

INTÉRÊT DE LA DIOSMINE D'HÉMISYNTHÈSE* DANS LA POUSSÉE HÉMORROÏDAIRE AIGÜE

essai multicentrique randomisé
en double insu *versus* placebo

M. CHAUVENET

Direction de la recherche clinique. Laboratoire Innothéra, 10, avenue P.V. Couturier, 94111 Arcueil.

M. LIBESKIND

Professeur Honoraire au Collège Hospitalier de l'UFR. Lariboisière Saint-Louis, 75010 Paris

* Diovenor® 600 mg : Laboratoire Innothéra.

EXTRAIT DE LA REVUE FRANÇAISE DE GASTRO-ENTÉROLOGIE N° 303
DÉCEMBRE 1994 - TOME XXX

INTÉRÊT DE LA DIOSMINE D'HÉMISYNTHÈSE* DANS LA POUSSÉE HÉMORROÏDAIRE AIGÜE

essai multicentrique randomisé
en double insu *versus* placebo

RÉSUMÉ

Objectif : évaluer l'efficacité de 1 200 à 1 800 mg de diosmine d'hémisynthèse (DH), administrés sous forme de comprimés dosés à 600 mg dans la symptomatologie fonctionnelle de la crise hémorroïdaire aiguë.

Plan : essai multicentrique randomisé en double insu *versus* placebo sur deux groupes parallèles.

Patients : 94 patients souffrant soit d'une thrombose hémorroïdaire externe justiciable d'un traitement médical soit d'une poussée congestive hémorroïdaire interne.

Critères d'efficacité : score de douleur et, gonflement et/ou état congestif à J0 et J7 (critère principal), score global des autres signes à J0 et à J7, appréciation globale de l'effet thérapeutique par le médecin à J7 et délai de disparition de la douleur.

Résultats : la comparaison inter-groupe met en évidence une différence significative en faveur du groupe DH pour le critère principal ($p = 0,017$), ainsi que pour le délai de disparition de la douleur par rapport à J0 ($p = 0,042$) et l'appréciation globale du médecin ($p = 0,039$).

Conclusion : une intervention thérapeutique précoce par DH réduit favorablement l'intensité des principaux symptômes de la crise hémorroïdaire.

Mots-clés : diosmine d'hémisynthèse, crise hémorroïdaire, symptomatologie fonctionnelle.

SUMMARY

Interest of hemisynthesis diosmin in the hemorrhoidal crisis: double blind randomized multicentric trial versus placebo.

Objective : to evaluate the efficacy of 1,200 mg to 1,800 mg of hemisynthesis diosmin (DH) in the treatment of functional symptomatology in hemorrhoidal acute crisis, administered under the presentation of 600 mg tablet.

Design : double blind randomized *versus* placebo multicentric trial on two parallel groups.

Patients : 94 patients suffering from either external hemorrhoidal thrombosis concerning medical treatment or internal congestive hemorrhoidal crisis.

Efficacy criteria : pain and oedema/congestive status on D0 and D7 (main criteria), global score of the other signs on D0 and D7, overall assessment of investigator on D7, delay of pain relief.

Results : the inter-group comparison shows a significant difference in favor of DH group on the main criteria ($p = 0.017$), the delay of pain relief reported to its appearance ($p = 0.042$) and the global assessment of investigator ($p = 0.039$).

Conclusion : DH improves the intensity of main symptoms due to hemorrhoidal crisis.

Key-words: hemisynthesis diosmin, hemorrhoidal crisis, functional symptomatology.

M. CHAUVENET

Direction de la recherche clinique. Laboratoire Innothéra, 10, avenue P.V. Couturier, 94111 Arcueil.

M. LIBESKIND

Professeur Honoraire au Collège Hospitalier de l'UFR. Lariboisière Saint-Louis, 75010 Paris

* Diovenor® 600 mg : Laboratoire Innothéra.

INTRODUCTION

Tout travail concernant le traitement des hémorroïdes ne peut se concevoir sans une exposition rapide d'un certain nombre de généralités. Deux notions nous semblent essentielles : il n'existe pas véritablement de maladie hémorroïdaire mais des patients porteurs d'hémorroïdes. On a pu dire que les hémorroïdes faisaient partie de l'anatomie normale et que toute cette pathologie correspondait à des anomalies des différents tissus qui contribuent à la constitution de l'ensemble anatomo-physiologique anal normal. De même, il n'existe pas de véritable traitement médical des hémorroïdes ; seules existent des médications susceptibles d'agir sur l'une ou l'autre des composantes de la pathologie hémorroïdaire. Ainsi les régulateurs du transit, les topiques tissulaires, les anti-inflammatoires, les médications à visée vasculaire.

Tous les travaux anatomiques insistent sur la complexité de cette région, formée à partir de deux tissus d'origine embryologique différente. La zone intermédiaire est rendue fragile par sa nature même. Un appareil musculaire complexe fixe plus ou moins solidement ces tissus les uns aux autres, permettant une certaine marge de glissement lors de la défécation. Thomson (1, 2) a pu décrire, en des zones privilégiées, de véritables coussinets vasculaires répondant aux paquets hémorroïdaux les plus habituels. C'est la détérioration progressive de ces différents éléments qui va constituer la pathologie hémorroïdaire interne.

Les accidents hémorroïdaux aigus ne sont pas superposables à cette pathologie chronique et demandent une approche différente. Il s'agit là d'un tableau dit de thrombose hémorroïdaire associant, en des degrés variables, des thrombi plus ou moins nombreux, plus ou moins volumineux, et l'œdème. Il semble bien que les thrombi se forment à l'intérieur même des lacs veineux dont la paroi peut être littéralement soufflée, éclatant parfois les uns dans les autres. L'accident lui-même est d'explication malaisée. Le moindre geste agressif sur la région anale peut se compliquer de thrombose ; il n'y a pas de thrombose spontanée sans défécation ; la qualité du contenu sanguin ne joue pas, des thromboses pouvant survenir sous traitement anticoagulant efficace. Seules peuvent être incriminées d'éventuelles altérations pariétales vasculaires, de brutales modifications hémodynamiques locales, mécaniques ou liées à de brutales perturbations vasomotrices. Il faut enfin souligner l'existence de phénomènes douloureux sans thrombose

apparente, associant gonflement et état congestif cutanéomuqueux anal. Ils conditionnent la même approche thérapeutique que les autres accidents aigus, justifiant leur inclusion dans notre protocole d'étude.

La diosmine d'hémisynthèse constitue le principe actif de deux spécialités déjà commercialisées sous forme de comprimés (dosés à 150 et 300 mg) prescrits dans l'amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique ou avec une poussée hémorroïdaire. Dans cette dernière indication, il est nécessaire de donner des posologies élevées qui ajoutent à l'effet vasculotrope un effet propre local anti-inflammatoire. La mise au point d'une formulation à 600 mg par comprimé permet de faciliter le traitement par le moindre nombre de prises médicamenteuses quotidiennes.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le but de ce travail est l'étude de l'efficacité de la diosmine d'hémisynthèse (DH) comparée à celle d'un placebo, sur la poussée hémorroïdaire aiguë.

POPULATION

Quatre-vingt-seize patients (2 groupes de 48) devaient être inclus dans l'étude. Ils souffraient de crise hémorroïdaire aiguë, soit sous forme d'une thrombose hémorroïdaire externe ne relevant pas d'un geste instrumental ou d'un traitement chirurgical, soit sous forme d'une poussée congestive hémorroïdaire interne habituellement associée à un gonflement externe ou marginal anal, sans thrombose cliniquement décelable.

DÉROULEMENT DE L'ESSAI

L'essai clinique, mené selon les lois en vigueur et dans le respect de l'application des Bonnes Pratiques Cliniques, a été conduit par 11 proctologues confirmés auprès de 94 patients (47 dans chaque groupe, l'attribution étant faite par tirage au sort).

L'essai comportait deux visites l'une à J0 (consultation d'inclusion) et l'autre à J7 (consultation de contrôle, fin d'essai).

Tous les patients ont été soumis, à l'inclusion (J0) à un interrogatoire et à un examen clinique minutieux, rappelant les antécédents pathologiques généraux, digestifs et hémorroïdaux, ainsi que toute précision utile sur la poussée

actuelle. Les scores d'évaluation basaux ont été recueillis. Le second examen (J7), pratiqué dans les mêmes conditions par le même praticien, permettait de noter l'observance du traitement, les éventuels effets secondaires et les résultats de l'examen clinique autorisant le recueil des scores d'évaluation.

CRITÈRES D'INCLUSION ET D'EXCLUSION

Nous avons opté pour deux critères d'inclusion rigoureux :

- le gonflement défini par la présence d'un œdème et/ou d'un état congestif endo-anal contrôlé par endoscopie,
- la douleur aiguë existant depuis un maximum de 4 jours par rapport à la décision d'inclusion thérapeutique (cette notion de temps est importante, sachant l'évolution spontanément régressive de toute douleur hémorroïdaire aiguë).

N'ont pas été inclus les patients porteurs d'une fissure anale, d'un prolapsus hémorroïdaire thrombosé ou d'une simple cryptite, ainsi que ceux ayant pris, pour la poussée hémorroïdaire actuelle, un phlébotonique ou un anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien quelle que soit le mode d'administration, enfin, ceux qui auraient eu des antécédents d'intolérance à la diosmine.

TRAITEMENTS

Les deux traitements DH ou placebo ont été prescrits respectivement aux deux groupes, en double aveugle, en monothérapie à la posologie de 3 comprimés par jour (soit 1 800 mg de diosmine dans le groupe DH) pendant les 4 premiers jours en 3 prises (matin, midi et soir au milieu des repas), puis de 2 comprimés par jour (1 200 mg de diosmine — groupe DH) pendant les 3 jours suivants en 2 prises (matin et soir). La prise exceptionnelle de paracétamol et celle des médicaments laxatifs habituellement utilisés, étaient seules autorisées.

ÉVALUATION DE L'EFFICACITÉ

Les deux critères principaux d'efficacité correspondent aux deux critères qui étaient nécessaires à l'inclusion : le gonflement et/ou l'état congestif, d'une part, la douleur, d'autre part.

La cotation a volontairement été limitée à 4 items (0 : absent, 1 : léger, 2 : moyen, 3 : important), l'inclusion n'étant acceptée que pour une cotation minimale de 2 pour chaque symptôme.

Trois critères secondaires ont été retenus. L'association saignement et ténésme, le volume même de la thrombose et l'importance de l'éventuelle procidence hémorroïdaire ont défini le score global des autres signes associés. La cotation de chaque signe variant également de 0 à 3, le score global était donc compris entre 0 et 12 à J0.

L'examen, pratiqué par l'investigateur à J7, permettait une appréciation globale de l'effet thérapeutique à l'aide de trois cotations, 3 : bon (défini par la guérison de la poussée), 2 : moyen (défini par la nécessité de poursuivre un traitement médical ou de prendre le relais par un traitement instrumental ou chirurgical), 1 : nul (défini par l'absence totale d'amélioration ou même une aggravation). Enfin, les investigateurs devaient noter de façon précise la date de disparition de la douleur, pour calculer le délai de disparition de cette douleur par rapport à sa date réelle d'apparition et par rapport à la décision d'inclusion (J0).

ANALYSE STATISTIQUE

L'homogénéité des groupes à l'inclusion a été testée à l'aide du test du χ^2 (ou du test de probabilité exacte de Fisher en cas d'effectifs insuffisants) pour les paramètres qualitatifs et d'une analyse de variance à un facteur (ou d'un test H de Kruskal-Wallis en cas de non normalité et/ou d'asymétrie des distributions) pour les critères quantitatifs.

La comparaison des deux groupes sur les critères d'efficacité a été effectuée à l'aide du test H de Kruskal-Wallis sur l'index J7-J0/J0 pour le score douleur-gonflement et sur la différence J0-J7 pour le score global des autres signes. Ce même test a été utilisé pour la comparaison du délai de disparition de la douleur et sur l'appréciation clinique du médecin en fin d'essai. L'analyse de la tolérance a été uniquement descriptive.

RÉSULTATS

Rappelons que 94 patients ont été inclus dans cette étude. Il est évident que, dans ce type de pathologie et de travail, quelques dérogations mineures au protocole ont été enregistrées : existence d'un motif de non inclusion (ayant conduit, dans un seul cas, à une exclusion du dossier), patients sortis prématurément de l'essai (groupe DH (n = 3) : perdu de vue : 1, intolérance : 1, inefficacité : 1 ; groupe placebo (n = 1) : inefficacité), déviations au protocole (essentiellement non respect de la date de consultation de contrôle, automédication ou modification des traitements asso-

ciés). Chacun de ces cas a été soumis à une analyse critique rigoureuse, permettant de retenir un échantillon de 84 patients pour l'analyse d'efficacité (40 dans le groupe placebo, 44 pour le groupe DH), et 91 patients pour l'analyse de tolérance (respectivement 45 et 46 patients dans chaque groupe).

Ces 93 sujets se répartissent en 41 hommes et 52 femmes, d'âge moyen $41,8 \pm 4,3$ ans. Seuls les points essentiels méritent d'être rapportés, qui tous permettent d'affirmer l'homogénéité des deux groupes à J0, mettant en évidence des caractéristiques similaires. On peut ainsi noter, chez les 72 % (67/93) de patients ayant des antécédents hémorroïdaires, une relative ancienneté des troubles (une dizaine d'années), une durée habituelle moyenne d'une semaine des poussées aiguës, la notion constante de facteur favorisant, avec le rôle prépondérant des troubles du transit. Il est aussi intéressant de noter que 70 % (47/67) des patients ont reçu au moins une fois un traitement médical et que un tiers (23/67) d'entre eux ont subi un traitement instrumental ou chirurgical.

Particulièrement intéressantes sont les caractéristiques de la poussée actuelle, amenant le patient à consulter :

- date d'apparition de la douleur en moyenne de deux jours (extrêmes 0 à 5),
- constance de la notion de facteurs déclenchants,
- si chez 64,5 % (60/93) des patients le diagnostic de thrombose hémorroïdaire est posé, 35,5 % (33/93) entrent dans le cadre de ce que nous avons défini comme une poussée congestive, sans thrombose apparente.

Pour ce qui concerne le critère principal (douleur et, gonflement ou état congestif), l'évolution du score entre J0 et J7 met en évidence une différence statistiquement significative ($p = 0,017$) en faveur du groupe DH (tableau 1 et fig. 1).

La comparaison des deux groupes de traitement objective, pour le score global des autres signes, une différence à la limite du seuil de significativité ($p = 0,055$) en faveur du groupe DH (fig. 2). Il est intéressant de noter que le saignement est, de tous ces symptômes, celui qui approche le plus ce niveau de significativité. La comparaison inter-groupe met aussi en évidence une différence significative ($p = 0,042$) en faveur du groupe DH pour ce qui concerne le délai de disparition de la douleur par rapport à J0 ($3,10 \pm 0,40$ jours *versus* $3,65 \pm 0,50$ jours). Le délai n'est cependant pas significativement dif-

TABLEAU 1
Évolution du score douleur et gonflement ou état congestif

Paramètres	Groupe placebo Moyenne ± écart à la moyenne	Groupe DH Moyenne ± écart à la moyenne
Score moyen J0	$4,76 \pm 0,20$ (n = 46)	$4,74 \pm 0,22$ (n = 47)
Score moyen à J7	$1,52 \pm 0,42$ (n = 40)	$0,98 \pm 0,38$ (n = 44)
Index : $\frac{J0 - J7}{J0}$	$0,67 \pm 0,10$ (n = 40)	$0,80 \pm 0,08^*$ (n = 44)

* $P = 0,017$

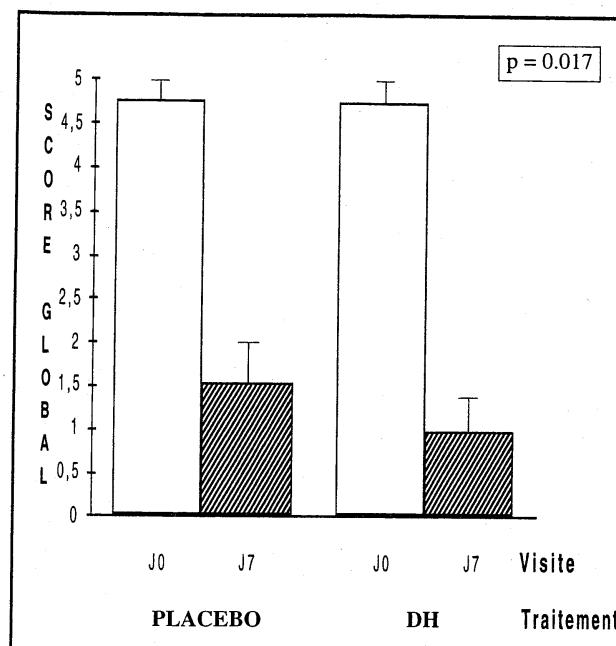


Figure 1 : Évolution du score douleur et gonflement ou état congestif.

férent ($p = 0,119$), si l'on rapporte la douleur à sa date de début réel. Ce résultat n'est en réalité pas étonnant si l'on tient compte du fait que nous avons choisi de ne traiter que les crises très récentes et que l'évolution naturelle de cette douleur est de s'estomper en une dizaine de

jours. Enfin, la comparaison entre les deux groupes de traitement sur l'appréciation globale du clinicien est statistiquement significative ($p = 0,039$) en faveur du groupe DH (fig. 3). L'analyse de la tolérance clinique révèle qu'une seule patiente (1 %) a interrompu le traitement actif en raison d'une diarrhée. Des effets indésirables mineurs, n'ayant pas entraîné l'arrêt de l'essai, ont été notés 5 fois dans le groupe placebo, 4 fois dans le groupe DH.

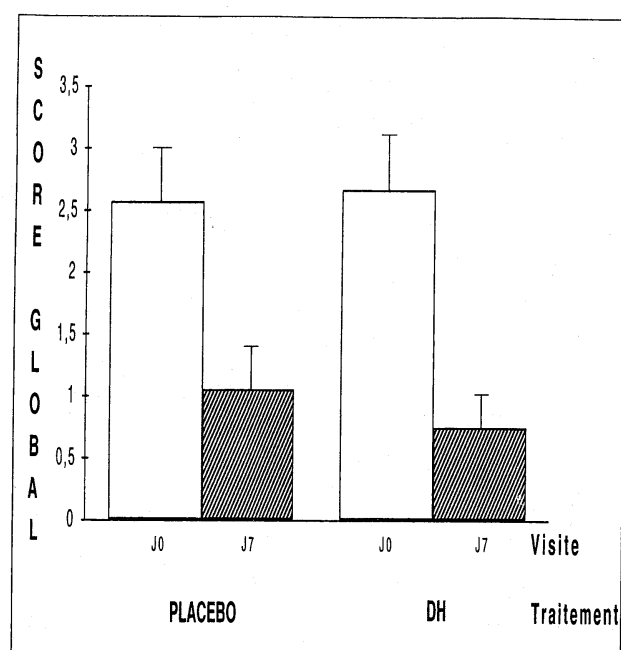


Figure 2 : Évolution du score global des autres signes.

DISCUSSION

Cette étude appelle un certain nombre de commentaires. Rappelons que notre premier souci a trait aux hémorroïdes elles-mêmes : tout travail clinique dans ce domaine se doit de faire une distinction fondamentale entre les symptômes de la poussée hémorroïdaire aiguë et les troubles liés à la pathologie hémorroïdaire chronique. C'est délibérément que nous nous sommes limités à la poussée aiguë, sachant que les phénomènes chroniques authentiques ne sont que peu influencés par les thérapeutiques médicales et relèvent habituellement des traitements instrumentaux ou chirurgicaux. Dans la même optique, nous avons renoncé à toute approche de prévention éventuelle des récives des accidents aigus.

Pour tout aussi pénible que puisse être la poussée hémorroïdaire, son devenir se fait toujours vers l'amélioration souvent rapide des symptômes. Ceci justifie la rigueur adoptée quant au délai d'inclusion. Cela explique également le fait que, dans le groupe placebo, une amélioration de 67 % ait pu être notée pour le critère principal, amélioration surtout pour le symptôme douleur, liée vraisemblablement à la conjonction d'un effet placebo authentique et de l'évolution naturelle de l'accident hémorroïdaire aigu. Une diminution en deçà de 4 jours du délai d'inclusion aurait probablement été souhaitable, mais rendait plus difficile le recrutement des patients par des investigateurs spécialisés.

L'évolution objectivée dans le groupe DH se traduit donc cliniquement par une amélioration nette du score global (douleur et gonflement ou état congestif) que nous avons privilégié à

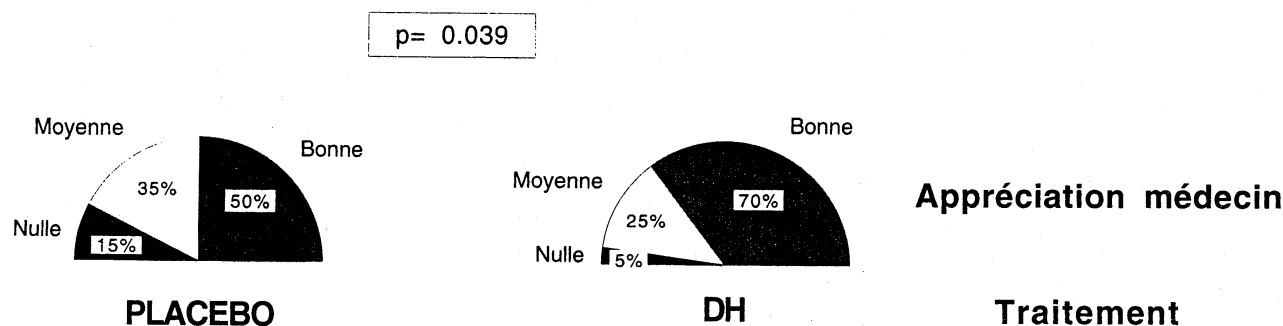


Figure 3 : Appréciation clinique globale.

l'inclusion et comme critère de jugement principal. C'est effectivement le paramètre qui semble le plus influencé par l'action du veinotonique, qu'il y ait ou non thrombose visible. Le mode d'action de cette molécule vasculo-protectrice, la diosmine d'hémisynthèse, n'est pas univoque et, comme pour d'autres spécialités voisines, l'activité anti-inflammatoire explique vraisemblablement la rapidité de l'action favorable sur l'œdème, l'état congestif et les phénomènes douloureux. Cette action anti-inflammatoire de la diosmine est d'autant plus plausible qu'elle n'est évidente qu'à doses élevées, comme le montrent les travaux de pharmacologie animale (3, 4). C'est la raison pour laquelle ce travail a été effectué en utilisant la dose de 1 800 mg pendant les premiers jours de traitement, puis 1 200 mg les jours suivants. Les résultats objectifs démontrent la réalité de l'efficacité de la diosmine d'hémisynthèse à ces doses. L'analyse de la tolérance clinique a, quant à elle, bien établi le peu de phénomènes d'intolérance imputable

au médicament lui-même. Cette parfaite tolérance est impérative dans une telle affection. Ces résultats méritent d'être mis en parallèle avec l'absence d'efficacité démontrée de certaines médications proposées dans le traitement de la crise hémorroïdaire et, à l'opposé, le risque inhérent à l'utilisation de traitements anti-inflammatoires majeurs.

Au total, les résultats de cet essai clinique précisent bien le bénéfice thérapeutique apporté par la diosmine d'hémisynthèse au traitement symptomatique de la crise hémorroïdaire aiguë.

Remerciements à :

Pr Bigard (Nancy), Dr Chaume (Bordeaux), Dr Lemarchand (Paris), Dr Dieterling (Nancy), Dr Grandjean (Bron), Dr Imbert (Grenoble), Dr Ivanovic (Le Havre), Dr Suduca (Toulouse), Dr Teste (Caen), Dr Vilotte (Paris), Dr Ljunggreen (Nice).

BIBLIOGRAPHIE

1 - W. H. F. THOMSON. *The nature of the haemorrhoids.* *Brit. J. Surg.*, 1975, 62, 542.

2 - W. H. F. THOMSON. *Les coussinets de l'anus et les hémorroïdes.* *Arch. Fr. Mal. App. Dig.*, 1976, 65, 523-7.

3 - M. MAAMER, J. HARING, Y. HUET, G. DUTOIR, M. AUROUSSEAU. *Activité anti-complémentaire de la diosmine d'hémisynthèse.* *J. Pharmacologie*, 1984, 15, 485-6.

4 - M. C. BODINER, S. M. LY, M. FINET, T. JEAN. *Étude in vitro de l'effet anti-inflammatoire de la diosmine d'hémisynthèse dans un système de co-culture de cellules endothéliales veineuses et de granulocytes humaines.* *Artères et veines*, 1994, 13, 124-8.