



## Originalien • Articles originaux

D. Shah  
Silvia Bommer  
F. H. Degenring

# Aesculaforce dans l'insuffisance veineuse chronique

**Etude à double insu contrôlée par placebo  
pour la démonstration de l'efficacité et de la tolérance  
d'un médicament de phytothérapie**

La prévalence des insuffisances de la circulation veineuse est forte parmi la population adulte de tous les pays développés. Par suite d'une insuffisance valvulaire, généralement d'origine inflammatoire, ou d'une occlusion veineuse on observe souvent, dans cette maladie, une stase du sang veineux. L'infiltration accrue de liquide et d'électrolytes ainsi que de protéines de bas poids moléculaire dans l'interstice tissulaire qui l'accompagne détermine la formation d'un œdème au niveau du mollet ou de la cheville, constituant le stade I de l'insuffisance veineuse chronique (IVC) selon la classification de Widmer.

A côté du contrôle du poids et du port d'une contention veineuse, l'extrait de graines du marronnier d'Inde (ESMI) est utilisé depuis longtemps dans le traitement de l'insuffisance veineuse. Son efficacité repose sur une diminution de la perméabilité de la paroi veineuse. Sur le plan clinique, son mode d'action est objectivé par la diminution ou l'élimination de l'œdème du mollet et de la cheville. Subjectivement, on note l'amélioration ou la disparition des symptômes typiques: lourdeur, sensation de ten-

Les comprimés pour les veines Aesculaforce faisant l'objet de la présente étude contiennent de l'extrait sec de graines fraîches de marronnier d'Inde (ESMI) normalisé à 20 mg d'aescine et standardisé au moyen de charges annuelles mixtes et par l'origine du végétal. Les préparations à base d'ESMI freinent l'activité accrue des enzymes lysosomales et donc la dégradation des mucopolysaccharides (glycocalyx) de la paroi capillaire observées dans l'insuffisance veineuse chronique (IVC). Elles renforcent la résistance et le tonus capillaires ainsi que l'étanchéité membranaire. Dans une étude multicentrique à double insu contrôlée par placebo, 30 patients présentant une IVC aux stades I et II selon Widmer ont été traités pendant 6 semaines, après répartition aléatoire, soit par 3 × 2 comprimés par jour de préparation à l'essai, soit par des comprimés placebo d'apparence et de goût identiques. En ce qui concerne la très bonne tolérance – sans doute aussi en raison du film enrobant les comprimés – il n'y a pas eu de différence par rapport au placebo, alors que pour l'efficacité, une différence significative en faveur de la préparation à l'essai a été dégagée pour l'évolution de la réduction de l'œdème de cheville et du temps de remplissage veineux. Pour ce qui est de la diminution des symptômes de la maladie, toutefois, seule une légère différence, statistiquement non significative, a été notée en faveur de la préparation à l'essai, car l'effet initial de la prise en charge médicale sous placebo, en particulier chez les patients présentant un stade I de Widmer, s'est maintenu jusqu'à la conclusion du traitement également dans d'autres études thérapeutiques, lesquelles toutefois étaient de moitié moins longues.

sion, douleurs et brûlures ou prurit et paresthésie des jambes.

On n'a pas étudié jusqu'ici dans quelle mesure les préparations à base d'ESMI étaient capables d'atténuer voire d'éliminer les altérations cutanées – hyperpigmentation, eczéma et/ou indurations – venant s'ajouter au tableau au stade II de l'IVC; seul le traitement à long

terme d'un collectif important permettrait de vérifier cette éventualité consécutive au succès thérapeutique obtenu sur l'œdème. Le stade III de Widmer n'est pas une indication à un traitement primaire oral par une préparation à base d'ESMI tant que subsiste un ulcère de jambe. Comme, par ailleurs, il n'a pas paru éthique de traiter ce

tableau clinique par un placebo, la présente étude contrôlée s'est limitée aux stades I et II de l'IVC de Widmer.

En tant que paramètres-clés on a choisi d'une part le périmètre de la cheville et d'autre part la somme des scores totalisés pour les symptômes spécifiques. En tant que paramètre complémentaire de l'efficacité, on a pris en compte le temps de remplissage veineux après un changement de la position des jambes: passage de la position couchée à la station debout. L'évaluation de la tolérance s'est faite sur la base de la fréquence des effets secondaires.

## Matériel et Méthodes

L'extrait d'*Aesculus* a été élaboré par extraction à l'alcool à 60% m/m. Les comprimés enrobés d'un film gastro-résistant afin de protéger les muqueuses gastriques contenaient 63–90 mg d'extrait natif correspondant à 20,0 mg de glucosides triterpéniques calculés en aescine sèche. La posologie a été de 3 × 2 comprimés par jour contenant 120 mg d'aescine, ce qui correspond en gros à la dose de 100 mg d'aescine retard en deux prises quotidiennes recommandée dans la monographie de la Commission E en Allemagne (BAnz No. 71. 18.4.1994).

Dans un premier temps, un médecin généraliste et un angiologue ont accepté de participer à l'étude à double insu contrôlée par placebo conduite de fin mars 1995 à début septembre 1996. Pour des raisons techniques, ce dernier n'a pas été en mesure de recruter des patients pour l'étude et a été remplacé par deux phlébologues qui ont réussi à fournir les 30 patients initialement prévus pour un centre.

Les critères d'inclusion ont été les suivants: âge à partir de 18 ans et une IVC au stade I ou II de Widmer avec une somme des scores initiale et une somme des scores pour les symptômes d'au moins 6 points. La somme des scores ini-

Paramètres	Scores applicables
Jambes lourdes, fatiguées/ sensation de tension dans les jambes	0 = absent
Douleurs dans les jambes	1 = léger
Prurit	2 = modéré
Paresthésie	3 = marqué
	4 = fortement marqué
	5 = très fortement marqué

Tab. 1: Etude à double insu, contrôlée par placebo, réalisée sur des patients souffrant d'une IVC: traitement de 6 semaines par Aesculaforce, comprimés pour les veines – Critères d'évaluation des symptômes en début d'étude.

Traitement	Age [années]	Taille [cm]	Poids [kg]	n
Placebo	56 ± 11	166 ± 7	75 ± 15	30
Test	54 ± 12	166 ± 6	75 ± 10	30

Tab. 2: Etude à double insu, contrôlée par placebo, réalisée sur des patients souffrant d'une IVC: traitement de 6 semaines par Aesculaforce, comprimés pour les veines – Données démographiques.

tiale a été obtenue à partir d'un barème à 6 degrés, de l'évaluation par un médecin des trois critères suivants: œdème, pigmentation cutanée et eczéma. La somme des scores pour les symptômes a également été calculée à partir d'un barème à 6 degrés prenant en compte les symptômes suivants: sensation de lourdeur ou de tension, douleurs, sensation de brûlure, prurit et paresthésie au niveau des jambes (tab. 1).

Parmi les 60 patients ainsi choisis, et qui ont donné leur accord écrit de participer à l'étude, on comptait 56 femmes et 4 hommes (tab. 2). Après la visite initiale, une première visite de contrôle a eu lieu après 2 semaines et une dernière visite après 6 semaines, à la fin de l'étude.

Le périmètre de la jambe la plus touchée, mesuré juste au-dessus de la cheville, a été choisi comme paramètre-clé principal. La somme des scores des symptômes subjectifs pour les jambes a constitué le second paramètre-clé. L'hypothèse

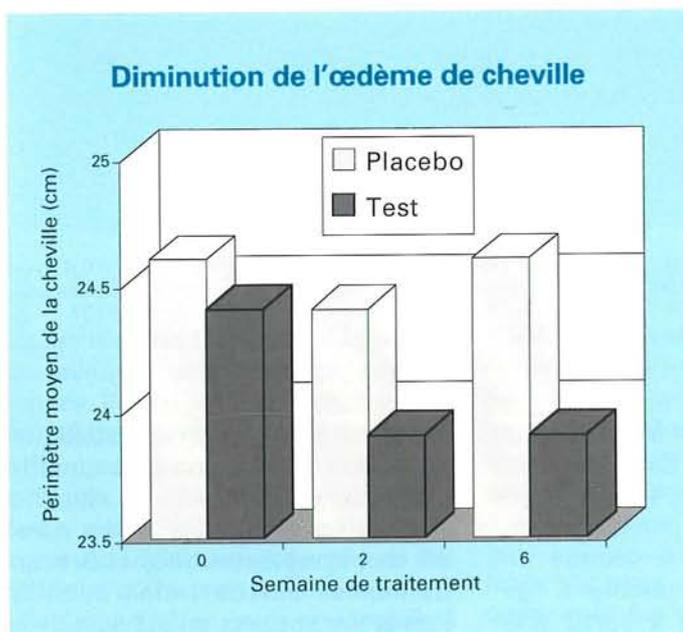
de travail pour l'analyse statistique posait une diminution plus significative du périmètre de la cheville et/ou de la somme des scores relatifs aux symptômes subjectifs sous traitement par la préparation à l'essai par rapport au placebo.

Le temps de remplissage veineux, reflet de la capacité veineuse en fonction de la position, inclus à titre de paramètre complémentaire à caractère uniquement descriptif, a été déterminé par pléthysmographie. On a donc mesuré le temps nécessaire pour atteindre l'augmentation maximale du volume sanguin chez un sujet ayant les jambes ballantes après être resté allongé pendant un quart d'heure, les jambes surélevées à un angle de 45 degrés pour qu'elles se vident.

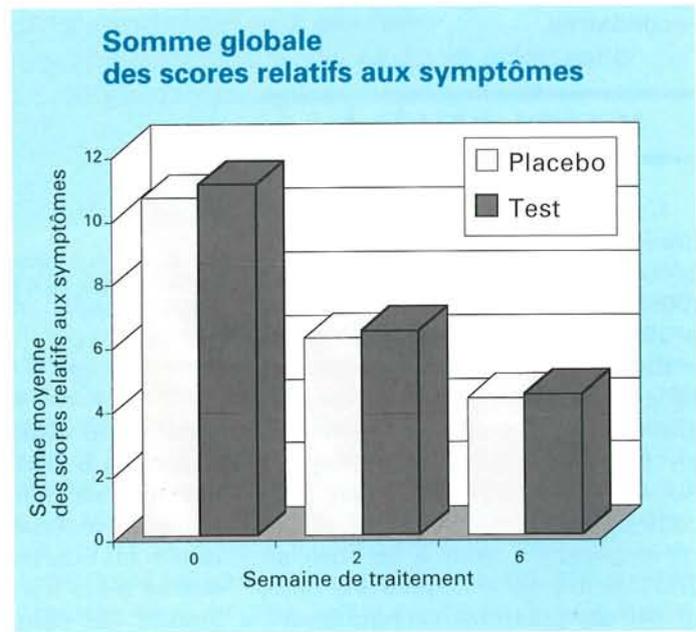
Pour évaluer la sécurité du médicament, les effets indésirables observés au cours de l'étude et rapportés par les patients ont été relevés. Avec l'accord de la Commission d'éthique, aucun examen biochimique n'a été effectué, car le

Traitement	Jour de l'arrêt	Effet indésirable	Relation causale
Placebo	apr. 7 j.	intolérance gastrique	probable
Placebo	apr. 8 j.	problèmes gastr. aigus	probable
Placebo	apr. 21 j.	thrombophlébite	discutable ou douteuse
Test	apr. 2 j.	points au cœur	discutable ou douteuse
Test	apr. 7 j.	douleurs gastr. avec crampes d'estomac	possible
Test	apr. 28 j.	infection urinaire intercurrente	douteuse

**Tab. 3:** Etude à double insu, contrôlée par placebo, réalisée sur des patients souffrant d'une IVC: traitement de 6 semaines par Aesculaforce, comprimés pour les veines – Effets secondaires indésirables survenus au cours de l'étude.



**Fig. 1:** Etude à double insu, contrôlée par placebo, réalisée sur des patients souffrant d'une IVC: traitement de 6 semaines par Aesculaforce, comprimés pour les veines – Evolution de la diminution de l'œdème de cheville.



**Fig. 2:** Etude à double insu, contrôlée par placebo, réalisée sur des patients souffrant d'une IVC: traitement de 6 semaines par Aesculaforce, comprimés pour les veines – Evolution de la somme globale des scores relatifs aux symptômes.

traitement par ESMI ne présente de risque pour la fonction d'aucun organe.

L'analyse statistique a été réalisée au moyen d'une analyse de variance bifactorielle (test de Friedman) et le niveau de signification a été fixé à 0,05. Ces analyses, toutefois, ont nécessité la transformation des données relatives au temps de remplissage veineux afin de satisfaire aux conditions d'une distribution normale et à l'homogénéité des variances.

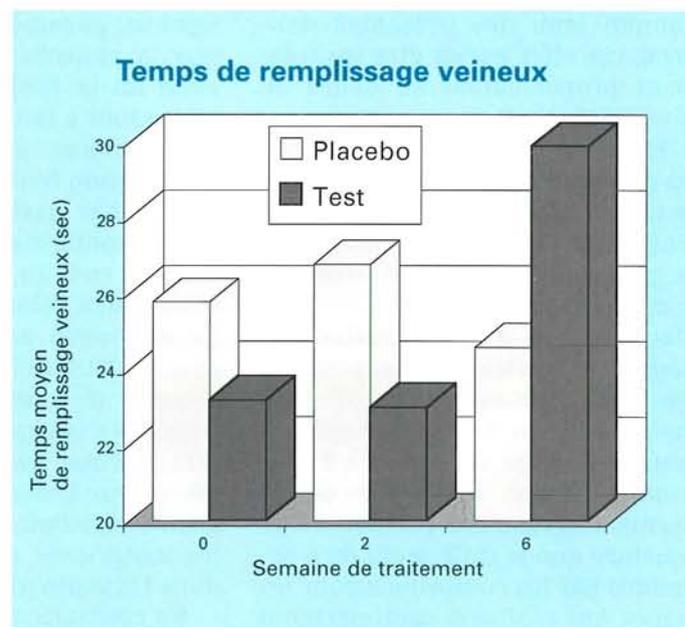
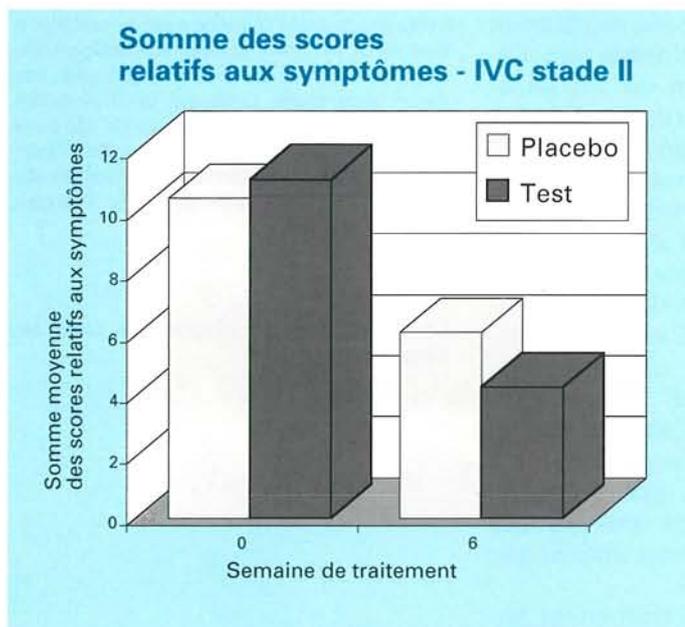
## Résultats

Les résultats de 52 patients ont pu être pris en compte pour l'analyse finale. Neuf patients ont arrêté le traitement (1 patient a été remplacé car il a abandonné après quelques jours seulement par manque de motivation). Deux autres patients ont été exclus à la première visite de contrôle pour non-compliance et n'ont pas été remplacés. En ce qui concerne les 6 cas restants, 3 patients ont inter-

rompu le traitement en raison d'effets secondaires à la fois dans le groupe test et le groupe placebo (tab. 3).

La compliance a été vérifiée à l'issue des 6 semaines de traitement par comptage des comprimés qui restaient à chaque patient, et n'a jamais été jugée négative.

En ce qui concerne le périmètre de la jambe à la hauteur de la cheville, premier paramètre-clé objectif, une différence statistiquement significative a été constatée pour l'évolution de la réduction de



**Fig. 3:** Etude à double insu, contrôlée par placebo, réalisée sur des patients souffrant d'une IVC: traitement de 6 semaines par Aesculaforce, comprimés pour les veines – Evolution de la somme des scores relatifs aux symptômes chez les patients présentant une IVC au stade II.

**Fig. 4:** Etude à double insu, contrôlée par placebo, réalisée sur des patients souffrant d'une IVC: traitement de 6 semaines par Aesculaforce, comprimés pour les veines – Temps de remplissage veineux.

l'œdème au fil des semaines ( $F_{\text{groupe} \times \text{temps}} = 3,144; p < 0,05$ ) (fig. 1); en effet, dans le groupe placebo il est resté inchangé au bout de 6 semaines de traitement alors que dans le groupe test il a diminué de 0,5 cm.

La somme des scores relatifs aux symptômes subjectifs, second paramètre-clé, a diminué de manière hautement significative aussi bien dans le groupe test que dans le groupe placebo ( $F_{\text{temps}} = 142,12; p < 0,001$ ) (fig. 2). Toutefois, l'amélioration des symptômes au fil des semaines n'a pas différé de façon significative entre les deux groupes ( $F_{\text{groupe} \times \text{temps}} = 0,115; p = 0,89$ ). Une analyse réalisée après coup, tenant compte des deux degrés de sévérité de l'IVC selon Widmer a cependant révélé que la signification statistique en faveur de la préparation à l'essai a été frôlée chez les patients atteints plus sévèrement (stade II) ( $F_{\text{groupe} \times \text{temps}} = 3,091; p_1 = 0,051$ ) (fig. 3).

La mesure du temps de remplissage veineux par pléthysmographie digitale ou photo-pléthysmographie au niveau du mollet, paramètre secondaire, s'est avérée très infor-

mative elle aussi et en faveur de la préparation à l'essai ( $F_{\text{groupe} \times \text{temps}} = 3,661; p = 0,0308$ ): allongement de 28 à 30 s sous la préparation à l'essai, sans changement sous placebo (fig. 4). En fin de traitement, les patients ont été priés de porter, séparément, un jugement global au moyen d'un score. Il n'a fait apparaître aucune différence statistiquement significative. Les valeurs moyennes des médecins et des patients étaient identiques: 1,32 pour le groupe placebo et 1,38 pour le groupe test.

### Evaluation clinique et discussion

Pour objectiver le succès thérapeutique, l'œdème de cheville, présent à tous les stades, a été choisi comme paramètre-clé. En dépit des mesures relativement imprécises obtenues avec le ruban en comparaison de la pléthysmographie à sonde mercurielle, qui n'était pas disponible dans les centres participant à l'essai, ce procédé a été accepté parce qu'il y était pratiqué

couramment de longue date.

Dès après 2 semaines de traitement par les comprimés Aesculaforce, une diminution cliniquement significative du périmètre de cheville a été notée dans le groupe test. Il n'y a pas eu de diminution supplémentaire jusqu'à la fin de l'étude, sans doute parce que l'œdème a été pratiquement éliminé après 2 semaines. Dans ces conditions, l'activité antiœdémateuse des comprimés gastroprotecteurs Aesculaforce peut être considérée comme équivalente à celle des comprimés non gastro-résistants à base d'aesculine ou de ESMI rapportée dans la littérature.

Dans la plupart des études publiées sur le traitement de l'IVC par ESMI une amélioration des symptômes associés à cette affection a également été obtenue avec un placebo. Ce résultat doit être attribué à l'effet psychologique extraordinairement fort de la prise en charge médicale. Dans l'étude présente, l'«effet initial» a persisté jusqu'à la fin de l'étude et s'est intensifié dans le groupe placebo dans les mêmes proportions que dans le groupe test après 42 jours.

---

Compte tenu des présentes données, cet effet paraît être inversement proportionnel au degré de sévérité de l'affection veineuse.

Enfin, en dehors de la réduction ou de l'élimination de l'œdème de la cheville, l'efficacité du médicament s'est également vérifiée dans le groupe test en ce qui concerne l'augmentation significative sur le plan clinique de la capacité veineuse en fonction de la position; elle s'est traduite par un allongement du temps de remplissage veineux nettement supérieur à 25 secondes, limite inférieure de la norme. Ces résultats permettent de conclure que le traitement de 6 semaines par les comprimés pour les veines Aesculaforce, contrairement au placebo, a permis de rétablir une capacité fonctionnelle pratiquement intégrale de la paroi veineuse et la mesure pléthysmographique du temps de remplissage

veineux, paramètre-clé confirmant que la capacité veineuse qui dépend de la position est un paramètre tout à fait pertinent dans les études thérapeutiques sur l'IVC.

La bonne tolérance des comprimés filmés gastro-résistants s'est avérée conforme à l'attente et ne le cède en rien au placebo. La possibilité d'une relation de cause à effet envisagée par l'un des médecins traitants chez un patient du groupe test ayant signalé des troubles gastriques ne peut en fait être retenue, car les principes actifs d'Aesculaforce, grâce au film gastro-résistant dont sont enrobés les comprimés, ne sont libérés que dans l'intestin grêle.

En conclusion, le traitement anti-œdémateux de l'IVC par les comprimés pour les veines Aesculaforce s'est avéré efficace et a été très bien toléré.

Cette étude a été réalisée avec la collaboration du Dr M. Dorn, conseil scientifique, Elz, dans les cabinets du Dr B. Wiedenhues, médecin généraliste, Limburg, Dr D. Kubelka, phlébologue, Coblenz, et du Dr U. Kamphausen, chirurgien-phlébologue, Mönchengladbach. La conception et l'évaluation statistiques ont été confiées au Dr Franzen, Wissoft, Marburg.

La littérature est disponible chez les auteurs.

**Adresse des auteurs:**

Deryk Shah  
Silvia Bommer  
Dr F. H. Degenring, Directeur médical  
Bioforce AG  
CH-9325 Roggwil