

Médicaments veinotropes ou veinotoniques: un traitement d'appoint décevant, au profil de sécurité douteux

Les maladies veineuses chroniques des membres inférieurs touchent globalement plus de la moitié de la population des pays industrialisés. Elles sont multifactorielles et principalement liées au vieillissement, à des facteurs environnementaux (température ambiante) et socio-économiques (sédentarité, profession, grossesse, obésité), à une prédisposition familiale et à une propension intrinsèque. Le spectre des manifestations cliniques est large et les plus fréquemment rencontrées peuvent aussi bien être des sensations de jambes lourdes ou des crampes pour les cas les plus bénins, que des varices ou des lésions cutanées trophiques sévères comme les ulcères des membres inférieurs. Les symptômes veineux touchent davantage la femme que l'homme dans des proportions variables selon les pays, mais cette différence s'amenuise avec l'âge. A titre indicatif, la prévalence des varices dans la population générale des pays industrialisés varie entre 30 et 60% selon les études épidémiologiques; les troncs saphènes sont les plus fréquemment touchés. L'âge demeure le premier facteur de risque: la prévalence des varices est de 15% à 35 ans et de 65% à 75 ans. Les lésions cutanées d'origine veineuse surviennent principalement chez le sujet âgé et comprennent essentiellement la der-

mite atrophique ocre ou atrophie blanche, l'hypodermite scléreuse et la dermite pigmentée eczématiforme. La prévalence des ulcères avoisine 1%, dont la majorité sont d'origine veineuse et se retrouvent globalement chez 5% des sujets de plus de 60 ans (1).

Facteurs de risques et mécanismes physiopathologiques

La faiblesse de la paroi veineuse avec un excès de compliance est un facteur physiopathologique déterminant dans l'apparition des veines variqueuses. La surcharge pondérale et les œstrogènes favorisent le relâchement de la musculature lisse et jouent un rôle prépondérant, lors de la grossesse notamment. D'autre part, une fibrose vasculaire liée au vieillissement peut être mise en rapport avec une dysrégulation de la perfusion des vasa vasorum, favorisant ainsi localement l'hypoxie pariétale et l'apparition de douleurs sous formes de crampes associées à une formation excessive de radicaux libres. Ce mécanisme contribue, avec la stase, à provoquer une dilatation veineuse avec une perte de contention valvulaire, réaction inflammatoire, une migration locale de leucocytes (séquestration), augmentation de l'élastase sérique

et un déficit de production de monoxyde d'azote (NO) par la cellule endothéliale, générant ainsi un cercle vicieux (1, 3, 4).

Disparités géo-économiques

La France se distingue en tant que premier marché mondial pour les veinotoniques, totalisant 70% de toutes les ventes internationales. On y recense 18 millions de prescriptions par an (sans compter l'automédication), la plupart au long cours, plus de 100 spécialités étant disponibles. On retrouve dans les publications françaises l'essentiel de la littérature traitant des médicaments veinotropes (2). Le coût total du traitement de l'insuffisance veineuse chronique en France a été estimé à 4.5 milliards de Francs suisses pour l'année 1990, soit 400.- par patient et par an en moyenne, cela malgré le libellé restrictif de leur autorisation de mise sur le marché qui ne retient que le traitement des signes fonctionnels, faisant de ce type de médicaments un traitement d'appoint ou de confort uniquement (2). En Suisse, un traitement veinotonique coûte, selon la spécialité et la posologie, de Fr. 50.- à 100.- par mois. En revanche, les veinotoniques sont quasiment inexistantes dans les pays anglosaxons et ne sont commercialisés

ni en Suède, ni en Norvège par exemple.

Approche thérapeutique de l'insuffisance veineuse symptomatique

Le traitement de l'insuffisance veineuse se concentre essentiellement sur 3 modalités : la compression élastique par des bas de contention, les interventions radicales directes sur les veines incontinentes (injections ou interventions sclérosantes, stripping) et la thérapie médicamenteuse par des substances dites veinotropes ou veinotoniques. La contention élastique est reconnue comme le traitement de choix en cas de symptômes d'insuffisance veineuse chronique. Les mesures médicamenteuses avec des substances vénotoniques ont des indications limitées aux symptômes, comme jambes lourdes, douleurs et impatiences et n'influencent pas l'évolution de l'insuffisance veineuse au long cours (1, 3, 5). En Suisse, le Daflon® (diosmine / hespéridine, fraction flavonoïque), le Venoruton® (O-b-hydroxyethyl-rutoside ou oxerutines) et le Doxium® (dobésilate de calcium) sont les principales spécialités commercialisées depuis de nombreuses années déjà en tant qu'agents veinotoniques ou veinotropiques ; au total, 22 spécialités sont enregistrées en 2002, y compris des substances phytothérapeutiques.

Approches médicamenteuses

On distingue plusieurs classes thérapeutiques, parmi lesquelles des flavonoïdes extraits du péricarpe des agrumes, comme p. ex. la diosmine et l'hespéridine (Daflon®), les coumariniques extraits du mélilot dénués d'action anticoagulante, les extraits de Ginkgo biloba et les

saponosides ou rutosides (Venoruton®). Toutes ces substances possèdent un tropisme veineux documenté histologiquement par marquage des molécules (3).

Les « vertus » pharmacodynamiques avancées par le fabricant se traduisent par une augmentation du tonus veineux, via une activité alpha-1 adrénergique démontrée pour les flavonoïdes et les saponosides (3, 6), une réduction de la perméabilité capillaire (particulièrement pour les rutosides et rutines), une réduction de la fragilité capillaire et une augmentation de la pression transcutanée (surtout pour les rutosides hémisynthétiques), une réduction de l'agrégation érythrocytaire (principalement la troxérutine) (7), une action profibrinolytique (8) et une inhibition des dystrophies de la paroi vasculaire, de la média et des vasa vasorum par hypoxie ou par inhibition enzymatique (hydrolases, collagénases, phospholipase A2).

L'évaluation clinique demeure néanmoins ardue, car ces actions documentées sur certains modèles sont d'une traduction clinique modeste et limitée ; d'autre part, il est difficile d'établir des critères d'évaluation uniformes et reproductibles, compte tenu des fluctuations importantes de nombreux facteurs influençant directement l'œdème des membres inférieurs, la stase ou le tonus veineux : citons à ce titre la température centrale et périphérique, la température ambiante, l'exercice physique, la station debout, le stress, la grossesse, le cycle menstruel. Ces considérations expliquent, en partie du moins, le manque d'essais cliniques randomisés contrôlés en double insu démontrant des effets non seulement statistiquement, mais cliniquement significatifs. Il est encore plus rare que des critères cliniquement pertinents per-

mettent d'apprécier l'utilité prophylactique des médicaments veinotoniques au long cours, par exemple en évitant une intervention chirurgicale ou l'apparition d'ulcères des membres inférieurs : les données actuellement disponibles demeurent étonnamment restreintes, vu l'importance et la prévalence du sujet. De surcroît, un biais de publication en faveur des études positives est à craindre et il n'est pas impossible que des études cliniquement non significatives ou parlant en défaveur des médicaments veinotropes soient « oubliées » dans quelque tiroir...

Essais contrôlés

Quelques études randomisées en double insu ont objectivé, par des mesures indirectes pour la plupart, une discrète diminution des œdèmes des membres inférieurs, cependant statistiquement significative (différences infracentimétriques du périmètre mesuré ou diminution du volume des membres inférieurs de l'ordre d'environ 30 ml) (Tableau 1). Une étude randomisée contrôlée en double insu, incluant 138 patients ayant souffert d'ulcères veineux guéris et ayant bénéficié conjointement de bas de contention n'a montré aucun effet préventif de l'oxerutin (Venoruton®) sur la récurrence de nouveaux ulcères : l'incidence était même plus élevée chez les patients prenant la substance active par rapport au placebo (9). Un autre essai randomisé contrôlé évaluant l'effet des flavonoïdes micronisés (Daflon®) n'a objectivé aucune amélioration des symptômes de l'insuffisance veineuse chronique, exceptées les crampes nocturnes, ni des paramètres ultrasonographiques ou plethysmographiques (5).

De même, l'efficacité « préventive » des oxerutines (hydroxyethylrutosides, Venoruton®), afin d'amé-

liorer la tolérance à la chimiothérapie par docetaxel (Taxotère®) en réduisant la rétention hydrique est décevante. Les résultats d'une étude randomisée contrôlée en double insu incluant 85 patients ont permis d'affirmer que l'hydroxyethylrutoside ne prévient ni ne retarde l'apparition de la rétention hydrique massive (14).

Si ces données sont parfois statistiquement significatives, elles n'ont en revanche qu'une pertinence clinique discutable, compte tenu de l'emploi de mesures indirectes et par le fait que certaines

tion ni sur l'évolution des complications de l'insuffisance veineuse chronique: ils ne sont donc indiqués ni pour la prophylaxie, ni pour le traitement des varices isolées sans gêne fonctionnelle (1, 5). Les données disponibles ne permettent pas de retenir leur utilité dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique par comparaison aux mesures de première intention que représentent les règles hygiéno-diététiques et la contention.

Une étude de l'assurance maladie française s'est penchée sur le

boursements et 20,3% des unités prescrites.

Un « confort » maigrelet et risqué !

Certains effets indésirables des médicaments veinotoniques peuvent s'avérer sévères et entraîner des conséquences majeures: signalons des cas d'hépatites cytolytiques (saponosides/coumarine) avec ré-exposition positive (15), des réactions anaphylactoïdes et immuno-allergiques avec hémolyse, thrombopé-

Tableau 1: Etudes contrôlées.

Etude et spécialité	Randomisé & contrôlé (N)	Double insu	Effets & paramètres mesurés	Pertinence clinique
Widmer, 1990 - Doxium® (10)	Oui (225)	Oui	Symptômes (EVA), Δ circonf. (%) OMI	Non (mesures dérivées)
Unkauf, 1996 - Venoruton® + BC (11)	Oui (133)	Oui	Symptômes (EVA), Δ volume MI	Non
Laurent, 1988 - Daflon® (12)	Oui (200)	Oui	Symptômes, Δ circonf. OMI	Non
Gilly, 1994 - Daflon® + BC (13)	Oui (160)	Oui	Symptômes, Δ circonf. OMI	Non

+BC: effectuée simultanément avec bas de contention; EVA: échelle visuelle analogique; OMI: oedèmes des membres inférieurs

ont été effectuées conjointement avec l'utilisation de bas de contention, rendant la standardisation quelque peu hasardeuse (élasticité propre et usures des bas, manière et hauteur des bas, durée du port, etc.). Les médicaments veinotoniques entrent ainsi dans le cadre d'un traitement purement symptomatique de l'insuffisance veineuse chronique susceptible d'améliorer le confort et l'esthétique des patients. S'ils ont montré une efficacité sur certains signes fonctionnels, ainsi que sur le périmètre de l'œdème supra-malléolaire, ils n'ont en revanche pas fait la preuve de leur efficacité dans la préven-

tion des spécialités dont le service médical rendu (SMR) a été jugé «insuffisant» en 2001 par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, qui avait par ailleurs jugé insuffisante l'utilité médicale des médicaments veinotoniques remboursés par les assurances. Leur consommation se porte toujours bien: «23 produits sur les 100 médicaments les plus consommés répondent à ce critère et concernent essentiellement des veinotoniques» (Le monde 12 juillet 2002). Sur l'ensemble des spécialités remboursables, la part des médicaments à SMR insuffisant représente 7,3% des rem-

boursements et 20,3% des unités prescrites.

nie et insuffisance rénale aiguës (catéchines, flavonoïdes), des formations d'auto-anticorps de type IgE et IgG pour les flavonoïdes (Daflon®) (16), ainsi que des cas d'agranulocytose pour le dobésilate de calcium (Doxium®) (17).

En Suisse, SwissMedic a eu connaissance de plusieurs cas de réactions idiosyncrasiques de type anaphylactoïde ou immuno-allergique sévère avec fièvre, prurit, rash cutané (urticair), polyarthralgies, dyspnée, dysphagie (angioœdème), diarrhées, vomissements ou hypotension pouvant aboutir à un état de choc pour le Daflon®, le Venoruton® et le Doxium®.

Les traitements non médicamenteux, moins onéreux, directement et rapidement actifs sur les parties structurales du lit veineux des membres inférieurs, sont cliniquement plus utiles et exempts d'effets secondaires majeurs. Il convient de les privilégier en première intention malgré leur aspect parfois peu esthétique et leur inconfort lors de grandes chaleurs.

Que retenir?



Les médicaments veinotoniques ne constituent pas un traitement de premier choix pour les insuffisances veineuses chroniques des membres inférieurs. Ils repré-

sentent tout au plus un traitement symptomatique d'appoint qui n'améliore pas le pronostic ni n'évite les complications telles que les ulcères cutanés. En intégrant les bénéfices, les risques et les coûts d'un traitement chronique, les médicaments veinotoniques sans intérêt et les approches non médicamenteuses doivent être privilégiées.

Références

1. Carpentier. Rev Prat 2000; 50: 1176.
2. Bouvenot. Bull Acad Natl Méd, 1999, 183, 865.
3. Priollet. Rev Prat 2000; 50: 1195.
4. Smith. J Vasc Res 1999; 36: 24.
5. Danielsson. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2002; 23: 73.
6. Ramelet. Angiology 2001; 52, 49.
7. Zuccarelli. J Cardiovasc Surg 1995; 36: 387.
8. Boisseau. J Cardiovasc Surg 1995; 36: 369.
9. Wright. Br J Surg 1991; 78: 1269.
10. Widmer. Int Angiol; 9: 105.
11. Unkauf. Arzneimittelforschung 1996; 46: 476.
12. Laurent. Int Angiol 1988; 7, Suppl 2.
13. Gilly. Phlebology 1994; 9; 67.
14. Pronk. Cancer chemother Pharmacol 1999; 43: 173.
15. Sgro. J Hepatol 1995; 22: 251.
16. Walti. Med Wochenschr. 1986; 116: 98.
17. Ibanez. Eur J Clin Pharmacol. 2000; 56: 763.

La rédaction de Pharma-Flash remercie le Dr F. Girardin de sa collaboration à ce numéro.

Toute correspondance éditoriale doit être adressée au Dr J. Desmeules.

Rédacteur responsable: Dr. J. DESMEULES – E-mail: jules.desmeules@hcuge.ch

Comité de rédaction: Prof. J. BIOLLAZ, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. P. BONNABRY, Pharmacie des HUG, Genève. Dr. T. BUCLIN, Division de Pharmacologie clinique, CHUV, Lausanne. Dr. J. CORNUZ, Division d'Evaluation et de Coordination des Soins, CHUV, Lausanne. Prof. P. DAYER, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. J. DESMEULES, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Prof. J. DIEZI, Institut de Pharmacologie et Toxicologie, Lausanne. Prof. J.P. GUIGNARD, Service de Pédiatrie, CHUV, Lausanne. Dr. C. LUTHY, Clinique de Médecine interne de Réhabilitation, Genève. Dr. M. NENDAZ, Clinique de Médecine I, HUG, Genève. Dr. P. SCHULZ, Unité de Psychopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève. Dr. N. VOGT, Unité de Gérontopharmacologie clinique, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, HUG, Genève.

Secrétariat de rédaction: Mme F. Morel, Division de Pharmacologie et Toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal, CH-1211 Genève 14. Tél. (022) 382 99 32 – Fax (022) 382 99 40 – Email: florence.morel@hcuge.ch.

Administration et abonnements: Editions Médecine et Hygiène, Case postale 456, CH-1211 Genève 4.– Tél. (022) 702 93 22 – Fax (022) 702 93 55 – Email: abonnements@medhyg.ch

CCP 12-8677-8. Tarif d'abonnement annuel: Suisse FS 35.-, étranger FS 70.- (étudiants et assistants: FS 25.-).

Paraît six fois par an.

Copyright, Fondation Pharma-Flash 2002 -Genève