Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE Phlébologie

Pharmacovigilance et sclérothérapie – La situation en 2023. Vers une nouvelle « exception française » ?

Pharmacovigilance and Sclerotherapy - The state of the art in 2023. Towards a new "French exception"?

Moraglia L.

Résumé

À la suite du décès d'une patiente en décembre 2021 au décours immédiat d'une séance de sclérothérapie, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, l'ANSM, a convoqué une réunion de travail multidisciplinaire. L'agence a ensuite publié une circulaire début janvier ayant pour but de rappeler les conditions de sécurité pour l'utilisation des produits sclérosants.

Une nouvelle réunion en mars 2022 a abouti à la publication d'un compte-rendu de cette réunion : le rappel des données de pharmacovigilance portait sur les produits sclérosants, sur les données de leur commercialisation en France et en Europe, sur les hypothèses étiopathogéniques des effets indésirables les plus graves constatés après sclérothérapie. et certaines des conclusions de cette publication amènent les médecins vasculaires pratiquant la sclérothérapie à modifier radicalement certaines de leurs pratiques habituelles.

L'émotion dans la communauté après ce type d'évènement dramatique est forcément intense, mais il est de notre devoir de médecin et d'homme (et de femme) de science de nous confronter à la réalité des chiffres, en particulier en ce qui concerne les données de pharmacovigilance, que ce soit en France ou dans d'autres pays, et aux données actuelles de la science.

Nous nous sommes appuyés sur le document publié en mai par l'ANSM et sur la littérature scientifique et les recommandations internationales sur la sclérothérapie, sur son efficacité et sa sécurité.

C'est de cette confrontation qu'il nous semble que peuvent apparaitre, de façon objective et constructive, les pistes à suivre par nos sociétés savantes et nos instances officielles pour l'amélioration de nos pratiques, dans l'intérêt primordial de nos patients, qui passe par la pertinence de nos traitements et une sécurité optimisée.

Mots-clés : *pharmacovigilance, sclérothérapie, arrêt cardiorespiratoire, Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, ANSM.*

Abstract

Following the death of a patient in December 2021 immediately after a sclerotherapy session, the French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products (ANSM) convened a multidisciplinary working meeting. The agency then published a circular at the beginning of January to remind the safety conditions for the use of sclerotherapy products.

A new meeting in March 2022 led to the publication of a report of this meeting: the reminder of pharmacovigilance data concerned sclerosing products, the data on their marketing in France and Europe, and the etiopathogenic hypotheses of the most serious adverse effects observed after sclerotherapy. And some of the conclusions of this publication lead vascular doctors practising sclerotherapy to radically modify some of their usual practices.

The emotion in the community after this type of dramatic event is inevitably intense, but it is our duty as doctors and scientists to confront the reality of the figures, in particular with regard to pharmacovigilance data, whether in France or in other countries, and the current scientific data.

We based ourselves on the document published in May by the ANSM and on the scientific literature and international recommendations on sclerotherapy, its efficacy and safety.

It is from this confrontation that it seems to us that the paths to be followed by our learned societies and our official bodies for the improvement of our practices can appear, in the primary interest of our patients, which passes by the relevance of our treatments and an optimised safety.

Keywords : pharmacovigilance, sclerotherapy, cardiorespiratory arrest, French National Agency for the Safety of Medicines and Health Products, ANSM.

Luc Moraglia, Vice-Président de la SFP. luc.moraglia@gmail.com

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Introduction

Un drame récent. Un effet indésirable grave (EIG) de la sclérothérapie.

En décembre 2021, dans les suites immédiates d'une injection d'**Aetoxisclerol® à 1% (polidocanol ou lauromacrogol)**, effectuée semble-t-il selon les bonnes pratiques, une patiente de 41 ans, sans facteur de risque particulier, a fait un arrêt cardiorespiratoire. La réanimation rapidement entreprise sur place n'a malheureusement pas permis de ressusciter la patiente.

Ce drame particulièrement éprouvant a réactivé le processus d'évaluation de ces accidents parfois dramatiques que nous appelons « **Effets indésirables graves** » (**EIG**) dans le cadre de l'utilisation des produits sclérosants, et en particulier des **arrêts cardiorespiratoires** (**ACR**), récupérés ou non, au décours immédiat (dans les minutes qui suivent) d'une injection d'Aetoxisclerol®.

Rappel des recommandations européennes pour la sclérothérapie [1]

Il est important de bien fixer le domaine de la sclérothérapie et de la mousse sclérosante sur la base des recommandations européennes pour la sclérothérapie [1]. En voici les principales :

- La sclérothérapie est indiquée pour le traitement de tous les types de varices (Recommandation 1 – grade 1A à 1B).
- L'utilisation de la mousse sclérosante, plutôt que la forme liquide, est indiquée pour le traitement des troncs saphènes (Recommandation 29 - grade 1A).
- L'utilisation de la mousse sclérosante, plutôt que la forme liquide, est indiquée pour le traitement des récidives variqueuses, des saphènes accessoires, des varices non saphéniennes et des veines perforantes incompétentes (grade 1C).

Phlebology
Volume 29, Issue 6, July 2014, Pages 338-354
© The Author(s) 2013 Reprints and permissions: sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav, Article Reuse Guidelines
https://doi.org/10.1177/0268355513483280

SAGE journals

Original articles

European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders

E Rabe[1], FX Breu[2], A Cavezzi[3], P Coleridge Smith[4], A Frullini[5], JL Gillet[6], JJ Guex[7], C Hamel-Desnos[8], P Kern[9], B Partsch[10], AA Ramelet[11], L Tessari[12], F Pannier[13], and for the Guideline Group

Aim Sclerotherapy is the targeted chemical ablation of varicose veins by intravenous injection of a liquid or foamed sclerosing drug. The treated veins may be intradermal, subcutaneous, and/or transfascial as well as superficial and deep in venous malformations. The aim of this guideline is to give evidence-based recommendations for liquid and foam sclerotherapy.

Methods This guideline was drafted on behalf of 23 European Phlebological Societies during a Guideline Conference on 7–10 May 2012 in Mainz. The conference was organized by the German Society of Phlebology. These guidelines review the present state of knowledge as reflected in published medical literature. The regulatory situation of sclerosant drugs differs from country to country but this has not been considered in this document. The recommendations of this guideline are graded according to the American College of Chest Physicians Task Force recommendations on Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines.

Results This guideline focuses on the two sclerosing drugs which are licensed in the majority of the European countries, polidocanol and sodium tetradecyl sulphate. Other sclerosants are not discussed in detail. The guideline gives recommendations concerning indications, contraindications, side-effects, concentrations, volumes, technique and efficacy of liquid and foam sclerotherapy of varicose veins and venous malformations.

Keywords
Chronic venous disease, sclerotherapy, foam sclerotherapy, varicose veins

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

L'information des patients par le médecin est impérative

Bien entendu la règle d'or en médecine qui édicte que chaque cas est particulier et que le médecin se doit de traiter son patient après l'avoir pleinement informé des risques et avantages des différentes possibilités, avoir obtenu son accord et en accord également avec les données actualisées de la science, reste incontournable.

Définition des effets indésirables de la sclérothérapie

- Les effets indésirables (**EI**) se distinguent en **EI bénins** (plus ou moins bénins) et en **EI graves** (plus ou moins graves - EIG).
- **La définition plus précise des EIG est** : un effet indésirable **mortel ou susceptible de mettre la vie en danger, ou** entraînant une invalidité ou une incapacité importante ou durable, **ou** provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.
- Peuvent également survenir des **EI inattendus** : effets indésirables dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations réglementaires du médicament.

La problématique : une première question se pose concernant les produits sclérosants (PS) : s'agit-il, *stricto sensu*, de médicaments ?

Les **PS** *détruisent* in situ *après l'injection l'endothélium veineux et une partie de la média entraînant progressivement et ultérieurement une destruction de la paroi veineuse par fibrose. La sclérothérapie est de ce fait incluse dans les « traitements endoveineux » des varices, avec les techniques non thermiques et non tumescentes comme la glue et les techniques thermiques.*

Par ailleurs Watkins [2] a démontré que le **tétradecyl sulfate de sodium** est très rapidement (dès le passage dans la circulation générale) inactivé par les protéines et les lipides du sang, ce qui sous-tend l'idée que les bulles d'air qui migrent après injection de mousse sclérosante n'ont plus aucune activité sclérosante.

Cela n'a pas été démontré pour le **polidocanol**, et même s'il est tentant de penser que cela se passe de la même façon, il serait intéressant d'en avoir la preuve.

Les éventuels débris endothéliaux peuvent être eux potentiellement porteurs d'endothéline. Les EI ne peuvent être alors expliqués que par l'action *in situ* du produit sclérosant (y compris l'anaphylaxie) et par la migration des bulles et des débris endothéliaux. Reprenons cette classification des EI en bénins et graves que nous retrouvons dans le (Tableau 1) [1, 3].

Designation	Incidence	
*****Very common	≥ 10 %	
****common	≥ 1 % – < 10 %	
***Uncommon	0.1% – < 1 %	
**Rare	0.01% – < 0.1 %	
*Very rare and isolated cases	< 0.01%	
	Frequency	
Type of adverse event	With liquid	With foam
Severe complications [t]		
Anaphylaxis	*Isolated cases	*Isolated cases
Large tissue necrosis	*Isolated cases	*Isolated cases
Stroke and TIA	*Isolated cases	*Isolated cases
Distal DVT (mostly muscular)	**Rare	Uncommon
Proximal DVT	*Very rare	*Very rare
Pulmonary Embolism	*Isolated cases	*Isolated cases
Motor nerve injury	*Isolated cases	*Isolated cases
Benign Complications		
Visual disturbances	*Very rare	***Uncommon
Headaches and migraines	*Very rare	***Uncommon
Sensory nerve injury	*Not reported	**Rare
Chest tightness	*Very rare	*Very rare
Dry cough	*Very rare	*Very rare
Superficial phlebitis	Unclear[a]	Unclear[a]
Skin reaction (local allergy)	*Very rare	*Very rare
Matting	****Common	****Common
Residual pigmentation	****Common	****Common
Skin necrosis (minimal)	**Rare	*Very rare
Embolia cutis medicamontosa	*Very rare	*Very rare

TABLEAU 1: ***Adverse events aker sclerotherapy modified and updated from ref. 53.***
TIA. transient ischaemic attack.
[t]Like in all medical treatments it cannot be excluded that some of these severe adverse reactions (e.g. anaphytaxis) might have in a worst case a fatal outcome.
[a] In literature frequencies between 0 an 45.8% with a mean value of 4.7% are reported (see text below).

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Dans le cadre de la pharmacovigilance des EIG, nous simplifions ce tableau, en rajoutant les troubles du rythme cardiaque, qui ont été observés et qui n'avaient pas été retenus dans ce tableau qui date de 2011.

EI Graves :

- TVP distales et proximales (< 1 % - 0,6 % dans la métanalyse de Jia [4])
- Embolie pulmonaire (≤ 1‰)
- AVC et AIT (cas isolés)
- Anaphylaxie (cas isolés)
- Troubles du rythme cardiaque, arrêt cardiorespiratoire, (Lauromacrogol) (cas isolés)

Pharmacovigilance et sclérothérapie : quelle est la réalité des chiffres ? [5, 6, 7]

Suite à la notification au ***centre régional de pharmacovigilance de Grenoble*** d'un cas d'arrêt cardio-respiratoire et d'un cas d'accident ischémique transitoire avec le **lauromacrogol** (utilisé hors AMM) sous forme de mousse (… il n'y avait aucune AMM à l'époque pour la mousse), une enquête de pharmacovigilance avait été ouverte en 2008.

Une modification des ***résumés des caractéristiques des produits (RCP)*** a été effectuée en mars 2011, pour attirer l'attention sur le risque cardiovasculaire et préconiser des mesures en vue de le minimiser.

2008-2023 : les chiffres du suivi national en France

Des cas très sporadiques d'arrêt cardiaque et de décès ont continué à être observés ; il a donc été décidé de poursuivre l'évaluation sous forme d'un suivi national jusqu'à ce jour.

Au total, depuis cette date jusqu'à janvier 2023 on a dénombré :

- 7 décès (5 par arrêt cardiorespiratoire (ACR), tous avec l'Aetoxisclerol® – y compris celui de décembre 2021 ;
- 1 par embolie pulmonaire ;
- 1 par AVC, (dont le niveau d'imputabilité est plus douteux).

Pour les 5 ACR :

- 2 cas étaient des nourrissons traités hors AMM pour des malformations vasculaires (24 mL à 3 % dans un cas, 12 mL à 2 % dans l'autre)
- Les 3 décès après injection de mousse d'Aetoxisclerol®1 et 2 %, sont survenus avec des volumes inférieurs à 10 mL. Ils posent question.

L'incidence des décès et autres ACR ressuscités est de l'ordre de 1 pour 1,5 à 2 millions de séances, si on les rapporte au nombre de séances de sclérothérapie :

- soit 20 millions de séances sur la période couverte par le registre de pharmacovigilance,
- soit environ 1,4 million d'actes/an,
- un chiffre probablement sous-évalué, car les séances pour traitement esthétique pur n'étant pas remboursées elles ne doivent pas être transmises à la Sécurité Sociale qui centralise les actes.

Examinons plus précisément le dernier rapport couvrant la période du 1er avril 2017 au 30 juin 2021 dont on peut trouver l'essentiel par le lien suivant : https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/05/20220125-cr-csp-pvex.pdf



« 43 cas d'effets indésirables d'intérêt issus de la BNPV (Base Nationale de Pharmacovigilance) et des laboratoires ont été rapportés :

- 41 avec du polidocanol ou lauromacrogrol (Aetoxisclerol®)
- 2 avec du tetradecylsulfate de sodium (TDS) (1 Fibrovein® et 1 Trombovar®).
- Tous les types d'effets indésirables d'intérêt ont été observés. 1 décès a été observé. Aucun nouveau signal n'a été mis en évidence dans ce rapport. »

Produits concernés	
	AETOXISCLEROL (lauromacrogol 400 ou polidocanol) Titulaire CHEMISCHE FABRIK KREUSSLER & Co. GmbH Exploitant France KREUSSLER PHARMA
	FIBROVEIN (tétradécylsulfate de sodium) Titulaire STD PHARMACEUTICAL (IRELAND) LIMITED Exploitant MEDIPHA SANTE
	TROMBOVAR (tétradécylsulfate de sodium) Titulaire CHEMISCHE FABRIK KREUSSLER & Co. GmbH Exploitant KREUSSLER PHARMA

Le décès est survenu en 2017 par ACR dans les suites d'une injection d'Aetoxisclerol® et a été à l'origine d'une réunion de travail en janvier 2018 réunissant les experts de l'ANSM et des médecins vasculaires représentant les différentes sociétés savantes, réunion amenant à renforcer l'information des médecins et des patients sur le risque cardiaque et la formation des médecins vasculaires sur la prise en charge des urgences vitales au cabinet.

Notons au passage l'absence d'**EI inattendus**, il semble que l'ancienneté des produits et l'efficacité de la pharmacovigilance permettent de supposer que les EI des produits sclérosants sont maintenant tous connus.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Toujours dans le rapport du docteur Charles Khouri (pharmacologue au CHU de Grenoble, en charge de la pharmacovigilance des produits sclérosants) :

« L'effet indésirable le plus préoccupant est constitué par les troubles du rythme cardiaque avec la spécialité Aetoxisclerol® (1 arrêt cardiaque et 3 bradycardies sévères) qui s'ajoutent aux 4 décès et 6 arrêts cardiaques récupérés observés depuis 2007.

Ces effets indésirables sont notamment observés lors d'utilisations hors AMM (varicocèle et malformations vasculaires) qui sont à plus fort risque de passage systémique du produit et pour lesquels de grands volumes à forte concentration sont utilisés. »

Même si l'étiopathogénie et l'imputabilité au produit d'un EIG aussi exceptionnel restent difficiles à affirmer, il est évident qu'une forte suspicion est de mise.

Les chiffres américains de la FDA (avril 2022)

L'article publié par CN Nguyen dans Phlebology en avril 2022 portant sur l'analyse des EI des produits sclérosants (PS) rapportés à la Food and Drug Administration américaine [8]**, est venu renforcer cela.**

Toutes les déclarations à la FDA concernant les PS jusqu'au 30 septembre 2021 ont été analysées : 4 produits sont concernés mais statistiquement les chiffres concernant **le polidocanol** et **le TDS** sont les plus significatifs.

Pour le polidocanol ou lauromacrogol (Tableau 2) qui rassemble le plus grand nombre de rapports, il y a :

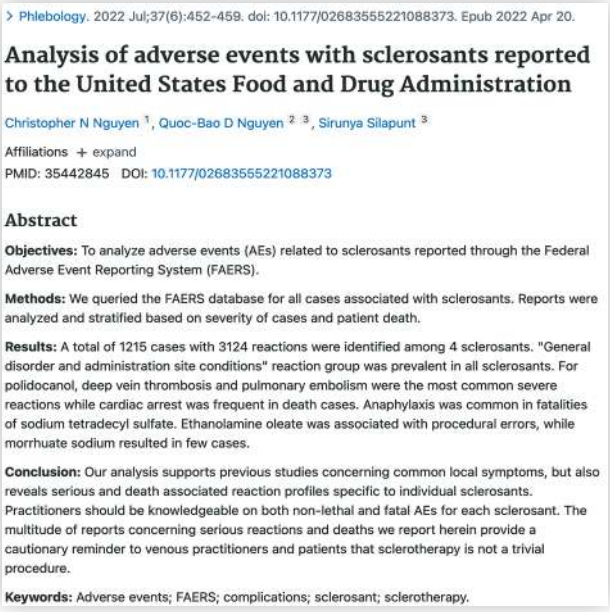
- 863 cas, avec un total de 2 174 réactions déclarées (plusieurs réactions par cas possibles) sur une période allant de 1998 à 2021 (mais 84 % des déclarations ont été faites entre 2015 et 2021, après l'autorisation d'utilisation de la molécule par la FDA).
- 70 % de ces déclarations proviennent de cas aux USA.
- Et 30 % de 20 autres pays (nous n'avons pas pu obtenir de précision).

Concernant les EIG

- 317 déclarations soit 36,7 % du total.
- 75 concernent des TVP (sans précision de la localisation dans l'article),
- 24 des embolies pulmonaires
- 16 des ACR.

Dans la colonne décès

- 21 cas, soit 3,1 % des déclarations.
- Ce sont les ACR qui sans surprise sont majoritaires (8 décès) et les embolies pulmonaires (4 décès).
- Il sera intéressant de savoir si les cas français sont inclus.
- Par ailleurs il faut noter que 7 autres troubles du rythme cardiaque sont à l'origine de décès également.



> Phlebology. 2022 Jul;37(6):452-459. doi: 10.1177/02683555221088373. Epub 2022 Apr 20.

Analysis of adverse events with sclerosants reported to the United States Food and Drug Administration

Christopher N Nguyen [1], Quoc-Bao D Nguyen [2 3], Sirunya Silapunt [3]

Affiliations + expand

PMID: 35442845 DOI: 10.1177/02683555221088373

Abstract

Objectives: To analyze adverse events (AEs) related to sclerosants reported through the Federal Adverse Event Reporting System (FAERS).

Methods: We queried the FAERS database for all cases associated with sclerosants. Reports were analyzed and stratified based on severity of cases and patient death.

Results: A total of 1215 cases with 3124 reactions were identified among 4 sclerosants. "General disorder and administration site conditions" reaction group was prevalent in all sclerosants. For polidocanol, deep vein thrombosis and pulmonary embolism were the most common severe reactions while cardiac arrest was frequent in death cases. Anaphylaxis was common in fatalities of sodium tetradecyl sulfate. Ethanolamine oleate was associated with procedural errors, while morrhuate sodium resulted in few cases.

Conclusion: Our analysis supports previous studies concerning common local symptoms, but also reveals serious and death associated reaction profiles specific to individual sclerosants. Practitioners should be knowledgeable on both non-lethal and fatal AEs for each sclerosant. The multitude of reports concerning serious reactions and deaths we report herein provide a cautionary reminder to venous practitioners and patients that sclerotherapy is not a trivial procedure.

Keywords: Adverse events; FAERS; complications; sclerosant; sclerotherapy.

All cases	Number of cases	Serious cases	Number of cases	Death cases	Number of cases
Total	863	Total	317	Total	21
Top 10 reactions		**Top 10 reactions**		**Top 10 reactions**	
Deep vein thrombosis	236	Deep vein thrombosis	75	Cardiac arrest	8
Product quality issue[a]	53	Pulmonary embolism	24	Pulmonary embolism	4
Pain	51	Pain in extremity	23	Dyspnea	3
Pain in extremity	41	Headache	17	Hematoma	3
Skin discoloration	40	Cardiac arrest	16	Atrioventricular block	3
Erythema	32	Dizziness	16	Syncope	2
Pruritus	27	Nausea	15	Ventricular tachycardia	2
Swelling	26	Dyspnea	14	Gastrointestinal necrosis	2
Treatment noncompliance[a]	26	Hypoesthesia	14	Melena	2
Drug ineffective[a]	26	Pain	14	Loss of consciousness	2

***TABLEAU 2:* EIG en rapport avec le polidocanol.**
[a]The reaction terms are listed exactly as extracted from the database and may not be symptoms or side effects.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

All cases	Number of cases	Serious cases	Number of cases	Death cases	Number of cases
Total	312	Total	263	Total	11
Top 10 reactions		**Top 10 reactions**		**Top 10 reactions**	
Injection site reaction	33	Injection site reaction	31	Anaphylactoid reaction	4
Skin discoloration	21	Skin discoloration	20	Pyrexia	3
Injection site pain	19	Injection site necrosis	18	Condition aggravated	3
Injection site necrosis	18	Pyrexia	15	Shock	2
Pyrexia	16	Urticaria	15	Product use in unapproved indication[a]	2
Skin ulcer	16	Injection site pain	15	Hyperglycemia	1
Urticaria	16	Skin ulcer	14	Abdominal pain	1
Hypersensitivity	14	Pain	13	Chest pain	1
Pain	14	Anaphylactoid reaction	12	Sepsis	1
Medication error[a]	14	Medication error[a]	12	Hypokalemia	1

***TABLEAU 3:* EIG en rapport avec le tétradecylsulfate de sodium.**
[a]The reaction terms are listed exactly as extracted from the database and may not be symptoms or side effects.

Pour le Tétradecyl sulfate, TDS (Tableau 3) :

Sont dénombrées 312 déclarations :
- Avec 803 réactions décrites, la plus ancienne déclaration datant de 1970,
- 27 % des déclarations ont été faites pendant la dernière décade.
- 19 % des cas viennent des USA
- Et le reste de 6 autres pays (sans précision également).

Concernant les EIG :
- 263 cas, soit 84,3 %
- Il y a très majoritairement des complications sur le site d'injection
- Et 12 réactions allergiques.

Sur les 11 décès :
- 3,5 % des déclarations
- 4 sont dus à des chocs anaphylactiques,
- Les autres à des causes parfois inattendues,
- Mais, étonnamment, pas de maladie veineuse thromboembolique
- Et surtout, aucun trouble du rythme cardiaque.

Ces données américaines viennent donc conforter les données françaises et, en particulier, renforcer l'imputabilité des ACR au polidocanol.

Elles apportent un éclairage sur le fait que les EIG sont proportionnellement plus fréquents dans les déclarations sur le TDS, ainsi que les décès.

Mais il est difficile d'avoir la répartition du marché des sclérosants aux USA (le polidocanol est majoritaire, mais dans quelle proportion ?) et il est encore plus difficile de le savoir du fait de l'organisation des soins aux USA qui ne permet pas de connaître le nombre d'actes de sclérothérapie.

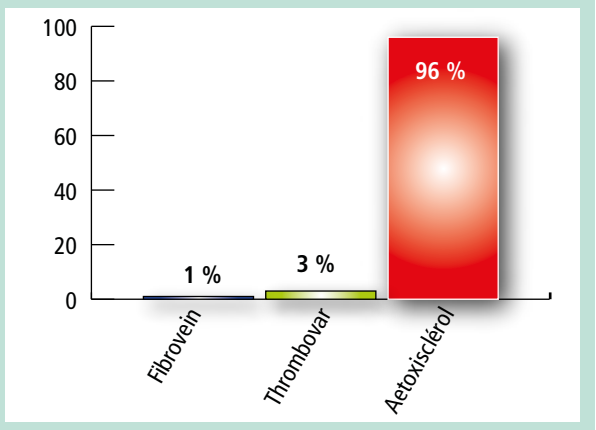


***FIGURE 1 :* Ventes de sclérosants en France en pourcentage, de janvier 2018 à octobre 2021, tous dosages confondus.**

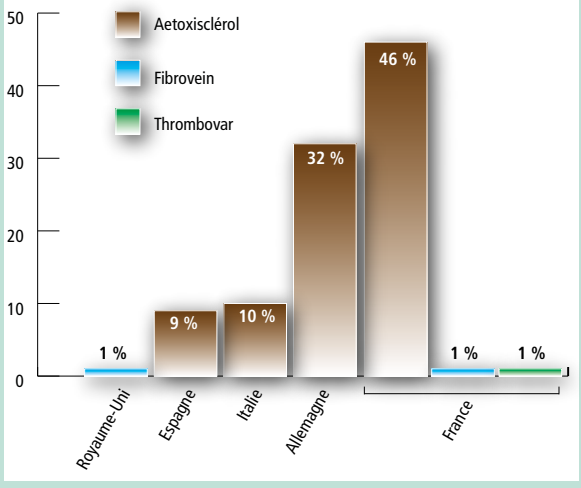


***FIGURE 2 :* Vente de sclérosants dans différents pays en Europe.**

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

En ce qui concerne la France et l'Europe nous avons une idée assez précise de la répartition du marché entre les différentes molécules : source ANSM 2022.

Il est évident que le polidocanol ou lauromacrogol (Aetoxisclerol® en France) est utilisé avec une écrasante majorité, ce qui rend compte de la différence de nombre de déclarations de pharmacovigilance à la BNPV entre les produits utilisés.

Discussion

Le 7e décès en décembre 2021 identifié dans le cadre de la surveillance nationale de pharmacovigilance des PS (mise en place depuis 2008) a conduit l'ANSM à convoquer en urgence le 17 décembre 2021 une première réunion de travail multidisciplinaire, avec notamment des représentants des sociétés savantes de Phlébologie (SFP) et de Médecine Vasculaire (SFMV), ainsi que du Collège National Professionnel de Médecine Vasculaire (CNPMV).

Ce décès est le 5e par ACR depuis 2008, le 3e dans des conditions d'utilisation conforme aux AMM, les 2 autres concernant des nourrissons traités pour des indications hors AMM (malformations vasculaires) avec des dosages (volumes en particulier) hors des recommandations.

À la suite de cette réunion, **l'ANSM a publié le 3 janvier 2022**, également en urgence (et apparemment sans relecture par les experts requis des sociétés savantes), une circulaire (particulièrement anxiogène) qui a été distribuée très largement et transmise aux médias (bien que comportant cependant quelques inexactitudes).

https://ansm.sante.fr/actualites/traitement-des-varices-rappel-des-conduites-a-tenir-pour-reduire-les-risques-cardiovasculaires-lies-a-lutilisation-des-sclerosants-veineux

Une nouvelle réunion du **Comité Scientifique Permanent « Thérapie et risque vasculaire »**, s'est tenue à l'ANSM le 3 mars 2022, dont le compte-rendu est accessible par le lien suivant :

https://ansm.sante.fr/evenements/comite-therapie-et-risque-cardiovasculaire-11

Dans ce rapport qui est censé représenter l'aspect légal, il est intéressant de relever et de discuter plusieurs points.

« Les données (de pharmacovigilance) ne permettent pas de retenir … un sur-risque avec la forme mousse en raison du faible nombre d'évènements rapportés et de nombreuses données manquantes.





Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Les données de l'étude de sécurité post-autorisation sur les évènements neurologiques avec la forme mousse de ***tétradécylsulfate de sodium*** [9] *sont néanmoins rassurantes et confirment la rareté de ces effets indésirables.* »

« *Les EIG discutés au cours de la séance sont les évènements thrombo-emboliques veineux et artériels, les troubles du rythme ainsi que les troubles neurologiques non ischémiques (migraines avec et sans aura).*

Ces trois types d'EIG n'ont été observés qu'en présence de ***lauromacrogol*** *ou* ***polidocanol*** *(NB : la forme pharmaceutique administrée liquide ou mousse n'est pas toujours documentée dans les fiches de recueil de cas, il n'est donc pas possible d'attribuer un EIG spécifiquement à une des deux formes pharmaceutiques).* »

Remarques de l'auteur :

- Les troubles neurologiques non ischémiques, tels que migraine avec et sans aura, ne sont pourtant pas considérés comme des EIG, contrairement aux exceptionnels AIT et AVC.
- Par ailleurs, contrairement aux troubles du rythme, ils ont déjà été constatés avec le TDS [9].
- **Nous retenons qu'il n'y a aucune donnée solide pour attribuer un EIG spécifiquement à la mousse, en particulier les ACR qui ont déjà été constatés avec la forme liquide de polidocanol ou lauromagrol**.

Rapport de l'ANSM : suite.

« *Trois mécanismes d'action peuvent expliquer les EIG observés avec le lauromacrogol : Un phénomène d'embolie pulmonaire massive avec des emboles particuliers : soit à base de bulles d'air en provenance de la mousse, soit à base de bulles mixtes [air + produit sclérosant], soit correspondant à des débris endothéliaux produits par la sclérothérapie. Ces emboles pourraient entraîner un arrêt cardiaque brutal par passage rapide dans l'arbre pulmonaire artériel (arrêt cardiaque avec cœur droit aigu) au niveau d'un Foramen Oval Perméable (FOP). Des micro emboles pourraient également donner des troubles du rythme par emboles coronaires et des phénomènes à type d'AIT. Il existe de plus des shunts veineux intra-pulmonaires qui même sans FOP permettraient le passage des bulles, ce qui pourrait expliquer les migraines…* ».

Remarques de l'auteur :

- La terminologie « embolie massive » est étonnante étant donné les faibles volumes injectés.
- Encore une fois il serait intéressant de connaître le devenir du polidocanol dans la circulation générale, sachant que le TDS, lui, est totalement inactivé.
- D'aussi faibles volumes pourraient-ils réellement provoquer un cœur droit aigu et secondairement un ACR ?
- Et quel est le rapport avec un foramen ovale perméable en ce cas ?Il y a eu des cas isolés d'AIT rapportés dans la littérature mais dans les recueils de pharmacovigilance cela reste douteux.
- Les migraines ne sont pas des AIT (importance de savoir faire le diagnostic d'une aura migraineuse versus un AIT).
- Voir à ce propos le tableau p. 543 du dernier traité de Médecine Vasculaire [10].

Rapport de l'ANSM : suite

« *2)* ***Une vasoconstriction sévère*** *(qui correspond au phénomène recherché en sclérothérapie) à l'origine de phénomènes ischémiques en particulier neurologiques et coronariens par toxicité artérielle (AIT ou AVC ou migraine avec aura)… Il existe probablement chez certains patients, dont les patients migraineux, une vasoréactivité/ vasoconstriction exacerbée liée au produit (sous forme mousse plus que liquide) pouvant expliquer les auras migraineuses liées à la stimulation de l'endothélium.* »

Remarques de l'auteur :

- La vasoconstriction constatée *in situ* dans la varice injectée est une réponse physique à l'agression de l'endothélium et de la media.
- Elle est d'ailleurs beaucoup moins nette avec le sclérosant liquide qui est très rapidement lavé et désactivé par le sang.
- Ce n'est pas un « phénomène recherché » en sclérothérapie, si ce n'est que c'est le signe effectivement d'une agression suffisante de l'endothélium et donc un bon facteur prédictif d'efficacité de l'injection sclérosante.
- Il paraît hasardeux d'imaginer que ce phénomène local puisse avoir un quelconque effet au niveau coronarien et cérébral. Encore une fois les phénomènes migraineux, y compris avec aura, ont très probablement leur origine dans le relargage d'endothéline 1 au niveau de l'endothélium lésé dans la varice [11, 12].

Rapport de l'ANSM : suite

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

Remarques de l'auteur :

L'hypothèse de la toxicité proarythmogène du polidocanol basée sur des éléments statistiques et sur le fait que c'est une molécule ayant des propriétés anesthésiques locales (d'autres anesthésiques locaux sont connus pour leur toxicité proarythmogène) semble de plus en plus solide, même si on manque d'éléments déterminants (enregistrements ECG, données d'autopsie).

Rapport de l'ANSM : suite

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

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Remarques de l'auteur :

– **Au total, en dehors de cette notion de « toxicité cardiaque » du polidocanol, il semble difficile d'être aussi affirmatif que l'ANSM.**

– Il est évidemment nécessaire de réfléchir aux causes possibles de ces complications qui restent exceptionnelles, ce qui rend l'exercice d'autant plus difficile.

– Relire certains articles (voici quelques références [13, 14, 15, 16]) permet de rendre compte de l'extrême complexité de dénouer l'étiopathogénie et l'imputabilité de certains EIG, notamment les morts subites.

- ***Comment et pourquoi le polidocanol agit-il sur le rythme cardiaque ?***
  - L'hypothèse de la toxicité au niveau des canaux ioniques paraît la plus cohérente, mais la possibilité d'une brutale HTAP due à l'embolisation dans l'artère pulmonaire d'un volume excessif de mousse (certaines injections de plus de 40 mL ont été décrites) ou dans les artères coronaires pourraient être la cause de ces troubles du rythme.
  - Mais alors pourquoi certains de ces accidents ont été consécutifs à des injections de sclérosant polidocanol liquide ?
  - Et aussi, pourquoi seulement avec le polidocanol ?
  - J'ai personnellement été le témoin d'injection de plus de 40mL de mousse de TDS par des collègues américains et cela semblait bien être une pratique assez courante ; si la forme mousse est impliquée, ne devrait-on pas avoir des cas avec le TDS ?

– **La question concernant ces accidents, s'ils sont imputables exclusivement au polidocanol, ce qui semble bien être le cas, sous forme liquide ou mousse, est de savoir si leur fréquence justifierait alors un retrait provisoire du marché ?**

- L'ANSM a manifestement décidé que non et cela paraît raisonnable si l'on considère que l'incidence des ACR (léthaux ou non) est de l'ordre de 1 cas pour 1,5 à 2 millions de séances.
- Par contre il est évident que lors du prochain accident de ce type, il est indispensable que l'on puisse disposer d'un bilan extrêmement poussé et d'une autopsie si le cas est malheureusement léthal, pour avancer dans la compréhension de ce dramatique EIG et dans sa prévention.

Rapport de l'ANSM : Continuons notre lecture

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

Remarques de l'auteur :

Sur les faibles concentrations de l'Aetoxisclerol® :

L'ANSM a-t-elle eu raison en jetant l'anathème sur l'utilisation manifestement hors AMM des concentrations d'Aetoxisclerol® et de Fibrovein® inférieures à 1 % ?

Effectivement les 2 concentrations d'Aetoxisclerol® inférieures à 1 % représentent 62 % des ventes en France (Source ANSM 2022).

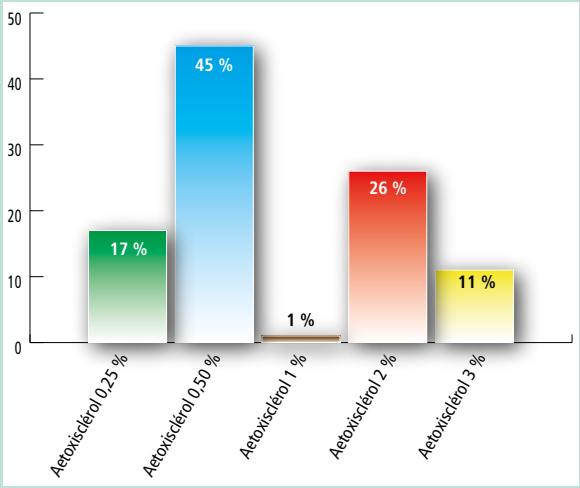


FIGURE 3 : Tableau des concentrations d'Aetoxisclerol® vendues en France.

L'Aetoxisclerol® à 0,25 % est probablement surtout utilisé pour le traitement des télangiectasies. Il est peut-être utilisé également pour diluer les plus fortes concentrations, pour obtenir des concentrations que les praticiens jugent plus adaptées à la situation clinique du patient, sans pour autant modifier pharmacologiquement le produit, contrairement peut-être à l'utilisation du sérum physiologique (c'est ce que les experts français, comme C. Hamel Desnos, conseillent de longue date).

Mais l'Aetoxisclerol® à 0,5 % l'est probablement en bonne partie sous forme mousse dans le traitement des varices sus-fasciales d'un diamètre inférieur ou égal à 4 mm, voire un peu plus au niveau jambier.

Remarques sur les volumes injectés

– **En ce qui concerne le risque thrombo-embolique, plusieurs articles incriminent avant tout le volume injecté** [17] et il n'y a dans la littérature aucun signal montrant un sur-risque thromboembolique à l'usage de ces faibles concentrations sous forme de mousse.

– Nous conseillons [10] pour réduire ce risque (quelle que soit la concentration utilisée, pourvu qu'elle soit bien adaptée au diamètre de la veine variqueuse cible) de :
  - Limiter le volume injecté en dessous de 10mL,
  - La déambulation immédiate,

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

- Le respect des contre-indications, des recommandations et des précautions d'usage (dans le cadre de la pharmacovigilance, près de la moitié des TVP surviennent chez des patients ayant des antécédents de MTEV…).
- La mise en place d'une thromboprophylaxie pharmacologique conforme aux recommandations actuelles si risque thrombophilique élevé.

Remarques sur la forme mousse

– La supériorité de la mousse sur le liquide dans le traitement de tous les types de varices (sauf C1), est validée par la recommandation européenne n°29 [1].
– La sclérothérapie à la mousse fait l'objet d'un consensus d'experts pour le traitement des récidives variqueuses [1].
– Les récidives variqueuses sont fréquemment des varices tortueuses, de petit calibre, conglomérées pour lesquelles les injections échoguidées de mousse sclérosante à 0,5 % sont particulièrement bien adaptées et efficaces.

Rapport de l'ANSM : suite

« *Ces fabrications « artisanales » ne sont pas contrôlées en termes de stabilité pharmaco-technique et peuvent être à l'origine des effets indésirables graves observés de type embolie notamment.* »

Remarques de l'auteur sur les fabrications artisanales de la mousse

L'ANSM ne tient pas compte de plusieurs éléments :

– Quelle que soit la concentration le mode de fabrication reste « artisanal » et évidemment opérateur dépendant.
– Lorsque la mousse est fabriquée de façon controlée [18], Wollman a démontré en 2010 que la demi-vie de la mousse d'Aetoxisclerol® à 0,5 % est de 90 secondes, *versus* 115 secondes avec du 2 %, ce qui signifie que cette mousse est tout à fait utilisable dans le délai de 60 secondes recommandé dans le RCP.
– *Rajoutons qu'imputer des EIG de type embolie à cet usage n'a aucune assise dans la littérature ni dans les données de pharmacovigilance*.
  - **Prenons l'exemple d'un cas clinique :** un patient présente un ulcère variqueux du tiers distal médial de jambe alimenté par un réseau variqueux de calibre inférieur ou égal à 4 mm, lui-même alimenté par une perforante paratibiale inférieure. Sauf à utiliser une technique thermique ou de la glue, techniques n'ayant pas l'AMM ni de remboursement dans l'indication d'une perforante, seule la sclérothérapie permet de traiter rapidement ces varices pour accélérer la cicatrisation de l'ulcère et réduire le risque de récidive comme le recommande l'étude EVRA [19].
  - La bonne indication est de traiter avec de la mousse sclérosante à 0,5 %, en faisant 2 ou 3 injections de 2,5 mL (selon remplissage des varices cibles, contrôlé en échographie grâce à l'échogénicité de la mousse).
  - Cette concentration sera probablement efficace et limitera, contrairement à des concentrations plus élevées, le risque de réaction inflammatoire excessive particulièrement délétère dans une zone périulcéreuse.
  - Si on considère 5 mL de mousse, cela équivaut à 1 mL de liquide sclérosant à 0,5 %.
  - Si l'on respecte l'absence d'AMM pour la mousse du sclérosant à 0,5 %.
  - Et si l'on essaie de remplacer par du liquide (sachant que la mousse est reconnue pour avoir une efficacité environ 4 fois supérieure au liquide),
  - Il faudra injecter 20 mL de liquide à 0,5 % (ou 10 mL à 1 %), soit 20 fois plus de produit sclérosant !
  - Mais il faudra également multiplier les points d'injection, et les séances puisque l'on ne peut pas injecter plus de 4 mL par séance d'Aetoxisclerol® (ou 10 pour le Fibrovein®).
  - Tout cela augmente significativement l'exposition au risque, notamment au niveau du risque cardiaque avec l'Aetoxisclerol® ou le risque d'injection paravasculaire avec le Fibrovein®.

Pour gagner quoi finalement ?

- Nous avons vu grâce à Wollman que la mousse fabriquée avec de l'Aetoxisclerol® à 0,5 % (dans des seringues peu ou pas siliconées de 5 mL) a une demi-vie satisfaisante.
- Une fois que la mousse se délite, le liquide sclérosant se draine et est probablement inactivé par le contact du sang (c'est prouvé pour le TDS)
- Et si l'on a respecté des volumes d'injection de 2,5 mL à la fois, pour un maximum de 10 mL par séance (rarement atteint en pratique), avec un temps de repos de quelques minutes avant le lever et en évitant la pose prématurée d'une compression élastique, on ne risque pas le « phénomène d'embolie massive » décrit par l'ANSM.
- Dire alors qu'il n'y a pas de perte de chance pour le patient semble bien inexact.

Évoquons également le cas des « bulles variqueuses » au stade pré-hémorragique.

- Elles sont considérées comme une urgence, au point qu'elles peuvent échapper à l'obligation de délai pour le traitement, après avoir donné l'information au patient, il est évident que pour le praticien la mousse sclérosante la plus adaptée à ce traitement sera la mousse à 0,5 % (voire inférieure encore).
- Rappelons qu'il y a régulièrement des hémorragies graves, nocturnes, dans ces « bulles variqueuses », dont certaines léthales. Là-aussi, avec le sclérosant liquide, augmentation du risque assurée, et efficacité potentiellement diminuée.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Enfin, au-delà de ces situations particulières, mais pas aussi exceptionnelles que les EIG dont nous parlons, il n'est pas tenu compte apparemment dans l'évaluation du rapport « bénéfice - risque », de la détérioration parfois majeure de la qualité de vie due :

- Au fardeau physique et/ou psychologique que représente la symptomatologie,
- Et/ou à l'impact esthétique de la maladie veineuse chronique,
- Bien mis en évidence par les questionnaires de qualité de vie et le score de sévérité clinique.

Conclusion

Notre propos n'est en aucun cas d'inciter les médecins vasculaires français à contrevenir aux injonctions de l'ANSM, mais de rappeler certains faits concrets concernant les décès potentiellement secondaires à la sclérothérapie survenus en France, en particulier par ACR, puisque que ce soit en 2017 ou en 2021, ce sont des accidents de ce type, qui ont amené l'ANSM à convoquer à juste titre des réunions de travail multidisciplinaires.

– Nous avons vu que l'incidence de ces EIG mortels est très faible (nettement inférieure à 1 cas pour un million), que ces EIG ne concernent qu'une molécule, l'Aetoxisclerol® (en France, mais aussi dans la base de données de la FDA aux USA).

– Nous avons vu que les réflexions sur les mécanismes d'actions à l'origine de ces EIG proposées par l'ANSM, ont le mérite d'exister, mais :
  - Qu'elles restent scientifiquement discutables,
  - Que l'interdiction pure et simple de l'utilisation sous forme de mousse des concentrations d'Aetoxisclerol® inférieures à 1 % (sans plus laisser le choix au médecin de prendre ses responsabilités, alors que tant d'autres médicaments sont utilisés en France hors AMM), doit sans doute être respectée puisqu'elle est légale, mais qu'elle ne répond pas à la problématique principale,
  - Qu'au contraire qu'elle semble augmenter l'exposition au risque et qu'elle va poser un problème majeur dans certaines situations cliniques.

Ne serait-il pas plus constructif que les sociétés savantes (SFP, SFMV et CFPV) sous l'égide du CNPMV continue de travailler en concertation avec l'ANSM, afin d'avancer dans la compréhension de ces évènements et d'améliorer encore la sécurité déjà très élevée de la sclérothérapie ?

– L'AMM de la forme mousse pour les concentrations à 0,5 % de l'Aetoxisclerol® et du Fibrovein® serait assurément un grand pas en avant pour garder à la sclérothérapie sa puissance dans des conditions cliniques et hémodynamiques complexes, tout en maintenant sa sécurité.

– Il faut éplucher la littérature internationale et les bases de données de pharmacovigilance pour réunir le maximum de données possibles, et sans doute intensifier la surveillance.

– Chacun d'entre nous doit être conscient que nous pouvons apporter notre pierre à l'édifice en déclarant les EIG (essentiellement) de façon précise, comme le demandait Charles Khouri, pharmacologue en charge de la pharmacovigilance des produits sclérosants, lors de sa communication du 1er décembre à la SFP :
  - Indication du traitement,
  - Médicament utilisé, forme utilisée (mousse ou liquide),
  - Concentration, volume,
  - Délai de survenue, évolution immédiate, facteurs de risque,

Même ainsi cela ne ferait pas beaucoup de travail supplémentaire…

Mais avant d'en arriver là il faut surtout respecter les principes essentiels qui ont permis de faire de la sclérothérapie au cours des 30 dernières années une technique sûre et efficace et mondialement reconnue [1, 10, 20]**.**

Lorsque l'on dispose de ces données dans les rapports de pharmacovigilance, on constate que ce sont les faits de sortir de l'AMM pour les indications (et non pour la forme) et de ne pas respecter les contre-indications et les bonnes pratiques, qui sont à l'origine de ces EIG.

Gageons que les sociétés savantes et les organismes de DPC continueront de proposer régulièrement des formations de qualité, afin d'améliorer les pratiques, y compris dans la gestion des urgences au cabinet, et de garantir à nos patients les soins les plus efficaces et les plus pertinents avec une sécurité optimisée.

Références

1. Rabe E., Breu F., Cavezzi A., et al. European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. Phlebology 2014 ; 29(6) : 338-54.
2. Watkins M.R. Deactivation of sodium tetradecyl sulphate injection by blood proteins. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2011 ; 41(4) : 521-5.
3. Guex J.J. Complications of sclerotherapy: an update. Dermatol. Surg. 2010 ; 36 (Suppl 2) : 1056-63.
4. Jia X., Mowatt G., Burr J.M., et al. Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. Br. J. Surg. 2007 ; 94(8) : 925-36. DOI: 10.1002/bjs.5891.
5. https://ansm.sante.fr/uploads/2022/05/05/20220125-cr-csp-pvex.pdf
6. Réunion du Comité technique de Pharmacovigilance – CT012016063 https://archiveansm.integra.fr/searchengine/general_search?SearchText=CT012016063+13%2F07%2F2016&ok=Valider

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

7. 20220519-cr-csp-therapie-risque-vasculaire-03-03-2022.pdf https://ansm.sante.fr/evenements/comite-therapie-et-risque-cardiovasculaire-11

8. Nguyen C.N., Nguyen Q-B.D., Silapunt S. Analysis of adverse events with sclerosants reported to the United States Food and Drug Administration. Phlebology 2022 ; 37(6) : 452-9. doi:10.1177/02683555221088373

9. Davies H.O., Watkins M., Oliver R., Berhane S., Bradbury A.W. Adverse neurological events after sodium tetradecyl sulfate foam sclerotherapy – A prospective, observational study of 8056 treatments. Phlebology 2022 Mar ; 37(2) : 97-104. doi: 10.1177/02683555211051490. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34657519.

10. Hamel-Desnos C., Moraglia L., Ramelet A.A. Sclérothérapie. In : Traité de Médecine Vasculaire. Elsevier Masson SAS 2021 : 515-54.

11. Frullini A., Felice F., Burchielli S., Di Stefano R. High production of endothelin after foam sclerotherapy: a new pathogenetic hypothesis for neurological and visual disturbances after sclerotherapy. Phlebology 2011 ; 26(5) : 203-8.

12. Frullini A., Barsotti M.C., Santoni T., et al. Significant endothelin release in patients treated with foam sclerotherapy. Dermatol. Surg. 2012 ; 38(5) : 741-7.

13. Whiteley M.S., Taylor L.K., King J.C., Hughes B.E. Clinical dilemma of management: Cardiac arrest after microsclerotherapy for lower limb telangiectasia with liquid 0.3% aethoxysklerol or idiopathic cardiac arrest? SAGE Open Med Case Rep. 2021 Mar 9;9:2050313X211000866. doi: 10.1177/2050313X211000866. PMID: 33786187; PMCID: PMC7958149.

14. Marrocco-Trischitta M.M., Guerrini P., Abeni D., et al. Reversible cardiac arrest after polidocanol sclerotherapy of peripheral venous malformation. Dermatol. Surg. 2002 ; 28(2) : 153-5. DOI: 10.1046/j.1524-4725.2002.00344.x.

15. Shimo T., Hidaka K., Yanagawa S., et al. [Two episodes of cardiac arrest in a boy receiving sclerotherapy with polidocanol: a case report]. Masui 2005 ; 54(1) : 57-9.

16. Paysant F., Baert A., Morel I., et al. L'aetoxisclerol accusé à tort d'entraîner une mort subite [Case of death occurred after an injection of aetoxisclerol. The responsibility of the product should be discussed]. Acta Clin. Belg. 2006 ; 61(Suppl. 1) : 51-3.

17. Myers K.A., Jolley D. Factors affecting the risk of deep venous occlusion after ultrasound-guided sclerotherapy for varicose veins. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2008 Nov ; 36(5) : 602-5.

18. Wollmann J.C. (2010). Sclerosant foams: Stabilities, physical properties and rheological behavior. Phlebologie 39. 208-217. 10.1055/s-0037-1622317.

19. Gohel M.S., Heatley F., Liu X, Bradbury A., Bulbulia R., Cullum N., Epstein D.M., Nyamekye I., Poskitt K.R., Renton S., Warwick J., Davies A.H. EVRA Trial Investigators. A Randomized Trial of Early Endovenous Ablation in Venous Ulceration. N. Engl. J. Med. 2018 May 31 ; 378(22) : 2105-14. doi: 10.1056/NEJMoa1801214. Epub 2018 Apr 24. PMID: 29688123.

20. de Maeseneer M.G. et al. Clinical Practice Guidelines. Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg. 2022 ; 63 : 184-267.