquide ont été recherchés et les essais contrôlés, randomisés sont présentés dans le tableau ci-dessous.

Les principaux essais cliniques (randomisés contrôlés, nombre de patients supérieur à 30), ont montré :

- une élimination du reflux de la veine grande saphène (avec incontinence) à 3 semaines chez 35% à 40% des patients traités par une seule injection de 2 à 2,5 ml de polidocanol liquide 3%,
- une élimination du reflux de la veine grande saphène (avec incontinence) à 3 mois chez 27% des patients traités par 4 ml de polidocanol liquide 3% (nombre moyen de séance par patient : 1,6),
- une sclérose complète de varices réticulaires à 3 mois chez 54% des patients traités par 0,5 ml de polidocanol (1% à 2,5%).

Les essais cliniques sont cependant généralement de faible qualité méthodologique avec un suivi trop court pour évaluer l'efficacité à long terme et des effectifs parfois trop faibles.

1 Tableau 1 : Efficacité du polidocanol utilisé sous forme liquide : données issues des essais cliniques randomisés

2

Méthodologie	Indication	Traitements	Critère de jugement	Résultats
<b>Rabe E. et al. Efficacy and safety of great saphenous vein sclerotherapy using standardised polidocanol foam (ESAF): a randomised controlled multicentre clinical trial. EJVS 2008 Feb.35; 238-45</b>				
Essai contrôlé randomisé ouvert Multicentrique comparant l'efficacité du polidocanol mousse versus liquide	Incontinence de la veine grande saphène (diamètre inférieur à 12 mm) CEAP : C <sub>2</sub> -C <sub>5</sub> , Ep, As, Pr	- 4 ml polidocanol 3% liquide 5 ml mousse (7,4 ml air stérile + 1,6 ml polidocanol 3%) - Bas de contention de classe II au moins 8h par jour / 14 jours	Principal : Elimination du reflux (<0,5 sec) mesuré à 3 cm de la jonction saphéno-fémorale par échographie Duplex 3 mois après la dernière injection. Secondaires : Occlusion de la veine grande saphène à 3 cm et 25 cm de la jonction saphéno-fémorale évaluée par échographie Duplex, Questionnaire patient validé de qualité de vie avant traitement et 3 mois après la dernière injection (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire), Evaluation du traitement par le patient via une échelle en 5 points	N=106 avec varices primaires par incontinence de la veine grande saphène (liquide N=52, mousse N=54) Le nombre moyen de séance par patient était de 1,3 pour la forme mousse et 1,6 pour la forme liquide. Elimination du reflux chez 69% des patients traités par la forme mousse versus 27% des patients traités par la forme liquide (p<0,0001). Le nombre de patients avec une occlusion de la veine grande saphène à 3 cm et 25 cm était plus élevé dans le groupe traité par la forme mousse versus forme liquide (p ≤ 0,0001). La satisfaction des patients était supérieure dans le groupe traité par mousse (p=0,0008). Des différences importantes de taux de réponse ont été observées entre les centres. Aucun effet indésirable grave n'a été observé.
<b>Hamel-Desnos C. et al. 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 Dec;29:1170-5</b>				
Essai randomisé, multicentrique comparant l'efficacité du polidocanol mousse versus liquide	Incontinence de la veine grande saphène (diamètre de 4-8 mm).	- Polidocanol 3% mousse (ratio 1:5) (2,5 ml de mousse contient 0,5 ml de polidocanol) - Polidocanol 3% liquide 1 seule injection de 2 ml (si diamètre de 4-6 mm) ou 2,5 ml (si diamètre 6-8).	Principal : Elimination du reflux évalué par échographie Duplex. Secondaires : Longueur de l'occlusion, re-canalisation et incidence des effets indésirables.	N=88 (mousse N=45, liquide N=43) Une élimination du reflux de la veine grande saphène a été observée chez 84% des patients traités par la forme mousse versus 40% avec la forme liquide (p<0,01) à 3 semaines. L'occlusion était plus longue (pas de calcul statistique) pour les patients traités par la forme mousse (28 cm en moyenne versus 15 cm pour la forme liquide). A 6 mois et 1 an, 6 re-canalisation ont été observées dans le groupe traité par la forme liquide versus 2 par la forme mousse (pas de calcul statistiques). Des réactions inflammatoires cutanées (3 pour la forme liquide et 2 pour le

				forme mousse) et un hématome (forme mousse) ont été observés.																								
<b>Ouvry P. et al. Efficacy of polidocanol foam versus liquid in sclerotherapy of the great saphenous vein: a multicentre randomised controlled trial with a 2-year follow-up. EJVS 2008 Sep;36:366-70</b>																												
Essai contrôlé randomisé multicentrique comparant l'efficacité du polidocanol mousse versus liquide	Incontinence de la veine grande saphène (diamètre de 4 à 8 mm). CEAP : C <sub>2</sub> -C <sub>6</sub>	- 1 seule injection de 2 à 2,5 ml de polidocanol 3% liquide ou - polidocanol 3% mousse.	Principal : Elimination du reflux de la veine grande saphène évaluée par échographie Duplex. Evaluation réalisée 3 semaines après traitement puis tous les 6 mois pendant 2 ans. Secondaire : Longueur de l'occlusion de la veine saphène mesurée par échographie.	N=95 (liquide : N=48 ; mousse : N=47) Elimination complète du reflux de la veine grande saphène à 3 semaines chez 17/48 (35%) des patients traités par la forme liquide et 40/47 (85%) des patients traités par la forme mousse (p<0,001). La longueur moyenne d'occlusion était plus importante dans le groupe traité par la forme mousse (26 cm vs 9 cm p<0,0001). 5 patients perdus de vue à 2 ans (appartenant tous au groupe de patients traités par la forme mousse), inclus dans l'analyse finale comme des échecs au traitement (taux de succès ie absence de recanalisation à 2 ans : 53% pour la forme mousse versus 12% pour la forme liquide).																								
<b>Alòs J. et al. Efficacy and safety of sclerotherapy using polidocanol foam: a controlled clinical trial. EJVS 2006 Jan;31:101-7</b>																												
Essai croisé, double aveugle, randomisé, monocentrique, 1 an de suivi comparant l'efficacité du polidocanol mousse versus liquide	Varices réticulaires primaires (> 2mm de diamètre) ou post-opératoires (n'impliquant pas la jonction saphéno-fémorale) symptomatiques.	-Traitement par polidocanol formes mousse et liquide pour chaque patient, sur des varices similaires. - Puis contention pendant 48h (25-35 mmHg) Concentrations et volumes utilisés : <table border="1" data-bbox="457 938 758 1365"> <thead> <tr> <th>Diamètre</th> <th>Liquide</th> <th>mousse</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1-2 mm</td> <td>1%</td> <td>0,5%</td> </tr> <tr> <td>2,1-3 mm</td> <td>1,25%</td> <td>0,65%</td> </tr> <tr> <td>3,1-4 mm</td> <td>1,5%</td> <td>0,75%</td> </tr> <tr> <td>4,1-5 mm</td> <td>2%</td> <td>1%</td> </tr> <tr> <td>5,1-6mm</td> <td>2,5%</td> <td>1,25%</td> </tr> <tr> <td>Volume /injection</td> <td>0,5 ml</td> <td>2 ml</td> </tr> <tr> <td>Quantité polidocanol /injection</td> <td>0,5 ml</td> <td>0,5 ml</td> </tr> </tbody> </table>	Diamètre	Liquide	mousse	1-2 mm	1%	0,5%	2,1-3 mm	1,25%	0,65%	3,1-4 mm	1,5%	0,75%	4,1-5 mm	2%	1%	5,1-6mm	2,5%	1,25%	Volume /injection	0,5 ml	2 ml	Quantité polidocanol /injection	0,5 ml	0,5 ml	Principal : Evaluation par échographie Duplex (diamètre et longueur de la veine sclérosée) à J15, 30, 90 Secondaires : Evaluation clinique (douleur, inflammation, pigmentation) à J15, 30, 90 et 365. Evaluation de la satisfaction du patient via une échelle visuelle analogique.	N=75 (liquide N=75; mousse N=75) 4 sorties d'étude à J90 et 12 à J365. A J90 : sclérose complète chez 94% des patients traités par la forme mousse versus 54% pour la forme liquide (p<0,001) avec une longueur de la sclérose plus importante chez les patients traités par la forme mousse (10,1 cm versus 7,2 ; p<0,001). Douleur (J15 et J30 p<0,001), et pigmentation (J15 à 365 p<0,0001) plus fréquente avec la forme mousse. Aucune différence statistiquement significative entre les groupes quant à la satisfaction des patients à J365.
Diamètre	Liquide	mousse																										
1-2 mm	1%	0,5%																										
2,1-3 mm	1,25%	0,65%																										
3,1-4 mm	1,5%	0,75%																										
4,1-5 mm	2%	1%																										
5,1-6mm	2,5%	1,25%																										
Volume /injection	0,5 ml	2 ml																										
Quantité polidocanol /injection	0,5 ml	0,5 ml																										

**Rao J. et al. Double-blind prospective comparative trial between foamed and liquid polidocanol and sodium tetradecylsulfate in the treatment of varicose and telangiectatic leg veins. Dermatol Surg 2005;31:631-5**

Essai contrôlé randomisé, double aveugle évaluant l'efficacité du polidocanol et du tétradécyl sulfate de sodium sous formes liquide et mousse	Varices et télangiectasies des membres inférieurs sans incontinence de la jonction saphéno-fémorale et saphéno-poplitée	Patients randomisés pour recevoir dans les veines de la jambe droite ou gauche le traitement par polidocanol et dans les veines de l'autre jambe le traitement par tétradécyl sulfate de sodium. Dosage déterminé en fonction du calibre des veines : < 1 mm de diamètre : 0,25% TSS liquide ou 0,5% POL liquide 1-3 mm : 0,5% TSS liquide ou 1% POL mousse 3-6 mm : 0,5% TSS mousse ou POL 1% mousse.	Principal : Evaluations à partir de photos numériques de l'état des veines avant traitement et 12 semaines après via une échelle en 5 points allant de 1 (aggravation) à 5 (disparition totale)	N=20 Résultats à 12 semaines :						
				Diamètre des veines	<1 mm		1-3 mm		3-6 mm	
				Traitement	TSS 0,25% liquide (N=19 veines)	POL 0,5% liquide (N=18 veines)	TSS 0,5% liquide (N=15 veines)	POL 1% mousse (N=14 veines)	TSS 0,5% mousse (N=10 veines)	POL 1% mousse (N=10 veines)
				Score moyen	4,25	4,5	4,5	4,25	3,75	3,25

1 : aggravation, 2 : aucun changement, 3 : disparition minimale, 4 : disparition modérée, 5 : disparition complète  
Les effets indésirables observés étaient attendus selon les auteurs avec majoritairement ecchymoses et hyperpigmentations.

**Kahle B. et al. Efficacy of sclerotherapy in varicose veins - A prospective, blinded, placebo-controlled study. Dermatol Surg. 2004 May;30:723-8**

Essai contrôlé randomisé, double aveugle évaluant l'efficacité du polidocanol liquide versus placebo	Varices (diamètre 3-6 mm) CEAP: C <sub>2-4</sub> , Ep, Asp, Pr sans incontinence de la jonction saphéno-fémorale et saphéno-poplitée	Polidocanol liquide 2% (veines de 3-4 mm) 3% (veines de 5-6 mm) Placebo Puis compression par bandage adhésif pendant 2-3j puis bas de contention (classe II) pendant 1 semaine.	Principal : Occlusion veineuse et amélioration hémodynamique mesurées par échographie Duplex aux semaines 1, 4 et 12.	N=25 (polidocanol N=14, placebo N=11)	
				Occlusion complète chez 76,8% des patients traités par polidocanol (p<0,0001) 4 et 12 semaines après traitement, versus 0% dans le groupe placebo. Rapport des volumes des flux veineux/artériel diminué de 1,45 ± 0,66 à 1,06 ± 0,2 (p=0,05) à 12 semaines.	

**Goldman MP. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: double-blind prospective comparative trial between aethoxyskerol and sotradecol. Dermatol Surg. 2002 Jan; 28(1):52-5**

<p>Essai randomisé, double aveugle évaluant l'efficacité du polidocanol versus tétradécyl sulfate de sodium</p>	<p>Varices et télangiectasies des membres inférieurs Sans incontinence des jonctions saphéno-fémorale et saphéno-poplitée</p>	<p>- polidocanol liquide (0,5% 1% 3%) - tétradécyl sulfate de sodium liquide (0,25% 0,5% 1,5%) Dosage déterminé en fonction du calibre des veines</p>	<p>Principal : Evaluations à partir de photos numériques de l'état des veines avant traitement et 1, 4 et 16 semaines après via une échelle en 5 points allant de 1 (aggravation) à 5 (disparition totale).</p>	<p>N=129 Aucune différence statistiquement significative n'a été observée sur le critère principal de jugement entre les deux traitements.</p> <table border="1" data-bbox="1178 418 2003 610"> <thead> <tr> <th>Diamètre</th> <th colspan="2">&lt;1 mm</th> <th colspan="2">1-3 mm</th> <th colspan="2">3-6 mm</th> <th colspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>Ttt</th> <th>TSS 0,25% (N=32)</th> <th>POL 0,5% (N=26)</th> <th>TSS 0,5% (N=28)</th> <th>POL 1,0% (N=27)</th> <th>TSS 1,5% (N=27)</th> <th>POL 3% (N=27)</th> <th>TSS (N=69)</th> <th>POL (N=60)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Score moyen</td> <td>4,4 ± 0,6</td> <td>4,6 ± 0,4</td> <td>4,6 ± 0,8</td> <td>4,4 ± 0,6</td> <td>4,5 ± 0,4</td> <td>4,7 ± 0,4</td> <td>4,5 ± 0,7</td> <td>4,5 ± 0,5</td> </tr> <tr> <td>p</td> <td colspan="2">p=0,055</td> <td colspan="2">p=0,832</td> <td colspan="2">p=0,581</td> <td colspan="2">p=0,117</td> </tr> </tbody> </table> <p>1 : aggravation, 2 : aucun changement, 3 : disparition minimale, 4 : disparition modérée, 5 : disparition complète</p> <p>Les événements indésirables ont été principalement les ecchymoses (TSS : 70%, POL : 58%), l'hyperpigmentation (TSS : 64%, POL : 53%), les thromboses veineuses (TSS : 46%, POL : 42%), les urticaires locales (TSS : 36%, POL : 23%), les nécroses cutanées (TSS : 6.6%, POL : 0%).</p>	Diamètre	<1 mm		1-3 mm		3-6 mm		Total		Ttt	TSS 0,25% (N=32)	POL 0,5% (N=26)	TSS 0,5% (N=28)	POL 1,0% (N=27)	TSS 1,5% (N=27)	POL 3% (N=27)	TSS (N=69)	POL (N=60)	Score moyen	4,4 ± 0,6	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,8	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,5	p	p=0,055		p=0,832		p=0,581		p=0,117	
Diamètre	<1 mm		1-3 mm		3-6 mm		Total																																	
Ttt	TSS 0,25% (N=32)	POL 0,5% (N=26)	TSS 0,5% (N=28)	POL 1,0% (N=27)	TSS 1,5% (N=27)	POL 3% (N=27)	TSS (N=69)	POL (N=60)																																
Score moyen	4,4 ± 0,6	4,6 ± 0,4	4,6 ± 0,8	4,4 ± 0,6	4,5 ± 0,4	4,7 ± 0,4	4,5 ± 0,7	4,5 ± 0,5																																
p	p=0,055		p=0,832		p=0,581		p=0,117																																	

### 6.3. Effets indésirables

#### 6.3.1 Enquête nationale de pharmacovigilance sur les sclérosants veineux et les effets indésirables ischémiques (2008-2010).

**Introduction :** Cette enquête fait suite au signalement d'un cas d'arrêt cardio-respiratoire et d'un cas d'accident ischémique transitoire survenus quelques minutes après l'injection d'AETOXISCLEROL sous forme mousse.

Elle porte sur les effets indésirables ischémiques des agents sclérosants veineux (AETOXISCLEROL, TROMBOVAR et SCLEREMO).

L'objectif était d'identifier un éventuel signal avec l'utilisation de la forme mousse par rapport à la forme liquide.

**Méthode :** Une analyse des effets indésirables rapportés en France (issus de la base nationale de pharmacovigilance et des données du laboratoire), de la littérature et des essais cliniques a été réalisée.

#### **Résultats :**

Les notifications spontanées font apparaître un risque de thrombose veineuse, d'embolie pulmonaire, de migraine avec aura, d'infarctus du myocarde, d'accident ischémique transitoire voire d'accident vasculaire cérébral (AVC) commun à l'ensemble des sclérosants. Les cas notifiés spontanément ne permettent pas d'établir un profil différentiel des formes mousses par rapport aux formes liquide pour chaque spécialité.

Le nombre de cas issus de la notification spontanée et de la littérature est présenté dans le Tableau 2.

La revue de la littérature a retrouvé quatre cas publiés d'AVC<sup>7</sup> dont un mettant en cause la forme mousse avec la mise en évidence à l'échographie de particules au niveau carotidien. Deux autres publications rapportent la survenue d'accident ischémique transitoire (AIT) dans les suites de la sclérothérapie. Par ailleurs dans une étude<sup>8</sup> portant sur 33 patients il a été mis en évidence la présence de micro-embolies intracardiaques de mousse dans les 15 à 45 minutes suivant la sclérothérapie chez tous les patients. Ces résultats ont été confirmés par une autre étude<sup>9</sup> portant sur 45 patients, montrant la présence de micro-embolies cérébraux mis en évidence par le doppler cérébral alors que l'IRM était normale. Les fréquences des effets indésirables retrouvées dans la littérature permettent de qualifier les AVC et AIT de rares, les migraines et troubles apparentés de fréquents, les troubles neurologiques tout venant (confusion, vertiges, épilepsie etc.) de fréquents, les troubles cardiaques de rares (sauf pour les sensations d'oppression thoracique qui sont très fréquentes) les thromboses veineuses profondes et les embolies pulmonaires de peu fréquent à fréquent, les nécroses cutanées de rares à fréquentes. La littérature est centrée sur l'évaluation de la forme mousse, ne répond pas à la question de la dose-dépendance et ne permet pas non plus d'établir un profil individuel pour chaque spécialité.

---

7 Forlee MV. Stroke after varicose vein foam injection sclerotherapy. J Vas Surg 2006

8 Ceulen et Vernooij, Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins. NEJM, 2008

9 Rush JE, Wright DDI. More on microembolism and foam sclerotherapy. NEJM 2008. 359; 6:656-7.

Tableau 2 : Nombre de cas issus de la notification spontanée et de la littérature - Enquête nationale de pharmacovigilance sur les sclérosants veineux et les effets indésirables ischémiques

		POL				STS				Glycérine Alun de chrome	
		Solution		Mousse		Solution		Mousse		Notif.	Litt.
		Notif.	Litt.	Notif.	Litt.	Notif.	Litt.	Notif.	Litt.		
Troubles neurologiques	AIT, AVC	1	3	0	3	1	0	0	3	1	0
	Migraines, troubles visuels	11	0	7	8	4	0	0	0	4	1
	Autres	10	1	2	0	3	0	0	1	4	0
Troubles cardiaques		6	0	3	1	1	1	0	2	0	1
EI thrombo-emboliques	EP	1	3	0	1	2	1	0	0	0	0
	TVP	2	1	1	1	2	0	0	0	0	0
	Thrombose artérielle périphérique	2	0	0	0	1	6	0	0	2	0
Vascularites		3	0	0	0	1	0	0	0	2	0

POL : Polidocanol

STS : Tétradécyl sulfate de sodium

Notif. : Notification spontanée (nb de cas)

Litt. : Littérature (nb de cas)

Lorsque l'information était disponible, le délai de survenue des troubles neurologiques et cardiaques était de quelques minutes après l'injection.

Le Tableau 3 présente le nombre d'effets indésirables notifiés et les taux correspondant (nombre de cas par litre vendu) par spécialité. Près de 3,5 fois plus d'effets indésirables sont notifiés avec AETOXISCLEROL mais cette spécialité est plus vendue (4 fois plus ces dernières années) que TROMBOVAR (qui est en rupture de stock depuis octobre 2009).

Tableau 3 : Taux de notification des EI (nombre de cas par litre vendu) - Enquête nationale de pharmacovigilance sur les sclérosants veineux et les effets indésirables ischémiques

Nom commercial	Aetoxisclerol®	Trombovar®	Scleremo®
DCI	Lauromacrogol 400	Tétradécyl sulfate de sodium	Glycérine et Alun de chrome
Nombre d'EI ischémiques avec le liquide	39	15	13
Nombre d'EI ischémiques avec la mousse	13	0	Sans objet
Nombre d'EI ischémiques total	52	15	13
Taux de notifications par litre vendu	$63.10^{-5}$	$36.10^{-5}$	$56.10^{-5}$

**Conclusion :** Le signal en provenance de la notification spontanée est relativement faible mais réel. Cependant, on retrouve un signal fort en provenance de la littérature. De plus, la chronologie d'apparition est très évocatrice. Ainsi, le risque de complications ischémiques à distance du point d'injection, observé quelle que soit la forme pharmaceutique administrée, peut être considéré comme un effet de classe restant relativement rare. Il demeure difficile de différencier le profil de sécurité entre les formes mousse et liquide. Plusieurs mécanismes en faveur du rôle causal des agents sclérosants sont évoqués (vasospasme, migration du produit ou de débris cellulaires via le cœur droit dans la circulation pulmonaire, voire à travers un foramen ovale persistant (faisant communiquer les deux oreillettes chez 20% à 35% des adultes). Enfin, la littérature et la notification ne mettent pas en évidence d'effet dose-dépendant. Cependant, la majorité des auteurs évoque leur préoccupation d'administrer les doses les plus faibles possibles pour limiter les effets.

Suite à cette enquête, il a été proposé : d'harmoniser les RCP, de réaliser des études complémentaires (i/ pour déterminer la nature des particules circulantes ainsi que leurs effets sur l'hémostase, ii/ sur de plus gros effectifs afin de déterminer la fréquence et la dose dépendance des effets indésirables, et iii/ pour préciser l'utilité des moyens physiques de prévention des effets indésirables) et, pour les médecins vasculaires impliqués dans l'évaluation, des recommandations pour ces futures études cliniques.

Des modifications de RCP ont été réalisées en mars 2011, faisant suite cette enquête de pharmacovigilance et sont présentées en Annexe 1. Celles-ci concernent principalement les rubriques 4.3 « contre-indications », 4.4 « mises en garde spéciales et précautions d'emploi » et 4.8 « effets indésirables ». Les contre-indications ajoutées sont les suivantes :

- Patients immobilisés de façon prolongée
- Episode thrombo-embolique récent
- Cancer évolutif
- Foramen ovale perméable symptomatique connu
- Erysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.

### 6.3.2 PSUR

Le laboratoire a fourni des données de tolérance couvrant la période du 1<sup>er</sup> avril 2008 au 31 mars 2011. Plus de 5 600 000 ampoules ayant été vendues, le nombre de patients exposés a été estimé par le laboratoire entre 2 800 000 et 11 300 000. Au total, 58 effets indésirables graves ont été rapportés, concernant principalement des affections du système nerveux (n=14) et troubles généraux ou au site d'injection (n=13).

### 6.3.3 Données issues de la littérature

Une étude<sup>10</sup> réalisée pendant 8 semaines (+ 1 mois de suivi) ayant inclus 12 173 séances de sclérothérapie (agents sclérosants confondus) utilisant la forme liquide (5 434 séances) ou la forme mousse (6 395 séances) ou les deux formes (344 séances) a été publiée. La fréquence des événements indésirables observés a été de 0,1% pour la forme liquide et 0,3% pour la forme mousse, avec principalement des troubles visuels réversibles (0,07% pour la forme liquide et 0,25% pour la forme mousse). Une thrombose veineuse fémorale a été observée après utilisation de la forme mousse.

A partir de cette étude, un suivi<sup>11</sup> à plus long terme a été réalisé chez 1 605 patients ayant reçu au moins une injection de polidocanol (72% des patients suivis à 12 mois, et 59% à 24 mois). Sur les 6 284 séances d'injection de polidocanol, 1 986 étaient réalisées avec la forme liquide et 4 298 avec la forme mousse. La fréquence des événements indésirables était de 0,25% avec la forme liquide (1 crampe, 2 réactions inflammatoires, 1 hyperpigmentation et 1 trouble visuel) et 1,1% avec la forme mousse (principalement 13 troubles visuels, 8 thromboses veineuses musculaires et 7 céphalées). Un cas de thrombose veineuse profonde a été observé après l'utilisation sous forme mousse. La majorité des événements sont apparus dans les 4 semaines (75%) ou immédiatement après l'injection (51%).

## 6.4. Conclusion

L'ensemble des données publiées évaluait à court terme l'élimination du reflux, l'amélioration des symptômes (tels que douleurs, inconfort), l'amélioration esthétique mais ne permet pas d'évaluer l'impact sur la fréquence et le délai des récurrences, sur l'évolution vers des complications chroniques à type de troubles trophiques (dont l'ulcération) et aiguës à type de thromboses veineuses superficielles (pouvant évoluer vers une thrombose veineuse profonde périphérique ou une embolie pulmonaire), d'hémorragies variqueuses.

---

10 Guex JJ. Et al. Immediate and midterm complications of sclerotherapy: report of a prospective multicenter registry of 12,173 sclerotherapy sessions. *Dermatol Surg.* 2005;31:123-8; discussion 128.

11 Guex JJ. et al. The French polidocanol study on long-term side effects: a survey covering 3,357 patient years. *Dermatol Surg.* 2010 Jun;36 : 993-1003

Au vu de l'ensemble de ces données, le niveau de preuve de l'efficacité d'AETOXISCLEROL est faible. Sa quantité d'effet et sa pertinence clinique ne peuvent être appréciées avec précision.

Le niveau de preuve des données disponibles ne permet pas de recommander l'utilisation d'un traitement plus qu'un autre, quelque soit le calibre de la veine.

Aucune différence d'efficacité n'a été clairement démontrée entre les différents produits sclérosants.

Les sclérosants ont un risque d'effets indésirables ischémiques, quelle que soit la forme utilisée (mousse ou liquide), considéré comme un effet de classe relativement rare (enquête nationale de pharmacovigilance, AFSSAPS).

## 7. CONCLUSIONS DE LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

### 7.1. Service médical rendu :

Les varices constituent le signe physique le plus fréquent de l'insuffisance veineuse chronique. Elles sont le plus souvent essentielles, plus rarement secondaires à une anomalie du réseau veineux profond (syndrome post-thrombotique). Elles peuvent être asymptomatiques et n'engendrer qu'un préjudice esthétique ou s'accompagner de symptômes à type de sensation de lourdeur, de gonflement, de crampes ou impatiences et siègent au niveau des membres inférieurs. Il s'agit d'une maladie chronique pouvant évoluer vers une aggravation des symptômes et plus rarement vers des troubles trophiques (dont la complication principale est l'ulcération), et/ou de thromboses veineuses superficielles, d'hémorragies variqueuses. La maladie variqueuse n'engage pas directement le pronostic vital, mais peut l'engager, de manière indirecte, de par ses complications. Une thrombose veineuse superficielle sur veines variqueuses, en l'absence de traitement s'étend à la jonction saphéno-fémoral dans 3,4% des cas et s'associe à une thrombose veineuse profonde ou une embolie pulmonaire dans 1,3% des cas<sup>12</sup>.

Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

Le rapport efficacité / effets indésirables est modéré.

Ces spécialités sont des médicaments de première ou seconde intention.

Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques

Le service médical rendu par AETOXISCLEROL **est modéré**.

### 7.2. Place dans la stratégie thérapeutique

La classification internationale CEAP (clinical, etiologic, anatomic, pathophysiologic) permet de préciser le stade clinique de la maladie variqueuse et d'orienter la prise en charge thérapeutique. On distingue les stades suivants :

C0 : absence de signe visible ou palpable

C1 : télangiectasies et varices réticulaires

C2 : varices « vraies »

C3 : œdème

C4 : troubles trophiques à type d'hypodermite, atrophie blanche, lipodermatosclérose

C5 : ulcère cicatrisé

C6 : ulcère ouvert

L'ANAES, dans son rapport de 2004 conclue que la sclérothérapie et la chirurgie sont recommandées pour le traitement des varices avec un grade C<sup>13</sup>. Cependant, la chirurgie et la sclérothérapie ne correspondent pas nécessairement aux mêmes indications. Aussi, le groupe de travail a réalisé une proposition une stratégie de prise en charge des varices des membres inférieurs (Tableau 4).

<sup>12</sup> Decousus H et al. Fondaparinux for the treatment of superficial-vein thrombosis in the legs. *N Engl J Med* 2010;363:1222-1232.

<sup>13</sup> ANAES. Traitements des varices des membres inférieurs. juin 2004

Tableau 4 : Proposition du groupe de travail pour le choix des techniques dans la prise en charge des varices des membres inférieurs (ANAES 2004)

Classification CEAP	Reflux	Technique proposée **	Autres techniques réalisables	Limites actuelles des techniques
AS2 (grande saphène sus-gonale) C2 à C6	Reflux ostial et tronculaire	Crossectomie-éveinage (avec phlébectomies des branches)	- Échosclérothérapie - Radiofréquence - Laser	- Calibre supérieur à 10-12 mm*** - Calibre supérieur à 12 mm - Sinuosité importante de la veine variqueuse
	Reflux tronculaire sans reflux ostial	Échosclérothérapie	- Éveinage sans crossectomie (avec phlébectomies des branches) - Radiofréquence - Laser	- Calibre supérieur à 12 mm - Sinuosité importante de la veine variqueuse
AS3 (grande saphène sous-gonale) C2 à C6	Reflux tronculaire	Échosclérothérapie	- Solérothérapie - Phlébectomie	
AS4 (petite saphène) C2 à C6	Reflux ostial et tronculaire	Crossectomie-éveinage (avec phlébectomies des branches)	- Échosclérothérapie - Laser	- Calibre supérieur à 10-12 mm*** - Sinuosité importante de la veine variqueuse
	Reflux tronculaire sans reflux ostial	Échosclérothérapie	- Éveinage sans crossectomie (avec phlébectomies des branches) - Laser	- Sinuosité importante de la veine variqueuse
AS5 et branches saphènes C2 à C6	Reflux isolé sur les autres branches saphène et non-saphène	Solérothérapie	- Phlébectomie - Échosclérothérapie	
Cas particulier : veine antérieure accessoire de cuisse de GVS C2 à C6	Reflux ostio-tronculaire de la veine antérieure accessoire de cuisse de GVS sans reflux de la grande saphène	Phlébectomie de la saphène antérieure avec ligature au ras de la crosse sans autres phlébectomies ou crossectomie associée avec conservation du tronc saphène	Échosclérothérapie Solérothérapie	
AP 17	Reflux des perforantes de cuisse	Ligature par abord direct + phlébectomie	Échosclérothérapie	
AP 18 (C3, C5)	Reflux des perforantes de jambe	Ligature par abord direct + phlébectomie	Échosclérothérapie	
AP 18 (C4, C6)	Reflux des perforantes de jambe	Chirurgie endoscopique des perforantes sous-fasciales	Échosclérothérapie	Perforante en regard de l'ulcère

\* Le tableau ne mentionne que les techniques de destruction des varices, le groupe de travail n'ayant pas pu se prononcer sur les techniques conservatrices, vu l'insuffisance de littérature.

\*\* Les techniques proposées ont été définies par le groupe de travail comme les techniques devant être choisies comme comparateurs dans un essai thérapeutique contrôlé, dans l'indication considérée. Ce choix a été fondé soit sur la technique de référence historique, soit, pour les indications récemment individualisées, sur le critère d'adaptation le plus pertinent pour la cible physiopathologique.

\*\*\* Correspond à la limite la plus souvent retrouvée dans les essais cliniques de solérothérapie.

La Société Allemande de Phlébologie considère que la sclérothérapie (sans différencier la forme liquide de la forme mousse) représente une méthode de choix pour le traitement des varices de petit calibre (varice réticulaires, télangiectasies)<sup>14</sup>.

La Société de Chirurgie Vasculaire et l'American Venous Forum<sup>15</sup> recommandent la sclérothérapie liquide ou mousse dans le traitement veines tributaires, au même titre que la phlébectomie (grade 1B).

Au total, la place des sclérosants utilisés sous forme liquide et d'AETOXISCLEROL dans la stratégie thérapeutique des varices des membres inférieurs n'est pas clairement établie.

Selon avis d'expert, AETOXISCLEROL a sa place dans la stratégie thérapeutique du traitement de certaines varices des membres inférieurs, en première ou seconde intention selon les stades de la classification CEAP (C1 symptomatique à C6) et les différentes

14 Rabe E. et al. Guidelines for sclerotherapy of varicose veins (ICD 10: I83.0, I83.1, I83.2, and I83.9). Dermatol Surg. 2004;30:687-93; discussion 693.

15 Gloviczki P. et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. J Vasc Surg. 2011;53(5 Suppl):2S-48S.

concentrations du produit à adapter au calibre variqueux. La limite principale restant cependant les varices de diamètre supérieur à 8-10 mm et/ou un reflux ostial. A noter que le traitement des télangiectasies et varices réticulaires reste principalement à visée esthétique. D'autre part, AETOXISCLEROL a sa place dans le traitement des veines tributaires en complément et à distance de la chirurgie classique ou endoveineuse, ou en cas de contre-indications.

### 7.3. Population cible

Une estimation du nombre de patients ayant bénéficié d'un acte de sclérothérapie en France sur l'année 2011 a été réalisée à partir de l'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB). Les actes CCAM suivant ont été utilisés : séance de sclérose de veine du membre inférieur, par injection intraveineuse transcutanée avec guidage échographique (ENJN001) et séance de sclérose de varice du membre inférieur, par injection intraveineuse transcutanée sans guidage (EJNF002).

Selon ces données de l'EGB extrapolées à la population française<sup>16</sup>, le nombre de personnes ayant eu au moins un acte de sclérothérapie en cabinets et établissements privés en 2011 est estimé à **312 336 (IC 95 % 300 909 et 323 764)**.

Cette estimation ne tient pas compte des actes de sclérothérapie effectués dans le cadre des soins externes dans les hôpitaux publics.

### 7.4. Recommandations de la Commission de la Transparence

Avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

---

<sup>16</sup> L'EGB est un échantillon représentatif des assurés sociaux français. Il contient des informations anonymes sur les caractéristiques démographiques des bénéficiaires, les prestations remboursées et les ALD depuis 2003. L'extrapolation des données de l'EGB à la population française a été effectuée en calculant un coefficient d'extrapolation. Ce coefficient d'extrapolation a été obtenu à partir du nombre de bénéficiaires présents dans l'EGB au 01/01/2011 (n = 594 370) rapporté à la population française au 01/01/2011 (n = 65 001 181). Le coefficient d'extrapolation obtenu est de 1/109,36.

**Annexe 1 : Tableau comparatif RCP (juillet 1996 / janvier 2011)  
AETOXISCLEROL tamponné 0,50% 2% et 3%**

	<b>RCP juillet 1996</b>	<b>RCP janvier 2011</b>
<b>4.2 Posologie</b>	1 à 4 ml de soluté injectable par séance (1/2 à 2 amp.) Bien s'assurer de la position de l'aiguille dans la varice.	<i>Voie injectable strictement intraveineuse (I.V.). Il est souhaitable de commencer chaque séance d'injection par l'administration d'une dose test minimale.</i> 1 à 4 ml de soluté injectable par séance (1/2 à 2 ampoules). Bien s'assurer de la position de l'aiguille dans la varice.
<b>4.3 Contre-indications</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Injection intra-artérielle</li> <li>• Allergie connue au Lauromacrogol 400</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Allergie connue au lauromacrogol 400 ou à l'un de ses excipients</li> <li>• Patients immobilisés de façon prolongée</li> <li>• Episodethrombo-embolique récent</li> <li>• Cancer évolutif</li> <li>• Foramen ovale perméable symptomatique connu</li> <li>• Erysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.</li> </ul>
<b>4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b>	<p>Mises en garde : Les injections doivent être faites par un médecin expérimenté. Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave.</p> <p>Précautions d'emploi : En cas d'intolérance à l'alcool ou de traitement par des médicaments provoquant</p>	<p>Mises en gardes spéciales : Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave. <i>Une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.</i> <i>Un passage du produit ou de débris cellulaires dans le cœur droit étant possible, la présence d'un FOP peut favoriser la survenue d'accidents artériels. De ce fait, la recherche d'un foramen ovale perméable est conseillée avant la sclérothérapie chez les patients ayant des antécédents d'accidents cérébro-vasculaires, d'HTAP ou de migraine avec aura.</i> Les injections doivent être faites <i>exclusivement</i> par un médecin expérimenté. <i>L'échoguidage est recommandé.</i> <i>La sclérothérapie est déconseillée chez les patients présentant:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• des antécédents de maladie thromboembolique,</li> <li>• un risque élevé de maladie thromboembolique,</li> <li>• une thrombophilie héréditaire connue.</li> </ul> <p><i>Si la sclérothérapie s'avère nécessaire, un traitement anticoagulant préventif pourra être institué.</i></p> <p>Précautions d'emploi : <i>Chez les patients porteurs d'un foramen ovale perméable connu mais asymptomatique, il convient d'utiliser des volumes plus faibles et d'éviter tout effort à</i></p>

	<p>une réaction antabuse avec l'alcool.</p>	<p><i>glotte fermée (manœuvre de Valsalva) pendant les minutes qui suivent l'injection. Chez les patients migraineux, il convient d'utiliser des volumes plus faibles. L'association aux bêta-bloquants risque de réduire les réactions cardiovasculaires de compensation en cas de choc anaphylactique. Dans les minutes qui suivent l'injection surveiller les manifestations évocatrices d'une hypersensibilité (rougeur cutanée et conjonctivale, prurit, toux...) et les manifestations neurologiques (scotomes, amaurose, migraine avec aura, paresthésie, déficit focalisé). Ce médicament contient de faibles quantités d'éthanol (alcool), inférieures à 100 mg par ampoule.</i></p>
<p><b>4.8 Effets indésirables</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pigmentation résiduelle en cas d'exposition solaire</li> <li>• possibilité de réactions d'intolérance cutanée locale en cas d'injection paraveineuse.</li> </ul>	<p><i>Les effets indésirables, observés avec des fréquences différentes, sont listés ci-dessous par classe organique.</i></p> <p><i><u>Affections du système immunitaire:</u> choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, asthme</i></p> <p><i><u>Affections du système nerveux:</u> céphalées, migraine, paresthésie, perte de conscience, état confusionnel, vertiges</i></p> <p><i><u>Affections oculaires:</u> phosphènes, scotomes, amaurose</i></p> <p><i><u>Affections cardiaques:</u> palpitations. Du fait des propriétés arythmogènes du lauromacrogol, possibilité de collapsus cardio-vasculaire lié au passage systémique du produit</i></p> <p><i><u>Affections vasculaires:</u></i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- néovascularisation, hématome</li> <li>- thrombophlébite superficielle, phlébite</li> <li>- thrombose veineuse profonde</li> <li>- embolie pulmonaire</li> <li>- syncope vasovagale</li> <li>- vascularite, vascularite leucocytoclasique</li> </ul> <p><i><u>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</u> dyspnée, sensation d'oppression</i></p> <p><i><u>Affections gastro-intestinales:</u> dysgueusie, nausées</i></p> <p><i><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</u></i></p> <p><i>Hyperpigmentation de la peau, ecchymose</i></p> <p><i>Dermatite allergique, urticaire de contact, érythème</i></p> <p><i>Hypertrichose (dans la zone traitée).</i></p> <p><i><u>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration:</u></i></p> <p><i>Douleur au point d'injection (court terme), thrombose au point d'injection (caillots sanguins intravariqueux locaux)</i></p> <p><i>Induration, œdème</i></p> <p><i>Des réactions locales à type de nécrose en particulier au niveau de la peau et des tissus sous-jacents (et dans quelques rares cas, au niveau des nerfs) ont été observées dans le traitement des varices des jambes après l'injection par inadvertance</i></p>

		<p><i>dans les tissus environnants (injection para-veineuse). Le risque est accru avec l'augmentation des concentrations et des volumes injectés</i></p> <p><i>Fièvre, bouffée de chaleur</i></p> <p><i>Investigations: pression artérielle anormale</i></p> <p><i>Lésions et intoxications: lésion d'un nerf</i></p>
<p>5.1 Propriétés pharmaco_dynamiques</p>	<p>PROTECTEUR VASCULAIRES/ SCLEROSANT VEINEUX POUR INJECTION LOCALE</p> <p>Sclérosant puissant et indolore. Il présente essentiellement une action sur les endothéliums des veines variqueuses. Un thrombus de sclérose se forme, il reste limité à une zone où l'endothélium est altéré.</p>	<p><i>THERAPEUTIQUE ANTIVARIQUEUSE/MEDICAMENTS SCLEROSANTS</i> <del>VEINEUX</del> POUR INJECTION LOCALE</p> <p><i>L'injection entraîne une destruction locale de l'endothélium, accompagnée généralement d'un vasospasme, puis d'un thrombus.</i></p>