

VEINOTONIQUES

Date de l'évaluation : JUIN 2023

Les médicaments dits veinotropes ou veinotoniques incluent le Daflon® (fraction flavonoïque de diosmine 450 / hespéridine 50 mg), le Venoruton® (O-hydroxyaethyl-rutosidea ou oxerutins) ou le Doxium® (dobésilate de calcium) avec indication de traitement de l'insuffisance veineuse chronique.

Dans l'ensemble des médicaments veinotoniques, on distingue plusieurs classes thérapeutiques, parmi lesquelles les flavonoïdes (extraits du péricarpe des agrumes, comme p. ex. l'ac. flavodique de diosmine (comp. Daflon®) et d'hespéridine (comp. (Daflon®)), les coumariniques extraits du mélilot, les extraits de Ginkgo biloba et les saponosides (rutosides (Venoruton®), méthylchalone). Toutes ces substances possèdent un tropisme veineux documenté histologiquement par marquage des molécules (Priollet et al 2000). Les effets pharmacodynamiques évoqués se retrouvent à plusieurs niveaux, notamment une augmentation du tonus veineux (activité alpha-1 adrénergique veineuse pour les flavonoïdes et les saponosides (Priollet et al 2000) ; une réduction de la perméabilité capillaire (particulièrement pour les rutosides et rutines) ; une réduction de la fragilité capillaire ; une augmentation de la pression transcutanée (rutosides hémi-synthétiques) ; une réduction de l'agrégation érythrocytaire (troxérutine (Zuccarelli et al 1995)) ; une action profibrinolytique (Boisseau et al 1995) ; une inhibition des dystrophies de la paroi vasculaire.

Une première évaluation de l'utilité des traitements veinotoniques avait été effectuée au début des années 2000 et concluait de la sorte :

« Que ce soit par des mesures dérivées (échelles visuelles analogiques, différences exprimées en pourcentage) ou par une diminution statistiquement significative du volume ou de la circonférence des membres inférieurs, la plupart des données ne permettent pas de définir l'utilité des médicaments veinotoniques dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique par rapport aux mesures de première intention que représentent les règles hygiéno-diététiques et la contention. [...] Compte tenu de l'efficacité modeste des veinotropes lors de troubles veineux sévères et leurs effets indésirables potentiellement majeurs, du manque d'essai randomisé contrôlé en double insu à large échelle et considérant les moyens non médicamenteux plus sûrs, plus efficaces et moins onéreux pour un traitement chronique au long cours, les agents veinotropes représentent une alternative thérapeutique de second choix. »

Pour compléter cette première revue, une revue de la littérature sur les publications scientifiques concernant les veinotoniques de 2000 à 2023 a été effectuées dans PubMed. Globalement, quelques publications scientifiques précliniques sont sorties ces dernières années. Généralement elles ont été faites dans le cadre de symposiums financés par des sociétés commercialisant les veinotoniques en question et ces publications proviennent en majorité d'un même groupe d'auteurs. Elle tentent de présenter un rationnel scientifique pour expliquer un effet clinique supposé: par exemple, une action sur l'adhésion leucocytaire réduisant l'inflammation est suggérée avec le Daflon®, une inhibition de la cyclooxygénase

est proposée avec les flavonoïdes (Zaragoza et al 2022); ou bien encore l'extrait de Ruscus et l'hespéridine aurait un effet sur le tonus des vaisseaux lymphatiques (Monjotin et al 2022). Cependant, ces données précliniques ne mettent pas en évidence un mécanisme d'action thérapeutique clair pouvant justifier des résultats cliniques.

Depuis 2000, dans PubMed, on ne trouve que quatre publications rapportant des essais cliniques contrôlés avec des veinotoniques.

Un essai clinique non-randomisé a étudié le dobésilate chez 352 patients présentant des insuffisances veineuses chroniques, mais l'étude ne comportait pas de contrôle (Arceo et al 2002). Après 9 semaines de traitement, les symptômes douloureux et œdémateux s'étaient améliorés chez la plupart des patients. L'absence de contrôle ne permet pas de conclure grand-chose de cette étude (confusion par effet placebo, effet temporel, régression vers la moyenne).

Un essai clinique a comparé chez 55 patientes avec trouble veineux chronique un traitement de Ruscus aculeatus et d'hespéridine à une absence de traitement. Les patientes entraient dans l'étude séquentiellement de manière non randomisée. Après 4 semaines, des paramètres capillaires analysés par des méthodes d'imagerie apparaissaient améliorés dans le groupe traité comparé au groupe ne recevant pas de traitement (Lascas-Porto 2008). Le design de l'étude avec absence de randomisation et l'utilisation de critères d'évaluation peu conventionnels n'apparaissent pas très convaincants pour tirer des conclusions robustes.

Un autre essai par le même groupe (Porto et al 2009) a aussi inclus consécutivement 52 femmes avec trouble veineux chronique soit dans un groupe recevant le traitement de Ruscus aculeatus et d'hespéridine, dans un groupe utilisant des bas de contention ou dans un groupe sans traitement. Les critères d'évaluation étaient des mesures de taille de la veine poplitée. Dans cette étude également, le plus efficace était l'usage des bas, un certain effet favorable du veinotonique était noté. Le design non randomisé de l'étude et l'absence d'aveugle limite aussi les conclusions à tirer de cette étude.

Une étude randomisée cette fois comparant le Daflon® à un placebo dans le traitement de l'œdème de la cheville suite à une entorse (Fotiadis et al 2011) chez 39 patients n'a pas montré d'effet favorable du Daflon® versus placebo sur l'œdème ou sur la douleur.

Une mise à jour d'une revue systématique Cochrane sur l'efficacité et la sécurité des veinotoniques par voie orale ou topique a été publiée en 2022 (Martinez-Zapata et al 2022). Elle a identifié trois nouveaux essais cliniques depuis sa première parution en 2005. Globalement et sur un pool de 1245 participants dans des études cliniques publiées depuis les années 1990 jusqu'à 2022, les résultats méta-analytiques montrent une diminution du risque relatif de 30% par rapport au contrôle pour l'œdème des membres inférieurs (risque relatif 0.70, intervalle de confiance à 95% 0.63 à 0.78), sans évidence pour une amélioration des ulcères variqueux ou de la qualité de vie. Une légère augmentation des effets indésirables (+14%) notamment gastro-intestinaux est observée (risque relatif 1.14, intervalle de confiance à 95% 1.02 à 1.27) est observée avec les veinotoniques.

CONCLUSION

Basé sur ces données, l'intérêt scientifique pour les veinotoniques est restreint à un petit nombre de groupes de recherche qui rapportent quelques effets pharmacologiques

précliniques. Sur le plan de la recherche clinique, on observe que les études effectuées pour valider l'usage des veinotoniques sont peu nombreuses et souffrent, en général, de limitations méthodologiques sévères : aucune n'apporte de preuve d'une efficacité clinique relevante de ces traitements. Il faut noter la publication récente de la revue systématique Cochrane qui montre un léger effet sur l'œdème des membres inférieur.

Aucune donnée préclinique ou clinique robuste ne supporte l'usage des veinotoniques. Au vu d'un risque de sécurité médicamenteuse existant, le rapport bénéfice-risque n'apparaît pas favorable pour ce type de médicaments et des approches thérapeutiques alternatives doivent être préférées.

Références

Arceo A, Berber A, Treviño C. Clinical evaluation of the efficacy and safety of calcium dobesilate in patients with chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Angiology* . 2002 Sep-Oct;53(5):539-44. doi: 10.1177/000331970205300506

Boisseau MR et al. Fibrinolysis and hemorheology in chronic venous insufficiency : a double blind study of troxerutine efficiency. *J Cardiovasc Surg* 1995 ; 36 : 369-74.

Fotiadis E, Kenanidis E, Samoladas E, Chytas A, Lyrtzis C, Koimtzis M, Chalidis B. Are venotonic drugs effective for decreasing acute posttraumatic oedema following ankle sprain? A prospective randomized clinical trial. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2011 Mar;131(3):389-92. doi: 10.1007/s00402-011-1266-9. Epub 2011 Jan 2

Lascasas-Porto CL, Milhomens AL, Virgini-Magalhães CE, Fernandes F, Sicuro FL, Eliete Bouskela Use of microcirculatory parameters to evaluate clinical treatments of chronic venous disorder (CVD) *Microvasc Res* . 2008 May;76(1):66-72. doi: 10.1016/j.mvr.2008.02.002. Epub 2008 Mar 15.

Monjotin N, Tenca G. Lymphotonic activity of Ruscus extract, hesperidin methyl chalcone and vitamin C in human lymphatic smooth muscle cells. *Microvasc Res* 2022 Jan;139:104274. doi: 10.1016/j.mvr.2021.104274. Epub 2021 Oct 27.

Porto CL, Milhomens AL, Pires CE, Xavier SS, Sicuro F, Bottino DA, Bouskela E. Changes on venous diameter and leg perimeter with different clinical treatments for moderate chronic venous disease: evaluation using Duplex scanning and perimeter measurements. *Int Angiol*. 2009 Jun;28(3):222-31.

Priollet P et al. Médicaments de l'insuffisance veinolympatique. *Rev Prat* 2000 Jun 1 ; 50 (11) : 1195-98.

Zaragozá C, Álvarez-Mon MA, Zaragozá F, Villaescusa L. Flavonoids: Antiplatelet Effect as Inhibitors of COX-1. *Molecules* 2022 Feb 8;27(3):1146. doi: 10.3390/molecules27031146.

Zuccarelli F. et al. Increasing erythrocyte aggregability with the progressive grades of chronic venous insufficiency : importance and mechanisms. *J Cardiovasc Surg* 1995 ; 36 : 387-91.