

Quelle est la place de la diosmine dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique ?

What is the role of diosmin in the treatment of chronic venous insufficiency?

S. MOTTE

RÉSUMÉ

La diosmine est un flavonoïde présent dans les spécialités veinotropes (Daflon®, Neoflavon®, Diosmin EG®) fréquemment prescrites dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique. L'objectif de cet article est de revoir l'évidence scientifique établie sur base d'études randomisées contrôlées et de revues systématiques publiées récemment.

Deux revues systématiques et une étude randomisée en double aveugle versus placebo ont été identifiées et sont discutées. Globalement, sur base d'une qualité de l'évidence faible à modérée, les veinotropes dont la diosmine ont une efficacité limitée sur certains symptômes et signes dont l'œdème des membres inférieurs. Les données actuellement disponibles concernent uniquement une courte période de traitement. Il n'y a pas d'effet démontré sur l'évolution de l'insuffisance veineuse ni sur la guérison des ulcères veineux ou sur la prévention de récurrence d'ulcère veineux.

En raison des limites des preuves actuelles et afin de mieux définir la place des veinotropes dont la diosmine, des études randomisées de haute qualité conduites de manière indépendante et rigoureuse sont nécessaires pour évaluer leur efficacité sur des critères de jugement forts tels que la qualité de vie, la cicatrisation des ulcères et les troubles trophiques ainsi que sur les éventuels effets secondaires. Quoi qu'il en soit, la prise en charge médicale de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs repose en première approche essentiellement sur des mesures non médicamenteuses consistant à pratiquer une activité physique régulière, à prendre en charge d'éventuels facteurs de risque tels que l'obésité et à porter des bas de contention adaptés.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 630-633

Doi : 10.30637/2022.22-086

ABSTRACT

Diosmin is a flavonoid venoactive drug contained in different specialties (Daflon®, Neoflavon®, Diosmin EG®) widely used in the treatment of chronic venous insufficiency. The objective of this article is to review the scientific evidence based on recently published randomized controlled studies and systematic reviews.

Two systematic reviews and one randomised, double-blind placebo-controlled study were identified and discussed. Overall, based on low to moderate quality of evidence, venotropes including diosmin have limited effectiveness on certain symptoms and signs including edema of the lower limbs. Available data are for short-term treatment only. There is no demonstrated effect on the evolution of venous insufficiency or on the healing of venous ulcers or on the prevention of recurrence of venous ulcer.

Due to the limitations of the current evidence and in order to better define the place of venotropics including diosmin, high-quality randomised studies conducted independently and rigorously are needed to assess their effectiveness on strong outcomes such as quality of life, ulcer healing and trophic disorders as well as possible side effects. In any case, the medical management of venous insufficiency of the lower limbs should first be based on non-drug measures consisting of regular physical activity, management of risk factors such as obesity and wearing appropriate compression stockings.

Rev Med Brux 2022 ; 43 : 630-633

Doi : 10.30637/2022.22-086

Key words : diosmin, chronic venous insufficiency

INTRODUCTION

La diosmine est un flavonoïde de la famille des flavones, une sous-famille des flavonoïdes, existant à l'état naturel dans diverses plantes, en particulier les agrumes. Elle est obtenue industriellement par héli-synthèse à partir d'un autre flavonoïde, l'héspéridine. Très peu soluble dans l'eau, comme les autres flavonoïdes, sa biodisponibilité est améliorée par l'utilisation d'une forme micronisée.

L'association de la diosmine sous forme micronisée à de l'héspéridine (diosmine 90 %, héspéridine 10 %) constitue le principe actif du Daflon® appelé la fraction flavonoïque purifiée micronisée (FFPM). La diosmine est également présente en Belgique dans d'autres spécialités veinotropes (Neoflavon®, Diosmin EG®).

La diosmine a fait l'objet de travaux pharmacologiques et plusieurs mécanismes sont décrits dont une action anti-inflammatoire par inhibition de l'adhésion des leucocytes à l'endothélium et de la libération de médiateurs de l'inflammation¹. Le mécanisme d'action susceptible d'expliquer les effets cliniques chez l'homme reste toutefois peu clair.

L'utilisation d'un médicament veinotrope dont la diosmine dans le traitement médical de la maladie veineuse chronique est courante. Les récents guidelines de la Société européenne de Chirurgie vasculaire pour les patients atteints d'une maladie veineuse symptomatique suggèrent qu'un traitement médical par des médicaments veinotropes, dont la diosmine, doit être considéré pour réduire les symptômes veineux et l'œdème². Cette recommandation est de grade IIa et de niveau d'évidence A reposant selon les auteurs sur l'évidence de l'efficacité prouvée dans des essais randomisés et contrôlés.

L'objectif de cet article est de revoir l'évidence scientifique établie sur base d'études randomisées contrôlées et de revues systématiques publiées récemment.

MÉTHODE

Recherche bibliographique des revues systématiques et études randomisées en double aveugle versus placebo publiées entre janvier 2017 et septembre 2022, à partir du moteur de recherche de PubMed, avec les mots-clés *chronic venous disease, chronic venous insufficiency, flavonoids, diosmin, micronized purified flavonoid fraction*, recherche complétée avec recherches manuelles.

RÉSULTATS

Deux revues systématiques et une étude randomisée en double aveugle versus placebo ont été identifiées³⁻⁵. La revue de Kakkos et Nicolaides³ avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de la FFPM (le Daflon® comme précisé dans le titre de l'article) chez des patients avec différents stades de sévérité de l'insuffisance veineuse chronique. Les auteurs ont inclus dans l'analyse uniquement les études randomisées, contrôlées versus placebo, conduites en double aveugle. Sept études ont été identifiées, incluant un total de 1.692 patients traités pendant 1 à 4 mois. La conclusion des auteurs était que la FFPM était très efficace pour réduire un grand nombre de symptômes veineux, incluant la douleur (risque relatif (RR) 0,53, P=0,0001, nombre de sujets à traiter (NST)=4,2), la lourdeur (RR 0,35, P<0,00001, NST=2,0), la sensation de gonflement (RR 0,39, P<0,00001, NST=3,1), les crampes (RR 0,51, P=0,02, NST=4,8) et les paresthésies (RR 0,45, P=0,03, NST=3,5). La qualité de vie mesurée à l'aide d'échelles spécifiques était améliorée (différence moyenne standardisée (DMS) : -0,21, intervalle de confiance (IC) 95 % -0,37 à -0,04).

La seconde méta-analyse est une revue systématique Cochrane actualisée en 2020⁴. Les auteurs ont identifié 69 études concernant l'ensemble des veinotropes et

ont réalisé une analyse globale de l'ensemble des médicaments. Ils ont également réalisé des sous-analyses par catégorie de médicaments dont les flavonoïdes (regroupant la diosmine et l'hydrosmine). Globalement, les phlébotoniques réduisaient probablement légèrement les œdèmes par rapport au placebo (RR 0,70, IC 95 % 0,63 à 0,78). Les données suggèrent qu'il y a peu ou pas de différence sur la qualité de vie (DMS : -0,06, IC 95 % -0,22 à 0,10) et qu'il y a peu ou pas de différence dans la proportion d'ulcères cicatrisés avec des veinotropes par rapport au placebo (RR 0,94, IC 95 % 0,79 à 1,13). Comme pour toute revue systématique Cochrane, une analyse méthodique et minutieuse des risques de biais liés notamment au processus de randomisation, au double-aveugle et à la perte de patients a été réalisée. Seulement 4 études ont été considérées à faible risque de biais sur les 69 incluses dans l'analyse globale. Le processus de randomisation n'était décrit que dans 19 études (28 %), le placebo était décrit comme ayant un aspect identique au médicament dans 41 études (59 %), 52 études (75 %) rapportaient des pertes de participants variant de 0 % à 42,5 %. Au total, prenant en compte le risque de biais, l'hétérogénéité des données et la précision des estimations, les auteurs ont considéré que la qualité de l'évidence était faible à modérée et ont conclu que les phlébotoniques présentaient une efficacité limitée pour les œdèmes et pour certains signes et symptômes liés à l'insuffisance veineuse chronique. La sous-analyse concernant les flavonoïdes a montré que la diosmine et l'hydrosmine avec un niveau de preuve modéré réduisaient probablement légèrement la circonférence de la cheville, les troubles trophiques et les crampes. Avec un faible niveau de preuve, elles pourraient réduire légèrement l'œdème, les lourdeurs et les crampes. Elles faisaient peu ou pas de différence par rapport au placebo sur la qualité de vie, la cicatrisation des ulcères et les effets secondaires (tableau).

Depuis la publication des méta-analyses, une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, a été publiée⁵. L'objectif était de comparer l'efficacité et la sécurité d'une nouvelle formulation de la diosmine (*μsmin® Plus*) offrant une meilleure biodisponibilité⁶. L'étude a inclus au total 72 patients atteints de maladie veineuse chronique, traités pendant 8 semaines par diosmine (*μsmin® Plus*) à la posologie de 450 mg une fois par jour versus placebo. Les critères principaux de jugement étaient la mesure de la circonférence du mollet et l'évaluation de la qualité de vie mesurée par un indice global de qualité de vie calculé à l'aide d'un questionnaire spécifique le « *Chronic Venous Insufficiency Questionnaire* ». Tous les patients randomisés ont terminé l'étude. Le traitement par diosmine était associé à une réduction statistiquement significative de la circonférence du mollet après 4 (p=0,033) et 8 semaines (p=0,016), la diminution moyenne était de 3,63 % et 4,67 % après 4 et 8 semaines dans le groupe diosmine. À la fin de la période de traitement de 8 semaines, l'indice globale de qualité de vie était significativement augmenté (p<0,001) dans le groupe diosmine par rapport au placebo. Aucun effet secondaire n'a été observé.

Critère de jugement	Nombre d'études	Nombre de patients	Effet par rapport au placebo (IC 95 %)
Œdème	2	144	RR : 0,63 (0,46 à 0,86)
Circonférence de la cheville	3	286	DM : -5,98 (-7,78 à -4,18)
Troubles trophiques	4	504	RR : 0,87 (0,81 à 0,94)
Qualité de vie	1	592	DMS : 0,04 (-0,12 à 0,20)
Cicatrisation ulcère	2	133	RR : 0,84 (0,69 à 1,01)
Douleurs			
Variable dichotomique	4	271	RR : 0,82 (0,63 à 1,08)
Variable continue	3	846	DMS : -0,23 (-0,41 à -0,05)
Crampes			
Variable dichotomique	3	214	RR : 0,83 (0,70 à 0,98)
Variable continue	1	150	DMS : -0,46 (-0,78 à -0,14)
Lourdeurs			
Variable dichotomique	4	241	RR : 0,60 (0,35 à 1,05)
Variable continue	1	150	DMS : -0,69 (-1,02 à -0,36)
Prurit	2	274	RR : 0,68 (0,21 à 2,21)
Gonflement			
Variable dichotomique	2	104	RR : 0,70 (0,52 à 0,94)
Variable continue	1	150	DMS : -0,92 (-1,26 à -0,58)
Paresthésies			
Variable dichotomique	2	142	RR : 0,80 (0,62 à 1,05)
Variable continue	1	150	DMS : 0,12 (-0,44 à 0,21)
Satisfaction des participants			
Variable dichotomique	4	451	RR : 0,66 (0,43 à 1,02)
Variable continue	1	150	DMS : -0,81 (-1,14 à -0,47)
Effets secondaires	9	1429	RR : 0,93 (0,72 à 1,19)

Les résultats sont exprimés en risque relatif (RR) pour les variables dichotomiques et en différence moyenne (DM) ou différence moyenne standardisée (DMS) pour les variables continues. IC 95 % (Intervalle de confiance).

DISCUSSION

La comparaison des deux méta-analyses est limitée par le fait que l'une est une analyse portant uniquement sur la FFPM et l'autre est une analyse regroupant l'ensemble des veinotropes avec toutefois une sous-analyse par groupe de molécules dont la diosmine et l'hydrosmine. La sélection et la classification des études pour les analyses par signes et symptômes ayant été différentes ainsi que la méthode d'analyse des biais possibles, les résultats sont différents. En particulier, la conclusion quant à l'ampleur de l'effet observé, est divergente. Selon Kakkos, sur base d'une évidence de haute qualité, la FFPM est très efficace pour réduire un grand nombre de symptômes et le nombre de patients à traiter pour éviter un symptôme est particulièrement faible (de 2 à 5 patients selon les différents symptômes). L'argumentaire soutenant la recommandation de la Société européenne de Chirurgie vasculaire repose essentiellement sur des méta-analyses individuelles par groupe de médicament telles que la méta-analyse de Kakkos pour les flavonoïdes^{2,3}.

La recommandation est générique pour l'ensemble des veinotropes, les auteurs reconnaissant toutefois qu'il s'agit d'un groupe hétérogène de médicaments². La méta-analyse Cochrane actualisée suggère une efficacité possible des veinotropes dont la diosmine, mais celle-ci semble toutefois limitée et repose sur une base de preuves de faible certitude. L'étude récente montre une légère diminution de l'œdème et une amélioration de la qualité de vie⁵. Cette étude a inclus un nombre relativement faible de patients. D'autres études sur un plus grand nombre de patients devraient être conduites pour confirmer l'efficacité et à la sécurité de la nouvelle formulation avec amélioration de la biodisponibilité de la diosmine. Il faut par ailleurs souligner que les données actuellement disponibles concernent uniquement une courte période de traitement d'un à quelques mois. Il n'y a pas d'effet démontré sur l'évolution de l'insuffisance veineuse. Il n'y a pas d'évidence en faveur d'un effet bénéfique sur la guérison des ulcères veineux ou sur la prévention de récurrence d'ulcère veineux.

CONCLUSION

En raison des limites des preuves actuelles et afin de mieux définir la place des veinotropes dont la diosmine, des études randomisées de haute qualité conduites de manière indépendante et rigoureuse sont nécessaires pour évaluer l'efficacité des veinotropes sur des critères de jugement forts tels que la qualité de vie, la cicatrisation des ulcères et les troubles trophiques ainsi que sur les éventuels effets secondaires⁴. Il faut souligner que la prise en charge médicale de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs repose en première approche essentiellement sur des mesures non médicamenteuses consistant à pratiquer une activité physique régulière (telle que simplement la marche), à prendre en charge d'éventuels facteurs de risque tel que l'obésité, à porter des bas de contention adaptés et à éviter la station debout prolongée^{7,8}. Les études contrôlées suggérant que la diosmine pourrait apporter une diminution temporaire de la symptomatologie, un traitement peut éventuellement être proposé pour une courte durée.

Conflits d'intérêt : Le Dr S. Motte est membre d'un Conseil scientifique (Bayer, Pfizer, Bristol Myers Squibb) et conférencier ou auteur/rédacteur rémunéré d'articles ou documents (Bayer, Pfizer, Bristol Myers Squibb, Leo Pharma).

BIBLIOGRAPHIE

1. das Graças C de Souza M, Cyrino FZ, Carvalho JJ, Blanc-Guillemaud V, Bouskela E. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018;55:694-702.
2. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L *et al.* Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63:184-267.
3. Kakkos SK, Nicolaidis AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018;37:143-54.
4. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein, Moreno RM, Vargas E *et al.* Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;4:CD003229.
5. Serra R, Ielapi N, Bitonti A, Candido, Fregola S, Gallo A *et al.* Efficacy of a Low-Dose Diosmin Therapy on Improving Symptoms and Quality of Life in Patients with Chronic Venous Disease: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Nutrients.* 2021;13:999.
6. Russo R, Chandradhara D, De Tommasi N. Comparative Bioavailability of Two Diosmin Formulations after Oral Administration to Healthy Volunteers. *Molecules.* 2018;23:2174.
7. Raetz J, Wilson M, Collins K. Varicose Veins: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician.* 2019;99(11):682-8.
8. Atkins E, Mughal NA, Place F, Coughlin PA. Varicose veins in primary care. *BMJ.* 2020;370:m2509.

Travail reçu le 3 novembre 2022 ; accepté dans sa version définitive le 4 novembre 2022.

CORRESPONDANCE :

S. MOTTE
Hôpital Erasme (ULB)
Service de Pathologie vasculaire
Route de Lennik, 808 - 1070 Bruxelles
E-mail : serge.motte@erasme.ulb.ac.be