



Articles originaux

Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin 11, 82–87 (1999). © Verlag für GanzheitsMedizin, Basel. www.ganzheitsmedizin.ch

S. Geissbühler
F. H. Degenring

Traitement de l'insuffisance veineuse chronique par Aesculaforce gel* pour les veines

Essai clinique effectué pour apprécier l'efficacité et la tolérance d'un phlébotrope végétal

L'insuffisance veineuse chronique (IVC) est une maladie veineuse dont la prévalence est forte dans la population adulte.

Cette affection est provoquée par un obstacle mécanique au retour veineux dû à une sténose veineuse ou à une insuffisance valvulaire des veines superficielles associée à une insuffisance valvulaire des veines communicantes ou des veines profondes.

L'infiltration de liquide, d'électrolytes et de protéines de bas poids moléculaire dans l'interstice tissulaire qui l'accompagne engendre la formation d'un œdème dans la région de la cheville et du mollet.

Afin de prévenir la formation de l'ulcère de jambe observé au stade III (de Widmer), il est important de traiter l'IVC dès le stade I (œdème et corona phlebectatica paraplantaris ou télangiectasies en couronne périmalléolaire interne et paraplantaire) ou le stade II (où s'ajoutent des perturbations du trophisme cutané). Les mesures thérapeutiques principales sont le port de bas de contention et les traitements médicamenteux par des phlébotropes dont font partie les extraits de marron d'Inde (EMI). Comme le montre une étude

Aesculaforce gel pour les veines est un phlébotrope élaboré à partir du marron d'Inde; il a été testé dans le cadre d'un essai multicentrique non contrôlé portant sur 71 patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique et d'œdème consécutif à cette insuffisance. Au cours des 6 semaines de traitement, leur tour de cheville a présenté une diminution statistiquement significative de 0,7 cm, le score total des symptômes a chuté de 60% et l'intensité des symptômes considérés individuellement a également diminué de manière significative. L'efficacité du gel a été jugée bonne ou moyenne dans plus de 85% des cas. Le médicament a été bien toléré et aucun des événements indésirables rapportés n'avait un lien de causalité avec le médicament à l'essai.

publiée par DIEHM [1], le traitement par EMI constitue une vraie alternative au port du bas de contention.

Divers modèles expérimentaux ont établi que l'escine, l'élément constitutif principal de l'EMI, possède des propriétés anti-œdème et augmente l'étanchéité des veines (effet angioprotecteur). Selon la Monographie E [2], certaines indications permettent de penser que l'EMI réduit l'hyperactivité des enzymes lysosomales observée dans les maladies veineuses chroniques, empêchant ainsi la dégradation du glycocalyx de la paroi capillaire. La perméabilité vasculaire ainsi réduite va freiner le passage de protéines de bas poids moléculaire, d'électrolytes et d'eau dans l'interstice et empêcher la forma-

tion d'un œdème. L'EMI possède en outre des propriétés veinotoniques.

Pour l'EMI administré par voie orale, un effet angioprotecteur, anti-œdème et veinotonique a été démontré dans de nombreux essais en double aveugle, contrôlés par placebo – notamment aussi dans un essai des comprimés filmés Aesculaforce [3].

Afin d'être en mesure de proposer un topique en complément du traitement anti-œdème oral par les comprimés filmés Aesculaforce – qui bénéficient d'une bonne tolérance gastrique – Bioforce a mis au point un nouveau gel contenant un extrait de marron d'Inde (*Aesculus hippocastanum* L.), standardisé à 2% d'escine. Le présent essai avait pour objectif d'éprouver l'efficacité

et la tolérance d'Aesculaforce gel pour les veines.

Protocole expérimental et patients

Cet essai multicentrique non contrôlé a été conduit de juin à octobre 1997 par 8 médecins généralistes du Bade-Württemberg (Allemagne) sous la direction du docteur Thomas Jung (Deggingen) et la surveillance de la Société L.A.B. (Neu-Ulm) afin de garantir la qualité des données selon les directives de la Good Clinical Practice (GCP).

61 femmes et 10 hommes âgés de 20 à 91 ans présentant un œdème provoqué par une IVC ont participé à l'essai. Les patients ont reçu l'instruction d'appliquer le gel matin et soir sur les deux jambes (y compris les chevilles) et l'intérieur des cuisses pendant les 6 semaines de traitement et de se présenter chez leur médecin après 3 semaines (2e visite, examen de contrôle) et après 6 semaines (3e visite, examen final).

Les critères d'exclusion ont été les suivants: ulcère de jambe, phlébite aiguë ou phlébothrombose, lymphœdème, altérations inflammatoires cutanées, status après stripping de varices, port d'une contention élastique, traitement concomitant des jambes par un autre topique, traitement par un phlébotrope moins de 4 semaines avant l'essai, diabète sucré, maladies potentiellement mortelles.

Pour apprécier l'efficacité, le tour de cheville et le score total des symptômes ont été déterminés lors de la 2e et de la 3e visite; lors de la 3e visite, une appréciation de l'efficacité a été donnée par le médecin et le patient. Le tour de cheville a été mesuré à l'aide d'un ruban directement au-dessus de la cheville, avec une précision de 0,1 cm. Pour le calcul du score total des symptômes on a pris en compte l'intensité des symptômes suivants: œdème, jambes lourdes, fatiguées/sensation de tension, jambes douloureuses, sensation de brûlure au niveau des

jambes, démangeaisons et paresthésies, notée au moyen d'une échelle à 6 degrés (absent, léger, modéré, net, fort, extrêmement fort). Le jugement de l'efficacité globale était basé sur une échelle à 4 degrés (bonne, moyenne, faible, inefficace).

Pour l'analyse de l'efficacité, les tours de cheville mesurés lors de la 1re et de la 3e visite et le score total des symptômes ainsi que les scores pour les symptômes considérés individuellement ont été comparés à l'aide du signed rank test de Wilcoxon (niveau de signification = 0,05 pour une interrogation unilatérale, c'est-à-dire division par deux de la valeur de p pour le test bilatéral). D'autre part, les mêmes paramètres ont été comparés pour la 1re et la 2e visite et la 2e et la 3e visite.

L'évaluation de la tolérance de la préparation à l'essai a eu lieu lors de la visite finale à la fois par le médecin et le patient. Par ailleurs, tous les événements indésirables (EI) ont été consignés et le patient a été interrogé sur son acceptation du produit.

Sur les 71 patients traités, 7 n'ont pas terminé l'essai en conformité avec le protocole. Un patient s'est rétracté de manière impromptue, dans un cas le médicament à l'essai a été arrêté à la demande du patient à la suite d'un EI de sévérité modérée. Deux patients ont interrompu l'essai prématurément en raison d'un EI sévère. Deux patients souffrant d'un diabète sucré remplissaient un critère d'exclusion et un patient a été traité pendant plus de 7 semaines.

L'évaluation de la tolérance était basée sur les résultats obtenus en intention de traiter, pour laquelle tous les patients admis dans l'essai ont été pris en compte. L'ensemble du collectif a également été pris en compte pour l'évaluation descriptive de l'efficacité. L'évaluation confirmatoire de l'efficacité, par contre, était basée sur l'évaluation selon protocole, pour laquelle seuls les cas traités dans les conditions prévues par le protocole étaient considérés.

Résultats

Compliance

Avec 99% de compliance (de la 1re à la 2e visite) et 98% de compliance (de la 2e à la 3e visite), la compliance était très bonne. Chez aucun patient elle n'a été insuffisante (<70%).

Efficacité

Les résultats du dépouillement selon protocole n'ont différé que de façon minime de ceux obtenus en intention de traiter. Nous nous limitons donc à la présentation des résultats de l'évaluation selon protocole ayant valeur d'évaluation confirmatoire de l'efficacité.

Le **tour de cheville** a diminué de 0,7 cm au cours des 6 semaines de traitement; cette diminution était significative ($p < 0,001$). La diminution du tour de cheville de la 1re à la 2e visite et de la 2e à la 3e visite était également significative ($p < 0,001$) (fig. 1).

Le **score total des symptômes** a diminué de 60% à l'issue du traitement; cette diminution était elle aussi significative ($p < 0,001$); cette diminution était significative à la fois à l'issue de la première moitié du traitement et à celle de la seconde moitié ($p < 0,001$) (fig. 2).

Les **scores pour les symptômes** considérés individuellement ont chuté significativement au cours de 6 semaines de traitement. L'intensité des symptômes suivants: œdème, jambes lourdes et fatiguées/sensation de tension et jambes douloureuses a passé de modérée ou marquée à légère. Les symptômes sensation de brûlure, démangeaisons et paresthésies, étaient d'intensité légère ou absents dès le début du traitement (tab. 1).

Patients et médecins ont porté un jugement pratiquement identique sur l'**efficacité globale** du médicament à l'essai. Ils ont jugé Aesculaforce gel pour les veines efficace dans 97% et 98% des cas et de bonne efficacité ou d'efficacité moyenne dans plus de 85% des cas (fig. 3).

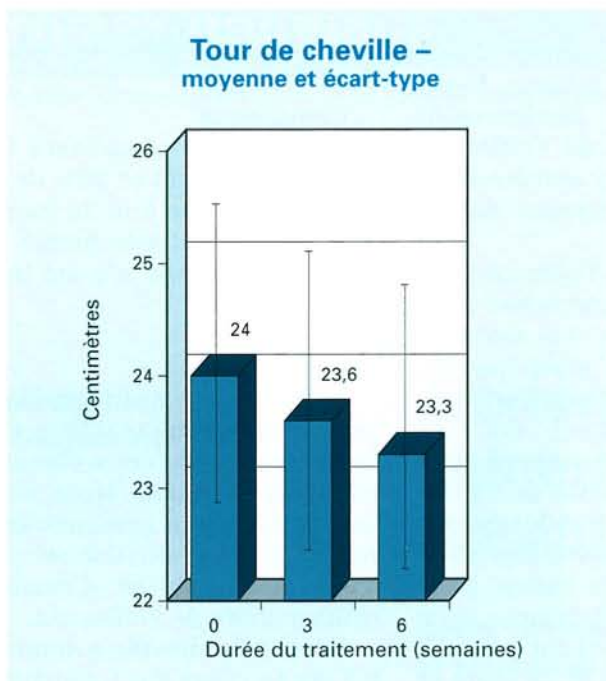


Fig. 1: Essai clinique d'Aesculaforce gel pour les veines chez des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (n = 64): évolution du tour de cheville moyen en cours de traitement.

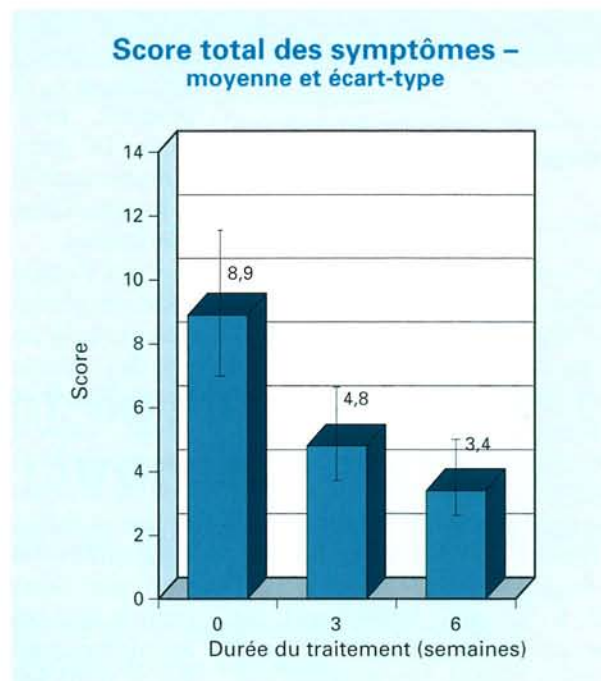


Fig. 2: Essai clinique d'Aesculaforce gel pour les veines chez des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (n = 64): évolution du score total moyen des symptômes au cours du traitement.

Symptômes	Score (moyenne +/- écart-type)			Signed rank test de Wilcoxon (valeurs de p)		
	Visite 1	Visite 2	Visite 3	Visite 1 / Visite 3	Visite 1 / Visite 2	Visite 2 / Visite 3
Œdème	2,0 ± 0,9	1,3 ± 0,9	1,0 ± 0,8	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Jambes lourdes, fatiguées / sensation de tension	2,5 ± 1,0	1,4 ± 0,9	1,0 ± 0,8	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Jambes douloureuses	2,2 ± 1,2	1,2 ± 1,1	0,8 ± 0,8	p < 0,001	p < 0,001	p < 0,001
Sensation de brûlure au niveau des jambes	1,0 ± 1,3	0,5 ± 0,8	0,3 ± 0,5	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,0015
Démangeaisons	0,7 ± 1,2	0,2 ± 0,5	0,2 ± 0,5	p < 0,001	p < 0,001	p = 0,271
Paresthésies	0,5 ± 1,1	0,3 ± 0,7	0,2 ± 0,5	p = 0,0015	p = 0,015	p = 0,055

Tab. 1: Essai clinique d'Aesculaforce gel pour les veines chez des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (n = 64): scores des symptômes (moyennes ± écart-type) et valeurs de p du signed rank test de Wilcoxon.

Tolérance

La tolérance du gel pour les veines a été jugée bonne par 97% des médecins et 92% des patients (fig. 4). Pour 2 patients, les données relatives à la tolérance manquaient. 75% des patients réutiliseraient le gel en cas de besoin.

13 patients (18%) ont signalé un

total de 18 EI (tab. 2). Ces EI concernaient majoritairement l'ensemble du corps, le système nerveux, le psychisme, l'appareil gastro-intestinal et la peau; aucun des EI cutanés ne s'est manifesté au site d'application du médicament à l'essai. Il s'agissait d'un eczéma au bras, d'une réaction al-

lergique du cuir chevelu et de démangeaisons et de formation de papules au niveau du cou.

Dans tous les cas, les médecins ont considéré le lien de causalité avec le médicament à l'essai douteux ou invraisemblable. Ils ont estimé que dans la grande majorité des cas, il n'y avait en fait aucun

Efficacité selon le jugement du médecin et du patient

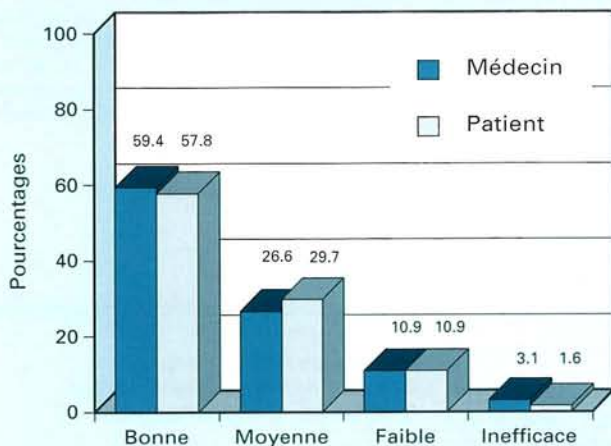


Fig. 3: Essai clinique d'Aesculaforce gel pour les veines chez des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (n = 64): efficacité thérapeutique selon le jugement du médecin et du patient.

Tolérance selon le jugement du médecin et du patient

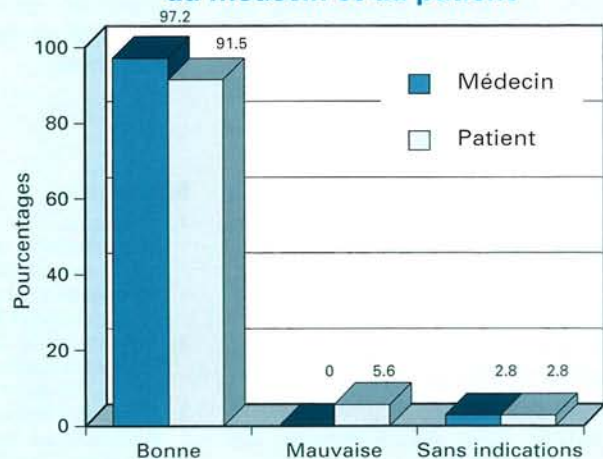


Fig. 4: Essai clinique d'Aesculaforce gel pour les veines chez des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (n = 71): tolérance selon le jugement du médecin et du patient.

lien avec l'emploi du gel pour les veines.

Les EI étaient majoritairement légers ou modérés. Mais trois EI graves se sont produits: un patient souffrant d'acouphènes a dû être perfusé, un patient a été hospitalisé pour une attaque ischémique transitoire lors d'une crise hypertensive et un patient atteint d'une coronaropathie a fait un arrêt cardiaque soudain. Les médecins ont insisté sur le fait qu'il n'existait pas

de lien de causalité entre ces événements et le médicament à l'essai.

Discussion et conclusions

Les résultats du présent essai démontrent la bonne tolérance d'Aesculaforce gel pour les veines. Le tour de cheville a diminué de 0,7 cm au cours de 6 semaines de traitement ce qui non seulement

est un résultat statistiquement significatif mais aussi un résultat de portée clinique. L'intensité des symptômes a diminué de 60% et les médecins tout comme les patients ont dans leur grande majorité jugé l'efficacité du gel bonne ou moyenne.

Une comparaison avec les résultats suivants de 4 études montre que les résultats obtenus ne peuvent pas être considérés comme un effet placebo et que le gel est équivalent à un traitement oral par un EMI ou par un agent anti-œdème courant; dans un essai des comprimés filmés Aesculaforce, le tour de cheville a diminué de 0,5 cm alors qu'il est resté inchangé sous placebo [3]. Dans deux autres essais contrôlés par placebo, un traitement oral par un EMI a déterminé une diminution du tour de cheville de 0,7 cm en comparaison d'une diminution de 0,3 cm ou d'une augmentation de 0,1 cm sous placebo [4, 5]. Un traitement de 4 semaines par un EMI a entraîné une diminution du tour de cheville de 0,4 cm, comme pour un anti-œdème courant [6].

Aesculaforce gel pour les veines a été très bien toléré. Tout lien de causalité entre l'application du

Système	Lien de causalité et degré de sévérité			Total
	douteux léger	ou invraisemblable modéré	sévère	
Corps entier	1	2		3
Système nerveux	2		1	3
Psychisme	1	2		3
Tractus gastro-intestinal	1	2		3
Peau	3			3
Cœur / circulation			2	2
Squelette / muscles	1			1
	9	6	3	18

Tab. 2: Essai clinique d'Aesculaforce gel pour les veines chez des patients souffrant d'insuffisance veineuse chronique (n = 71): événements indésirables - systèmes concernés, lien de causalité et degré de sévérité

médicament à l'essai et les EI a été exclus, ou jugé invraisemblable ou douteux. De plus, aucun des EI touchant la peau ne s'est produit au site d'application du gel. On peut donc pratiquement exclure les effets indésirables.

Ces résultats permettent d'affirmer qu'Aesculaforce gel pour les veines est bien toléré, bien accepté et qu'il détermine une diminution de portée clinique des problèmes causés par l'IVC.

Par conséquent, bien accepté et dépourvu de risques, Aesculaforce gel pour les veines constitue une alternative aux phlébotropes de synthèse et aux bas de contention. Comme l'ont démontré deux essais cliniques de préparations à base d'escine, l'association d'un traitement oral et d'un traitement topique est susceptible d'apporter des résultats encore meilleurs que ceux obtenus par le traitement topique à lui seul [7, 8]. Pour le trai-

tement des IVC d'intensité légère à moyenne, nous conseillons donc d'associer Aesculaforce gel pour les veines et Aesculaforce comprimés filmés.

Bibliographie

1. Diehm, C.: Comparison of leg compression stocking and oral horse-chestnut seed extract therapy in patients with chronic venous insufficiency. *The Lancet* 347: 292-294 (1996).
2. Monographie E: Hippocastani semen (Roskastaniensamen). *Bundesanzeiger* Nr. 71, 15. April (1994).
3. Shah, D., Bommer, S., Degenring, F.H.: Aesculaforce bei chronisch venöser Insuffizienz. Placebokontrollierte Doppelblind-Studie zum Nachweis der Wirksamkeit und Verträglichkeit eines Phytotherapeutikums. *Schweiz. Zschr. GanzheitsMedizin* 9 (2): 86-91 (1997).
4. Pilz, E.: Ödeme bei Venenerkrankungen. *Medwelt* 41: 1143-1144 (1990).
5. Rudofsky et al.: Ödemprotektive Wirkung und klinische Wirksamkeit von Roskastaniensamenextrakt im Doppelblindversuch. *Phlebol. u. Proktol.* 15: 47-54 (1986).

6. Erdlen, F.: Klinische Wirksamkeit von Venostasin retard im Doppelblindversuch. *Medwelt* 40: 994-996 (1989).
7. Cacciatori, E.: La terapia venotropa nel trattamento «integrato» del flebopatico. *Minerva Cardioang.* 25: 499-508 (1977).
8. Desogus, A.I. und D'Alia, G.: La terapia venotropa: risultati di una sperimentazione clinica. *Cl. Terap.* 118: 339-342 (1986).

Adresse des auteurs:

Susanna Geissbühler, biologiste diplômée
Département médical
Dr Friedrich H. Degenring
Directeur du Département médical
Bioforce AG, CH-9325 Roggwil

* Marque

au Canada: Venaforce Gel
au Belgique: A.Vogels Gel Aesculaforce