Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Phlébologie 2009, 62, 3. p. 77-81

Evaluation et comparaison de l'effet du Ruscus aculeatus sur les signes fonctionnels et les paramètres pléthysmographiques de l'insuffisance veineuse

Effect and comparison of Ruscus aculeatus effect on functional signs and on plethysmographic parameters of venous insufficiency

Allaert F.A.[1], Clavel[2] T., Hugue C.[3], Renaudin JM.[3], Cazaubon M.[4], Escourrou P.[5]

Résumé

Objectifs : Evaluer l'évolution des signes fonctionnels de l'insuffisance veineuse et du temps de remplissage veineux mesuré par pléthysmographie à jauge de mercure sous l'effet d'un extrait sec de Ruscus aculeatus associé à de l'Hespéridine méthylchalcone et de l'acide ascorbique.
Méthodes : Etude clinique conduite en ouvert chez des femmes actives âgées de 18 à 50 ans présentant une insuffisance veineuse de classe CEAP C2s à C3s.
Critère d'évaluation : Signes fonctionnels et retentissement professionnel évalués sur des échelles visuelles analogiques et temps de retour veineux mesuré par pléthysmographie à jauge de mercure.
Résultats : 62 patientes âgées de 38 ± 7 ans ont été incluses dans l'étude. Entre l'inclusion et le 28ème jour de traitement, l'intensité moyenne des douleurs de jambes diminuait de 46 % (p<0,0001), des lourdeurs de jambe de 57 % (p<0,0001), des paresthésies de 60 % (p<0,0001), des prurits de 52 % (p<0,0001) et des crampes de 64 % (p<0,0001). L'impact sur la vie professionnelle diminuait de 49 % (p<0,0001) et le score de sévérité de 33 % (p<0,0001). Le temps de remplissage veineux objectivé en pléthysmographie à jauge de mercure augmentait en parallèle de 12 ± 4,0 à 14 ± 4,4 soit une amélioration de 26 % (p<0,0001) corrélée avec l'évolution de la symptomatologie fonctionnelle.
Conclusion : Cette étude montre que le traitement améliore significativement la symptomatologie fonctionnelle subjective, son retentissement dans la vie des femmes et les paramètres pléthysmographiques avec lesquels les améliorations cliniques sont corrélées.
Mots clés : *maladie veineuse, Ruscus aculeatus, pléthysmographie.*

Summary

Objectives: *To describe the evolution of venous disease functional signs and plethysmographic measures of the refilling time in patients treated with a dry extract of Ruscus aculeatus associated with Hesperidine methylchalcone and ascorbic acid.*

Methods: *Opened clinical study conducted in active women, 18 to 50 years old and presenting a CEAP C2s to C3s venous disease.*

Evaluation criteria: *Functional symptoms and professional impact evaluated on visual analogic scales and plethysmographic measures of the venous refilling time.*

Results: *62 patients, 38 ± 7 years old, were included in the study. Between inclusion and the 28th day of treatment, leg pain average intensity decreased by 46% (p<0.0001), leg heaviness by 57% (p<0.0001), paresthesia by 60% (p<0.0001), pruritus by 52% (p<0.0001), and cramps by 64% (p<0.0001). The impact on their professional life was reduced by 49% (p<0.0001) and the severity score by 33% (p<0.0001). In parallel the venous refilling time measured with plethysmography increased by 26% (p<0.0001) and this increase is correlated with the decrease of functional symptoms.*
Conclusion: *This study shows that the treatment significantly improves the functional symptoms of the venous disease, its professional impact and the plethysmographic parameters with whom the clinical improvement are correlated.*

Key words: *Venous disease, Ruscus aculeatus, plethysmography.*

1) Chaire d' Evaluation Médicale, Ceren ESC & Cenbiotech /DIM, CHU Dijon -2) Laboratoires Pierre Fabre, Castres - 3) Angiologues. Sceaux. 4) Service d' Angiologie Hôpital Américain. Neuilly - 5) Service d' explorations fonctionnelles, Hôpital Béclère Clamart.
Accepté le 8 juin 2009

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

Introduction

● En France, 7 à 10 millions de personnes souffrent d'insuffisance veineuse des membres inférieurs, ce qui constitue un véritable problème de santé publique dont les conséquences médico-économiques sont importantes, notamment au regard des coûts directs induits (consultation médicale, explorations fonctionnelles, traitements) mais aussi des coûts indirects au premier plan desquels les arrêts de travail (1,2,3). Le coût des soins médicaux a été évalué à 2 millions d'Euros et les arrêts de travail à 6,4 millions de jours par an(2).

● La prise en charge de cette maladie par des traitements médicamenteux efficaces s'avère donc un enjeu important tant sur le plan sanitaire qu'économique (4). La démonstration de l'évolution favorable des symptômes de la maladie veineuse sous l'association Ruscus aculeatus, Hespéridine Méthyl Chalcone et acide ascorbique a déjà été réalisée de nombreuses fois et la méta-analyse de Boyle réalisée sur une vingtaine d'études randomisées en double aveugle versus placebo en apportait encore récemment la confirmation (5).

● Par contre, l'identification de modifications vasculaires objectives survenant parallèlement à l'amélioration des symptômes est encore un champ d'investigation qui doit être développé pour contribuer à l'explication des mécanismes d'actions pharmacologiques de cette association thérapeutique. Une étude récemment conduite par Peralta (6) utilisant comme moyen d'investigation la capillaroscopie au microscope a montré l'existence d'une corrélation entre l'amélioration de la symptomatologie veineuse et des modifications objectives des capillaires.

● Notre étude s'inscrit dans cette finalité du renouveau scientifique des veinotoniques en explorant cette fois l'amélioration de la symptomatologie veineuse et sa corrélation avec les paramètres objectifs issus de l'examen *pléthysmographique* et de l'examen écho -doppler des patientes sous l'effet de la prise durant 28 jours de l'association Ruscus aculeatus, Hespéridine Méthyl Chalcone et acide ascorbique.

● L'objectif et enjeu de cette étude étaient ainsi de corroborer au niveau macroscopique les conséquences des modifications vasculaires microscopiques observées par Peralta avec ce même traitement (6).

Matériel et méthodes

Critères de sélection et d'évaluation des patientes

1/ Critères de sélection

● Cet essai clinique a été conduit chez des femmes actives âgées de 18 à 50 ans présentant une insuffisance veineuse de classe CEAP C_2S à C_3S, ayant donné par écrit leur consentement éclairé à leur participation à cette étude.

● Ne pouvaient être incluses dans l'étude, les femmes présentant une thrombose veineuse profonde, un syndrome post-thrombotique, une insuffisance cardiaque ou rénale, une hypertension sévère, sous traitement au moment de l'étude par anti-inflammatoire non stéroïdien, antalgiques, corticoïdes, ergotamine ou dérivé de l'ergotamine, triptans, inhibiteurs calciques et diurétiques, des antécédents de stripping ou de sclérothérapie (hormis varicosités), traitées au moment de l'étude ou dans les 3 mois précédents par veinotonique ou compression élastique, ayant fait une marche rapide et/ou prolongée dans les 2 à 3 heures précédant la consultation, déjà incluses dans un autre essai thérapeutique ou l'ayant été dans les 6 mois précédant celui-ci et les femmes enceintes (un test de grossesse était réalisé préalablement à l'inclusion).

2/ Critères d'évaluation

● *Les critères d' évaluation* à l'inclusion et au 28ème jour de traitement étaient représentés par les signes fonctionnels et le retentissement professionnel et quotidien de la maladie veineuse, le score de sévérité CEAP, le temps de remplissage veineux mesuré par pléthysmographie à jauge de mercure et l'importance du reflux veineux à l'examen écho-doppler.

● *Les signes fonctionnels* correspondaient à la douleur et aux lourdeurs de jambe, aux paresthésies, prurits, impatiences et crampes, dont l'intensité était quantifiée par les patientes sur des échelles visuelles analogiques de 0 à 100. Elles indiquaient sur des échelles similaires le retentissement perçu de leur maladie veineuse sur leur vie professionnelle et les actes de leur vie quotidienne. La sévérité de la maladie veineuse était évaluée sur la base du score de sévérité CEAP (7).

● *La mesure du temps de remplissage veineux par pléthysmographie à jauge de mercure* était réalisée de la manière suivante : la jauge de contrainte était placée au milieu du mollet au niveau des circonférences maximales et l'appareil était étalonné pour donner la ligne de base correspondant au volume du mollet. Il était ensuite demandé à la patiente d'effectuer 10 dorsiflexions du pied afin de provoquer une vidange veineuse ce qui se traduit par une diminution du volume du mollet et un tracé vers le bas de la courbe. On observait le temps de remplissage veineux qui correspond au retour du mollet à son volume initial et se traduit par la remontée du tracé de la courbe à sa valeur initiale (graphique 1).

● *Pour la mesure du reflux veineux à l' écho-doppler*, un brassard pneumatique connecté à un compresseur automatique était placé autour du mollet afin d'exercer une pression standardisée de 100 mmHg.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

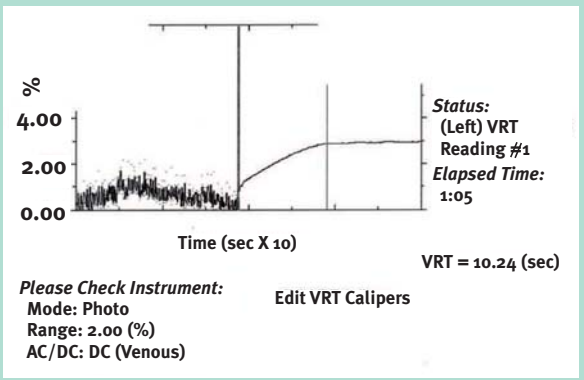


FIGURE 1 : ***Exemple d'enregistrement pléthysmographique du temps de remplissage veineux.***

Cette standardisation des pressions avait pour but d'éviter que les variations du flux et du reflux veineux lors de la manœuvre de compression au cours des visites d'évaluation à Jo et J28 soit essentiellement le reflet des variations de la pression manuelle exercée en pratique quotidienne pour effectuer une vidange veineuse du mollet. La sonde était positionnée à 4 cm de la jonction saphéno-poplitée et l'investigateur enregistrait au cours de cette manœuvre de vidange de mollet standardisé le tracé écho-doppler des flux sanguins et la durée du reflux veineux.

Méthodes statistiques

- Les caractéristiques socio-démographiques des patientes, les caractéristiques cliniques et fonctionnelles de la maladie veineuse, leur sévérité clinique, les mesures des paramètres pléthysmographiques et des résultats issus de l'écho-doppler, ont été décrits par moyenne et écart-type pour les variables quantitatives et par effectifs et fréquence pour les variables qualitatives.
- Les évolutions des différents paramètres entre Jo et J28 ont été comparées par des analyses de variances sur séries répétées pour les variables quantitatives, par des tests du x^2 de Mc Nemar pour les variables qualitatives à deux classes, par le test de rang de Wilcoxon pour les variables qualitatives à plus de deux classes.

Pour les variables quantitatives a été calculée la moyenne des pourcentages d'évolution intra-individuelle désignée sous le terme Δ.

Les études de corrélations entre les évaluations fonctionnelles pléthysmographiques et écho-doppler ont été réalisées par le calcul et le test du coefficient de Pearson. Les données ont été enregistrées et analysées avec le logiciel SAS version 8.2 en partenariat avec le département de biostatistique du CHRU de Dijon.

Bilan de l'étude - Résultats

65 patientes ont été incluses dans l'étude parmi lesquelles 3 sont sorties d'essai pour des raisons personnelles et ne se sont pas représentées à la seconde visite et 5 présentaient des déviations au protocole : 3 à type de port antérieur ou concomitant de bas de compression élastique, 2 à type d'interruption précoce du traitement mais qui se sont présentées à la visite de suivi à J28.

Les 62 femmes incluses dans l'analyse de l'étude en intention de traiter étaient âgées en moyenne de 38 ± 7 ans et souffraient d'insuffisance veineuse depuis 10 ± 6 ans en moyenne.

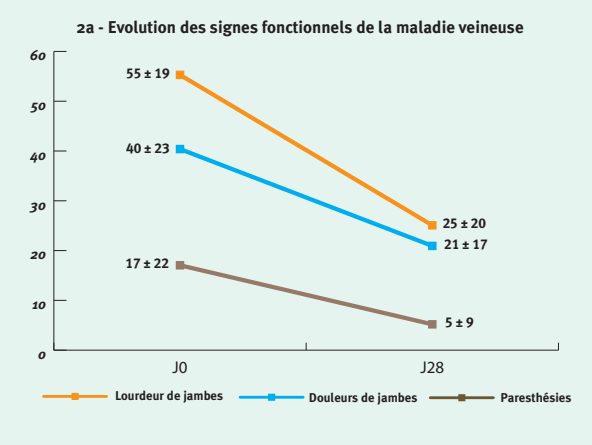
Les facteurs de risque veineux présentés par les patientes étaient dominés par les antécédents de grossesses (85 %) et les antécédents familiaux (76 %), suivis du travail en orthostatisme (>6h par jour) (47 %), du travail en position assise (>6h par jour) (37 %), du chauffage au sol (31 %), de l'obésité (21 %) et de la sédentarité (15 %).

Evolution de la symptomatologie fonctionnelle et physique

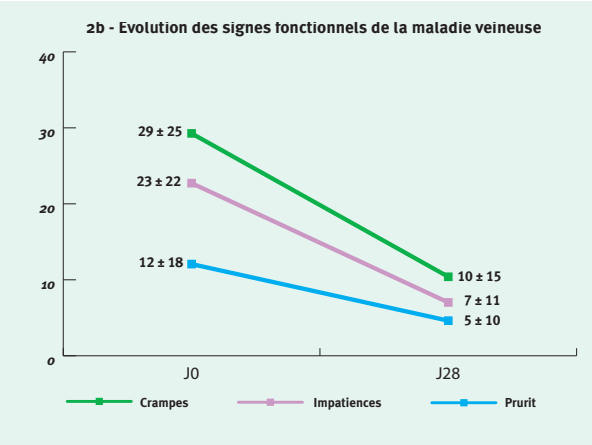
Entre l'inclusion et la visite de suivi au terme de 28 jours de traitement, l'intensité moyenne des différents signes fonctionnels diminuait de manière significative : **(Graphiques 2a et 2b)**.

- *les douleurs de jambes diminuaient de 40 ± 23 mm à 21 ± 17 mm, avec un pourcentage d' amélioration intra-individuelle moyen Δ de –46 % (p<0,0001),*
- *la sensation de lourdeur de 55 ± 19 mm à 25 ±20 mm avec un Δ de –57 % (p<0,0001),*
- *les paresthésies de 17 ± 22 mm à 5 ± 9 mm avec un Δ de - 60 % (p<0,0001),*
- *les prurits de 12 ± 18mm à 5 ± 10 mm avec un Δ de 52% (p<0,0001),*
- *les impatiences de 23 ± 22 mm à 7 ± 11 mm avec un Δ de - 58 % (p<0,0001),*
- *les crampes de 29 ± 25 mm à 10 ± 15 mm avec un Δ de 64 % (p<0,0001).*
- *Le pourcentage des patientes éprouvant des œdèmes a diminué de 88,7 % à 60 % (p<0,001) avec en particulier une réduction non seulement des œdèmes survenant en fin de journée de 72 % à 52 % mais également de ceux présents dès le matin 17 % à 8 % ce qui reflète une évolution sensible de la maladie veineuse* **(Graphique 3)**.

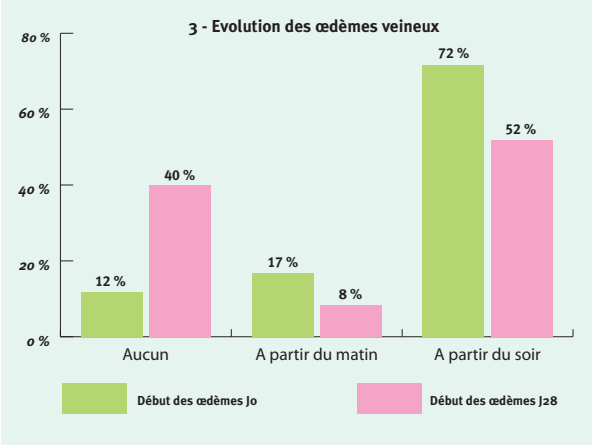
Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



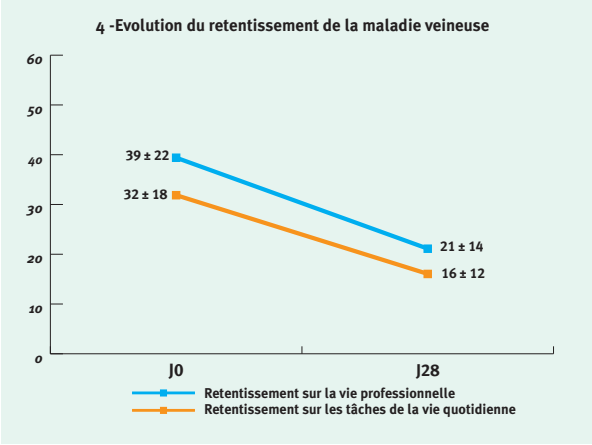
Mesurée sur des EVA



Mesurée sur des EVA



Mesurée sur des EVA



Mesurée sur des EVA

Evolution du retentissement sur la vie professionnelle et la vie quotidienne

L'impact sur la vie professionnelle diminuait de 39 ± 22 mm à 21 ± 14 mm avec un Δ de - 49% (p<0,0001) et le retentissement sur la réalisation des tâches quotidiennes de 32 ± 18 mm à 16 ± 12 mm avec un Δ de - 49 % (p<0,0001) **(Graphique 4).**

Evolution de la sévérité clinique

Le score de sévérité clinique passait de 5 ± 2 pt s à 3 ± 2 pts avec un Δ de - 33 % (p<0,0001) essentiellement attribuable à la diminution de la fréquence des douleurs quotidiennes qui passe de 58 % à 18 % (p<0,0001).

Evolution des paramètres pléthysmographiques

Le temps de remplissage veineux objectivé par pléthysmographie à jauge de mercure augmentait en parallèle de 12 ± 4,0s à 14 ± 4s avec un Δ de 26 % (p<0,0001).

Etude des corrélations pléthysmographiques et cliniques

La réduction de l'intensité globale des signes fonctionnels (moyenne arithmétique de l'intensité de chaque signe) apparaît corrélée significativement avec l'augmentation du temps de remplissage veineux mesuré par pléthysmographie.

Le test de Kappa montre une corrélation significative (p = 0,04) entre par pourcentage de patientes ayant une amélioration ≥ 30 % de leur symptomatologie fonctionnelle et une augmentation ≥ 10 % de leur temps de remplissage veineux ainsi qu'une concordance de ces deux paramètres chez 68 % des patientes **(Graphique 5).**

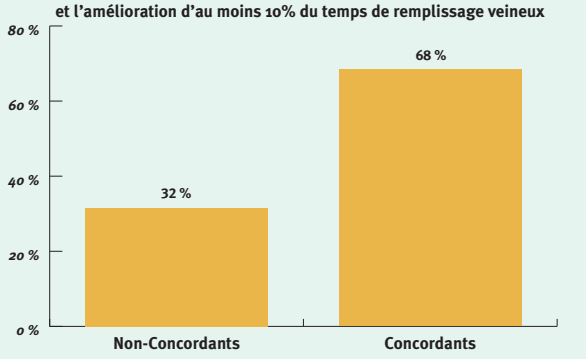
Tolérance

Deux patientes parmi les 62 (3 %) ont arrêté prématurément le traitement suite à la survenue d'un évènement indésirable digestif respectivement à type de diarrhée et de gastralgie.

Ces patientes ont été maintenues dans l'essai et se sont présentées à la seconde visite au cours de laquelle leur maladie veineuse et son retentissement ont pu être évalués.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises

5 - Concordance entre l'amélioration d'au moins 30% des signes fonctionnels et l'amélioration d'au moins 10% du temps de remplissage veineux



Discussion

● Les résultats de cette étude montrent des évolutions favorables significatives de la symptomatologie veineuse sous l'effet de l'association Ruscus aculeatus, Hespéridine Méthyl Chalcone et acide ascorbique, ce qui confirme une fois de plus l'efficacité thérapeutique de ce traitement dans la maladie veineuse (5) et le soulagement qu'il apporte aux patientes.

● On reproche cependant souvent à ces critères d'être des critères subjectifs et plus novateurs sont les résultats de l'étude plethysmographique à jauge de mercure qui constitue la méthode de référence (8).

Ils apportent à la fois la démonstration d'une augmentation de 26 % du temps de remplissage veineux au terme d'un mois de traitement et sa corrélation significative avec l'amélioration de la symptomatologie fonctionnelle perçue par les patientes.

● Ces résultats viennent ainsi corroborer sur le plan macroscopique ceux objectivés à l'échelle microscopique par Peralta au niveau des capillaires (6).

Ces résultats cliniques mis en évidence par des méthodes instrumentales objectives sont à mettre également en relation avec les explications pharmacologiques décrites sur des *modèles animaux expérimentaux* pour l'action du Ruscus.

● Il a en effet été montré que sur des veines cutanées isolées, l'extrait de Ruscus provoque des contractions par stimulations des récepteurs 1 et 2 adrénergiques post-fonctionnels via une libération de noradrénaline endogène par les terminaisons adrénergiques, ainsi que par une action directe sur la cellule musculaire lisse de la paroi vasculaire (9,10).

● Nous n'avons par contre pas pu conduire d'étude statistique sur les résultats des examens écho-doppler faute de disposer d'un nombre suffisant d'information puisque sur les 62 patientes incluses dans l'analyse en intention de traiter, 11 seulement soit 17,7 % avaient un reflux veineux profond.

Ce très faible taux de reflux profond constitue cependant un résultat important en lui-même car il remet en cause l'assimilation trop souvent faite entre maladie veineuse et existence d'un reflux veineux profond.

● On peut s'interroger sur le biais que sont susceptibles de constituer dans notre étude, les difficultés rencontrées au niveau du manque de standardisation des matériels d'échographie et des clichés papier qui en sont issus mais ce faible taux de reflux profond n'est pas spécifique à notre étude. Et il a déjà été souligné par Labropoulos (11). Chez 120 patientes présentant une maladie veineuse chronique (hors syndrome post thrombotique), il n'en retrouve également que 22 % intéressant le plus souvent la fémorale commune.

● L'existence d'un reflux profond doit donc être systématiquement recherchée à l'écho-doppler chez les patients présentant une insuffisance veineuse des membres inférieurs (12) mais il n'en constitue pas le substratum obligatoire.

Conclusion

L'étude montre une amélioration significative de la symptomatologie fonctionnelle veineuse subjective sous l'effet de l'association Ruscus aculeatus, Hespéridine Méthyl Chalcone et acide ascorbique et sa corrélation avec l'amélioration des paramètres pléthysmographiques objectifs. Elle documente également l'intérêt de la prescription de ce phlébotonique chez les femmes activesprésentant une insuffisance veineuse de classe CEAP C2s à C3s qui retentissait sur leur vie professionnelle et quotidienne.

Bibliographie

1) Ruckley C.V. Socio-economic impact of chronic venous insufficiency and leg ulcer. Angiology, 1997, 48 (1) 67-9.
2) Floury N.C., Guignon N., Pinteaux A. Données sociales 1996. La société Française. Editions INSEE. Paris 1996.
3) Lafuma A, Fagnani F., Peltier-Puzol F., Rauss A. La maladie veineuse en France : un problème de santé méconnu. J. Mal. Vasc., 1994, 19, 185-9.
4) Allaert F.A. Socio-économie de la maladie veineuse. Euroveine & Artère, Septembre 2002; n°23: 10-13.
5) Boyle P., Diehm C., Robertson C. Meta-Analysis of clinical trials of Cyclo 3 Fort in the treatment of chronic venous insufficiency. Int Angiol 2003, 22:250-62.
6) Peralta A., Gardoqui JA., Macias F, Ceja N., Cisnero S., Macias C. Clinical and capillaroscopic evaluation in the treatment of chronic venous insufficiency with Ruscus Aculeatus, hesperidin méthylchalcone and ascorbic acid in venous insufficiency treatment of ambulatory patients. Int Angiology 2007: 26:378-84.
7) Kakkos SK., Rivera MA., Matsagas MI., Lazarides MK., Robless P., Belcaro G., Geroulakos G. Validation of the new venous severity scoring system in varicose vein surgery. J Vasc Surg. 2003 Aug; 38(2):224-.228.
8) Struckmann J.R.Assessment of the venous muscle pump function by ambulatory strain gauge plethysmography. Dan Med Bull, 1993; 4: 460-477.
9) Marcelon G., Verbeuren TJ., Lauressergues H., Vanhoutte PM. Effect of Ruscus aculeatus extract on isolated canine cutaneous veins. General pharmacology 1983; 14:103-6.
10) Bouskella E., Cyrino FZ., Marcelon G. Effect of Ruscus extract on the internal diameter of arterioles and venules of the hamster cheek pouch microcirculation Journal of cardiovascular pharmacology 1993 ; 22 :221-4.
11) Labropoulos N., Tassiopoulos A., Kang S., Mansour A., Littoy FN. Prevalence of deep venous reflux in patients with primary superficial vein incompetence. J Vasc Surg 2000;32:663-8.
12) Cazaubon M. Exploration écho doppler dans les affections veineuses chroniques des membres inférieurs. EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Angéiologie, 19-1050, 2008.