

Étude observationnelle de l'efficacité perçue d'une supplémentation par *Veino-Draine*[®] sur l'inconfort d'origine veineuse.

Prospective observational study of the effect of daily intake of Veino-Draine[®], a dietary supplement on the evolution of the intensity of venous discomfort and quality of life.

Allaert F.A.¹, Guy M.²

Résumé

Objectif : Évaluer l'effet de la prise quotidienne pendant 30 jours d'une gélule de *Veino-Draine*[®], un complément alimentaire associant des ingrédients d'origine naturelle, vigne rouge, cassis, bioflavonoïdes de citron et Ginkgo biloba, sur l'évolution de l'intensité de l'inconfort d'origine veineuse et la qualité de vie.

Méthodes : Étude observationnelle prospective, utilisant un recueil quotidien de données anonymisées sur smartphone sécurisé, réalisée chez des volontaires se plaignant d'un inconfort d'origine veineuse au niveau des jambes.

Résultats : L'étude porte sur 101 sujets âgés de 47,8 ± 9,6 ans essentiellement de sexe féminin (96,0 %). Sous l'effet de *Veino-Draine*[®], l'intensité moyenne quotidienne de l'inconfort d'origine veineuse lors de la 4^e semaine de supplémentation diminue de manière importante, statistiquement significative ($p < 0,0001$) et rapide.

Dès la deuxième semaine d'utilisation, les personnes rapportent une amélioration significative des troubles veineux tels que jambes lourdes, douloureuses et gonflées. Plus de 6 sujets sur 10 ont ressenti une amélioration d'au moins 50 % de leurs différentes gênes, d'origine veineuse. Près de la moitié des sujets éprouvent une amélioration d'au moins 50 % de leur qualité de vie.

Veino-Draine[®] est bien toléré comme en témoigne une excellente observance au traitement.

Summary

Objectives: To evaluate the effect of daily intake for 30 days of a capsule of *Veino-Draine*[®], a dietary supplement combining ingredients of natural origin, red vine leaf, blackcurrant, lemon bioflavonoids and Ginkgo biloba, on the evolution of the intensity of venous discomfort and quality of life.

Methods: Prospective observational study, using a daily collection of anonymous data on secure smartphone, performed in volunteers complaining of venous discomfort in the legs.

Results: The study included 101 subjects aged 47.8 ± 9.6 years, mostly females (96.0%).

Under the effect of *Veino-Draine*[®], the average daily intensity of venous discomfort during the 4th week of supplementation decreases statistically significantly ($p < 0.0001$) and rapidly.

From the second week of use, people report a significant improvement in venous disorders such as heavy, painful and swollen legs.

More than 6 subjects out of 10 have experience an improvement of at least 50% of their different complaints of venous origin.

Nearly half of the subjects experience an improvement of at least 50% in their quality of life.

Veino-Draine[®] is well tolerated as evidenced by excellent adherence to treatment.

1. CEN Nutriment et chaîne d'évaluation médicale BSB Dijon, France.

2. Urgo recherche innovation et développement Chenove, France.

E-mail : francois.allaert@groupeccen.com – m.guy@fr.urgo.com

→ **Conclusion :** Cette étude observationnelle montre l'intérêt, dans la prise en charge des symptômes cliniques d'une insuffisance veineuse modérée, d'associer l'action drainante du cassis à l'action sur les troubles circulatoires de la vigne rouge et du Ginkgo biloba.

Bien toléré, **Veino-Draine®** peut donc être recommandé aux personnes présentant des signes cliniques d'insuffisance veineuse d'intensité modérée en complément des règles d'hygiène veineuse.

Mots-clés : maladie veineuse, *Vitis vinifera*, *Ribes nigrum*, Extrait de Citrus.

→ **Conclusion:** This observational study shows the interest, in the management of clinical symptoms of moderate venous insufficiency, to associate the draining action of blackcurrant with the action on circulatory disorders of red vine leaf and Ginkgo biloba.

Well tolerated, **Veino-Draine®** may be recommended for people with clinical signs of moderate venous insufficiency in addition to venous hygiene measures.

Keywords: Venous disease, *Vitis vinifera*, *Ribes nigrum*, Citrus extract.

L'inconfort d'origine veineuse ressenti au niveau des jambes est malheureusement une réalité quotidienne pour des millions de femmes mais aussi d'hommes qui en souffrent en France.

Cet inconfort d'origine veineuse, qui n'est pas obligatoirement corrélé avec des anomalies échographiques du réseau veineux profond et/ou superficiel, se traduit le plus souvent par une sensation de douleur ou de lourdeur des jambes, un gonflement ou encore des fourmillements dans les jambes (paresthésies).

Cet inconfort peut s'avérer quasi permanent après plusieurs années d'évolution.

Son apparition est favorisée par l'hérédité et l'exposition à des facteurs favorisant un mauvais retour veineux, tels que la position orthostatique ou assise prolongée, le port de vêtements trop serrés, la chaleur, l'obésité...

L'ensemble de ces éléments est bien connu des médecins en général et des phlébologues en particulier et fait l'objet d'une vaste littérature médicale.

Sous l'effet conjugué du déremboursement de nombre de médicaments, en particulier des veinotoniques, et du plus grand investissement personnel des patients dans la prise en charge de la prévention des maux du quotidien, ainsi que de leur recherche de plus de naturalité dans les traitements qu'ils sont amenés à prendre, les patients se tournent de plus en plus vers les compléments alimentaires.

Pour répondre à cette demande, **Urgo Recherche Innovation et Développement** a développé un complément alimentaire, **Veino-Draine®**, qui a été déclaré aux autorités françaises conformément au décret 2006-352 relatifs aux compléments alimentaires.

Veino-Draine® combine dans une gélule végétale différents ingrédients traditionnellement reconnus comme soulageant l'inconfort d'origine veineuse au niveau des membres inférieurs. Ces ingrédients sont :

- la vigne rouge (extrait sec de *Vitis vinifera*), le Ginkgo biloba traditionnellement utilisés dans les symptômes d'inconfort et de lourdeur des jambes liés à des troubles circulatoires veineux mineurs [1, 2],

- le cassis (extrait sec de *Ribes nigrum*) traditionnellement utilisé pour son action diurétique et drainante [3],
- la vitamine C qui contribue à la formation normale du collagène pour assurer le fonctionnement normal des vaisseaux sanguins [4],
- la vitamine E et les bioflavonoïdes d'agrumes (extrait de Citrus) qui contribuent à protéger les cellules contre le stress oxydatif [5].

Cette étude, conduite dans un centre d'investigation clinique agréé par les autorités de santé, a été réalisée à la demande de **Urgo RID** afin de documenter les effets perçus de son complément alimentaire sur le soulagement de l'inconfort d'origine veineuse modéré chez des personnes pas ou plus traitées.

Méthodologie

Nature de l'étude

Étude observationnelle prospective, conduite en centre d'investigation clinique agréé, utilisant un recueil quotidien de données anonymisées sur smartphone sécurisé, dont les modalités de sécurité et d'anonymat utilisant des techniques cryptographiques, ont fait l'objet d'une autorisation par la CNIL (décision DR-2015-699).

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude était d'évaluer l'effet de la prise de **Veino-Draine®** sur l'évolution de l'intensité de l'inconfort d'origine veineuse, ressenti au niveau des membres inférieurs.

Ses objectifs secondaires étaient d'évaluer l'effet de la consommation de **Veino-Draine®** sur l'évolution du bien-être et de la qualité de vie liés à l'inconfort d'origine veineuse au niveau des membres inférieurs.

Étude observationnelle de l'efficacité perçue d'une supplémentation par **Veino-Draine®** sur l'inconfort d'origine veineuse.

L'amélioration globale perçue, la satisfaction, la tolérance de la consommation quotidienne de **Veino-Draine®** et l'observance des sujets étaient également documentées.

Produit à l'étude

Veino-Draine® est un complément alimentaire à base de plantes et nutriments qui se présente sous forme d'une gélule végétale à prendre une fois par jour.

Chaque gélule contient les équivalents de 1560 mg de feuilles de Vitis vinifera, 430 mg de feuilles de Ribes nigrum, 40 mg de Citrus titré à 60 % de bioflavonoïdes, 20 mg de feuilles de Ginkgo biloba, 20 mg de vitamine C et 3 mg de vitamine E.

La durée de prise dans l'étude était de 30 jours.

Sélection des sujets

L'étude a été proposée au panel de volontaires du **centre d'investigation clinique CEN Nutriment**, hommes ou femmes, âgés de 30 à 65 ans, se plaignant d'un inconfort d'origine veineuse au niveau des jambes caractérisé par au moins une plainte de type douleur, gonflement ou lourdeur de jambes d'une intensité ≥ 2 (modérée) sur une échelle de 1 à 4 et n'ayant jamais été traités ou dont le traitement, quel qu'il soit (compression élastique, médicaments, compléments alimentaires...), a été interrompu depuis 3 mois au moins.

Une autre condition de sélection était de disposer d'un smartphone Iphone ou Android compatible avec l'application de recueil des données **NursTrial /FoodTrial** qui permettait d'assurer un recueil quotidien des données. (<https://www.cenconnect.com/>)

Pour éviter toute modification des conditions d'observation, aucun critère de non inclusion n'était imposé, à l'exception de ne pas répondre aux critères d'inclusion, de présenter une allergie connue à l'un des composants du produit, d'être une femme enceinte ou allaitante, de présenter une insuffisance veineuse importante correspondant aux catégories C3 à C6 de la classification CEAP : œdème veineux permanent des membres inférieurs, dermite ocre, ulcère ou antécédents d'ulcère veineux.

Critères d'évaluation

Le critère principal d'évaluation était l'évolution de **l'intensité de l'inconfort ressenti** au niveau des membres inférieurs pour les sensations de douleur, de lourdeur, de gonflement et de paresthésie des jambes (sensation de fourmis dans les jambes), évaluée sur *des échelles de Lickert en 5 points* :

0 = aucune gêne, 1 = gêne légère, 2 = gêne modérée, 3 = gêne forte et 4 = gêne très forte

Les données étaient collectées pendant 7 jours avant la supplémentation (de J-7 à J0) et pendant les 7 derniers jours de la supplémentation (de J22 à J29).

Les critères secondaires étaient :

- L'évolution entre J-7 et J30 du bien-être et de la qualité de vie évaluée par les 14 questions du questionnaire validé « **Chronic Venous Insufficiency Quality of Life Questionnaire-14** » (CIVIQ-14) [6].

Chaque question étant cotée de 1 : aucun impact sur la qualité de vie, à 5 : impact très important, le CIVIQ-14 global peut varier de 14 à 70.

Le score a été également calculé par dimension :

- la dimension « Douleur » qui regroupe les 3 premiers items du questionnaire,
- la dimension « Physique » qui regroupe les items 4 à 8,
- la dimension « Psychologique » qui regroupe les items CIVIQ 9 à 14.

Ces scores ont été calculés selon la méthode suivante :

$$\text{CIVIQ} = 100 \times (\text{Score Final} - \text{score minimum}) / (\text{Score maximum} - \text{score minimum}).$$

Les scores CIVIQ pour les 3 dimensions varient donc de « 0 » (Bonne qualité de vie) à « 100 » (Mauvaise qualité de vie).

- L'amélioration globale observée depuis le début de l'étude évaluée par le **Patient Global Impression of Improvement (PGII)** [7] à J30.
- La satisfaction des sujets après la consommation quotidienne de **Veino-Draine®** évaluée sur des échelles de Lickert en 5 points à J30.
- La tolérance du produit évaluée par le recueil des éventuels effets indésirables à J30.
- L'observance de la consommation journalière de **Veino-Draine®** évaluée par le décompte des gélules restantes à J30.

Déroulement de l'étude et recueil des données

L'originalité de l'étude réside en un recueil de données en temps réel sur smartphone sécurisé permettant une approche beaucoup plus fiable des données recueillies que ne le permettent les traditionnels auto-questionnaires papier, souvent remplis à posteriori, impliquant de potentiels biais de mémoire.

Les personnes du panel de CEN Nutriment correspondant aux critères de sélection lors d'un pré-screening électronique et souhaitant participer à l'étude devaient se rendre au centre d'investigation clinique.

Après vérification des critères de sélection par l'enquêteur, l'information de la personne et le recueil de son consentement, une boîte de **Veino-Draine®** contenant 30 gélules et correspondant à 1 mois de traitement, ainsi qu'une brochure d'utilisation de l'application de recueil des données *NursTrial/Food Trial* permettant son installation et son utilisation sur smartphone lui était remises.

Il était précisé au sujet qu'il était important de remplir précisément les échelles d'évaluation sur l'application smartphone avant de commencer la consommation du produit (pendant 7 jours), pour permettre d'avoir une vision objective de sa gêne d'origine veineuse avant la consommation du produit (**Figure 1**).

Pour les besoins de l'étude, il était demandé au sujet de ne pas prendre un autre traitement que **Veino-Draine®** pour soulager son inconfort d'origine veineuse au niveau des membres inférieurs.

Dans le cas où son état de santé nécessitait la prise d'un autre traitement prescrit par un médecin ou délivré par un pharmacien, celui-ci devait être renseigné en fin d'étude. À la première connexion sur l'application, le sujet devait remplir ses caractéristiques sociodémographiques (sexe, âge, poids, taille).

De J-7 à J0, le sujet remplissait quotidiennement l'intensité de la gêne d'origine veineuse éprouvée sur les échelles de Lickert en 5 points.

Les mêmes évaluations quotidiennes étaient effectuées au cours des 7 derniers jours de supplémentation (de J23 à J29).

À J30, le sujet renseignait également sa satisfaction globale, l'amélioration globale observée depuis le début de l'étude (PGII), sa tolérance à l'égard de la supplémentation et le décompte des gélules restantes.

La survenue d'un évènement indésirable pouvait être documentée à tout moment.

Statistiques

Les descriptions des sujets inclus dans l'étude ont été réalisées par moyenne et écart-type pour les variables quantitatives et par fréquence et effectifs pour les variables qualitatives.

L'évolution du critère principal a été analysée à l'aide des tests du t de Student appariés sur les moyennes quotidiennes observées entre J-7 - J0 et J23 - J29.

Les mêmes analyses ont été conduites pour le score CIVIQ-14 entre J0 et J30.

Justification du nombre de sujets

Le calcul de la taille de l'échantillon était basé sur l'évolution des échelles de Lickert en 5 points évaluant l'intensité de l'inconfort ressenti au niveau des membres inférieurs.

Sur la base de l'hypothèse d'une baisse moyenne d'au moins 10 points du score total, avec un écart-type de 18, un risque alpha de 0,05, une puissance de 80 % et en utilisant un test t apparié, le nombre de sujets requis était de 82.

Ce nombre a été porté à 100 afin de tenir compte des éventuels sujets perdus de vue et des dossiers non exploitables.

Ce calcul a été effectué en utilisant le logiciel NQUERY.

Résultats

Description de la population à l'inclusion

L'étude porte sur 101 sujets âgés de $47,8 \pm 9,6$ ans essentiellement de sexe féminin (96,0 %).

Parmi les facteurs de risque veineux on relève :

- un surpoids ou une obésité chez 45,5 % d'entre eux,
- une station debout > 6 h/j chez 44,6 %,
- une position assise > 6 h/j chez 56,4 %,
- une exposition à la chaleur chez 33,7 %,



FIGURE 1 : Image du smartphone avec auto-questionnaire.

- des antécédents familiaux de troubles veineux chez 53,5 %,
- Et des antécédents de grossesse chez 22,7 %.

L'inconfort d'origine veineuse a débuté en moyenne il y a 14 ± 12 ans et 54,5 % des personnes ont déjà suivi un traitement à type :

- veinotoniques (40,6 %),
- compression élastique (36,6 %),
- compléments alimentaires ou phytothérapie (17,8 %).

Certains sujets ont déjà bénéficié d'une sclérothérapie (12,9 %).

L'inconfort d'origine veineuse est important :

En effet, à l'inclusion dans l'étude :

- 84,2 % des personnes ont mal aux jambes,
- 96,0 % ont les jambes lourdes,
- 71,3 % les jambes gonflées,
- et 53,5 % se plaignent de paresthésies au niveau des jambes.

Durant la semaine précédant la prise de Veino-Draine® :

- l'intensité moyenne quotidienne des douleurs de jambe est de $1,5 \pm 0,8$,
- des lourdeurs de $1,9 \pm 0,8$,
- des gonflements de $1,2 \pm 0,9$,
- et des paresthésies de $0,7 \pm 0,8$.

Ces troubles, bien que d'intensité légère à modérée, retentissent sur la qualité de vie des personnes :

- avec un score CIVIQ-14 global de $29,2 \pm 14,5$,
- une dimension douleur à $42,2 \pm 18,0$,

- une dimension physique à $28,6 \pm 18,6$,
- une dimension psychologique à $23,1 \pm 16,7$.

Critère principal : évolution de l'intensité de l'inconfort d'origine veineuse

Sous l'effet de **Veino-Draine®**, l'intensité moyenne quotidienne des gênes éprouvées lors de la 4^{ème} semaine de supplémentation diminue de manière importante et statistiquement significative ($p < 0,0001$) :

- de 53,3 % pour les douleurs,
- de 57,9 % pour les lourdeurs,
- de 50 % pour les gonflements,
- et de 57,1 % pour les paresthésies.

On observe également que plus de 6 sujets sur 10 (**Figure 2**) ont ressenti des améliorations d'au moins 50 % de leurs différentes gênes d'origine veineuse.

Évolution des critères secondaires

L'amélioration des différents types de gêne éprouvés retentit également sur la qualité de vie des personnes avec une amélioration de :

- 37,4 % du score CIVIQ-14 global ($p < 0,0001$),
- 38,5 % de sa dimension douleur ($p < 0,0001$),
- 29,3 % de sa dimension physique ($p < 0,0001$),
- 20 % de sa dimension psychologique ($p < 0,001$).

Près de la moitié des sujets éprouvent une augmentation d'au moins 50 % de leur qualité de vie (**Figure 3**).

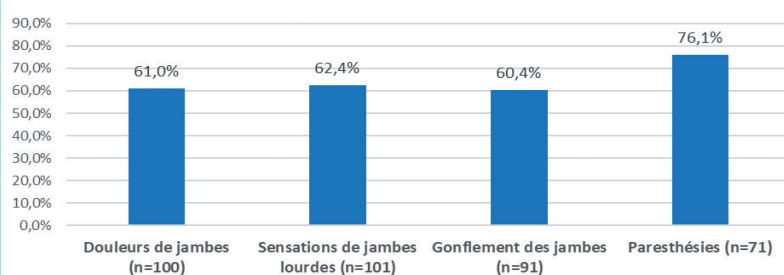


FIGURE 2 : Pourcentage de sujets ayant ressenti une amélioration d'au moins 50 % de leurs gênes d'origine veineuse.

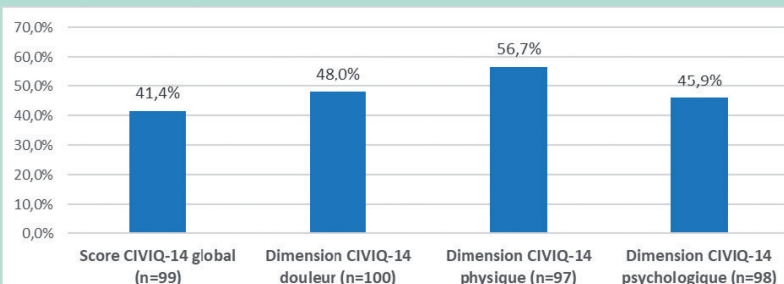


FIGURE 3 : Pourcentage de sujets ayant ressenti une amélioration d'au moins 50 % de leur qualité de vie.

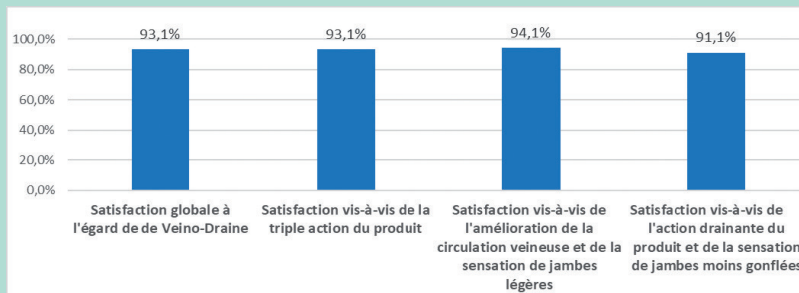


FIGURE 4 : Satisfaction du patient après 1 mois de prise du produit (n = 101).

Ces diminutions de la gêne ressentie sont corroborées par les appréciations globales des personnes sur l'évolution de leurs troubles veineux :

- 91,0 % des personnes jugent que leurs troubles veineux sont améliorés par la prise de **Veino-Draine®**, dont 39 % de manière importante ou très importante et ce dès le 12^e jour en moyenne.
- 91,1 % des personnes jugent améliorés leurs problèmes de jambes lourdes, dont 40,6 % de manière importante ou très importante, avec des améliorations ressenties dès le 12^e jour.
- 84,7 % des personnes jugent améliorés leurs problèmes de jambes gonflées dont 36,1 % de manière importante ou très importante, avec des améliorations ressenties également dès le 13^e jour.

L'observance des personnes est excellente avec un taux de compliance de $97,4 \pm 6,7$ %.

Pour ce qui est de la satisfaction patients :

- 93,1 % des personnes se déclarent globalement satisfaites de l'effet de **Veino-Draine®** (33,7 % satisfaites ou très satisfaites),
- 93,1 % apprécient sa triple action (36,7 % satisfaites ou très satisfaites), circulation, les jambes lourdes, action drainante,
- 94,1 % des sujets (34,7 % satisfaites ou très satisfaites) de l'effet de **Veino-Draine®** sur l'amélioration de la légèreté des jambes,
- 91,1 % sont satisfaites de son action drainante (35,6 % satisfaites ou très satisfaites).

Plus d'une personne sur deux (61,8 %) juge **Veino-Draine®** plus efficace que les traitements utilisés antérieurement. En conséquence, 85,2 % des personnes seraient prêtes à recommander **Veino-Draine®** à un ami ou un proche (41,6 % certainement et 43,6 % probablement).

Tous les sujets apprécient la composition naturelle de **Veino-Draine®**.

Tolérance

Pour ce qui est de la tolérance de **Veino-Draine®** :

- 7 événements indésirables ont été rapportés durant l'étude.

- 2 sujets ont observé une augmentation de leur diurèse à mettre en relation avec l'effet drainant et diurétique documenté du cassis.
- 4 personnes ont présenté des troubles digestifs à type de constipation (2), ventre gonflé et problèmes intestinaux indéterminés. Des troubles du transit ont été rapportés dans la littérature avec le Ginkgo biloba. Bien que le supplément soit considéré comme sûr, il peut causer des maux d'estomac et de la constipation [8].

Discussion

La critique habituelle à l'encontre des études observationnelles non-interventionnelles est que, par définition, elles décrivent l'évolution des personnes sans comparaison avec un groupe témoin et qu'en conséquence leur niveau de preuve sur l'efficacité des produits étudiés est relativement faible.

Cette critique n'a pas vocation à s'appliquer ici, car l'ensemble des produits composant Veino-Draine® sont déjà référencés dans les monographies européennes (Vitis vinifera, Ribes nigrum et Ginkgo biloba) ou bénéficient d'une allégation de santé référencée au niveau de l'agence européenne de sécurité alimentaire (EFSA) (vitamine C et E).

De ce fait, l'objectif n'est pas de démontrer leur efficacité mais de décrire l'effet de leur association dans un même complément alimentaire sur la diminution de la gêne d'origine veineuse et sur la satisfaction procurée aux personnes.

Les résultats obtenus sont effectivement importants en termes de bénéfices ressentis par les personnes et viennent, en pratique quotidienne, confirmer les résultats obtenus notamment par *Vitis vinifera* dans des essais randomisés en double aveugle contre placebo cités par les monographies [2].

Il est également intéressant de souligner la bonne corrélation entre l'amélioration des symptômes cliniques d'insuffisance veineuse et l'amélioration de la qualité de vie qui s'inscrit également comme un élément de preuve d'efficacité.

Récemment un essai contrôlé, randomisé en double aveugle, vigne rouge contre placebo, a été réalisé par Rabe chez 248 patients [9].

Ses résultats font état d'une réduction significative des œdèmes avec un effet de taille de 0,28, ce qui est pertinent sur le plan clinique, et d'une réduction significative des douleurs de jambe.

Par ailleurs, un panel d'experts internationaux réunis à Budapest a réalisé un état de l'art des connaissances acquises sur le traitement de la maladie veineuse chronique par les flavonoïdes [10].

Les experts ont conclu à l'existence de preuves de l'efficacité des flavonoïdes bien que l'ancienneté des études et leurs faiblesses méthodologiques requièrent que d'autres études d'efficacité investiguent également leur mécanisme d'action et leur rapport coût/efficacité.

Sur ce dernier point, l'avantage des compléments alimentaires est certain, puisqu'ils sont à la charge des personnes et non de l'assurance maladie, témoignant de la volonté des personnes de participer individuellement à leur prise en charge.

Ceci reflète une évolution profonde des mentalités dans le domaine de la prévention et de la prise en charge du « petit » risque associée à une recherche de plus de naturalité dans les traitements utilisés.

En témoigne la progression de ce marché de 5 à 7 % par an, les compléments alimentaires prenant de plus en plus la place des médicaments déremboursés avec des compositions parfois très proches.

Bien sûr ces produits doivent être préconisés en complément des règles d'hygiène de vie veineuse, visant à limiter les facteurs de risque veineux.

Nombre d'entre eux sont hélas difficiles voire impossibles à modifier, tels que les conditions de travail ou les facteurs de risque héréditaires.

Conclusion

Cette étude observationnelle montre l'intérêt, dans la prise en charge des symptômes cliniques d'une insuffisance veineuse modérée, d'associer l'action drainante du cassis à l'action sur les troubles circulatoires de la vigne rouge et du Ginkgo biloba.

Les personnes qui utilisent **Veino-Draine**® pendant un mois rapportent une amélioration significative et rapide, dès la deuxième semaine d'utilisation, des troubles veineux tels que jambes lourdes, douloureuses et gonflées.

La grande majorité des patients sont satisfaits et apprécient la triple action de **Veino-Draine**®, action drainante et amélioration de la circulation veineuse et des signes cliniques associés.

Veino-Draine®, complément alimentaire associant des ingrédients d'origine naturelle, est bien toléré comme en témoigne une excellente observance au traitement.

Veino-Draine® peut donc être recommandé aux personnes présentant des signes cliniques d'insuffisance veineuse d'intensité modérée en complément des règles d'hygiène veineuse.

Références

1. Community herbal monograph on Ginkgo biloba L., folium. EMA/HMPC/321097/2012
2. Community herbal monograph on Vitis vinifera L., folium. EMA/HMPC/464684/2016
3. European Union herbal monograph on Ribes nigrum L., folium. EMA/HMPC/745353/2016
4. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific opinion on the substantiation of health claims related to vitamin C and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 129, 138, 143, 148), antioxidant function of lutein (ID 146), maintenance of vision (ID 141, 142), collagen formation (ID 130, 131, 136, 137, 149), function of the nervous system (ID 133), function of the immune system (ID 134), function of the immune system during and after extreme physical exercise (ID 144), non-haem iron absorption (ID 132, 147), energy-yielding metabolism (ID 135), and relief in case of irritation in the upper respiratory tract (ID 1714, 1715) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006 on request from the European Commission. EFSA Journal 2009 ; 7(9) :1226. [28 pp.]. doi: 10.2903/j.efsa.2009.1226. Available on line: www.efsa.europa.eu
5. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA), Scientific opinion on the substantiation of health claims related to vitamin E and protection of DNA, proteins and lipids from oxidative damage (ID 160, 162, 1947), maintenance of the normal function of the immune system (ID 161, 163), maintenance of normal bone (ID 164), maintenance of normal teeth (ID 164), maintenance of normal hair (ID 164), maintenance of normal skin (ID 164), maintenance of normal nails (ID 164), maintenance of normal cardiac function (ID 166), maintenance of normal vision by protection of the lens of the eye (ID 167), contribution to normal cognitive function (ID 182, 183), regeneration of the reduced form of vitamin C (ID 203), maintenance of normal blood circulation (ID 216) and maintenance of a normal scalp (ID 2873) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006. EFSA Journal 2010 ; 8(10) : 1816. [30 pp.]. doi: 10.2903/j.efsa.2010.1816.

6. Launois R., Lemoine J.G., Lozano F.S., Mansilha A. Construction and international validation of CIVIQ-14 (a short form of CIVIQ-20), a new questionnaire with a stable factorial structure. *Qual. Life Res.* 2012 ; 21 (6) : 1051-8. doi: 10.1007/s11136-011-0008-3.
 7. Yalcin I., Bump R.C. Validation of two global impression questionnaires for incontinence. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2003 Jul ; 189(1) : 98-101.
 8. Roland P.D., Nergård C.S. Ginkgo biloba--effect, adverse events and drug interaction. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2012 Apr 30 ; 132(8) : 956-9.
 9. Rabe E., Stücker M., Esperester A., Schäfer E., Ottillinger B. Efficacy and tolerability of red-vine-leaf extract in patients suffering from chronic venous insufficiency-results of a double-blind placebo-controlled study. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2011 ; 41(4) : 540-7. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.12.003
 10. Rabe E., Guex J.J., Morrison N., Ramelet A.A., Schuller-Petrovic S., Scuderi A., *et al.* Treatment of chronic venous disease with flavonoids: recommendations for treatment and further studies. *Phlebology* 2013 ; 28(6) : 308-19.
-