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

PEUT-ON PROPOSER une STRATÉGIE d'INDICATION des VEINOTONIQUES ? PLAIDOYER en VUE d'un CONSENSUS Position des médications veino-actives vis-à-vis de la douleur au cours de la maladie veineuse chronique

CLINICAL INDICATIONS of PHLEBOTONIC DRUGS : NEED for a MEDICAL CONSENSUS Their place towards vein pains in the course of the chronic vein disease

M.R. BOISSEAU

R É S U M É

L'administration per os des médications veino-actives (MVA) aux premiers stades de la maladie veineuse chronique (MVC) est soumise actuellement à une double controverse. Tout d'abord sont contestées les douleurs elles-mêmes : ne sont elles pas supportables ? Et de plus les produits sont-ils actifs ? La réponse vis-à-vis des douleurs est catégorique : on ne doit négliger aucune douleur, comme le montre le retentissement sur la qualité de vie des patients atteints de MVC. Par ailleurs on dispose de trois corpus de travaux valables aujourd'hui en ce qui concerne les MVA : un ensemble de travaux pharmacologiques notant des faits précis, des méta-analyses montrant l'action sur les douleurs et les œdèmes et enfin des essais cliniques, remarquables, sur l'effet des MVA sur la qualité de vie. Dès lors l'indication de ces médications doit être envisagée consensuellement. Pour cela l'observation de leur évolution montre qu'elles passent par une phase d'indépendance (C0s, C1 et parfois C2, chez les porteurs de varices). Ces stades correspondent à la proposition de la compression élastique et l'indication des MVA. Puis les douleurs deviennent dépendantes et le traitement de fond de la maladie variqueuse laisse cependant la place pour des indications spécifiques des MVA. Les soins de l'ulcéreux laissent peu de place aux MVA. Au total il est souhaité qu'une telle stratégie soit discutée dans des assemblées de consensus médical.

Mots-clefs : *douleurs veineuses, insuffisance veineuse, maladie veineuse chronique, veinotoniques, veinotropes, phlébotoniques.*

S U M M A R Y

The per os use of phlebotonic agents (PA) at the first CEAP stages of the chronic venous disease (C0s, C1), appear to be controversial in two ways. First are symptoms to be treated ? And second are the PA really efficient ? As for the symptoms the answer is explicit : they are an important cause of quality of life deterioration. Besides, the PA effects on veins are obviously proved, nowadays, inside three corpus of works : pharmacological that show precise mechanisms, clinical along with meta analysis showing effects on pain and oedema and recent and elegant trials exhibiting their improving effect on quality of life of related patients. Therefore it remains necessary to define the position of the PA in the course of the venous disease. At first stages pain and symptoms are independent (C0s, CI and sometimes C2) and PA are indicated along with elastic contention. Then symptoms will become progressively dependent on reflux and varicose and the basic treatment (i.e. sclerotherapy and surgery) is to be started. However some therapeutic gaps are left for PA. The last stages (ulcer management) leave little room for PA. At the end it would be necessary such a drug strategy would be discussed in consensus meetings.

Keywords : vein pains, venous insufficiency, chronic venous disease, phlebotonic drugs, venoactive drugs.

INTRODUCTION

On attribue aux veinotoniques (médications veino-actives, MVA, « *venoactive drugs* ») une série d'actions pharmacologiques vis-à-vis des veines, apportant un bénéfice clinique au cours de la maladie veineuse chronique (MVC). Elles sont en particulier réputées pour alléger les souffrances des patients et sont parfois dénommées « antalgiques veineux ». Cette assertion repose sur une foule d'essais cliniques, échelonnés sur une trentaine d'années, et finalement cet aspect antalgique a été retenu officiellement pour l'utilisation en pratique médicale d'une série de produits autorisés.

Néanmoins le rapport douleurs-MVA, pour limiter ici la discussion aux douleurs, est soumis à une critique persistante, visant en fait au déremboursement

Laboratoire de Pharmacologie, Université Victor Ségalen, Bordeaux 2, 146, rue Léo Saignat Cedex 33076 BORDEAUX Cedex.

© Éditions Phlébologiques Françaises, vol. 58, n° 1/2005, p. 77-81

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

des produits. Il s'agit d'une double controverse : la première concerne les douleurs : ne sont-elles pas éloignées de la MVC, parfois étrangères ? Ne sont-elles pas « supportables » et dans ce cas faut-il prendre en charge le coût de médications dites de confort ? La seconde tient aux produits : ne sont-ils pas inopérants, donc agissant comme des placebos ? Et alors faut-il rembourser des placebos (question qui vient de rebondir avec la mise en discussion des produits homéopathiques) ?

Pour répondre à ces deux questions, qui représentent la problématique principale des MVA, il faut étudier à la fois les douleurs au cours de l'évolution de la MVC (algorithme) et l'indication des produits, ce qui rend valable la *position* de ces traitements.

La langue parlée des patients au cours de la MVC

Les malades constituant progressivement la MVC emploient un langage qui a été identifié au cours des études épidémiologiques ou au cours des essais. Le *Tableau I* rapporte les mots qui ont été retenus, en fait par une espèce de consensus, par quatre auteurs importants pour le thème des douleurs [1-4]. Les mots les plus fréquents sont la douleur, que la langue anglo-américaine divise en « simple » *(pain)* et « tenace » *(aching)*, la lourdeur ressentie dans les jambes, le gonflement ou tension des mollets *(swelling)*, que l'on cherche alors à rapprocher de l'infiltration œdémateuse des tissus de la cheville et les crampes. D'autres notions sont moins souvent citées : prurit, élancements, paresthésies. Une sensation particulière est l'idée des jambes sans repos, faisant lever le malade la nuit ou encore le faisant sortir des salles de spectacle, mais qui peut correspondre à un syndrome neurologique constitutionnel.

A partir de là on peut « déconstruire » ces mots et ce langage et y voir des plaintes qui n'auraient rien à voir avec la MVC, mais plus avec des troubles socio-affectifs frappant le/la malade et qui effectivement sont fréquemment associés. Cette discussion est aujourd'hui dépassée du fait d'études et de réflexions abondamment développées et dont on peut définir les lignes :

– des études ont été menées sur l'imputabilité des douleurs à la MVC, particulièrement pour les mots douleurs et lourdeurs [4] ;

– l'exubérance parfois notée dans l'expression de l'intensité des douleurs est due à leur caractère « viscéral » plus que cutané [5] ;

– chaque clinicien sait bien que l'influence de la station debout prolongée est fréquemment objectivée, ainsi que l'association à l'œdème vespéral des chevilles ;

– et, à l'inverse, l'influence bénéfique du décubitus et de l'élévation des membres inférieurs est un fait relevé dans le quotidien de la phlébologie clinique ;

– enfin les travaux montrant la cure des douleurs par une compression élastique versus le port de chaussettes placebo est un argument fondamental pour l'attribution des douleurs aux veines et veinules microcirculatoires des membres inférieurs [6].

Une fois ces douleurs devenues « admissibles », faut-il les traiter ? Ne sont-elles pas supportables ? Ici apparaît une réponse simple : ces douleurs sont lourdement impliquées dans l'altération de la qualité de vie au cours de la MVC [7-9].

Au total doit-on rappeler qu'il n'y a pas de douleurs nobles à opposer à des douleurs bénignes mais toujours des douleurs affectant les patients et que l'on doit prendre à charge comme le rappellent les spécialistes militant aujourd'hui pour la lutte contre la douleur chronique [10].

Pharmacologie des médications veinotoniques

Il est connu de tous que l'on critique les MVA en mettant en doute la réalité de leur action en regard de

Références	Isaacs [1]	Carpentier [4]	Bradbury [2]	Howlader [3]	*Les plus cités*
Douleur *(pain)*	+	+		+	+
Douleur tenace *(aching)*	+	+	+		+
Lourdeur *(heaviness)*	+		+	+	+
Fatigue *(tiredness)*	+				
Prurit *(itching, burning, skin irritation)*	+	+	+		
Gonflement *(swelling)*	+		+	+	+
Crampes *(cramps)*	+		+	+	+
Jambes sans repos *(restless legs)**	+		+		
Élancements *(throbbing)*	+				
Paresthésies *(paresthesias)*				+	

* : Signe parfois lié à un syndrome neurologique constitutionnel.

Tableau I. – Les mots des patients et des patientes

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

leur coût et le tout dans une spirale économique et politique de déremboursement. Là encore ce n'est pas une opinion aujourd'hui honnête du fait de l'existence d'un corpus de données expérimentales qui est reconnu et qui a donné lieu à de nombreuses revues générales [11]. On peut en définir les lignes principales sous forme d'exemples en matière de citations bibliographiques :

– ces produits sont « veinotropes » car se concentrant dans la paroi des veines, comme cela a été montré par marquage isotopique [12] ;

– l'action sur le tonus de la paroi veineuse est démontrée : ces produits développent une action agoniste sur les récepteurs α1-adrénergiques veineux, l'action étant modérée sur le versant artériel, car à ce niveau les produits favorisent aussi la libération de NO, travaux remarquables en la matière d'Eliette Bouskela [13] ;

– les MVA ont un effet anti-œdémateux car réduisant la perméabilité capillaire [14] ;

– ces substances ont un effet sur les lymphatiques [15].

L'amélioration des conditions circulatoires chez l'individu humain a été notée en particulier en mesurant les paramètres hémorhéologiques : correction de la viscosité sanguine et de l'agrégation des globules rouges [16]. La protection de l'endothélium vasculaire notamment contre l'hypoxie a aussi été largement étudiée [17].

Pour expliquer l'action des MVA sur les douleurs, il faut faire appel aux données récentes acquises sur la physiopathologie de la MVC conduisant à définir de nouvelles cibles. En particulier l'hyperpression veineuse provoque une inflammation locale siégeant au niveau de l'endothélium : développement d'activité de médiateurs tels que la bradykinine, la sérotonine, des prostaglandines. Cette inflammation conduit à l'adhésion des leucocytes, leur transfert dans la paroi et la mise du jeu de systèmes destructeurs de la paroi, dominés par le rôle des MMPs (zinc métalloprotéinases). Il semble que ces phénomènes activent en outre les noci-récepteurs situés dans et sous l'endothélium et qu'ils soient ainsi à l'origine des douleurs transmises par les fibres C [5]. Or il est démontré que les MVA sont capables de diminuer l'apparition de médiateurs inflammatoires [18]. L'adhésion des leucocytes est aussi amoindrie par le Daflon® [19].

EFFET IN VIVO DES MÉDICATIONS VEINO-ACTIVES

On peut aujourd'hui trouver, parmi les travaux réalisés au cours des trente dernières années, des essais menés dans les règles de performance : randomisés, double aveugle, contre placebo. On dispose, en fait, de trois corpus de données acquises au cours d'essais ex vivo menés chez les patients atteints de MVC.

Le premier corpus rassemble des travaux de valeur montrant l'effet de produits sur les *douleurs et l'œdème* [20-22]. Pour le gonflement des membres inférieurs des critiques méthodologiques ont été émises, ce qui a conduit à des décisions consensuelles [23]. Pour l'effet sur les douleurs, la remarque critique concerne l'effet placebo très actif. On peut objecter deux faits. Le premier est une « lapalissade » : si l'essai est significatif, il est respectable. Le second réside dans la connaissance de la résonance affective des douleurs dans tout essai concernant les douleurs ; qu'elles soient veineuses ou pas, angineuses par exemple, l'effet placebo est considérable.

Le deuxième corpus consiste en une série de *méta-analyses* aujourd'hui disponibles sur l'effet antalgique [24-26]. Là encore on peut critiquer, car si la reconnaissance de la douleur veineuse peut être admise de nos jours, en revanche il demeure toujours la difficulté de son évaluation, pourtant à la base des essais. D'énormes progrès ont permis récemment de bien améliorer ces données.

Le troisième corpus est celui des essais montrant l'amélioration des *scores de qualité de vie* au regard de l'effet sur les douleurs. Ces travaux sont très attachants et, étant réalisés récemment, ils bénéficient d'une modernité performante. On doit particulièrement citer les travaux menés avec le modèle CIVIQ de R. Launois, appliqué au cours de la RELIEF Study ou encore l'essai UTILES où se conjuguent le dialogue médical et l'effet d'une MVA et où le bénéfice apparaît en quelques semaines [21, 28].

Au total ces trois ensembles de travaux peuvent être pris en compte raisonnablement. Reste le problème de l'indication : à quel moment et par rapport à quoi dans la gamme des traitements possibles au cours de la MVC ?

ALGORITHME DES DOULEURS AU COURS DE LA MVC

Pour répondre à cette question il faut suivre les douleurs dans leur évolution au cours de la MVC, maladie chronique évoluant sur une vie… Le *Tableau II* en montre l'algorithme, au sens de l'enchaînement des

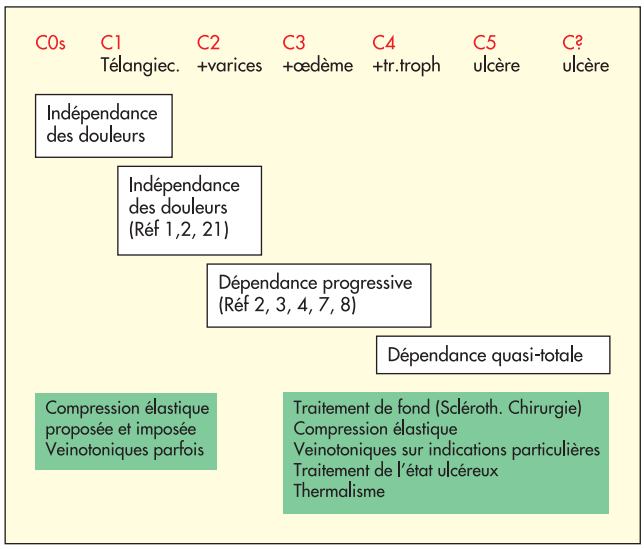


Tableau II. – Algorithme des douleurs au cours de la MVC et position des médications veino-actives

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

actions nécessaires à l'accomplissement d'une tâche, ici pathologique.

Dans un premier temps les douleurs veineuses apparaissent ***indépendantes*** (Stades C0s et C1s), caractérisant l'affection à elles seules, puis en compagnie de télangiectasies ; on conçoit la discussion ici sur la difficulté de l'imputabilité à la MVC… Néanmoins les récentes décisions des Comités entérinent l'existence des stades CEAP et même au niveau « C0 s np » (sans cause connue). Il est évident que, durant cette période, les MVA sont indiquées, jouant à plein leur rôle d'antalgiques veineux. Cette phase d'évolution s'associe à la station debout prolongée, plus fréquemment chez la femme, et à des conditions difficiles socio-affectives. La prise en compte de cet ensemble relève du travail médical. La proposition thérapeutique doit comporter la compression élastique ou les MVA. La compression élastique sera obligatoire en cas de grossesse, d'œdème vespéral ou lors de voyages en avion sur de longues distances, s'il existe des antécédents familiaux de thrombose veineuse profonde ou de MVC patente. Au demeurant il apparaît que les MVA sont largement consommées en France à ce stade.

L'indépendance continue fréquemment à C1 et C2. Ainsi il existe des varices sans douleurs, quelle que soit leur taille [1], des reflux sans douleurs (20 % dans la RELIEF Study [21]) mais à ce stade une relation peut apparaître entre certains signes et le reflux… Dès lors l'incertitude sera de règle en ce qui concerne l'effet de la compression élastique du fait de l'indépendance possible. Elle sera cependant préconisée en premier du fait des ectasies veineuses, en regard d'une possibilité de transfert sur MVA surtout en cas d'hyperalgie.

Puis les douleurs, aux stades CEAP C3, C4 deviennent ***dépendantes*** en particulier du reflux [2]. Il est évident qu'il faut recourir ici aux traitements de fond de l'affection veineuse c'est-à-dire la sclérothérapie et la chirurgie. La compression élastique en amont et en aval est obligatoire et prolongée. Les MVA gardent cependant une place : troubles artériels (pression diminuée à la cheville), non port de la compression, syndromes hyperalgiques.

La prise en compte de l'ulcère (C5, C6), sur les plans physique et psychologique, laisse peu de place aux MVA.

Au total, l'examen du déplacement des douleurs dans le cours de la maladie, leur indépendance, puis les attachements progressifs aux signes physiques et aux désordres hémodynamiques, permet de situer la place pour les MVA.

Jamais cependant on ne doit les indiquer sans une prise en compte globale du patient, tant sur le plan du diagnostic différentiel (les autres causes de douleurs des membres inférieurs) que sur le plan du bilan phlébologique.

CONCLUSION

La remise en question des MVA est constante et se prolonge… Leur reproche-t-on leur coût ? Est-ce l'effet des prises de position des autres pays, européens en particulier ? Est-ce simplement un outil politique brandi dans certains cercles ou comités ? En tout cas il serait injuste de ne pas reconnaître leur activité. On ne peut dans ces conditions que souhaiter encore des travaux et des réunions de consensus. A cet égard, les chapitres du livre de A.A. Ramelet et Col., consacrés aux MVA, sont un exemple de sagesse et de justice [29].

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

RÉFÉRENCES

1 Isaacs M.N. Symptomatology of vein disease. *Dermatol Surg* 1995 ; 21 : 321-3.

2 Bradbury A., Evans C.J., Allan P., Lee A.J., Ruckley V., Fowkes F.G.R. The relationship between lower limb symptoms and superficial and deep venous reflux on duplex ultrasonography. *J Vasc Surg* 2000 ; 32 : 921-31.

3 Howlader M.H., Coleridge Smith P.D. Symptoms of chronic venous disease and association with systemic inflammatory markers. *J Vasc Surg* 2003 ; 38 : 950-4.

4 Carpentier P., Maricq H.R., Biro C., Poncot-Makinen C.O., Franco A. Prevalence, risk factors and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs : a population-based study in France. *J Vasc Surg* 2004 ; 40 : 650-9.

5 Strigo I.A., Bushnell M.C., Boivin M., Duncan G.H. Psychological analysis of visceral and cutaneous pain in human subjects. *Pain* 2002 ; 97 : 235-46.

6 Benigni J.P., Sadoun S., Allaert F.A., Vin F. Efficacy of class 1 elastic compression stockings in the early stages of chronic venous disease. A comparative study. *Int Angiol* 2003 ; 4 : 383-92.

7 Garratt A.M., Ruta D.A., Abdalla M.I., Russell I.T. Responsiveness of the SF-36 and a condition specific measure of health for patients with varicose veins. *Qual Life Res* 1996 ; 5 : 223-34.

8 Kurtz X., Lamping D.L., Kahn S.R., Baccaglini U., Zuccarelli F., Spreafico G., Abendaim L. VEINES Study Group. Do varicose veins affect quality of life ? Results of an international population based study. *J Vasc Surg* 2001 ; 34 : 641-8.

9 Van Korlaar I., Vossen C., Rosenthal F., Cameron L., Bovill E., Kaptein A. Quality of life in venous disease. *Thromb Haemost* 2003 ; 90 : 27-35.

10 Serrie Z.A. La prise en compte de la douleur, une nouvelle culture. *Presse Méd* 2004 ; 33 : 13-6.

11 Boisseau M.R. Pharmacologie des médicaments veinotoniques : données actuelles sur leur mode d'action et les cibles thérapeutiques. *Angiologie* 2000 ; 52 : 71-7.

12 Carlsson K., Patwardhan A., Poullain J.C., Gerentes I. Transport et fixation de la troxérutine dans la paroi veineuse. *J Mal Vasc* 1996 ; 21 (suppl. C) : 270-4.

13 Bouskela E., Cyrino F.Z.G., Marcelon G. Effects of Ruscus extract on the internal diameter of arterioles and venules of the Hamster cheek pouch microcirculation. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993 ; 22 : 221-3.

14 Bouskela B, Cyrino FZG, Marcelon G. Inhibitory effect of Ruscus extract on increased microvascular permeability induced by various agents in the Hamster cheek pouch. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993 ; 22 : 225-30.

15 Marcelon G., Pouget G., Tisne-Versailles J. Effects of Ruscus on the adrenoreceptors of the canine lymphatic thoracic duct. *Phlebology* 1988 ; 3 (suppl. 1) : 109-12.

16 Vin F., Chabanel A., Taccoen A., Ducros J., Gruffaz J., Hutinel B., Maillet P., Samama M. Action de la troxérutine sur les paramètres cliniques, pléthysmographiques et rhéologiques de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Étude contrôlée contre placebo. *Artères et Veines* 1992 ; 11: 333-41.

17 Michiels C., Arnould T., Remacle J. Endothelial cell responses to hypoxia : initiation of a cascade of cellular interactions. *Biochem Biophys Acta* 2000 : 1-10.

18 Michiels C., Arnould T., Houbion A., Remacle J. Étude comparative de l'effet protecteur des différents phlébotoniques sur les cellules endothéliales en hypoxie. *Phlébologie* 1991 ; 44 : 509-16

19 Shoab S.S., Porter S.B., Scurr J.H., Coleridge Smith P.D. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease : a pilot study. *J Vasc Surg* 2000 ; 31 : 456-61.

20 Beltramino R., Penenory A., Buceta A.M. An open-label, randomized multicentre study comparing the efficacy and safety of Cyclo 3 Fort versus hydroyethyl rutoside in chronic venous lymphatic insufficiency. *Int Angiol* 1999 ; 18 : 337-42.

21 Jantet G., and the *RELIEF Study Group*. Chronic venous insufficiency : worldwide results of the RELIEF study. *Angiology* 2002 ; 53 : 245-56.

22 Jäger K., Eichlisberger C., Jeanneret, Lobs K.H. Pharmacodynamic effects of Ruscus extract (Cyclo3 Fort) on superficial and deep veins in patients with primary varicose veins. Assessment by duplex sonography. *Clin Drug Invest* 1999 ; 17 : 265-73.

23 Boisseau M.R., de la Giclais B. Chronic venous disease : role of various pathological factors. *Clin Hemorh Microcirc* 2004 ; 31 : 67-74.

24 Poynard T., Valterio C. Meta analysis of hydroxyethylrutosides in the treatment of chronic venous insufficiency. *Vasa* 1994 ; 3 : 244-50.

25 Boada J.N., Nazco G.J. Therapeutic effects of venotonics in chronic venous insufficiency. ZA metanalysis. *Clin Drug Invest* 1999 ; 18 : 413-32.

26 Boyle P., Diehm C., Robertson C. Meta analysis of clinical trials of Cyclo3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 2003 ; 22 : 250-62.

27 Launois R. Phlebology : quality of life, objectives and methods. *Phlebolymphology* 2000 ; 17 : 3-9.

28 Guex J.J., Myon E., Didier L., Marionneau N., Taieb C. Chronic venous diseases and quality of life. American Venous Forum. Orlando Feb 2004, Poster Award 2004.

29 Ramelet A.A., Kern P., Perrin M. « Les varices et télangiectasies ». 1 vol., Masson Éd. Paris 2003.