



OBSERVATOIRE NATIONAL
DES PRESCRIPTIONS ET CONSOMMATIONS
DES MEDICAMENTS

**ETUDE DE LA PRESCRIPTION
ET DE LA CONSOMMATION DES
VEINOTONIQUES EN AMBULATOIRE**

Mars 1999

**COMITE D'ORIENTATION
DE L'OBSERVATOIRE**

Professeur Gilles Bouvenot, Président
Docteur Evelyne Eschwège, Vice-Président
Docteur Bernard Avouac
Professeur Claude Béraud
Françoise Cabane
Dominique Costagliola
Docteur Benoît Crochet
Professeur Michel Detilleux
Docteur Janine Goujard
Professeur Jean-Louis Imbs
Professeur Patrice Jaillon
Dominique Lagarde
Jean Lamarche
Pierre-Jean Lancry
Michèle Larreur
Professeur Emile Lévy
Professeur François Locher
Christian Marty
Docteur Gilles Mignot
Professeur Jean-Louis Montastruc
Jean-Pierre Moreau
Docteur Denis Pouchain
Professeur Patrice Queneau
André Renaudin
Catherine Sermet
Professeur Pierre Simon
Docteur Marcel Vinot
Professeur Denis Vital-Durand
Professeur Edouard Zarifian

**DIRECTION DES ETUDES
ET DE L'INFORMATION
PHARMACO-ECONOMIQUES**

Docteur Frédéric Fleurette, Directeur
Docteur Alain Rauss, Chef du Département
Philippe Cavalié, Adjoint au chef du Département
Karine Rozet, Chef d'unité
Docteur Isabelle Castano
Olivier Davy
Philippe Maugendre
Docteur Jean-Michel Nguyen
Docteur Pascale Zagury

Rédacteurs du rapport :

Docteur Isabelle Castano
Philippe Cavalié
Olivier Davy
Philippe Maugendre

**GROUPE D'EXPERTS SOLLICITES PAR
LA DEIPE POUR LA REALISATION
DE CE RAPPORT**

Professeur Jean-louis Imbs, Président
Docteur Pierre Ambrosi
Docteur François Becker
Professeur Patrick Carpentier
Professeur Joseph Emmerich

Nous sommes reconnaissants au Professeur Henri Boccalon, à Annie Fourier et à Philippe Rouard d'avoir contribué à ce rapport en fournissant des données spécifiques pour ce rapport.

Enfin, nous remercions au sein de la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques Corinne Blachier, Agnès Cudennec, le Docteur Catherine Denis et Philippe Lenoir pour leur contribution à ce rapport.

SOMMAIRE

I. INTRODUCTION	6
II. SOURCES D'INFORMATION	8
2.1. STRATEGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE	8
2.2. ENQUÊTES DE PRATIQUE	9
2.3. ETUDE DES COMPORTEMENTS D'ACHATS	12
2.4. ANALYSE DES VENTES	12
2.5. DONNEES FOURNIES PAR LES INDUSTRIELS	12
III. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA CONSOMMATION DES VEINOTONIQUES EN FRANCE	13
3.1 ANALYSE EN QUANTITES	13
3.2. ANALYSE EN VALEUR EN FRANCS COURANTS	14
3.3. PRISE EN COMPTE DES MODIFICATIONS DE PRIX ET DE CONDITIONNEMENT	15
3.4. CONCLUSIONS	17
IV. DESCRIPTION DES PATHOLOGIES	18
4.1. EN PHLEBOLOGIE	18
4.1.1. <i>Problématique</i>	18
4.1.1.1. Définitions	18
4.1.1.2. Conséquences	20
4.1.2. <i>Résultats : estimations de prévalence</i>	23
4.1.3. <i>Discussion</i>	27
4.1.4. <i>Conclusions</i>	29
4.2. AUTRES PATHOLOGIES	30
4.2.1. <i>Pathologie hémorroï daire</i>	30
4.2.2. <i>Lymphoedème post-mastectomie</i>	30
4.2.3. <i>En gynécologie</i>	31
4.2.4. <i>Autres</i>	31
V. STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET RECOMMANDATIONS AUX PROFESSIONNELS	32
5.1. STRATEGIE THERAPEUTIQUE	32
5.1.1. <i>Prise en charge médicale de l'insuffisance veineuse chronique</i>	32
5.1.1.1. Facteurs de risque de l'insuffisance veineuse chronique	32
5.1.1.2. Conduite thérapeutique	33
5.1.1.3. Essais cliniques	33
5.1.2. <i>Prise en charge médicale de la crise hémorroï daire</i>	35
5.1.2.1 Conduite thérapeutique	35
5.1.2.2. Essais cliniques	36

5.2. RECOMMANDATIONS AUX PROFESSIONNELS	37
5.2.1. <i>Insuffisance veineuse chronique</i>	37
5.2.1.1. Recommandations	37
5.2.1.2. Références médicales opposables	39
5.2.2. <i>Pathologie hémorroï daire</i>	39
5.2.3. <i>Conclusions</i>	40
VI. ANALYSE DES CONDITIONS D'UTILISATION DES VEINOTONIQUES	41
6.1. PLACE DES VEINOTONIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE MEDICALE	41
6.2. UTILISATEURS DE VEINOTONIQUES.....	42
6.3. PRESCRIPTIONS DES VEINOTONIQUES.....	43
6.3.1. <i>Répartition et évolution</i>	43
6.3.2. <i>Diagnostics donnant lieu à la prescription de veinotoniques</i>	44
6.3.3. <i>Place des veinotoniques parmi les traitements médicamenteux pour un diagnostic donné</i>	45
6.4. CO-PRESCRIPTIONS	46
6.5. DUREE DE PRESCRIPTION ET DUREE DE TRAITEMENT	47
6.6. PLACE DE L'AUTOMEDICATION.....	48
VII. COMPARAISONS INTERNATIONALES.....	51
VIII. CONCLUSIONS.....	53
IX. REFERENCES NON PUBLIEES.....	54
X. BIBLIOGRAPHIE.....	55
ANNEXE 1 : METHODES DE CALCULS	63
ANNEXE 2 : REFERENCES MEDICALES OPPOSABLES	65

LISTE DES ABREVIATIONS

- AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
- ANDEM : Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale
- APPAMED : Syndicat de l'industrie des dispositifs de soins médicaux
- ATC : Anatomical Therapeutic Chemical
- CIP : Club Inter-Pharmaceutique (code identifiant les présentations de médicaments)
- CRESGE : Centre de Recherche Economiques, Sociologiques et de Gestion
- DEIPE : Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economiques (Agence du Médicament)
- EPPM : Enquête Permanente sur la Prescription Médicale
- IMS : Société d'Informations Médicales et Statistiques
- INSEE : Institut National des Statistiques et des Etudes Economiques
- IVC : Insuffisance Veineuse Chronique
- RMO : Références Médicales Opposables
- SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
- TVP : Thrombose Veineuse Profonde

PREAMBULE

En préambule, il est important d'essayer de préciser la terminologie concernant les veinotoniques.

En effet, il n'est pas employé systématiquement le même vocable pour désigner les médicaments destinés aux pathologies veineuses dans l'ensemble des sources utilisées pour ce rapport :

- Parmi les RMO (Références Médicales Opposables), certaines utilisent le terme « veinotonique » alors que d'autres ont recours au terme « veinotrope ».
- Dans le dictionnaire Vidal®. il existe une rubrique «vasculoprotecteurs et veinotoniques».
- Les recommandations de l'ANDEM en 1996, utilisent le terme de « veinotrope ». Cependant, le groupe de travail ayant établi ces recommandations soulignait que « veinotrope » ne renvoie à aucune classe pharmacologique reconnue internationalement.
- Dans le MARTINDALE *The Extra Pharmacopoeia*, La plupart des spécialités concernées sont regroupées sous la rubrique « bioflavonoïdes ».
- Dans la classification internationale ATC 3, la plupart des spécialités sont regroupées sous la rubrique « vasoprotecteurs voie générale »

Une signification plus claire et une harmonisation entre les termes « veinotropes, veinotoniques, vasoprotecteurs, vasculoprotecteurs » seraient souhaitables. Cette harmonisation permettrait de mieux cibler les produits concernés par cette classe et de confronter avec plus de précision les données d'un pays à l'autre.

Dans ce rapport, il a été retenu le terme de « veinotonique » qui désigne les spécialités classées dans la rubrique « vasculoprotecteurs et veinotoniques » (qui ne comprend pas les topiques utilisés en phlébologie) du Vidal® 1998, ce dictionnaire étant, à ce jour, l'outil majoritairement utilisé par les médecins généralistes.

I. INTRODUCTION

L'objectif de ce rapport est d'étudier l'évolution de la consommation et des prescriptions des veinotoniques.

Les veinotoniques occupent une place importante dans le marché du médicament en France. Ils représentent en effet 3,8 % des ventes de spécialités remboursables, soit près de 3 milliards de francs en 1997 (prix fabricant hors taxe), ce qui correspond à un coût estimé à environ 1,6 milliard de francs pour les régimes d'assurance maladie.

Après un exposé sur les sources d'informations exploitées, il est effectué une description de la consommation des veinotoniques en valeur, en quantités et en nombre de journées de traitement.

Une présentation des pathologies veineuses est réalisée en termes quantitatifs dans une première partie, en termes de conduite thérapeutique et recommandations dans une deuxième partie. Les atteintes veineuses des membres inférieurs occupent une place prépondérante dans ce rapport en raison de la problématique complexe de leur définition et de leur prévalence.

Les conditions d'utilisation des veinotoniques ont été établies à partir des prescriptions et des diagnostics qui leur sont rattachés. La part de l'automédication pour cette classe a été spécifiquement recherchée.

Enfin, une analyse de la situation à l'étranger a permis de confronter les données de la France à celles de l'Allemagne, l'Italie, le Japon, la Grande-Bretagne et les Etats-Unis.

II. SOURCES D'INFORMATION

2.1. STRATEGIE DE LA RECHERCHE BIBLIOGRAPHIQUE

La recherche documentaire et la sélection des résumés a été faite à trois niveaux :

- Une recherche automatisée sur quatre bases de données à partir de mots-clés.
- Une sélection des résumés selon deux critères : la langue (français ou anglais), le sujet en relation avec les thèmes abordés dans ce rapport.
- Une classification des résumés selon leur contenu ou la méthodologie de l'étude décrite.

- Recherche automatisée

La revue de la littérature a été conduite sur quatre bases de données (Current Contents, Embase, Medline et Pascal). Les mots-clés étaient les suivants : chronic vein insufficiency, consumption, cure, diosmin, drug, epidemiology, flavonoïds, ginkgo biloba extract, haemorrhoidal crisis, haemorrhoids, heptaminol, incidence, leg ulcer, leg varicosis, melilot, menometrorrhagia, metrorrhagia, naftazone, occupational disease, ophthalmology, pain, petechia, post-mastectomy lymphoedema, premenstrual syndrome, prescription, prevalence, restless legs syndrome, rutosid, stripping, therapy, treatment, troxerutin, varicose vein, varicosis, vascular smooth muscle, vein disease, vein insufficiency, vein surgery, venous insufficiency, venous ulcer.

Les recherches ont été effectuées de janvier 1995 à août 1998 pour Embase, Medline et Pascal, de juillet 1997 à juillet 1998 pour Current Contents.

Toutes recherches confondues (possibilité de redondances), 375 références ont été obtenues à partir de ces interrogations.

- Choix des articles

Parmi ces 375 références, seuls les articles de langue anglo-saxonne ou française ont été retenus. De même, ont été sélectionnés uniquement les articles dont le sujet annoncé dans le titre était en relation avec les thèmes présentés dans le cadre du rapport. Ainsi, 112 articles ont été commandés.

- Classification

Une première analyse a porté sur les résumés des articles. Chacun d'entre eux a été classé selon son contenu ou selon la méthode de l'étude. Cette classification était inspirée de celle sur l'efficacité d'une intervention médicale en terme de niveau de preuve (tableau 1) [1].

Ainsi, pour une étude donnée, trois niveaux sont possibles selon la méthode choisie, sachant que les niveaux I et II comportent plusieurs sous-catégories. Le niveau IV permet de regrouper les articles dont le contenu est fondé sur une opinion d'expert.

Tableau 1 : Classification des articles selon la méthode de l'étude ou le contenu

Ia	- Méta-analyse d'essais contrôlés et randomisés
Ib	- Essais contrôlés et randomisés
IIa	- Essais bien menés contrôlés non randomisés
IIb	- Etudes quasi-expérimentales bien menées
III	- Etudes bien menées descriptives non expérimentales telles que des études comparatives, des études de corrélation, des études cas-témoins, des études de cohorte, des études de cas.
IV	- Comité d'experts ou opinions d'experts et/ou rapports d'expertise clinique.

Adapté de : US Department of Health and Human Services, Clinical Practice Guideline N°1. AHCPR Publication, 1993.

Après élimination des doublons, une centaine d'articles ont été classés selon chaque catégorie. L'objectif de ce classement n'était pas de considérer seulement les articles concernant des études aux méthodes les plus rigoureuses, mais d'évaluer le crédit et le poids à donner à chaque article au sein du rapport.

Ainsi, environ 20 articles avaient un niveau I, autant un niveau II ou III et plus de 50 un niveau IV.

- Recherche complémentaire

La lecture des articles et de leurs références a amené à compléter la recherche initiale. Ainsi, une soixantaine d'articles ont été commandés à partir des références. Cette recherche complémentaire a été notamment réalisée à propos d'articles de synthèse ou de revues de la littérature, c'est-à-dire les articles de niveau IV.

2.2. ENQUETES DE PRATIQUE

Les données de pratique thérapeutique utilisées dans ce rapport sont issues de différentes études ou enquêtes : l'enquête permanente sur la prescription médicale EPPM (IMS - panel Doréma), une étude du CRESGE et des études effectuées sur deux cohortes de population (SU.VI.MAX et PAQUID). Ces données issues de la pratique ou d'enquêtes n'ont pas été publiées. Elles sont indexées dans le texte par une lettre majuscule. L'ensemble de ces références est regroupé à la fin du rapport (chapitre IX).

- Enquête Permanente sur la Prescription Médicale EPPM (IMS-Panel Doréma) [A].

Chaque trimestre, plus de 800 médecins français sont interrogés pendant sept jours consécutifs. Il s'agit de praticiens exerçant en pratique libérale en France métropolitaine. L'échantillonnage des médecins (50 % de généralistes, 50 % de spécialistes) est réalisé après stratification sur la région et le niveau d'activité pour les généralistes et sur le type d'environnement (typologie des communes) pour les spécialistes. Un contrôle est effectué sur l'âge, le sexe et la taille de l'agglomération. Cet échantillon de médecins est partiellement renouvelé trimestriellement. Ainsi, l'EPPM porte sur les ordonnances d'environ 3 200 semaines-médecin. Elle enregistre entre autres le(s) diagnostic(s) lié(s) à une prescription médicamenteuse et les différents médicaments prescrits.

Les indicateurs utilisés sont les suivants :

- *Nombre de diagnostics sur une période d'un an* : il s'agit en réalité du nombre de consultations réalisées, par an, pour le diagnostic concerné. Ce nombre ne correspond pas à celui des patients atteints par la maladie car un même patient peut venir consulter plusieurs fois pour la même situation clinique.
- *Nombre de prescriptions pour un diagnostic* : il s'agit du nombre de lignes d'ordonnance prescrites annuellement pour le diagnostic concerné.

Différents résultats ont été retenus :

- La répartition des prescriptions de veinotoniques en 1994 et en 1998.
- Le pourcentage des diagnostics qui aboutissent à une prescription de veinotoniques.
- La part des veinotoniques dans l'ensemble des traitements médicamenteux, pour un diagnostic donné.

Pour ce type de résultats, les pourcentages peuvent être surestimés du fait de l'éventualité d'une de co-prescription d'un autre veinotonique.

- Les co-prescriptions de veinotoniques.

Les données utilisées sont un relevé des médicaments présents sur l'ordonnance, qu'ils soient prescrits ou non en rapport avec la pathologie. Elles correspondent donc à une approximation de la co-prescription.

- Les durées de prescriptions.

Il s'agit de durées de prescription avec prise en compte, dans les calculs, de la notion de renouvellement. La source de ces données est constituée par les ordonnances et non les patients. Ainsi, il ne s'agit pas de durées de traitement, ni de durées de prescriptions au sens strict mais d'une durée totale prescrite par ordonnance tenant compte uniquement des renouvellements mentionnés sur celle-ci.

En effet, l'EPPM ne réalisant pas de chaînage des ordonnances, les données ne permettent de connaître les durées réelles de traitement par patient. La durée moyenne de prescription ne peut donc être qu'une sous-estimation de la durée moyenne de traitement.

Le mode de sélection des médecins et la fraction de sondage sont inconnus, ce qui limite la portée des résultats.

- L'étude du CRESGE [B].

Cette étude financée par le laboratoire INNOTHERA comporte deux parties, la première est une enquête du CRESGE auprès d'un panel de médecins de ville, la deuxième est une enquête menée parallèlement par la SOFRES auprès d'un échantillon de la population générale.

- L'étude CRESGE réalisée auprès de médecins généralistes avait pour buts d'évaluer leur opinion sur l'efficacité des traitements de l'insuffisance veineuse, de connaître les modalités de prise en charge et de mesurer l'impact d'un déremboursement des veinotoniques. Dès réception du protocole, chaque médecin devait décrire le premier cas d'insuffisance veineuse qu'il rencontrait.

Deux mille cinq cents médecins ont été contactés au cours de l'été 1998 et deux mille cinq cents durant l'hiver 1998-1999. Seuls les résultats de la première période ont été intégrés dans ce rapport. Seulement 356 médecins ont répondu, le taux de participation a donc été faible (14,3 %). Cette enquête est une des seules, actuellement, à étudier la prise en charge thérapeutique, en pratique, de l'insuffisance veineuse en France.

- L'étude de la SOFRES s'est effectuée à partir du panel « métascope » qui concerne 20 000 foyers, soit 53 000 individus. L'enquête s'est déroulée en janvier et en juin 1998. Le taux de réponse à l'enquête a été de 22,5 %. Parmi ces répondants, 29,6 % étaient concernés par une « insuffisance veineuse » (jambes lourdes, gonflement des jambes ou des chevilles, picotements, varicosités, varices ou crampes). Le questionnaire portait sur les troubles ressentis, leurs traitements et l'impact d'un éventuel déremboursement des veinotoniques.

Les résultats fournis sont à prendre avec précaution compte tenu du taux de participation très faible et de l'absence de précisions sur le mode de sélection des médecins.

- Cohorte SU.VI.MAX [C]

Environ 13 500 volontaires recrutés dans toute la France en 1995 ont été inclus dans une cohorte appelée SU.VI.MAX. Les critères d'inclusion étaient entre autres : un sexe ratio de deux femmes pour un homme, un âge compris entre 35 et 65 ans pour les femmes et entre 45 et 65 ans pour les hommes. L'objectif de cette étude prospective est de mesurer l'incidence des pathologies cardiovasculaires et de certains cancers chez deux groupes de personnes : l'un prenant des vitamines et des antioxydants à doses nutritionnelles, et l'autre prenant un placebo.

Entre 1995 et 1998, une analyse portant sur les maladies veineuses a été réalisée à partir d'un échantillon de 3 080 volontaires issus de cette cohorte. La méthode de sélection de cet échantillon n'a pas été publiée.

- Cohorte PAQUID [D]

Cette cohorte concernait (à l'inclusion) environ 3 800 personnes de plus de 65 ans vivant à domicile et ayant accepté de participer à l'enquête après un tirage au sort sur les listes électorales. Cette enquête prospective a débuté en Gironde et en Dordogne en 1988 et le nombre des personnes suivies en 1997 était de 1 600.

Cette étude porte sur le vieillissement et ses effets, en particulier cérébraux (démence, perte d'autonomie...). Par ailleurs, les traitements médicamenteux de ces personnes âgées sont documentés et c'est donc à partir de ces données que les résultats concernant la classe des veinotoniques ont été extraits.

2.3. ETUDE DES COMPORTEMENTS D'ACHATS

Afin d'évaluer, en France, la part de l'automédication dans l'utilisation des médicaments veinotoniques, la Direction des Etudes et de l'Information Pharmaco-Economique (DEIPE) de l'Agence du Médicament a commandé une étude auprès de la société Informations Médicales et Statistiques (IMS). En l'absence de données dans la littérature sur l'achat de ces médicaments et compte tenu qu'ils sont accessibles sans prescription obligatoire, il était nécessaire pour la DEIPE de connaître l'importance de l'utilisation des veinotoniques en automédication.

Cette étude a été conduite sur un panel de pharmacies françaises (PHARMATREND-IMS) [E]. Il s'agit d'un sondage effectué auprès d'environ 400 officines présentant les caractéristiques suivantes : situation en France métropolitaine, gestion intégrale de stocks.

Une stratification a été faite d'une part sur le chiffre d'affaires de la pharmacie, d'autre part, sur la région.

Le mode de recrutement des pharmacies et la fraction de sondage sont inconnus.

Deux types d'informations ont été fournis à la DEIPE : la part des achats avec ou sans prescription concernant les veinotoniques et, dans chacune de ces deux catégories, la répartition des produits remboursables et non remboursables. Il s'agit de données sur 4 mois distincts (décembre 1997, mars, juin et septembre 1998).

2.4. ANALYSE DES VENTES

L'approche descriptive des prescriptions et des consommations a été réalisée par l'analyse des ventes en unités et en chiffre d'affaires. Les données sont issues des déclarations relatives aux ventes de spécialités pharmaceutiques adressées à l'Agence du Médicament par les laboratoires pharmaceutiques de 1983 à 1997. La sélection des veinotoniques a été réalisée à partir des codes CIP des spécialités. Les données de 1998 ne sont pas encore disponibles.

A partir de la classification A.T.C. (Anatomical Therapeutic Chemical), il a été possible d'individualiser la classe C05C correspondant aux médicaments agissant sur les vaisseaux, généralement pris comme référence pour les médicaments veinotoniques.

Le nombre d'unités correspond au nombre de conditionnements (nombre de boîtes) vendus et les chiffres d'affaires sont exprimés en « prix fabricant hors taxe ».

2.5. DONNEES FOURNIES PAR LES INDUSTRIELS

Les principales firmes pharmaceutiques commercialisant des veinotoniques ont été contactées afin de savoir si elles disposaient d'études sur les modalités de prescription et/ou de consommation de ces produits. Les laboratoires ayant transmis des données sont : Beaufour-Ipsen, Innothera, Knoll France, Lafon, Rhône-Poulenc Rorer, Sanofi et Servier.

L'APPAMED, syndicat de l'industrie des dispositifs de soins médicaux [F], a fourni des données concernant les ventes des bas de contention.

III. ANALYSE DESCRIPTIVE DE LA CONSOMMATION DES VEINOTONIQUES EN FRANCE

Les figures de ce chapitre présentent l'évolution des chiffres d'affaires (analyse en valeur) et des unités de ventes (analyse en quantités) des veinotoniques remboursables entre 1983 et 1997.

Il s'agit des ventes réalisées en officine. Les veinotoniques utilisés à l'hôpital ne représentant que 7 % de l'ensemble des unités vendues, l'analyse du marché hospitalier n'est pas présentée.

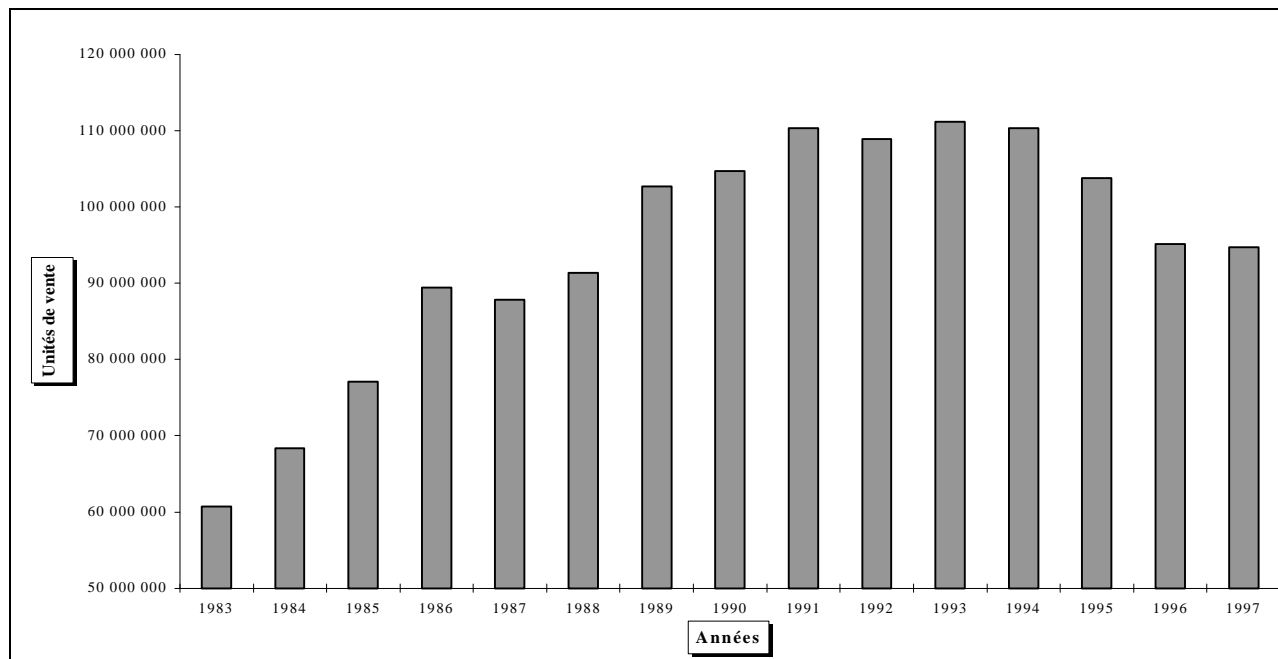
Les données de ventes en officine disponibles à l'Agence du Médicament (chiffres d'affaires concernant les veinotoniques réalisés de 1983 à 1997) sont superposables avec celles provenant d'une source privée communiquée par le laboratoire Beaufour-Ipsen.

3.1 ANALYSE EN QUANTITES

En 1997, parmi les cinquante produits les plus vendus en unités figurent cinq veinotoniques, respectivement au 15^{ème}, 24^{ème}, 29^{ème}, 42^{ème} et 44^{ème} rangs.

Le nombre d'unités vendues en officine (figure 1) présente la même tendance que l'évolution du chiffre d'affaires (figure 2). Il est cependant observé une croissance globale moins importante des unités par rapport aux chiffres d'affaires : 47 % entre 1983 et 1997 pour les unités contre 167 % pour les chiffres d'affaires ce qui correspond respectivement à une augmentation de 2,8 % et 7,3 % en moyenne annuelle.

Figure 1 : Evolution du nombre de boîtes de veinotoniques vendues de 1983 à 1997 en officine



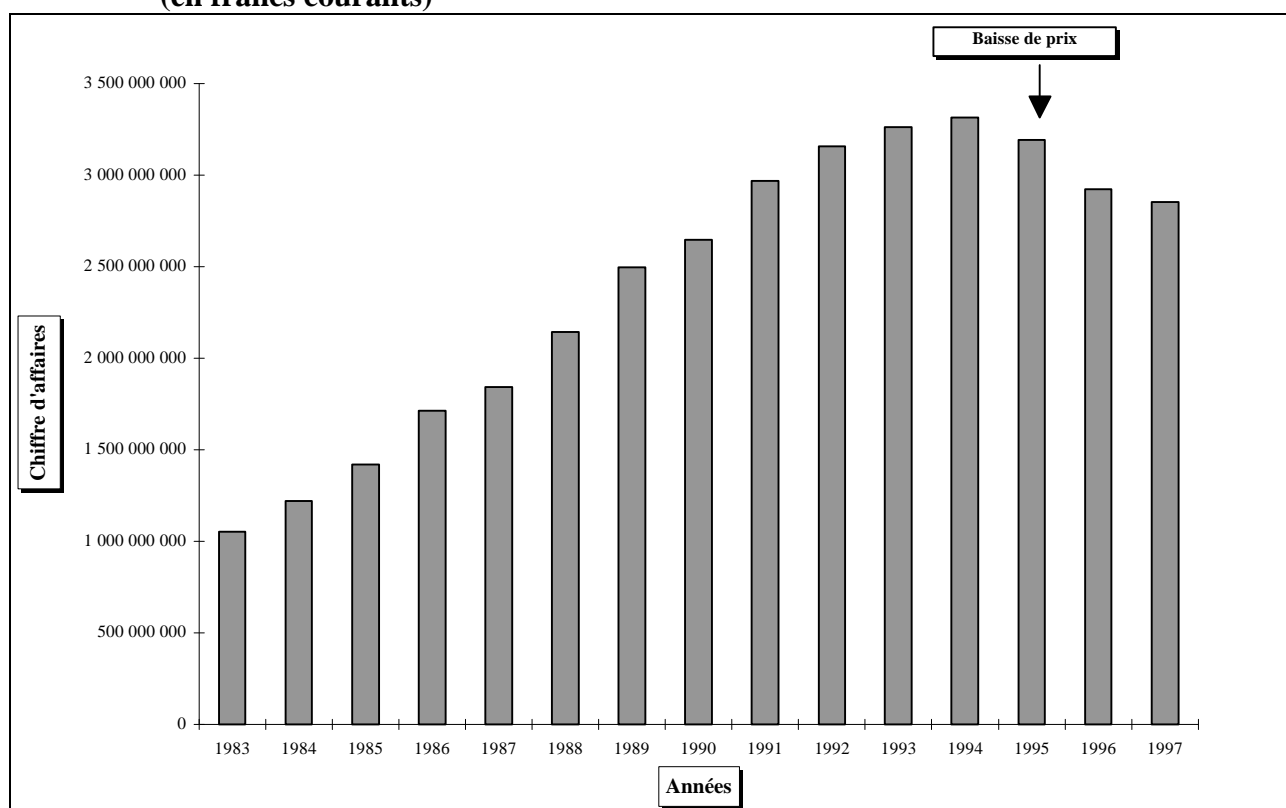
Source : Agence du Médicament.

3.2. ANALYSE EN VALEUR EN FRANCS COURANTS

En 1997, parmi les cinquante produits les plus vendus en chiffres d'affaires figurent trois veinotoniques, respectivement classés au 16^{ème}, 24^{ème} et 34^{ème} rangs.

L'analyse en valeur (figure 2) montre une forte croissance entre 1983 et 1994 (+215 % entre 1983 et 1994, soit 11 % en moyenne annuelle). Depuis 1994, la tendance est décroissante (-14 % entre 1994 et 1997, soit - 4,9 % en moyenne annuelle).

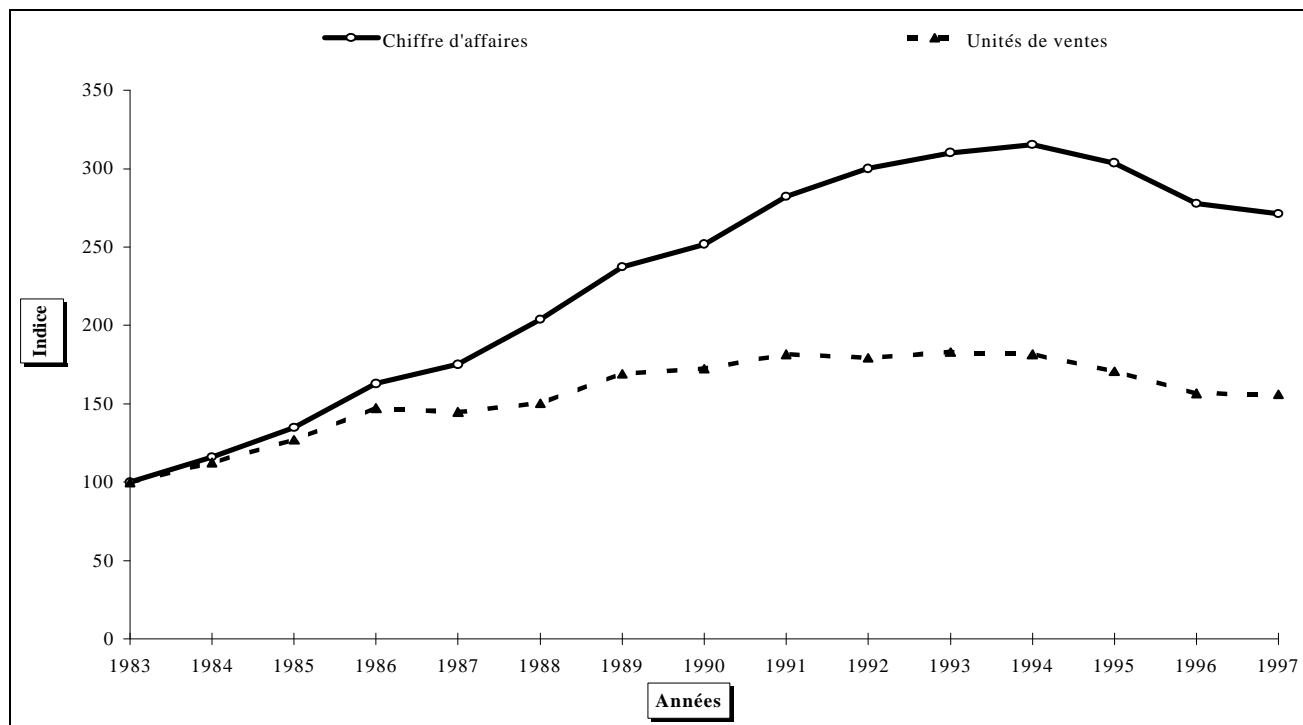
Figure 2 : Evolution du chiffre d'affaires des veinotoniques de 1983 à 1997 en officine (en francs courants)



Source : Agence du Médicament.

La mise en perspective indiciaire (méthode permettant de superposer deux indicateurs - chiffre d'affaires, unités de ventes - sur un même graphique) confirme, pour le marché officiel, des tendances en valeur et en quantités très différentes à partir de 1987 (figure 3).

Figure 3 : Evolutions indiciaires des ventes (base 100 en 1983)



Source : Agence du Médicament.

3.3. PRISE EN COMPTE DES MODIFICATIONS DE PRIX ET DE CONDITIONNEMENT

L'analyse brute de l'évolution des ventes de veinotoniques remboursables présentée dans les chapitres 3.1. et 3.2. ne suffit pas. En effet, deux facteurs sont intervenus pendant cette période et faussent les tendances :

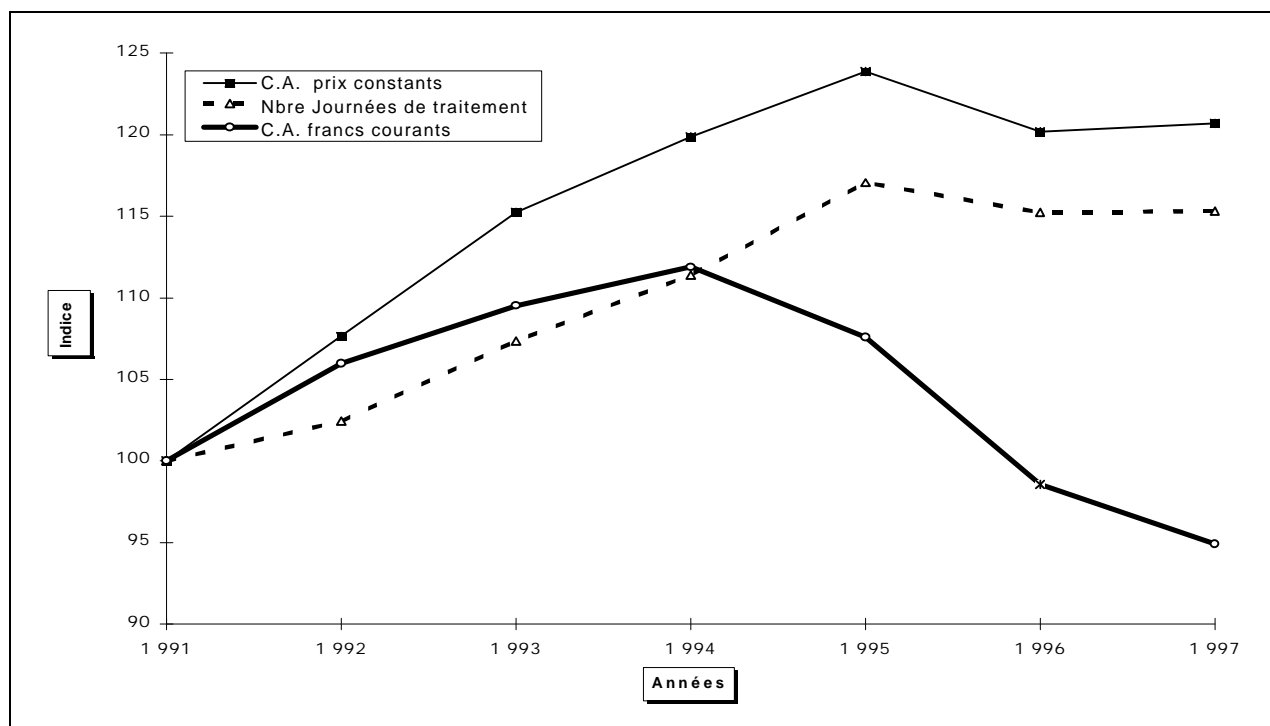
- En premier lieu, d'importants mouvements de prix à la baisse ont été observés parmi les veinotoniques, notamment à partir de 1995 (contrairement à ce qui est habituellement relevé dans la plupart des classes pharmacologiques). Ces mouvements de prix se sont inscrits dans le cadre d'une homogénéisation du coût de traitement journalier des veinotoniques issu des négociations entre le Comité Economique du Médicament et les entreprises pharmaceutiques. **Dans ces conditions, l'évolution du chiffre d'affaires en francs courants de la classe n'est pas un indicateur pertinent pour restituer les mouvements de la consommation des veinotoniques.**
- En second lieu, de nouvelles présentations caractérisées, soit par un dosage plus fort, soit par une taille de conditionnement plus grande, ont été mises sur le marché. Ces modifications, qui se sont traduites par **une augmentation du nombre de journées de traitement par boîte délivrée, ont eu pour conséquence d'infléchir le nombre d'unités vendues mais ne reflètent pas pour autant une baisse de la consommation.**

Pour éviter ces écueils, il est donc nécessaire de disposer d'autres instruments permettant, d'une part, d'évaluer l'impact des modifications de prix sur le chiffre d'affaires et, d'autre part, de suivre l'évolution quantitative de la consommation réelle faisant abstraction des changements de taille, de conditionnement ou de dosage.

C'est pourquoi les variations de prix des veinotoniques devaient être rigoureusement mesurées. L'indice de Fisher, indice reconnu internationalement et le plus approprié a donc été utilisé (annexe 1). Ainsi, l'évolution du chiffre d'affaires de cette classe à prix constants a été reconstitué de façon à éliminer l'influence de toutes les baisses de prix enregistrées entre 1991 et 1997. Par ailleurs, l'évolution quantitative des ventes de veinotoniques a été suivie en nombre de journées de traitement (les calculs ont été effectués en prenant pour référence la posologie officielle moyenne de chaque présentation). Ces deux séries sont présentées sur la figure 4 qui reprend également l'évolution des ventes en francs courants.

La comparaison des deux premières courbes met en évidence un accroissement de la consommation réelle des veinotoniques au cours de la période étudiée, que ce soit en chiffre d'affaires exprimé à prix constants ou en nombre de journées de traitement. Cet accroissement a cependant été modéré : 3,2 % en moyenne annuelle pour le chiffre d'affaires à prix constants (+ 4,4 % entre 1991 et 1995 ; - 1,3 % entre 1995 et 1997) et 2,4 % en moyenne annuelle pour le nombre de journées de traitement (+ 3,2 % entre 1991 et 1995 ; - 0,8 % en 1995 et 1997). Quant à la décroissance du chiffre d'affaires en francs courants à partir de 1994, elle résulte essentiellement des baisses de prix pratiquées.

Figure 4 : Evolution en indice des ventes de veinotoniques en francs courants, à prix constants et en nombre de journées de traitement (base 100 en 1991)



Source : Agence du Médicament

Les séries «prix constants» et « nombre de journées de traitement », dont les évolutions respectives présentent des tendances similaires, à défaut d'être rigoureusement identiques, font également ressortir une diminution de la consommation en 1996, qui peut sans doute être attribuée, d'une part, à l'annonce dès 1995 de la publication de Références Médicales Opposables portant sur la prescription de veinotoniques et, d'autre part, aux engagements conventionnels pris par les Laboratoires. Cette annonce a pu indirectement contribuer à restreindre la prescription de veinotoniques. En 1997, année de la publication de ces références, la consommation n'a pas continué à décroître mais elle n'a cependant que peu progressé. Il apparaît que les années 1996 et 1997 se caractérisent par une rupture de tendance par rapport aux années antérieures. Les R.M.O. n'étant effectivement entrées en vigueur qu'en mars 1997, il est trop tôt pour établir si elles ont exercé un effet modérateur durable.

Par ailleurs, les ventes de veinotoniques remboursables qui représentaient 3 milliards de francs (prix fabricant hors taxe) en 1997 correspondent, compte tenu des marges des grossistes et des pharmaciens et de la TVA, à 4,4 milliards de francs (prix public TTC). Il peut être estimé un coût pour les régimes d'assurance-maladie d'environ 1,6 milliard de francs compte tenu de la part des médicaments remboursables achetés en automédication et du taux de prise en charge de la sécurité sociale.

Les ventes de veinotoniques remboursables représentaient, sur la base de leur chiffre d'affaires en francs courants, 3,8 % des ventes de spécialités remboursables effectuées par l'industrie pharmaceutique en 1997. En 1991, ce pourcentage s'élevait à 5,6 %. Même si, d'une manière générale, deux autres facteurs (quantités et effet de structure) doivent être pris en compte pour expliquer les évolutions des parts de marché des différentes classes thérapeutiques, le facteur prix a, dans le cas des veinotoniques, certainement joué un rôle important dans la baisse constatée. En effet, alors que les prix dans les autres classes restaient stables entre 1991 et 1997 (l'indice des prix publics des spécialités remboursables - base 100 en 1980 - passant de 118,3 à 118,5 selon l'INSEE et l'indice des prix à la production de 131,3 à 132,3, selon le SNIP), les prix des veinotoniques baissaient de 21,4% au cours de cette même période.

3.4. CONCLUSIONS

Depuis 1994, la tendance des ventes des veinotoniques est décroissante en quantités et en valeur. Cependant, cette évolution s'explique par des mouvements de prix et la mise sur le marché de nouvelles présentations (dosage double des unités de prise, augmentation de la taille du conditionnement). En effet, l'analyse de l'évolution de la consommation sur des indicateurs prenant en compte ces changements montre que la consommation réelle des veinotoniques, après une forte croissance entre 1991 et 1995, a légèrement diminué en 1996 et est restée stable en 1997.

IV. DESCRIPTION DES PATHOLOGIES

Avant de faire le bilan des enquêtes épidémiologiques sur les différentes affections regroupées sous le terme de pathologie veineuse des membres inférieurs, les définitions seront rappelées. Les autres pathologies seront présentées dans une deuxième partie.

4.1. EN PHLEBOLOGIE

4.1.1. Problématique

La maladie veineuse ou pathologie veineuse des membres inférieurs pose de nombreux problèmes de définition qu'il est important de clarifier au préalable.

4.1.1.1. Définitions

- Maladie veineuse ou Insuffisance Veineuse Chronique (IVC)

L'IVC regroupe les manifestations cliniques, c'est-à-dire les signes fonctionnels et les complications cutanées liées à une stase veineuse induite par toute perturbation du retour veineux des membres inférieurs [2]. Plusieurs classifications existent selon la gravité des signes cliniques, l'étiologie, la localisation anatomique ou le mécanisme pathogénique.

La classification de Porter et Widmer est exclusivement clinique. Elle semble la plus couramment utilisée dans la littérature [3]. Elle a été reprise par le groupe de travail de l'ANDEM en 1995, en regroupant dans une même catégorie les classes 2 et 3 compte tenu de l'absence de différence hémodynamique majeure entre ces deux classes (tableau 2).

Tableau 2 : Classification de l'Insuffisance Veineuse Chronique selon Porter, classification retenue dans les recommandations de l'ANDEM

Classe	Intitulé
0	Sujet asymptomatique (avec ou sans varices)
1	Insuffisance veineuse chronique mineure ; signes fonctionnels avec ou sans signes objectifs mineurs de stase : varicosités de la cheville ou de l'arche plantaire interne ± oedème vespéral de cheville ± discret piqueté de dermite ocre à la cheville
2	Insuffisance veineuse chronique modérée ; troubles trophiques francs sans ulcère ni antécédent(s) d'ulcère(s) : dermite ocre et/ou purpurique franche, atrophie blanche, hypodermite chronique ou fibrose sous-cutanée sans ulcération
3	Insuffisance veineuse chronique sévère ; ulcères et troubles trophiques majeurs : dermo-hypodermite évolutive, dermosclérose rétractile ; ulcère(s) cicatrisé(s) ou ouvert(s)

Source : Porter, *J Vasc Surg* 1995.

Une autre classification résultant également d'un consensus international comporte non seulement une catégorisation clinique mais aussi étiologique, anatomique et physiopathologique (tableau 3) [4]. Son applicabilité en pratique courante ou lors d'études sur l'IVC devra être évaluée pour déterminer son intérêt. Son utilisation demande notamment la réalisation d'un Doppler jugé utile et parfois nécessaire par le groupe de travail de l'ANDEM, mais non systématique en pratique courante. Cette classification peut présenter de l'intérêt, dans la mesure de son acceptabilité et de sa faisabilité sur une large partie de la population, pour limiter les variations d'estimations épidémiologiques liées à la subjectivité des signes cliniques.

Tableau 3 : Classification de l'Insuffisance Veineuse Chronique selon la Conférence de Consensus d'Hawaii

Classe	Intitulé
C	<p>Pour les signes cliniques (Grade 0-6) complétés par la mention (A) pour asymptomatique et (S) pour symptomatique</p> <p>0 Pas de signe visible ou palpable 1 Présence de téléangiectasies ou de veines réticulaires 2 Veines variqueuses 3 Oedème 4 Troubles trophiques : pigmentation, eczéma, hypodermite 5 Troubles trophiques comme définis dans 4 avec ulcère cicatrisé 6 Troubles trophiques comme définis dans 4 avec ulcère non cicatrisé</p>
E	<p>Pour la classification étiologique où l'on retient les qualificatifs suivants :</p> <p>C pour Congénital P pour Primaire S pour Secondaire</p>
A	<p>Pour la répartition anatomique suivant le secteur intéressé :</p> <p>S pour Superficiel D (deep) pour Profond P pour les Perforantes</p> <p>Ces lésions pouvant intéresser un seul secteur ou plusieurs secteurs</p>
P	<p>Pour le mécanisme physiopathologique responsable :</p> <p>R pour Reflux O pour Obstruction</p> <p>Ces 2 mécanismes pouvant être isolés ou associés</p>

Source : Consensus Statement, Phlebology 1995

- Maladie veineuse ou varices

Une varice peut être « toute veine dilatée, tortueuse ou de longueur augmentée » selon les critères d'Arnoldi [5], définition le plus souvent restreinte dans la littérature aux veines sous-cutanées, excluant les varicosités intradermiques.

D'autres définitions existent : par exemple, une varice peut concerner « toute veine superficielle proéminente » ou « toute veine ayant perdu sa fonction valvulaire, avec dilatation permanente au palper » [6].

- Maladie veineuse ou maladie post-phlébitique

La maladie post-phlébitique, encore appelée syndrome post-thrombotique, se définit par des signes d'IVC sévère parfois associés à des anomalies anatomiques et hémodynamiques décelées lors d'examen complémentaires. Ce diagnostic implique une documentation sur la thrombose veineuse profonde (TVP) initiale ou des signes sans équivoque de séquelles de phlébite aux explorations [2].

Dans le cas contraire, une IVC « d'allure post-thrombotique » ne peut être qualifiée que d'IVC d'étiologie non précisée. La période située entre la guérison clinique d'une TVP récente et le moment à partir duquel sera utilisé le terme de séquelles de TVP est mal défini et source d'ambiguïtés [7].

4.1.1.2. Conséquences

L'insuffisance veineuse chronique et les varices des membres inférieurs sont souvent assimilées. Or, les varices essentielles, comme les séquelles de TVP des membres inférieurs, sont les causes les plus connues d'insuffisance veineuse chronique. Faire un amalgame entre IVC, varices et maladie post-phlébitique revient à réduire une maladie à ses facteurs étiologiques [2].

Par ailleurs, toutes les varices et les thromboses veineuses profondes n'entraînent pas une insuffisance veineuse chronique. Il existe des formes asymptomatiques de varices et des TVP sans séquelles. Les veinotoniques n'étant recommandés qu'en cas de manifestations fonctionnelles liées à une insuffisance veineuse chronique, une certaine proportion de personnes présentant des varices ou ayant eu une TVP ne relève pas d'une prescription de veinotoniques.

Il paraissait donc important d'estimer, parmi les personnes présentant des varices ou une TVP, la proportion de celles avec insuffisance veineuse chronique.

- Insuffisance veineuse chronique et varices

Selon une étude suisse réalisée en médecine du travail en 1982, le pourcentage de sujets qui présentaient une complication de leurs varices dépendait de leur gravité. Pour les patients ayant des varices sans caractère de gravité (légère), 21 % seulement ont développé des signes fonctionnels d'IVC 11 ans après le diagnostic initial de varices ; moins de 20 % des sujets présentaient des oedèmes à 11 ans alors qu'ils avaient des varices qualifiées de modérées initialement (tableau 4) [8].

Tableau 4 : Proportion de sujets ayant développé des signes d'insuffisance veineuse chronique ou des complications cutanées parmi ceux ayant des varices (étude sur 11 ans)*

Sévérité des varices initialement *	Onze ans après, pourcentage de sujets présentant :		
	Signes fonctionnels	Oedème	Ulcère
aucune	8,0	10,0	0,2
légère	21,0	17,0	0,8
modérée	34,0	19,0	1,0
sévère	50,0	30,0	20,0

* il s'agit d'une étude avec deux points d'évaluation sans traitement intermédiaire tout au moins dans le cadre de l'étude (histoire naturelle des varices).
Source : Fowkes, *Phlébologie* 1996.

- Insuffisance veineuse chronique et syndrome post-thrombotique

Les syndromes post-thrombotiques cliniques sont identifiés dans des proportions variables (tableau 5) [7].

Tableau 5 : Proportion de patients présentant des signes d'IVC et des ulcères après une thrombose veineuse profonde

Auteur [réf]	Année	Nombre de patients avec TVP	Durée de suivi	IVC (%)	Ulcère (%)
Strandness [9]	1983	65	39 mois	67	5,0
Widmer [10]	1985	341	5 ans	21	6,5
Kakkar [11]	1985	97	2 ans	8	-
Norris [12]	1986	77	25 mois	69	6,0
Lindner [13]	1986	54	7 ans	80	4,0

Source : Becker, *J Mal Vasc* 1992.

Ces études ont porté sur le suivi de patients ayant présenté une TVP documentée par phlébographie, traitée par héparine ou thrombolyse puis anti-vitamines K et contention élastique dans environ 50 % des cas et ce pendant au moins 3 mois. Dans ces conditions, le taux d'ulcères a été inférieur à 10 %. Une estimation française va dans le même sens puisque 2/3 des patients ont développé une IVC et 10 % ont présenté des troubles trophiques cinq ans après une TVP confirmée par phlébographie et traitée par anticoagulant puis contention élastique [14].

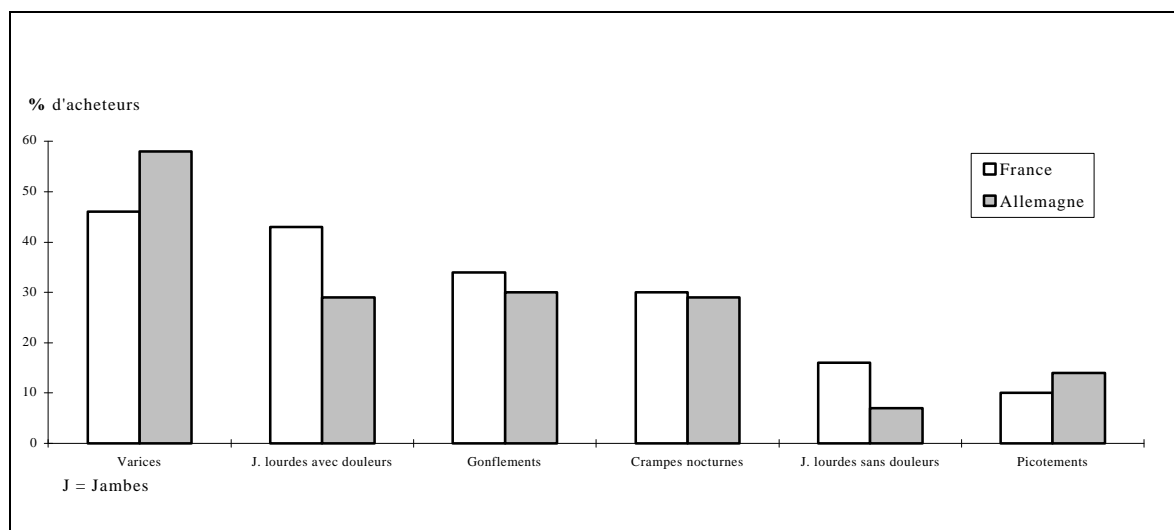
De plus, l'efficacité de la contention élastique pour prévenir la survenue d'IVC étant récemment démontrée, ces proportions devraient encore diminuer à l'avenir [71].

Il s'agit donc de distinguer les signes cliniques d'insuffisance veineuse chronique et ses facteurs étiologiques, que ce soit pour les estimations de prévalence ou pour leur prise en charge thérapeutique.

- Symptomatologie observée et varices ou insuffisance veineuse chronique

Les doléances de personnes utilisant des veinotoniques ont été analysées séparément en France et en Allemagne dans le cadre d'une étude sur les caractéristiques socio-économiques des acheteurs de veinotoniques (figure 5). Cette enquête a été réalisée en 1993 en France et en Allemagne selon le même protocole. Elle a été menée auprès d'un échantillon aléatoire de la population (2 050 personnes en France et 1 930 personnes en Allemagne), ces personnes devaient répondre à un questionnaire. Leurs déclarations n'étaient pas contrôlées par un examen clinique [15;16].

Figure 5 : Doléances et manifestations ayant motivées l'achat de veinotoniques (plusieurs réponses possibles)



Sources :Le Pen, Phlébologie 1993, Uber, Angiology 1997.

Ces symptômes correspondent à ceux les plus communément observés, qu'ils soient ou non en rapport avec une IVC.

Par ailleurs, la figure 5 montre des doléances superposables en France et en Allemagne.

Les plaintes ne sont pas systématiquement liées à la présence de varices. Ainsi, dans l'étude effectuée en Suisse précédemment citée, le lien entre l'existence de signes fonctionnels des membres inférieurs, l'insuffisance veineuse chronique ou ses complications et la présence ou non de varices à la première évaluation a été recherchée. Aucun lien statistique n'a été montré entre l'existence de signes fonctionnels des membres inférieurs et la présence ou non de varices. Ce résultat ne permet pas de considérer ces plaintes comme spécifiques d'une atteinte veineuse [17].

Cette « conclusion » se retrouve dans une étude hollandaise réalisée chez près de 400 salariés en station debout 80 % de leur temps de travail. Ces sujets avaient été répartis en 3 groupes distincts : absence d'IVC, IVC stade 1 et IVC stade 2 ou 3 selon la classification de Porter et Widmer. Cette répartition reposait sur un examen clinique et un Doppler. Par ailleurs, un questionnaire fermé était rempli par l'investigateur sur les signes fonctionnels des membres inférieurs ressentis par le sujet qui devait se situer pour chacun d'eux sur une échelle ordinale.

Lors de l'analyse, un lien a été recherché entre la présence ou non d'IVC et chacun des signes fonctionnels des membres inférieurs. Les résultats obtenus sont cohérents avec ceux de l'étude suisse puisque seulement deux des signes fonctionnels sur quatre ont été retrouvés significativement liés à une IVC [18].

Les manifestations fonctionnelles concernant les jambes ne sont donc pas systématiquement liées à la présence de varices ou d'une insuffisance veineuse chronique.

Il est donc nécessaire de faire la part entre les symptômes « jambes lourdes » cliniquement totalement isolés et l'insuffisance veineuse chronique ayant une étiologie bien définie telle qu'une séquelle de thrombose veineuse profonde.

4.1.2. Résultats : estimations de prévalence

De nombreuses études effectuées notamment en Europe du nord, ont pour objet une estimation de la prévalence des varices, de l'insuffisance veineuse chronique et des ulcères de jambes.

Selon les études, les varices concerneraient de 6 à 50 % de la population (tableau 6), les ulcères de jambes de 0 à 4 % de la population (tableau 7), l'insuffisance veineuse chronique de 3 à 40 % de la population (tableau 8).

De tels écarts témoignent de la difficulté à estimer la fréquence de ces pathologies. Après une présentation des prévalences selon les études réalisées dans les différents pays, le propos sera de discuter des facteurs explicatifs de différences constatées.

Tableau 6 : Prévalence des varices des membres inférieurs selon les études

Pays	Auteur (Année) ^{réf}	N	Echantillon	Définition (mode de recueil de l'information)	Prévalence (%)		
					Total	Homme	Femme
Paris (France)	Ducimetière (1981) ¹⁹	7 425	policiers hommes 40-55 ans (étude longitudinale)	varices		26,0	
France	Occelli (1970) ²⁰	15 420	consultants médecine générale ≥ 20 ans	varices et états pré-variqueux (examen clinique)	40,5	27,3	48,7
France	Sobaszek (1996) ²¹	1 974	salariés 18 – 65 ans	varices (examen clinique)	50,0		
Londres (Angleterre)	Franks (1992) ^{22,23}	1 338	consultants médecine générale 35 - 70 ans	varices (auto-questionnaire)	25,0	17,4	31,5
Finlande	Laurikka (1993) ²⁴		pop. générale 40 - 60 ans	varices		21,0	47,0
Hollande	Krijnen (1997) ¹⁸	387	hommes travaillant debout (>8 heures)	varices toutes tailles (examen clinique)		58,0	
Finlande	Sisto (1995) ²⁵	8 000	population générale ≥ 30 ans	varices (auto-questionnaire + examen clinique)		6,8	24,6
Allemagne	Wienert (1993) ²⁶		consultants méd. générale hospitalisés (maladie veineuse exclue)	varices varices		30,0 33,0	55,0 52,0
Aachen (Allemagne)	Leipnitz (1989) ²⁷	2 821	population générale 45 - 65 ans (étude longitudinale)	varices (examen clinique)	20,2	14,5	29,0
Allemagne	Rudofsky (1988) ²⁸	14 000	population générale > 15 ans	varices	15,0		
Autriche	Schmeiser-Rieder (1998) ²⁹	6 077	population générale ≥ 15 ans	varices + phlébite + thrombose veineuse (auto-questionnaire)	5,9		
Bâle (Suisse)	Widmer (1978) ³⁰	4500	travailleurs industrie chimique 25-74 ans	varices (examen clinique + photo)	55,0	56,0	55,0
Bratislava (Slovaquie)	Stvrtinova (1991) ³¹	696	femmes travaillant dans les magasins	veines superficielles proéminentes (examen clinique)			60,5
Campania (Italie)	Canonica (1998) ³²	1 319	population générale ≥ 65 ans	varices (examen clinique standardisé)	27,4 [24,9-29,9]	17,0 [14,9-19,1]	35,2 [32,6-37,8]
San Valentino (Italie)	Cesarone (1997) ³³	10 000	consultants clinique spécialisée pour les veines	varices visibles	27,0		
Sicile (Italie)	Novo (1988) ³⁴	1 122	population générale	veines superficielles proéminentes (examen clinique)	35,2	19,2	46,2
Tecumseh (USA)	Coon (1973) ³⁵	6389	population de quartier ≥ 10 ans (étude longitudinale)	varices (examen clinique)	19,7	12,9	25,9
Jérusalem (Israël)	Abramson (1981) ³⁶	4 888	population de quartier >15 ans	varices visibles (examen clinique)		10,4	29,3
Japon	Hirai (1990) ³⁷	541	femmes > 15 ans	veines dilatées, tortueuses, étendues (examen + photo)			45,0
Botucatu (Brésil)	Maffei (1986) ³⁸	1 755	consultants clinique > 15 ans	varices (examen clinique)	47,6	37,9	50,9

Dans le tableau 6, les prévalences des varices sont reportées selon les pays. Les prévalences extrêmes sont en gras. Trois études concernent la France.

L'ensemble des études montre que les varices ne sont pas une spécificité française.

Ces prévalences varient selon le type de population étudié (augmentation de la prévalence des varices avec l'âge, activité professionnelle...), selon la définition de la pathologie retenue (varices visibles ou non) et le mode de recueil des informations (auto-questionnaire, examen clinique).

Tableau 7 : Prévalence des ulcères de jambes selon les études

Pays	Auteur (Année) ^{réf}	N	Population	Définition	Prévalence (%)		
					Total	Homme	Femme
Gothenburg (Suède)	Andersson (1984) ³⁹	1 377	Consultants structures de soins	tout ulcère notifié dans les registres	0,32 [0,29 - 0,35]		
Malmö (Suède)	Lindholm (1992) ⁴⁰	232 908	consultants structures de soins	ulcère jambe + pied (quest.** soignants)	0,12 [0,12 - 0,12]		
Skaraborg (Suède)	Hallbook (1988) ⁴¹	170 276	consultants structures de soins	ulcère de jambe actif ≥ 25 ans	0,26 (1974*) 0,19 (1984*)		
Skaraborg (Suède)	Nelzen (1991) ⁴²	270 800	consultants structures de soins	ulcère jambe + pied actif (quest. aux soignants)	0,30	0,22	0,38
Gothenburg (Suède)	Hansson (1988) ⁴³	434 699	consultants structures de soins	ulcère veineux	0,32 [0,29 - 0,35]		
Gothenburg (Suède)	Andersson (1993) ⁴⁴	5 140	population générale ≥ 65 ans	tout ulcère (auto- questionnaire + examen)	1,02 [0,73 - 1,31]	1,27 [0,76 - 1,78]	0,86 [0,51 - 1,21]
Stockholm (Suède)	Ebbeskog (1996) ⁴⁵	241 804	consultants structures de soins	ulcère jambe + pied actif (quest. soignants)	0,12 [0,08 - 0,16]		
Amsterdam (Hollande)	Krijnen (1997) ¹⁸	387	hommes travaillant debout	ulcère sans précision	0,00		
Forth Valley (Ecosse)	Callam (1987) ⁴⁶	1 477	consultants structures de soins	ulcère veineux actif (quest. soignants)	0,11		
Edimbourg (Ecosse)	Dale (1983) ⁴⁷	549	population générale ≥ 65 ans	ulcère jambe + pied actif (auto-questionnaire)	0,36		
Dublin (Irlande)	Henry (1986) ⁴⁸	2 012	population générale	ulcère veineux actif (quest.)	1,52	0,98	2,06
Newcastle (Angleterre)	Lees (1992) ⁴⁹	240 000	consultants structures soins ≥45 ans	ulcération de jambe (quest. soignants)	0,19		
Londres (Angleterre)	Cornwall (1986) ⁵⁰	357	consultants structures de soins	ulcère de jambe actif	0,18		
Londres (Angleterre)	Franks (1992) ²³	1 338	consultants médecine générale 35 - 70 ans	ulcère actif ou guéri (auto-questionnaire)	3,00		
Tübingen (Allemagne)	Fisher (1980) ⁵¹	4 530	population générale 17-70 ans (étude rétrospective)	ulcère de jambe (quest. + photo)		2,00	3,00
Munich (Allemagne)	Eberth- Willershausen (1984) ⁵²	1 000	consultants clinique	ulcère de jambe (examen)	4,00		
Bâle (Suisse)	Widmer (1978) ³⁰	4 500	travailleurs industrie chimique 25-74 ans	ulcère actif ou guéri (examen)		1,00	1,00
San Valentino (Italie)	Cesarone (1997) ³³	10 000	consultants clinique spécialisée pour les veines	ulcérations veineuses	12,00		
Tecumseh (USA)	Coon (1973) ³⁵	6 389	population de quartier ≥10ans (étude longitudinale)	ulcère veineux actif ou guéri		0,10	0,30
			≥40 ans		0,38		
Brésil	Maffei (1986) ³⁸	1 755	consultants clinique ≥ 15 ans	ulcère actif ou guéri	3,60	2,30	4,00
Perth (Australie)	Baker (1991) ⁵³	238 000	consultants structures de soins	ulcère veineux actif (examen et déclaration)	0,06		

* deux mesures à 10 ans d'intervalle** questionnaire

La présentation de la prévalence des ulcères de jambes, par pays dans le tableau 7, offre un double intérêt.

Le diagnostic repose principalement sur l'inspection et peut être recueilli plus facilement par auto-questionnaire et donc sur une large population. Ainsi, un grand nombre d'études, notamment en Europe du Nord, ont pu être réalisées plus facilement en passant par les structures de soins, compte tenu de leur système de santé.

Deux tiers de ces études rapportent un taux de prévalence inférieur à 0,40 %. **Comme les varices, les ulcères de jambes concernent tous les pays.**

Tableau 8 : Prévalence de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs selon les études

Pays	Auteur (Année) ^{réf}	N	Population	Définition (mode de recueil de l'information)	Prévalence (%)		
					Total	Homme	Femme
France	Sobaszek (1996) ²¹	2 000	salariés	IVC sans précision	40,0		
Tübingen (Allemagne)	Fisher (1980) ⁵¹	4 530	population générale 17 - 70 ans	IVC stade 2 et 3	12,0	11,0	13,0
Bâle (Suisse)	Widmer (1978) ³⁰	4 500	travailleurs industrie chimique 25-74 ans	IVC tout stade	15,0		
Bâle (Suisse)	Biland (1988) ¹⁷	1 441	travailleurs industrie chimique 25-74 ans	IVC prononcée	3,0		
San Valentino (Italie)	Cesarone (1997) ³³	10 000	consultants clinique spécialisée pour les veines	IVC + maladie post-phlébitique	22,0		
Amsterdam (Hollande)	Krijnen (1997) ¹⁸	387	hommes travaillant debout	IVC stade 1 IVC stade 2 ou 3		18,0 11,0	
Tecumseh (USA)	Coon (1973) ³⁵	6 389	population de quartier ≥ 10 ans (étude longitudinale)	IVC stade 2 et plus (examen clinique)		3,0	4,0

L'insuffisance veineuse chronique a suscité beaucoup moins d'enquêtes de prévalence (tableau 8). Les difficultés de définition et la subjectivité des symptômes en sont probablement des causes. Les écarts d'estimations sont très importants pour l'ensemble de la population : de 3 à 40 %.

Cependant, hormis dans une étude française chez des actifs de 18 à 65 ans où l'estimation a atteint 40 %, les estimations ne dépassent pas 22 %, quels que soient le sexe et le stade de l'atteinte.

L'ensemble de ces estimations doit être interprété avec précaution. Ainsi, il est préférable de considérer les prévalences au regard de la population choisie, de la méthode d'échantillonnage, de celle du mode de recueil mais également de la définition retenue et de l'indicateur mesuré. Ces limites sont présentées ci-après.

4.1.3. Discussion

Pour faciliter la lecture de ce paragraphe, le terme générique de maladie veineuse sera utilisé pour qualifier l'IVC et les varices.

Les différences observées en terme de prévalence doivent être interprétées après s'être assuré qu'elles correspondent à la réalité et non pas à un artefact lié aux définitions retenues ou à la méthode choisie pour les études. Lorsque cette précaution est appliquée à la maladie veineuse, qui recouvre des circonstances pathologiques diverses, l'importance des estimations rapportées dans les études doit être relativisée.

· *Choix des définitions*

La maladie veineuse regroupe un large spectre de circonstances pathologiques au sein duquel la frontière entre la fonction veineuse normale ou subnormale est parfois floue.

Les varices par exemple, peuvent concerner « toute veine tortueuse et dilatée » dans une étude ou seulement les « varices visibles » dans une autre. Aussi, les résultats en terme de prévalence seront différents. Même le terme « varices visibles » ne correspond pas à une définition univoque. Par exemple, il peut s'agir de « toute veine superficielle proéminente » ou de « veines ayant perdu leur fonction valvulaire, mise en évidence par une dilatation permanente au palper ... » [6].

Dans le cas d'ulcères, le diagnostic se discute moins mais certains critères modifient les estimations. Par exemple, dans certaines études sont considérés tous les ulcères quelle que soit leur localisation tandis que, dans d'autres études, les ulcères de pied sont exclus car moins souvent d'origine veineuse. De même, la durée d'évolution, lorsqu'elle est considérée, entraîne quelques variations : inclusion de tout ulcère évoluant depuis au moins six semaines, inclusion des ulcères actifs pendant la période de l'étude ou comptabilisation de toute personne ayant des antécédents d'ulcère [54].

Enfin, la quantification de l'IVC peut porter sur les signes fonctionnels déclarés par le patient ou sur un test objectif de la fonction veineuse par examen complémentaire [55].

· *Echantillonnage*

Les contraintes de faisabilité des études épidémiologiques obligent dans la plupart des cas à limiter le nombre de personnes interrogées. Les données obtenues sont donc issues d'une population sélectionnée qui ne représente pas toujours la population générale [6].

Une extrapolation de ces données peut donc poser des problèmes, lorsque la pathologie étudiée dépend de l'âge, comme les varices [17].

Dans la plupart des études, l'échantillon retenu est défini par l'âge (âge minimum de 15 ou 20 ans, sujets entre 45 et 65 ans ou personnes de plus de 65 ans), la confrontation des résultats des différentes études devra tenir compte de ces choix.

Le deuxième critère de sélection possible de l'échantillon concerne le type de population retenue : population générale, population d'un quartier, population hospitalisée, population active... [54]. Pour un échantillon de population recruté parmi les utilisateurs de structures de soins, il faudra considérer que seuls les patients connus des services médicaux sont représentés. Or, il est possible, même si cela reste marginal, qu'une certaine proportion de patients choisisse de traiter leur ulcère à domicile sans consulter un professionnel médical [55].

Par conséquent, il est important qu'une analyse confronte les caractéristiques de l'échantillon retenu à celle de la population générale lors de la présentation des conclusions d'une étude [6].

· *Méthodes de recueil*

Les données de certaines études proviennent d'un simple questionnaire, rempli par le patient ou par un enquêteur. Cette méthode présente l'avantage de pouvoir recueillir de l'information dans une large population. D'autres estimations reposent sur un examen clinique, une exploration vasculaire ou une photographie. Elles ont l'intérêt d'être plus rigoureuses pour la définition des cas mais contraignent à réaliser l'étude sur un échantillon plus restreint [6]. Or, l'utilisation d'un auto-questionnaire entraîne une estimation de prévalence basse de la maladie veineuse, les questionnaires remplis par un enquêteur une prévalence plus élevée et l'examen physique une prévalence encore plus élevée [54].

Par ailleurs, qu'il s'agisse d'un auto-questionnaire, d'un recueil par un enquêteur ou d'un examen clinique, **une procédure standardisée est nécessaire**. L'anamnèse est souvent standardisée au travers d'un questionnaire, l'examen clinique est également parfois standardisé : repos du patient avant examen, recueil des données par deux observateurs, formation préalable des examinateurs, contrôle par un médecin senior ... [17]. Cependant, même dans ces cas, il existe, pour un même examen clinique, des variations inter-observateurs allant de 15 % à 40 % [54].

· *Indicateur*

L'indicateur retenu pour quantifier une pathologie est important, il dépend des caractéristiques de celle-ci. La prévalence instantanée correspond au nombre de patients présentant la caractéristique à un instant t. La prévalence est le nombre de patients sur une période donnée.

Les varices pouvant être à la fois chroniques et récurrentes, il est possible d'observer des différences entre prévalence instantanée et prévalence. Cependant, pour une affection chronique ces deux indicateurs peuvent être considérés comme proches.

La prévalence instantanée est l'indicateur le plus communément utilisé dans les études sur l'IVC.

L'incidence est définie par le nombre de nouveaux patients sur une période donnée.

Elle est rarement utilisée pour la maladie veineuse, sauf dans le cas d'études de cohorte.

Dans le cas de la maladie veineuse, les estimations peuvent aussi varier en fonction de l'objectif et de l'organisation d'une étude (rétrospective ou prospective).

Une prévalence sera élevée lorsque le type, l'objectif et l'organisation de l'étude ont été construits pour détecter des troubles veineux. A l'inverse, dans une étude rétrospective reprenant des données conçues puis recueillies dans un autre objectif, la prévalence sera plus faible car aucune attention particulière n'aura été portée sur les varices ou l'IVC [6;54].

4.1.4. Conclusions

L'insuffisance veineuse chronique n'est pas une pathologie grave au sens de son pronostic. Elle est fréquente dans les pays industrialisés.

Les écarts de prévalence observés relèvent, le plus souvent, de l'hétérogénéité des conditions de réalisation des études épidémiologiques disponibles.

En aucun cas, la maladie veineuse sous quelque forme que ce soit (varices, ulcères de jambes ou insuffisance veineuse chronique) n'est une spécificité française.

4.2. AUTRES PATHOLOGIES

4.2.1. Pathologie hémorroï daire

Les études de prévalence des affections hémorroïdaires sont peu nombreuses. En 1994, une étude américaine a avancé une prévalence de 4,4 % [56]. Ce chiffre est à prendre avec précaution en l'absence d'indication claire sur la définition retenue, sur le type d'échantillon en terme d'âge, sur le mode de recrutement et en l'absence de confrontation avec d'autres études. Par exemple, la prévalence n'est pas précisée selon le stade [57] (tableau 9). De plus, cette prévalence porte sur la maladie hémorroïdaire et non sur celle de la crise hémorroïdaire.

Tableau 9 : Classification de la maladie hémorroï daire selon le degré de la procidence des plexus hémorroï daires internes

Stade	Symptômes	Examen proctologique
I	Rectorragies	Hémorroïdes non procidentes
II	Rectorragies, gêne anale, prurit, procidence	Hémorroïdes prolabées à l'effort et spontanément réductibles
III	Procidence, rectorragies, prurit, suintement	Hémorroïdes prolabées à l'effort et réductibles seulement au doigt
IV	Procidence, rectorragies, douleur, incontinence	Hémorroïdes prolabées en permanence et non réductibles

Source : Hudziak, *Gastroenterol Clin Biol* 1998.

4.2.2. Lymphoedème post-mastectomie

La fréquence du lymphoedème est très variable en Europe (de quelques pourcents à 60 %). Elle dépend essentiellement du traitement appliqué au cancer, plus accessoirement de la définition choisie pour le lymphoedème et de sa méthode de mesure.

Une étude rétrospective sur treize ans chez des femmes ayant eu un cancer du sein a montré qu'un lymphoedème était observé dans 23,9 % des cas sur un effectif total de 1 405 femmes (proportion variable selon le type de traitement) [58]. Ce taux est conforme à l'incidence la plus souvent citée dans la littérature.

En France, un seul veinotonique a l'indication « traitement adjuvant du lymphoedème post-thérapeutique dans le cancer du sein ».

Il s'agit d'une indication en complément des méthodes physiques.

4.2.3. En gynécologie

L'intitulé d'AMM pour les veinotoniques en gynécologie concerne les métrorragies lors de la contraception par microprogestatifs et les métrorragies dues au port du stérilet, après leur exploration clinique et paraclinique.

Il n'existe pas de recommandation professionnelle concernant ce type d'indication.

Par ailleurs, la revue de la littérature effectuée dans le cadre de ce rapport n'a pas permis d'individualiser des références dans ce domaine.

4.2.4. Autres

Les indications en ophtalmologie et celles concernant la fragilité capillaire sont de niveau 3 c'est-à-dire qu'elles ne s'appuient pas sur des résultats d'essais contrôlés mais sur des pratiques d'utilisation. Par ailleurs, la recherche bibliographique n'a pas permis de fournir des éléments supplémentaires sur les veinotoniques dans ces atteintes et il n'existe pas de recommandations professionnelles, ni de RMO.

V. STRATEGIE THERAPEUTIQUE ET RECOMMANDATIONS AUX PROFESSIONNELS

5.1. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

5.1.1. Prise en charge médicale de l'insuffisance veineuse chronique

5.1.1.1. Facteurs de risque de l'insuffisance veineuse chronique

Un grand nombre d'études épidémiologiques ont pour objet la détermination de facteurs de risque de survenue ou d'aggravation de l'IVC. Ces facteurs sont de différents ordres, ils rendent compte de la multi-factorialité de l'IVC.

Parmi ceux relevés dans la littérature, l'âge et le sexe sont observés avec une fréquence de survenue de l'IVC qui augmente avec l'âge et qui est plus élevée chez les femmes [6;54;59-63].

Les autres facteurs seraient accessibles à des mesures individuelles ou collectives. Parmi ces dernières, il faut citer certaines conditions de travail comme le chauffage par le sol ou la station debout prolongée [21;54;60;61;63-66].

De même, certains des facteurs individuels retrouvés dans la littérature sont accessibles à des règles hygiéno-diététiques : la pratique d'une activité sportive dynamique et prolongée [21;59-61;65], la réduction d'une surcharge pondérale [54;59-61;65;67], des habitudes alimentaires équilibrées [59-61;65], un souci dans l'habillement (limitation des strictions au niveau abdominal et des membres inférieurs), le choix de bons articles chaussants [59;61].

Enfin, la parité et les grossesses multiples sont des facteurs de risque d'IVC selon de nombreuses études. Leur rôle est expliqué par des modifications hormonales, l'augmentation de la pression intra-abdominale et la modification des propriétés des parois vasculaires qui surviennent en cours de grossesse [6;21;59;61;64;65]. Cependant, dans les études où il avait été observé un lien statistique entre ces facteurs de risque et l'IVC, ce lien n'a pas été retrouvé après stratification sur l'âge [54]. Par ailleurs, la survenue d'une IVC au cours d'une grossesse ne signifie pas une évolution ultérieure vers une IVC en dehors de la grossesse.

Les antécédents familiaux sont également des facteurs de risque d'IVC [21;59-61;64;65;68;69]. L'origine génétique ou la similitude des habitudes de vie au sein d'une famille sont les deux hypothèses pour expliquer ce lien. Le constat de prévalences différentes selon l'environnement plutôt que selon les ethnies est en faveur d'habitudes de vie similaires (alimentation...).

Enfin, d'autres facteurs ont été avancés dans la littérature sans faire l'objet d'étude spécifique : l'hypertension artérielle [60;70], les contraceptifs oraux [59], les vibrations (activité professionnelle) [21].

En conclusion, un certain nombre de règles hygiéno-diététiques simples pourraient permettre de diminuer le nombre de sujets se plaignant de manifestations fonctionnelles des jambes. De plus, certains de ces facteurs de risque se retrouvant parmi ceux d'affections de pronostic sévère (maladies cardio-vasculaires...) incite d'autant plus à leur prise en charge.

5.1.1.2. Conduite thérapeutique

Dans le cas où les règles hygiéno-diététiques s'avèreraient insuffisantes pour améliorer les symptômes liés à une IVC, la prise en charge de l'IVC est double : traitement étiologique et traitement symptomatique.

Les veinotoniques entrent, comme la contention veineuse, dans le cadre du traitement symptomatique.

La contention élastique est la thérapeutique principale des symptômes de l'insuffisance veineuse chronique, reconnue dans la littérature internationale.

La contention a démontré son efficacité dans la prévention de l'insuffisance veineuse chronique après thrombose veineuse profonde dans un essai clinique randomisé publié en 1997 [71].

En France, le chiffre d'affaires des bas de contention est minime en regard de celui des veinotoniques : chiffre d'affaires de près de trois milliards de francs en 1997 pour les veinotoniques contre 300 millions en 1998 pour les bas de contentions [F].

5.1.1.3. Essais cliniques

En 1995, le groupe de travail de l'ANDEM sur les veinotoniques a réalisé une synthèse des essais cliniques évaluant l'efficacité des veinotoniques [72]. Les mêmes critères de sélection ont été retenus pour ce rapport dans le cadre de l'actualisation de la revue de la littérature :

- essais publiés,
- essais cliniques randomisés en double aveugle versus placebo (méthodologie indispensable pour une situation clinique où 50 % des patients sont améliorés par le placebo),
- essais cliniques utilisant des critères de jugement cliniques (les critères paracliniques peuvent permettre de mieux comprendre les mécanismes d'action, mais seuls les critères cliniques sont pertinents pour évaluer une efficacité clinique),
- essais cliniques pour lesquels la méthodologie statistique est précisée.

Les essais sélectionnés sur ces critères ne représentent qu'une part de l'ensemble des essais réellement effectués, certains essais ayant pu ne pas être publiés ou ayant été publiés dans une revue non indexée.

Tableau 10 : Synthèse des essais cliniques (critères de jugement évalués séparément)

Auteur, Année [réf]	Principe actif	N (sorties)	Durée de suivi en jours	Critères de jugement (S = Significatif, NS = Non Significatif)					
				oedèmes	douleurs	crampes paresthésies	jambes lourdes	jambes sans repos	sensation gonflements
Cloarec, 1996 [73]	hydroxyethyl-rutosides	109 (5)	60	S	S	S	S	S	S
Gilly, 1994 [74]	Diosmine hespécidine	160 (10)	56	S	S	S, NS	S	-	-
De Jongste, 1989 [75]	β -hydroxyethyl-rutosides	101 (17)	60	S	NS	NS	NS	NS	NS
MacLennan, 1994 [76]	β -hydroxyethyl-rutosides	≥ 65 ans 104 (18)	180	S	NS	S, NS	S	S	-
Dominguez, 1992 [77]	hidrosmine	57 (7)	45	S	S	NS	NS	-	-
Zuccarelli, 1993 [78]	extrait de marron d'Inde	125 (35)	60	NS	S	NS, S	S	-	NS
Widmer, 1990 [79]	calcium dobésilate	225 (17)	28	S	S	-	-	-	-
Vayssairat, 1997 [80]	naftazone	270 (11)	14	NS	-	-	-	-	-
Vin, 1994 [81]	troxerutine	73 (4)	60	NS	NS	-	S	-	NS
Planchon, 1990 [82]	diosmine	110 (6)	60	S	S	-	S	-	-

Tableau 11 : Synthèse des essais cliniques (critère de jugement global)

Auteur, Année [réf]	Principe actif	N (sorties)	Durée de suivi en jours	Critères de jugement (S = Significatif, NS = Non Significatif)	
				oedèmes	score global
Menyhei, 1994 [83]	diosmine + hespécidine	320 (57)	60	S	NS
Unkauf, 1996 [84]	β -hydroxyethyl-rutosides	133 (13)	110	S	NS
Natali, 1989 [85]	gingko biloba + heptaminol + troxérutine	80 (4)	40	S (douleurs, lourdeurs, crampes, oedème vespéral)	
Laurent, 1988 [86]	diosmine + hespécidine	200 (14)	60	S	S (gène fonctionnelle, douleur, crampes, jambes lourdes, paresthésies, rougeur, cyanose, oedème vespéral, sensation de chaleur)

Dans ces tableaux, ne sont présentés que les résultats en terme de significativité statistique et non en terme d'intensité de l'effet. La présentation de celle-ci était difficile compte tenu des différentes unités de mesure utilisées pour évaluer un même critère de jugement : oedème mesuré en terme de diminution de volume ou en nombre de millimètres, signes fonctionnels évalués en terme de pourcentage d'amélioration ou de diminution du score moyen.

Les signes fonctionnels ont été évalués à partir d'échelles visuelles analogiques ou de cotation entre 0 et 3, chaque critère a été évalué par comparaison entre les deux bras thérapeutiques ou est intervenu dans la constitution d'un score global. La validité de ces échelles et scores est rarement étudiée dans les essais. Les oedèmes sont mesurés à la cheville ou sont simplement considérés comme présents ou non à l'examen clinique. La période de suivi est le plus souvent courte (environ 2 mois).

Quel que soit le produit testé, un effet a été montré sur au moins un des critères de jugement clinique dans le groupe traité par le principe actif par rapport au placebo (tableau 10 et 11). Cependant, dans la majorité des cas, l'effet du produit n'est pas retrouvé pour l'ensemble des signes fonctionnels. Les scores globaux sont le plus souvent non significatifs. Cette analyse ne permet pas de préconiser une spécialité veinotonique par rapport à une autre et souligne l'aspect purement symptomatique de l'effet des veinotoniques.

La portée de ces résultats est affaiblie par les imprécisions et les imperfections méthodologiques de ces essais [2]. Un calcul du nombre de sujets nécessaire est rarement effectué a priori. De même, les critères de jugement sont souvent multiples et parfois imprécis et aucun critère de jugement principal n'est mentionné. Enfin, la plupart de ces essais sont publiés dans des revues sans véritable comité de lecture [2]. Cette synthèse n'est pas une méta-analyse.

En conclusion, certains veinotoniques ont montré leur efficacité dans des essais thérapeutiques sur un ou plusieurs signes fonctionnels. Toutefois, les critères de jugement de ces essais sont multiples, ce qui peut favoriser l'observation d'une différence significative.

5.1.2. Prise en charge médicale de la crise hémorroïdaire

5.1.2.1 Conduite thérapeutique

Les éléments présentés ci-dessous reposent principalement sur une opinion d'expert [57].

Le traitement médical de fond consiste en premier lieu en de simples règles hygiéno-diététiques mais il ne s'appuie pas sur des études contrôlées.

Ces règles portent sur une hygiène locale sans excès, la régularisation du transit intestinal et des activités physiques permettant de lutter contre la sédentarité.

Les thérapeutiques médicamenteuses n'ont pas fait l'objet d'un grand nombre d'essais contrôlés. Il s'agit principalement des veinotoniques et dans une moindre mesure des anti-inflammatoires.

Le traitement instrumental agit sur le facteur mécanique impliqué dans la maladie hémorroïdaire (relâchement de l'appareil musculo-ligamentaire de suspension). Il existe différentes techniques de traitements instrumentaux : les injections sclérosantes, la photocoagulation infra-rouge, la ligature élastique, la cryothérapie, l'électrocoagulation.

Le traitement chirurgical consiste en l'exérèse des paquets hémorroïdaires associée à la réduction du flux sanguin artériel local, par la ligature des branches terminales de l'artère hémorroïdale supérieure.

Le choix du traitement dépend des symptômes et de l'examen proctologique (tableau 12) [57].

Tableau 12 : Indications thérapeutiques dans la pathologie hémorroï daire

Symptômes	Examen proctologique	Traitement
Douleur	Muqueuse anale congestive Thrombose non oedémateuse Thrombose oedémateuse	Traitement médical (veinotoniques) Incision locale Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Rectorragies	Hémorroïdes grades I et II Hémorroïdes grades II et III Hémorroïdes grades III et IV	Photocoagulation infra-rouge Ligature élastique Chirurgie

Source : Hudziak, *Gastroenterol Clin Biol* 1998.

5.1.2.2. Essais cliniques

Peu d'essais cliniques ont été publiés sur l'efficacité des veinotoniques dans la crise hémorroïdaire (tableau 13). Il s'agit uniquement d'essais aux résultats positifs et présentant certaines difficultés d'interprétation dues en particulier à l'autorisation de traitements associés type antalgiques ou laxatifs doux. De plus, les données de l'examen proctologique ne sont pas précisées, ni leur distribution selon le bras thérapeutique.

Tableau 13 : Essais cliniques dans la maladie hémorroï daire

Auteur, Année [réf]	Principe actif (PA) versus placebo	Effectifs	Traitements associés	Durée de Suivi	Critère de jugement	% PA vs placebo	p
Cospite, 1994 [87]	Diosmine + Hespéridine	100	Antalgiques Topiques Anesthésiques	7 jours	score de satisfaction des patients	84 vs 42	< 0.001
					examen proctologique à J ₀ et J ₇	86 vs 32	< 0.001
Godeberge, 1995 [88]	Diosmine + Hespéridine	120		2 mois	nombre de crises pendant le traitement	40 vs 76	< 0.05 < 0.01
Chauvenet, 1994 [89]	Diosmine	94	Paracétamol Laxatifs		satisfaction globale évaluée par le médecin	70 vs 50	< 0.05
Debien, 1996 [90]	Diosmine versus <i>Gingko biloba</i> + <i>Butoforme</i>	127	Paracétamol		satisfaction globale évaluée par le médecin	88 vs 89	NS*

*NS = Non Significatif.

5.2. RECOMMANDATIONS AUX PROFESSIONNELS

5.2.1. Insuffisance veineuse chronique

Deux types de référentiels ont pour thème les veinotoniques. Ils portent sur l'IVC :

- les recommandations sur les veinotoniques et celles sur l'IVC [2;72].
- les RMO thèmes 46 et 50 portant respectivement sur les veinotoniques dans l'insuffisance veineuse chronique d'une part, la stratégie diagnostique et la surveillance de l'IVC d'autre part.

5.2.1.1. Recommandations

Des recommandations concernant les veinotoniques existent depuis 1995 [72], elles reprennent les indications officielles telles qu'elles avaient été définies par la commission d'AMM. Les libellés portent sur six domaines pathologiques et trois niveaux d'indications (tableau 14).

Le niveau 1, indication pleine et entière, correspond à une efficacité dans l'indication établie par des essais cliniques randomisés. Le niveau 2 type « amélioration de » est utilisé lorsque des essais cliniques contrôlés permettent de présumer une activité thérapeutique. Le niveau 3 type « utilisé dans » désigne les indications traduisant une pratique d'utilisation et en l'absence d'essais cliniques contrôlés.

Tableau 14 : Indications des veinotoniques définies par l'AMM [ANDEM, 1996]

Discipline	Niveau d'indication	Libellé
Phlébologie	1	Traitement des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
	2	Amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
	3	Utilisé dans les manifestations fonctionnelles de l'insuffisance veino-lymphatique (jambes lourdes, douleurs, impatiences du primo-décubitus).
Proctologie	1	Traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire.
	3	Utilisé dans les manifestations fonctionnelles liées à la crise hémorroïdaire.
Lymphoedème	1	Traitement du lymphoedème du membre supérieur après traitement radio-chirurgical du cancer du sein.
Gynécologie	1	Traitement des métrorragies lors de la contraception par microprogestatifs et des métrorragies dues au port du stérilet, après leur exploration clinique et paraclinique.
	2	Traitement symptomatique des ménométrorragies lors d'une contraception par dispositif intra-utérin.
	3	Utilisé dans les métrorragies induites par le port d'un dispositif intra-utérin après bilan étiologique.
Ophtalmologie	3	Utilisé dans les baisses d'acuité et troubles du champ visuel présumés d'origine vasculaire.
Fragilité capillaire	3	Utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire.

Les autorisations de mise sur le marché sont accordées à partir des éléments fournis par les laboratoires pharmaceutiques sur l'efficacité et la tolérance d'une molécule. La commission d'AMM évalue le rapport bénéfice/risque pour un produit donné. L'AMM formule la ou les indication(s) d'un produit à partir d'essais thérapeutiques et précise un cadre à l'intérieur duquel le produit peut être prescrit. Il ne s'agit nullement de recommandations en terme de stratégie thérapeutique.

Par ailleurs, le groupe de travail de l'ANDEM ayant établi les recommandations sur les veinotoniques n'avait pris en compte que ceux ayant une indication de niveau 1 en phlébologie. Dans ce cadre, il a réalisé une synthèse des essais cliniques randomisés. Cette synthèse est reprise et complétée dans ce rapport (chapitre 5.1.1.3).

Un autre groupe de travail de l'ANDEM [2] a défini, également en 1995, des recommandations sur l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Ces recommandations concernent principalement les modalités d'utilisation des veinotoniques dans cette indication (motifs de prescription, associations, tolérance).

Les recommandations concernant les veinotoniques dans l'IVC issues de ces deux groupes de travail sont résumées dans l'encadré ci-dessous :

Résumé des Recommandations du groupe de travail sur les veinotoniques et de celui sur l'IVC [ANDEM, 1996].

- Il existe un consensus fort pour admettre que la contention est le traitement de base de toute IVC.
- Les veinotropes apparaissent comme un traitement d'appoint par rapport à la contention.
- Le groupe de travail n'a proposé aucune recommandation sur la place précise des veinotropes par rapport à la contention.
- Les veinotropes constituent l'un des traitements symptomatiques de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Ce traitement ne dispense pas d'une approche thérapeutique et pathogénique (chirurgie, contention, sclérothérapie).
- Dans l'insuffisance veineuse des membres inférieurs, quel qu'en soit le stade, les veinotropes n'ont pas d'indication en l'absence de symptomatologie fonctionnelle. En particulier, ils n'ont pas d'intérêt démontré en prévention primaire de l'insuffisance veineuse chez les patients asymptomatiques ; ils n'ont pas d'intérêt démontré dans la prévention des troubles trophiques chez les patients ayant des varices des membres inférieurs ; ils n'ont pas d'intérêt démontré dans la cicatrisation des ulcères de jambes.
- La prescription de veinotropes au-delà de trois mois ne se justifie qu'en cas de réapparition ou d'aggravation de la symptomatologie après l'arrêt du traitement.
- Les associations de plusieurs spécialités veinotropes n'ont pas d'intérêt démontré.
- Diagnostic de l'IVC : à l'issue de l'interrogatoire et de l'examen clinique d'un patient ayant une IVC, les médecins doivent être en mesure d'en déterminer le retentissement fonctionnel et de classer les patients selon la sévérité clinique et l'étiologie de l'IVC.
Pour les IVC mineures, le diagnostic ne fait appel qu'aux données de l'interrogatoire, de l'examen clinique et éventuellement du doppler continu.

N.B. : Le groupe de travail souligne que ces recommandations reposent pour la plupart sur un « accord professionnel » (terme utilisé lorsque les données de la littérature sont insuffisantes ou incomplètes mais qu'il y a un accord professionnel large).

5.2.1.2. Références médicales opposables

Deux thèmes de RMO peuvent être appliquées aux veinotoniques. Ces RMO sont celles de 1997 actualisées récemment et publiées : Arrêté du 13 novembre 1998 (JO du 14 novembre 1998) pour les spécialistes et Arrêté du 4 décembre 1998 (JO du 5 décembre 1998) pour les généralistes [91].

Seul le thème 46 est en rapport avec l'utilisation des veinotoniques dans l'IVC.

Thème 46 : Veinotropes (*) dans l'insuffisance veineuse des membres inférieurs.

Le thème recouvre les veinotropes à indications phlébologiques. En sont exclus les indications proctologiques, gynécologiques, ophtalmologiques, le lymphoedème post-mastectomie.

1/ *Supprimée.*

2/ Il n'y a pas lieu de prescrire de veinotrope en présence de maladie variqueuse asymptomatique.

3/ Il n'y a pas lieu de prescrire de veinotrope pendant plus de 3 mois, sauf en cas de réapparition de la symptomatologie fonctionnelle, après l'arrêt du traitement.

4/ Il n'y a pas lieu d'associer plusieurs spécialités veinotropes.

(*) Il s'agit des spécialités à tropisme veineux regroupées sous le vocable «vasculoprotecteurs et veinotoniques» dans les familles pharmacothérapeutiques citées dans le Vidal.

Par rapport au texte de 1997, la RMO 1 de ce thème a été supprimée pour les généralistes dans le cadre des négociations de la nouvelle convention. Son intitulé était : « Il n'y a pas lieu de prescrire de veinotrope dans l'insuffisance veineuse des membres inférieurs, en l'absence de symptomatologie fonctionnelle (jambes lourdes, douleurs, impatience de primo-décubitus) ».

Cette suppression n'entraîne pas dans le cadre d'une évolution des données scientifiques.

Le thème 50 traite de la stratégie diagnostique et de la surveillance de l'IVC (annexe 2).

Ce thème ne concerne donc pas directement les veinotoniques mais l'IVC.

Ces RMO annoncées dès le début de l'année 1995, entrent dans le cadre d'une maîtrise médicalisée des dépenses de santé, leur non-respect pouvant entraîner des sanctions financières pour les prescripteurs. **Les RMO concernant les veinotoniques portent davantage sur une maîtrise des dépenses de santé que sur des recommandations de bonnes pratiques de prescription.**

5.2.2. Pathologie hémorroïdaire

Il n'existe pas de recommandations professionnelles concernant ce type d'affection et celles concernant les veinotoniques n'ont pas traité cette indication.

Les veinotoniques ont une autorisation de mise sur le marché uniquement dans la crise hémorroïdaire.

5.2.3. Conclusions

Alors que les varices, les ulcères de jambes, l'insuffisance veineuse chronique sont observés dans l'ensemble des pays industrialisés, seule la France a établi des recommandations pour leur prise en charge médicamenteuse.

Les recommandations françaises reposent davantage sur des accords professionnels que sur des études de niveau de preuve indiscutable.

De plus, les données disponibles dans la littérature ne permettent pas de définir la place des veinotoniques par rapport aux mesures de première intention représentées par les règles hygiéno-diététiques et la contention.

VI. ANALYSE DES CONDITIONS D'UTILISATION DES VEINOTONIQUES

6.1. PLACE DES VEINOTONIQUES DANS LA PRISE EN CHARGE MEDICALE

En France, la prise en charge des maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques¹ comprend les règles hygiéno-diététiques, les bas de contention et la sclérothérapie, la chirurgie et, très souvent, les traitements médicamenteux.

Une enquête réalisée, en France, de mars à juin 1992 auprès de 1000 médecins « exerçant la phlébologie » a montré que les pratiques thérapeutiques dans l'insuffisance veineuse varient selon ses stades. Cette enquête a été réalisée à l'aide d'un questionnaire portant sur l'approche clinique et thérapeutique de l'insuffisance veineuse. Le taux de réponses pour cette enquête a été de 48,7 %. Une classification particulière de l'IVC avait été retenue pour cette étude : S₀ pour les antécédents familiaux sans symptômes, S₁ pour les signes fonctionnels, S₂ pour les veines des membres inférieurs palpables et S₃ pour les complications [92]. L'analyse des résultats a montré qu'au stade S₀, les règles hygiéno-diététiques sont toujours proposées et les veinotoniques associés dans 30 % des cas. Au stade S₁, les veinotoniques sont prescrits dans 90 % des cas. Dans les autres stades (S₂ et S₃), ils sont prescrits dans 60 % des cas. La sclérothérapie n'est jamais utilisée au stade S₀. Il y est fait recours dans plus de 50 % des cas dans les autres stades. Le traitement chirurgical est proposé à plus de 50 % des patients à partir du stade S₂ (veines des membres inférieurs palpables) et surtout du stade S₃ (complications) [93].

Concernant la contention, il n'existe pas de données nationales permettant d'analyser les prescriptions de bas de contention en France. Seule l'étude du CRESGE indique que 57 % des médecins préconisent l'utilisation des bas de contention associés aux veinotoniques. Cependant l'utilisation effective de ces bas par les patients ne peut pas être vérifiée [B].

L'étude CRESGE-SOFRES auprès de la population générale relève que parmi les patients présentant des troubles fonctionnels (jambes lourdes, gonflement des jambes ou des chevilles, picotements, varicosités, varices ou crampes) 45 % ne prennent aucun traitement, 37 % utilisent des médicaments exclusivement, 5 % ont recours à des bas de contention uniquement et 12 % associent les deux [B].

Dans la cohorte SU.VI.MAX, un échantillon de 3 080 personnes a été étudié en ce qui concerne l'insuffisance veineuse. Des veinotoniques sont prescrits chez 43,3 % des hommes et 63,7 % des femmes ayant un diagnostic d'insuffisance veineuse (avec ou sans varices). Les bas de contention représentent 1 % des traitements chez les hommes et 3,4 % chez les femmes, la sclérothérapie respectivement 8,7 % et 19,5 %, et la chirurgie 9,7 % et 7,2 % [C].

L'ensemble de ces études montre que, dans la pratique, les traitements par veinotoniques occupent une place prédominante. Les règles hygiéno-diététiques et la contention s'avèrent secondaires dans la prise en charge de la pathologie veineuse en France.

¹ Items utilisés par la nomenclature de l'EPPM-IMS-DOREMA.

6.2. UTILISATEURS DE VEINOTONIQUES

Les caractéristiques de la population traitée sont identiques en 1994 et en 1998 (dates choisies pour l'étude EPPM des prescriptions). Les patients recevant un traitement par veinotonique sont âgés de plus de 50 ans dans les 2/3 des cas. Il s'agit de femmes dans 79 à 92 % des cas selon les études [A,B]. Ces caractéristiques démographiques sont retrouvées dans une autre étude où la population comporte plus de femmes chez les utilisateurs de veinotoniques que chez les non-utilisateurs (79 % contre 46 %). Les utilisateurs sont également plus âgés (51 ans en moyenne) que les non-utilisateurs (41 ans) [15].

Par ailleurs, la population en activité professionnelle représente, selon les études, 38 à 58 % des utilisateurs. Les deux principales catégories sont les employés (47 %) et les professions intermédiaires (20 à 29 % selon les études). Les cadres (6 à 11 %) et les ouvriers (9 à 13 %) sont moins présents parmi les utilisateurs de veinotoniques [15] [B].

Dans l'étude de la cohorte PAQUID (sujets de plus de 65 ans), 24,8 % des femmes et 11 % des hommes sont traités par veinotoniques [D].

Selon l'étude du CRESGE, les utilisateurs de veinotoniques sont attachés à ce type de médicaments, les jugeant tout à fait ou plutôt indispensables dans 72 % des cas. Pour les médecins, ce jugement se retrouve dans 58 % des cas [B].

Parallèlement, l'attitude des utilisateurs de veinotoniques et des médecins face à un éventuel déremboursement a été abordée dans quelques études. Il en ressort que, concernant les utilisateurs de veinotoniques, la plupart d'entre eux (63 à 84 % selon les études) continueraient ce traitement [15;16;B]. Chez les médecins, 47 % d'entre eux continueraient à prescrire le même traitement [B].

Les veinotoniques apportent une certaine satisfaction aux personnes les utilisant et aux médecins les ayant prescrits.

Cependant, la portée de ces enquêtes doit être relativisée pour différentes raisons.

Tout d'abord, la satisfaction exprimée par les sujets ne peut être que d'un niveau élevé. En effet, ces sujets sont des consommateurs de veinotoniques, il n'est donc pas surprenant qu'a posteriori ils rationalisent leur consommation par l'expression d'une satisfaction.

Par ailleurs, les items portant sur l'éventualité d'un déremboursement font référence à une situation théorique très nouvelle pour le consommateur qui risque fortement de raisonner par assimilation à sa situation actuelle. Par conséquent, une question sur le non-remboursement d'une classe thérapeutique qui a toujours été remboursée, dans un contexte de remboursement de l'ensemble des soins, entraînera des réponses très éloignées de la réalité des comportements.

Enfin, sur le sujet du déremboursement, les personnes interrogées adopteront un comportement stratégique car elles ont tout intérêt à affirmer que les produits qu'elles utilisent sont essentiels. Ces questions ne révéleraient donc pas la réelle préférence des sujets interrogés.

En conclusion, les résultats de ces enquêtes sont en grande partie prédéterminés par le comportement des personnes interrogées vis-à-vis des veinotoniques.

6.3. PRESCRIPTIONS DES VEINOTONIQUES

6.3.1. Répartition et évolution

En France, il est relevé 18 millions de prescriptions de veinotoniques par an [A].

Le nombre des prescriptions de veinotoniques est similaire en 1994 et en 1998. Ces prescriptions ont été effectuées par un nombre moyen de 69 000 médecins. Ce nombre de praticiens est le même pour les deux années étudiées. La moyenne annuelle pour ces médecins est de 260 prescriptions [A].

Les principales pathologies pour lesquelles est observé une prescription de veinotonique sont résumées dans le tableau 15. **Les maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques représentent les principales indications de ces médicaments (80 %). La part des prescriptions de veinotoniques dans ces pathologies a augmenté de 12 points entre 1994 et 1998.**

Les autres pathologies qui ont fait l'objet d'une prescription de veinotonique ont une place mineure (moins de 2 % des prescriptions), et le nombre de leurs prescriptions est identique en 1994 et en 1998.

Tableau 15 : Répartition des prescriptions en 1994 et 1998

Principales Maladies*	Répartition des Prescriptions	
	1994 (**)	1998 (***)
Maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques (lymphoedème, varices, hémorroïdes, insuffisance veineuse, jambes lourdes)	69,2 %	80,8 %
Phlébites + Thrombo-phlébites (complications)	1,3 %	0,9 %
Maladies de l'oeil	1,4 %	1,1 %
Symptômes (oedèmes)	1,4 %	1,3 %
Maladies capillaires	1,6 %	/
Affections de l'organe génital de la femme	0,8 %	/
Autres	24,3 %	15,9 %

* les noms des pathologies correspondent aux intitulés de codification de l'EPPM ** Automne 94 *** Eté 98
Source EPPM-IMS-Panel DOREMA

L'indication principale - les maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques - concerne quinze millions de prescriptions pour vingt-trois millions de diagnostics. La part des prescriptions dans l'insuffisance veineuse a, en effet, augmenté de 11 points entre 1994 et 1998, pour représenter 60 % des prescriptions totales de veinotoniques, ce qui constitue la plus grande augmentation.

L'évolution des prescriptions dans les autres indications est restée stable. Les varices des membres inférieurs avec 8,7 % des prescriptions, représentent le deuxième motif de prescription. Les hémorroïdes sont au troisième rang et constituent 5,6 % des prescriptions en 1998.

D'autres pathologies comme les troubles ophtalmologiques, capillaires, gynécologiques ou les oedèmes représentent chacun moins de 2 % des prescriptions de veinotoniques.

Enfin, 24 % des prescriptions en 1994 et 16 % en 1998 correspondent à des pathologies peu détaillées dans l'EPPM et qui sont reliées à des troubles cardiaques, du métabolisme, des organes génitaux féminins, de la grossesse, de l'hypertension artérielle ou autres maladies. Ces pathologies représentent chacune peu de prescriptions (< 1,5 %). Ces résultats peuvent traduire des difficultés dans le codage de l'EPPM ou des prescriptions hors AMM.

Les données de l'EPPM indiquent que les prescriptions sont établies dans 86 % des cas par des médecins généralistes, dans 5 % des cas par les gynécologues, dans 1 % des cas par les gastro-entérologues et dans 1 % des cas par les ophtalmologistes. Les diagnostics de médecins-généralistes représentent 80 % des diagnostics dans les maladies des veines, 40 % dans les fragilités capillaires, 30 % dans les métrorragies [A].

6.3.2. Diagnostics donnant lieu à la prescription de veinotoniques

Le nombre de diagnostics qui donne lieu à la prescription d'un veinotonique est très différent selon la pathologie considérée (tableau 16). **Dans les troubles de l'appareil circulatoire, 88 % des diagnostics aboutissent à la prescription de veinotoniques.**

Dans le lymphoedème post-mastectomie et les varices, c'est pratiquement un diagnostic sur deux. Pour les maladies capillaires et les oedèmes, environ 1/3 des diagnostics aboutissent à la prescription d'un veinotonique. Pour les autres pathologies, la part des diagnostics qui sont à la base de la prescription de ces médicaments est faible.

Tableau 16 : Proportion des diagnostics donnant lieu à la prescription de veinotoniques en 1998

Maladies*	Part des diagnostics
Maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques	
Lymphoedème post-mastectomie	55,2 %
Varices des membres inférieurs	41,6 %
Autres troubles de l'appareil circulatoire (insuffisance veineuse, jambes lourdes)	88,0 %
Maladies capillaires	
Au niveau vasculaire (fragilité)	30,1 %
Symptômes	
Oedèmes	29,8 %
Gynécologie	
Métrorragie	6,3 %
Ophtalmologie	
Occlusion vasculaire rétinienne	10,7 %
Troubles de la vision	2,2 %
Autres affections de l'oeil	6,5 %

* les noms des maladies correspondent aux intitulés de codification de l'EPPM
Source : EPPM-IMS-DOREMA - Eté 98.

6.3.3. Place des veinotoniques parmi les traitements médicamenteux pour un diagnostic donné

La part des veinotoniques dans les traitements médicamenteux pour chaque diagnostic est représentée dans le tableau 17.

Les veinotoniques sont les principaux traitements médicamenteux de l'insuffisance veineuse et des jambes lourdes (84 %). Dans le cas des lymphoedèmes post-mastectomie et des varices des membres inférieurs, les veinotoniques représentent 45 à 50 % du traitement médicamenteux. La part des veinotoniques est plus faible dans la fragilité capillaire (39 %) et le traitement symptomatique des oedèmes (28 %). Cette part est encore plus réduite dans les métrorragies et les pathologies ophtalmologiques (< 10 %). Dans le cas des hémorroïdes, malgré un nombre important de prescriptions (3 millions, toutes classes médicamenteuses confondues), l'EPPM ne donne aucune information sur les traitements.

Tableau 17 : Part des prescriptions de veinotoniques dans les traitements médicamenteux des différentes maladies en 1998

Maladies*	Part des prescriptions
Maladies des veines et des vaisseaux lymphatiques	
Lymphoedème post-mastectomie	51,7 %
Varices des membres inférieurs	46,30 %
<i>Ulcères jambes S.P.</i>	4,5 %
<i>Ulcères variqueux</i>	10,2 %
<i>Varices S.P.</i>	67,7 %
Autres troubles de l'appareil circulatoire (insuffisance veineuse, jambes lourdes)	83,6 %
Maladies capillaires	
Au niveau vasculaire (fragilité)	39,1 %
Symptômes	
Oedèmes	27,8 %
Gynécologie	
Métrorragie	9,1 %
Ophtalmologie	
Occlusion vasculaire rétinienne	9,9 %
Troubles de la vision	6,1 %
Autres affections de l'oeil	6,5 %

* les noms des maladies correspondent aux intitulés de codification de l'EPPM S.P. : Sans précision
Source : EPPM-IMS-DOREMA - Eté 98

6.4. CO-PRESCRIPTIONS

Lorsqu'un veinotonique est prescrit, une co-prescription, est présente sur l'ordonnance dans 94 % des cas (tableau 18). Cependant, dans l'EPPM, est considérée comme co-prescription tout médicament présent sur l'ordonnance, qu'il soit ou non en rapport avec la pathologie étudiée, ainsi certaines co-prescriptions peuvent être totalement indépendantes de la pathologie veineuse (médicaments cardiotropes et du système nerveux central). Les données ne sont donc qu'une approximation de la co-prescription pour un diagnostic. Par ailleurs, l'IVC n'est pas obligatoirement le motif principal de la consultation à l'origine de la prescription.

Les antalgiques sont co-prescrits avec des veinotoniques dans 26,5 % des prescriptions, et représentent la co-prescription la plus fréquente. La part des veinotoniques associée à un diurétique est de 15 % des prescriptions, la même proportion est retrouvée pour celle associée à un vasodilatateur ou un anxiolytique. Les topiques antihémorroïdaires et les topiques antivariqueux sont co-prescrits dans 6 % des traitements par veinotoniques.

Enfin, un autre veinotonique est co-prescrit dans moins de 2 % des cas.

Tableau 18 : Médicaments co-prescrits avec les veinotoniques

Classes thérapeutiques ou pharmacologiques*	Part des prescriptions de veinotoniques associées à un autre médicament	
	1994 **	1998 ***
Antalgiques	24,6 %	26,5 %
Hypolipidémiants	12,6 %	18,0 %
« Thérapie cardiaque »	16,3 %	16,6 %
Vasodilatateurs périphériques et centraux	18,1 %	15,0 %
Anxiolytiques	16,3 %	15,1 %
Diurétiques	16,1 %	15,2 %
Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion (IEC)	11,6 %	12,2 %
Hypnotiques	9,8 %	11,3 %
Bêta-bloquants	8,4 %	10,2 %
Antidépresseurs	6,1 %	7,3 %
Antihémorroïdaires topiques	6,5 %	6,4 %
Antivariqueux topiques	6,3 %	6,6 %
Autres veinotoniques	4,3 %	< 2,0 %

* Les classes thérapeutiques ou pharmacologiques correspondent aux intitulés de codification de l'EPPM

** Automne 94 *** Eté 98

Source : EPPM-IMS-DOREMA

L'EPPM n'individualise pas l'insuffisance veineuse des membres inférieurs de l'ensemble des pathologies liées à la pathologie veineuse. Cependant, la comparaison des co-prescriptions entre 1994 et 1998 montre que, pour l'ensemble des pathologies traitées par veinotoniques, la co-prescription d'un autre veinotonique est passée de 4,3 % en 1994 à moins de 2 % en 1998. **Ce résultat laisserait supposer un effet positif de la RMO n°4 du thème 46 sur la réduction des prescriptions qui associaient plusieurs veinotoniques (RMO 4 : Il n'y a pas lieu d'associer plusieurs spécialités veinotropes dans l'insuffisance veineuse des membres inférieurs).**

Les données ci-dessus concernaient la population générale, celles de la cohorte PAQUID portent sur une population particulière : sujets âgés de plus de 65 ans. Chez ces sujets (cohorte PAQUID), les co-prescriptions de plusieurs veinotoniques étaient de 5,3 % en 1996-1997 [D].

6.5. DUREE DE PRESCRIPTION ET DUREE DE TRAITEMENT

La durée de prescription est la durée mentionnée sur l'ordonnance. La durée réelle de traitement correspond à la durée durant laquelle le patient reçoit un traitement, elle peut donc résulter de prescriptions successives.

Deux études donnent des indications sur les durées de prescription et de traitement : l'étude du CRESGE et l'étude de la cohorte PAQUID.

L'étude du CRESGE en 1998 indique que la durée des prescriptions de veinotoniques est de un mois dans 51 % et de trois mois dans 27 %. De plus, 49,5 % des prescriptions sont des renouvellements. Ces informations indiquent que les traitements par veinotoniques sont plutôt des traitements prescrits pour plusieurs mois [B].

Sur la durée du traitement, l'étude de la cohorte PAQUID (1988-1997) donne quelques informations : 44 % des personnes déclarent utiliser un veinotonique à trois évaluations consécutives (3 ans, 5 ans, 8 ans) et 21,6 % à deux évaluations consécutives. Ces données sur une population de personnes âgées montrent une ancienneté de traitement assez importante, même si la continuité du traitement ne peut pas être vérifiée entre chaque évaluation [D].

Les traitements par veinotoniques sont plutôt instaurés pour plusieurs mois, voire plusieurs années.

Il apparaît que cette habitude de prescription n'a pas été modifiée par la RMO n°3 du thème 46 : « Il n'y a pas lieu de prescrire de veinotrope pendant plus de trois mois, sauf en cas de réapparition de la symptomatologie fonctionnelle, après l'arrêt du traitement ».

L'impact de cette RMO a été mesuré à partir de l'évolution des durées moyennes de prescriptions (tableau 19) et du pourcentage de prescriptions de plus de quatre mois (tableau 20) pour l'ensemble des dix spécialités les plus vendues.

Tableau 19 : Evolution des durées moyennes de prescriptions en jours

Produits	Printemps 1995	Printemps 1996	Printemps 1997	Printemps 1998
Durée moyenne de prescription des 10 premières spécialités	50,21	52,76	53	52,27
Ecart type	2,71	2,91	2,51	3,23

Source : EPPM-IMS-DOREMA

Les données sur les durées moyennes de prescriptions et les prescriptions supérieures à quatre mois sont issues de l'EPPM. La source de ces données est constituée par les ordonnances et non les patients. Ainsi, il ne s'agit pas de durées de traitement, ni de durées de prescriptions au sens strict mais d'une durée totale prescrite par ordonnance tenant compte uniquement des renouvellements mentionnés sur celle-ci.

Ces résultats sont donc à considérer avec précaution pour la notion de prescription qui ne tient pas compte de renouvellement fait par un autre médecin.

Par ailleurs, la RMO 3 indique un seuil de trois mois, or seules les durées de plus de quatre mois étaient disponibles. Les durées de prescription entre 3 et 4 mois n'ont donc pas pu être prises en compte.

Tableau 20 : Evolution de la part des prescriptions supérieures à 4 mois

Produits	Printemps 1995	Printemps 1996	Printemps 1997	Printemps 1998
Prescription strictement supérieure à 4 mois des 10 premières spécialités	4 %	5 %	4 %	3 %
Ecart type	0,01	0,02	0,01	0,02

Source : EPPM-IMS-DOREMA

Les tableaux 19 et 20 ne font pas apparaître de diminution des durées de prescription.

6.6. PLACE DE L'AUTOMEDICATION

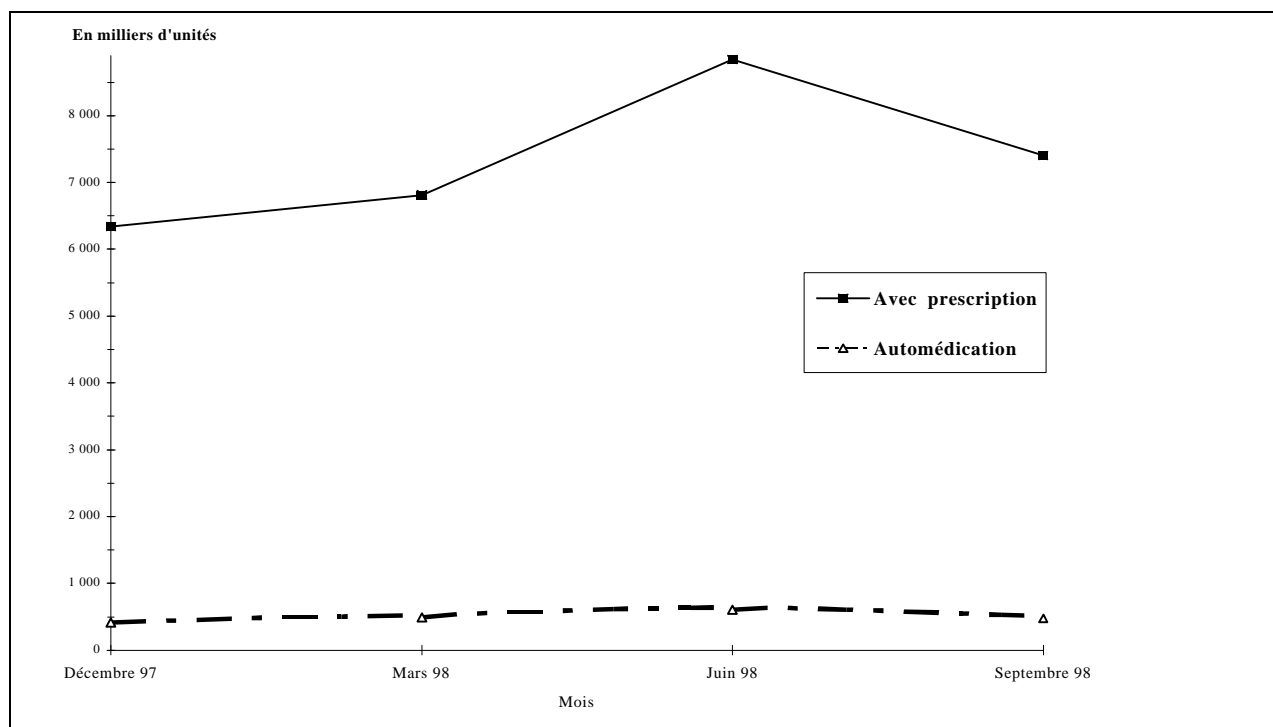
L'automédication correspond dans ce rapport aux médicaments qui sont achetés hors prescription, qu'ils soient remboursables ou non. En France, l'automédication, telle que définie précédemment, représente 16 % du marché des médicaments (en volume). Les ventes de médicaments en automédication ne progressent pas, il est même noté un léger recul depuis un ou deux ans.

L'étude des classes pharmacologiques les plus souvent concernées par un achat en automédication montre que les médicaments utilisés pour les « problèmes de circulation » sont au quatrième rang et représentent environ 12 % des médicaments en ventes libres. De plus, parmi les médicaments utilisés en automédication, il est retrouvé trois spécialités de veinotoniques dans les dix premiers produits. Elles représentent à elles seules 4,6 % de l'automédication totale (en valeur). Enfin, il est à noter que malgré une baisse de l'utilisation des médicaments en automédication, un médicament de phytothérapie, utilisé pour les jambes lourdes, représente l'une des plus fortes augmentations des ventes de médicaments en automédication avec une progression de son chiffre d'affaires de 9,8 % en un an [94;95].

L'enquête « PHARMATREND » sur l'analyse des ventes en officine, commandée par la DEIPE à la société IMS, a été effectuée auprès d'un panel de pharmacies sur quatre périodes de l'année : décembre 1997, mars 1998, juin 1998 et septembre 1998 [E].

Ces données montrent que la part des veinotoniques hors prescription est très faible par rapport à celle des veinotoniques sur prescription. Elle représente en moyenne 6,3 % des unités dispensées. Par ailleurs, il est noté une augmentation de la consommation des veinotoniques au mois de juin par rapport aux autres mois de l'année. Cette augmentation est plus forte pour les produits sur prescription (+ 30 %) que pour ceux en automédication (+ 20 %) (Figure 6).

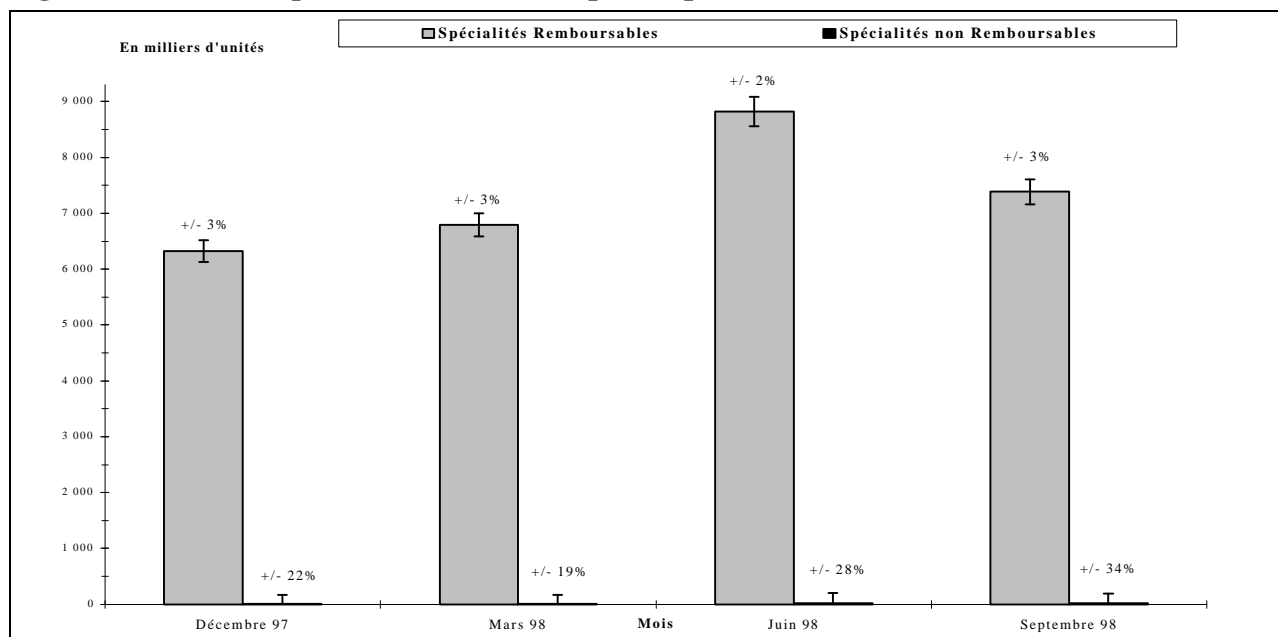
Figure 6 : Place des veinotoniques en automédication.



Source : Pharmatrend-IMS

La figure 7 montre les proportions des veinotoniques remboursables et non remboursables lors d'un traitement initié par une prescription. Plus de 99 % des veinotoniques prescrits sont des spécialités remboursables. Il est probable que le patient demande à son médecin que les médicaments qui lui sont prescrits soient remboursables.

Figure 7 : Veinotoniques achetés avec une prescription

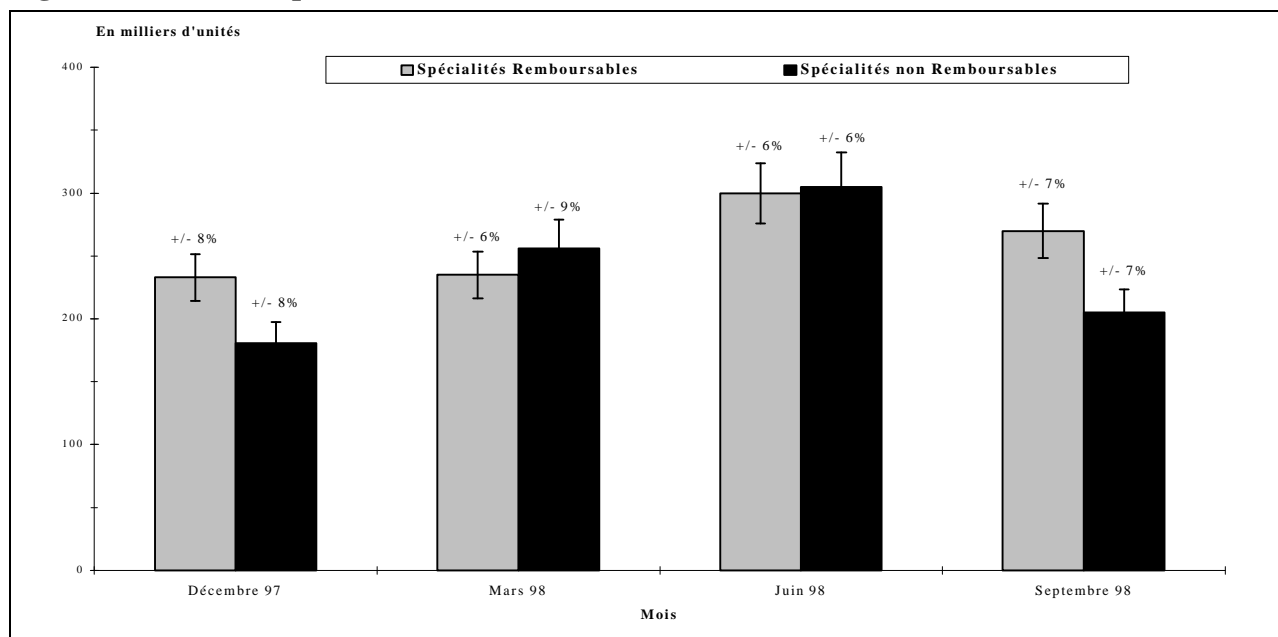


N.B. : Les pourcentages indiquent les écart-types de chaque proportion observée.

Source : Pharmatrend-IMS

La figure 8 présente la part des veinotoniques remboursables et celle des non remboursables lors d'un traitement par automédication. Parmi ceux achetés en automédication, les veinotoniques sont une fois sur deux un produit non remboursable. La présence de veinotoniques remboursables en automédication peut s'expliquer par deux hypothèses. La première, est le fait que les patients achètent plus facilement un médicament qu'ils connaissent et qu'un médecin leur a déjà prescrit. La deuxième, pourrait résulter d'une pratique qui consiste à acheter un médicament remboursable qui sera inscrit sur une ordonnance lors d'une prochaine consultation chez un médecin, permettant ainsi son remboursement.

Figure 8 : Veinotoniques achetés en automédication



N.B. : Les pourcentages indiquent les écart-types de chaque proportion observée.

Source : Pharmatrend-IMS

L'automédication est une pratique encore peu développée en France. Les études montrent que la part des veinotoniques achetés en automédication est beaucoup plus faible que celle des veinotoniques obtenus avec une prescription. Cependant, les veinotoniques ont une place non négligeable (+ de 10 %) parmi l'ensemble des médicaments achetés en automédication.

VII. COMPARAISONS INTERNATIONALES

Les veinotoniques sont présents dans certains pays étrangers, notamment en Allemagne, en Italie et, à un moindre degré, au Japon. En revanche, le marché des veinotoniques est presque inexistant aux Etats-Unis, en Grande-Bretagne et aux Pays-Bas. D'autres pays comme la Suède et la Norvège ne commercialisent aucun veinotonique (tableau 21).

Les données relatives aux ventes de veinotoniques dans ces différents pays font ressortir un léger recul du chiffre d'affaires entre 1995 et 1997, sauf en Italie (tableau 21). Il convient toutefois d'interpréter avec prudence ces données. En effet, elles sont exprimées en millions de dollars (sur la base du taux de change du deuxième trimestre 1998) et n'apportent pas d'informations sur les mouvements de prix qui ont pu se produire dans ces pays. Or, les variations du prix des produits se répercutent directement sur le chiffre d'affaires de la classe, quelle que soit par ailleurs, l'évolution du nombre de journées de traitement prescrites.

L'indicateur disponible - le chiffre d'affaires en dollars courants - apparaît donc insuffisant pour comparer rigoureusement l'évolution du marché français à celle des principaux marchés étrangers. Deux enseignements peuvent cependant être tirés du tableau 21 :

- la France constitue le premier marché des veinotoniques (environ quatre fois plus important que le marché allemand et huit fois plus important que le marché italien) ;

- sous réserve de contrôles ultérieurs sur les mouvements de prix, il apparaît que les ventes de veinotoniques stagnent ou décroissent (à l'exception de l'Italie) dans l'ensemble des pays étudiés.

Tableau 21 : Chiffre d'affaires des veinotoniques (en millions de dollars)

Pays	1995	1996	1997	Cumul Mobile (Juillet 97 - Juin 98)
France	538	495	489	480
Allemagne	144	140	115	113
Italie	48	56	60	61
Japon	17	17	15	14
Grande-Bretagne	4	3	3	3
Etats-Unis	3	3	1	1
Total	754	714	683	672

Source : Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer

L'étude de la place des veinotoniques dans différents pays (France, Allemagne, Italie, Grande-Bretagne, Japon, Etats-Unis) montre que **l'ensemble des ventes annuelles représente, dans ces pays, près de 700 millions de dollars, dont 70 % pour le seul marché français.**

Il existe de très grands écarts, selon les pays, entre le nombre de veinotoniques qu'il s'agisse de ceux disponibles ou de ceux faisant un chiffre d'affaires de plus de un million de dollars (tableau 22). L'Allemagne et la France apparaissent comme les deux pays dont l'offre de veinotoniques est la plus importante. L'Italie arrive au troisième rang.

Tableau 22 : Nombre de veinotoniques et chiffre d'affaires par habitant et par an selon différents pays

Pays	Nombre de spécialités CA > 1 M\$	Nombre de spécialités disponibles	CA des veinotoniques par habitant* et par an en 1996 (en \$)
France	28	109	8,5
Allemagne	23	175	1,71
Italie	10	30	0,98
Japon	6	4	0,13
Etats-Unis	2	2	0,01
Grande-Bretagne	1	1	0,06

CA : Chiffre d'affaires M\$: Millions de dollars

Source : Source : Laboratoires Rhône-Poulenc Rorer * EUROSTAST, INED 1996,

Le chiffre d'affaires des veinotoniques est, en France, par habitant et par an, de plus de 8 dollars. L'Allemagne et l'Italie ont des consommations très inférieures (moins de 2 dollars). Les Etats-Unis et la Grande-Bretagne ont des consommations infimes.

Aux Pays-Bas, le recours aux veinotoniques vient en deuxième intention quand la contention est insuffisamment efficace, contre indiquée, ou trop gênante [72]. En Grande-Bretagne, l'utilisation des bas de contention est préférée aux traitements médicamenteux, contrairement à la France et à l'Allemagne où les médicaments sont à la première place dans les dépenses de la prise en charge des maladies des veines [16;95].

En 1994, une étude italienne, sur 2 000 personnes, a montré que 12 % de 746 personnes qui souffraient d'insuffisance veineuse, utilisaient des médicaments spécifiques des troubles veineux prescrits par leur médecin. Cette proportion était de 5 % lorsque le traitement était d'une durée supérieure à un an. Par ailleurs, 22 % utilisaient des médicaments sans prescription, cette proportion passait à 11 % après un an de traitement [33]. Il est ainsi noté un taux d'automédication par veinotoniques supérieur au taux français.

De l'analyse internationale, il ressort que :

- **La France représente à elle seule environ 70 % du marché international des veinotoniques.**
- **Le chiffre d'affaires des veinotoniques par habitant et par an est cinq fois plus important en France qu'en Allemagne, alors que le nombre de spécialités réalisant un chiffre d'affaires supérieur à un million de dollars est sensiblement identique dans ces deux pays.**
- **En dehors de la France et de l'Allemagne, il existe moins de dix veinotoniques faisant un chiffre d'affaires de plus de un million de dollars dans chacun des autres pays étudiés et le chiffre d'affaires, par habitant et par an, est infime dans ces pays pour l'ensemble des veinotoniques.**

VIII. CONCLUSIONS

La consommation des veinotoniques a fortement augmenté entre 1991 et 1995, elle a légèrement diminué en 1996 et est restée stable en 1997, même si les données brutes de ventes peuvent laisser croire à une forte décroissance depuis 1994. En fait, cette diminution des ventes, tant en valeur qu'en quantités, résulte principalement des baisses de prix pratiquées ainsi que des changements de conditionnement.

En France pour l'année 1997, 3,8 % des ventes de spécialités remboursables concernaient les veinotoniques, ce qui représente un coût d'environ 1,6 milliard de francs pour les régimes d'assurance maladie.

La comparaison avec l'Allemagne, l'Italie, la Grande-Bretagne, le Japon et les Etats-Unis montre une grande disparité dans le nombre de spécialités commercialisées. Les spécialités réalisant un chiffre d'affaires supérieur à un million d'euros (un million de dollars) sont plus d'une vingtaine en France et en Allemagne alors qu'il en existe moins de dix, voire aucune, dans chacun des autres pays étudiés. Par ailleurs, à nombre comparable de spécialités, le chiffre d'affaires des veinotoniques par habitant et par an est cinq fois plus élevé en France qu'en Allemagne.

Dans ce contexte, il ressort que le marché français représente environ 70 % des ventes internationales de veinotoniques. Cette situation française est également retrouvée dans la prise en charge médicale de l'insuffisance veineuse chronique où les veinotoniques occupent une place prédominante.

Ce constat peut-il s'expliquer par une prévalence plus grande de l'insuffisance veineuse chronique en France par rapport aux autres pays ? Aucune donnée ne permet de l'affirmer.

En effet, les écarts de prévalence, observés selon les études, s'expliquent davantage par l'hétérogénéité des définitions retenues, des méthodes d'échantillonnage, du choix des indicateurs et du mode de recueil des données, que par des particularités géographiques.

Les indications de l'autorisation de mise sur le marché des veinotoniques concernent la symptomatologie fonctionnelle. Aucune donnée n'a permis de retenir leur action préventive ou curative dans les formes trophiques de l'insuffisance veineuse chronique.

De fait, la prévalence des troubles trophiques d'origine veineuse ne diffère pas en France de celle des pays utilisant peu ou pas de veinotoniques.

Une forte demande en consultations de ville, une offre importante du nombre de spécialités soutenue par une promotion active des industriels pharmaceutiques et un statut de médicament remboursable sont probablement les principaux éléments pouvant expliquer cette spécificité française.

IX. REFERENCES NON PUBLIEES

- A. EPPM-IMS / Panel DOREMA (maladies et médicaments) de 1994 à 1998.
- B. Etude CRESGE. Etude de la prise en charge de l'insuffisance veineuse en médecine de ville. FP-SAN 306 - 19/10/98 - Résultats préliminaires.
- C. Cohorte SU.VI.MAX. Présentation du Professeur Boccalon. CHU Toulouse 1998.
- D. Cohorte PAQUID. Annie Fourrier, Pharmacologie. CHU Bordeaux 1988-97.
- E. PHARMATREND-IMS, 1998.
- F. APPAMED, Philippe Rouard, 1997.

X. BIBLIOGRAPHIE

1. US Department of Health and Human Services. Agency for Health Care Policy and Research. Acute pain management ; operative or medical procedures and trauma. Rockville (MD) : The Agency ; Clinical Practice Guideline N°1. 1993 AHCPR Publication 92-0023. : 107.
2. ANDEM. Recommandations et références médicales : insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs. Concours médical 1996 ; 42 : 30-40.
3. Porter JM, Moneta GL, An International Consensus Committee on chronic venous disease. Reporting standarts in venous disease : an update. J Vasc Surg 1995 ; 21 : 635-45.
4. Consensus statement. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs : a consensus statement. Phlebology 1995 ; 10 : 42-45.
5. Arnoldi CC. The aetiology of primary varicose veins. Dan Med Bull 1957 ; 4 : 102-07.
6. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. Br J Surg 1994 ; 81 : 167-73.
7. Becker F. Maladie post-thrombotique veineuse des membres inférieurs. J Mal Vasc 1992 ; 17 : 77-83.
8. Fowkes FGR. Epidemiology of chronic venous insufficiency. Phlebology 1996 ; 11 : 2-5.
9. Strandness DE, Langlois Y, Cramer M, Randlett A, Thiele BL. Long-term sequelae of acute venous thrombosis. JAMA 1983 ; 250 ; 1289-92.
10. Widmer LK, Zemp E, Widmer Mth, Schmitt HE, Brandenberg E, Vöelin R, Biland L, Da Silva A, Maggs M. Late results in deep vein thrombosis of the lower extremity. VASA 1985 ; 14 : 264-68.
11. Kakkar VV, Lawrence D. Hemodynamic and clinical assessment after therapy for acute deep vein thrombosis. Am J Surg 1985 ; 8 : 54-63.
12. Norris CS, Darrow JM. Hemodynamic indicators of post-thrombotic sequelae. Arch Surg 1986 ; 121 ; 765-68.
13. Lindner DJ, Edwards JM, Phinney ES, Taylor LM, Porter JM. Long-term hemodynamic and clinical sequelae of lower extremity deep vein thrombosis. J Vasc Surg 1986 ; 4 : 436-42.
14. Capron L. La maladie postphlébitique. Rev Prat 1988 ; 38 : 1897-1901.
15. Le Pen C, Lévy E. Socio-économie de la maladie veineuse : les enseignements d'une enquête sur les consommateurs de médicaments phlébotoniques en France. Phlébologie 1993;46 : 47-63.
16. Uber A. The socio-economic profile of patients treated by phlebotrophic drugs in Germany. Angiology 1997 ; 48 : 595-607.
17. Biland L, Widmer K. Varicose Veins (VV) and Chronic Venous Insufficiency (CVI). Acta Chir Scand 1988 ; 544 : 9-11.

18. Krijnen RMA, De Boer EM, Ader HJ, Bruymzeel DP. Venous insufficiency in male workers with a standing profession. *Dermatology* 1997 ; 194 : 110-20.
19. Ducimetière P, Richard JL, Pequignot G, Warnet JM. Varicose veins : a risk factor for atherosclerotic disease in middle-aged men ? *Int J Epidemiol* 1981 ; 10 : 329-35.
20. Occelli R, Langle L. Varices et Statistiques. *Rev Prat* 1970 ; 20 : 1969-83.
21. Sobaszek A, Domont A, Frimat P, Dreyfus JP, Mirabaud C, Catilina P. L'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs en entreprise : enquête réalisée auprès de 3 populations de salariés français. *Arch Mal. Prof.* 1996 ; 57 : 157-67.
22. Wright DDI, Franks PJ, Moffatt C, Oldroyd M, Fletcher AE, Bulpitt CJ, McCollum CN. The prevalence of venous disease in a West London population. In : Davy A, Stemmer R, eds. *Phlebology*, Paris John Libbey Eurotext, 1989 : 176-78.
23. Franks PJ, Wright DDI, Moffatt CJ, Stirling J, Fletcher AE, Bulpitt CJ, McCollum CN. Prevalence of venous disease : a community study in west London. *Eur J Surg* 1992 ; 158 : 143-47.
24. Laurikka J, Sisto T, Auvinen O, Tarkka M, Läärä E, Hakama M. Varicose veins in a finnish population aged 40-60. *J Epidemiol Comm Hlth* 1993 ; 47 : 355-57.
25. Sisto T, Reunanen A, Laurikka J, Impivaara O, Heliövaara M, Knekt P, Aromaa A. Prevalence and risk factors of varicose veins in lower extremities : Mini-Finland health survey. *Eur J Surg* 1995 ; 161 : 405-14.
26. Wienert V. Epidémiologie et socio-économie des maladies veineuses en Allemagne. *Phlébologie* 1993 ; 46 : 225-34.
27. Leinnitz G, Kiesewetter H, Waldhausen P, Jung F, Witt R, Wenzel E. Prevalence of venous disease in the population : first results from a prospective study carried out in greater Aachen. In : Davy A, Stemmer R, eds. *Phlebology*, Paris John Libbey Eurotext, 1989 : 169-71.
28. Rudofsky G. Epidemiologie und pathophysiologie der primären varikosis. *Langenbecks Arch Chir* 1988 ; 2 : 139-44.
29. Schmeiser-Rieder A, Kunze U, Mitsche N, Rosenberger A, Kunze M. Self-reported prevalence of venous diseases in the general population of Austria - Results of the SERMO (Self-Reported Morbidity) study. *Acta Med Austriaca* 1998 ; 25 : 65-68.
30. Widmer LK. *Peripheral venous disorders Basel III*. Bern : Hans Huber 1978.
31. Stvrtinova V, Kolesar J, Wimmer G. Prevalence of varicose veins of the lower limbs in the women working at a department store. *Int Angiol* 1991 ; 10 : 2-5.
32. Canonico S, Gallo C, Paolisso G, Pacifico F, Signoriello G, Sciaudone G, Ferrara N, Piegari V, Varricchio M, Rengo F. Prevalence of varicose veins in an Italian elderly population. *Angiology* 1998 ; 49 : 129-35.

33. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Laurora G, De Sanctis MT, Incandela L, Barsotti A. Epidemiology and costs of venous diseases in Central Italy - the San Valentino venous disease project. *Angiology* 1997 ; 48 : 583-93.
34. Novo S, Avellone G, Pinto A, Davi G, D'eredita F, Riolo F, Mandala V, Abrignani MG, Strano A. Prevalence of primitive varicose veins of the lower limbs in a randomized population sample of Western Sicily. *Int Angiol* 1988 ; 7 : 176-81.
35. Coon WW, Willis PW, Keller JB. Venous thromboembolism and other venous disease in the tecumseh community health study. *Circulation* 1973 ; 48 : 839-46.
36. Abramson JH, Hopp C, Epstein LM. The epidemiology of varicose veins - a survey in western jerusalem. *J Epidemiol Comm Hlth* 1981 ; 35 : 213-17.
37. Hirai M, Naiki K, Nakayama R. Prevalence and risk factors of varicose veins in Japanese women. *Angiology* 1990 ; 41 : 228-32.
38. Maffei FHA, Magaldi C, Pinho SZ, Lastoria S, Pinho W, Yoshida WB, Rollo HA. Varicose veins and chronic venous insufficiency in Brazil : prevalence among 1755 inhabitants of a county town. *Int J Epidemiol* 1986 ; 15 : 210-17.
39. Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and Foot Ulcers - an epidemiological survey. *Acta Derm Venereol* 1984 ; 64 : 227-32.
40. Lindholm C, Bjellerup M, Christensen OB, Zederfeldt B. A demographic survey of leg and foot ulcer patients in a defined population. *Acta Derm Venereol* 1992 ; 72 : 227-30.
41. Hallböök T. Leg ulcer epidemiology. *Acta Chir Scand* 1988 ; 544 : 17-20.
42. Nelzen O, Bergqvist D, Lindhagen A, Hallböök T. Chronic leg ulcers : an underestimated problem in primary health care among elderly patients. *J Epidemiol Comm Hlth* 1991 ; 45 : 184-87.
43. Hansson C, Andersson E, Swanbeck G. Leg ulcer epidemiology in Gothenburg. *Acta Chir Scand* 1988 ; 544 : 12-16.
44. Andersson E, Hansson C, Swanbeck G. Leg and foot ulcer prevalence and investigation of the peripheral arterial and venous circulation in a randomised elderly population - an epidemiological survey and clinical investigation. *Acta Derm Venereol* 1993 ; 73 : 57-61.
45. Ebbeskog B, Lindholm C, Öhman S. Leg and foot ulcer patients. *Scand J Prim Health Care* 1996 ; 14 : 238-43.
46. Callam MJ, Harper DR, Dale JJ, Ruckley CV. Chronic ulcer of the leg : clinical history. *BMJ* 1987 ; 294 : 1389-91.
47. Dale JJ, Callam MJ, Ruckley CV, Harper DR, Berrey PN. Chronic ulcers of the leg : a study of prevalence in a Scottish community. *Health Bulletin* 1983 ; 41 : 310-14.
48. Henry M. Incidence of varicose ulcers in Ireland. *Irish Medical Journal* 1986 ; 79 : 65-67.
49. Lees TA, Lambert D. Prevalence of lower limb ulceration in an urban health district. *Br J Surg*

1992 ; 79 : 1032-34.

50. Cornwall JV, Doré CJ, Lewis JD. Leg ulcers : epidemiology and aetiology. Br J Surg 1986 ; 73 : 693-96.
51. Fischer H. Sozioepidemiologische studie über die venenleiden bei einer erwachsenen wohnbevölkerung in der bundesrepublik Deutschland. Phlebol Proktol 1980 ; 9 : 147-52.
52. Eberth-Willershausen W, Marshall M. Prävalenz, risikofaktoren und komplikationen peripherer venenerkrankungen in der münchener bevölkerung. Der Hautarzt 1984 ; 35 : 68-77.
53. Baker SR, Stacey MC, Jopp-McKay AG, Hoskin SE, Thompson PJ. Epidemiology of chronic venous ulcers. Br J Surg 1991 ; 78 : 864-67.
54. Krijnen RMA, de Boer EM, Bruynzeel DP. Epidemiology of venous disorders in the general and occupational populations. Epidemiol Rev 1997 ; 19 : 294-309.
55. Franks PJ, Wright DDI, McCollum CN. Epidemiology of venous disease : a review. Phlebology 1989 ; 4 : 143-51.
56. Abcarian H, Alexander-Williams J, Christiansen J, Johanson J, Killingback M, Nelson RL, Ries-Neto J. Benign anorectal disease : definition, characterization and analysis of treatment. Am J Gastroenterol 1994 ; 89 : S182-93.
57. Hudziak H. Pathologie hémorroïdaire. Gastroenterol Clin Biol 1998 ; 22 : 155-63.
58. Schünemann H, Willich N. Lymphoedema of the arm after primary treatment of breast cancer. Anticancer Research 1998 ; 18 : 2235-36.
59. Blanchemaison P. Epidémiologie de l'insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs. Phlébologie 1997 ; 50 : 293-96.
60. Vanhoutte PM, Corcaud S, de Montrion C. Venous Disease : From Pathophysiology to Quality of Life. Angiology 1997 ; 48 : 559-67.
61. Becker F. Mécanismes, épidémiologie et évaluation clinique de l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. Rev Prat 1994 ; 44 : 726-31.
62. Shami SK, Sarin S, Scurr JH. Chronic venous insufficiency disease. Int J Angiol 1997 ; 6 : 30-48.
63. Hobson J. Venous Insufficiency at Work. Angiology 1997 ; 48 : 577-82.
64. Centre de Recherches International pour la Santé. Enjeux médico-sociaux et économiques d'une pathologie : Application à la pathologie veineuse, premier atelier européen. 1993.
65. De Backer G. Epidemiology of Chronic Venous Insufficiency. Angiology 1997 ; 48 : 569-76.

66. Geroulakos G, Nicolaides AN. Controlled Studies of Daflon 500 mg in Chronic Venous Insufficiency. *Angiology* 1994 ; 45 : 549-53.
67. Allaert FA, Levardon M, Vin F. Influence de l'obésité sur la maladie veineuse. Etude des facteurs concomitants. *Phlébologie* 1991 ; 44 : 271-80.
68. Taheri SA, Weaver TA, Schultz RO. Genetic alterations in chronic venous insufficiency. *Int Angiol* 1993 ; 12 : 1-4.
69. Carpentier P, Priollet P. Epidémiologie de l'insuffisance veineuse chronique. *La Presse Médicale* 1994 ; 23 : 197-201.
70. Stepniakowski K, Egan BM. Additive effects of obesity and hypertension to limit venous volume. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : 562-68.
71. Brandjes DPM, Býnler HR, Heijboer H, Huisman MV, De Rijk M, Jagt H, Wouter ten Cate J. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997 ; 349 : 759-62.
72. ANDEM. Recommandations et références médicales : veinotropes. *Concours médical* 1996 ; 42 : 22-29.
73. Cloarec M, Clément R, Griton P. A double-blind clinical trial of hydroethylrutosides in the treatment of the symptoms and signs of chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1996 ; 11 : 76-82.
74. Gilly R, Pillion G, Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized Flavonoid Fraction (S5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of the lower limb : a double-blind, placebo-controlled study. *Phlebology* 1994 ; 9 : 67-70.
75. De Jongste AB, Jonker JJC, Huisman MV et al. A double blind three center clinical trial on the short-term efficacy of O-(Beta-hydroxyethyl)-rutosides in patients with post-thrombotic syndrome. *Thrombosis and haemostasis* 1989 ; 62 : 826-29.
76. MacLennan WJ, Wilson J, Rattenhuber V, Dikland WJ, Vanderdonckt J, Moriau M. Hydroethylrutosides in elderly patients with chronic venous insufficiency : its efficacy and tolerability. *Gerontology* 1994 ; 40 : 45-52.
77. Dominguez C, Brautigam I, Gonzalez E, Gonzalez JA, Nazco J, Valiente R, Boada J. Therapeutic effects of hidrosmin on chronic venous insufficiency of the lower limbs. *Curr Med Res Opin* 1992 ; 12 : 623-30.
78. Zuccarelli F, Ducros JJ, Egal G, Leroux A, Allaert FA, Lavieuvville M. Efficacité clinique du Veinotonyl 75 dans l'insuffisance veineuse des membres inférieurs. *Arteres et Veines* 1993 ; 12 : 375-79.
79. Widmer L, Biland L, Barras JP. Doxium 500 in chronic venous insufficiency : a double-blind placebo. Controlled multicentre study. *Int Angiol* 1990 ; 9 : 105-10.

80. Vayssairat and The French Venous Naftazone Trial Group. Placebo-controlled trial of naftazone in women with primary uncomplicated symptomatic varicose veins. *Phlebology* 1997 ; 12 : 17-20.
81. Vin F, Chabanel A, Taccoen A, Ducros J, Gruffz J, Hutinel B, Maillet P, Samama M. Double-blind trial of the efficacy of toxerutin in chronic venous insufficiency. *Phlebology* 1994 ; 9 : 71-76.
82. Planchon B. Insuffisance veineuse et Daflon 500 mg. *Arteres et Veines* 1990 ; 9 : 376-80.
83. Menyhei G, Acsady G, Hetenyi A et al. Chronobiology and Clinical Activity of Daflon 500 mg in Chronic Venous Insufficiency. *Phlebology* 1994 ; 1 : 15-18.
84. Unkauf M. Investigation of the efficacy of oxerutins compared to placebo in patients with chronic venous insufficiency treated with compression stockings. *Arzneimittel-Forschung* 1996 ; 46 : 478-82.
85. Natali J. Ginkor Fort et maladie veineuse. *Act. Méd. Int. - Angiologie* 1989 ; 6 : 1073-78.
86. Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man - Example of Daflon 500 mg. *Int Angiol* 1988 ; 7 : 39-43.
87. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg registered trade mark in the treatment of acute hemorrhoids. *Drugs of Today* 1995 ; 31 : 49-55.
88. Godeberge P. Daflon 500 mg : international assessment of therapeutic interest for hemorrhoids. *Drugs of Today* 1995 ; 31 : 57-62.
89. Chauvenet M, Libeskind M. Intérêt de la diosmine d'hémisynthèse dans la poussée hémorroïdaire aiguë. Essai multicentrique randomisé en double insu versus placebo. *Rev Fr Gastroentérol* 1994 ; 30 : 642-47.
90. Debien P, Denis J. Traitement des signes fonctionnels de la crise hémorroïdaire aiguë : essai multicentrique, randomisé, diosmine d'hémisynthèse versus association d'extrait de Ginkgo biloba-heptaminol-troxérutine. *Med Chir Dig* 1996 ; 25 : 259-64.
91. Arrêtés des 13 novembre et 4 décembre 1998 (JO des 14 novembre et 5 décembre 1998).
92. Vin F, Schadeck M. La maladie veineuse superficielle. Masson 1990.
93. Sadoun S, Vin F, Garde C, Henriot JP, Audert FA. Approche clinique et thérapeutique de l'insuffisance veineuse. *Artères et Veines* 1993 ; 12 : 44-52.
94. Pouzaud F. Médicament familial. *Le Moniteur des Pharmacies* 1998 ; 2281 : 15-31.
95. Pouzaud F. Médicament familial, les industriels militent pour le libre accès. *Le Moniteur des Pharmacies* 1998 ; 2283 : 11.
96. Laing W. Chronic venous diseases of the leg. London OHE Décembre 1992.

LISTE DES FIGURES

FIGURE 1 : EVOLUTION DU NOMBRE DE BOITES DE VEINOTONIQUES VENDUES DE 1983 A 1997 EN OFFICINE.....	13
FIGURE 2 : EVOLUTION DU CHIFFRE D’AFFAIRES DES VEINOTONIQUES DE 1983 A 1997 EN OFFICINE .	14
FIGURE 3 : EVOLUTIONS INDICIAIRES DES VENTES (BASE 100 EN 1983)	15
FIGURE 4 : EVOLUTION EN INDICE DES VENTES DE VEINOTONIQUES EN FRANCS COURANTS, A PRIX CONSTANTS ET EN NOMBRE DE JOURNEES DE TRAITEMENT (BASE 100 EN 1991).....	16
FIGURE 5 : DOLEANCES ET MANIFESTATIONS AYANT MOTIVEES L’ACHAT DE VEINOTONIQUES.....	22
FIGURE 6 : PLACE DES VEINOTONIQUES EN AUTOMEDICATION.	49
FIGURE 7 : VEINOTONIQUES ACHETES AVEC UNE PRESCRIPTION	49
FIGURE 8 : VEINOTONIQUES ACHETES EN AUTOMEDICATION.....	50

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU 1 : CLASSIFICATION DES ARTICLES SELON LA METHODE DE L'ETUDE OU LE CONTENU	9
TABLEAU 2 : CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE SELON PORTER, CLASSIFICATION RETENUE DANS LES RECOMMANDATIONS DE L'ANDEM	18
TABLEAU 3 : CLASSIFICATION DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE SELON LA CONFERENCE DE CONSENSUS D'HAWAII	19
TABLEAU 4 : PROPORTION DE SUJETS AYANT DEVELOPPE DES SIGNES D'INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE OU DES COMPLICATIONS CUTANEEES PARMIS CEUX AYANT DES VARICES (ETUDE SUR 11 ANS).....	20
TABLEAU 5 : PROPORTION DE PATIENTS PRESENTANT DES SIGNES D'IVC ET DES ULCERES APRES UNE THROMBOSE VEINEUSE PROFONDE	21
TABLEAU 6 : PREVALENCE DES VARICES DES MEMBRES INFERIEURS SELON LES ETUDES	24
TABLEAU 7 : PREVALENCE DES ULCERES DE JAMBES SELON LES ETUDES	25
TABLEAU 8 : PREVALENCE DE L'INSUFFISANCE VEINEUSE CHRONIQUE DES MEMBRES INFERIEURS SELON LES ETUDES	26
TABLEAU 9 : CLASSIFICATION DE LA MALADIE HEMORROÏDAIRE SELON LE DEGRE DE LA PROCIDENCE DES PLEXUS HEMORROÏDAIRES INTERNES	30
TABLEAU 10 : SYNTHÈSE DES ESSAIS CLINIQUES (CRITERES DE JUGEMENT EVALUES SEPARÈMENT)...	34
TABLEAU 11 : SYNTHÈSE DES ESSAIS CLINIQUES (CRITERE DE JUGEMENT GLOBAL).....	34
TABLEAU 12 : INDICATIONS THERAPEUTIQUES DANS LA PATHOLOGIE HEMORROÏDAIRE	36
TABLEAU 13 : ESSAIS CLINIQUES DANS LA MALADIE HEMORROÏDAIRE	36
TABLEAU 14 : INDICATIONS DES VEINOTONIQUES DEFINIES PAR L'AMM [ANDEM, 1996]	37
TABLEAU 15 : REPARTITION DES PRESCRIPTIONS EN 1994 ET 1998.....	43
TABLEAU 16 : PROPORTION DES DIAGNOSTICS DONNANT LIEU A LA PRESCRIPTION DE VEINOTONIQUES EN 1998	44
TABLEAU 17 : PART DES PRESCRIPTIONS DE VEINOTONIQUES DANS LES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES DIFFERENTES MALADIES EN 1998	45
TABLEAU 18 : MEDICAMENTS CO-PRESCRITS AVEC LES VEINOTONIQUES.....	46
TABLEAU 19 : ÉVOLUTION DES DUREES MOYENNES DE PRESCRIPTIONS EN JOURS	47
TABLEAU 20 : ÉVOLUTION DE LA PART DES PRESCRIPTIONS SUPERIEURES A 4 MOIS	48
TABLEAU 21 : CHIFFRE D'AFFAIRES DES VEINOTONIQUES (EN MILLIONS DE DOLLARS).....	51
TABLEAU 22 : NOMBRE DE VEINOTONIQUES ET CHIFFRE PAR HABITANT ET PAR AN SELON DIFFERENTS PAYS.....	52

ANNEXE 1 : METHODES DE CALCULS

1. Formule de calcul de l'indice des prix

Les variations de prix des veinotoniques au cours de la période considérée ont été mesurées à l'aide d'un indice de Fisher. Cet indice, recommandé par le nouveau manuel international de comptabilité nationale, a été préféré aux indices plus couramment utilisés de Laspeyres et de Paasche parce qu'il permet d'atténuer les inconvénients des formules de calcul de ces deux derniers indices.

L'indice de Laspeyres pondère à l'aide des quantités de la période de base, tandis que l'indice de Paasche pondère en retenant les quantités de la période courante. Ces deux formules de calcul peuvent donc aboutir, lorsque les prix et les quantités vendues des différents biens étudiés ont fortement varié entre l'année n-1 et l'année n, à des mesures sensiblement différentes de l'évolution moyenne des prix. D'une manière générale, et sans entrer ici dans le détail de la théorie des indices, il a été démontré que l'indice de Laspeyres amplifie les variations observées tandis que l'indice de Paasche aurait tendance à les minorer². En revanche, l'indice de Fisher aboutit à calculer une valeur intermédiaire, dans la détermination de laquelle le choix de la période de référence n'intervient plus.

En effet, la formule de calcul de l'indice de prix de Fisher s'écrit :

$$I_{Fp} = \sqrt{IPp \cdot ILp}$$

qui peut être décomposée de la façon suivante :

$$I_{Pp} = \frac{\sum p_1 q_1}{\sum p_0 q_1}$$

(I_{Pp} étant l'indice de prix de Paasche)

$$I_{Lp} = \frac{\sum p_1 q_0}{\sum p_0 q_0}$$

(I_{Lp} étant l'indice de prix de Laspeyres)

p_0 et p_1 représentent respectivement les prix de la période de base et de la période courante ; q_0 et q_1 les quantités respectives de la période de base et de la période courante.

² La formule de calcul de l'indice de Laspeyres, en retenant les quantités de la période de base, conduit à donner un poids trop important aux produits dont les variations de prix sont les plus fortes. En effet, s'il existe une élasticité de la demande par rapport aux prix, les quantités vendues de ces produits doivent diminuer et, en conséquence, les pondérations de l'année de base sont trop fortes. Un raisonnement exactement inverse peut être tenu à partir de la formule de calcul de l'indice de Paasche.

2. Traitement des séries

Il a été noté que la taille de conditionnement et le dosage en principe actif de nombreuses spécialités avaient été modifiés au cours de la période étudiée. Aussi, pour mesurer l'évolution des prix des veinotoniques entre 1991 et 1997, a-t-il été nécessaire de traiter certaines données de manière à reconstruire, pour l'ensemble des spécialités vendues, des séries homogènes établies à partir des présentations actuellement commercialisées. Ainsi le nombre d'unités vendues a-t-il été ajusté en fonction des modifications intervenues tant dans la taille de conditionnement que dans le dosage. A titre d'exemple, le nombre d'unités vendues d'une spécialité dont la taille de conditionnement est passé de 20 à 60 comprimés en 1995 a-t-il été divisé par trois pour les années antérieures.

ANNEXE 2 : REFERENCES MEDICALES OPPOSABLES

Thème 50 : Insuffisance veineuse chronique des membres inférieurs (IVC).

L'IVC regroupe les manifestations cliniques (signes fonctionnels et complications cutanées) liées à la stase veineuse induite par toute perturbation du retour veineux des membres inférieurs. Ses causes les plus connues sont les varices essentielles et les séquelles de thrombose veineuse profonde des membres inférieurs.

1/ Il n'y a pas lieu de faire appel à d'autres données que celles de l'interrogatoire, de l'examen clinique et du Doppler continu pour poser le diagnostic d'une IVC mineure (*) ou pour la soumettre à un traitement médical, ou à une sclérothérapie. Cependant, dans certains cas (**) l'échodoppler est utile avant de réaliser la sclérothérapie.

2/ Il n'y a pas lieu, si la chirurgie est envisagée pour des varices essentielles non compliquées, ou pour une IVC mineure, de pratiquer d'autres explorations que le Doppler continu et l'échodoppler.

3/ Il n'y a pas lieu, si la chirurgie est envisagée en présence d'une IVC modérée ou sévère (***), ou de récurrence de varices, de pratiquer en première intention d'autres explorations qu'un échodoppler.

4/ Il n'y a pas lieu, pour surveiller une IVC stabilisée, quelle que soit la thérapeutique instaurée, de pratiquer d'autre surveillance que clinique.

(*) IVC mineure (classe 0 et 1) = asymptomatique (\pm varices) ou avec des signes fonctionnels (\pm varicosités malléolaires ou plantaires, \pm oedème vespéral de cheville, \pm piqueté de dermite à la cheville).

(**) Cas de reflux siégeant dans la région poplitée ou quand le Doppler continu est insuffisant pour déterminer un reflux saphène interne ou pour s'assurer de l'absence de séquelle d'une thrombose veineuse profonde.

(***) IVC modérée et sévère (classes 2 et 3) = présence de troubles trophiques manifestes (dermo-hypodermite, hypodermite, ulcères ouverts ou cicatrisés).

Source : Arrêtés des 13 novembre et 4 décembre 1998 (JO des 14 novembre et 5 décembre 1998).