



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

**COMMISSION DE LA TRANSPARENCE**

AVIS

6 juin 2012

Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2008

**TROMBOVAR 1 % IV,**

**B/ 10 ampoules de 2 ml (CIP : 310 867-2)**

**TROMBOVAR 3 % IV,**

**B/ 10 ampoules de 2 ml (CIP : 310 868-9)**

**Laboratoire KREUSSLER PHARMA**

tétradécyl sulfate de sodium

Code ATC : C05BB04 (THERAPEUTIQUE ANTIVARIQUEUSE/MEDICAMENTS SCLEROSANTS POUR INJECTION LOCALE)

Liste II

Date de l'AMM : 10/06/1987 (Procédure nationale)

Agrément collectivités (12/01/1982) / Sécurité Sociale (30%)

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.
- Renouvellement de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux
- 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 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).

En parallèle, il a été rappelé au laboratoire son devoir de solliciter auprès de la Commission le renouvellement d'inscription de ses spécialités sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux.

## 2. CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 2.1. Principe actif

tétradécyl sulfate de sodium

### 2.2. Indication

« Sclérose des varices, des varices œsophagiennes, des kystes sébacés, des lipomes et des kystes mucoïdes. »

### 2.3. Posologie

« Voie intraveineuse stricte.

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

La solution à 1 % est plus couramment utilisée que la solution à 3 %;

L'utilisation de TROMBOVAR 3 % doit être réservée à la sclérose des grosses varices et des varices résistant au traitement par la solution à 1 %.

La posologie usuelle est de 0,5 à 2 ml de solution injectable par séance en des points espacés de 6 à 12 cm les uns des autres, sans dépasser, en particulier pour le TROMBOVAR 3 %, la dose totale de 10 ml par séance.

Les injections doivent être répétées toutes les semaines ou tous les quinze jours, en multipliant les points d'injection et en augmentant progressivement la dose totale par séance.

<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)

**Contre-indications**

- Allergie connue au tétradécyl sulfate de sodium 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
- Enfants de moins de 3 ans.

**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'échoguidage 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). »

### 3. COMPARATEURS

#### 3.1. Classement ATC

|         |                                                 |
|---------|-------------------------------------------------|
| C       | : système cardio-vasculaire                     |
| C05     | : vasoprotecteurs                               |
| C05B    | : thérapeutique anti variqueuse                 |
| C05BB   | : médicaments sclérosants pour injection locale |
| C05BB04 | : tétradécyl sulfate de sodium                  |

#### 3.2. Médicaments

Il s'agit des autres sclérosants pris en charge par l'assurance maladie :  
AETOXISCLEROL TAMPONNE 0,5 % (lauromacrogol 400), indiqué dans la « Sclérose des varicosités et des varices du pied et de la région périmalléolaire. »  
AETOXISCLEROL TAMPONNE 2 % (lauromacrogol 400), indiqué dans la « Sclérose des varices de moyen calibre. »  
AETOXISCLEROL TAMPONNE 3 % (lauromacrogol 400) indiqué dans la « Sclérose des varices de moyen et gros calibres. »

#### 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 24 novembre 1999

« **Caractère habituel de gravité de l'affection traitée :**

L'affection concernée par cette spécialité n'engage pas le pronostic vital du patient, n'entraîne pas de complications graves, ni de handicap, ni de dégradation marquée de la qualité de vie.

**Efficacité/Sécurité d'emploi de la spécialité :**

Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement curatif.

L'efficacité de cette spécialité dans cette indication est importante.

**Place dans la stratégie thérapeutique :**

Cette spécialité est un médicament d'appoint.

Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses ou non médicamenteuses à cette spécialité.

**Intérêt de santé publique :**

Sans objet.

**Conclusions de la Commission de la Transparence :**

Niveau de service médical rendu pour cette spécialité : modéré. »

#### 5. DONNEES D'UTILISATION

**TROMBOVAR**

TROMBOVAR étant en rupture de stock depuis octobre 2009, aucune ampoule n'a été vendue pendant l'année 2011.

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 tétradécyl sulfate de sodium utilisé sous forme liquide ont également été recherchés.

L'évaluation de la tolérance de TROMBOVAR repose principalement sur l'enquête nationale de pharmacovigilance et les modifications de RCP qui en découlent. Le laboratoire a également fourni des données de tolérance couvrant la période du 1er janvier 2002 au 30 octobre 2008 (PSUR et line listings).

### 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.

#### **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).

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)

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

### **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.

---

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 tétradécyl sulfate de sodium utilisé sous forme liquide : données issues des essais cliniques

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

### Etude de Demagny<sup>7</sup>

Il s'agit d'une étude randomisée monocentrique. L'objectif était de comparer l'efficacité du tétradécyl sulfate de sodium (1,5% à 3%) sous sa forme liquide versus mousse dans le traitement sclérosant échoguidé des croses des grandes (GVS) et petites veines saphènes (PVS). Dans cette étude, 254 patients ont été inclus et 400 saphènes incontinentes ont été traitées (300 GVS et 100 PVS de diamètre inférieur à 9 mm) et suivis jusqu'à 6 mois.

Les veines étaient sclérosées à J0, 50% avec la forme liquide et 50% avec la forme mousse. Les volumes et concentrations utilisés étaient les suivants :

- Pour les GVS :
  - forme liquide : 2 ml à 3%
  - forme mousse : 0,5 ml à 3% + 0,2 ml d'air permettant d'obtenir 2ml de mousse à 3%
- Pour les PVS :
  - forme liquide : 2ml à 1,5% ou 3% pour la seconde séance
  - forme mousse : 0,5 ml à 1,5% ou 3% + 0,2 ml d'air permettant d'obtenir 2 ml de mousse à 1,5 ou 3%.

Le critère principal de jugement était l'absence de reflux, appréciée par écho-Doppler couleur à J30, J60 et J180. En cas de persistance de ce reflux à J30, une seconde séance de sclérose était effectuée avec doublement de la concentration de TSS (PVS) ou deux nouvelles injections à des sites différents (GVS).

Les résultats à J 180 ont montré :

- Pour les GVS : un taux de succès de 67 % avec la forme mousse versus 47 % avec la forme liquide
- Pour les PVS : un taux de succès de 84 % avec la forme mousse versus 64 % avec la forme liquide

Concernant la tolérance, 1 cas de réaction allergique cutané (paumes des mains) avec la forme liquide et 5 cas d'amaurose transitoire avec la forme mousse ont été observés.

### Etude EASI<sup>8</sup>

Il s'agit d'un essai clinique multicentrique randomisé, double aveugle dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du polidocanol versus tétradécyl sulfate de sodium et placebo (solution saline isotonique) dans la sclérothérapie des télangiectasies et veines réticulaires (C1) via un système d'imagerie numérique standardisé.

Le critère principal de jugement était l'amélioration des veines (disparition), 12 semaines après la dernière injection (polidocanol versus placebo). Cette amélioration était mesurée de la manière suivante : des photos numériques des zones traitées étaient prises à l'inclusion, puis immédiatement avant la première injection ainsi que 12 et 26 semaines après la dernière. Les images des semaines 12 et 26 étaient ensuite comparées à celles réalisées avant le premier traitement. L'évolution était évaluée par l'investigateur et deux évaluateurs

7 Demagny A. Étude comparative de l'efficacité d'un produit sclérosant sous ses formes liquide ou mousse dans la sclérose échoguidée des croses de grandes et petites veines saphènes. Phlébologie 2002 ;55, :133-37.

8 Rabe E. et al. Sclerotherapy of telangiectases and reticular veins: a double-blind, randomized, comparative clinical trial of polidocanol, sodium tetradecyl sulphate and isotonic saline (EASI study). Phlebology 2010; 25:124-31.

indépendants via une échelle graduée en 5 points allant de 1 (dégradation) à 5 (guérison complète). La satisfaction du patient était également évaluée aux semaines 12 et 26 via une échelle verbale allant de 1 (très insatisfait) à 5 (très satisfait).

La dose maximale de sclérosant liquide par séance était de 4,8 ml pour les télangiectasies et de 2,4 ml pour les veines réticulaires. Deux injections supplémentaires étaient possible, 3 et 6 semaines après la première.

Au total, 316 patients ont été randomisés pour recevoir : le polidocanol 0,5% (pour le traitement de télangiectasies, N=82) ou 1% (traitement des veines réticulaires N=76), le tétradécyl sulfate de sodium 1% (traitement des télangiectasies N=51 et veines réticulaires N=54) ou le placebo (N=53).

Une différence statistiquement significative a été observée en faveur du polidocanol versus placebo sur le critère principal de jugement ( $p < 0,0001$ ).

Tableau 1 : Valeurs moyennes de l'amélioration des veines aux semaines 12 et 26

|            | Polidocanol  | tétradécyl sulfate de sodium | placebo     |
|------------|--------------|------------------------------|-------------|
| Semaine 12 | 4,52 ± 0,65* | 4,47 ± 0,74*                 | 2,19 ± 0,68 |
| Semaine 26 | 4,54 ± 0,67* | 4,77 ± 0,77*                 | 2,21 ± 0,72 |

Echelle graduée de 1 à 5 : 1) dégradation 2) absence d'évolution 3) amélioration légère 4) bonne amélioration 5) guérison complète

\*  $p < 0,0001$  versus placebo

Les patients étaient globalement plus satisfaits du traitement par polidocanol aux semaines 12 et 26 (84%, 88%) que du tétradécyl sulfate de sodium (64%, 63%;  $p < 0.0001$ ) ou du placebo (14%, 11%;  $p < 0.0001$ ). Le polidocanol a été bien toléré à l'exception de réactions locales attendues au site d'injection. Les effets indésirables ont été plus fréquents sous tétradécyl sulfate de sodium que sous polidocanol ( $p < 0,001$ ) avec notamment : trouble de la pigmentation (TSS: 74,3% versus POL : 41,1% et placebo : 3,8%), nécrose (TSS : 14,3% versus POL : 0,6%, placebo : 0%), ulcère (TSS : 7,6% versus 0% dans les deux autres groupes), néovascularisation (TSS : 20,0% versus POL : 8,9%, placebo : 3,8%), cicatrices (TSS : 12,4% versus POL : 0,6% et placebo : 0%).

### Etude Goldman<sup>9</sup>

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, double aveugle, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance du polidocanol et du tétradécyl sulfate de sodium (sous forme liquide) dans le traitement des varices et télangiectasies des membres inférieurs.

Au total, 129 patients sans incontinence des jonctions saphéno-fémorale et saphéno-poplitée ont été randomisés pour recevoir le traitement par polidocanol ou par tétradécyl sulfate de sodium. La dose à administrer était déterminée selon le diamètre/calibre des veines. Le critère principal de jugement était l'évaluation de l'état des veines via une échelle en 5 points allant de 1 (aggravation) à 5 (disparition totale), permettant de déterminer un score moyen. Cette évaluation était réalisée à partir de photos numériques avant traitement et 1, 4 et 16 semaines après par un groupe indépendant de 3 médecins.

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

Tableau 2 : Résultats sur le critère principal de jugement

| Diamètre des veines | <1 mm                  |                       | 1-3 mm                |                       | 3-6 mm                |                     | Total         |               |
|---------------------|------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|---------------------|---------------|---------------|
| Traitement          | TSS<br>0,25%<br>(N=32) | POL<br>0,5%<br>(N=26) | TSS<br>0,5%<br>(N=28) | POL<br>1,0%<br>(N=27) | TSS<br>1,5%<br>(N=27) | POL<br>3%<br>(N=27) | TSS<br>(N=69) | POL<br>(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       |               |

1 : aggravation, 2 : aucun changement, 3 : disparition minimale, 4 : disparition modérée, 5 : disparition complète

Aucune différence n'a été observée sur le critère principal de jugement entre les deux traitements, quelque soit le diamètre des veines.

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%).

### Etude Rao<sup>10</sup>

Il s'agit d'un essai clinique randomisé, double aveugle, ayant pour objectif d'évaluer l'efficacité et la tolérance du polidocanol et du tétradécyl sulfate de sodium sous formes liquide et mousse dans le traitement des varices et télangiectasies des membres inférieurs.

Au total, 20 patients sans incontinence de la jonction saphéno-fémorale et saphéno-poplitée ont été randomisés pour recevoir dans les veines de la jambe droite ou gauche le traitement par polidocanol (POL) et dans les veines de l'autre jambe le traitement par tétradécyl sulfate de sodium (TSS).

La dose à administrer était déterminée en fonction de le calibre des veines :

< 1 mm de diamètre : 0,25% TSS liquide (N=19 veines) ou 0,5% POL liquide (N=18 veines),

1-3 mm : 0,5% TSS liquide (N=15 veines) ou 1% POL mousse (N=14 veines),

3-6 mm : 0,5% TSS mousse (N=10 veines) ou POL 1% mousse (N=10 veines).

Le critère principal de jugement était l'évaluation de l'état des veines via une échelle en 5 points allant de 1 (aggravation) à 5 (disparition totale, permettant de déterminer un score moyen. Cette évaluation était réalisée à partir de photos numériques avant traitement et 12 semaines après par un groupe indépendant de 4 médecins.

Aucun calcul statistique n'a été réalisé.

Tableau 3 : Résultats sur le critère de jugement principal de jugement à 12 semaines

| Diamètre des veines | <1 mm                             |                                  | 1-3 mm                           |                               | 3-6 mm                          |                               |
|---------------------|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| Traitement          | TSS<br>0,25%<br>liquide<br>(N=19) | POL<br>0,5%<br>liquide<br>(N=18) | TSS<br>0,5%<br>liquide<br>(N=15) | POL<br>1%<br>mousse<br>(N=14) | TSS<br>0,5%<br>mousse<br>(N=10) | POL<br>1%<br>mousse<br>(N=10) |
| 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.

10 Rao J. et al. Double-blind prospective comparative trial between foamed and liquid polidocanol and sodium tetradecyl sulfate in the treatment of varicose and telangiectatic leg veins. Dermatol Surg 2005 31:631-5; discussion 635

### 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 4.

La revue de la littérature a retrouvé quatre cas publiés d'AVC<sup>11</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>12</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>13</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.

---

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

12 Ceulen et Vernooy, Microembolism during foam sclerotherapy of varicose veins. NEJM, 2008

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

Tableau 4 : 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<br>Alun de<br>chrome |       |
|---------------------------|-----------------------------------------|----------|-------|--------|-------|----------|-------|--------|-------|--------------------------------|-------|
|                           |                                         | Solution |       | Mousse |       | Solution |       | Mousse |       | Notif.                         | Litt. |
|                           |                                         | Notif.   | Litt. | Notif. | Litt. | Notif.   | Litt. | Notif. | Litt. |                                |       |
| Troubles<br>neurologiques | AIT, AVC                                | 1        | 3     | 0      | 3     | 1        | 0     | 0      | 3     | 1                              | 0     |
|                           | Migraines,<br>troubles<br>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-<br>emboliques | EP                                      | 1        | 3     | 0      | 1     | 2        | 1     | 0      | 0     | 0                              | 0     |
|                           | TVP                                     | 2        | 1     | 1      | 1     | 2        | 0     | 0      | 0     | 0                              | 0     |
|                           | Thrombose<br>artérielle<br>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 : Tetradecyl 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 5 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 5 : 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   | Tetradecyl 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 <sup>-5</sup> | 36.10 <sup>-5</sup>          | 56.10 <sup>-5</sup>         |

**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 Données de tolérance fournies par le laboratoire (PSUR)

Le laboratoire a fourni des données de tolérance couvrant la période du 1er janvier 2002 au 31 janvier 2007 (PSUR). Plus de 2 000 000 d'ampoules ont été vendues sur cette période. Au total, 16 cas ont été rapportés dont 9 graves d'imputabilité probable ou possible (principalement réactions allergiques graves et malaise généralisé).

Le laboratoire a également fourni des données de tolérance couvrant la période du 1er février 2007 au 30 octobre 2008 (line listings). Plus de 800 000 ampoules ont été vendues sur cette période. Au total, 18 effets indésirables graves ont été rapportés, concernant principalement la peau et les tissus sous-cutanés (N=7).

Depuis septembre 2008, 2 cas ont été rapportés au laboratoire :

- une embolie pulmonaire
- des douleurs et éruption au site d'injection.

#### 6.3.3 Données issues de la littérature

Une étude<sup>14</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.

## 6.4. Conclusion

TROMBOVAR utilisé sous forme liquide a fait l'objet de très peu d'essais randomisés en double aveugle. Les essais cliniques disponibles sont généralement de faible qualité méthodologique : durée de suivi des patients trop courte pour évaluer l'efficacité à long terme, posologies ne correspondant pas à celles de l'AMM, critère de jugement non pertinent, effectifs insuffisants, méthodologie mal décrite (absence de calibration des veines par échodoppler) voire absence de calcul statistique. De plus, l'ensemble des données publiées évaluait 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 récives, sur l'évolution vers des complications chroniques à type de troubles trophiques (dont l'ulcération) et aiguës à type de thromboses veineuses superficielles

---

14 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.

(pouvant évoluer vers une thrombose veineuse périphérique profonde ou une embolie pulmonaire), d'hémorragies variqueuses.

Au vu de l'ensemble de ces données, le niveau de preuve de l'efficacité de TROMBOVAR est faible. Sa quantité d'effet et sa pertinence clinique ne peuvent pas 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>15</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 TROMBOVAR **reste 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>16</sup>. Cependant, la chirurgie et la sclérothérapie ne correspondent pas nécessairement aux mêmes indications. Aussi, le groupe de travail a réalisé une proposition de stratégie de prise en charge des varices des membres inférieurs (Tableau 6).

<sup>15</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>16</sup> ANAES. Traitements des varices des membres inférieurs. juin 2004

Tableau 6 : 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<br>- Radiofréquence<br>- Laser                                           | - Calibre supérieur à 10-12 mm***<br>- Calibre supérieur à 12 mm<br>- Sinuosité importante de la veine variqueuse |
|                                                                        | Reflux tronculaire sans reflux ostial                                                                        | Échosclérothérapie                                                                                                                                            | - Éveinage sans crossectomie (avec phlébectomies des branches)<br>- Radiofréquence<br>- Laser | - Calibre supérieur à 12 mm<br>- Sinuosité importante de la veine variqueuse                                      |
| AS3 (grande saphène sous-gonale) C2 à C6                               | Reflux tronculaire                                                                                           | Échosclérothérapie                                                                                                                                            | - Sclérothérapie<br>- Phlébectomie                                                            |                                                                                                                   |
| AS4 (petite saphène) C2 à C6                                           | Reflux ostial et tronculaire                                                                                 | Crossectomie-éveinage (avec phlébectomies des branches)                                                                                                       | - Échosclérothérapie<br>- Laser                                                               | - Calibre supérieur à 10-12 mm***<br>- Sinuosité importante de la veine variqueuse                                |
|                                                                        | Reflux tronculaire sans reflux ostial                                                                        | Échosclérothérapie                                                                                                                                            | - Éveinage sans crossectomie (avec phlébectomies des branches)<br>- Laser                     | - Sinuosité importante de la veine variqueuse                                                                     |
| AS5 et branches saphènes C2 à C6                                       | Reflux isolé sur les autres branches saphène et non-saphène                                                  | Sclérothérapie                                                                                                                                                | - Phlébectomie<br>- 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<br>Sclérothérapie                                                          |                                                                                                                   |
| 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 sclérothérapie.

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>17</sup>.

La Société de Chirurgie Vasculaire et l'American Venous Forum<sup>18</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 de TROMBOVAR dans la stratégie thérapeutique des varices des membres inférieurs n'est pas clairement établie. Selon l'avis des experts, TROMBOVAR ne semble pas adapté au traitement des télangiectasies (qui reste par ailleurs un traitement à visée principalement esthétique) et varices réticulaires à cause de ses concentrations (1% et 3%) mais s'adresse à des varices

17 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.

18 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.

de plus gros calibre. La limite principale restant cependant les varices de diamètre supérieur à 8-10 mm et/ou un reflux ostial.

TROMBOVAR 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 (C2 à C6) et les différentes concentrations du produit à adapter au calibre variqueux.

D'autre part, TROMBOVAR 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>19</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 spécialités remboursables aux assurés sociaux et sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics.

---

<sup>19</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 (septembre 1998 vs. mars 2011)  
TROMBOVAR 1% et 3%**

|                                                                 | RCP septembre 1998                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | RCP mars 2011                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>4.2<br/>Posologie</b>                                        | <p>Voie intraveineuse.</p> <p>Il est indispensable de commencer l'injection par l'administration d'une dose-test de 1 ml de solution de TROMBOVAR 1%.</p> <p>La solution à 1 % est plus couramment utilisée que la solution à 3 %; l'utilisation de TROMBOVAR 3 % doit être réservée à la sclérose des grosses varices et des varices résistant au traitement par la solution à 1%.</p> <p>La posologie usuelle est de 0,5 à 2 ml de solution injectable par séance en des points espacés de 6 à 12 cm les uns des autres, sans dépasser, en particulier pour le TROMBOVAR 3 %, la dose totale de 10 ml par séance.</p> <p>Les injections doivent être répétées toutes les semaines ou tous les quinze jours, en multipliant les points d'injection et en augmentant progressivement la dose totale par séance.</p> | <p>Voie intraveineuse <i>stricte</i>.</p> <p>Il est <i>souhaitable</i> de commencer <i>chaque séance</i> d'injection par l'administration d'une dose-test <i>minime</i>.</p> <p>La solution à 1 % est plus couramment utilisée que la solution à 3 %; L'utilisation de TROMBOVAR 3 % doit être réservée à la sclérose des grosses varices et des varices résistant au traitement par la solution à 1 %.</p> <p>La posologie usuelle est de 0,5 à 2 ml de solution injectable par séance en des points espacés de 6 à 12 cm les uns des autres, sans dépasser, en particulier pour le TROMBOVAR 3 %, la dose totale de 10 ml par séance.</p> <p>Les injections doivent être répétées toutes les semaines ou tous les quinze jours, en multipliant les points d'injection et en augmentant progressivement la dose totale par séance.</p> |
| <b>4.3<br/>Contre-indications</b>                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Antécédent d'hypersensibilité au Trombovar 1 ou 3%</li> <li>• Enfants de moins de 3 ans</li> <li>• Très grosses veines et veines difficiles à atteindre</li> <li>• Phlébites</li> <li>• Affections fébriles</li> <li>• Injection intra-artérielle</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <p><i>Allergie connue au tétradécyl sulfate de sodium ou à l'un de ses excipients</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Patients immobilisés de façon prolongée</i></li> <li>• <i>Episode thrombo-embolique récent</i></li> <li>• <i>Cancer évolutif</i></li> <li>• <i>Foramen ovale perméable symptomatique connu</i></li> <li>• <i>Erysipèles et lymphangite au niveau de la zone à traiter.</i></li> <li>• <i>Enfants de moins de 3 ans.</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>4.4<br/>Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> | <p>Mises en garde :</p> <p>Les injections doivent être faites par un médecin expérimenté.</p> <p>Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave.</p> <p>Une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | <p>Mises en gardes <i>spéciales</i> :</p> <p>Toute injection en dehors d'une veine peut provoquer une nécrose grave.</p> <p>Une injection intra-artérielle est particulièrement grave et peut avoir pour conséquence la nécessité d'une amputation.</p> <p><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></p> <p>Les injections doivent être faites <i>exclusivement</i> par un médecin expérimenté.</p> <p><i>L'échoguidage est recommandé.</i></p>                                                            |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>Précautions d'emploi :</p> <p>Une prudence particulière doit être apportée chez les patients ayant des antécédents allergiques.</p> <p>Surveiller les manifestations telles que le prurit de la face et des extrémités, rougeur des conjonctives, toux irritative survenant dans les minutes qui suivent l'injection.</p> | <p><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 :</p> <p><del>Une prudence particulière doit être apportée chez les patients ayant des antécédents allergiques.</del></p> <p><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 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).</i></p> |
| <p><b>4.8 Effets indésirables</b></p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Risque de réaction allergique ou de choc anaphylactique (cf Mises en garde et précautions particulières d'emploi)</li> <li>• Possibilité de pigmentation résiduelle surtout en cas de surdosage.</li> </ul>                                                                         | <p><i>Les effets indésirables, observés avec des fréquences différentes, sont listés ci-dessous par classe organique.</i></p> <p><u><i>Affections du système immunitaire:</i></u> choc anaphylactique, angio-œdème, urticaire, asthme</p> <p><u><i>Affections du système nerveux:</i></u> céphalées, migraine, paresthésie, perte de conscience, état confusionnel, vertiges</p> <p><u><i>Affections oculaires:</i></u> phosphènes, scotomes, amaurose</p> <p><u><i>Affections cardiaques:</i></u> palpitations. Du fait des propriétés arythmogènes du lauromacrogol, possibilité de collapsus cardio-vasculaire lié au passagesystémique du produit.</p> <p><u><i>Affections vasculaires:</i></u></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><u><i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:</i></u> dyspnée, sensation</p>                                                                                                                                                                                                                 |

|     |                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|-----|------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|     |                                                                  | <p>d'oppression</p> <p><u>Affections gastro-intestinales:</u> dysgueusie, nausées</p> <p><u>Affections de la peau et du tissu sous-cutané:</u></p> <p>Hyperpigmentation de la peau, ecchymose</p> <p>Dermatite allergique, urticaire de contact, érythème</p> <p>Hypertrichose (dans la zone traitée).</p> <p><u>Troubles généraux et accidents liés au site d'administration:</u></p> <p>Douleur au point d'injection (court terme), thrombose au point d'injection (caillots sanguins intravariqueux locaux)</p> <p>Induration, œdème</p> <p>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 dans les tissus environnants (injection para-veineuse). Le risque est accru avec l'augmentation des concentrations et des volumes injectés</p> <p>Fièvre, bouffée de chaleur</p> <p><u>Investigations:</u> pression artérielle anormale</p> <p><u>Lésions et intoxications:</u> lésion d'un nerf</p> |
| 5.1 | PROTECTEUR VASCULAIRES/ SCLEROSANT VEINEUX POUR INJECTION LOCALE | <p>THERAPEUTIQUE ANTIVARIQUEUSE/MEDICAMENTS SCLEROSANTS</p> <p><del>VEINEUX</del>POUR INJECTION LOCALE</p> <p>L'injection entraîne une destruction locale de l'endothélium, accompagnée généralement d'un vasospasme, puis d'un thrombus.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |