



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2020

Thèse N°: 81

TRAITEMENT PAR LES VEINOTONIQUES : CONSEILS A L'OFFICINE

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2020

PAR

Monsieur Ilyas CHIHANI
Né le 17 Août 1990 à Kénitra

Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie

Mots Clés : Veinotoniques; Insuffisance veineux; Conseils; Phytothérapie ;
Flavonoïdes

Membres du Jury :

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Monsieur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique et Bromatologie

Président

Rapporteur

Juge

Juge

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

سبحانك لا علم لنا إلا ما
علمتنا إننا أنت العليم الحكيم

سورة البقرة: الآية: 31

صَدَقَ اللَّهُ الْعَظِيمَ



**UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
RABAT**

1. DOYENS HONORAIRES :

2. 1962 – 1969: Professeur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003: Professeur Abdelmajid BELMAHI
2003 - 2013: Professeur Najja HAJJAJ – HASSOUNI

ADMINISTRATION :

<i>Doyen</i>	Professeur Mohamed ADNAOUI
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines</i>	Professeur Brahim LEKEHAL
<i>Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération</i>	Professeur Toufiq DAKKA
<i>Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie</i>	Professeur Younes RAHALI
<i>Secrétaire Général</i>	Mr. Mohamed KARRA

* Enseignants Militaires

1 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS

3. PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz Médecine Interne – Clinique Royale
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi Anesthésie -Réanimation
Pr. SETTAF Abdellatif Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed Médecine Interne – Doyen de la FMPR
Pr. OUAZZANI Taibi Mohamed Réda Neurologie

Janvier et Novembre 1990

Pr. KHARBACH Aïcha Gynécologie -Obstétrique
Pr. TAZI Saoud Anas Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim Anesthésie Réanimation- Doyen de FMPO
Pr. BAYAHIA Rabéa Néphrologie
Pr. BELKOUCHI Abdelkader Chirurgie Générale
Pr. BENCHEKROUN Belabbes Abdellatif Chirurgie Générale
Pr. BENSOU DA Yahia Pharmacie galénique
Pr. BERRAHO Amina Ophtalmologie
Pr. BEZAD Rachid Gynécologie Obstétrique Méd. Chef Maternité des

Orangers

Pr. CHERRAH Yahia Pharmacologie
Pr. CHOKAIRI Omar Histologie Embryologie
Pr. KHATTAB Mohamed Pédiatrie
Pr. SOULAYMANI Rachida Pharmacologie- Dir. du Centre National PV Rabat
Pr. TAOUFIK Jamal Chimie thérapeutique__

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed Chirurgie Générale Doyen de FMPT
Pr. BENSOU DA Adil Anesthésie Réanimation
Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza Gastro-Entérologie
Pr. CHRAIBI Chafiq Gynécologie Obstétrique
Pr. EL OUAHABI Abdessamad Neurochirurgie
Pr. FELLAT Rokaya Cardiologie
Pr. JIDDANE Mohamed Anatomie
Pr. TAGHY Ahmed Chirurgie Générale
Pr. ZOUHDI Mimoun Microbiologie

* Enseignants Militaires

Mars 1994

Pr. BENJAAFAR Noureddine
Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid

FMPA

Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. RHRAB Brahim
Pr. SENOUCI Karima

Radiothérapie
Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques *Doyen de la*

Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – *Directeur du CHIS*
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Chirurgie Générale
Gynécologie – Obstétrique
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie *Inspecteur du SSM*
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbas
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leïla
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie *Directeur HMI Mohammed V*

* *Enseignants Militaires*

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Nouredine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie Pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie *Directeur Hôp. Ar-razi Salé*
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie *Doyen de la FMP Abulcassis*
Abdesslam Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan
Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr.Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI AI Montacer
Pr. ECHARRAB EI Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie *Directeur Hôp. My Youssef*
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie - *Directeur Hôp. Cheikh Zaid*
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria

Anesthésie-Réanimation
Neurologie

* Enseignants Militaires

Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENAMOR Jouda
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN EI Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. DAALI Mustapha*
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim

Est.

Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MIKDAME Mohammed*
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBAH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Décembre 2002

Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
Pr. AMEUR Ahmed *
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef *
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim *
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. EL HAOURI Mohamed *

Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique
Chirurgie Générale
Pédiatrie - **Directeur Hôp. Univ. Cheikh Khalifa**
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale **Directeur Hôpital Ibn Sina**
Chirurgie Thoracique
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique **V-D chargé Aff Acad.**

Chirurgie Générale
Hématologie Clinique
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Anatomie Pathologique
Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie **Dir.-Adj. HMI Mohammed V**
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie Pédiatrique
Dermatologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. JAAFAR Abdeloihab*
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. SIAH Samir *
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Pédiatrie
Gynécologie Obstétrique
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Pédiatrie
Chirurgie Générale

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. JABOUIRIK Fatima
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre *
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie Orthopédie
Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Traumatologie Orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina
Pr. BENYASS Aatif
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HAJJI Leila
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie *[Directeur Hôp. Al Ayachi Salé](#)*
Pédiatrie
Cardiologie
Biophysique
Cardiologie *(mise en disponibilité)*
Pédiatrie
Radiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. SBIHI Souad
Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Histo-Embryologie Cytogénétique
Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BIYI Abdelhamid*
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Rhumatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. *Directeur Hôpital Ibn Sina*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. ACHOUR Abdessamad*
Pr. AIT HOUSSA Mahdi *
Pr. AMHAJJI Larbi *
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed *
Pr. BALOUCH Lhousaine *
Pr. BENZIANE Hamid *

Réanimation médicale
Pneumo phtisiologie
Chirurgie générale
Chirurgie cardio vasculaire
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie réanimation
Biochimie-chimie
Pharmacie clinique

* Enseignants Militaires

Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual *
Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *
Pr. EL BEKKALI Youssef *
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid
Pr. EL OMARI Fatima
Pr. GHARIB Nouredine
Pr. HADADI Khalid *
Pr. ICHOU Mohamed *
Pr. ISMAILI Nadia
Pr. KEBDANI Tayeb
Pr. LOUZI Lhoussain *
Pr. MADANI Naoufel
Pr. MAHI Mohamed *
Pr. MARC Karima
Pr. MASRAR Azlarab
Pr. MRANI Saad *
Pr. OUZZIF Ez zohra *
Pr. RABHI Monsef *
Pr. RADOUANE Bouchaib*
Pr. SEFFAR Myriame
Pr. SEKHSOKH Yessine *
Pr. SIFAT Hassan *
Pr. TABERKANET Mustafa *
Pr. TACHFOUTI Samira
Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
Pr. TANANE Mansour *
Pr. TLIGUI Houssain
Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. AGADR Aomar *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. AMINE Bouchra
Pr. ARKHA Yassir
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BJIJOU Younes
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. BOUI Mohammed *

* *Enseignants Militaires*

Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie générale
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie générale
Anesthésie réanimation
Psychiatrie
Chirurgie plastique et réparatrice
Radiothérapie
Oncologie médicale
Dermatologie
Radiothérapie
Microbiologie
Réanimation médicale
Radiologie
Pneumo phtisiologie
Hématologie biologique
Virologie
Biochimie-chimie
Médecine interne
Radiologie
Microbiologie
Microbiologie
Radiothérapie
Chirurgie vasculaire périphérique
Ophtalmologie
Chirurgie générale
Traumatologie-orthopédie
Parasitologie
Cardiologie

Médecine interne
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Neuro-chirurgie
Radiologie
Rhumatologie
Neuro-chirurgie [Directeur Hôp.des Spécialités](#)
Anesthésie Réanimation
Anatomie
Biochimie-chimie
Dermatologie

Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. BOUSSOUGA Mostapha *
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. EL OUENNASS Mostapha*
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. FATHI Khalid
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. KABIRI Meryem
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADÉ Lahcen
Pr. MESKINI Toufik
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. CHEMSI Mohamed*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Decembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Chirurgie Générale
Traumatologie-orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Hématologie clinique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Médecine interne
Gynécologie obstétrique
Rhumatologie
Gastro-entérologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Pédiatrie
Hématologie biologique
Chirurgie Générale
Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Anesthésie réanimation
Médecine Interne *Directeur ERSSM*
Physiologie
Microbiologie
Médecine Aéronautique
Biochimie- Chimie
Radiologie
Chirurgie Pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Hématologie
Anatomie Pathologique

Anatomie Pathologique

* *Enseignants Militaires*

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed	Chirurgie pédiatrique
Pr. ABOUELALAA Khalil *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEBBA Driss *	Traumatologie-orthopédie
Pr. DRISSI Mohamed *	Anesthésie Réanimation
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna	Chirurgie Générale
Pr. EL OUAZZANI Hanane *	Pneumophtisiologie
Pr. ER-RAJI Mounir	Chirurgie Pédiatrique
Pr. JAHID Ahmed	Anatomie Pathologique
Pr. RAISSOUNI Maha *	Cardiologie

Février 2013

Pr. AHID Samir	Pharmacologie
Pr. AIT EL CADI Mina	Toxicologie
Pr. AMRANI HANCHI Laila	Gastro-Entérologie
Pr. AMOR Mourad	Anesthésie Réanimation
Pr. AWAB Almahdi	Anesthésie Réanimation
Pr. BELAYACHI Jihane	Réanimation Médicale
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain	Anesthésie Réanimation
Pr. BENCHEKROUN Laila	Biochimie-Chimie
Pr. BENKIRANE Souad	Hématologie
Pr. BENNANA Ahmed*	Informatique Pharmaceutique
Pr. BENSGHIR Mustapha *	Anesthésie Réanimation
Pr. BENYAHIA Mohammed *	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali *	Cardiologie
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. DINI Nouzha *	Pédiatrie
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI Nizare	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid *	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane *	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie

* *Enseignants Militaires*

Pr. FIKRI Meryem
Pr. GHFIR Imade
Pr. IMANE Zineb
Pr. IRAQI Hind
Pr. KABBAJ Hakima
Pr. KADIRI Mohamed *
Pr. LATIB Rachida
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra
Pr. MEDDAH Bouchra
Pr. MELHAOUI Adyl
Pr. MRABTI Hind
Pr. NEJJARI Rachid
Pr. OUBEJJA Houda
Pr. OUKABLI Mohamed *
Pr. RAHALI Younes
Pr. RATBI Ilham
Pr. RAHMANI Mounia
Pr. REDA Karim *
Pr. REGRAGUI Wafa
Pr. RKAIN Hanan
Pr. ROSTOM Samira
Pr. ROUAS Lamiaa
Pr. ROUIBAA Fedoua *
Pr. SALIHOUN Mouna
Pr. SAYAH Rochde
Pr. SEDDIK Hassan *
Pr. ZERHOUNI Hicham
Pr. ZINE Ali *

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM *

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah
Pr. BENCHAKROUN Mohammed *
Pr. BOUCHIKH Mohammed
Pr. EL KABBAJ Driss *
Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira *
Pr. HARDIZI Houyam
Pr. HASSANI Amale *
Pr. HERRAK Laila
Pr. JANANE Abdellah *
Pr. JEAIDI Anass *

Radiologie
Médecine Nucléaire
Pédiatrie
Endocrinologie et maladies métaboliques
Microbiologie
Psychiatrie
Radiologie
Médecine Interne
Pharmacologie
Neuro-chirurgie
Oncologie Médicale
Pharmacognosie
Chirurgie Pédiatrique
Anatomie Pathologique
Pharmacie Galénique *Vice-Doyen à la Pharmacie*
Génétique
Neurologie
Ophtalmologie
Neurologie
Physiologie
Rhumatologie
Anatomie Pathologique
Gastro-Entérologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gastro-Entérologie
Chirurgie Pédiatrique
Traumatologie Orthopédie

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

Chirurgie Thoracique
Traumatologie- Orthopédie
Chirurgie Thoracique
Néphrologie
Biochimie-Chimie
Histologie- Embryologie-Cytogénétique
Pédiatrie
Pneumologie
Urologie
Hématologie Biologique

* *Enseignants Militaires*

Pr. KOUACH Jaouad*
Pr. LEMNOUER Abdelhay*
Pr. MAKRAM Sanaa *
Pr. OULAHYANE Rachid*
Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar
Pr. SEKKACH Youssef*
Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Géynecologie-Obstétrique
Microbiologie
Pharmacologie
Chirurgie Pédiatrique
CCV
Médecine Interne
Généologie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKACEM Rachid*
Pr. AIT BOUGHIMA Fadila
Pr. BEKKALI Hicham *
Pr. BENZAOU Salma
Pr. BOUABDELLAH Mounya
Pr. BOUCHRIK Mourad*
Pr. DERRAJI Soufiane*
Pr. DOBLALI Taoufik
Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali
Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*
Pr. EL MARJANY Mohammed*
Pr. FEJJAL Nawfal
Pr. JAHIDI Mohamed*
Pr. LAKHAL Zouhair*
Pr. OUDGHIRI NEZHA
Pr. RAMI Mohamed
Pr. SABIR Maria
Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Pédiatrie
Médecine Légale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Maxillo-Faciale
Biochimie-Chimie
Parasitologie
Pharmacie Clinique
Microbiologie
Anatomie
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
O.R.L
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Pédiatrique
Psychiatrie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.

AOUT 2015

Pr. MEZIANE Meryem
Pr. TAHIRI Latifa

Dermatologie
Rhumatologie

PROFESSEURS AGREGES :

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Nouredine*
Pr. NITASSI Sophia

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
O.R.L
O.R.L

JUIN 2017

Pr. ABBI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*

Microbiologie
Cardiologie

* Enseignants Militaires

Pr. BOUAYTI EI Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
O.R.L
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Immunologie

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq *
Pr. ACHBOUK Abdelhafid *
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid *
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah *
Pr. BASSIR RIDA ALLAH
Pr. BOUATTAR TARIK
Pr. BOUFETTAL MONSEF
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed *
Pr. BOUZELMAT Hicham *
Pr. BOUKHRIS Jalal *
Pr. CHAFRY Bouchaib *
Pr. CHAHDI Hafsa *
Pr. CHERIF EL ASRI Abad *
Pr. DAMIRI Amal *
Pr. DOGHMI Nawfal *
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham *
Pr. EL HASSANI Moulay EL Mehdi *
Pr. EL HJOUJI Aabderrahman *
Pr. EL KAOUI Hakim *
Pr. EL WALI Abderrahman *
Pr. EN-NAFAA Issam *
Pr. HAMAMA Jalal *
Pr. HEMMAOUI Bouchaib *
Pr. HJIRA Naoufal *
Pr. JIRA Mohamed *
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham *
Pr. MAHFOUD Tarik *

Néphrologie
Chirurgie Réparatrice et Plastique
Radiothérapie
Gynécologie-obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Traumatologie-orthopédie
Traumatologie-orthopédie
Anatomie Pathologique
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-réanimation
Pharmacie Galénique
Virologie
Gynécologie-obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
O.R.L
Dermatologie
Médecine Interne
Physiologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale

* Enseignants Militaires

Pr. MEZIANE Mohammed *
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes *
Pr. MOUZARI Yassine *
Pr. NAOUI Hafida *
Pr. OBTEL Majdouline
Pr. OURRAI Abdelhakim *
Pr. SAOUAB Rachida *
Pr. SBITTI Yassir *
Pr. ZADDOUG Omar *
Pr. ZIDOUH Saad *

Anesthésie-réanimation
Chirurgie Cardio-vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hyg.
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie Orthopédie
Anesthésie-réanimation

* *Enseignants Militaires*

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES

4. PROFESSEURS/Prs. HABILITES

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-chimie
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie
Pr. FAOUZI Moulay El Abbes	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Biologie
Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med	Chimie Organique
Pr. REDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. YAGOUBI Maamar	Environnement,Eau et Hygiène
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

Mise à jour le 11/06/2020

KHALED Abdellah

Chef du Service des Ressources Humaines

FMPR

** Enseignants Militaires*



Dédicaces

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude.

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie cette thèse...

A Mes très chers parents

*Aucune phrase, aucun mot ne saurait exprimer à sa juste valeur le respect et
l'amour que je vous porte.*

*Vous m'avez entouré d'une grande affection, et vous avez été toujours pour
moi un grand support dans mes moments les plus difficiles.*

*Sans vos précieux conseils, vos prières, votre générosité et votre dévouement,
je n'aurais pu surmonter le stress de ces longues années d'étude.*

Vous m'avez apporté toute la tendresse et l'affection dont j'ai eu besoin.

Vous avez veillé sur mon éducation avec le plus grand soin.

*A travers ce modeste travail, je vous remercie et prie dieu le tout puissant
qu'il vous garde en bonne santé et vous procure une longue vie que je puisse
vous combler à mon tour.*

Sans vous je ne suis rien. Je vous dois tout.

***A mes très chères sœurs Siham, Kaoutar, et mes frères Simo
et Dino ainsi que mes petits neveux Adam et Yasmine***

*Aucune dédicace ne pourrait traduire ma gratitude et ma profonde
reconnaissance et mon amour.*

*Je vous dédie ce travail comme témoignage de mon respect et mon amour
éternel.*

A la mémoire de mon grand père

Nous prions tous pour vous et que votre âme repose en paix

A ma grand-mère

Ta présence dans la famille est le secret de notre bonheur...

Que dieu te procure santé et joie pour le restant de ta vie...

A ma tante et mes oncles ainsi que leurs petites familles

*Je vous remercie pour votre soutien et tous les moments de joie et de fêtes
que nous avons partagé,*

*Je vous remercie aussi pour tous les voyages que nous avons faits et que
nous ferons ensemble...*

A mes très chers amis

Vous trouverez ici l'expression de mes sentiments les plus sincères.

Avec tout mon amour, je vous souhaite un avenir souriant.

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce
travail.*

A toute la famille

*J'ai beaucoup de chance de vous avoir à mes côtés, et je vous souhaite
beaucoup de bonheur et de réussite.*

*Veillez retrouver en ce travail l'expression de mon amour, ma gratitude et
mon grand attachement.*



Remerciements

A

***Notre maître et Président de thèse,
Monsieur le Professeur Yassir BOUSLIMAN***

Professeur de Toxicologie

Nous sommes profondément reconnaissants de l'honneur que vous nous faites en acceptant de présider ce travail.

Votre grand savoir, votre dynamisme et votre amabilité ont toujours suscité en nous grande estime.

Veillez trouver ici, le témoignage de notre vive gratitude et haute considération.

A

Notre maitre et Rapporteur de thèse

Monsieur le professeur Jaouad EL HARTI

Professeur de Chimie Thérapeutique

Je vous remercie du fond du cœur pour la confiance que vous m'avez accordé en me donnant ce sujet de thèse.

Durant toute la période de réalisation de cette thèse, vous m'avez toujours réservé un bon accueil malgré votre planning chargé.

Votre investissement, votre patience et votre oreille attentive ont grandement contribué à l'aboutissement de ce travail.

Votre compétence, votre modestie et votre gentillesse imposent le respect et représentent pour moi un modèle que je suis heureux de suivre.

Veillez trouver dans ce travail l'expression de ma profonde gratitude et de ma sincère reconnaissance.

A

Notre Maître et Juge de thèse

Monsieur le professeur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Vous me faites un très grand honneur en acceptant avec spontanéité de juger mon travail.

Je vous témoigne à travers ces quelques lignes mon admiration pour votre modestie, votre sérieux, votre compétence et votre gentillesse, qui sont des exemples à suivre.

Que ce travail soit une occasion pour moi de vous exprimer ma gratitude, mon profond respect et mon admiration les plus sincères.

A

Notre maitre et Juge de thèse

Monsieur le professeur Mustapha BOUATIA

Professeur de Chimie Analytique

*Nous vous remercions d'avoir voulu répondre à notre souhait de vous voir siéger
parmi nos membres de jury.*

En acceptant de juger notre travail, vous nous accordez un très grand honneur.

Veillez accepter l'expression de nos considérations les plus distinguées.



Liste des abréviations

Liste des abréviations :

HAS	: La Haute Autorité de Santé.
IVC	: L'insuffisance veineuse chronique
MPFF	: <i>Fraction flavonoïque purifiée micronisée</i>
MCV	: <i>maladie veineuse chronique</i>
HR	: Les hydroxyéthylrutosides
MVA	: <i>voie de l'acide mévalonique</i>
PAF	: le facteur d'activation des plaquettes
SFJ	: la <i>jonction</i> saphéno-fémorale
SPJ	: <i>La jonction</i> fémoro-poplitée
CEAP	: <i>classification</i> clinique, étiologique, anatomique, physiopathologique.
HV	: Huile végétale
HE	: <i>Les huiles essentielles</i>
MICI	: Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
ATP	: Adénosine triphosphate
RSV	: Resvératrol



Liste des illustrations

Liste des figures :

Figure 1: Structure de la diosmine[28].....	8
Figure 2: rutine(A) , monohydroxyéthylrutoside(B) , dihydroxyéthylrutoside(C) , troxérutine(D)[32].	9
Figure 3: Structure de l'hespéridine[42].	10
Figure 4: Les isomères α escine (A)et β escine(B)[32].....	14
Figure 5: Coumarine(A) et ses dérivés synthétiques (acénocoumarol (B) warfarine (C) fraxétine(D) fraxine(E) esculetine(F) aesculine(G)[32].....	17
Figure 6: Structure du dobésilate de calcium[76]	19
Figure 7: Structure du naphthazone[78].....	19
Figure 8: Extrait du Marronnier d'Inde[99]	24
Figure 9: Ginkgo biloba[111].	27
Figure 10: Structure des Ginkgolides A et B et Bilobalide[113].	28
Figure 11: L'Hamamelis virginiana[118].	30
Figure 12: Le Melilotis officinalis[125].	32
Figure 13: Le Ruscus aculeatus[137].	34
Figure 14: Structure chimique du squelette stéroïdien (A), de la ruscogénine (B) et de la néoruscogénine (C)[139].	35
Figure 15: Le Vitis vinifera [151].	37
Figure 16: Structure du catéchine et épicatechine [152].	38
Figure 17: Système veineux du membre inférieur. (A) Grande veine saphène et ses affluents. (B) Petite veine saphène et ses variations. (C)	44
Figure 18: Physiopathologie de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs[167].	46
Figure 19: Anatomie du réseau hémorroïdaire[236].	62
Figure 20: Nombre de personnes interrogées classées par tranches d'âge	67
Figure 21: Nombre de personnes interrogées classées par tranches d'âge.	68
Figure 22: Nombre des réponses des patients à la question, avez-vous déjà entendu parler par les veinotoniques	68
Figure 23: Nombre des réponses des patients à la question, avez-vous déjà pris les veinotoniques, ...	69
Figure 24: Nombre des réponses des patients à la question avez-vous utilisez les veinotoniques seuls ou en association:.....	69
Figure 25: Nombre des reponses des personnes qui ont consommé des veinotoniques , les ont pris dans une ou plusieurs indications :	70
Figure 26: Nombre des réponses des patients à la question avez-vous ressentis des effets indésirables	70
Figure 27: Nombre des réponses des patients à la question avez-vous ressentis des effets indésirables?	71
Figure 28: Les réponses des patients à la question quels sont les effets indésirables que vous avez ressentis.....	71

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification CEAP des troubles veineux chroniques.



Sommaire

Introduction	1
Les médicaments veinotoniques pour le traitement de l'insuffisance veineuse	3
1. Définition :	4
2. Mécanisme d'action :	4
3. Les principaux types des veinotoniques :	5
3.1. Les flavonoïdes.....	6
3.1.1. Généralité :	6
3.1.2. Structures chimiques des Flavonoïdes	7
3.1.2.1. La Diosmine :	7
3.1.2.2. La Rutine et ses dérivés :	8
3.1.2.3. L'Hespéridine :	10
3.1.3. Propriétés :	11
3.1.3.1. La diosmine :	11
3.1.3.2. La Rutine :	11
3.1.3.3. L' Hesperidine:	12
3.2. Les saponines :	12
3.2.1. Généralités :	12
3.2.2. Structure chimique	13
3.2.2.1. L'ESCINE :	13
3.2.3. Propriétés :	15
3.2.3.1. L'Escine :	15
3.3. Les Coumarines :	15
3.3.1. Généralités :	15
3.3.2. Structure chimique :	16
3.3.2.1. coumarine et ses dérivés :	16
3.3.3. Propriétés :	18
3.4. Les médicaments de synthèse :	18
3.4.1. Généralités :	18
3.4.2. Structures chimiques :	18

3.4.2.1. Le Dobésilate de calcium :	18
3.4.2.2. La Naftazone :	19
3.4.3. Propriétés :	20
3.4.3.1. Le Dobesilate de calcium :	20
3.4.3.2. La Naftazone :	20
3.4.4. Autres médicaments de synthèse :	20
4. Indications des veinotoniques :	20
5. Effets indésirables des veinotoniques :	21
La phytothérapie dans le traitement de l'insuffisance veineuse	22
1. Le Marronnier d'inde :	24
1.1. Généralités :	24
1.2. Composition chimique :	25
1.3. Emplois :	26
2. Le Ginkgo (Ginkgo biloba)	27
2.1. Généralités :	27
2.2. Composition chimique :	28
2.3. Emplois :	28
3. L'Hamamélis (Hamamelis virginiana)	30
3.1. Generalites :	30
3.2. Composition chimique :	31
3.3. Emplois :	31
4. Le mélilot (Melilotus officinalis)	31
4.1. Généralités :	31
4.2. Composition chimique :	33
4.3. Emplois :	33
5. Le petit Houx (Ruscus aculeatus)	33
5.1. Généralités :	33
5.2. Composition chimique :	35
5.3. Emplois :	36
6. La vigne rouge (Vitis vinifera)	37

6.1. Généralités :	37
6.2. Composition chimique :	38
6.3. Emplois :	39
Utilisation des veinotoniques en médecine	40
1. L'insuffisance veineuse des membres inférieurs :	41
1.1. Définition :	41
1.2. Anatomie veineuse et ses variations :	43
1.3. Epidémiologie :	45
1.4. Physiopathologie :	45
1.5. Facteurs de risque :	47
1.6. Principaux symptômes :	49
1.6.1. Les jambes lourdes	49
1.6.2. Les Œdèmes des membres inférieurs	53
1.6.3. Les varices	57
2. Les hémorroïdes	61
2.1. Définition :	61
2.2. Anatomie et ses variations :	61
2.3. Epidémiologie :	63
2.4. Diagnostic :	63
2.5. Préventions et traitement :	64
Les veinotoniques à l'officine	66
1. L'usage et l'opinion des patients en matière des veinotoniques :	67
2. Conseils à l'officine :	73
Conclusion	76
Résumés	79
Annexe	83
Bibliographie	86



Introduction

La prise en charge de l'insuffisance veineuse vise à diminuer ses symptômes et à prévenir ses complications. Différentes thérapeutiques peuvent être proposées telles que des médicaments et des compléments alimentaires veinotoniques, mais également il y'a aussi des moyens mécaniques de compression ou de contention veineuse. Les médicaments allopathiques, dont les phytomédicaments, les orthèses, l'aromathérapie, l'homéopathie et les compléments alimentaires à base de plante constituent les différents moyens utilisés actuellement pour traiter cette pathologie. Ils permettent notamment d'améliorer la circulation veineuse et de prévenir les complications telles que les télangiectasies, les varices, les œdèmes, les troubles trophiques ou les ulcères des jambes [1].

Certains médicaments peuvent être conseillés à l'officine en tant que traitement d'appoint pour les maladies en lien avec l'insuffisance veineuse. Ces derniers sont très utiles en période estivale, quand la compression médicale peut s'avérer difficile à supporter[2].

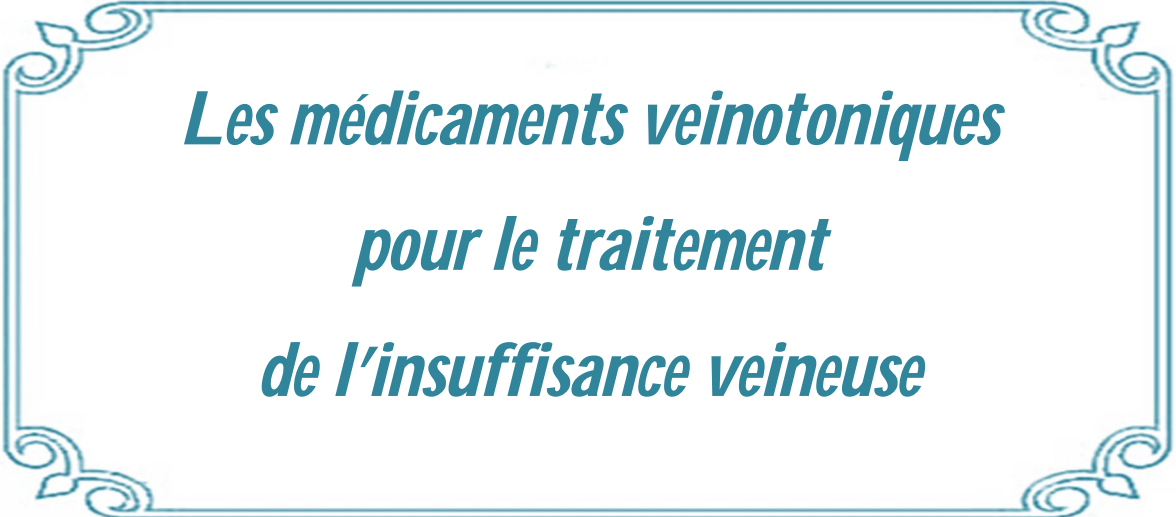
Les veinotoniques ont démontré leur efficacité dans la prise en charge des symptômes et de la gêne fonctionnelle, mais aussi sur l'évolution de la pathologie, d'autant plus s'ils sont associés à la contention veineuse, qui reste le traitement de référence à l'insuffisance veineuse[3].

Ils contiennent une variété de composés naturels et synthétiques censés avoir des « propriétés veinoactives » qui réduiront les symptômes de la maladie veineuse. Ces propriétés comprennent une réduction de la perméabilité capillaire, une amélioration du tonus veineux, une inhibition de l'inflammation ou de l'activation des leucocytes, etc [4].

La phytothérapie et les médicaments veinotoniques peuvent être dispensés sans prescription. De ce fait l'équipe officinale plus spécialement le pharmacien a donc un rôle essentiel de conseil[2] .

Afin de permettre une bonne observance, donc une prise en charge correcte de l'insuffisance veineuse, des conseils portant sur les règles hygiéno-diététiques à suivre comme sur l'utilisation de la compression médicale et des médicaments doivent être donnés lors de la délivrance de veinotoniques.[5].

L'objectif de cette recherche est de mettre en évidence l'intérêt de l'utilisation des veinotoniques dans le traitement de l'insuffisance veineuse et le rôle essentiel du pharmacien d'officine dans la prévention et la prise en charge de cette pathologie en proposant des conseils aux patients.



***Les médicaments veinotoniques
pour le traitement
de l'insuffisance veineuse***

1. Définition :

Parmi les médicaments utilisés dans la prise en charge de l'insuffisance veineuse, il existe les veinotoniques qui restent très controversés en raison de l'absence d'études rigoureuses prouvant leur efficacité. Ceci explique pourquoi ces médicaments ne sont plus pris en charge par l'Assurance maladie, bien qu'ils restent largement conseillés[6].

Les veinotoniques ou veinotropes sont majoritairement des extraits de plantes. Ils entraînent une augmentation du tonus veineux et de la résistance capillaire ainsi qu'une diminution de la perméabilité. Ils possèdent aussi des effets vasoconstricteurs et anti-inflammatoires, renforcent ainsi le retour veineux et améliorent la viscosité du sang[2].

La Haute Autorité de Santé (HAS) souligne que les veinotoniques doivent être préconisées seulement dans les symptômes fonctionnels de l'IVC non grave : lourdeurs des jambes, douleurs et œdèmes au niveau des membres inférieurs. Ils ne sont pas indiqués en cas de maladie variqueuse asymptomatique et il convient de ne pas associer plusieurs spécialités de cette même classe[7]. En effet, les veinotoniques apportent un réel confort, mais n'agissent que sur les troubles fonctionnels de la maladie. Un éventuel effet prophylactique sur l'aggravation de l'IVC n'est pas démontré. Des cures de trois mois en continu sont généralement conseillées, sans nécessité de poursuivre au-delà, sauf en cas de réapparition de la symptomatologie fonctionnelle à l'arrêt, mais des cures de vingt jours par mois peuvent parfois être recommandées[2].

2. Mécanisme d'action :

Les médicaments vénoactifs constituent un groupe d'agents d'origine végétale ou synthétique dont les flavonoïdes (MPFF, rutosides), les saponines (extraits d'escine, de ruscus), d'autres extraits végétaux (feuille de vigne rouge) et le dobesilate de calcium. Leur modes d'action varient et peuvent inclure une activité sur le tonus veineux, la paroi et les valves veineuses, la perméabilité capillaire, le drainage lymphatique, les troubles hémorhéologiques et le piégeage des radicaux libres, bien que seul le MPFF agisse via ces six mécanisme sus indiqués [8].

Les principaux mécanismes d'action des médicaments vénoactifs sont les suivants :

- L'augmentation du tonus veineux (il en résulte une restauration du flux sanguin normal, la dispersion des agrégats de globules rouges et une meilleure oxygénation) ;
- L'amélioration de l'hyperperméabilité capillaire et du flux lymphatique (En protégeant ainsi la microcirculation et en diminuant le risque d'œdème) ;
- L'inhibant d'adhésion des leucocytes aux cellules endothéliales et de la transmigration des leucocytes dans la veine mur (actuellement démontré uniquement pour les fractions flavonoïde purifiée (MPFF)) ;
- Et l'amélioration de la fibrinolyse et de la rhéologie sanguine[9-18].

3. Les principaux types des veinotoniques :

De nombreux composés ont été essayés avec un succès variable, mais les médicaments les plus prometteurs comprennent les γ -benzopyrones (flavonoïdes) tels que le rutoside, la diosmine et l'héspéridine, la fraction flavonoïque purifiée micronisée (MPFF), les saponines comme le marron d'Inde extrait de graines (aescine), ainsi que d'autres extraits de plantes. Comme on trouve aussi des produits de synthèse comprenant le dobésilate de calcium, le naftazone etc...[19].

Une récente revue systématique Cochrane a rapporté une méta-analyse randomisée, et des essais cliniques contrôlés par placebo évaluant l'efficacité de plusieurs médicaments vénoactifs (tels que les rutosides, hidrosmine, diosmine et dobésilate de calcium) dans le traitement des maladies veineuses chroniques[20].

Les résultats indiquent dans l'ensemble, que les médicaments vénoactifs ont des effets bénéfiques importants sur l'œdème et sur d'autres signes et symptômes de MCV par rapport au placebo. Cependant, les résultats étaient limités et d'autres études plus approfondies sont nécessaires pour établir l'efficacité de ces traitements[21].

On distingue quatre classes de molécules veinotoniques à savoir les flavonoïdes, les saponosides, les coumarines, et les molécules de synthèse [6] ci-après on met le point sur chacune des dites classes:

3.1. Les flavonoïdes

3.1.1. Généralité :

Les plus connus sont les citroflavonoïdes. Ils se trouvent dans les écorces d'agrumes : oranges, citrons ou pamplemousses. La peau de l'orange contient de minuscules vésicules baignant dans un tissu de soutien appelé flavedo, qui doit sa couleur jaune orangé aux flavanones. Au-dessous de cette fine couche colorée se trouve une seconde couche blanche, appelée albedo, qui ne contient aucun flavanone soluble. La couche externe des écorces d'orange nommée aussi le flavedo prêtant son nom des flavonoïdes. On trouve donc des flavonoïdes dans les agrumes qui appartiennent à la classe des aurantiacées, mais également dans les rutacées (rue, tomate, sarrasin, ...) et dans les oléacées (frêne) et les conifères (ginko biloba). Ces différentes plantes, aurantiacées, rutacées et oléacées, contiennent à des degrés divers les substances utilisées comme principes actifs : la diosmine, la rutine et l'héspéridine. Pendant que les botanistes proposaient une classification de cet immense casse-tête représenté par le groupe des flavonoïdes, la vitamine C était découverte en 1936 par A. Szent-Gyorgi. Il a pu démontrer que les agrumes renferment, outre l'acide ascorbique (vitamine C), un autre facteur responsable de la résistance capillaire. Ce second facteur fut isolé de l'écorce de citron en 1937 sous le nom de la citrine et dénommé vitamine P, ou vitamine de perméabilité. D'autres auteurs parleront de facteurs C1 (l'acide ascorbique) et de facteurs C2 (noyau carboné de la flavone commun à tous les flavonoïdes). Enfin, quelques années plus tard, les progrès de la biochimie permettaient de décrire leur structure moléculaire. C'est ainsi que l'on a découvert que les flavonoïdes appartenaient biochimiquement à la famille des benzopyrones, celle-ci étant scindée en deux sous-classes à savoir :

Les alpha-benzopyrones dont les principaux dérivés utilisés en thérapeutique sont la coumarine ou les antivitamines K coumariniques ;

Et les gamma-benzopyrones regroupant les flavonoïdes. D'un point de vue structural, on distingue deux grandes familles c'est les flavones et les flavanes[22, 23] :

- Le Flavone et ses dérivés, flavonols (kaempférol, diosmétine, diosmine, hidrosmine, quercétine, rutine [rutoside, oxérutine]) ;
- Les Flavanes (ou flavonones): hespéritine, hespéridine et ses dérivés, pycnogénol, oligomères procyanidoliques, etc...[24].

Les Fractions flavonoïques purifiées micronisées (MPFF) contiennent des flavonoïdes purifiés, principalement l'hespéridine et la diosmine, la rutaceae aurantiae(orange) micronisées en particules de 2 µm pour améliorer l'absorption intestinale[25].

Les flavonoïdes présentent une liaison O-rhamnose-(1-6) - glucose sur leur aglycone, ce qui leur confère un effet antiœdémateux. Ils entraînent, par ailleurs, une diminution de la perméabilité capillaire, une augmentation de la résistance et de l'élasticité capillaires, ainsi qu'une diminution de l'agrégation plaquettaire[6].

3.1.2. Structures chimiques des Flavonoïdes

3.1.2.1. La Diosmine :

La diosmine (3', 5,7-trihydroxy-4'-méthoxyflavone-7-rhamnoglucoside) est extraite de plantes (de la famille des Rutacées) ou obtenu par synthèse (comme un autre bioflavonoïde, l'hidrosmin)[26].

Chez l'homme, la diosmine est hydrolysée après administration orale par la microflore intestinale en son aglycone diosmétine, qui est absorbée et métabolisé d'avantage. Ainsi, la diosmine elle-même ne peut interagir avec les transporteurs que dans la membrane apicale des entérocytes, alors que l'aglycone diosmétine représente la fraction active interagissant non seulement avec les transporteurs intestinaux dans la membrane mais aussi avec les enzymes intestinales intracellulaires ou avec les transporteurs et les enzymes dans le foie ou d'autres organes[27]. La demi-vie de la diosmine est de 8 à 12 heures, son élimination étant rénale (65%) et biliaire (35%)[24].

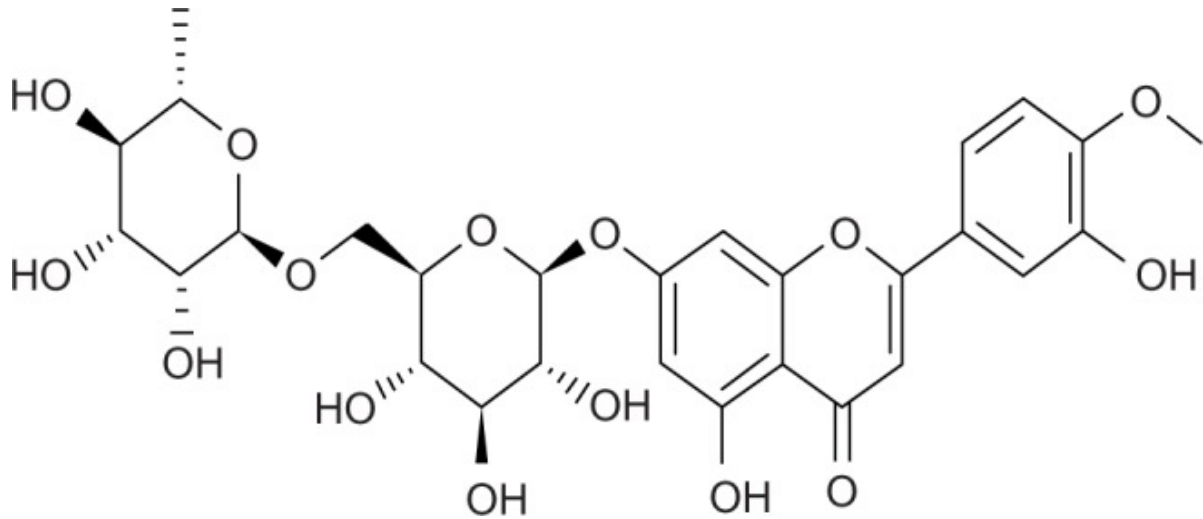


Figure 1: Structure de la diosmine[28].

3.1.2.2. La Rutine et ses dérivés :

La Rutine (3',4',5,7-tetrahydroxy-flavone-3-rutinoside) est un flavonol glycoside[29].

L'hydroxylation de la Rutine produit les Hydroxyéthylrutosides (HR), également appelés oxérutines ou O-b-hydroxyéthyl-rutosides, qui sont un mélange standardisé de flavonoïdes semi-synthétiques. Les HR se composent principalement de monohydroxyéthylrutoside (5%), de dihydroxyéthylrutoside (34%), de trihydroxyéthylrutoside (46%) et de tétrahydroxyéthylrutosides (5%)[30]. Parmi ces constituants, le trihydroxyéthylrutoside autrement connu sous le nom de troxérutine est plus étudié pour ses effets veinoactifs[31].

Absorbée par le tube digestif, l'oxérutine a une demi-vie de 24 heures et est principalement excrétée dans la bile[24].

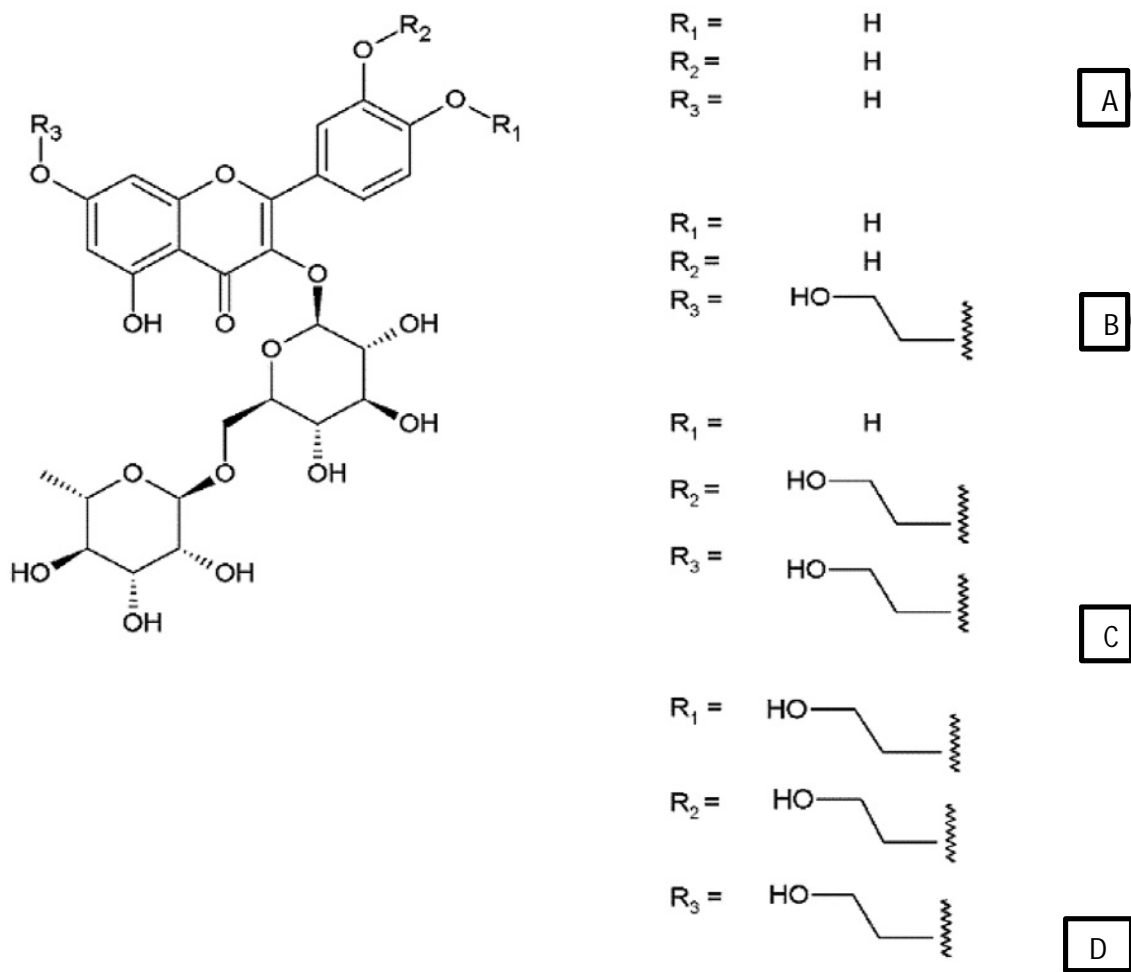


Figure 2: rutin(A) , monohydroxyéthylrutoside(B) , dihydroxyéthylrutoside(C) , troxérutine(D)[32].

3.1.2.3. L'Hespéridine :

L'hespéridine est un glycoside de flavanone constitué de la flavone aglycone hespéretine liée à un disaccharide[33-35]. L'hespéretine a une formule moléculaire de C₁₆H₁₄O₆ et nomenclature chimique c'est la 3', 5,7-trihydroxy-4'-méthoxyflavonone[36].

L'hydrolyse acide d'une mole d'hespéridine produit une mole de chacun des aglycones d'hespéretine, dont le D-glucose et le L-rhamnose. L'hespéridine est un β-7-rhamnoglucoside d'hespéretine, il a une formule moléculaire de C₂₈H₃₄O₁₅, un poids moléculaire de 610,57 Da et sa nomenclature chimique est le 3', 5,7-trihydroxy-4'-méthoxyflavanone-7-rutinoside. Dans la structure de l'hespéridine, le glucose est lié à l'hespéretine et au rhamnose [34, 36, 37].

L'hespéridine a une biodisponibilité limitée en raison de la fraction rutinoside attachée aux flavonoïdes[38]. Le temps nécessaire pour atteindre la concentration maximale d'hespéridine chez le rat était de 0,75 heure et la demi-vie était proche de 10 heures [39].

Différentes études ont montré que l'hespéridine n'est pas bien absorbée mais qu'elle est hydrolysée en aglycones et récupérée sous forme de glucuronides et de sulfo-glucuronides dans le plasma, l'urine et la bile[36, 40, 41].

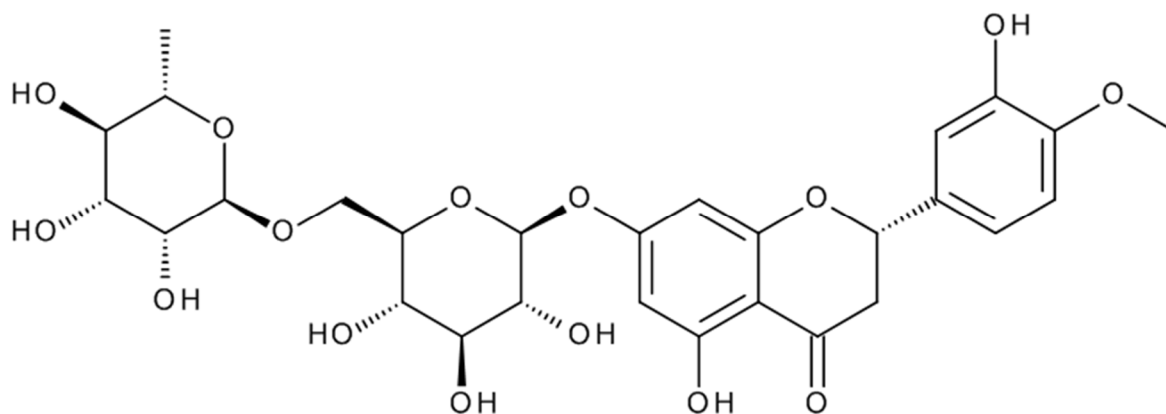


Figure 3: Structure de l'hespéridine[42].

3.1.3. Propriétés :

3.1.3.1. La diosmine :

La diosmine présente un large spectre d'influence sur les vaisseaux. Il augmente le tonus veineux et le flux lymphatique[43, 44]. Il a des propriétés anti œdémateuses, réduit la perméabilité des parois des vaisseaux sanguins, améliore la circulation sanguine dans les capillaires, ainsi qu'elle a des propriétés anti-inflammatoires , un effet antioxydant et un effet positif sur l'élasticité des vaisseaux[45, 46].

La diosmine et la fraction flavonoïde purifiée micronisée (MPFF) agissent sur le tonus veineux (en inhibant la dégradation de la noradrénaline [noradrénaline] par la catéchol-méthyltransférase), le drainage lymphatique (diminution du diamètre des vaisseaux lymphatiques et la pression intralymphatique, augmentation du péristaltisme) et la microcirculation (inhibition de l'adhésion des leucocytes, leur migration intra-tissulaire, la libération de médiateurs inflammatoires)[24].

La MPFF est indiqué dans le traitement de l'œdème et des symptômes liés à une insuffisance veineuse (œdème, jambes lourdes, inconfort, prurit, crampes nocturnes, douleur et gonflement des membres inférieurs). Elle peut être indiquée dans le syndrome de la congestion pelvienne[47], la chirurgie veineuse (diminution de la douleur postopératoire et plus rapide récupération)[48] et le lymphœdème, y compris filaire[49]. Ses autres indications sont gynécologiques (seins tendus et douloureux, saignements liés au dispositif intra-utérin) et proctologiques comme les cas des hémorroïdes [24].

Exemple de Spécialité :

DAFLON® 500 mg (fraction flavonoïque purifiée micronisée, soit 450 mg de diosmine et 50 mg de flavonoïde exprimés en hespéridine par comprimé) ; pour une posologie d'un comprimé le matin et un comprimé le soir lors des repas[1].

3.1.3.2. La Rutine :

Durant ces dernières années, les RH ont été signalées comme prometteuses pour contrôler les signes et les symptômes de l'IVC[50-52]. La HR semble être bénéfique pour l'IVC en raison de sa capacité à inhiber la filtration capillaire en réduisant la perméabilité

microvasculaire, entraînant ainsi une amélioration de la microcirculation et une réduction de l'œdème[30]. elles peuvent également faciliter la lyse des complexes de fibrine insolubles autour des capillaires, stimuler l'activité des macrophages ainsi que l'activation des neutrophiles et l'adhérence des neutrophiles conduisant à une amélioration de la stase veineuse[53-55].

Exemple de specialites :

GINKOR FORT® (troxérutine, heptaminol et extrait standardisé de Ginkgo biloba) ; pour une posologie d'une gélule le matin et le soir[1].

3.1.3.3. L' Hesperidine:

L'hespéridine est un flavonoïde présent en forte concentration dans les espèces d'agrumes et possède de nombreuses propriétés biologiques, principalement antioxydantes et anti-inflammatoires. Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer les effets de l'hespéridine en tant qu'agent anti-inflammatoire en utilisant des modèles cellulaires , des animaux ainsi que quelques essais cliniques. Le traitement à l'hespéridine a diminué les médiateurs inflammatoires et a exercé des effets antioxydants importants. La base moléculaire de ses effets anti-inflammatoires semble être médiée par des voies de signalisation, en particulier la voie du facteur nucléaire $\kappa\beta$ [56].

Exemple de spécialité :

DAFLON® 500 mg dont la posologie est mentionnée en dessus[1].

3.2. Les saponines :

3.2.1. Généralités :

Le mot « saponine » est dérivé du mot latin « sapo » qui signifie littéralement savon. Ces composés ont d'immenses propriété moussante lorsqu'il est mélangé avec de l'eau en raison de la présence des groupes aglycone non polaire et de sucre polaire dans la structure de la saponine, amenant ces composés à se comporter comme du savon dans les solutions aqueuses. Les saponines ont d'immenses applications non uniquement dans l'industrie pharmaceutique mais aussi dans l'industrie agro-alimentaire et cosméceutique [57].

Plusieurs nouveaux composés sont fréquemment signalés, ce qui élargit constamment la base de données et permet de mieux comprendre les différentes classes de produits et leur biosynthèse, leur régulation enzymatique ou transcriptionnelle et leur rôle dans les processus végétaux. Les triterpénoïdes avec les stérols végétaux constituent une classe très large et diversifiée de produits végétaux à large distribution, d'origine naturelle dans de nombreux systèmes végétaux. Les terpénoïdes sont des métabolites végétaux qui sont synthétisés séquentiellement à partir d'un isopentényldiphosphate C5 unité (IPP) via la voie de l'acide mévalonique (voie MVA) dans la cellule. Basé sur le nombre d'atomes de carbone, ils peuvent être classés comme les monoterpènes 10C, sesquiterpènes 15C, diterpènes 20C, triterpènes 30C, et ainsi de suite. Ils sont composés d'une structure cyclique à quatre ou cinq chaînons, constituant des aglycones hydrophobes, et les plantes accumulent généralement des glycosides de ces aglycones en transférant enzymatiquement différents groupes de sucre à des positions spécifiques sur la structure du cycle. Ces glycosides sont connus sous le nom de saponines[58].

3.2.2. Structure chimique

3.2.2.1. L'ESCINE :

L'Escine comprend un trisaccharide lié au résidu 3-OH (glucose, xylose et galactose) et les domaines C21 et C22 sont estérifiés avec un acide organique (par exemple, l'acide angélique, tiglinique ou acétique). Les principaux isomères d'Escine sont la β -Escine (la base des préparations pharmaceutiques des formulations d'Escine) et de la Kryptoescine.

La β -Escine est relativement insoluble dans l'eau tandis que la Kryptoescine est facilement soluble dans l'eau, mais considérablement moins active que la β -Escine. La formule moléculaire de l'Escine est de C₅₅H₈₆O₂₄ et son poids moléculaire vaut 1131,27 Da[59].

Les principaux composants de l'Escine sont un mélange de deux saponines triterpéniques qui est présentée sous deux formes à savoir la forme α et la forme β qui est la forme la plus dominante [60].

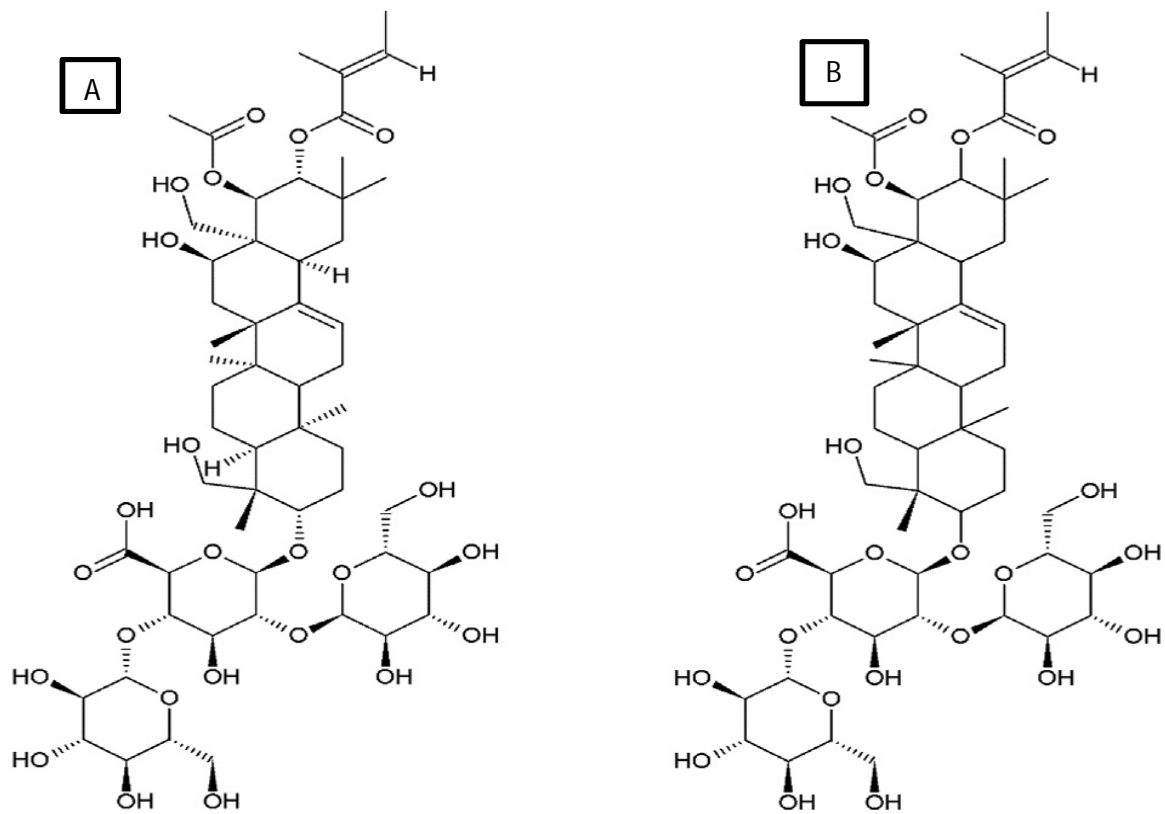


Figure 4: Les isomères α escine (A) et β escine (B) [32].

3.2.3. Propriétés :

3.2.3.1. L'Escine :

L'Escine a été montré avoir des propriétés antioœdémateuses, anti-inflammatoire et veinotonique qui peuvent être attribuables à la diminution de la perméabilité vasculaire[61]. L'un des mécanismes associés aux propriétés anti-œdème de l'Escine est l'inhibition de l'hypoxie, qui est accompagnée d'une diminution de la concentration d'ATP dans l'endothélium. Le déclin des niveaux d'ATP endothéliaux amorce la libération du prostaglandine qui est un facteur d'activation plaquettaire et des neutrophiles, ce qui conduit à une stase veineuse et des œdèmes [62]. L'action anti-inflammatoire de l'Escine est associée à l'inhibition de la libération de médiateurs inflammatoires en limitant l'adhérence et l'activation des leucocytes, inhibant ainsi l'œdème[63]. Il a été démontré que l'Escine est un inhibiteur de l'activités des enzymes élastase et hyaluronidase, qui sont impliquées dans la dégradation des protéoglycanes[64]. Ce qui déduit que le traitement par l'Escine est une option de traitement efficace pour l'IVC[65]. L'Escine a également des propriétés vasoconstrictrices et vasoprotectrices [65, 66]. Elle a également été utilisé dans le traitement des hémorroïdes, qui sont caractérisé par une congestion des veines internes et / ou externes autour du canal anal[67].

3.3. Les Coumarines :

3.3.1. Généralités :

Les Coumarines sont des composés hétérocycliques appartenant à la classe des benzopyrones enrichies en diverses plantes comme la graine de fève tonka. La voie de l'acide shikimique est responsable de la biosynthèse des composés de la coumarine. Les lactones des benzo-alpha-pyrones sont connu pour posséder les groupes hydroxyle et méthoxy[68]. Ces composés de coumarine sont facilement solubles dans les composés organiques tels que l'éthanol et le chloroforme, mais sont peu solubles dans l'eau[69].

Lors de la consommation, les coumarines sont bien assimilées par le tractus gastro-intestinal; cependant, le temps d'élimination varie d'une espèce à l'autre, d'une à deux = heures chez l'homme et d'une heure à quatre heures chez les autres espèces[69]. La dégradation des coumarines entraîne la formation de métabolites actifs ayant une activité thérapeutique, ces molécules sont considérées comme des pro-drogues[70].

Les coumarines peuvent être classées en quatre types à savoir, les coumarines simples, les furanocoumarines, les pyranocoumarines et les coumarines à substitution pyrone. Les dérivés de la coumarine tels que les hydroxycoumarines et les 6,7-dihydroxy-coumarines sont classés comme simples coumarines et ces composés sont hydroxylés et alcoxylés[71].

3.3.2. Structure chimique :

3.3.2.1. coumarine et ses dérivés :

La coumarine (1,2-benzopyrone; 5,6-benzo- α -pyrone) a été utilisée soit seul (principalement pour le traitement du lymphœdème) ou à faibles doses en association avec l'oxérutine.

L'Esculétine (6,7-dihydroxycoumarine) et l'ombelliférone (7-hydroxycoumarine) sont des dérivés de la coumarine. Les dicoumarols (dimères de 4-hydroxycoumarines) sont de puissants anticoagulants oraux (Par exemple l'acénocoumarol, le phenprocoumon, et le warfarine).

La coumarine est rapidement absorbée, elle a une courte demi-vie qui est d'une heure. Qui est excrété ainsi que ses métabolites via le rein. La coumarine induit une protéolyse de haut poids moléculaire des protéines présentes dans le lymphœdème[24].

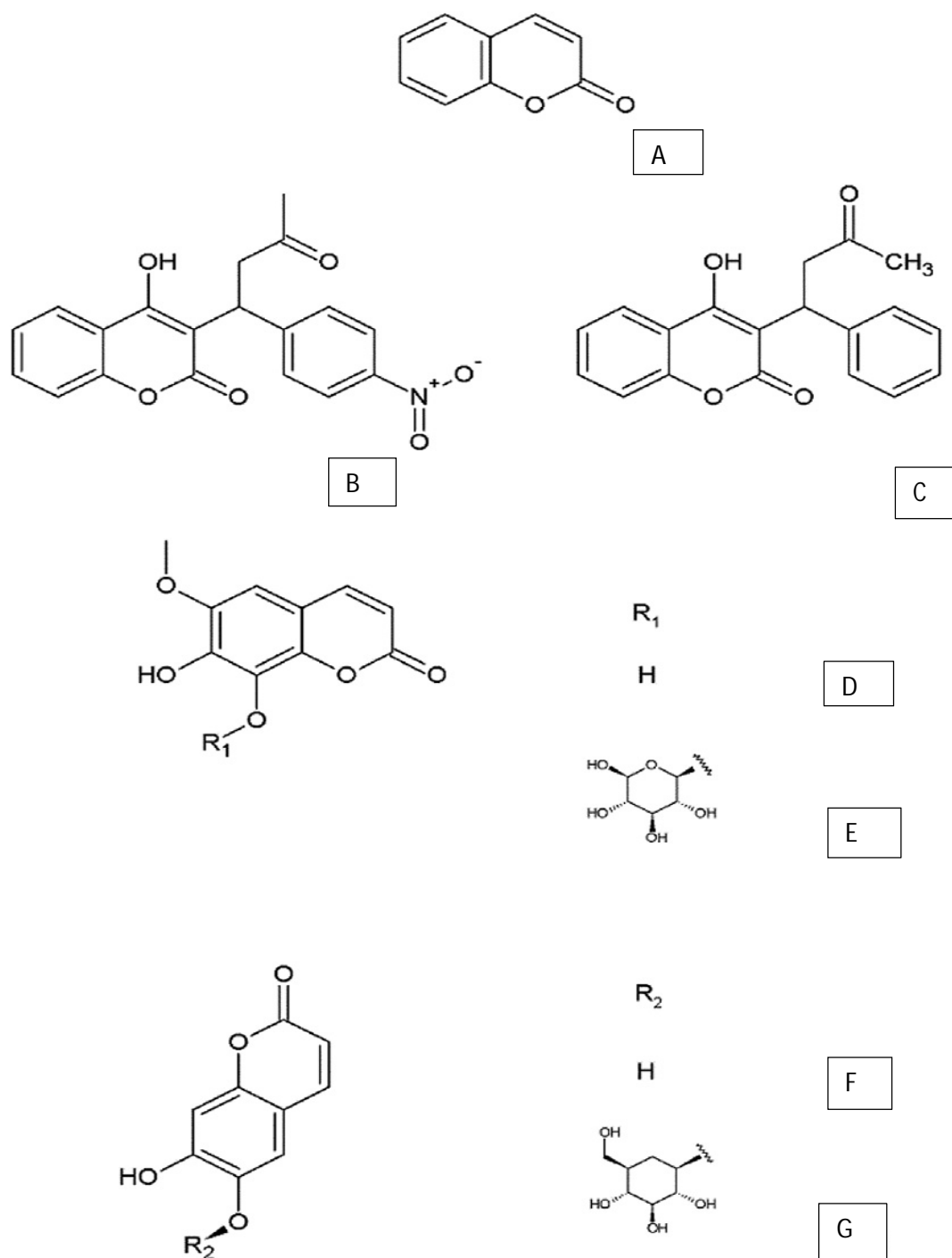


Figure 5: Coumarine(A) et ses dérivés synthétiques (acénocoumarol (B) warfarine (C) fraxétine(D) fraxine(E) esculétine(F) aesculine(G)[32].

3.3.3. Propriétés :

Les coumarines ont montré des propriétés anti-inflammatoires, cependant ils ont une utilisation limitée en tant que produits pharmaceutiques tels que dans le traitement de lymphœdème en raison de leur capacité à augmenter les taux plasmatiques d'antithrombine. Cependant, leurs dérivés présentent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes par exemple la fraxine (fraxétine-8-O-glucoside)[72, 73].

L'Esculétine qui est un dérivé de la coumarine inhibe les enzymes cyclooxygénase et lipoxygénase, ainsi que la génération d'anions superoxyde dépendant des neutrophiles de ce fait il est utilisé dans le traitement des varices[74].

3.4. Les médicaments de synthèse :

3.4.1. Généralités :

Les principes actifs provenant de la synthèse totale sont moins utilisés pour soulager les symptômes de l'insuffisance veineuse, probablement du fait du risque majoré d'apparition d'effets indésirables et de contre-indications par rapport aux médicaments à base de plantes[1].

Ils sont également proposés dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolymphatique[75].

3.4.2. Structures chimiques :

3.4.2.1. Le Dobésilate de calcium :

Cette substance synthétique (dihydroxy-2,5-benzène-sulfonate de calcium) est bien absorbée après administration orale. Les concentrations plasmatiques sont maximales après six heures d'ingestion. Par contre sa demi-vie est courte qui est de cinq heures.

Le Dobésilate de calcium est éliminé principalement dans l'urine, sans être métabolisé. Il est absorbé après une application topique[24].

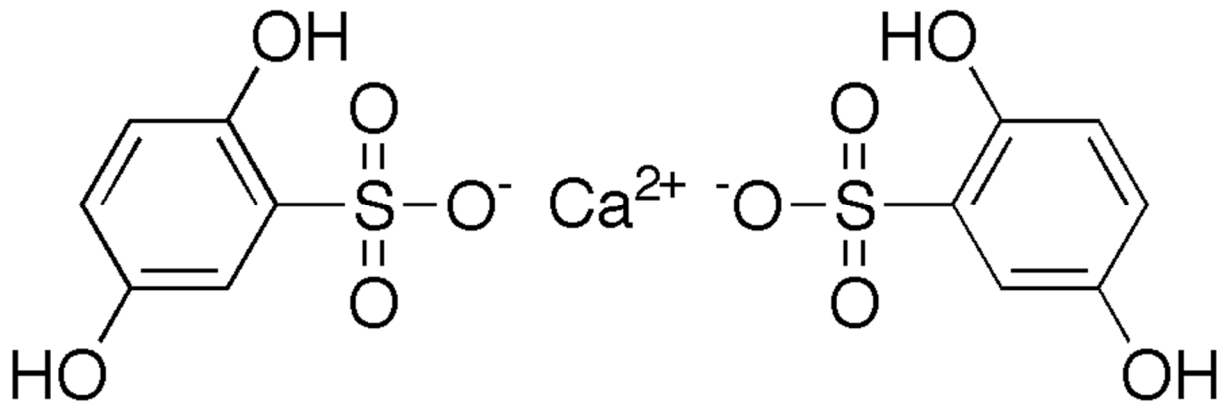


Figure 6: Structure du dobesilate de calcium[76] .

3.4.2.2. La Naftazone :

La Naftazone (1-2-naphtoquinone-2-semicarbazone) est une molécule enregistrée et commercialisée depuis plus de 20 ans dans les pays européens et la Corée du Sud en tant que traitement oral quotidien de 30 mg pour les varices et l'insuffisance veineuse suite à son action vasoprotectrice[77].

La Naftazone est rapidement absorbé par le tube digestif. Sa demi-vie est courte qui d'une heure et demi et ses métabolites sont éliminés dans l'urine[24].

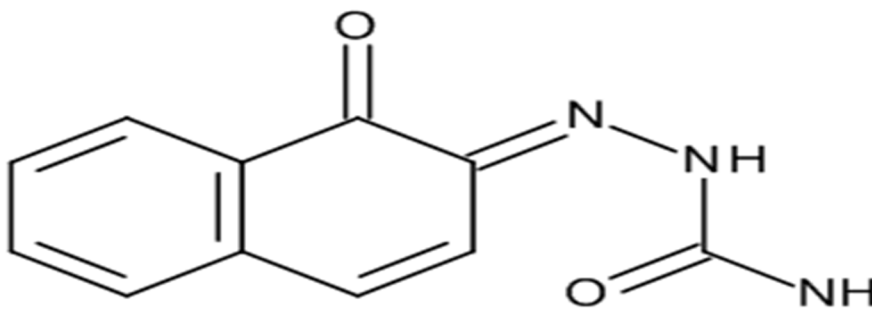


Figure 7: Structure du naphtazone[78].

3.4.3. Propriétés :

3.4.3.1. Le Dobésilate de calcium :

Le Dobésilate de calcium (2,5-dihydroxy-benzènesulfonate) est un médicament de synthèse aux propriétés vasoprotectrices et antithrombotiques largement utilisés dans le traitement de la rétinopathie diabétique et des maladies cardiovasculaires. Il peut agir au niveau de l'endothélium vasculaire, car il a été démontré qu'il réduit l'hyperperméabilité capillaire associée au diabète sucré [79], comme il inhibe l'agrégation plaquettaire [80] et réduit la viscosité du sang total [81].

L'effet anti-œdémateux persiste environ deux mois après l'arrêt du traitement à base du Dobésilate de calcium [82]. Son efficacité est renforcée par l'administration concomitante de rutosides. Il est utilisé également en proctologie [83].

3.4.3.2. La Naftazone :

La naftazone a un effet veinoconstricteur et une diminution des niveaux de β -glucuronidase dans le sérum démontré après l'administration de 30 mg par jour de naftazone. Cette substance pourrait agir sur la perméabilité de la paroi des vaisseaux et sur les anomalies des cellules endothéliales observées dans les MVC [24].

3.4.4. Autres médicaments de synthèse :

Des médicaments de synthèse sont également utilisés à savoir l'adénosine phosphate et l'adénosine phosphate d'heptaminol [75];

4. Indications des veinotoniques :

Parmi les principales indications des médicaments veinotoniques on trouve l'œdème, symptômes liés aux varices ou attribués aux MVC (jambes lourdes, « lourdeur », « inconfort », prurit, douleur le long des voies variqueuses au niveau des membres inférieurs), ainsi que lors des symptômes mineurs mais fréquemment associés (paresthésie, crampes nocturnes ou syndrome des jambes agitées).

Actuellement, l'indication des médicaments veinoactifs dans le traitement des ulcères veineux est discutable [24].

La compression élastique est considérée comme le traitement de première intention des MVC, c'est dans ce cadre que les médicaments veinoactifs peut accentuer l'effet de la compression [84-86]; comme ils peuvent être prescrit au lieu de la compression lorsque la compression est contre-indiquée (lors de l'insuffisance artérielle et des neuropathies sensibles) ou mal toléré (réactions individuelles, La chaleur de l'été)[11, 87]. Comme ils peuvent être prescrit dans différentes situations à savoir la prophylaxie de l'œdème après de longs vols[88], le syndrome prémenstruel[89, 90], le syndrome de congestion pelvienne[47], et lors de la prévention de la douleur après une chirurgie veineuse[91]. Les médicaments veinotoniques peuvent également avoir d'autres indications telles que lors des épisodes d'hémorroïdes ou de diabète[24].

5. Effets indésirables des veinotoniques :

Les veinotoniques comme les cas de plusieurs classes pharmacologiques peuvent avoir des effets indésirables lors de leurs prises qui sont très rares (observés chez 5% des patients traités) parmi ces effets on peut observer des vertiges, des maux de tête, des troubles gastro-intestinaux mineurs à savoir des flatulences, rarement des nausées, des vomissements, de la constipation de la diarrhée ainsi que des éruptions cutanées dans de très rares cas.

Cependant, la prise de benzarone a été associée à l'hépatite, car des doses élevées de la Coumarine sont potentiellement hépatotoxique chez les métaboliseurs lents du CYP2A6[92].



***La phytothérapie dans
le traitement de l'insuffisance
veineuse***

La phytothérapie se définit comme l'utilisation à des fins thérapeutiques de plantes (du grec : phutos), dans leur intégralité, en partie (fleur, feuille, tige, racine) ou sous la forme d'extraits divers (décoctions, distillats, huiles essentielles)[93].

La majorité des molécules actives, constituant les veinotoniques à base de plantes, sont des polyphénols (coumarines et flavonoïdes sensu lato) ou des saponosides.

Six parties de plantes sont utilisées traditionnellement en cas de maladie veineuse à savoir :

- Les feuilles de vigne rouge (tanins condensés et anthocyanosides) ;
- Le rhizome de fragon ou petit houx (saponosides stéroïdiques) ;
- Les feuilles de ginkgo (flavonoïdes) ;
- Les feuilles d'hamamélis (tanins et flavonoïdes) ;
- L'écorce de marron d'Inde (hétérosides coumarinique "esculoside" et flavonoïdes) et marronnier d'Inde (saponosides triterpéniques) ;
- Et les sommités fleuries de mélilot (hétérosides coumariniques "escine" et flavonoïdes)[2].

Il existe plusieurs formes galéniques à savoir : les gélules d'extraits de plantes ou de poudres de plantes, les mélanges de tisanes de plantes sèches coupées (en vrac ou en sachets) et les ampoules buvables de plantes fraîches broyées dans de l'alcool dilué. Les produits de phytothérapie peuvent également être disponibles sous la forme de gouttes buvables, de comprimés, de teintures, d'intrants, de gel ou de crème à usage local[94].

Dans les paragraphes suivants, on essaiera de mettre en évidence les principales plantes utilisées dans la phytothérapie lors de l'insuffisance veineuse tel que définie dans ce chapitre.

1. Le Marronnier d'inde :

1.1. Généralités :

Famille : Sapindaceae (anciennement Hippocastanaceae)

Genre : Aesculus

Espèce : Aesculus / carnea [95].

L'*Aesculus hippocastanum* (Hippocastanaceae), communément appelé le Marronnier d'Inde ou buckeye, est un grand arbre à feuilles caduques, montrant une distribution naturelle en Asie occidentale spécifiquement dans l'hémisphère nord. Cette espèce est originaire des Balkans au sud-est d'Europe, dans de petites régions du nord de la Grèce, de l'Albanie, de la Macédoine, de la Serbie et de la Bulgarie, mais il est largement cultivé dans les parcs, les jardins et aux bords de routes de nombreux pays européens ainsi qu'aux États-Unis d'Amérique[96]. C'est un arbre robuste en forme de dôme, le châtaignier atteint une hauteur de 25 à 30 m, ses feuilles comprennent 5 à 7 folioles sessiles et ses fleurs sont généralement blanches ou roses[97].

Diverses parties de la plante (graines, feuilles, écorce et fleurs) sont traditionnellement utilisées en phytothérapie depuis des siècles pour traiter de nombreux maux. Les graines brunes de marronnier d'Inde sont utilisées pour guérir la dysenterie, la bronchite, les hémorroïdes et les problèmes veineux en médecine traditionnelle[98].



Figure 8: Extrait du Marronnier d'Inde[99] .

1.2. Composition chimique :

La composition des graines du Marronnier d'Inde peut être résumée dans les principales classes suivantes :

- L'amidon et les saccharides non amylacés [100];
- Les acides aminés [101] et les protéines [102] ;
- Les lipides (graisses et huiles essentielles) ;
- Et les minéraux (cendres) [95].

En plus, de ces composantes, on trouve des classes plus importantes de point de vue thérapeutique, à savoir :

- L'Escine (fractions de saponine et de sapogénine), qui est la plus dominante [103] ;
- Les composés dérivés de la coumarine (L'Esculine, la fraxine, la scopoline, la pavétine, ainsi que d'autres composés) [104];
- Les tanins (antocyanidine, leucocyanidine, proanthocyanidine A2) [105] ;
- Les composés azotés non protéiques (c'est-à-dire adénine, adénosine, guanine, acide urique) ;
- et la vitamines B ainsi que la méthionine [106].

En générale, les principales classes bioactives sont présentes dans différents organes par exemple on trouve une concentration élevée des lipides et des fractions d'Escine dans les graines, par contre les huiles essentielles on les trouve dans les feuilles et les fleurs, alors que les tanins et les dérivés de la coumarine sont présents dans l'écorce [95]. De même, les extraits bruts des graines contiennent des quantités importantes de certaines autres familles, tels que les tanins condensés (principalement des flavonoïdes) et les stérols [106].

1.3. Emplois :

L'extrait des graines du Marronnier d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L., Sapindaceae), est connu pour la teneur en Escine, de ce fait il est utilisé comme un traitement de l'insuffisance veineuse chronique. Il a des propriétés anti-inflammatoires, anti-œdémateuses, des propriétés rhéologiques, et montre un effet positif sur le tonus veineux et la coagulabilité du sang.

Le mécanisme de l'activité de l'extrait des graines du Marronnier d'Inde (Escine) a été proposé sur une base d'études *in vitro* et *in vivo*, et son efficacité a été documentée avec de nombreux essais cliniques. Les résultats des études ont prouvé que l'extrait de graines du Marronnier d'Inde non seulement de manière significative améliore les symptômes subjectifs chez les patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique comme les spasmes du mollet, les douleurs des jambes, le prurit, la fatigue, mais il réduit également le volume des œdèmes au niveau des jambes, la circonférence de la cheville et du mollet. Les préparations contenant l'extrait de graines du Marronnier d'Inde sont très populaires et elles ont une efficacité similaire à la compression thérapeutique. Sachant que, l'extrait des graines du Marronnier d'Inde s'est avéré sûr et très bien toléré[107].

En raison de la composante en coumarine dans le marronnier d'Inde, il peut interagir avec la warfarine, les salicylates, les anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'autres médicaments aux propriétés anticoagulantes[108] . Il peut aussi interagir avec des herbes ou des suppléments tels que l'ail, le gingembre, le ginkgo biloba, le trèfle rouge, le curcuma, le saule blanc et autres, ce qui pourrait affecter l'agrégation plaquettaire[109].

Exemple de spécialité :

CIRCULEX sous forme de crème.

2. Le Ginkgo (Ginkgo biloba)

2.1. Généralités :

Le Ginkgo biloba L. (Ginkgoaceae;) est un membre primitif des Gymnospermes et le seul représentant vivant d'une famille qui contenait autrefois au moins six genres dont des fossiles de plus 200 millions d'années. Le Ginkgo biloba est un arbre d'une hauteur moyenne de 20 m originaire d'Asie de l'Est, où il se trouve cultivé pour ses graines, qui sont utilisées comme nourriture et à des fins médicinales. Le Ginkgo biloba est également largement cultivé au Japon, aux États-Unis et en Europe à la fois comme une plante ornementale et à des fins pharmaceutiques.

L'espèce est dioïque, les plantes femelles sont préférées pour la production de graines, mais les mâles sont préférés comme ornementales car la pulpe du fruit se détériore sous la maturation du fruit et produit une odeur remarquable d'acide butyrique[110].



Figure 9: Ginkgo biloba[111].

2.2. Composition chimique :

Les ginkgolides sont des structures diterpènes et des constituants caractéristiques des feuilles du *Ginkgo biloba*. Outre les ginkgolides, les feuilles contiennent aussi un dérivé de sesquiterpène, du bilobalide et un grand nombre de flavonoïdes présents sous forme de mono-, di et triglycosides de kaempférol, de quercétine et d'isorhamnetine[110]. Les biflavonoïdes, les cathécines et les proanthocyanodines non glycosidiques ont également été isolés. Elles contiennent également des allergènes puissants (acides ginkgoliques) qui doivent être éliminés avant qu'un extrait puisse être utilisé comme médicament. Un autre constituant potentiellement toxique est la 4'-O-méthylpyridoxine, qui se produit principalement dans les graines mais qui a été trouvée également dans certains lots de feuilles[112].

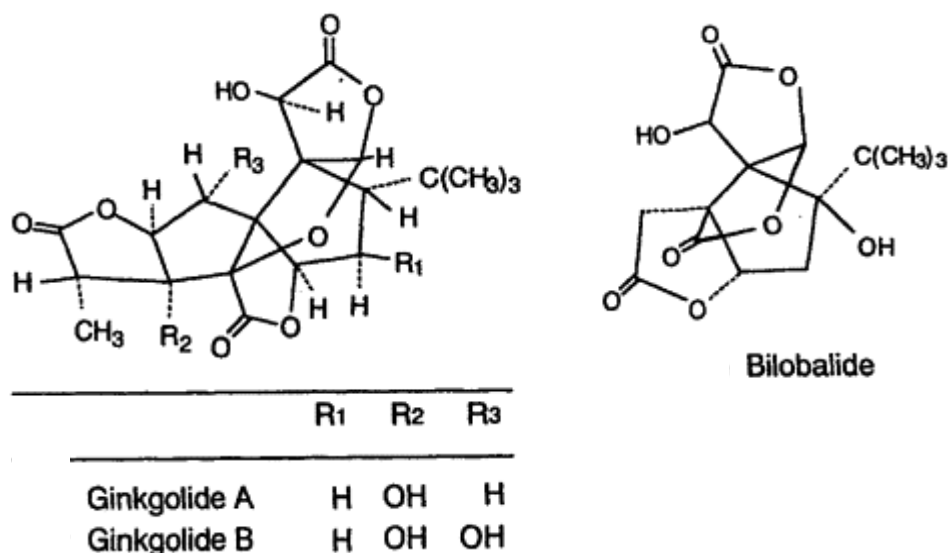


Figure 10: Structure des Ginkgolides A et B et Bilobalide[113].

2.3. Emplois :

L'extrait de *Ginkgo biloba* est devenu célèbre pour son efficacité curative remarquable et ses activités pharmacologiques, c'est pour cette raison qu'il est largement utilisé pour traiter les maladies cardiovasculaires, les maladies cérébrovasculaires et la maladie d'Alzheimer.

En Chine, l'usage thérapeutique des feuilles de Ginkgo se date depuis très longtemps. Cette plante est connue comme un remède naturel contre l'asthme et comme il est très bénéfique pour le cerveau plus spécialement pour la mémoire. Il y a environ 35 ans, un extrait de feuilles a été introduit dans les pays occidentaux comme remède à base de plantes pour le traitement des maladies apparaissant avec un âge avancé mes tels que des vertiges, des acouphènes, des maux de tête, des troubles de la mémoire à court terme, la perte auditive, la diminution de la vigilance ainsi que les troubles de l'humeur. Ces symptômes sont associés à une insuffisance circulatoire périphérique due à une angiopathie dégénérative et une insuffisance cérébrovasculaire.

Les flavonoïdes et les ginkgolides sont des constituants pharmacologiques les actifs au niveau des feuilles du Ginkgo biloba.

A savoir que les flavonoïdes inhibent la cyclooxygénase et la lipoxygénase pouvant ainsi diminuer la production de la thromboxane A₂, qui est un puissant agrégateur de plaquettes impliqué dans la formation de caillots ainsi que la thrombose subséquente. Les flavonoïdes de ginkgo sont également des piègeurs de radicaux libres et pourraient donc diminuer les dommages des membranes cellulaires qui provoquent un dysfonctionnement et la mort des cellules du cerveau[112].

En même temps, les ginkgolides sont des inhibiteurs spécifiques de la liaison du PAF (facteur d'activation des plaquettes) à ses récepteurs cellulaires. Le ginkgolide B est l'antagoniste le plus puissant. Le PAF stimule la conversion des phospholipides des cellules en acide arachidonique, de ce fait il a une influence sur la biosynthèse des prostaglandines et des leucotriènes qui sont associés à la thrombose et à l'inflammation, notamment en relation avec l'œdème cérébral. Plusieurs essais cliniques ont été effectués qui indiquent que l'extrait de ginkgo pourrait être bénéfique en cas d'insuffisance cérébrale chez les patients âgés. cependant, ces extraits doivent être normalisés par rapport à la teneur en flavonoïdes et ginkgolides[112].

Exemple de spécialité :

GINKOR FORT® présenté sous forme de gélule, pour posologie d'une gélule le matin et une gélule le soir.

3. L'Hamamélis (*Hamamelis virginiana*)

3.1. Generalites :

L'Hamamelis virginiana est une espèce de la famille des hamamelidaceae [114]et du genre hamamelis[115, 116] .

Les hamamélis sont des arbustes ligneux, seul l'Hamamelis virginiana atteignant une petite stature d'arbre, avec une hauteur de 8 à 13 m. Les troncs sont souvent multiples et tordus, avec des rameaux et des branches tordus en zigzag, et une couronne irrégulière étalée[115, 117]. Les feuilles sont caduques, alternes et irrégulièrement ovales, avec des marges ondulées ou grossièrement dentées, jaunissant à l'automne. Les fruits sont des capsules à deux becs qui se fendent l'année suivante, éjectant deux graines noires brillantes [115, 117]. Les fleurs sont bisexuées, grappes de trois, avec quatre pétales en forme de sangle jaune vif distinctifs avec une dimension de 1x20 mm de long. Il est à signaler que l'Hamamelis virginiana fleurit de septembre à décembre[116, 117].



Figure 11: L'Hamamelis virginiana[118].

3.2. Composition chimique :

L'Hamamelis contient un mélange de tanins, y compris l'hamamelitannin, les catéchines, les gallotannins et les procyanidines. Il contient également des huiles essentielles et des flavonoïdes[119].

3.3. Emplois :

L'écorce, les rameaux et les feuilles de l'Hamamelis virginiana sont la source d'un astringent utilisé en médecine traditionnelle pour une variété d'affections comme les coups de soleil, le purpura, les varicosités et les hémorroïdes[120].

L'Hamamelis est utilisé en combinaison avec l'hydraste pour le traitement des varices. Il est également utilisé pour traiter une légère inflammation de la peau[121].

Il est sans danger pour une application externe à long terme. Par contre, l'ingestion d'hamamélis peut provoquer une irritation gastrique chez les individus sensibles. Sans oublier que les tanins présents dans la composition de l'Hamamelis v. peuvent altérer l'absorption des minéraux et des vitamines B.

4. Le mélilot (*Melilotus officinalis*)

4.1. Généralités :

Le *Melilotus* est un genre de plantes comprenant 20 à 25 espèces largement réparties dans le monde. Le *Melilotus officinalis*, est également connu sous le nom de Yellow Melilot, qui est l'une des principales espèces utilisées à des fins cliniques[122]. Le *M. officinalis* fait partie de la famille des Fabacées. C'est une biennale herbe aromatique, originaire d'Europe et d'Asie. Ses feuilles sont trifoliées pennées et ses folioles obovales-oblongues, obtuses et lisses, ses dents mucronees. Ses fleurs sont jaunes, unilatérales, épineuses, axillaires et en vrac, la légumineuse est ovoïde et à 2 graines et ses pétales sont à peu près de même longueur. Il fleurit de juin à octobre[123]. Dans des conditions naturelles, les graines germent au printemps et la plante pousse lentement pour atteindre une hauteur de 1 à 2 pieds pendant la première saison.

Au deuxième printemps, la plante pousse rapidement à une hauteur de 3 à 6 pieds, fleurit, produit des graines, et meurt par la suite [124]. Toutes les espèces de Melilotus, en fleur, ont une odeur sucrée particulière, qui en séchant devienne plus forte et plus agréable. L'odeur sucrée caractéristique, intensifiée par séchage, est suite à la teneur élevée de cette plante en coumarine[122].



Figure 12: Le Melilotis officinalis[125].

4.2. Composition chimique :

Les graines du *Melilotis officinalis* contiennent des flavonoïdes, des divers composés phénoliques, des coumarines, de la mélilotine, des triterpènes, des tanins, des stérols, des caroténoïdes et des mucilages[126, 127].

Elles contiennent également des acides gras, des huiles essentielles et des glycosides[127, 128].

4.3. Emplois :

La plante *Melilotus officinalis* communément connue sous le nom de mélilot jaune aurait des effets antioxydants[129], antibactériens, antitumoraux[130], antihypertenseurs[131], anti-inflammatoires [132] ainsi qu'une activité astringente[133]. Elle est aromatique, émolliente, styptique et carminative. Les petits fruits de cette plante sont utilisés comme adoucissant, maturant, tonique et aphrodisiaque[134].

5. Le petit Houx (*Ruscus aculeatus*)

5.1. Généralités :

Le petit Houx ou le *Ruscus aculeatus* (balai de boucher) est un sous-arbuste de la famille des liliaceae originaire de la région méditerranéenne[135], il a des feuilles persistantes avec des rhizomes épais et des tiges dressées portant des cladodes épineux qui ont repris la fonction des feuilles. Il est pollinisé par les insectes dont seulement une qui sera réussi sur cinq pollinations. Les fruits sont des baies rouges qui contiennent une à quatre graines, généralement avec une très faible capacité de germination (moins de 50%)[136].



Figure 13: Le Ruscus aculeatus[137].

5.2. Composition chimique :

Le *R. aculeatus* produit une gamme de métabolites secondaires actifs, y compris les triterpènes, les stéroïdes, les flavonoïdes, les coumarines, la spartéine, la triamine et l'acide glycolique. Deux saponines stéroïdiens d'importantes propriétés biologiques qui sont la ruscogénine et la néoruscogénine, ont été isolées du rhizome, où leurs concentrations sont plus importantes[138].

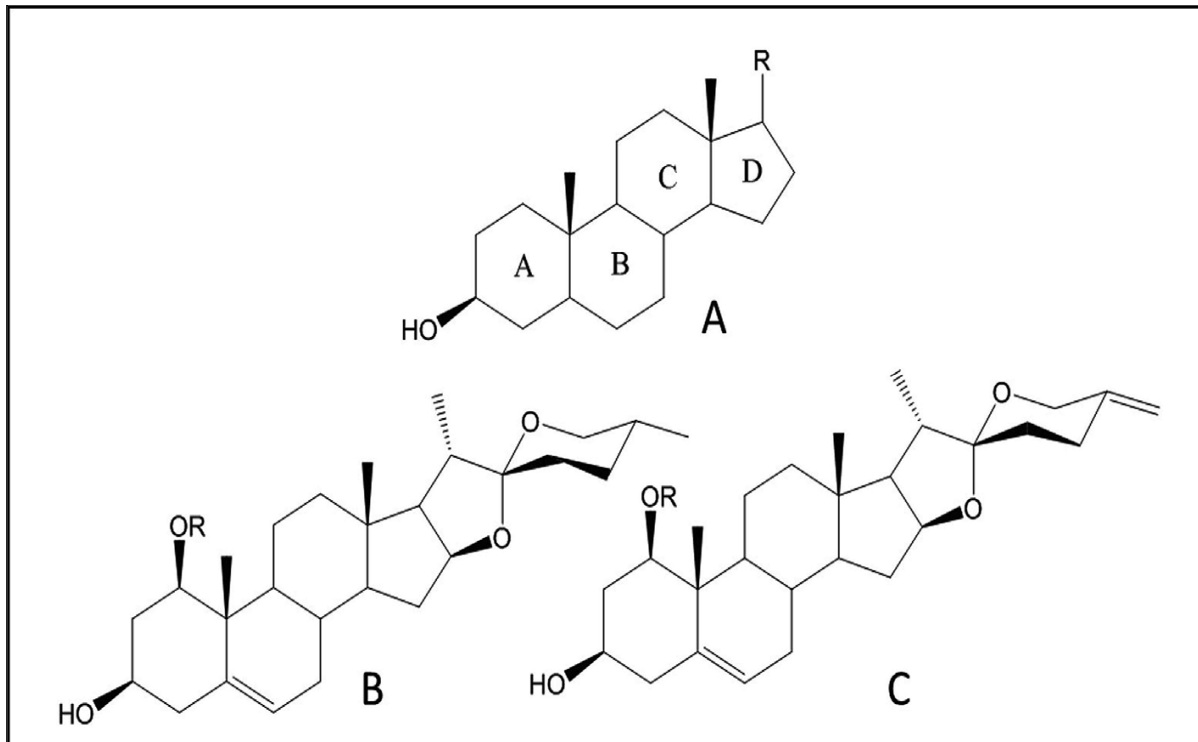


Figure 14: Structure chimique du squelette stéroïdien (A), de la ruscogénine (B) et de la néoruscogénine (C)[139].

5.3. Emplois :

Le *Ruscus aculeatus* possède des activités veinotoniques, vasculoprotectrices, anti-inflammatoires, diurétiques et hypocholestérolémiantes[140-143]. D'où son utilisation dans de nombreuses spécialités pharmaceutiques en allopathie, en phytothérapie et en cosmétologie qui est utilisé essentiellement par voie locale, et parfois par voie générale. En dermatologie, les ruscogenines sont présentes dans de nombreux topiques indiqués dans la couperose, les peaux sensibles et les peaux acnéiques comme les crèmes. Certains auteurs les ont même expérimentées dans les engelures, les acrocyanoses et les hypodermes[144].

En phlébologie, elles sont utilisées dans le traitement symptomatique de l'insuffisance veineuse, les varices, les ulcères variqueux, les troubles veineux de la grossesse et lors du syndrome prémenstruel sous forme de topiques comme les crèmes ou par voie générale ou sous les deux formes comme le Cyclo 3*. En proctologie, les ruscogenines entrent dans la composition des suppositoires et de topiques comme les pommades indiquées lors des manifestations hémorroïdaires et des fissures récentes[145, 146] . En gynécologie, elles sont utilisées dans les métrorragies de la contraception, les troubles de la ménopause et les irrégularités du cycle menstruel[147] .

Exemple de spécialité :

Le CYCLO 3 FORT® présent sous forme de gélule à des doses de deux à trois gélules par jour au milieu des repas.

6. La vigne rouge (*Vitis vinifera*)

6.1. Généralités :

La culture fruitière la plus plantée au monde est le raisin. Il représente également l'un des fruits les plus consommés[148]. Le raisin (*Vitis vinifera*, une espèce de *Vitis*, et de la famille des Vitacées) est un fruit non climatérique qui pousse partout dans le monde comme l'Iran, l'Espagne, le Chili, le Brésil, la Chine et les États-Unis[149].

Le *Vitis vinifera* (raisin) est l'un des « fruits les plus produits » au monde. Les pépins de raisin sont une source précieuse de composés phénoliques, dont le resvératrol le RSV est l'un des constituants biologiquement actifs du raisin, , de ce fait, il exerce des effets protecteurs contre différentes toxines naturelles ou chimiques qui pourraient altérer l'homéostasie physiologique par des multiples mécanismes[150].

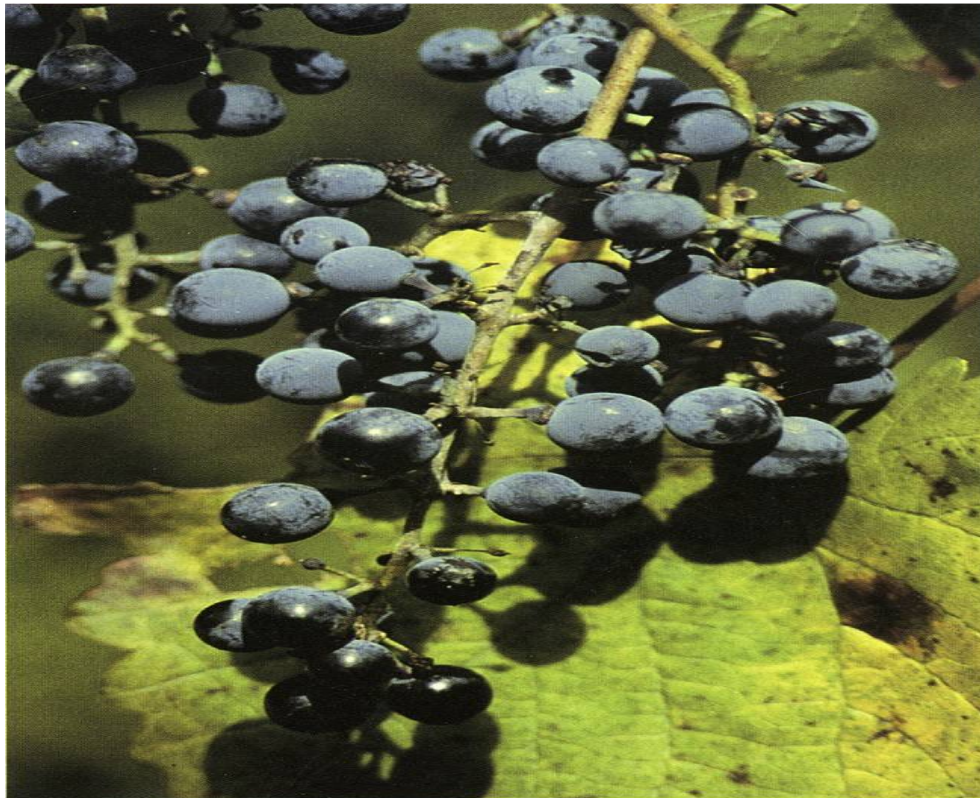
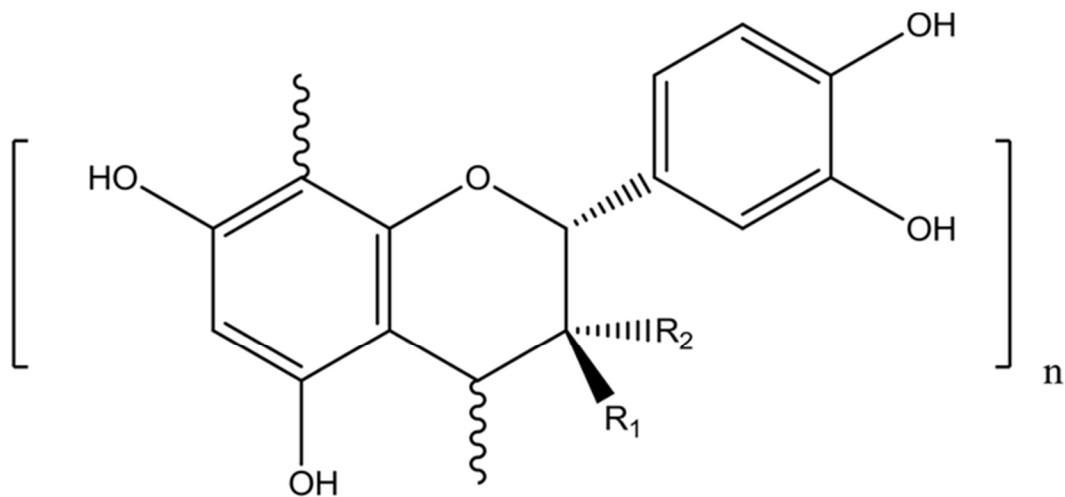


Figure 15: Le *Vitis vinifera* [151].

6.2. Composition chimique :

La composition chimique des raisins est constituée principalement par les sucres (glucose et fructose), les acides organiques (malique, tartrique, citrique, acides lactique, acétique et succinique), les acides aminés (arginine, proline, alanine, ammonium, acide γ -amino butyrique, cystathionine et acide glutamique), les peptides, les protéines, les vitamines (thiamine, riboflavine, pyridoxine, α -tocophérol, choline, folate, niacine et acide ascorbique), les caroténoïdes (lutéine, β -carotène, néochrome, néoxanthine, violaxanthine, lutéoxanthine, flavoxanthine et zéaxanthine), les composants aromatiques (β -ionone, β -démascénone, furaol et 2-phényléthanol) ainsi que les composés phénoliques (isoflavonoïdes, anthocyanes, flavanols, flavonols [quercétine], proanthocyanidines, acides hydroxycinnamiques et hydroxybenzoïques, stilbènes, lignoïdes, coumarines, anthocyanes, catéchine et épicatechine)[148].




(+)-Catechin: R₁ = H, R₂ = OH

(-)-Epicatechin: R₁ = OH, R₂ = H

Figure 16: Structure du catéchine et épicatechine [152].

6.3. Emplois :

En science alimentaire et pharmaceutique, les aliments fonctionnels (des aliments qui renferment plusieurs composés bénéfiques pour la santé) sont un domaine en plein essor pour l'amélioration de la santé humaine. Ils sont bien connus pour avoir des effets positifs de point de vue sanitaire et utile pour prévenir divers troubles tels que les maladies cardiovasculaires, le cancer, le diabète, le risque de cholestérol ou d'autres troubles métaboliques. En outre, les activités commerciales et les recherches sur les aliments fonctionnels ou leurs ingrédients sont en grande stipulation. Les pépins de raisin, les fruits et leur extrait sont déjà utilisés en aliments fonctionnels[153]. Il est bien connu que les feuilles de *Vitis vinifera* sont comestibles et utilisées pour la cuisson. Les jeunes feuilles enroulées autour d'autres aliments puis cuites au four, elles confèrent une saveur et un goût agréable. De même , les feuilles des vignes sont consommées dans les aliments traditionnels et utilisées pour la diarrhée, les vomissements ainsi que pour le traitement des varices[154]. Comme, Elles ont des propriétés anti-inflammatoires et astringentes. La décoction des feuilles est utilisée comme un lavage pour les ulcères de la bouche et comme une douche pour traiter les pertes vaginales. Elles sont également utiles dans le traitement des varices, des hémorroïdes et de la fragilité capillaire[155]. Divers rapports ont indiqué que l'extrait de feuilles de *Vitis vinifera* avait une forte activité antioxydante due à la présence de phytoconstituants actifs tels que les phénoliques, les flavonoïdes, les tanins, etc...[156]. Selon la littérature, dans les plantes médicinales, la présence de flavonoïdes est responsable des activités antihyperlipidémiques, ainsi que les tanins et les saponines provoquent l'inhibition de l'absorption des lipides au niveau du corps [157].



***Utilisation des veinotoniques
en médecine***

1. L'insuffisance veineuse des membres inférieurs :

1.1. Définition :

L'insuffisance veineuse des membres inférieurs appelée aussi la maladie veineuse chronique des membres inférieurs (MVC) est une cause courante et reconnue de douleur et d'inconfort des membres inférieurs. Elle se développe lorsque le retour du sang périphérique est altéré et que la pression veineuse est augmentée en raison de plusieurs facteurs, dont le dysfonctionnement de la pompe musculaire et de l'incompétence valvulaire. Cette dernière est située principalement à la jonction de la grande veine saphène avec la veine fémorale commune (jonction saphéno-fémorale ou SFJ) et la petite veine saphène au niveau de la veine poplitée (jonction saphéno-poplitée ou SPJ) ce qui conduit à un flux sanguin rétrograde dépendant de la position, provoquant une hypertension veineuse. Les conséquences de l'hypertension veineuse vont du développement des varices (ainsi que des veines réticulaires et des télangiectasies), de l'œdème aux modifications cutanées qui pouvaient se compliquer par la suite à l'ulcération franche des jambes. La MVD est formellement décrite selon la classification CEAP (clinique, étiologique, anatomique, patho-physiologique) (Tableau 1)[158]. Le degré de la maladie est cliniquement appréciable va des jambes d'apparence normale (C0) à une stase veineuse sévère avec ulcération (C6), avec ou sans symptômes (S ou A) comme c'est indiqué dans le Tableau 1 en dessous. Les stades de la maladie de C4 à C6 sont appelées par l'insuffisance veineuse chronique (IVC) [159]. Une maladie fonctionnelle, est définie comme un reflux documenté (généralement un flux sanguin rétrograde d'une durée > 500 ms) à l'échographie, peut être présente au niveau de la SFJ et la SPJ ou des deux et un reflux concourant dans le système veineux profond peut également être présent dans une minorité de patients[158].

Plusieurs études transversales à grande échelle ont démontré que les maladies cardiovasculaires sont le trouble vasculaire le plus courant, avec au moins 15% des hommes et 25% des femmes souffrant d'une maladie fonctionnelle[160-162]. Les symptômes typiques de la maladie veineuse comprennent la douleur, les crampes, la fatigue, la lourdeur, l'agitation et l'enflure. Les symptômes sont dus à un certain nombre de causes, notamment l'inflammation et la pression exercée sur les nerfs adjacents par des veines dilatées, et s'aggravent souvent avec une station debout prolongée et un climat chaud. Les symptômes ont un effet cumulatif profond sur la mobilité et la qualité de vie des patients[163].

Tableau I : Classification CEAP des troubles veineux chroniques[164]

CLASSIFICATION CLINIQUE (C)	
C0	Aucun signe visible de maladie veineuse
C1	Télangiectasies ou veines réticulaires
C2	Varices
C3	Œdème
C4	Modifications de la peau et du tissu sous-cutané
	(A) Pigmentation ou eczéma
	(B) Lipodermatosclérose ou atrophie blanche
C5	Ulcère guéri
C6	Ulcère actif
CLASSIFICATION ÉTIOLOGIQUE (E)	
Ec	Congénitale (p. Ex., Syndrome de Klippel-Trenaunay)
Ep	Primaire
Es	Secondaire (p.ex., syndrome post-thrombotique, traumatisme)
Fr	Aucune cause veineuse identifiée
CLASSIFICATION ANATOMIQUE (A)	
Comme	Superficiel
Un d	Profond
Ap	Perforateur
Une	Aucune localisation veineuse identifiée
CLASSIFICATION PHYSIOPATHOLOGIQUE (P)	
Pr	Reflux
Po	Obstruction, thrombose
Pr, o	Reflux et obstruction
Pn	Aucune physiopathologie veineuse identifiée

1.2. Anatomie veineuse et ses variations :

Il existe deux réseaux veineux du membre inférieur, qui communiquent entre eux par les veines perforantes : le réseau veineux profond (qui draine 90 % du sang veineux) et le réseau veineux superficiel (veines saphènes) qui assure les 10 % restants. L'ensemble est muni d'un système de valvules empêchant le reflux du sang veineux à partir de la veine cave inférieure dans le membre inférieur. Le retour veineux est alors assuré par trois systèmes successifs :

- La semelle plantaire, le drainage veineux dépendant de la statique plantaire et de la marche ;
- La pompe musculaire du mollet, la contraction des muscles du mollet, en comprimant les nombreuses veines qu'ils contiennent, chassant le sang veineux vers le cœur (cette pompe est d'autant plus efficace que l'activité musculaire est intense);
- Et le système abdomino-diaphragmatique, qui joue un rôle important dans la modulation du flux veineux lors de l'inspiration ou de l'expiration[75].

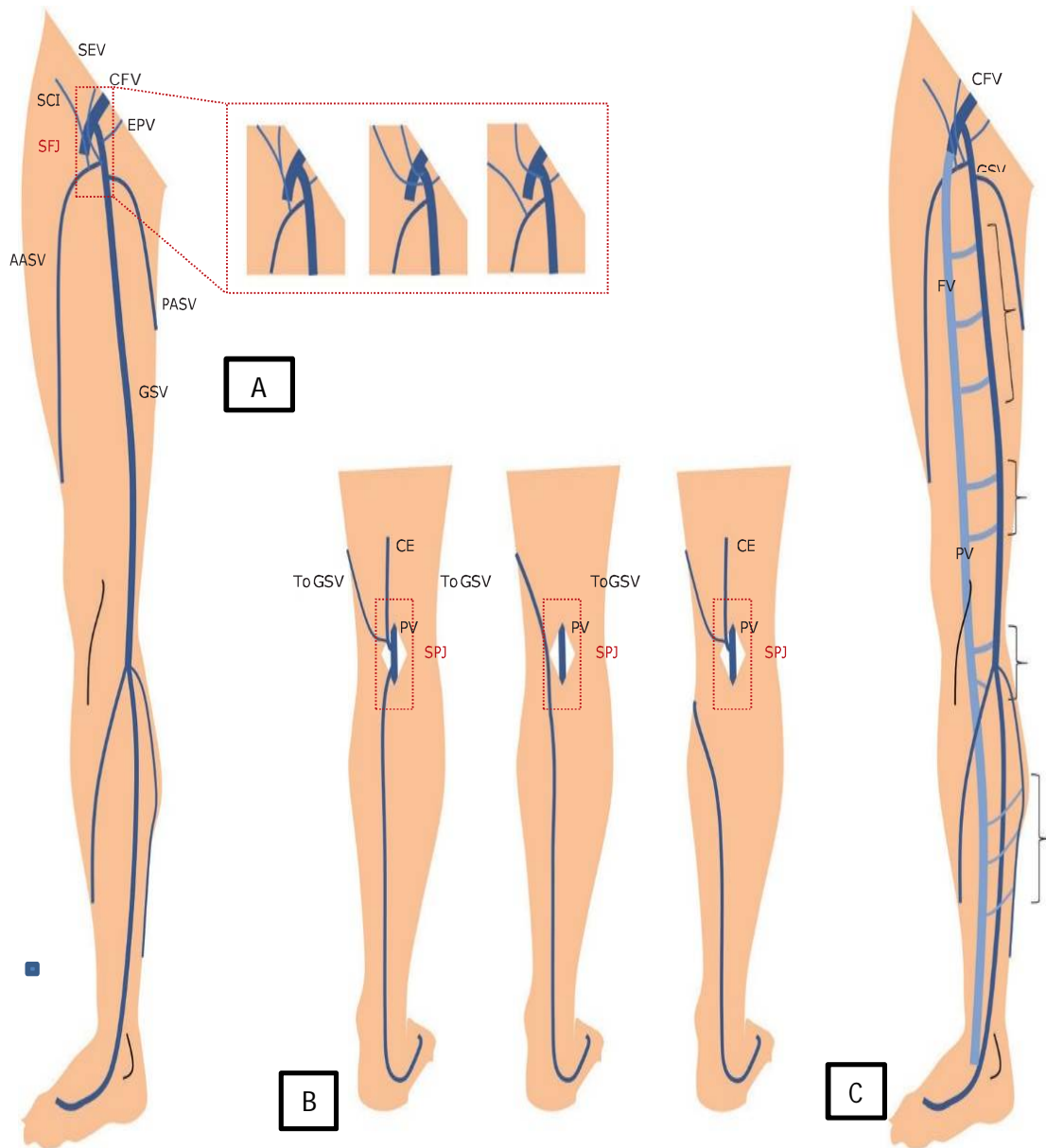


Figure 17: Système veineux du membre inférieur. (A) Grande veine saphène et ses affluents. (B) Petite veine saphène et ses variations. (C) veines perforantes. SEV, veine épigastrique superficielle; SCI, veine iliaque circonflexe superficielle; CFV, veine fémorale commune; EPV, veine pudendale externe; SFJ, jonction saphénofémorale; AASV, accessoire antérieur de la grande veine saphène; PASV, accessoire postérieur de la grande veine saphène; GSV, grande veine saphène; CE, extension crânienne de la petite veine saphène; PV, veine poplitée; SPJ, jonction saphénopoplitée; FV, veine fémorale[164].

1.3. Epidémiologie :

La prévalence de la maladie veineuse peut être spécifiée pour chaque catégorie de la classification clinique CEAP à savoir :

- La catégorie C2 qui correspond à la présence de varices, a une prévalence faible chez le jeune adulte (< 10 %), mais en croissance continue avec l'âge, passant ainsi à 20 % au-delà de 35 ans et à 40 % au-delà de 60 ans ;
- La prévalence de la catégorie C3 augmente avec l'âge ;
- Et les catégories C5 et C6 (ulcère) sont rarement observées avant l'âge de 60 ans[165].

1.4. Physiopathologie :

Dans les états normaux, les valvules constituant les veines empêchent le sang de redescendre vers les pieds sous l'effet de la force de gravité. Sous l'influence de facteurs de risque (sédentarité, chaleur, grossesse) et l'âge les veines se dilatent ce qui en résulte que les valvules ne sont plus hermétiques. De ce fait, Le système naturel d'antireflux n'est plus efficace, et le sang stagne dans les capillaires sanguins des jambes. Il y a donc une stase veineuse et une augmentation de la pression à l'intérieur des capillaires veineux des membres inférieurs. Cette hyperpression inhabituelle au niveau des vaisseaux sanguins entraîne à terme une dégradation des capillaires. Sous l'effet de l'hyperpression laissant ainsi l'échappement d'eau et de grosses protéines au niveau des vaisseaux sanguins. L'organisme réagit naturellement en essayant d'éliminer cet excès liquidien par le système lymphatique mais rapidement ces deux systèmes naturels de drainage se trouvent débordés. Ce qui provoque l'accumulation du liquide et des protéines en dehors des capillaires. Ce qui mène à une sensation de lourdeur au niveau des jambes, de l'œdème, et puis après l'inflammation qui est responsable de douleurs et de démangeaisons[166].

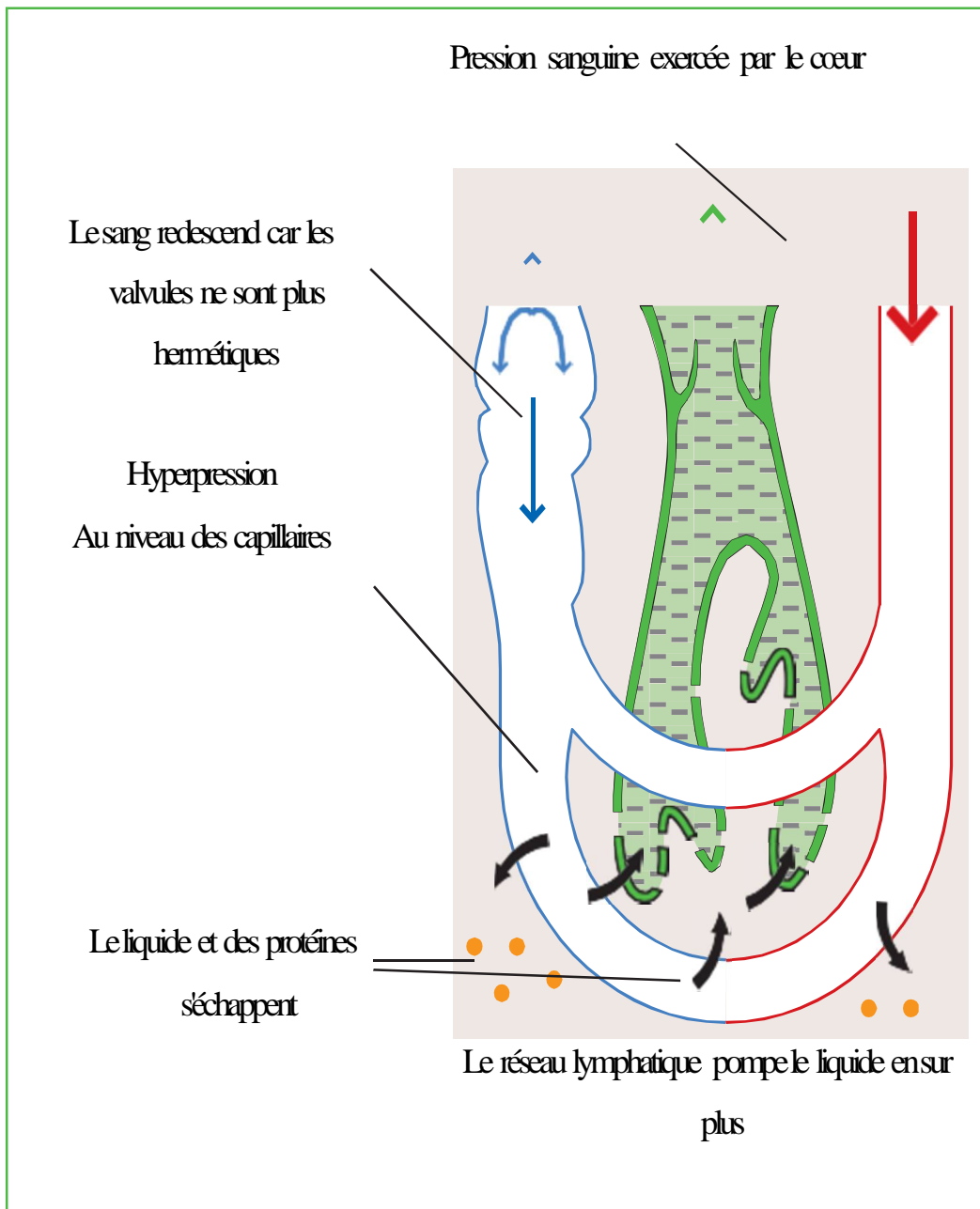


Figure 18: Physiopathologie de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs[167].

1.5. Facteurs de risque :

Les principaux facteurs de risque de l'insuffisance veineuse au niveau des membres inférieurs peuvent être distingués en deux groupes à savoir des facteurs prédisposants et des facteurs aggravants [9, 168] comme c'est expliqué en dessous :

Les facteurs prédisposants sont essentiellement liés à :

- L'hérédité qui entre fortement en jeu : les personnes qui souffrent des varices ont une anamnèse familiale deux fois plus fréquemment positive que les sujets indemnes. Ainsi, le risque serait de 90 % si les deux parents sont variqueux ; 25 % chez le descendant de sexe masculin ; 62 % chez le descendant de sexe féminin d'un seul parent atteint ; et de 20 % si aucun des parents ne présente de signes de MVC ;
- L'âge est sans doute le principal facteur de risque. À 70 ans, environ 70 % des hommes et des femmes souffrent de télangiectasies ou de varices ;
- Et le sexe, de ce fait on trouve que les femmes consultent jusqu'à neuf fois plus pour leurs varices, non seulement pour des raisons esthétiques, mais aussi parce qu'elles ressentent plus fréquemment des symptômes veineux. Les varices de l'homme sont souvent masquées par les pantalons et par la pilosité (sauf si les jambes sont rasées, comme chez les cyclistes ou les nageurs de compétition)[169].

Et les facteurs aggravants sont plutôt liés à :

- La concentration des hormones dans le corps qui jouent un rôle indéniable dans l'apparition d'une IVC comme c'est le cas de :
 - L'apparition de varices pendant la grossesse et leur régression ou disparition spontanée dans les mois qui suivent l'accouchement ;
 - L'extensibilité de la paroi veineuse est proportionnellement liée au taux sérique de progestérone ;
 - L'aggravation des symptômes liés au relâchement de la paroi veineuse sous certains contraceptifs hormonaux ;
 - L'exacerbation prémenstruelle de la symptomatologie de la MVC.

- La période de la grossesse, quand l'utérus augmente de volume, il finit par comprimer la veine cave inférieure, ce qui forme un obstacle au drainage normal. Le risque de varices et d'IVC augmente progressivement avec la parité (les femmes nullipares affichent une prévalence équivalente à celle des hommes). De plus, les grossesses multiples jouent un rôle aggravant, en particulier chez les patientes qui montraient des signes de MVC en amont. Le risque thromboembolique veineux, qui constitue la deuxième cause de mortalité maternelle directe après les hémorragies, est présent du début de la grossesse à la douzième semaine suivant l'accouchement ;
- Le tabagisme favorise la survenue de varice ;
- L'obésité plus particulièrement chez les femmes, celles-ci développent fréquemment des troubles trophiques, sans pour autant présenter de reflux veineux superficiel ou profond. Certaines explications peuvent être trouvées dans :
 - La démarche particulière du sujet en surpoids important qui utilise plus ses hanches que ses mollets ;
 - La surcharge lipidique des muscles qui entraîne la diminution de l'efficacité de leur rôle de pompe ;
 - Et la respiration abdominale ne contribue pas au retour veineux tel que la respiration thoracique.
- Les longues stations en position assise ou debout immobile favorisent dans le temps la survenue d'une MVC, en particulier les varices. De ce fait, la sédentarité diminue la stimulation de la pompe articulaire et musculaire ;
- L'exposition à la chaleur doit être fortement déconseillée (sauna, hammam et bronzage) ;
- Les strictions vestimentaires (ceintures, pantalons serrés à la taille, bottes étroites) favorisent le développement des varices ;
- Le sport est bénéfique sur le plan vasculaire et musculaire, néanmoins il peut avoir des effets délétères sur le système veineux. Plusieurs phénomènes sont susceptibles d'altérer la paroi veineuse ou d'aggraver son atteinte comme c'est le cas lors de :
 - L'augmentation massive du débit sanguin lors d'une activité physique intense ;

- L'augmentation de la température corporelle liée à l'effort et à la transpiration ;
 - Et les à-coups sévères dans la colonne sanguine veineuse, qui favorisent les lésions pariétales et valvulaires lors de sauts (volley-ball), de chocs (shoot d'une balle), mais aussi lors de démarrages et de freinages brutaux (tennis, escrime).
- Et même, les longs voyages (plus de quatre heures) sont synonymes de sédentarité. Si tous les moyens de transport augmentent le risque de thrombose veineuse, c'est le vol aérien qui est le plus à risque car à l'immobilité s'ajoutent la déshydratation et la diminution de l'oxygénation du sang [169].

1.6. Principaux symptômes :

Il existe plusieurs symptômes liés à l'insuffisance veineuse des membres inférieurs dont on a recours aux veinotoniques, comme c'est le cas des jambes lourdes, des varices et des œdèmes. Dans les paragraphes suivants on traitera chaque symptôme tout en expliquant d'avantages les moyens de prévention et de traitements.

1.6.1. Les jambes lourdes

a. Définition :

Le retour veineux du sang des extrémités vers le cœur est favorisé par le réseau veineux superficiel et profond. Il est assuré par un gradient de pression entre le bas du corps et le cœur, l'activité musculaire du membre inférieur et un système de valvules qui orientent le flux sanguin[3].

Les jambes lourdes se définissent comme étant « une sensation caractéristique de l'insuffisance veineuse affectant les membres inférieurs ». Si le retour veineux en direction du cœur n'est pas de bonne condition, une augmentation de la pression du réseau veineux des membres inférieurs est observée, ce qui en résulte à la sensation de lourdeur des jambes. Ce symptôme est entouré de bien d'autres comme des douleurs, des picotements, des crampes et parfois même des varices[170].

b. Diagnostic :

Les examens requis :

Examen clinique :

Il repose sur l'inspection et la palpation des trajets veineux, de la présence ou non d'un œdème et d'une pigmentation.

La palpation des pouls est réalisée et la statique du pied ainsi que la mobilité de la cheville sont appréciées[75].

Examen paraclinique comprend un écho-Doppler qui permet d'évaluer le réseau veineux profond et superficiel. Il est possible d'enregistrer un reflux dans le réseau veineux[75].

L'échographie objective la perméabilité du réseau veineux superficiel et profond[75].

La phlébographie est réalisée par ponction des veines dorsales du pied avec un puissant garrot[75].

c. Préventions et Traitements :

En parallèle au rôle du médecin pour le traitement et le soulagement des symptômes liés à l'insuffisance veineuse des membres inférieurs, le pharmacien joue un rôle primordial dans l'orientation en proposant aux patients des conseils liés à l'hygiène de vie et la diététique qui sont la base du traitement et qui devraient être rigoureusement respectées. Parmi les conseils qu'un pharmacien d'officine peut proposer avant tout traitement médical c'est de :

- ✓ Dormir les jambes surélevées ;
- ✓ Proscrire la station debout ou assise prolongée (en voiture, s'arrêter toutes les 2 heures pour marcher au moins 5 minutes) ;
- ✓ Adopter une activité physique favorisant les contractions musculaires qui compriment les veines environnantes en facilitant la remontée du sang vers le cœur (marche, natation, gymnastique...), mais il faudra éviter certains sports nécessitant un effort plus intense (tennis, volley, squash, basket...) ;

- ✓ Rafraîchir (douche à l'eau froide) les jambes, ce qui permet une vasoconstriction, et les masser régulièrement du pied vers la cuisse ;
- ✓ Éviter la chaleur qui provoque une dilatation importante des veines, et rend les jambes lourdes et douloureuses (chauffage par le sol, bain trop chaud, sauna, exposition prolongée au soleil, épilation à la cire chaude, couverture chauffante...) ;
- ✓ Veiller à avoir une alimentation équilibrée et diminuer la surcharge pondérale ;
- ✓ Et de boire beaucoup d'eau[75].

L'utilisation de la compression médicale constitue le traitement le plus efficace de l'insuffisance veineuse. L'automédication ou la prise en charge du patient à l'officine est envisageable lorsque les symptômes décrits correspondent uniquement au stade 0, voire 1 de l'évolution de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs.

La contention veineuse apporte alors soulagement et confort. Sa pose reste un acte médical : les orthèses élastiques (bandes, chaussettes, bas ou collants) appliquent une pression dégressive sur le membre inférieur plus importante à la cheville qu'au niveau du mollet ou de la cuisse. La contention favorise la diminution de la dilatation des veines et augmente fortement la vitesse du flux veineux. Elle entraîne des effets micro circulatoires par augmentation de la pression tissulaire. Elle diminue aussi le volume du membre (effet anti-œdème), améliore l'efficacité de la pompe musculaire du mollet lors de la marche, et présente de plus un effet bénéfique sur la microcirculation cutanée et lymphatique. Enfin, elle aide à prévenir l'évolution chez le patient à risque, la récurrence chez le patient traité et assure un soulagement en présence de troubles fonctionnels[75].

Les médicaments veinotoniques à usage locale, on peut les appliquer sous forme de crème ou de gel. Ils permettent un soulagement immédiat de la sensation de jambes lourdes en stimulant la circulation veineuse et en s'opposant à la vasodilatation. Pour ressentir une sensation de fraîcheur supplémentaire, ils peuvent être stockés au réfrigérateur [75]. Pour une action optimale, ils sont appliqués en massage partant du pied et remontant jusqu'au genou ou cuisse suivant les symptômes[1].

Ainsi que diverses souches homéopathiques peuvent être proposées, en cas de jambes lourdes et douloureuses avec des sensations de battements dans les jambes, on prescrit l'*Aesculus hippocastanum* ; pour les courbatures on favorise l'*Arnica montana* et l'*Hamamelis virginiana*, de même pour l'éclatement des veines on prescrit le *Vipera redi* et l'*Hamamelis virginiana* ; alors que pour de poids sur le bassin on conseille l'*Aloe socotrina*, et si on a des jambes lourdes avec des démangeaisons on donne le *Calcarea fluorica* et chez les personnes de forte corpulence on prescrit l'*Aesculus hippocastanum* et l'*Aloe socotrina*, alors que chez les personnes ayant des troubles hépatiques on conseille le *Carduus marianus*[6].

Dans la prise en charge de l'IVC, le choix des HE se réalise en fonction des symptômes manifestes. Elles s'appliquent le plus souvent en massage, dans le sens de la cheville vers le genou. L'HE de Cyprès est un décongestionnant veineux et lymphatique qui peut être conseillé (trois gouttes mélangées à cinq gouttes d'huile végétale [HV]) matin et soir durant vingt jours en l'absence d'avis médical. Cette HE est contre indiquée chez les patients présentant des cancers hormono-dépendants (ovaires, seins, prostate). Il existe aussi l'HE d'Hélichryse italienne, connue pour son intérêt en cas de traumatisme et de contusion, est parfois proposée pour traiter l'insuffisance veinolymphatique. Elle doit être appliquée le soir en respectant une posologie de trois gouttes diluées dans vingt gouttes d'HV. Des risques d'interactions existent avec les anti coagulants oraux. De plus l'HE de Lemongrass ou Verveine des Indes est vasodilatatrice, afin d'éviter les stases veineuses. En cas de jambes lourdes et gonflées, elle peut être utilisée (cinq gouttes diluées dans une cuillère à café d'HV) deux fois par jour pendant huit à dix jours. Et enfin on trouve aussi l'HE de Lentisque pistachier est un décongestionnant veineux et lymphatique [75].

1.6.2. Les Œdèmes des membres inférieurs

a. Définition :

L'œdème périphérique d'origine veineuse concerne principalement la cheville et la partie inférieure du mollet. Il correspond au grade C3 de la CEAP[171].

Il s'agit d'une accumulation anormale de fluide dans les espaces interstitiels entourant les capillaires. Il survient lorsque l'équilibre entre la pression artérielle capillaire hydrostatique et la pression osmotique interstitielle est modifié de façon à augmenter la sécrétion du liquide des capillaires dans l'interstitium et / ou une élimination altérée du liquide par le système lymphatique. Les mécanismes compensateurs physiologiques de l'excès du liquide interstitiel est dépassé ce qui favorise l'accumulation de l'excès du liquide.

Bien qu'une légère expansion du volume du liquide interstitiel ne puisse pas être détecté cliniquement néanmoins un excès de plusieurs litres provoque un œdème visible et palpable. L'étiologie de l'œdème des membres inférieurs est multifactorielle, mais le principal mécanisme impliqué dans son développement est une augmentation de la pression capillaire, soit à la suite de l'augmentation de la tension veineuse ou à l'obstruction veineuse, ou à l'augmentation de la perméabilité capillaire. Des tests de laboratoire peuvent être nécessaires pour exclure les autres principales causes d'œdème chronique comme l'insuffisance cardiaque congestive et les maladies rénales ou hépatiques[172].

b. Diagnostic :

En pratique clinique, la technique la plus utilisée pour évaluer l'œdème veineux des membres inférieurs est une évaluation clinique où le médecin exerce une pression avec son index sur un seul endroit de la cheville du patient. La technique saisit la profondeur de la fosse et le temps nécessaire pour que la peau retrouve son aspect d'origine. Bien qu'il soit couramment utilisé en pratique clinique, il s'agit d'une mesure subjective, qualitative et non validée de l'œdème.

Un certain nombre de techniques sont disponibles pour évaluer l'œdème par des méthodes quantitatives directes et indirectes utilisant les changements du volume de la jambe.

Méthodes indirectes utilisant des mesures du tour de la jambe

Le volume des membres inférieurs peut être évalué indirectement à l'aide de la cheville et / ou des mesures de la circonférence du mollet. Plusieurs méthodes sont disponibles dont la plus simple consiste à mesurer la circonférence de la jambe en un ou plusieurs points avec un ruban à mesure. Les points de mesure habituels sont à 3 cm au-dessus de la cheville, ou le mollet à sa plus grande circonférence[173]. La précision peut être encore améliorée en utilisant le Leg-o-Meter, qui se compose d'un plate-forme avec un ruban à mesure fixé sur un support pour assurer que les mesures de la circonférence sont prises au même point chaque fois [174, 175]. Il s'agit d'une méthode simple et rapide et s'est révélé être un instrument fiable et standardisé pour évaluer les patients au fil du temps[175].

Les mesures de la circonférence de la jambe peuvent également être utilisées pour l'estimation indirecte du volume des jambes à l'aide de la méthode de Frustrum[176]. Dans le modèle du disque, la jambe est divisée en disques entre référence des points à la cheville et au genou de telle façon que la circonférence de chaque disque est bien déterminée. Le volume de chaque disque est calculé à l'aide d'une formule mathématique et la somme du volume des disques donnent le volume de la jambe[176].

Méthodes directes

La volumétrie par déplacement d'eau est généralement considérée comme l'étalon-or pour la mesure du volume des membres inférieurs[177] et est devenu un test de dépistage de routine pour l'évaluation de l'œdème des jambes[178, 179].

Pour minimiser les erreurs lors du déplacement de l'eau, un certain nombre de facteurs doivent rester constants ou présents pour assurer la reproductibilité, notamment : le type de volumètre, la position des pieds et des jambes, la position du patient, la position assise, l'heure de la mesure, et la température de la pièce et de l'eau [177].

Parmi les méthodes directes on trouve aussi l'optométrie qui utilise des rayons infrarouges qui permettent de créer indirectement une image tridimensionnelle du membre, afin d'estimer le volume des membres principalement en position couchée[176].

Autres techniques

Il existe également une gamme de techniques qui peuvent être utilisées pour quantifier l'œdème des jambes. L'imagerie ultrasonore à haute fréquence peut être utilisée pour produire des images à haute résolution du derme[180-182]. Cela permet une détermination précise des changements de l'œdème, en évaluant les augmentations ou les diminutions de l'épaisseur de la peau. Il est à signaler que lors de certain cas on peut observer de l'inflammation et de l'œdème cutané sur la peau des jambes apparemment normale[183]. On peut utiliser aussi, l'échographie qui peut spécifier l'emplacement de ces changements sous-cutanés liés à l'œdème ainsi que la gravité de la MVC [183]. De même il y'a aussi, la Tomodensitométrie et l'imagerie par résonance magnétique qui peut être utilisée pour mesurer la structure et le volume des tissus sous-cutanés, localisant ainsi l'œdème à des différents compartiments d'un membre[184]. Ainsi que la méthode d'absorbptiométrie à rayons X double qui est utilisée pour évaluer la composante chimique de l'œdème des membres (pourcentage de graisse, eau et masse maigre)[185]. Et enfin, il existe L'impédance bioélectrique qui utilise une fréquence unique à basse tension électrique pour déterminer le volume du fluide extracellulaire[186-188].

c. Préventions et traitements :

Le pharmacien d'officine joue un rôle important dans la prévention et la prise en charge de l'insuffisance veineuse en proposant des conseils aux patients. Adopter une activité physique régulière, comme la marche, la natation, la gymnastique ou le vélo, est conseillée puisque ces sports améliorent le fonctionnement de la pompe veineuse. En effet, les contractions musculaires aident a serrer les veines avoisinantes et favorisant ainsi la remontée du sang vers le cœur[189].

À la maison, il est possible de rehausser les pieds du lit de 10 centimètres environ afin d'améliorer le retour veineux. Cela permet d'augmenter la vitesse de la circulation du sang veineux et de réduire la stase veineuse pendant le sommeil[190]. En fin de journée, il est également recommandé de se reposer les jambes surélevées[191].

La contention veineuse est le traitement de prédilection de l'insuffisance veineuse chronique[192, 193]. Elle vise à réduire les symptômes et à prévenir l'apparition des complications de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Elle peut être conseillée à titre préventif chez la femme enceinte, le travailleur exposé et le voyageur faisant de longs trajets en position assise, ou en tant que traitement de fond. Il s'agit d'un traitement mécanique de la pathologie vasculaire, veineuse et lymphatique appliquant une pression active sur la jambe. Cette dernière est maximale à la cheville et dégressive en montant vers la cuisse, ce qui favorise le retour veineux et une meilleure oxygénation tissulaire, en diminuant la stase, l'œdème et la douleur. La contention veineuse est contre-indiquée dans les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs stades III et IV, les micro-angiopathies les diabétiques évoluées, la phlébite septique et l'insuffisance cardiaque décompensée[3].

Il est à signaler que tous les œdèmes des jambes ne sont pas dus à une insuffisance veineuse c'est dans ce sens que les conseils proposés par le pharmacien sont limités. C'est le cas lorsqu'un œdème unilatéral est accompagné d'un placard rouge, brillant, et que le patient présente de la fièvre. Ces symptômes peuvent évoquer un érysipèle (infection à streptocoque) qui doit être traité en urgence. C'est également le cas lorsque le patient présente un œdème des orteils et du dos du pied, qui peut signifier une insuffisance lymphatique et doit être traité de manière spécifique [191].

De même les médicaments veinotoniques apportent un certain confort, s'utilisent, soit en cure continue de 3 mois, soit en cure discontinue de 20 jours par mois. Leur prescription au-delà de 3 mois n'est justifiée qu'en cas de réapparition ou d'aggravation de la symptomatologie. Ils provoqueraient une vasoconstriction et une augmentation du tonus veineux, une diminution de la perméabilité et une augmentation de la résistance capillaire. Ils auraient une action anti-inflammatoire et désinfiltrante. Ils permettraient également de renforcer le retour veineux et d'améliorer la viscosité sanguine[75].

1.6.3. Les varices

a. Définition :

Les varices sont des veines sous-cutanées palpables et dilatées, de diamètre généralement supérieur à 3 mm[171], sans compter les veines intradermiques visibles et les télangiectasies qui n'ont pas les mêmes caractéristiques épidémiologiques[194]. La prévalence des varices est élevée dans la population générale des pays industrialisés, touchant 30 à 60 % des sujets selon les cas [195-202]. Les troncs saphènes ou leurs affluents de premier ordre sont atteints dans environ la moitié des cas[195, 197]. Les deux membres inférieurs sont également affectés[195, 203]. le premier facteur de risque des varices est l'âge c'est pour ça qu'on les trouve exceptionnellement chez l'enfant, il est à préciser que leurs prévalence augmente de manière linéaire chez l'adulte, atteignant environ 20 % à l'âge de 30 ans, 40 % à 50 ans et 60 % à 70 ans[204]. L'existence d'un facteur familial évoquée depuis longtemps a été démontrée par des études cas-témoins[205]. Mais ce n'est qu'en 2005 qu'une large étude de jumeaux (2060 paires de sexe féminin) réalisée en Angleterre [206] a observé qu'un taux de concordance pour les varices significativement supérieures pour les paires de jumelles homozygotes (67 %) comparativement aux hétérozygotes (45 %), démontrant ainsi que le facteur familial ne peut se résumer à une « hérédité d'habitudes », et qu'il existe bien un facteur génétique. Cependant, il reste qu'un tiers des paires de jumelles homozygotes étaient discordantes, ce qui montre que tout n'est pas génétique et que les facteurs d'environnement associés jouent également un rôle considérable[198].

b. Diagnostic :

Pour le diagnostic des varices les médecins adoptent plusieurs méthodes pour confirmer l'atteinte du patient par l'insuffisance veineuse des membres inférieurs à savoir les varices. Dont l'examen physique qui pourra être complété par la suite par une échographie ou une veinographie / angiographie pour évaluer d'avantage le système vasculaire des membres inférieurs[207].

L'examen physique doit être toujours effectué avec le patient en position debout dans une pièce chaude avec une bonne lumière pour bien définir la taille l'emplacement, la distribution des varices et se concentrer également sur d'autres signes de maladie veineuse tels que l'œdème (partiellement ou sans piqûres), les changements cutanés (induration, pigmentation, , atrophie

blanche, eczéma, dermatite, décoloration de la peau, augmentation de la température de la peau et l'ulcération (guéri ou actif). L'inspection et la palpation sont des éléments essentiels de l'examen, et l'auscultation (pour les bruits) est particulièrement utile chez les personnes souffrant de malformation vasculaire et de fistule artério-veineuse[208]. Les dilatations variqueuses ou anévrismes veineux, la sensibilité, le frisson, le bruit ou la pulsatilité doivent être enregistrés systématiquement. La mobilité de la cheville doit également être examinée car les patients qui présentent une maladie veineuse avancée, ils ont fréquemment une mobilité réduite au niveau de l'articulations de la cheville. Les fonctions sensorielles et motrices des membres inférieurs sont évalués pour aider à différencier la neuropathie diabétique ou tout autre problème neurologique sous-jacent. Une masse abdominale ou une lymphadénopathie peut fournir un indice de compression veineuse et d'obstruction de l'écoulement.

c. Préventions et traitements :

Au stade initial de la pathologie, les conseils hygiéno-diététiques fournis par les pharmaciens sont les principales règles à suivre afin d'éviter l'aggravation. C'est de ce cadre que le pharmacien oriente les patients à lutter contre les facteurs aggravants et de respecter des règles d'hygiène de vie qui soulagent et renforcent le retour veineux.

Le principe de base consiste à limiter tout blocage de la circulation de retour : les efforts de poussées (apnées, respiration forcée) et le port de ceinture ou de pantalon trop serrés sont contre-indiqués. En position couchée, il est conseillé de dormir les membres inférieurs surélevés (à l'aide d'une cale de 5 à 10 cm au minimum, placée sous les pieds du lit). L'exercice physique modéré, tel que la marche, la natation ou la bicyclette est conseillé. Cependant, lors de la marche, le port de chaussettes ou de bas serrés est déconseillé, alors que les chaussures larges et souples sont préférées aux talons hauts. La constipation chronique est un facteur aggravant de l'insuffisance veineuse, de par la compression abdominale qu'elle provoque et la majoration de la pression veineuse lors des efforts de défécation dont elle est la cause. Il est donc nécessaire de la traiter à chaque fois qu'elle se manifeste, à l'aide d'un régime riche en fibres ou par un traitement thérapeutique. Le tabagisme fait également partie des habitudes de vie à bannir en cas d'insuffisance veineuse. C'est au pharmacien que revient le rôle d'expliquer les risques : le tabac perturbe la qualité de la paroi veineuse et favorise

l'apparition de jambes lourdes, de varices et de phénomènes de thrombose. La nicotine provoque une hypertension et diminue la circulation dans les capillaires par vasoconstriction. De même, les sources de chaleur sont également à proscrire, en particulier : le chauffage par le sol ; les bains chauds ; les saunas et les hammams. Ainsi, l'exposition au soleil ou encore l'épilation à la cire chaude sont des sources majeures de veinodilatation aggravant ainsi la stase veineuse.

Quotidiennement, il peut être conseillé aux patients de s'allonger les jambes surélevées, de faire des mouvements de circonduction des chevilles, de pratiquer un automassage (drainage veineux) et de se doucher les jambes à l'eau tiède du bas vers le haut[6].

Parmi les traitement de base des varice on trouve les bas de contention qui fournissent une compression externe graduée à la jambe et opposée des forces hydrostatiques de l'hypertension veineuse[209, 210]. Il est à préciser que les bas de contention à compression graduée sont préférables aux bas de compression non rayés[211]. Les bas aux genoux sont mieux tolérés par la plupart des patients en particulier les patients âgés. Les bas avec une pression de compression entre 20 et 30 mmHg sont recommandés pour les patients atteints des varices avec ou sans œdème (C2 à C3). Les lignes directrices de pratique clinique actuelles suggèrent une thérapie de compression utilisant une pression modérée (20 à 30 mmHg) pour les patients présentant des varices symptomatiques qui ne sont pas concernés par l'ablation de la veine saphène.

Malgré l'efficacité clinique de la compression, il existe de nombreuses limites à leur application, notamment des difficultés d'application (fragilité ou arthrite), des contraintes physiques (obésité, dermatite de contact, peau tendre, fragile ou suintante), ainsi que la coexistence d'insuffisance artérielle[212]. Selon de nombreux articles, environ la moitié des patients ne peuvent pas poursuivre l'utilisation la compression comme thérapie [213-217].

Comme traitement des varices on peut trouver aussi les veinotoniques qui sont utilisés par voie orale en cure d'un à trois mois dès l'apparition des premiers symptômes. Desdits produits combinent plusieurs actions à savoir la restauration mécanique du retour veineux et de la tonicité des parois ; la normalisation de la perméabilité des capillaires et l'amélioration de la viscosité sanguine. Ces médicaments sont dans la plupart des cas extraits de plantes qui

se présentent sous forme de gélules, de comprimés, de sachets, de granules ou de solutions buvables. Toutefois, certains produits sont de nature synthétique.

En parallèle il y'a aussi des traitements locaux (douche, gels, sprays), appliqués de préférence froids pour un effet vasoconstricteur favorisant le retour veineux, renforcent l'action des veinotoniques administrés par voie orale[3].

Et Enfin on peut traiter aussi les varices par la sclerotherapie qui consiste en une injection intra variqueuse d'un produit sclérosant qui lèse l'endothélium veineux, afin d'obtenir la destruction de la paroi veineuse par un phénomène de fibrose[218-223] . Le produit sclérosant peut être utilisé sous forme liquidienne, avec une efficacité souvent limitée et le plus idéalement sous forme d'une mousse dont l'absence de dilution dans le sang circulant donne une réponse plus complète. L'injection se fait soit sur une varice visible ou cliniquement palpable, soit sous contrôle échographique lorsque la varice n'est pas visible : on parle alors de sclérothérapie échoguidée ou échosclérothérapie[224].

Traitement chirurgical :

La chirurgie sera précédée de la réalisation d'une cartographie variqueuse préopératoire avec un marquage au feutre de la peau du patient, pour le guidage du geste d'exérèse chirurgicale[218, 225, 226]. La suppression du ou des points de fuite qui sont selon les types suivants :

- ✓ La crossectomie : c'est l'exérèse de la portion terminale des troncs saphènes à la jonction saphéno-fémorale ou saphéno-poplitée avec ligature au ras de la veine profonde ;
- ✓ La ligature entre réseau pelvien et varice du membre inférieur ;
- ✓ Et la ligature de perforante incontinente.

2. Les hémorroïdes

2.1. Définition :

Les coussinets hémorroïdaires sont des structures anatomiques normales situées dans le canal anal. Les structures vasculaires au sein de ces coussinets aident dans le maintien de la continence anale en empêchant les dommages au niveau du sphincter[227, 228]. De nombreux facteurs de risque sont impliqués dans les changements pathologiques des coussinets hémorroïdaires normaux, tels que la constipation, les diarrhées, le régime épicé, la consommation d'alcool, la faible teneur en fibres d'alimentation, le vieillissement et la tension chronique. Ces facteurs de risque conduisent à un glissement des coussinets hémorroïdaires, ce qui engendre une pression accrue dans les plexus hémorroïdaires, un gonflement et une protrusion de la masse hémorroïdaire[229-232].

Les symptômes des hémorroïdes peuvent inclure des saignements, des prurits, de l'inflammation, et de la douleur. les hémorroïdes sont soit internes ou externes [233, 234].

2.2. Anatomie et ses variations :

Il y a deux types de plexus, le plexus hémorroïdaire externe, sous-cutané sous-pectinéal, et le plexus hémorroïdaire interne, sous-muqueux sus-pectinéal. À l'état normal, l'afflux sanguin provient surtout des branches de l'artère hémorroïdale supérieure pour le plexus interne, et de l'artère hémorroïdale inférieure pour le plexus externe. Le drainage veineux est assuré par les veines hémorroïdales supérieure, moyenne et inférieure[235].

Les hémorroïdes internes constituent des coussinets, ou des paquets hémorroïdaires, en nombre de trois à quatre disposés de façon non uniforme sur la circonférence anale (gauche, antéro- et postéro- droit, parfois postérieur), ayant des propriétés de tissu capvernoïde, dont la turgescence variable en jouant un rôle important dans l'occlusion complète du canal anal et donc dans la continence fine. Les hémorroïdes internes sont fixées par un réseau fibro-élastique (ligament de Parks en particulier) issu du sphincter interne, de la couche longitudinale complexe ou de la musculaire muqueuse du rectum[235].

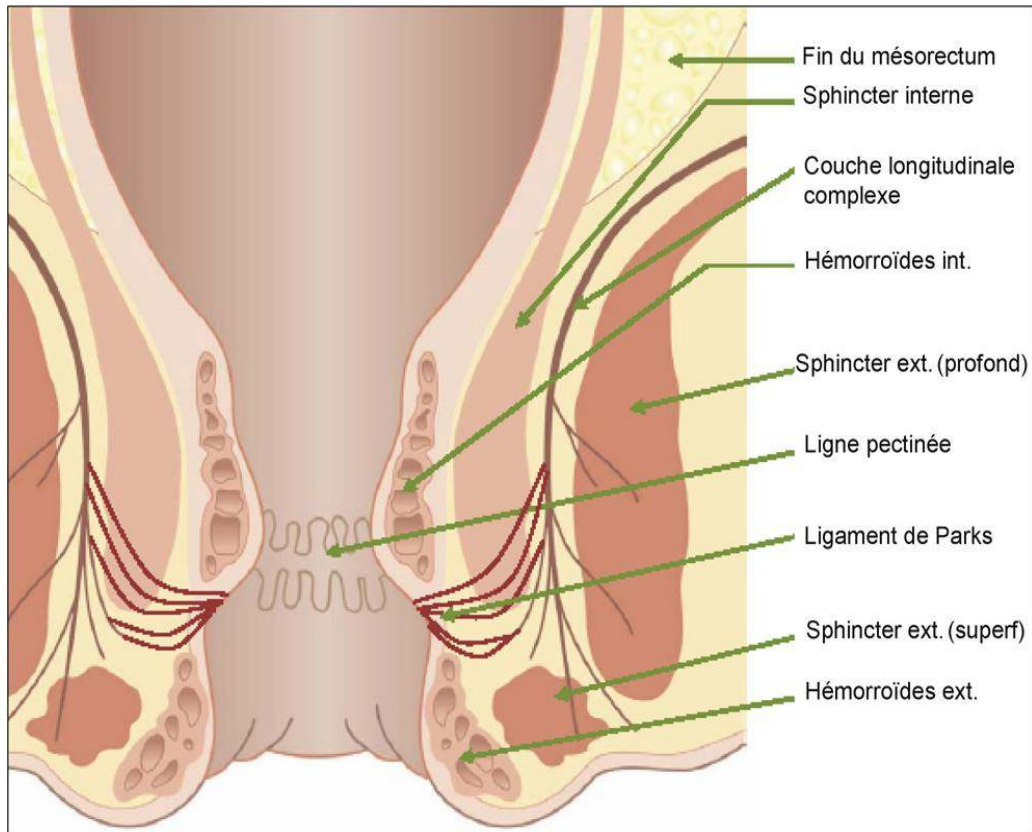


Figure 19: Anatomie du réseau hémorroïdaire[236].

2.3. Epidémiologie :

Il est difficile d'évaluer la prévalence réelle de la pathologie hémorroïdaire, les études sur ce sujet sont de qualité médiocre. Le taux de personnes concernées dans la population générale oscille entre moins de 5 % et plus de 80 % selon les travaux recueillis[237]. On estime cependant qu'il existe un pic de fréquence entre 45 et 65 ans, et que les hommes et les femmes sont grossièrement également concernés, même si certains auteurs font mention d'une légère prédominance masculine[236].

2.4. Diagnostic :

Le diagnostic clinique s'organise en deux temps : un interrogatoire suivi d'un examen physique.

Lors de l'interrogatoire du patient, des éléments spécifiques doivent être relevés qui orienteront le diagnostic du médecin à savoir l'âge, les antécédents gynéco-obstétricaux chez la femme, les traitements médicamenteux, le profil du transit intestinal, les symptômes spécifiques aux hémorroïdes, l'ancienneté de la maladie ainsi que les divers traitements mis en place précédemment[238].

En revanche l'examen physique est réalisé en position genupectorale, il comprend une palpation de la marge anale, un toucher anorectal et une anoscopie. et selon la présentation clinique de la maladie hémorroïdaire, une classification anatomique distinguant quatre grades conditionnera la thérapeutique à mettre en place [239]. Il est à signaler que dans environ 15 % des cas, la maladie se complique en thrombose qui se caractérise par la formation de caillots consécutifs à la rupture d'une veine dans un plexus hémorroïdaire. Une tuméfaction soudainement douloureuse d'aspect bleuté prend alors naissance au niveau de la marge anale [240]. Après guérison, celle-ci peut laisser place à une séquelle cutanée à la suite d'un repli cutané péri-anal : les marisques, qui peuvent rendre difficile la toilette locale, mais qui est à différencier du condylome. D'autres étiologies (maladie inflammatoire chronique intestinale [MICI], cancer colorectal...) doivent être recherchées en cas de saignements en dehors de la défécation si c'est le cas lors des consultations pour cause des hémorroïdes, c'est les douleurs abdominales, l'existence d'une anémie par carence martiale et l'Age des patients s'il est supérieur à 40 à 45 ans. Comme on peut observer un prolapsus lorsque la muqueuse du canal anal recouvrant le tissu hémorroïdaire s'exteriorise ainsi que, plus rarement, des pertes de mucus ou un prurit anal [241].

2.5. Préventions et traitement :

Avant tout traitement médical, Il convient de rechercher un comportement susceptible de provoquer la survenue d'une maladie hémorroïdaire chez le patient. C'est dans ce sens que le pharmacien est tenu à conseiller ses patients à pratiquer une activité physique (hormis le vélo ou l'équitation en période de crise hémorroïdaire) ; à éviter la sédentarité, la station assise prolongée ainsi que les plats épicés, l'alcool ou le café ; à augmenter la ration journalière de fibres dans son alimentation ; et à réaliser une toilette locale biquotidienne douce à l'aide d'un pain dermatologique surgras exempt de parfum, une crème lavante traitante et/ou des lingettes spécifiques[242].

Les hémorroïdes sont une affection bénigne avec des symptômes non spécifiques. Par conséquent, un examen clinique est nécessaire pour les diagnostiquer. Les traitements médicaux sont destinés soulager les symptômes. C'est dans ce contexte qu'on trouve les traitements topiques localisés (suppositoires, crèmes ou pommades) combinant à des degrés divers, des corticostéroïdes, des anesthésiques, des lubrifiants, des protecteurs et des veinotoniques ; de même il y'a les modificateurs du transit intestinal destinés à réguler la consistance ou la fréquence des selles (fibres alimentaires, laxatifs osmotiques, mucilage, agents qui ralentissent le transit)[243]; ainsi que les phlébotropes (les veinotoniques) qui agissent sur l'origine vasculaire de la pathologie hémorroïdaire. Ils réduisent le prurit anal, les rectorragies et le suintement. Ils sont recommandés à court terme en cas de manifestation aiguë hormis le prolapsus. les flavonoïdes : rutoside², troxérutine³, diosmine⁴, hespéridine, citro flavonoïdes, acide flavodique, fraction flavonoïque purifiée. Ils se présentent sous diverses formes galéniques et qui sont éventuellement associés à des extraits de plante (ruscus, mélilot, Gingko biloba, anémone, bourse à pasteur, hamamélis, marron d'Inde...) comme c'est le cas du Cyclo 3 Fort ®, Daflon, Ginkor Fort®. Des extraits de plante seuls sont aussi couramment employés comme l'hamamélis, le marronnier d'Inde, le ruscus, la vigne rouge : Arkogélules®, La diosmine sous sa forme micronisée réduit à la fois les symptômes aigus et le risque de récurrence de la maladie dans les six mois. La troxérutine, les dérivés du Gingko biloba ou le rutoside ne montrent pas de différence d'efficacité avec la diosmine. A mettre en garde que l'association à base de Gingko biloba devra être utiliser avec

prudence chez les personnes ayant un terrain hémorragique ou traitées par des anticoagulants ou des antiagrégants plaquettaire[238]. Et Enfin on trouve les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui agissent sur la douleur et l'inflammation, les analgésiques périphériques et centraux pour soulager la douleur et les corticostéroïdes pour traiter l'inflammation[243].

En addition à tout ce qui précède, il existe le traitement instrumental qui est un procédé chimique ou physique employé dans la maladie hémorroïdaire interne et qui s'accompagne de rectorragies ou d'un prolapsus de grade 2 ou 3. Le choix de la technique est orienté par le grade anatomique [4]. Les traitements instrumentaux provoquent une fibrose cicatricielle au sommet des plexus hémorroïdaires, ce qui a pour effet de fixer la muqueuse anale aux muscles sous-jacents et d'obturer le réseau vasculaire découlant de l'artère rectale supérieure. Ces techniques sont à risque hémorragique faible. Il n'est donc pas opportun d'interrompre un traitement par de l'aspirine. On trouve aussi la photocoagulation infrarouge, qui est réalisée sur deux à trois points à la base de chaque pédicule hémorroïdaire par séance. Deux à quatre séances espacées de quatre semaines sont nécessaires pour permettre une bonne cicatrisation. De même il y'a l'électrocoagulation bipolaire en utilisant un pistolet délivrant entre deux et six impulsions sur l'ensemble des paquets hémorroïdaires. Bien que son efficacité reste comparable à celle de la photocoagulation infrarouge, elle s'avère moins bonne que la ligature élastique et s'accompagne régulièrement de douleurs intenses. On peut avoir aussi recours à la ligature élastique qui est réalisée au moins sur un centimètre au-dessus de la ligne pectinée et aboutit ainsi à la formation d'une escarre qui se cicatrise en trois semaines. Il existe une supériorité d'efficacité à long terme des ligatures par rapport aux autres techniques instrumentales. On peut utiliser aussi les injections sclérosantes qui consistent en l'administration d'une solution à base de chlorhydrate double de quinine et d'urée à raison de deux sites opposés traités par séance sans dépasser quatre séances au total. Et enfin il y'a la cryothérapie qui est de moins en moins utilisée, et qui vise à obtenir une nécrose du tissu hémorroïdaire par application de froid. Elle est soit associée à la ligature élastique pour accélérer la nécrose, soit employée seule (cryosclérose) en appliquant la cryode8 durant deux à trois minutes[238].

Le traitement chirurgical est l'ultime recours. Si l'hémorroïdectomie pédiculaire constitue la technique de référence, l'anopexie circulaire ou encore la ligature artérielle guidée par Doppler représentent des alternatives aussi bien pour le chirurgien que pour le patient [244].



***Les veinotoniques
à l'officine***

1. L'usage et l'opinion des patients en matière des veinotoniques :

Pour élucider la connaissance des patients vis-à-vis des veinotoniques, j'ai réalisé un questionnaire en proposant à chaque patient de répondre de manière anonyme à ce questionnaire au niveau d'une pharmacie à Kenitra durant la période de stage à l'officine, afin d'évaluer l'usage et l'efficacité de ces produits. Les patients ayant répondu à ce questionnaire étaient de différentes classes de la population : hommes et femmes de tous âges, toutes classes socioprofessionnelles, avec ou sans pathologies. Ce questionnaire a permis à un grand nombre de patients de découvrir cette classe thérapeutique.

Voici l'exemplaire du questionnaire remis aux patients :

Questionnaire (voir annexe 1)

Résultats de ce questionnaire :

Période de réalisation : Mars 2019 au Juin 2019.

Nombre de questionnaires recueillis : 40

Distribution du questionnaire en fonction de l'âge :

Parmi les 40 personnes interrogées la majorité avaient une tranche d'âges entre 56 et 70 ans.

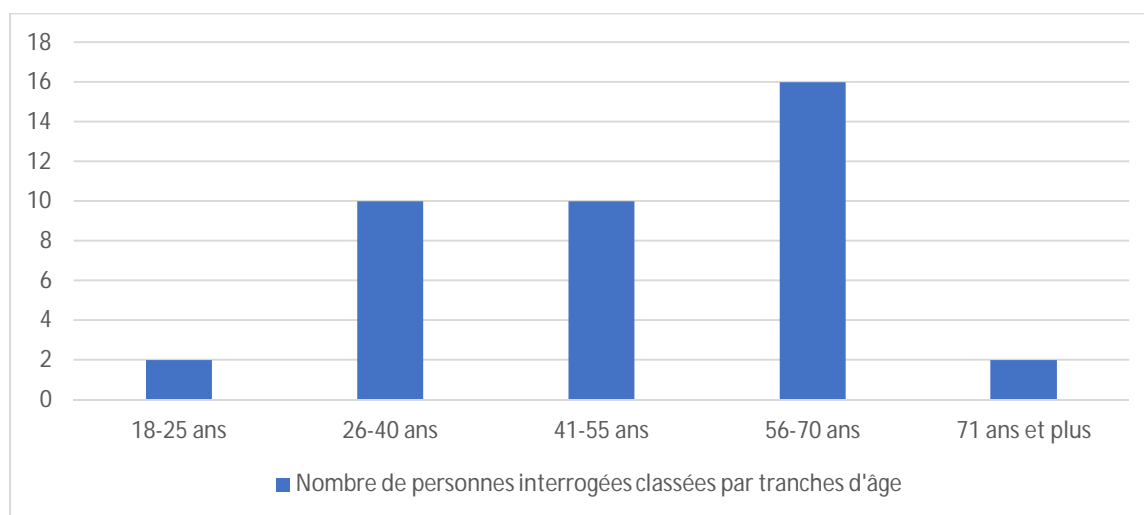


Figure 20: Nombre de personnes interrogées classées par tranches d'âge

Distribution du questionnaire en fonction du sexe :

Parmi les 40 personnes interrogées 28 personnes étaient des femmes et 12 personnes étaient des hommes.

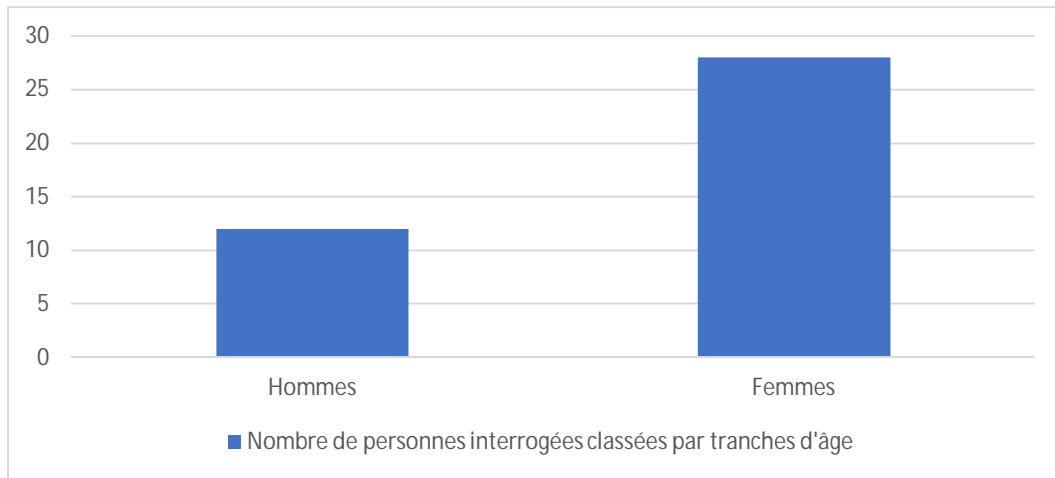


Figure 21: Nombre de personnes interrogées classées par tranches d'âge.

Les réponses des patients à la question, avez-vous déjà entendu parler par les veinotoniques :

Parmi les 40 personnes interrogées ,18 personnes connaissant déjà le terme veinotonique.

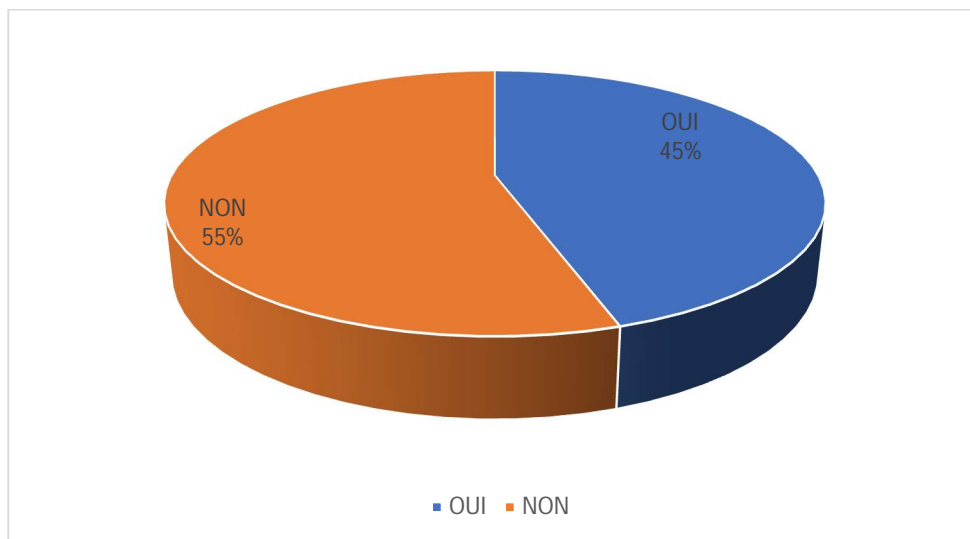


Figure 22: Nombre des réponses des patients à la question, avez-vous déjà entendu parler par les veinotoniques .

Les réponses des patients à la question, avez-vous déjà pris les veinotoniques .:

Sur les 18 personnes qui avaient connaissance du terme veinotonique, 12 personnes parmi eux les ont déjà utilisés.

Question 2 (sur la base des personnes ayant répondu OUI à la question 1)

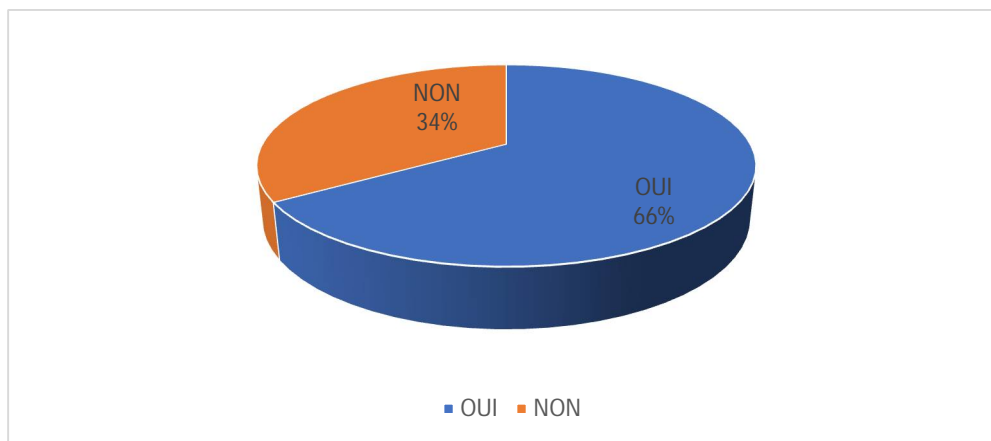


Figure 23: Nombre des réponses des patients à la question, avez-vous déjà pris les veinotoniques,

Les réponses des patients à la question avez-vous utilisez les veinotoniques seuls ou en association:

Parmi les patients ayant utilisé les veinotoniques, 9 d'entre eux ont utilisés ces médicaments en association avec les bas de contention.

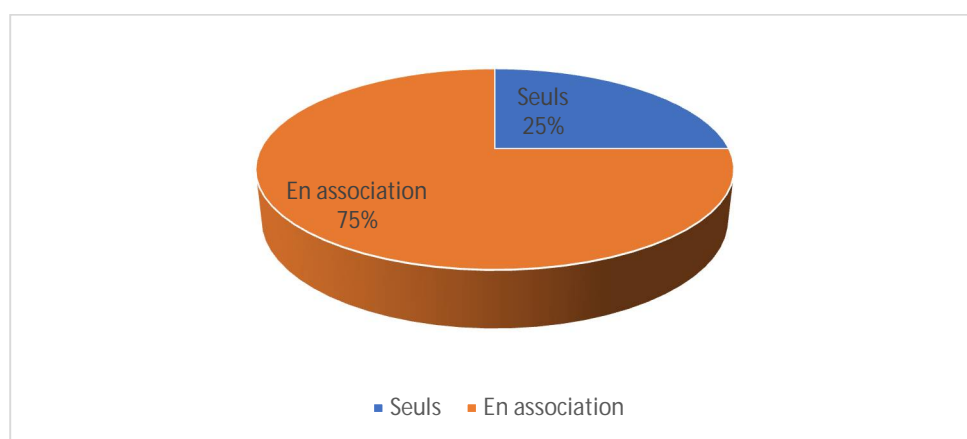


Figure 24: Nombre des réponses des patients à la question avez-vous utilisez les veinotoniques seuls ou en association:

Les personnes qui ont consommé des veinotoniques, les ont pris dans une ou plusieurs indications :

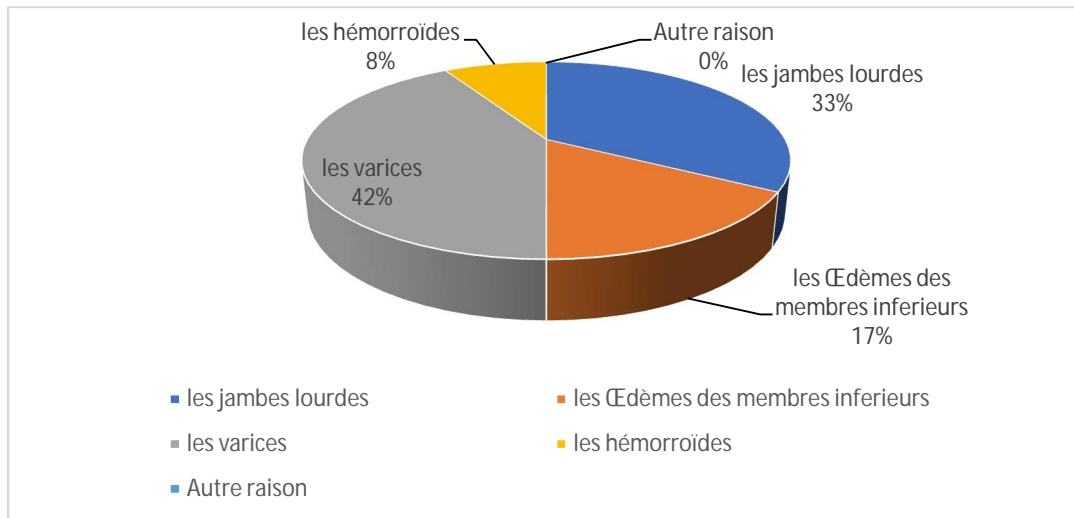


Figure 25: Nombre des reponses des personnes qui ont consommé des veinotoniques , les ont pris dans une ou plusieurs indications :

Les réponses des patients à la question avez-vous constaté une amélioration des symptômes :

Seuls 12 personnes qui ont déjà utilisé les veinotoniques dont 7 ont dit avoir observé une amélioration modérée à l'issue du traitement par les veinotoniques et les autres n'ont pas remarqué aucune amélioration.

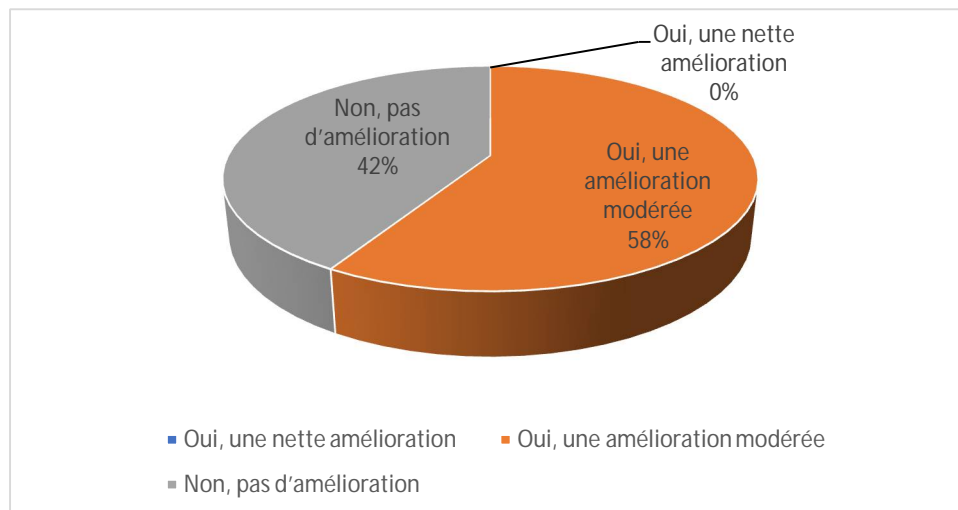


Figure 26: Nombre des réponses des patients à la question avez-vous ressenti des effets indésirables

Les réponses des patients à la question avez-vous ressentis des effets indésirables :

Parmi les 12 personnes qui avaient pris les veinotoniques, trois personnes ont ressentis des effets indésirables.

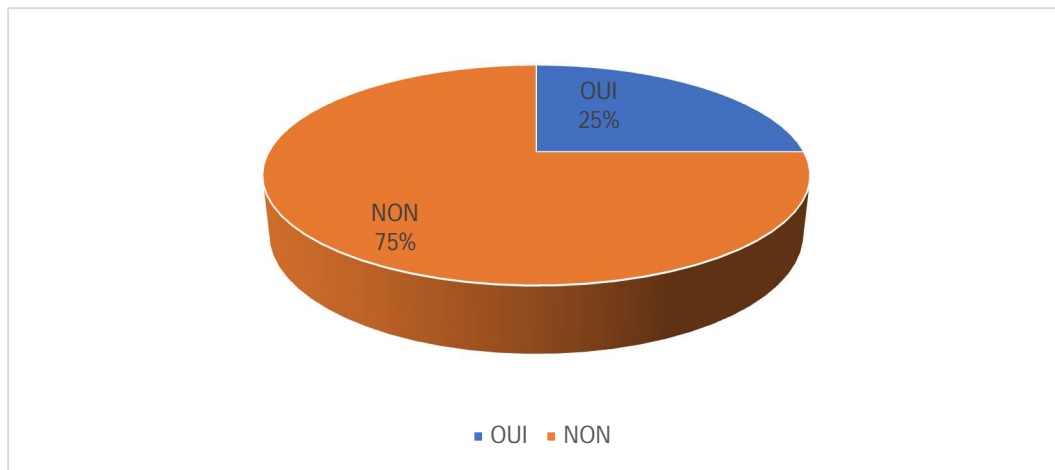


Figure 27: Nombre des réponses des patients à la question avez-vous ressentis des effets indésirables?

Les réponses des patients à la question quels sont les effets indésirables que vous avez ressentis étaient :

Parmi les trois personnes ayant ressentis des effets indésirables, deux personnes avaient des nausées et une autre personne avait des diarrhées.

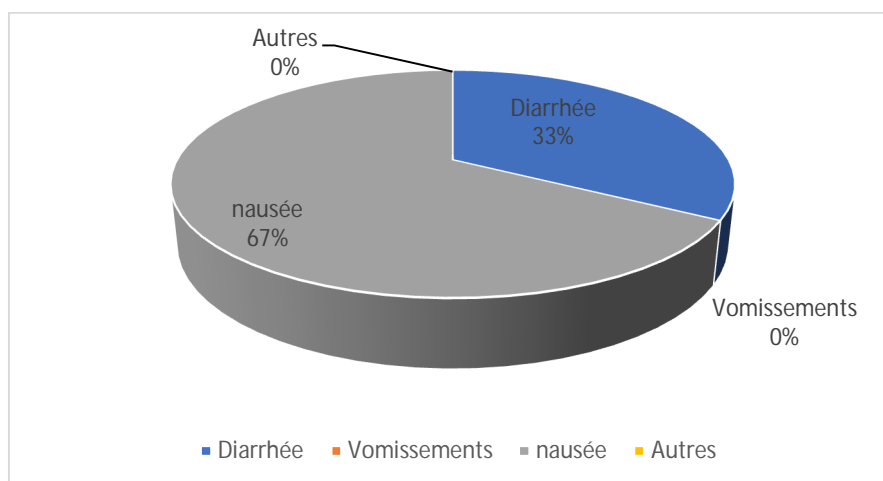


Figure 28: Les réponses des patients à la question quels sont les effets indésirables que vous avez ressentis.

Discussion des résultats du sondage :

Durant ces dernière années le mode de vie des marocains a complètement changé, notamment le régime alimentaire, l'hygiène, le mode de travail et l'aspect vestimentaire qui ont favorisé le risque des insuffisances veineuses chez la population. Ceci à contribuer à la prescription de plus en plus de ces produits, ce qui reflète l'augmentation des ventes desdits produits au sein des pharmacies.

Ce questionnaire a spécifiquement évalué les résultats des veinotoniques comme modalité primaire dans le traitement de l'insuffisance veineuse.

Nous avons déduit d'après les résultats du questionnaire sus indiqué que les veinotoniques pouvaient avoir une utilité dans les symptômes fonctionnels de l'insuffisance veineuse, plus particulièrement pour les varices, les jambes lourdes, les œdèmes des membres inférieurs ou encore les hémorroïdes.

Ces données semblent être en concordance par rapport à d'autres études qui ont évalué l'efficacité et l'innocuité des veinotoniques dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique (IVC),notamment la mise à jour récente d'une étude qui a été mené en 2005 ; cette dernière a montré un effet bénéfique modéré pour l'œdème des membres inférieurs, de plus, ils ont démontré des effets bénéfiques sur les troubles trophiques, les crampes, l'enflure, la paresthésie , les jambes sans repos et que l'incidence des effets indésirables était plus élevée dans le groupe veinotoniques que dans le groupe placebo. De même, et à travers plusieurs études notamment celle signalées en dessus, il a été observé que les troubles gastro-intestinaux étaient parmi les indésirables les plus fréquents à savoir les veinotoniques contenant les principes actifs suivants : rutosides, dobessilate de calcium, diosmine-hydroxymine [245].

Cependant la majeure partie des personnes interrogées lors du sondage objet de cette thèse, confirme qu'elles utilisent d'autres procédés telle que les bas de contention, celles-ci ont un effet synergique avec l'utilisation des veinotoniques.

Ce qui conclut que pour résultat optimal, il est recommandé d'associer les bas de contention avec les traitements à base des veinotoniques.

2. Conseils à l'officine :

Avant tout traitement mécanique ou médicamenteux, des conseils d'hygiène de vie doivent être préconisés et ceux-ci à tous les stades de l'insuffisance veineuse. Ces conseils constituent la base du traitement et doivent être rigoureusement respectés.

Dans le but de soulager les manifestations de l'insuffisance veineuse, le pharmacien dispose de moyens mécaniques et de médicaments. La compression veineuse est un domaine en plein croissant et le pharmacien constitue la personne ressource pour choisir le type de la contention la plus adaptée, en déterminant la taille et en aidant les patients au choix des matières et des textures. Le choix du médicament veinotonique doit être pris en compte selon chaque cas, notamment les interactions avec les traitements des maladies chroniques y associées.

L'utilisation de la compression médicale constitue le traitement le plus efficace de l'insuffisance veineuse. L'automédication ou la prise en charge du patient à l'officine est envisageable lorsque les symptômes décrits correspondent uniquement au stade 0, voire 1 de l'évolution de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs.

La prise de mesures à la pharmacie doit être faite préférentiellement le matin, lorsque les jambes sont reposées, ou après 20 minutes de jambes surélevées. Désormais, il est possible de proposer des tissus fins et transparents, du synthétique, du coton, de la soie, des couleurs variées et des différents motifs, ce qui permet d'obtenir une meilleure observance. La microfibre, tissu doux et extensible, est plutôt adaptée aux peaux sèches, le polyamide microfibre, dont l'aspect est semi-opaque, est doux au toucher, le polyamide de plat assure une transparence et une douceur, tandis que la gomme naturelle permet une compression élevée assurant un meilleur confort et facilitant l'enfilage. Par exemple, durant les saisons chaudes, il vaut mieux conseiller aux patients des chaussettes ou des bas à base de coton.

Il faut toujours enfiler les bas de contention tôt le matin, avant que l'œdème ne s'installe. Il est possible de talquer le talon et le mollet pour faciliter la pose. Il est également recommandé de retourner le bas ou collant à l'envers jusqu'au talon avant de l'enfiler, puis d'introduire le pied. Il faut ensuite le dérouler progressivement sur la jambe et de ne pas tirer

sur l'antiglisse. Il existe des dispositifs spécifiques tels que des enfile bas pour aider à leur mise en place. Par ailleurs, la peau peut être plus sèche en raison de la pression exercée par l'élastique ; il suffit alors de l'hydrater avec un lait ou une lotion. Mieux vaut porter les bas quelques heures en début de journée que de s'abstenir totalement.

Les bas médicaux devraient être lavés quotidiennement, à la main ou en machine, dans un filet, à une température maximale de 30 °C, l'essorage devant être réduit. Il est déconseillé de recourir à un sèche-linge et de les placer à proximité d'une source de chaleur. Il est également préférable de les étendre exclusivement de façon horizontale. La bande siliconée des bas auto-fixant peut être nettoyée à l'aide d'un coton imbibé d'alcool à 60 °C.

À l'issue d'une délivrance d'article de contention, il est bon de constituer une "fiche client" à l'officine pour enregistrer les coordonnées du patient (avec numéro de téléphone pour le prévenir lors la réception de la commande), la date de délivrance, les références de la contention, ainsi que les médicaments veinotoniques délivrés.

Pour la Haute Autorité de santé (HAS), les veinotoniques ne sont indiqués que dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veineuse chronique, sans conséquences graves comme c'est le cas lors des lourdeurs et des douleurs au niveau des membres inférieurs et des œdèmes. Leur efficacité reste "marginale" et le service médical rendu est considéré comme insuffisant pour justifier une prise en charge par la Sécurité sociale. Ces médicaments qui apportent néanmoins un certain confort, s'utilisent soit en cure continue de 3 mois, soit en cure discontinue de 20 jours par mois. Leur prescription au-delà de 3 mois ne se justifie qu'en cas de réapparition ou d'aggravation de la symptomatologie[75].

Les veinotoniques sont principalement extraits de plantes (marronnier d'Inde, petit houx, Ginkgo biloba, hamamélis, vigne rouge...). Leurs principes actifs sont majoritairement des flavonoïdes comme c'est le cas des rutosides ; de la troxérutine; de la rutine; de la diosmine (Daflon 500®). Le mélilot stimule, quant à lui la circulation lymphatique et lutte contre la formation d'œdème. Des veinotoniques de synthèse tel que l'adénosine phosphate ; le dobesilate de calcium ; le naftazone sont également proposés dans le traitement des symptômes en rapport avec une insuffisance veinolympatique[75].

Par ailleurs, les veinotoniques à usage local apportent un soulagement aux jambes lourdes, en stimulant la circulation veineuse et en s'opposant à la vasodilatation. Ils facilitent également la résorption de l'œdème, procurant un soulagement immédiat et une sensation de fraîcheur. La posologie est de deux à trois applications par jour, notamment en fin de journée ou lors des fortes chaleurs au cours de la journée. Ces médicaments peuvent être conservés au réfrigérateur[75].

Les veinotoniques sont bien tolérés même si certains effets indésirables sont mentionnés dans la littérature et dans le questionnaire recueilli à savoir : des diarrhées, des nausées, des vomissements, des céphalées et des vertiges. Généralement, les patients qui prennent des anticoagulants ou qui vont être opérés doivent éviter de prendre des plantes destinées à lutter contre l'insuffisance veineuse sans avis médical, du fait de leur tendance à fluidifier le sang[2].

Ces médicaments ne peuvent être utilisés que chez l'adulte avec certaines précautions. En raison de ses propriétés vasoconstrictrices, l'utilisation du petit-houx requiert un avis médical en cas d'hypertension artérielle. La vigne rouge renferme du resvératrol qui a une action semblable aux hormones de la famille des œstrogènes, c'est dans ce sens qu'on évite son utilisation chez les femmes ayant des antécédents personnels ou familiaux de cancer du sein ou de l'utérus. Les extraits de ginkgo doivent être déconseillés chez les femmes enceintes ou allaitantes et chez les patients souffrant d'épilepsie. Enfin, le mélilot ne peut être utilisé qu'en cas de maladie hépatique[246].



Conclusion

La Maladie veineuse chronique est une maladie évolutive dans le temps qui résulte de l'hypertension veineuse et peut entraîner une diminution de l'intégrité et de la fonction veineuses, des varices, les hémorroïdes, une inflammation chronique, un gonflement des jambes, ou même des altérations cutanées et des ulcérations. C'est déjà un problème médical mondial majeur et croissant, avec un lourd fardeau économique. Ces pathologies sont favorisées par les modes de vie et les professions sédentaires ainsi que dans les pays où l'obésité s'intensifie. De même l'âge est le facteur de risque le plus prononcé, ce qui explique que plus que l'âge d'une population augmente plus que la prévalence des MVC s'accroît en parallèle ce qui engendrera des problèmes plus sévères notamment les maladies cardiovasculaires. Ces tendances alarmantes indiquent un besoin urgent de traitements qui pourront diminuer les risques et les symptômes de la MVC en empêchant sa progression dans le temps.

L'inflammation chronique est la principale base des mécanismes physiopathologiques qui engendre la progression de la maladie ainsi que les signes et les symptômes de la MVC. Cette inflammation chronique dégrade encore d'avantage l'intégrité et la fonction veineuses, entraînant ainsi une diminution du retour veineux, une accumulation de liquide, une fibrose tissulaire, une atrophie et une ulcération dans les cas sévères.

Les médicaments veinotoniques présentent des profils pharmacologiques et cliniques qui peuvent être expliqués par leur d'action à des niveaux spécifiques de physiopathologie des MCV. La MPFF augmente la contractilité veineuse le tonus veineux chez les personnes à risque de varices [70], alors que ces médicament en tant que classe pharmaceutique présentent tous une large activité anti-inflammatoire. Il a été démontré que plusieurs d'entre eux réduisent l'adhésion et l'activation des leucocytes dans différents modèles d'inflammation veineuse induite soit par ischémie-reperfusion ou par hypertension veineuse transitoire. Chez l'homme, les médicaments veinotoniques réduisent la concentration des marqueurs plasmatiques de l'inflammation (TNF α et autres cytokines), l'activation endothéliales (ICAM, VCAM), l'hypertrophie vasculaire et l'angiogenèse (VEGF), ainsi que la libération de protéases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire et le remodelage des tissus veineux. La plupart d'entre eux semblent améliorer la résistance capillaire et diminuer l'excès de la perméabilité vasculaire. Les actions pharmacologiques de ces médicaments sont à la base de leurs avantages cliniques démontrés, y

compris la réduction de l'œdème des jambes, des troubles trophiques cutanés, des symptômes signalés par les patients et du temps de guérison de l'ulcère. L'activation endothéliale inappropriée dans les MVC est un mécanisme commun à d'autres maladies cardiovasculaires et le diabète. Les médicaments qui ciblent spécifiquement le dysfonctionnement endothélial dans ces maladies peuvent également être bénéfique dans les MVC et certains produits tels que les inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, peuvent être étudié comme thérapies d'appoint dans les études futures.

Les profils pharmacologiques et les bénéfices cliniques démontrés des médicaments veinotoniques fournissent la justification de leur utilisation dans le traitement des maladies cardiovasculaires. En effet, ces médicaments ont un excellent profil de sécurité, et la plupart des veinotoniques sont disponibles depuis de nombreuses années. Le MPFF est recommandé dans les directives internationales pour le traitement des MVC et des ulcères veineux, puisqu'il est le seul qui a pu obtenir un grade 1B (basé sur une forte recommandation d'utilisation et une qualité modérée de preuves) dans le soulagement des symptômes associés du C0 au C6. La MPFF est également recommandé dans les lignes directrices de pratique clinique publiées par la Society for Vascular Surgery et le Forum veineux américain. Des Expériences supplémentaire et des investigations clinique contrôlées de médicaments veinotonique sont susceptible de fournir des preuves cliniques supplémentaires pour mieux définir les bénéfices thérapeutiques de ces traitements importants pour les patients atteints de MVC.

Les veinotoniques méritent une présentation détaillée de leur mode d'action et de leur place, en les comparant aux autres possibilités thérapeutiques dans la prise en charge de la MVC.

Les chercheurs doivent encore approfondir leurs connaissances sur le mode d'action des veinotoniques qui n'est basées à l'heure actuelle que sur des hypothèses. De plus, il manque toujours de nombreuses informations pratiques pour les professionnels de santé pour favoriser l'usage des veinotoniques par le grand public.



Résumé :

Titre : Traitement par les veinotoniques : conseils à l'officine.

Auteur : CHIHANI ILYAS

Directeur : Pr Jaouad EL HARTI

Mots clés : Veinotoniques, Insuffisance veineuse, Conseils, phytothérapie, Flavonoïdes.

Cette thèse est une synthèse bibliographique qui a été menée dans le but de mieux définir ainsi que d'élucider la classe pharmaceutique des veinotoniques plus précisément dans le traitement des insuffisances veineuses des membres inférieurs ainsi que dans les cas des hémorroïdes.

Le pharmacien d'officine comme étant la première personne sollicitée lors des premiers symptômes des insuffisances veineuses joue un rôle primordial soit pour conseiller les patients notamment les instructions l'hygiéno-diététiques, soit pour proposer des traitements plus adaptés (surtout lors des premiers stades de l'insuffisance) ainsi que pour orienter les patients afin d'éviter des interactions médicamenteuses et aussi pour le choix de la qualité des bas de contention (tissus, selon les saisons, les matières, selon les stades et cas de l'insuffisance veineuse...).

Il est à préciser que le marché des médicaments veinotoniques connaît à l'heure actuelle une véritable expansion. Ces médicaments sont désormais présents dans de nombreuses variétés naturels ou synthétiques. Elles renforcent le tonus veineux et réduisent la perméabilité veineuse des personnes qui les consomment et dont la paroi veineuse est déséquilibrée suite à un facteur déclenchant. L'indication la plus connue des veinotoniques est l'insuffisance veineuse des membres inférieurs mais ils ont également fait leurs preuves dans d'autres troubles du système veineux comme les hémorroïdes. Ils peuvent également être une alternative thérapeutique aux bas de contention. Cependant, les veinotoniques ne sont pas capables de traiter tous les symptômes relatifs à l'insuffisance veineuse, comme certains produits, qui peuvent être prescrits sans preuve clinique.

Abstract:

Title: Treatment with venotonics: advice at the pharmacy.

Author: CHIHANI ILYAS

Director: Pr Jaouad EL HARTI

Keywords: Venotonics, Venous insufficiency, Advices, phytotherapy, Flavonoids.

This thesis is a bibliographic summary which was carried out in order to better define and elucidate the pharmaceutical class of venotonics more precisely in the treatment of venous insufficiencies of the lower limbs as well as in the cases of hemorrhoids.

The dispensary pharmacist, being the first person called upon at the time of the first symptoms of venous insufficiency, plays a primordial role either in the orientation and the advice of patients, namely the hygiene of life and diet, or to offer patients more treatments adapted (especially during the early stages of insufficiency) as well as to guide patients to avoid drug interactions and also for the choice of the quality of compression stockings (fabrics, according to the seasons, the materials, stages of the 'venous insufficiency...').

The market for venotonic drugs is currently experiencing a real expansion. These drugs are now present in many natural and synthetic varieties. They strengthen venous tone and reduce the venous permeability of people who consume them and whose venous wall is unbalanced following a triggering factor. The most well-known indication for venotonics is venous insufficiency of the lower limbs, but they have also been shown to be effective in other disorders of the venous system such as hemorrhoids. They can also be a therapeutic alternative to compression stockings. However, venotonics are not able to treat all the symptoms of venous insufficiency, like some products that can be prescribed without clinical evidence.

المخلص

العنوان: العلاج بمقويات الأوردة: نصيحة في الصيدلية

المؤلف: شبحاني إلياس

الأستاذ:

الكلمات الأساسية: مقويات الأوردة ، القصور الوريدي، نصائح، العلاج بالنباتات ، الفلافونويدات.

هذه الأطروحة عبارة عن ملخص بيبليوغرافي تم إجرائه من أجل توضيح وتحديد دور الأدوية الوريدية خاصة في علاج القصور الوريدي للأطراف السفلية وكذا في حالات البواسير

يلعب الصيدلاني دورا أساسيا في تقديم الإرشادات الضرورية خاصة فيما يتعلق بنمط الحياة والنظام الغذائي الواجب تتبعه لمرضى القصور الوريدي، باعتباره الشخص الأول الذي يتم استشارته من طرف المريض خلال ظهور الأعراض الأولى لهذا المرض، بالإضافة إلى ذلك فالصيدلاني يجنب المريض حدوث التفاعلات الدوائية كما يساعد في الاختيار الأنسب لجودة ونوع الجوارب الضاغطة (القماش، حسب الفصول، ووفقا لمراحل القصور الوريدي للأطراف السفلية...)

يشهد سوق الأدوية الوريدية حاليا نموا متزايدا بحيث تتواجد هذه المواد في العديد من الأصناف الطبيعية والاصطناعية، حيث تقوم هذه الأدوية بتقوية الجدار الوريدي و تقلل من نفاذية الأوردة عند الأشخاص الذين يعانون من القصور الوريدي بالأطراف السفلية أو الذين يشكون من البواسير.

يمكن للأدوية الوريدية أن تكون بديلا علاجيا فعالا للجوارب الضاغطة. ومع ذلك فإن الأدوية الوريدية غير قادرة لعلاج جميع أعراض القصور الوريدي.



Annexe 1 : Questionnaire.

1/Sexe

M

F

2/Age

18 - 25 ans

26 - 40 ans

41 – 55 ans

56 – 70 ans

71 ans et plus

3/Avez-vous déjà entendu par les veinotoniques ?

oui

non

4/Avez-vous déjà pris les veinotoniques ?

oui

non

5/Si oui, est ce que vous les avez pris :

Seuls ?

En association ?

6/Dans quel cas vous avez pris ces produits ?

Pour traiter les jambes lourdes

Pour traiter les Œdèmes des membres inférieurs

pour traiter les varices

Pour traiter les hémorroïdes

Autre raison

7/Avez-vous constaté une amélioration des symptômes ?

Oui, une nette amélioration

Oui, une amélioration modérée

Non, pas d'amélioration

8/Avez-vous ressenti des effets indésirables après la prise des veinotoniques ?

oui

non

9/Si oui ; quels sont les effets indésirables que vous avez ressentis ?

Diarrhée

Vomissements

Nausées

Autres (à préciser)



Bibliographie

- [1]. Grandin, M., et al., Prévention des complications de l'insuffisance veineuse. *Actualités Pharmaceutiques*, 2014. **53**(534): p. 21-28.
- [2]. Demiot, C., F. Koçak, and J. Buxeraud, Approche médicamenteuse de l'insuffisance veineuse. *Actualités Pharmaceutiques*, 2020. **59**(594): p. 13-15.
- [3]. Battu, V., Insuffisance veineuse: conseils et accompagnement du patient. *Actualités Pharmaceutiques*, 2017. **56**(568): p. 55-58.
- [4]. Marston, W., Summary of evidence of effectiveness of primary chronic venous disease treatment. *Journal of Vascular Surgery*, 2010. **52**(5): p. 54S-58S.
- [5]. Grandin, M., et al., Insuffisance veineuse: le pharmacien en première ligne. *Actualités Pharmaceutiques*, 2014. **53**(534): p. 29-32.
- [6]. Clere, N., L'insuffisance veineuse à l'officine. *Actualités Pharmaceutiques*, 2012. **51**(515): p. 38-40.
- [7]. Haute Autorité de santé. Commission de la transparence. Avis 11 mai 2005. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/ct032045.pdf.
- [8]. Rabe, E., P. Carpentier, and A. Maggioli, Understanding lower leg volume measurements used in clinical studies focused on venous leg edema. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 2018. **37**(6): p. 437.
- [9]. Ramelet AA, Perrin M, Kern P, et al. *Phlebology*. 5th ed. Issy les Moulineaux, France: Elsevier-Masson; 2008. .
- [10]. Ramelet AA, Kern P, Perrin M. *Varicose veins and telangiectasias*. Paris: Elsevier-Masson; 2004.
- [11]. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc* 2005;**33**:309.
- [12]. Frick RW. Three treatments for chronic venous insufficiency: escin, hydroxyethylrutoside, and Daflon. *Angiology* 2000;**51**:197. .
- [13]. Perrin M, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2011;**41**:117. .

- [14]. Werner I, Guo F, Kiessling AH, et al. Treatment of endothelial cell with flavonoids modulates transendothelial leukocyte migration. *Phlebology* 2015;30:405. .
- [15]. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(11): CD003230.
- [16]. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;(3): CD003229. .
- [17]. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol* 2009;7:303.
- [18]. Ramelet, A.-A., 14 - Venoactive Drugs, in *Sclerotherapy (Sixth Edition)*, M.P. Goldman and R.A. Weiss, Editors. 2017, Elsevier. p. 426-434. .
- [19]. Coleridge Smith P: Drug treatment of varicose veins, venous edema and ulcers. InGloviczki P, editor: *Handbook of venous disorders*, vol 1, ed 3, London, 2009, Hodder Arnold, pp 359–365.
- [20]. Martinez-Zapata, M.J.; Vernooij, R.W.; Uriona Tuma, S.M.; Stein, A.T.; Moreno, R.M.; Vargas, E.; Capella, D.; Bonfill Cosp, X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2016, 4, CD003229.
- [21]. Mansilha, A. and J. Sousa, Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *International journal of molecular sciences*, 2018. **19**(6): p. 1669.
- [22]. Kuhnau J. The flavonoid a class of semi essential food components : their role in human nutrition. *World Rev Nut Diet* 1976 ; 24 : 117-91.
- [23]. Larcan A, Stoltz JF. *Microcirculation et hémorrhéologie*. Masson et Cie éditeurs 1970.
- [24]. Ramelet, A.-A., 14 - Venoactive Drugs, in *Sclerotherapy (Sixth Edition)*, M.P. Goldman and R.A. Weiss, Editors. 2017, Elsevier. p. 426-434.
- [25]. Ramelet AA. Venoactive drugs. In: Goldman MP, GuexJJ, Weiss RA, eds. *Sclerotherapy*. 5th edn. Edinburgh:W.B. Saunders, 2011;369– 77.
- [26]. Carpentier PH, Mathieu M. Evaluation of clinical efficacy of a venotonic drug: lessons of a therapeutic trial with hemisynthesis diosmin in “heavy legs syndrome” [in French]. *J Mal Vasc*1998;23:106.

- [27]. The aglycone diosmetin has the higher perpetrator drug-drug interaction potential compared to the parent flavone diosmin.
- [28]. https://www.researchgate.net/figure/Chemical-structure-of-diosmin_fig1_249966866 le 29/11/2020.
- [29]. Gullón, B., et al., Rutin: A review on extraction, identification and purification methods, biological activities and approaches to enhance its bioavailability. *Trends in food science & technology*, 2017. **67**: p. 220-235.
- [30]. Wadworth AN, Faulds D. Hydroxyethylrutosides. A review of its pharmacology, and therapeutic efficacy in venous insufficiency and related disorders. *Drugs*, 1992;44:1013–1032.
- [31]. Firuzi O, Miri R, Tavakkoli M et al. Antioxidant therapy: current status and future prospects. *Curr Med Chem*, 2011;18:3871–3888.
- [32]. Lichota, A., L. Gwozdziński, and K. Gwozdziński, Therapeutic potential of natural compounds in inflammation and chronic venous insufficiency. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 2019. **176**: p. 68-91.
- [33]. Iranshahi, M.; Rezaee, R.; Parhiz, H.; Roohbakhsh, A.; Soltani, F. Protective effects of flavonoids against microbes and toxins: The cases of hesperidin and hesperetin. *Life Sciences*, 2015, 137, 125-132.
- [34]. Parhiz, H.; Roohbakhsh, A.; Soltani, F.; Rezaee, R.; Iranshahi, M. Antioxidant and Anti-Inflammatory Properties of the Citrus Flavonoids Hesperidin and Hesperetin: An Updated Review of their Molecular Mechanisms and Experimental Models. *Phytother. Res.*, 2015, 29, 323-331. .
- [35]. Roohbakhsh, A.; Parhiz, H.; Soltani, F.; Rezaee, R.; Iranshahi, M. Molecular mechanisms behind the biological effects of hesperidin and hesperetin for the prevention of cancer and cardiovascular diseases. *Life Sciences*, 2015, 124, 64-74.
- [36]. Garg, A.; Garg, S.; Zaneveld, L.J.D.; Singla, A.K. Chemistry and pharmacology of the Citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother. Res.*, 2001, 15, 655-669. .
- [37]. Calomme, M.; Pieters, L.; Vlietinck, A.; VandenBerghe, D. Inhibition of bacterial mutagenesis by Citrus flavonoids. *Planta Medica*, 1996, 62, 222-226. .

- [38]. Nielsen, I.L.F.; Chee, W.S.S.; Poulsen, L.; Offord-Cavin,E.; Rasmussen, S.E.; Frederiksen, H.; Enslin, M.; Barron,D.; Horcajada, M.N.; Williamson, G. Bioavailability is improved by enzymatic modification of the citrus flavonoid hesperidin in humans: A randomized, double-blind,crossover trial. *J. Nutr.*, 2006, 136, 404-408.
- [39]. Hu, D.D.; Han, Q.B.; Zhong, L.L.; Li, Y.H.; Lin, C.Y.; Ho,H.M.; Zhang, M.; Lin, S.H.; Zhao, L.; Huang, T.; Mi, H.;Tan, H.S.; Xu, H.X.; Bian, Z.X. Simultaneous determination of ten compounds in rat plasma by UPLCMS/MS: Application in the pharmacokinetic study of MaZi-Ren-Wan. *J. Chromatogr. Analyt. Technol. Biomed.Life Sci.*, 2015, 1000, 136-146. .
- [40]. Ameer, B.; Weintraub, R.A.; Johnson, J.V.; Yost, R.A.;Rouseff, R.L. Flavanone absorption after naringin,hesperidin, and citrus administration. *Clin. Pharmacol.Ther.*, 1996, 60, 34-40. .
- [41]. Hackett, A.M.; Marsh, I.; Barrow, A.; Griffiths, L.A. The biliary excretion of flavanones in the rat. *Xenobiotica*, 1979, 9, 491-501.
- [42]. <https://cymitquimica.com/products/04-C14140000/520-26-3/hesperidin/> le 29/11/2020.
- [43]. V. Ibegbuna, A.N. Nicolaidis, O. Sowade, M. Leon, G. Geroulakos, Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg, *Angiology* 48 (1997) 45e49.
- [44]. Z. Rybak, Management of lower limb venous symptoms: what the guidelines tell as, *Medicographia* 37 (2015) 50e55.
- [45]. A. das Graças, M. de Souza, F.Z. Cyrino, J.J. de Carvalho, V. Blanc-Guillemaud,E. Bouskela, Protective effects of micronized purified flavonoid fraction(MPFF) on a novel experimental model of chronic venous hypertension, *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 55 (2018) 694e702.
- [46]. P.L. Antignani, Medical treatment of chronic venous disease, *SM J. Pharmac.Ther.* 3 (2017) 1015.
- [47]. Simsek M, Burak F, Taskin O. Effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic congestion syndrome: a randomized crossover trial. *Clin Exp Obstet Gynecol* 2007;34:96.

- [48]. Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, et al. Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). *Angiol Sosud Khir* 2007;13:47.
- [49]. Das L, Subramanyam Reddy G, Pani S. Some observations on the effect of Daflon (micronized purified flavonoid fraction of *Rutaceae aurantiae*) in bancroftian filarial lymphoedema. *Filaria J* 2003;2:5.
- [50]. Zuccarelli F, Taccoen A, Coget JM et al. Treatment of venous ulcers with Troxerutin: a randomised double-blind, controlled study. *Int Angiol*, 1996;15:53.
- [51]. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2005;33:309–319.
- [52]. Gohel MS, Davies AH. Pharmacological agents in the treatment of venous disease: an update of the available evidence. *Curr Vasc Pharmacol*, 2009;7:303–308.
- [53]. Roland IH, Bougelet C, Ninane N et al. Effect of hydroxyethylrutosides on hypoxia-induced neutrophil adherence to umbilical vein endothelium. *Cardiovasc Drugs Ther*, 1998;12:375–381.
- [54]. Jassens D, Michiels C, Arnould T et al. Effects of hydroxyethylrutosides on hypoxia-induced activation of human endothelial cells in vitro. *Br J Pharmacol*, 1996;118: 599–604.
- [55]. Oxerutins. Mechanisms of action. 2002. Available at <http://therapy.epnet.com/nat/GetContent.asp?siteid=EBSCO&chunkid=24447#comon> (accessed 26 November 2014).
- [56]. Tejada, S., et al., Potential anti-inflammatory effects of hesperidin from the genus *Citrus*. *Current medicinal chemistry*, 2018. **25**(37): p. 4929-4945.
- [57]. Moses T, Papadopoulou KK, Osbourn A (2014) Metabolic and functional diversity of saponins, biosynthetic intermediates and semi-synthetic derivatives. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 49(6):439–462.
- [58]. Vincken JP, Heng L, de Groot A, Gruppen H (2007) Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochemistry* 68(3):275–297.

- [59]. European Medicines Agency. Assessment report on *Aesculus Hippocastanum* L., semen; 2009. Available from: http://www.ema.europa.eu/documents/herbal-report/assessment-report-aesculus-hippocastanum-l-semen_en.pdf. Accessed October 30, 2018.
- [60]. A. Bombardelli, P. Morazzoni, *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoter.* 67 (1996) 483-511.
- [61]. *Aesculus hippocastanum* ((Horse chestnut), *alternat*, *Mediev. Rev.* 14 3 (2009) 278-283.
- [62]. T. Arnould, D. Janssens, C. Michiels, J. Remacle J, Effect of aescine on hypoxia-induced activation of human endothelial cells, *Eur. J. Pharmacol.* 315 (1996) 227-233.
- [63]. M. Guillaume, V. Padioleau, Veinotonic effect, vascular protection, antiinflammatory and free radical scavenging properties of horse chestnut extract, *Arzneimitt* 44 (1994) 25-35.
- [64]. R. Facino, M. Carini, R. Stefani, G. Aldini, L. Saibene, Anti-elastase and antihyaluronidase activities of saponins and sapogenins from *Hedera helix*, *Aesculus hippocastanum*, and *Ruscus aculeatus*: factors contributing to their efficacy in the treatment of venous insufficiency, *Arch. Pharm.* 328 (1995) 720-724.
- [65]. M.H. Pittler, E. Ernst, Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency, *Cochrane Database Syst. Rev.* 14 (2012) CD003230.
- [66]. C.R. Sirtori, Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile, *Pharmacol. Res.* 44 (2001) 183-193.
- [67]. A. Ezberci, E. Unal, *Aesculus hippocastanum* (aescin, horse chestnut) in the management of hemorrhoidal disease: review, *Turk. J. Colorectal Dis.* 28 (2018) 54-57.
- [68]. Baker, E., (2015). Endocrine Activity of Plant-Derived Compounds: An Evolutionary Perspective. *P.S.E.B.M.* 131–138.
- [69]. Garg, S.S., et al., An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020: p. 105424.

- [70]. Stefanachi, A., Leonetti, F., Pisani, L., Farmaco, F., Moro, A., Orabona, E., (2018). Coumarin : A Natural, Privileged and Versatile Scaffold for Bioactive Compounds. *Molecules*. 23, 250.
- [71]. Matos, M. J., Santana, L., Uriarte, E., Abreu, O. A., Molina, E., & Yordi, E.G., (2015). Chapter 5 Coumarins — An Important Class of Phytochemicals.
- [72]. N. Farinola, N. Piller, *Pharmacogenomics: its role in re-establishing coumarin as treatment for lymphedema*, *Lymph, Res. and Biol.* 3 (2005) 81e86.
- [73]. A. Girolami, E. Cosi, S. Ferrari, B. Girolami, Heparin, coumarin, protein C, antithrombin, fibrinolysis and other clotting related resistances: old and new concepts in blood coagulation, *J. Thromb. Thrombolysis* 45 (2018) 135e141.
- [74]. O.S. Kwon, J.S. Choi, M.N. Islam, Y.S. Kim, H.P. Kim, Inhibition of 5-lipoxygenase and skin inflammation by the aerial parts of *Artemisia capillaris* and its constituents, *Arch Pharm. Res. (Seoul)* 34 (2011) 1561e1569.
- [75]. Berthélémy, S., Conseils à un patient se plaignant de jambes lourdes. *Actualites pharmaceutiques*, 2011. **506**(50): p. 33-36.
- [76]. <https://www.wikidata.org/wiki/Q5018825> le 29/11/2020.
- [77]. M. Vayssairat, Placebo-controlled trial of naftazone in women with primary uncomplicated symptomatic varicose veins, *Phlebol. J. Venous Dis.* 12 (1997) 17–20.
- [78]. <https://www.lgcstandards.com/GA/en/Naftazone/p/LGCFOR1046.00> le 29/11/2020.
- [79]. Beyer, J.; Meissner, K.O.; Happ, J.; Cordes, U. Effect of calcium dobesilate on permeation of plasma proteins in diabetic patients. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 1980, 105, 1604–1608.
- [80]. Heidrich, H.; Gerke, E.; Nekarda, H. Platelet aggregation inhibition with calcium dobesilate. *Arzneim. Forsch.* 1983, 33, 580–582.
- [81]. Benarroch, I.S.; Brodsky, M.; Rubinstein, A.; Viggiano, C.; Salama, E.A. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res.* 1985, 17, 131–138. [
- [82]. Akbulut B. Calcium dobesilate and oxerutin: effectiveness of combination therapy. *Phlebology* 2010;25:66.

- [83]. Perera N, Liolitsa D, Iype S, et al. Phlebotonics for haemorrhoids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(8):CD004322.
- [84]. Unkauf M, Rehn D, Klinger J, et al. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings. *Arzneimittelforschung* 1996;46:478.
- [85]. Kranendonk SE, Koster AM. A double-blind clinical trial of the efficacy and tolerability of O-(β -hydroxyethyl)-rutosides and compression stockings in the treatment of leg oedema and symptoms following surgery for varicose veins. *Phlebology* 1992;8:77.
- [86]. Grossmann K. Vergleich der Wirksamkeit einer kombinierten Therapie mit Kompressionstrümpfen und Oxerutin (Venoruton) versus Kompressionsstrümpfe und Placebo bei Patienten mit CVI. *Phlebologie* 1997;26:105.
- [87]. Diehm C, Trampisch HJ, Lange S, et al. Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *Lancet* 1996;347:292.
- [88]. Cesarone MR, Belcaro G, Geroulakos G, et al. Flight microangiopathy on long-haul flights: prevention of edema and microcirculation alterations with Venoruton. *Clin Appl Thromb Hemost* 2003;9:109.
- [89]. Allaert FA, Vin F, Levardon M. Comparative study of the effectiveness of continuous or intermittent courses of a phlebotonic drug on venous disorders disclosed or aggravated by oral oestrogenprogesterone contraceptives [in French]. *Phlebologie* 1992;45:167.
- [90]. Serfaty D, Magneron AC. Premenstrual syndrome in France: epidemiology and therapeutic effectiveness of 1000 mg of micronized purified flavonoid fraction in 1473 gynecological patients [in French]. *Contracept Fertil Sex* 1997;25:85.
- [91]. Pokrovsky AV, Saveljev VS, Kirienko AI, et al. Surgical correction of varicose vein disease under micronized diosmin protection (results of the Russian multicenter controlled trial DEFANS). *Angiol Sosud Khir* 2007;13:47.

- [92]. Farinola N, Piller NB. CYP2A6 polymorphisms: is there a role for pharmacogenomics in preventing coumarin-induced hepatotoxicity in lymphedema patients? *Pharmacogenomics* 2007;8:151.
- [93]. Benzie IFF, Wachtel-Galor S. *Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects*. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2011.
- [94]. Eureka Santé Vidal. La phytothérapie dans le traitement de l'insuffisance veineuse. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulationveines/jambes-lourdes.html?pb=phytotherapieplantes>.
- [95]. Baraldi, C., et al., Red Horse-Chestnut Seeds of *Aesculus* × *Carnea*: A New Way for Health and Food Design?, in *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention*. 2020, Elsevier. p. 27-43.
- [96]. Bombardelli, E., Morazzoni, P., Griffini, A., 1996. *Aesculus hippocastanum* L. *Fitoterapia* 67, 483–511. .
- [97]. Oszmiański, J., Kalisz, S., Aneta, W., 2014. The content of phenolic compounds in leaf tissues of white (*Aesculus hippocastanum* L.) and red horse chestnut (*Aesculus carea* H.) colonized by the horse chestnut leaf miner (*Cameraria ohridella* Deschka & Dimić). *Molecules* 19, 14625–14636. .
- [98]. Dudek-Makuch, M., Matławska, I., 2011. Flavonoids from the flowers of *Aesculus hippocastanum*. *Acta Polon. Pharm. Drug Res.* 68, 403–408. .
- [99]. Varvara, S., et al., Multiscale electrochemical analysis of the corrosion control of bronze in simulated acid rain by horse-chestnut (*Aesculus hippocastanum* L.) extract as green inhibitor. *Corrosion Science*, 2020. **165**: p. 108381.
- [100]. Hricoviniova Z, Babor K. Saccharide constituents of horse chestnut (*Aesculus-hippocastanum* L.) seeds. 1. Monosaccharides and their isolation. *Chemical Papers e Chemicke Zvesti.* 1991;45:553-558.
- [101]. Fowden L, Anderson JW, Smith A. A comparative study of the amino acids and phenylalanyl-tRNA synthetases of *Aesculus* spp. *Phytochemistry.* 1970;9:2349-2357.
- [102]. Azarkovich MI, Gumilevskaya NA. Proteins of cotyledons of mature horse chestnut seeds. *Russian Journal of Plant Physiology.* 2006;53:629-637.

- [103]. Sirtori CM. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmaceutical Research*.2001;44:183e193.
- [104]. Curir P, Galeotti F, Dolci M, Barile E, Lanzotti V. Pavietin, a coumarin from *Aesculus pavia* with antifungal activity. *Journal of Natural Products*. 2007;70:1668-1671.
- [105]. Kapusta I, Janda B, Szajwaj B, et al. Flavonoids in horse chestnut (*Aesculus hippocastanum*) seeds and powdered waste water byproducts. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55:8485-8490.
- [106]. Stankovic SK, Bastic MB, Jovanovic JA. Composition of the sterol fraction in horse chestnut. *Phytochemistry*.1984;23:2677-2679.
- [107]. Dudek-Makuch, M. and E. Studzińska-Sroka, Horse chestnut–efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 2015. **25**(5): p. 533-541.
- [108]. Blumenthal, M., Goldberg, A., Brinckmann, J., 2000. *Herbal Medicine, Expanded Commission E Monographs*. Integrative Medicine Publications, Boston.
- [109]. Grossberg, G.T., Fox, B., 2007. *The Essential Herb-Drug-Vitamin Interaction Guide: The Safe Way to Use*. Broadway Books, New York.
- [110]. Bedir, E., Tatli, I.I., Khan, R.A., Zhao, J., Takamatsu, S., Walker, L.A., Goldman, P., Khan, I.A., 2002. Biologically active secondary metabolites from ginkgo biloba. *J. Agric. Food Chem.* 50, 3150–3155.
- [111]. <https://www.espace-musculation.com/ginkgo-biloba.html> le 29/11/2020.
- [112]. Samuelsson, G., 2004. *Drugs of Natural Origin, A Textbook of Pharmacognosy*, 5th Revised Edition. Swedish Pharmaceutical Press, Sweden.
- [113]. Sasaki, K., K. Wada, and M. Haga, Chemistry and biological activities of Ginkgo biloba, in *Studies in natural products chemistry*. 2003, Elsevier. p. 165-198.
- [114]. Li J, Bogle AL, Klein AS. Phylogenetic relationships of the Hamamelidaceae inferred from sequences of internal transcribed spacers (ITS) of nuclear ribosomal DNA. *Am J Botany*. 1999;86:1027–37.
- [115]. Farrar JL. *Trees of the Northern United States and Canada*. Ames, IA, Iowa State University Press, 1995:272–3.

- [116]. Duncan WH, Duncan MB. Trees of the Southeastern United States. Athens, Georgia, University of Georgia Press, 1988:240 –1.
- [117]. Sibley DA. The Sibley Guide to Trees. New York, Alfred A. Knopf, 2009:105–7.
- [118]. <https://www.jardiner-malin.fr/sante/hamamelis-bienfaits-vertu.html> le29/11/2020.
- [119]. Habtemariam S: Hamamelitannin from *Hamamelis virginiana* inhibits the tumour necrosis factor-alpha (TNF)-induced endothelial cell death in vitro, *Toxicol* 40(1):83-8, 2002.
- [120]. Reuter J, W×lfe U, Korting HC, Schempp C. Which plant for which skin disease? Part 2: Dermatophytes, chronic venous insufficiency, photoprotection, actinic keratoses, vitiligo, hair loss, cosmetic indications. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2010;8:866 –73.
- [121]. Mills S, Bone K: Principles and practice of phytotherapy, Edinburgh, 2000, Churchill Livingstone.
- [122]. Chorepsima, S., et al., *Melilotus*: Contribution to wound healing in the diabetic foot. *Journal of Herbal Medicine*, 2013. 3(3): p. 81-86.
- [123]. Felter HW, Lloyd JU. History, description and uses of *Melilotus*. King's American Dispensatory. Cincinnati: Ohio Valley Company; 1898.
- [124]. Kasperbauer MJ, Gardner FP, Loomis WE. Interaction of photoperiod & vernalization in flowering of sweet clover (*Melilotus*). *Plant Physiology* 1962;37:165–70.
- [125]. <http://alienplantsbelgium.be/content/melilotus-officinalis> LE 03/09/2020.
- [126]. Gird CE, Duțu LE, Popescu ML et al. Experimental research regarding the active extracts, polyphenolsstandardized. Note II. *Meliloti herbapharmacognostic analysis of the raw material.* *Farmacia* 2009; 57:184–191.
- [127]. Anwer MS, Mohtasheem M, Iqbal A et al. Chemical constituents from *Melilotus officinalis*. *J Basic Appl Sci* 2008; 4: 89–94.
- [128]. Gudzenko AV, Vinogradov BA. Chemical composition of the essential oil from *Melilotus officinalis* (L.) Pall. *World Appl Sci J* 2014; 29: 171–172.

- [129]. Braga PC, Sasso MD, Lattuada N et al. Antioxidant activity of *Melilotus officinalis* extract investigated by means of the radical scavenging activity, the chemiluminescence of human neutrophil bursts and lipoperoxidation assay. *J Med Plants Res* 2013; 7: 358–365.
- [130]. Karakas FP, Yildirim A, Turker A. Biological screening of various medicinal plant extracts for antibacterial and antitumor activities. *Turk J Biol* 2012; 36: 641–652.
- [131]. Anwer MS, Shamim S, Ahmed S et al. Hypotensive activity of *Melilotus officinalis* (L.) Pallas. *Eur J Med Series B* 2015; 3: 80–85.
- [132]. Luminit PM, Parvu AE, Parvu M et al. Effects of *Melilotus officinalis* on acute inflammation. *Phytother Res* 2002; 16: 316–319.
- [133]. Nadkarni AK. *Indian materia medica*. 3rd ed. volume I: Mumbai: Popular Prakashan; 2007: 786.
- [134]. Kirtikar KR, Basu BD. *Indian medicinal plants*. 2nd ed. volume I: Dehradun: International Book Distributors; 2005: 704–705.
- [135]. Pizzorno, J.E., M.T. Murray, and H. Joiner-Bey, 79 - Varicose veins, in *The Clinician's Handbook of Natural Medicine (Third Edition)*, J.E. Pizzorno, M.T. Murray, and H. Joiner-Bey, Editors. 2016, Churchill Livingstone: Edinburgh. p. 960-966.
- [136]. Thomas, P.A., Mukassabi, T.A., 2014. Biological flora of the British isles: *Ruscus aculeatus*. *J. Ecol.* 102, 1083–1100.
- [137]. Masullo, M., C. Pizza, and S. Piacente, *Ruscus* genus: a rich source of bioactive steroidal saponins. *Planta medica*, 2016. **82**(18): p. 1513-1524.
- [138]. de Combarieu, E., Falzoni, M., Fuzzati, N., Gattesco, F., Giori, A., Lovati, M., Pace, R., 2002. Identification of *Ruscus* steroidal saponins by HPLC-MS analysis. *Fitoterapia* 73, 583–596.
- [139]. Khojasteh, A., et al., Biotechnological production of ruscogenins in plant cell and organ cultures of *Ruscus aculeatus*. *Plant Physiology and Biochemistry*, 2019. **141**: p. 133-141.
- [140]. Bezanger-Beauquesne L., Pinkas M., Torck M. - *Les plantes dans la thérapeutique moderne*, 2   6d, pp. 11-376. Paris, Maloine, 1986.

- [141]. Caujolle F., Mériel P., Stanislas E. - Sur les propriétés pharmacologiques de l'extrait de *Ruscus aculeatus* L. *Ann. Pharm. Fr.*, 1953, 11, 109-120. .
- [142]. Delaveau P. - Plante médicinale : Fragon ou Petit-Houx. *Actu.pharm.*, 1988, 252, 33-34.
- [143]. El Sohly M., Knapp D.J., Slatkin J. - Constituents of *Ruscus aculeatus*. *Lloydia*, 1975, 38, 106-108. .
- [144]. Renaud F. - Les ruscogénines en dermatologie. Thèse Pharm., Toulouse 3, 1996, 78 r6f. .
- [145]. Baujat J.P., Demarez J.P., Laurent D., Cauquil J. - Objectivation de l'activité intrinsèque et de la tolérance clinique de Cyclo 3* versus placebo dans le traitement de la crise hémorroïdaire. *Gaz. Mdd.*, 1985, 92, 99-102. .
- [146]. Evreux M. - A propos de deux essais comparatifs en double aveugle en groupes parallèles du Proctolog* pommade associé ou non au Proctolog* suppositoires dans la poussée hémorroïdaire. *J. Mdd.Lyon.*, 1989, 1446, 125-128. .
- [147]. Monteil-Seurin J. - *Ruscus* in gynecological pathology. *Phlebology*, 1988, 3, 87-98.
- [148]. Granato, D. (2016). Reflectance of botanical, production and geographical origin on the unique compositional traits of purple grape juices. Wageningen University.
- [149]. This, P., Lacombe, T., & Thomas, M. R. (2006). Historical origins and genetic diversity of wine grapes. *Trends in Genetics*, 22(9), 511–519.
- [150]. Tabeshpour, J., et al., Protective effects of *Vitis vinifera* (grapes) and one of its biologically active constituents, resveratrol, against natural and chemical toxicities: A comprehensive review. *Phytotherapy research*, 2018. **32**(11): p. 2164-2190.
- [151]. Campisano, A., Pancher, M., Puopolo, G., Puddu, A., LopezFerna`ndez, S., Biagini, B., et al., 2015. Diversity in endophyte populations reveals functional and taxonomic diversity between wild and domesticated grapevines. *Am. J. Enol. Vitic.* 66, 12e21.
- [152]. https://www.researchgate.net/figure/Subunits-structures-of-tannins-from-grape-seed_fig1_306079374 le 06/10/2020.
- [153]. T. Zhou, T. Zhang, W. Liu, et al. Physicochemical characteristics and functional properties of grape (*Vitis vinifera* L) seeds protein. *International Journal of Food Science & Technology* 46 (2011) 635-641.

- [154]. J.D. Felicio, R.S. Santos, E. Gonzalez E. Chemical constituents from *Vitis vinifera* (Vitaceae). *Arq Inst Biol* 68 (2001) 47-50.
- [155]. A. Chevallier. *The Encyclopedia of Medicinal Plants* Dorling Kindersley. London 1996 ISBN 9-780751-303148 Chevallier. A. *The Encyclopedia of Medicinal Plants* Dorling Kindersley. London 1996 ISBN 9-780751-303148.
- [156]. V.V. Kedage, J.C. Tilak, G.B. Dixit, T.P. Devasagayam, M. Mhatre M. A study of antioxidant properties of some varieties of grapes (*Vitis vinifera* Linn). *Crit Rev Food Sci Nutr* 47 (2007) 175-185.
- [157]. Devi, S. and R. Singh, Evaluation of antioxidant and anti-hypercholesterolemic. *Research in Pharmaceutical Sciences*, 2013. **4**: p. 73-7.
- [158]. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004;40:1248–52.
- [159]. Widmer LK, Mall TH, Martin H. Epidemiology and social medical importance of diseases of the veins. *Munch Med Wochenschr*.1974;116:1421–6.
- [160]. Langer RD, Ho E, Denenberg JO, Fronck A, Allison M, al e. Relationships between symptoms and venous disease. *Arch Intern Med*. 2005;165(12):1420–4.
- [161]. Bradbury A, Evans C, Allan P, Lee A, Ruckley CV, et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh Vein Study Cross Sectional Population Survey. *BMJ*. 1999;318:318–53.
- [162]. Brand FN, Dannenberg AL, Abbott RD, Kannel WB. The epidemiology of varicose veins: the Framingham study. *Am J Prev Med*.1998;4(2):96–101.
- [163]. Vasquez MA, Rabe E, McLaffery RB, Shortell CK, al MWA e. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American venous forum ad hoc outcomes working group. *J Vasc Surg*.2010;52(5):1387–96.
- [164]. Youn, Y.J. and J. Lee, Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *The Korean journal of internal medicine*, 2019. **34**(2): p. 269.
- [165]. Hafner J. *Phlébologie*.5eme édition. Issy-les-Moulineaux:Masson; 2006.

- [166]. Clere, N., L'insuffisance veineuse. *Actualités Pharmaceutiques*, 2009. **48**(486): p. 29-31.
- [167]. Grandin, M., et al., Dépister et diagnostiquer l'insuffisance veineuse. *Actualités Pharmaceutiques*, 2014. **53**(534): p. 18-20.
- [168]. Ramelet AA , Perrin M ,Kern P . Physiologie de la circulation veineuse au membre inférieur : pathogénie et physiopathologie des varices et des télangiectasies .In: Ramelet AA , Perrin P ,Kern P . Les varices et télangiectasies . Paris : Elsevier Masson ; 2010
- [169]. Lebreton-Legarçon, C. and F. Koçak, L'insuffisance veineuse, une maladie chronique et évolutive. *Actualités Pharmaceutiques*, 2020. **59**(594): p. 8-12.
- [170]. Blanchemaison P. La maladie veineuse, son évolution et sa prévention. Paris, France: Phase 5; 2006. 47 p.
- [171]. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH, Gloviczki P, Kistner RL, et al.; American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004;40:1248–52. .
- [172]. Rabe, E., P. Carpentier, and A. Maggioli, Understanding lower leg volume measurements used in clinical studies focused on venous leg edema. *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*, 2018. **37**(6): p. 437.
- [173]. Petersen EJ, Irish SM, Lyons CL, Miklaski SF, Bryan JM, Henderson NE, et al. Reliability of water volumetry and the figure of eight method on subjects with ankle joint swelling. *J Orthop Sports Phys Ther* 1999;29:609–15. .
- [174]. Bérard A, Kurz X, Zuccarelli F, Ducros JJ, Abenhaim L; VEINES group. Reliability study of the Leg-O-Meter, an improved tape measure device, in patients with chronic venous insufficiency of the leg. *VEINES Group.(Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study)*. *Angiology* 1998;49:169–73. .
- [175]. Bérard A, Kurz X, Zuccarelli F, Abenhaim L; VEINES Study Group. Venous Insufficiency Epidemiologic and Economic Study. Validity of the Leg-O-Meter, an instrument to measure leg circumference. *Angiology* 2002;53:21–8.

- [176]. Perrin M, Guex JJ. Edema and leg volume: methods of assessment. *Angiology* 2000;51:9–12. .
- [177]. Rabe E, Stücker M, Ottillinger B. Water displacement leg volumetry in clinical studies—a discussion of error sources. *BMC Med Res Methodol* 2010;10:5. .
- [178]. Vayssairat M. The causes of edema in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 2003;41:168–76.
- [179]. Vayssairat M, Maurel A, Gouny P, Baudot N, Gaitz JP, Nussaume O. [Leg volumetry: a precise method for quantification in phlebology]. *J Mal Vasc* 1994;19:108–10. French.
- [180]. Hu D, Phan TT, Cherry GW, Ryan TJ. Dermal oedema assessed by high frequency ultrasound in venous leg ulcers. *Br J Dermatol* 1998;138:815–20. .
- [181]. Eisenbeiss C, Welzel J, Eichler W, Klotz K. Influence of body water distribution on skin thickness: measurements using high-frequency ultrasound. *Br J Dermatol* 2001;144:947–51.
- [182]. Volikova AI, Edwards J, Stacey MC, Wallace HJ. High-frequency ultrasound measurement for assessing post-thrombotic syndrome and monitoring compression therapy in chronic venous disease. *J Vasc Surg* 2009;50:820–5. .
- [183]. Caggiati A. Ultrasonography of Skin Changes in Legs with Chronic Venous Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2016;52:534–42.
- [184]. Monnin-Delhom ED, Gallix BP, Achard C, Bruel JM, Janbon C. High resolution unenhanced computed tomography in patients with swollen legs. *Lymphology* 2002;35:121–8.
- [185]. Newman AL, Rosenthal L, Towers A, Hodgson P, Shay CA, Tidhar D, et al. Determining the precision of dual energy x-ray absorptiometry and bioelectric impedance spectroscopy in the assessment of breast cancer-related lymphedema. *Lymphat Res Biol* 2013;11:104–9. .
- [186]. Seo A, Kondo Y, Yoshinaga F. A portable apparatus for monitoring leg swelling by bioelectrical impedance measurement. *J Occup Health* 1997;39:150–1. .
- [187]. Warren AG, Janz BA, Slavin SA, Borud LJ. The use of bioimpedance analysis to evaluate lymphedema. *Ann Plast Surg* 2007;58:541–3. .

- [188]. Rutkove SB. Electrical impedance myography: Background, current state, and future directions. *Muscle Nerve* 2009;40:936–46. .
- [189]. Berthelemy S. Conseils à un patient se plaignant de jambes lourdes. *Act Pharm.* 2011;50:33-6.
- [190]. Caquet R, Vayssette J. In: *La médication officielle. Chapitre 2. Les maladies cardiovasculaires. 3e édition.* Issy-Les-Moulineaux: ElsevierMasson; 2009.[2] Berthelemy
- [191]. Bontemps F. *Jambes lourdes. Le conseil à l'officine dans la poche. 5e édition.* RueilMalmaison: Wolters Kluwer; 2009.
- [192]. Haute Autorité de santé (HAS). *La compression médicale dans les affections veineuses chroniques et limitées.* Décembre 2010. www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/fiche_de_bon_usage_-_compression_medicale_dans_les_affections_veineuses_chroniques.pdf.
- [193]. Mollard JM, Lance G. *Contention/compression élastique.* EMC (Elsevier SAS,Paris) *Angiologie*, 2005.
- [194]. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, et al. Telangiectasia in the Edinburgh Vein Study : Epidemiology and association with trunk varices and symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008 ; 36 : 719–24.
- [195]. Carpentier PH, Maricq HR, Biro C, et al. 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.
- [196]. Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the tecumseh community health study. *Circulation* 1973 ; 48 : 839–46.
- [197]. Da Silva A, Widmer LK, Martin H, et al. Varicose veins and chronic venous insufficiency. Prevalence and risk factors in 4376 subjects of the Basle Study II. *VASA* 1974 ; 3 : 118–25.
- [198]. Beaglehole R, Prior IAM, Salmond CE, Davidson F. Varicose veins in the South Pacific. *Int J Epid* 1975 ; 4 : 295–9.

- [199]. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population : Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999 ; 53 : 149–53.
- [200]. Laurikka J, Sisto T, Tarkka M, Auvinen O, Hokama M. Risk indicators for varicose veins in forty- to sixty-year-olds in the Tampere Varicose Vein Study. *World Journal of Surgery* 2002 ; 26 : 648–51.
- [201]. Criqui MH, Jamosmos M, Fronek A, et al. Chronic venous disease in an ethnically diverse population. The San Diego population study. *Am J Epidemiol* 2003 ; 158 : 448–56.
- [202]. Pannier-Fischer F, Rabe E. Epidemiologie der chronischen Venenerkrankungen. *Hautarzt* 2003 ; 54 : 1037–44.
- [203]. Evans CJ, Fowkes FG, Ruckley CV, Lee AJ. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population : Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Community Health* 1999 ; 53 : 149–53.
- [204]. Robertson L, Evans C, Fowkes FGR. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology* 2008 ; 23 : 103–11.
- [205]. Cornu-Thenard A, Boivin P, Baud JM, et al. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. *J Dermatol Surg Oncol* 1994 ; 20 : 318–26.
- [206]. Ng MYM, Andrew T, Spector TD, Jeffery S. Linkage to the FOXC2 region of chromosome 16 for varicose veins in otherwise healthy, unselected sibling pairs. *J Med Genet* 2005 ; 42 : 235–9.
- [207]. Jones, R., & Carek, P. (2008). Management of varicose veins. *Am Fam Physician*, 78(11), 1289-1294. .
- [208]. Bradbury A, Ruckley CV: Clinical presentation and assessment of patients with venous disease. In Głowiczki P, editor: *Handbook of venous disorders*, vol 1, ed 3, London, 2009, Hodder Arnold, pp 331–341.
- [209]. Mayberry JC, Moneta GL, DeFrang RD, Porter JM. The influence of elastic compression stockings on deep venous hemodynamics. *J Vasc Surg* 1991;13:91-99.

- [210]. Ibegbuna V, Delis KT, Nicolaides AN, Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. *J Vasc Surg* 2003;37:420-425.
- [211]. Sajid MS, Desai M, Morris RW, Hamilton G. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD007162.
- [212]. Raju S, Neglen P. Clinical practice. Chronic venous insufficiency and varicose veins. *N Engl J Med* 2009;360:2319-2327.
- [213]. Franks PJ, Oldroyd MI, Dickson D, Sharp EJ, Moffatt CJ. Risk factors for leg ulcer recurrence: a randomized trial of two types of compression stocking. *Age Ageing* 1995;24:490-494. .
- [214]. Raju S, Hollis K, Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann Vasc Surg* 2007;21:790-795.
- [215]. Jull AB, Mitchell N, Arroll J, et al. Factors influencing concordance with compression stockings after venous leg ulcer healing. *J Wound Care* 2004;13:90-92.
- [216]. Erickson CA, Lanza DJ, Karp DL, et al. Healing of venous ulcers in an ambulatory care program: the roles of chronic venous insufficiency and patient compliance. *J Vasc Surg* 1995;22:629-636.
- [217]. Kiev J, Noyes LD, Rice JC, Kerstein MD. Patient compliance with fitted compression hosiery monitored by photoplethysmography. *Arch Phys Med Rehabil* 1990;71:376-379. .
- [218]. Nesbitt C, Bedenis R, Bhattacharya V, Stansby G. Endovenous ablation (radiofrequency and laser) and foam sclerotherapy versus open surgery for great saphenous vein varices. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;7:CD005624.
- [219]. Pannier F, Rabe E. For the guideline group. Results from rcts in sclerotherapy: European guidelines for sclerotherapy in chronic venous disorders. *Phlebology* 2014;29:39—44.
- [220]. Weiss MA, Hsu JT, Neuhaus I, Sadick NS, Duffy DM. Consensus for sclerotherapy. *Dermatol Surg* 2014;40:1309—18.

- [221]. Hamel-Desnos C, et al. Sclérothérapie. Maladies veineuses, lymphatiques, microcirculatoires. Thérapeutique. Traité de médecine vasculaire, Tome 2. Elsevier Masson SAS; 2011. p.175—201.
- [222]. Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, Vennits B. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. *British J Surg* 2011;98:1079—87.
- [223]. Siribumrungwong B, Noorit P, Wilasrusmee C, Attia J, Thakkinstian A. A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials comparing endovenous ablation and surgical intervention in patients with varicose vein. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2012;44:214—23.
- [224]. Jacquet, R. Traitement des varices des membres inférieurs en 2015: le présent et l'avenir. in *Annales de dermatologie et de vénéréologie*. 2015. Elsevier.
- [225]. Hamdan A. Management of varicose veins and venous insufficiency. *JAMA* 2012;308:2612—21.
- [226]. Carroll C, Hummel S, Leaviss J, Ren S, Stevens JW, Cantrell A, et al. Systematic review, network meta-analysis and exploratory cost-effectiveness model of randomized trials of minimally invasive techniques versus surgery for varicose veins. *Br J Surg* 2014;101:1040—52.
- [227]. Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill Companies, Inc.; 2008. p. 2507–8.
- [228]. Lohsiriwat V. Hemorrhoids: from basic pathophysiology to clinical management. *World J Gastroenterol* 2012;18(17):2009–17.
- [229]. Ganz RA, Bible KJ. The evaluation and treatment of hemorrhoids: a guide for the gastroenterologist. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11(6):593–603.
- [230]. Madoff RD, Fleshman JW, Clinical Practice Committee, American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology* 2004;126(5):1463–73.

- [231]. Lohsiriwat V. Treatment of hemorrhoids : a coloproctologist's view. *World J Gastroenterol* 2015;21(31):9245–52.
- [232]. Aigner F, Gruber H, Conrad F, Eder J, Wedel T, Zelger B, et al. Revised morphology and hemodynamics of the anorectal vascular plexus: impact on the course of hemorrhoidal disease. *Int J Color Dis* 2009;24(1):105–13.
- [233]. Johanson JF, Sonnenberg A. The prevalence of hemorrhoids and chronic constipation. An epidemiologic study. *Gastroenterology* 1990;98(2):380–6.
- [234]. Riss S, Weiser FA, Schwameis K, Riss T, Mittlbock M, Steiner G, et al. The prevalence of hemorrhoids in adults. *Int J Colorectal Dis* 2012;27(2):215–20.
- [235]. Sultan, S., Utilisation des phlébotoniques en proctologie.
- [236]. Zeitoun, J.-D. and V. de Parades, Pathologie hémorroïdaire: de la physiopathologie à la clinique. *La Presse Médicale*, 2011. **40**(10): p. 920-926.
- [237]. Madoff RD, Fleshmann JW, Clinical Practice Committee, American Gastroenterological Association. American gastroenterological association technical review on the diagnosis and treatment of hemorrhoids. *Gastroenterology* 2004;126:1463-73.
- [238]. Dalibon, P., La maladie hémorroïdaire. *Actualités Pharmaceutiques*, 2019. **58**(584): p. 46-50.
- [239]. Fantoli M, Coulom P. Quelles indications chirurgicales pour quelles hémorroïdes ? JFHOD Paris, mars 2013. www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/files/2013/pierre-coulommichel-fantoli_ppt.pdf.
- [240]. De Parades V. Urgences proctologiques : comment s'en sortir... Groupe hospitalier Paris Saint-Joseph. *POST'U*.2014:1-3. www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/files/pdf2014/04_de_Parades_1_497_v1.pdf.
- [241]. Siproudhis L, Desfourneaux V. Prolapsus rectal. *POST'U*. 2016 :119-26. www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/files/pdf2016/119_126_Siproudhis.pdf.
- [242]. Bontemps F. Le conseil à l'officine dans la poche. Paris :Pro Officina; 2012.
- [243]. Higuero, T., et al., Guidelines for the treatment of hemorrhoids. *Journal of visceral surgery*, 2016. **153**(3): p. 213-218.

- [244]. Higuero T. Traitement de la pathologie hémorroïdaire : les nouvelles recommandations. FMC-HGE : POST'U. 2014:1-11. www.fmcgastro.org/wp-content/uploads/files/pdf-2014/01_Higuero_1_624_v1.pdf.
- [245]. Martinez-Zapata, M.J., Phlebotonics for venous insufficiency Review information.
- [246]. Eureka Santé Vidal. Les compléments alimentaires contre l'insuffisance veineuse. <https://eurekasante.vidal.fr/maladies/coeur-circulationveines/jambes-lourdes.html>.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humain.
 - D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

أقسم بالله العظيم

- أن أراقب الله في مهنتي

- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.

- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.

- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.

- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلي أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.

- لأحظى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 81

سنة : 2020

العلاج بمقويات الأوردة: نصائح في الصيدلية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم : / / 2020

من طرف

السيد إلياس شيجاني

المزاد في 17 غشت 1990 بالقيطيرة

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية : مقويات الأوردة؛ القصور الوريدي؛ نصائح؛ العلاج بالنباتات؛
الفلافونويدات

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس	السيد ياسر بوسليمان أستاذ في علم السموم
مشرف	السيد جواد الحارثي أستاذ في الكيمياء العلاجية
عضو	السيد رشيد النجاري أستاذ في علم الصيدلة النباتية
عضو	السيد مصطفى بوعطية أستاذ في الكيمياء التحليلية وعلم البرومات