



## Bulletin d'Information des Régions Grand-Est et Bourgogne/Franche-Comté

### Dans ce Numéro :

- Alertes des Autorités de Santé 2
- Finastéride et effets psychiatriques 4
- Vaccination contre le Papillomavirus humain : une prévention contre le cancer 5
- Traitement des varices par un sclérosant veineux : attention aux risques cardiovasculaires! 7

## Echos de Pharmacovigilance n°42

Octobre 2023

### Chers lecteurs,

C'est la rentrée et avec elle, son lot de nouveautés et de petites contrariétés. Pour vous changer les idées, vous trouverez ici votre dernier numéro des Echos de Pharmacovigilance, le bulletin qui transmet des informations claires et validées sur des sujets d'actualités et toujours sans conflit d'intérêt !

Vous n'avez sans doute pas échappé à cette information de rentrée, que ça soit sur les réseaux sociaux, à la radio ou dans la presse écrite : la campagne vaccinale contre les infections à HPV (Human Papilloma Virus). Cette campagne est initiée dans les collèges à partir de cette rentrée 2023 et concerne l'ensemble des élèves, garçons et filles des classes de cinquième. Les premières injections ont débuté en ce début du mois d'octobre. Entre médias et réseaux sociaux, méfiez-vous des infox ! Pour vous aider à faire du tri, nous vous proposons dans ce bulletin un article objectif spécialement dédié à ce sujet. Si néanmoins, vous n'y trouviez pas toutes les réponses à vos questions, vous pouvez consulter une foire aux questions, simple et didactique, mise à jour et validée par les membres de la Société Française de Pharmacologie et de Thérapeutique à l'adresse suivante : <https://sfpt-fr.org/avis-de-la-sfpt/faq-vaccination-hpv>.

Vous trouverez également dans ce bulletin, d'autres sujets, moins médiatisés, tels qu'un article sur le finastéride et les potentiels troubles psychiatriques qu'il peut provoquer ou encore un cas clinique relatif à un arrêt cardiaque après sclérothérapie, effet méconnu mais à savoir identifier. Enfin, vous trouverez une sélection des dernières alertes de notre autorité de santé.

Sur ce, bonne rentrée et bonne lecture !

CRPV de Besançon

Le Centre de Pharmacovigilance de votre territoire d'intervention (correspondant aux anciennes régions) :

- répond à vos questions sur le médicament (prescription, interaction, effet indésirable, population à risque, grossesse, allaitement...),
- recueille et expertise les suspicions d'effet indésirable médicamenteux.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament ou à un produit mentionné à l'article R. 5121-150, y compris en cas de surdosage, de mésusage, d'abus et d'erreur médicamenteuse ainsi que les effets indésirables liés à une exposition professionnelle doivent être notifiés à votre CRPV.

Décret n°2012-1244 du 8 novembre 2012 relatif au renforcement des dispositions en matière de sécurité des médicaments à usage humain soumis à autorisation de mise sur le marché et à la pharmacovigilance.



## Alertes

### **Kétamine : une utilisation prolongée entraîne des atteintes graves hépatiques et uro-néphrologiques**

Une analyse récente des données des centres de pharmacovigilance (CRPV) et d'addictovigilance (CEIP-A) a montré une augmentation globale du recours à la kétamine, associée à une augmentation du nombre d'atteintes hépatobiliaires (cholestase ou cholangite) et uro-néphrologiques (cystite non infectieuse, cystite interstitielle, insuffisance rénale aiguë, hydronéphrose), le plus souvent graves, après utilisation prolongée ou répétée de ce médicament. De plus, elle met en évidence une utilisation hors AMM, en particulier avec des usages prolongés pour la prise en charge de douleurs chroniques, dont la fibromyalgie, ainsi qu'une augmentation des cas de dépendance / abus / mésusage. Suite à ces signalements, l'ANSM rappelle de

- Respecter les posologies préconisées et limiter l'exposition dans le temps,
- Surveiller la fonction hépatique de manière rapprochée (transaminases, PAL, GGT et bilirubine) en cas de prises répétées et/ou prolongées,
- Surveiller la fonction rénale et la cytologie urinaire en cas de prises répétées et/ou prolongées. La survenue d'hématurie doit faire rechercher une éventuelle atteinte du tractus urinaire.

Enfin la survenue d'atteintes hépatobiliaires et/ou uro-néphrologiques doit faire évoquer un usage répété de kétamine, que ce soit dans un contexte médical ou récréatif (usage festif, chemsex, etc.).

### **Valproate et dérivés : risque potentiel de troubles neurodéveloppementaux chez les enfants dont le père a été traité dans les 3 mois qui précèdent la conception**

Suite aux résultats d'une étude scandinave mettant en évidence une augmentation de signalements / cas de troubles neurodéveloppementaux chez des enfants dont le père avait été traité par valproate, ou un de ses dérivés, dans les 3 mois précédant la conception, l'ANSM a émis les recommandations suivantes pour les hommes et adolescents traités par valproate ou un de ses dérivés :

- Informer les patients de ce risque potentiel :
- \* Pour ceux prévoyant d'avoir un enfant, discuter avec eux de la possibilité d'alternatives thérapeutiques,
- \* Pour ceux ayant conçu un enfant lors d'un traitement (déjà né ou à naître), les inviter à faire part des interrogations pour permettre une prise en charge adaptée,
- \* Pour les parents s'interrogeant sur d'éventuels troubles du développement de leur enfant, possibilité de les orienter vers les plateformes de coordination et d'orientation,

- Signaler aux patients de ne pas arrêter d'eux-mêmes leur traitement, ainsi que les risques encourus en cas d'arrêt de traitement,

- Discuter de la mise en place de mesures contraceptives adaptées,

- Indiquer aux patients de signaler qu'ils sont sous traitement en cas de don de sperme,

- Remettre aux patients le feuillet d'information dédié lors de la prescription et/ou lors de la délivrance du traitement (disponible sur le site de l'ANSM).

### **Antibiotiques de la famille des fluoroquinolones administrés par voie systémique ou inhalée : rappel des restrictions d'utilisation**

De récentes études suggèrent que les fluoroquinolones continuent d'être prescrites en dehors des utilisations recommandées. Ces médicaments pouvant être associés à des effets indésirables très rares, graves, invalidants, durables et potentiellement irréversibles, l'ANSM rappelle qu'ils ne doivent pas être prescrits :

- Chez les patients ayant présenté des effets indésirables graves sous quinolones et/ou fluoroquinolones

- Pour traiter des infections non sévères ou spontanément résolutive telles que des pharyngites, angines ou bronchites aiguës,

- Pour traiter des infections de sévérité légère à modérée (ex : cystite non compliquée, exacerbation de BPCO, rhinosinusite bactérienne aiguë, otite moyenne aiguë), à moins que les autres antibiotiques habituellement recommandés pour ces infections ne soient jugés inappropriés,

- Pour traiter des infections non bactériennes comme la prostatite chronique,

- Pour prévenir la diarrhée du voyageur ou les infections récidivantes des voies urinaires basses.

Ces médicaments ne doivent être prescrits que dans leurs indications validées et après une évaluation minutieuse des bénéfices et des risques pour chaque patient.

### **Arrêt de commercialisation de Soludactone® (canrénoate de potassium / trométamol) : recommandations de l'ANSM**

Le laboratoire Pfizer ne commercialisera plus Soludactone® en raison de contraintes au niveau de la chaîne d'approvisionnement. Afin de permettre aux patients actuellement traités par Soludactone® de poursuivre leur traitement jusqu'à ce qu'une alternative puisse leur être prescrite par leur médecin, en accord avec l'ANSM, le laboratoire Pfizer a mis en place un contingentement quantitatif des livraisons en pharmacies hospitalières, à raison d'un maximum de 10 boîtes par commande pour chacun des dosages.

## Suite des Alertes...



Un stock de dépannage a été mis en place avec une distribution contingentée jusqu'à son épuisement, estimé courant septembre 2023. L'ANSM examine également la possibilité d'importer des spécialités équivalentes depuis d'autres pays. En lien avec la société française de cardiologie, l'ANSM recommande les alternatives thérapeutiques suivantes si la voie per os convient :

-Anti-aldostérones, diurétiques épargneurs potassiques : spironolactone (Aldactone® et génériques), éplérénone (Inspra® et génériques),

-Pseudo-anti-aldostérones, autres diurétiques épargneurs potassiques : amiloride (Modamide®).

Concernant les hypokaliémies, cette situation nécessite un maximum de précautions. Il convient de suivre les recommandations de prise en charge et de traitement de l'hypokaliémie. A noter que le furosémide injectable ne peut remplacer Soludactone® dans une majorité des cas en raison de son effet inverse sur la kaliémie.

### **Clomid® (clomifène) 50 mg, comprimé : risque de troubles visuels graves (cécité)**

Le clomifène (Clomid®) est un inducteur d'ovulation utilisé en traitement des stérilités an- ou dysovulatoires, dans l'assistance médicale à la procréation, ainsi que comme test diagnostique de certaines aménorrhées. Les troubles visuels tels que vision trouble, réduction de l'acuité visuelle, phosphènes et scotomes scintillants (taches ou éclairs) sont des risques connus associés au clomifène. Récemment, de nouveaux effets indésirables visuels ont été rapportés avec ce médicament : névrite optique, neuropathie ischémique optique, occlusion de la veine centrale de la rétine, décollement de la rétine et décollement du vitré. Ces effets indésirables ont entraîné dans certains cas une déficience visuelle réversible ou irréversible, partielle ou totale (cécité), y compris après l'arrêt du clomifène, en particulier lors de l'augmentation de la posologie ou en cas de traitement prolongé. Au début du traitement, la patiente doit être avertie du risque et informée de la nécessité de l'arrêter immédiatement et de prévenir son médecin en cas de survenue de troubles visuels inhabituels. En cas de troubles visuels sous clomifène, un examen ophtalmologique complet est nécessaire. Si le bilan étiologique est négatif, Clomid® doit être définitivement arrêté et contre-indiqué à vie.

### **Gavreto® (pralsetinib) : augmentation du risque de tuberculose et mesures de réduction du risque associées**

Le pralsetinib (Gavreto®) est un inhibiteur de protéine kinase utilisé dans le traitement du carcinome bronchique non à petites cellules avancé présentant une fusion positive de RET. Des cas de tuberculose, principalement extra-pulmonaire, ont été rapportés chez des patients traités par pralsetinib. Avant de débiter le traitement, les patients doivent être examinés pour rechercher la présence d'une tuberculose active ou latente, selon les recommandations locales. Chez les patients présentant une tuberculose active ou latente, un traitement antimycobactérien standard doit être initié avant le début du traitement par Gavreto®.

### **Miansérine : rappel du bon usage et des risques d'effets indésirables graves notamment chez les patients âgés**

Ces dernières années, des signalements d'usage non conforme de miansérine, dans la prise en charge de troubles du sommeil chez des patients sans dépression associée, ont été rapportés aux laboratoires pharmaceutiques, en particulier chez des patients âgés de plus de 65 ans. La miansérine est indiquée chez les patients présentant des épisodes dépressifs majeurs / caractérisés et son utilisation dans les troubles du sommeil n'a pas été évaluée dans le cadre de son AMM. La prise de miansérine expose les patients à des risques d'effets indésirables potentiellement graves, en particulier dans la population âgée de plus de 65 ans dont notamment :

- Des cas exceptionnels d'agranulocytose. C'est pourquoi un contrôle de l'hémogramme est recommandé, notamment lorsque le patient présente une fièvre, une angine ou d'autres signes d'infection,
  - Des effets indésirables à type de somnolence très fréquents et susceptibles d'avoir des conséquences importantes notamment chez les patients âgés,
  - Des hépatites,
  - Des convulsions,
  - Des risques d'apparition de comportements de type suicidaire chez les patients dépressifs ou chez les patients ayant des antécédents de comportement de type suicide.
- Il est donc important de respecter l'indication de l'AMM, la posologie, les mises en garde et les contre-indications (dont l'atteinte hépatique sévère), en particulier chez les patients âgés.



# Finastéride et effets psychiatriques

Le finastéride est un inhibiteur de la 5 $\alpha$ -réductase, enzyme qui assure la conversion de la testostérone en dihydrotestostérone, plus active. C'est un médicament indiqué uniquement chez l'homme, à la dose de 5 mg et de 1 mg, respectivement dans le traitement de l'hypertrophie bénigne de la prostate (HBP) et de l'alopécie androgénétique.

Des effets indésirables neuropsychiatriques de type, changements d'humeur, de dépression et d'idées suicidaires ont été rapportés chez des patients traités par finastéride<sup>1</sup>.

Certains auteurs rapportent que les inhibiteurs de la 5 $\alpha$ -réductase auraient des effets neuropsychiques via les neurostéroïdes. En effet, ces médicaments bloqueraient la transformation de la progestérone et de la déoxycorticostérone en neurostéroïdes. Même si les effets des neurostéroïdes restent méconnus, ils pourraient agir sur l'humeur, l'anxiété, et la sexualité. Le finastéride pourrait traverser la barrière hémato-méningée, ce qui pourrait ainsi expliquer ces effets neuropsychiques. Il a aussi été montré que des patients traités par finastéride avaient des taux plus bas de neurostéroïdes dans leur liquide céphalorachidien, avec un impact potentiel sur la fonction sexuelle et l'humeur<sup>2</sup>.

L'Agence Européenne du Médicament a demandé une modification du Résumé des Caractéristiques du Produit et de la notice des spécialités à base de finastéride, avec l'ajout de ces effets indésirables (EI) psychiatriques, afin d'en avertir les professionnels de santé et les patients<sup>3</sup>.

Une étude de cohorte rétrospective observationnelle menée chez des hommes de plus de 65 ans atteints d'HBP (n=93 197), rapporte un risque d'automutilation et de dépression chez les patients traités par un inhibiteur de la 5 $\alpha$  réductase (finastéride, dutastéride) élevé et presque multiplié par deux (rapport des risques (HR) : 1,88 [IC<sub>95%</sub> : 1,34 – 2,64] et 1,94 [IC<sub>95%</sub> : 1,73 – 2,16]) durant les 18 premiers mois de traitement. Après ces 18 mois, seul le sur-risque de dépression restait significatif (HR : 1,22 [IC<sub>95%</sub> : 1,08 – 1,37])<sup>4</sup>. L'étude ne retrouve pas d'augmentation de risque de suicide chez les patients exposés (HR : 0,88 [IC<sub>95%</sub> : 0,53 – 1,45]).

Une étude de type cas-non cas réalisée à partir des données des notifications spontanées à l'échelle mondiale (VigiBase) a montré un signal de disproportionnalité d'idées suicidaires (ROR : 4,39 [IC<sub>95%</sub> : 3,90-4,95]), de dépression et d'anxiété (ROR : 4.33; [IC<sub>95%</sub> : 4.17-4.49]) avec le finastéride. D'après les analyses de sensibilité, ces signaux s'observent chez les sujets jeunes ( $\leq$  45 ans) (ROR : 3,47 [IC<sub>95%</sub> : 2,90-4,15]) et ceux atteints d'alopécie (ROR : 2,06 [IC<sub>95%</sub> : 1,81-2,34]). Ce signal n'a pas été observé lors d'une utilisation à dose plus élevée pour le traitement de l'HBP chez des hommes plus âgés. Les auteurs mentionnent que ceci pourrait, entre autres, s'expliquer par l'indication (risque de dépression lié à l'alopécie) et par les troubles sexuels pouvant favoriser une dépression chez les sujets jeunes<sup>5</sup>.

Depuis 2019, afin de favoriser le bon usage et de sécuriser l'utilisation du finastéride 1 mg, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) communique auprès des patients et des professionnels de santé. En juillet 2022, l'ANSM renforce l'information, à destination du grand public et des professionnels de santé, sur les effets indésirables psychiatriques et sexuels du finastéride 1 mg. Pour cela, un dossier thématique d'information ainsi qu'une vidéo « pas-à-pas » du Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance sont mis à disposition, afin de faciliter la notification des EI associés à ce médicament. En novembre 2022, l'ANSM a demandé aux industriels concernés qu'un message d'alerte accompagné d'un QR code soit désormais apposé sur les boîtes des médicaments contenant du finastéride et commercialisés en France :



Le QR code renvoie vers le dossier thématique « Finastéride 1 mg et chute de cheveux » disponible sur le site de l'ANSM via le lien suivant [Dossier thématique - Finastéride 1 mg et chute de cheveux - ANSM \(sante.fr\)](#).

Les principales recommandations pour les professionnels de santé sont de :

- Interroger le patient sur ses éventuels antécédents de troubles psychologiques,
- Inviter le patient à consulter rapidement un médecin s'il présente des effets indésirables,
- Programmer une visite de suivi dans les 3 mois après l'instauration du traitement pour évaluer la balance bénéfique/risque du médicament pour le patient.

Ces troubles peuvent nécessiter l'arrêt du traitement et la mise en place d'une prise en charge pluridisciplinaire.

CRPV de Strasbourg

1. ANSM. *Finastéride : surveiller le risque de dépression et d'idées suicidaires*. Point d'Information. 26/10/2017.
2. C. Welliver et al. *Sexual side effects of medical and surgical benign prostatic hyperplasia treatments*. *Urol Clin North Am*. 2016 ; 43 : 393-404
3. [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Minutes/2017/05/WC500226848.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Minutes/2017/05/WC500226848.pdf) (terme recherché: finasteride) :
4. B. Welke et al. *Association of suicidality and depression with 5 $\alpha$ -reductase inhibitors*. *JAMA Intern Med*. 2017 ; 177 : 683-91
5. D-D. Nguyen, et al. *Investigation of Suicidality and Psychological adverse events in patients treated with finasteride*. *JAMA Dermatology*. 2021 ; 157 : 35-42

## Vaccination contre le Papillomavirus humain : une prévention contre le cancer

A partir de la rentrée scolaire 2023, une campagne de vaccination contre les Papillomavirus humains (HPV) est lancée dans les collèges et concerne l'ensemble des élèves de 11 à 14 ans.

Les HPV sont des virus qui infectent la peau ou les muqueuses de la région anogénitale et de la sphère ORL. Il existe plus de 200 types de virus. Les infections à HPV sont des infections sexuellement transmissibles parmi les plus fréquentes, contractées le plus souvent au tout début de la vie sexuelle. Certains types de HPV, comme les types 6 et 11, sont responsables de lésions anogénitales bénignes mais très contagieuses (verruques anogénitales ou condylomes). D'autres, tels les types 16 et 18, sont à l'origine de lésions précancéreuses et de cancers<sup>1</sup>. Ainsi, en France et chaque année, les HPV sont responsables de 6 400 nouveaux cas de cancers et un quart des cancers induits concerne des hommes. Les localisations les plus fréquentes sont le col de l'utérus (45%), la sphère ORL (27%) et l'anus (23%). Les HPV peuvent aussi induire des cancers du pénis, de la vulve et du vagin<sup>2</sup>. La vaccination contre les HPV pratiquée avant le début de la vie sexuelle permet de réduire de manière drastique le risque de ces cancers. En France, le vaccin contre le HPV est recommandé dans le calendrier des vaccinations depuis 2006 pour les filles et 2021 pour les garçons. Mais c'est devant une couverture vaccinale faible (41,5% chez les filles et 8,5% chez les garçons), que l'Etat a décidé de lancer cette campagne de vaccination dans les collèges<sup>3</sup>.

Deux vaccins, permettant de déclencher la production d'anticorps spécifiques contre certains types de HPV, sont actuellement disponibles<sup>4</sup> :

- Gardasil 9® qui protège contre les HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58
- Cervarix® qui protège contre les HPV 16 et 18

Gardasil 9® cible les types de HPV les plus fréquemment impliqués dans les lésions précancéreuses et les cancers (types 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58) mais également les types induisant les verrues anogénitales (types 6 et 11). Il s'agit du vaccin à utiliser chez les filles et garçons âgés de 11 à 14 ans. Le schéma comprend 2 doses à six mois d'intervalle. Une surveillance post-injection, classique, de 15 minutes est recommandée<sup>5</sup>.

Depuis 2006-2007, 107 pays ont introduit des campagnes de vaccination contre les HPV en milieu scolaire. Certains pays, comme l'Australie, la Suède ou le Royaume-Uni ont des taux de couverture vaccinale supérieurs à 80%<sup>5</sup>. Grâce à cela, on dispose aujourd'hui de données robustes sur l'impact positif de la vaccination contre les HPV. En 2019, une méta-analyse compilant 40 études a été publiée (un total de 60 millions de personnes incluses et suivies jusqu'à 8 ans post-vaccination). Elle confirme l'efficacité de la vaccination pour diminuer les infections à HPV à haut risque cancérigène, les lésions précancéreuses chez les jeunes filles et les femmes, ainsi que les condylomes dans les deux sexes<sup>6</sup>. La première observation d'une association entre vaccination et réduction du risque de cancer du col de l'utérus a été publiée à partir du registre de cancers suédois en 2020. Cette étude a permis de suivre plus de 1,6 million de jeunes filles et femmes âgées de 10 à 30 ans entre 2006 et 2017 et montre que la vaccination contre les HPV permet de réduire de manière significative le risque de cancer invasif du col de l'utérus (538 cancers du col utérin chez les non-vaccinées et 19 chez les vaccinées). Cette réduction est plus marquée chez celles vaccinées avant l'âge de 17 ans et est estimée à 88%<sup>7</sup>.

Il est important que les filles qui participent à la campagne de vaccination puissent bénéficier d'un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus (tous les 3 ans entre 25 et 65 ans). Ces deux moyens de prévention sont complémentaires.

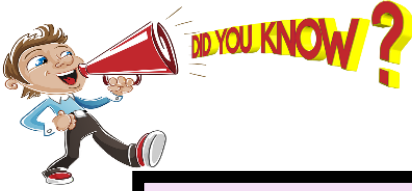
Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec les vaccins contre les HPV sont des réactions au site d'injection (rougeurs, douleurs et/ou inflammation), des céphalées, des sensations de vertige, des troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhées, douleurs abdominales), de la fièvre et de la fatigue. Ces effets indésirables sont en général d'intensité légère ou modérée, surviennent rapidement après la vaccination et durent peu de temps<sup>4</sup>.

En 2015, une étude pharmaco-épidémiologique française a identifié un risque de syndrome de Guillain-Barré avec les vaccins contre les HPV<sup>8</sup>. Cependant une synthèse publiée en 2022 et compilant les données de 25 études s'intéressant à cette problématique (dont l'étude française, 10 millions de sujets inclus) ne confirme pas ce risque<sup>9</sup>.

Avec plus de 15 ans de recul et plus de 300 millions de doses administrées dans le monde, les risques liés à la vaccination sont bien connus et la balance bénéfiques/risques est très largement en faveur des bénéfiques. L'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et le Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance suivent ces vaccins depuis leur mise sur le marché et ce suivi va bien entendu être poursuivi dans le contexte de cette campagne de vaccination

CRPV de Reims

1. Oyouni AAA. Human papillomavirus in cancer: Infection, disease transmission, and progress in vaccines. *J Infect Public Health*. 2023;16(4):626-31.
2. Vaccination contre les cancers HPV - Réduire les risques de cancer [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.e-cancer.fr/Comprendre-prevenir-depister/Reduire-les-risques-de-cancer/Vaccination-contre-les-cancers-HPV>
3. Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV) : la France est très en retard – Académie nationale de médecine | Une institution dans son temps [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medicine.fr/vaccination-contre-le-papillomavirus-humain-hpv-la-france-est-tres-en-retard/>
4. ANSM [Internet]. [cité 19 sept 2023]. Dossier thématique - Vaccins HPV disponibles en France. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/vaccins-contre-les-infections-a-papillomavirus-humains-hpv/vaccins-hpv-disponibles-en-france>
5. Bruni L, Saura-Lázaro A, Montoliu A, Brotons M, Alemany L, Diallo MS, et al. HPV vaccination introduction worldwide and WHO and UNICEF estimates of national HPV immunization coverage 2010–2019. *Prev Med*. 2021;144:106399.
6. Drolet M, Bénard É, Pérez N, Brisson M, Ali H, Boily MC, et al. Population-level impact and herd effects following the introduction of human papillomavirus vaccination programmes: updated systematic review and meta-analysis. *The Lancet*. 2019;394(10197):497-509.
7. Lei J, Ploner A, Elfström KM, Wang J, Roth A, Fang F, et al. HPV Vaccination and the Risk of Invasive Cervical Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(14):1340-8.
8. Miranda S, Chaignot C, Collin C, Dray-Spira R, Weill A, Zureik M. Human papillomavirus vaccination and risk of autoimmune diseases: A large cohort study of over 2 million young girls in France. *Vaccine*. 2017;35(36):4761-8.
9. Boender TS, Bartmeyer B, Coole L, Wichmann O, Harder T. Risk of Guillain-Barré syndrome after vaccination against human papillomavirus: a systematic review and meta-analysis, 1 January 2000 to 4 April 2020. *Eurosurveillance*. 2022;27(4):2001619.



## Traitement des varices par un sclérosant veineux : attention aux risques cardiovasculaires

Un patient de 37 ans, aux antécédents d'épilepsie et de varices des membres inférieurs, a bénéficié d'une nouvelle sclérose de varice du membre inférieur droit avec injection d'Aetoxisclerol® (lauromacrogol) 0,25% IV. Dans les 5 minutes qui ont suivi, alors que le patient était toujours sur la table d'examen, il a présenté une sensation de vertige, une respiration agonique et des mouvements cloniques suivis d'un arrêt circulatoire. Il a bénéficié immédiatement d'un massage cardiaque et d'une administration d'adrénaline et d'atropine. Il a été hospitalisé et a présenté rapidement à nouveau une chute de la tension artérielle nécessitant l'administration d'adrénaline. Le patient n'a pas présenté d'éruption cutanée. Un choc anaphylactique a été initialement suspecté. L'histamine, la tryptase et les IgE n'ont pas été dosées. Les tests cutanés allergologiques sont revenus négatifs, y compris le prick test pur à l'Aetoxisclerol®. Le bilan cardiovasculaire s'est avéré également normal en particulier échographie, Holter et coroscanner. Finalement, c'est le diagnostic de malaise vagal avec arrêt cardio-circulatoire qui a été retenu.

Les produits sclérosants ont l'indication dans la sclérose de varices de petits et moyens calibres.

Ces traitements sont étroitement surveillés en raison des risques d'événements thromboemboliques veineux et de troubles du rythme cardiaque qui leurs sont associés et pouvant, dans certains cas très rares, conduire au décès. Ceci a notamment conduit à contre-indiquer l'utilisation de certains de ces médicaments (Aetoxisclerol®, Fibrovein®), chez les personnes ayant des antécédents d'épisodes (ou maladies) thromboemboliques et à renforcer l'information sur ces risques.

Une enquête de pharmacovigilance est actuellement en cours, le dernier rapport témoignait d'un important usage hors AMM et du manque d'information en terme d'effet indésirable des formes mousse par rapport aux formes liquide. En parallèle, un groupe de travail multidisciplinaire a été mis en place par l'ANSM pour déterminer les mesures à déployer pour limiter au mieux ces risques.

Les premières mesures suivantes ont été proposées:

- Information préalable des patients sur ces risques
- Respect strict des volumes à ne pas dépasser
- Respect des contre-indications : hypersensibilité à la substance active ou à un excipient, foramen ovale perméable, antécédents thromboemboliques, risque élevé de thrombose (thrombose familiale, facteurs de risques multiples...), artériopathie oblitérante, varices induites par une tumeur pelvienne ou abdominale non retirée, veines superficielles de très gros calibre avec des communications importantes avec le réseau veineux profond, affection systémique non contrôlée, infection aigüe, antécédent de chirurgie de moins de 3 mois, immobilisation ou alitement prolongés.

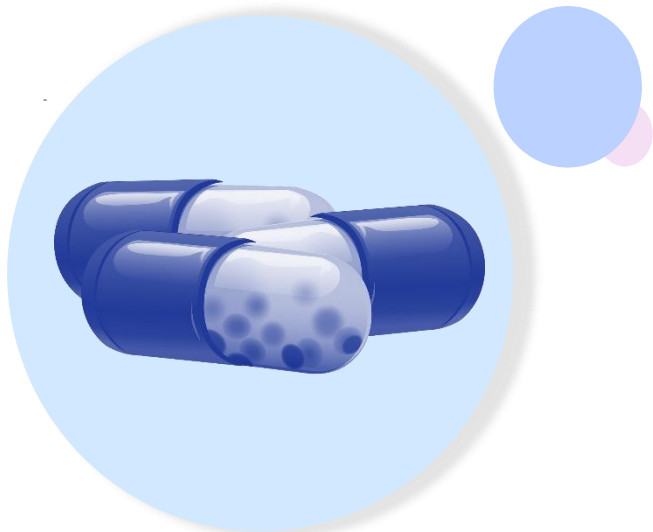
De plus, il existe une précaution d'emploi et une évaluation du rapport bénéfice/risque à envisager en cas de grossesse ou d'allaitement, et en cas d'antécédent de troubles neurologiques (y compris la migraine), consécutifs à une sclérothérapie.

Plus récemment, une harmonisation des RCP et des notices des spécialités d'AETOXISCLEROL® a été réalisée pour pallier au manque de clarté des versions précédentes et notamment rappeler les différents volumes maximum à injecter (des formes mousse et liquide), l'interdiction d'utilisation des concentrations 0,25% et 0,5% forme mousse et les recommandations sur la préparation du produit.

Enfin, il est recommandé aux médecins de surveiller le patient pendant l'administration et dans les minutes qui suivent, de disposer d'un défibrillateur et d'être formé aux gestes de premier secours.

CRPV de Dijon





*Vous pouvez nous faire parvenir vos signalements de pharmacovigilance en lien avec des effets indésirables, une erreur médicamenteuse ou une interaction médicamenteuse. Nous pouvons également réaliser des enquêtes médicamenteuses :*

#### **Besançon**

Tél. : 03-81-66-84-74

Fax : 03-81-66-55-58

pharmacovigilance@chu-besancon.fr  
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

#### **Dijon**

Tél. : 03-80-29-37-42

Fax : 03-80-29-37-23

pharmacovigilance@chu-dijon.fr  
<http://www.pharmacovigilance-bfc.fr>

#### **Nancy**

Tél. : 03-83-65-60-85

Fax : 03-83-65-61-33

crpv@chru-nancy.fr  
<https://www.rfcrpv.fr>

#### **Reims**

Tél. : 03-26-78-77-80

Fax : 03-26-83-23-79

pharmacovigilance@chu-reims.fr  
<https://www.pharmacovigilance-reims.fr/>

#### **Strasbourg**

Tél. : 03-88-11-64-80

Fax : 03-88-11-67-26

pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr

#### **Comité de Rédaction :**

Dr GAIFFE Anaïs, Dr COMBRET Sandrine, Dr AZZOUZ Brahim, Dr LAMBERT Aude, Dr FRESSE Audrey

#### **Comité de Relecture :**

Dr GAIFFE Anaïs, Dr VALNET-RABIER M-Blanche, DESCALIS Mélanie, Dr AZZOUZ Brahim, Dr COMBRET Sandrine, Dr DAUTRICHE Anne, Dr GRANDVUILLEMIN Aurélie, Dr TEBACHER-ALT Martine, Dr LAMBERT Aude, Dr FRESSE Audrey, Dr GILLET Pierre, Dr YELEHE Mélissa, Dr SWIEGOT Dominique, Dr BEURRIER Mathilde, Dr HERLEM Emmanuelle, Dr MOREL Aurore, Jed HADJOUJ (interne)

#### **Mise en Page :**

Mélanie DESCALIS

Le comité de rédaction de ce bulletin appartient au Réseau Français des Centres Régionaux de Pharmacovigilance



Suivez-nous sur  : @reseau\_crpv