

## Effet du thermalisme sur la réduction de l'œdème dans la maladie veineuse chronique.

### *Effect of thermal hydrotherapy on the reduction of oedema in chronic venous diseases.*

Desbois C., Crebassa V., Benhamou A.C., Vin F.

#### Résumé

**Objectif :** Analyser l'effet du thermalisme sur l'œdème des membres inférieurs des patients atteints d'une maladie veineuse chronique classée C3 à C5 de la classification CEAP.

**Matériel et méthode :** Cette étude, sans bénéfice direct pour les sujets inclus, monocentrique, non comparative, prospective, non interventionnelle, a été menée en parallèle de la prise en charge habituelle des patients au sein des établissements thermaux de Balaruc-les-Bains, du 4 au 22 juin 2012, sans modification des traitements déjà instaurés (y compris la compression).

Un bilan clinique et paraclinique a été réalisé à J1-2 de la cure, puis à la fin de la cure (J20-21) chez des patients ayant bénéficié d'une cure thermale à orientation phlébologique.

Différents paramètres ont été recueillis pour chaque patient : âge, IMC, antécédents personnels, histoire de leur maladie veineuse, antécédents thrombo-emboliques et symptômes.

Un écho-Doppler veineux des membres inférieurs a été réalisé caractérisant un éventuel reflux tronculaire saphénien, la perméabilité et la continence des veines fémorales communes et poplités.

L'évaluation de la réduction de volume des jambes a été établie par la botte volumétrique de Vayssairat.

**Résultats :** Selon les critères d'inclusion retenus, 17 patients ont été inclus ; les deux membres inférieurs ont été évalués pour 14 d'entre eux, un seul côté (gauche en l'occurrence) pour les 3 autres. Au total, nous avons donc évalué la réduction de l'œdème sur 31 membres inférieurs.

#### Summary

**Objective:** To analyze the effect of thermal hydrotherapy on lower limbs oedema in patients with chronic venous diseases, classified C3 to C5, of the CEAP classification.

**Materials and Methods:** This study, without direct benefit for subjects included, monocentric, non-comparative prospective, non-interventional, was conducted in parallel to the usual management of patients within spas of Balaruc-les-Bains, from 4 to 22 June 2012, without modification of the treatments already established (including compression).

A clinical and paraclinical diagnosis was made at Day 1-2 of the treatment and at the end (D20-21) in patients who received a spa phlebologically oriented.

Different parameters were collected for each patient: age, BMI, personal history, history of their venous disease, history of thromboembolism and symptoms.

A venous Doppler of the lower limbs was made possible characterizing truncal saphenous reflux, permeability and continence of the common femoral and popliteal veins.

The evaluation of the reduction in volume of the legs was established by the volumetric Vayssairat boot.

**Results:** According to the inclusion criteria chosen, 17 patients were included; the two lower limbs were evaluated for 14 of them, only one side (left in this case) for the other 3. We therefore assessed the reduction of oedema of 31 lower limbs.

C. Desbois, médecin vasculaire, F-34000 Montpellier.

V. Crebassa, médecin vasculaire, Clinique du Millénaire, F-34000 Montpellier.

A.C. Benhamou, chirurgien vasculaire, Pitié Salpêtrière, F-75000 Paris VI.

F. Vin, médecin vasculaire, Hôpital Américain, F-75000 Paris.

Accepté le 7 mars 2012

Il a été retrouvé une diminution significative ( $p$  à 0,0005) du volume de chaque jambe, de 112,8 ml ( $\pm$  161,7). En prenant la moyenne des deux jambes des patients, il existe également une diminution significative ( $p$  à 0,0078) du volume de jambe de 121,4 ml ( $\pm$  164,6), ce d'autant plus que l'âge est supérieur à 65 ans ( $p$  < 0,001) ou que les patients ne présentaient pas de phlébologie ( $p$  < 0,05). L'absence de reflux dans la petite veine saphène ( $p$  < 0,05) est également prédictive d'un meilleur résultat.

**Conclusion :** Ce travail a permis de prouver l'effet du thermalisme sur la réduction de l'œdème des membres inférieurs au cours de maladies veineuses chroniques. L'analyse de ces résultats est encourageante pour entreprendre une étude de plus grande puissance statistique.

**Mots-clés :** thermalisme, œdème veineux, volumétrie, insuffisance veineuse chronique, CEAP.

*It was found a significant decrease ( $p$  0.0005) of the volume of each leg, 112.8 ml ( $\pm$  161.7).*

*Taking the volume average of the two legs for each patient, it was observed also a significant decrease ( $p$  0.0078) of the leg's volume of 121.4 ml ( $\pm$  164.6).*

*This is more effective in patients above 65 years old ( $p$  < 0.001) or in patient without vein's pain ( $p$  < 0.05). The absence of reflux in the small saphenous vein ( $p$  < 0.05) is also predictive of a better outcome.*

**Conclusion:** *This study has proved the effect of hydrotherapy in reducing lower limbs oedema in patients presenting chronic venous diseases. The analysis of these results is encouraging for undertake further studies with a greater statistical power.*

**Keywords:** hydrotherapy, oedema, venous volume, chronic venous Insufficiency, CEAP.

## Introduction

Le but de cette étude est d'évaluer, par une approche pragmatique, l'efficacité du traitement thermal sur l'œdème accompagnant les maladies veineuses chroniques. Nous avons donc évalué des patients avec un œdème veineux (C3), associé ou non à des troubles trophiques (C4 et C5 de la CEAP), persistant malgré leur traitement habituel.

La première question concernait l'efficacité des cures thermales en phlébologie, et notamment leur impact sur la réduction éventuelle des œdèmes durant ce traitement et s'il existait une réduction de ces œdèmes, s'il existait des facteurs prédictifs de meilleurs résultats.

Cette étude fut réalisée dans le cadre de l'obtention du mémoire de Diplôme Universitaire de Phlébologie de la faculté Pierre et Marie Curie Paris VI.

## Matériel et méthode

Pour analyser l'évolution de l'œdème veineux après trois semaines de cure aux thermes de Balaruc-les-Bains (**Figure 1**) et rechercher d'éventuels facteurs influençant l'évolution de cet œdème, nous avons mis en place une étude sans bénéfice direct pour les sujets inclus, monocentrique, non comparative, prospective et non interventionnelle.

Elle a été menée en parallèle de la prise en charge habituelle au sein des établissements thermaux de Balaruc. Aucun traitement n'a été modifié, le plus important étant de ne pas modifier la compression médicale ou les veinotoniques déjà instaurés.

Elle consistait à réaliser un bilan non vulnérant à J1 voire J2 de la cure, puis à la fin de la cure (J20 ou J21) chez des patients ayant bénéficié d'une cure thermale à orientation phlébologique principalement.

Le bilan était composé d'un écho-Doppler, d'une mesure volumétrique des membres inférieurs (botte de Vayssairat) et d'un bilan clinique avec la réalisation d'une fiche patient, reprenant l'âge, ses données anthropométriques, ses antécédents notables, l'histoire de sa maladie veineuse, les symptômes ressentis, une analyse clinique permettant la classification CEAP.

L'inclusion des patients dans l'étude n'a modifié ni la prise en charge, ni le rythme des soins thermaux habituels. Les équipes soignantes n'étaient pas au courant de l'étude et ne pouvaient avoir connaissance des patients inclus. Les patients n'ont perçu aucune indemnité financière en contrepartie de leur participation à l'étude.



**FIGURE 1 :** Nouvel établissement thermal de Balaruc-les-Bains.

## Effet du thermalisme sur la réduction de l'œdème dans la maladie veineuse chronique.

Initialement, 30 patients préinscrits pour la cure, atteints d'une maladie veineuse chronique, ont été contactés par courrier pour leur présenter l'étude. Les patients volontaires pouvaient ensuite s'inscrire à leur arrivée.

Seuls les patients ayant un œdème veineux des membres inférieurs et répondant aux critères d'inclusion ont été retenus.

17 patients inclus furent ainsi sélectionnés sur la présence d'un œdème veineux avec ou sans troubles trophiques associés. Stades C<sub>3</sub> à C<sub>5</sub> de la CEAP:

- C<sub>3</sub> : œdème veineux ;
- C<sub>4a</sub> : lésions cutanées : pigmentation ou eczéma variqueux ;
- C<sub>4b</sub> : lésions cutanées : hypodermite scléreuse ou atrophie blanche ;
- C<sub>5</sub> : cicatrice d'ulcère.

Ont été exclus les patients sans œdème, avec un manque de mobilité empêchant la mesure du volume du membre par l'appareil de volumétrie (botte de Vayssairat) ainsi que les patients avec un œdème non variqueux ou mixte. Ont été également exclus les patients qui avaient des horaires de consultation trop différents entre la première et la deuxième mesure afin d'éviter le biais éventuel d'œdèmes vespéraux.

Cette étude étant exploratoire, le calcul du nombre de sujets a été basé d'une part sur la faisabilité de l'étude et d'autre part sur les données disponibles dans la littérature. La taille du groupe a été fixée entre 20 à 30 membres inférieurs.

Le recrutement des patients a débuté le 4 juin 2012. Chaque patient a été revu dans les 48 heures avant la fin de son traitement afin de refaire des mesures comparatives. La durée de l'étude a été de 3 semaines, durée d'une cure.

La fiche patient nous renseigne sur l'âge, l'indice de masse corporelle (IMC), les antécédents, notamment ceux de maladie thrombo-embolique veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, thrombose veineuse superficielle), elle comporte le recueil des causes d'étiologie différentielle d'œdème des membres inférieurs (pathologie cardiaque, rénale, prises médicamenteuses...), l'histoire de la maladie veineuse, les antécédents de chirurgie d'éveinage, de traitements thermiques endoveineux, de phlébectomies, de sclérothérapie, les facteurs de risque cardio-vasculaire, l'habitude ou non de porter des bas de compression médicale, les signes fonctionnels ressentis (impatiences, lourdeurs, crampes, prurit, démangeaisons, paresthésies et phlébalgies).

L'examen clinique réalisé sur escabeau de phlébologie permettait la mise en évidence de télangiectasies, de veines réticulaires, de varices, d'une pigmentation, d'un eczéma variqueux, d'une hypodermite scléreuse, d'une atrophie blanche ou d'une cicatrice d'ulcère. La palpation caractérisait l'œdème grâce au signe du godet.



**FIGURE 2 :** Botte de mesure volumétrique de Vayssairat.

Les explorations échographiques et Doppler ont été réalisées à l'aide d'un échographe portable « Logic-E-GE », équipé d'une sonde linéaire de 10 Mhz. Nous avons recherché un éventuel reflux tronculaire au niveau des veines grandes et petites saphènes mais également exploré le réseau veineux profond afin de statuer sur la perméabilité et la continence des veines fémorales communes et poplités.

La mesure du volume des membres fut réalisée par la technique de déplacement d'eau grâce aux bottes de Vayssairat (**Figure 2**).

Le volumètre est une botte en plexiglas de 50 cm de haut, 20 cm de large et d'un volume de 18620 ml. À une hauteur de 36 cm de la base, un dévidoir empêche de remplir la botte plus haut et déverse le trop plein. La botte est remplie d'eau à 24 °C ( $\pm 2$  °C). L'adjonction d'eau tiède permet de maintenir la température de l'eau. On attend que le surplus d'eau se vide par le dévidoir et que le niveau d'eau supérieur se stabilise et s'immobilise totalement. On place alors le récipient gradué sous le dévidoir. Le volumètre est alors prêt pour l'emploi. Le patient jambes nues est placé à côté du volumètre. Il immerge lentement la jambe dans la botte et pose le pied à plat dans le fond de la botte. Il reste immobile jusqu'à la fin de l'écoulement par le dévidoir de l'eau de la botte vers le récipient gradué. Il faut attendre jusqu'à l'écoulement de la dernière goutte (environ 3 minutes). Le récipient gradué est déplacé pour la lecture et le patient peut déplacer la jambe du volumètre.

- Un tube gradué est placé en dérivation du récipient. Une grande dérivation : 100 ml, une petite dérivation 10 ml. La volumétrie = 2500 ml + nombre de grandes graduations  $\times$  50 ml + nombre de petites graduations  $\times$  10 ml.
- Une autre technique a également été utilisée : recueil de l'écoulement dans un récipient, déplacé sur une balance mesurant le poids de l'eau recueillie (calculé après avoir soustrait le poids du récipient).



**FIGURE 3 : Exemple de patient inclus C4 s.**

## Résultats

L'analyse statistique a été réalisée grâce aux compétences du centre Cenbiotech, centre de statistiques de Dijon du Pr F.A. Allaert que nous tenions à remercier pour sa disponibilité. Le « t-test sur séries appariées » a été utilisé pour juger de l'évolution du volume des jambes.

### 31 jambes, 17 patients

17 patients ont été recrutés pour cette étude ; pour 14 d'entre eux, les informations concernant les deux jambes ont été recueillies, tandis que pour 3 patients seulement les informations pour la jambe gauche sont disponibles. Au total, nous disposons d'informations concernant 31 jambes (**Figure 3**).

### Caractéristiques de la population étudiée

- Ratio homme/femme : 9/31.
- Âge moyen : 63,9 ans ( $\pm$  12,8 ans).
- IMC = 26,4 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm$  3,6).
- Héritéité variqueuse : 75,6 %.
- Port de bas de compression médicale : 88,2 %.
- Prise de veinotoniques : 35,3 %.

### Les symptômes étaient caractérisés comme suit :

- Douleur sur échelle EVA en moyenne à 4,2 ( $\pm$  2,5) : 88,2 %.
- Impatiences : 23,5 %.
- Lourdeurs présentes : 76,5 %.
- Crampes : 64,7 %.
- Prurit : 17,6 %.
- Phlébalgies : 11,8 %.

### C de CEAP : nombre de jambes (n = 31).

#### Nombre de patients : 17

- 12 membres inférieurs ont été classés C3 (soit 70,6 % des membres inclus).
- 4 membres inférieurs ont été classés C3, 4a (soit 23,5 % des membres inclus).

- 1 membre inférieur a été classé C3, 4b (5,9 % des membres inclus).
- Aucun membre n'était classé C5.

### Antécédents

- Antécédent de thrombose veineuse profonde : 19,4 % des membres inclus.
- Antécédent de thrombose veineuse superficielle pour 12,9 % des membres inclus.
- Antécédent d'éveinage/sclérothérapie pour 67,7 % des membres inclus.

### Données Doppler

- Présence d'un reflux tronculaire crural de la veine grande saphène dans 45,2 % des cas.
- Présence d'un reflux tronculaire jambier de la veine grande saphène dans 54,8 % des cas.
- Présence d'un reflux tronculaire de la veine saphène accessoire antérieure de cuisse dans 6,5 % des cas.
- Présence d'un reflux au niveau de la partie supérieure du mollet en veine petite saphène dans 19,4 % des cas.
- Présence d'un reflux partie moyenne du mollet en veine petite saphène dans 29 % des cas.
- Occlusion de la veine fémorale commune dans 0 % des cas.
- Reflux de la veine fémorale commune dans 9,7 % des cas.
- Occlusion de la veine poplitée dans 0 % des cas.
- Reflux de la veine poplitée dans 9 % des cas.

### Évolution du volume des jambes

Il existe une diminution significative ( $p$  à 0,0005) du volume de la jambe, de 112,8 ml ( $\pm$  161,7).

Nous avons voulu vérifier cependant le résultat par une autre méthode. Nous avons pris la moyenne des volumes des deux jambes d'un même patient si les informations sur les deux jambes étaient disponibles ; en prenant la valeur du volume de la jambe seule, pour les patients présentant des données unilatérales.

Dans ce cas également, il existe une diminution significative du volume de jambe de 121,4 ml ( $\pm$  164,6) avec  $p$  à 0,0078.

### Facteurs influençant l'évolution du volume des jambes

La diminution du volume de la jambe est meilleure si le patient a plus de 65 ans ( $p < 0,001$ ) ou s'il ne présente pas de reflux de la petite veine saphène au 1/3 supérieur du mollet ( $p < 0,05$ ). Par ailleurs, l'absence de phlébalgie est prédictive de bons résultats sur la réduction de l'œdème ( $p < 0,05$ ).

## Effet du thermalisme sur la réduction de l'œdème dans la maladie veineuse chronique.

### Discussion

Malgré les progrès de la phlébologie, les patients atteints d'une maladie veineuse chronique sont parfois dans une impasse thérapeutique.

- Les affections veineuses chroniques sont un problème majeur de santé publique dans les pays industrialisés.

La demande de soins de santé est élevée, se classant en France comme le septième motif de consultation le plus fréquent chez le médecin généraliste. Le coût pour la société est énorme, il représente plus de 10 millions d'euros par million d'habitants par an en Belgique, en France, en Italie et le Royaume-Uni, pour les coûts directs seulement. Malgré l'ampleur du problème, peu d'efforts ont été faits pour prévenir efficacement ces maladies chroniques [1].

- Les affections veineuses chroniques se traduisent par un large éventail de signes cliniques qui comprennent des varices, œdèmes, des troubles trophiques cutanés (allant de la dermite ocre à la lipodermatosclérose, atrophie blanche ou aux ulcères de jambe), et des symptômes attribuables à un dysfonctionnement veineux (douleurs, crampes nocturnes, lourdeur, paresthésies, prurit). Ainsi, les affections veineuses chroniques sont-elles une cause importante d'inconfort certes, mais surtout d'invalidité. Elles ont un impact sur la qualité de vie, tant sur le plan physique (troubles trophiques cutanés, œdème) que psychologique (douleur, gêne esthétique, limitation d'activité, menace pour leur santé) [2].
- De surcroît, les varices peuvent représenter un risque thromboembolique non négligeable : 10,2 % des thromboses veineuses superficielles présentent des complications thromboemboliques à trois mois (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, extension de thrombose veineuse superficielle, récurrence de thrombose veineuse superficielle) [3] et plus selon certaines études qui ont évalué les patients par scanner ou scintigraphies.
- Les traitements de la maladie veineuse superficielle, les techniques de sclérothérapie, d'éveinage chirurgical et d'ablation thermique endoveineuse sont utiles dans le traitement des varices [4]. Cependant, peu de patients atteints d'insuffisance veineuse profonde sont éligibles à une chirurgie du système veineux profond.
- Les patients atteints d'une maladie veineuse chronique doivent porter des bas de compression médicale, mais le manque de compliance à ce traitement montre qu'à lui seul ce traitement n'est pas la solution la plus parfaite à leurs attentes [5].
- La compression n'empêche pas le développement des varices mais elle est recommandée chez les patients atteints de maladie veineuse chronique pour limiter ses complications [6].

- Les veinotoniques et notamment de grade A représentent une thérapie efficace sur les symptômes, à tous les stades de la maladie veineuse (de Cos à C6s). Ils ont montré leur rôle dans l'accélération de la cicatrisation des ulcères veineux en tant que traitement conjoints [7, 8]. Ils ont montré leur efficacité sur la réduction de l'œdème [9].

En résumé, il faut rappeler que, quelles que soient les méthodes utilisées, le traitement du reflux veineux et de l'hyperpression veineuse consécutive est toujours primordial. Nous voyons dans cette étude que les patients ont pour la majorité d'entre eux un reflux superficiel qui peut entretenir et maintenir cet œdème.

Dans ce contexte, toute possibilité de traitement pouvant améliorer la qualité de vie de ces patients est la bienvenue. Or, le thermalisme est une thérapie physique populaire en France pour le traitement des affections veineuses chroniques, avec plus de 60000 patients traités par an. La cure se déroule typiquement sur trois semaines dans une station thermale spécialisée dans le traitement des affections veineuses chroniques, utilisant les effets d'une balnéothérapie intensive, avec de l'eau thermale. Les soins de cure sont en partie remboursés par la sécurité sociale, bien que peu d'études aient été menées jusqu'à présent [10].

L'efficacité du thermalisme n'a été que peu étudié jusqu'à présent. Une étude menée aux thermes de la Lachère a analysé l'évolution des troubles pigmentaires avant et après la cure [11]. Une autre étude, menée par Mancini et al. en 2003, a évalué le bénéfice clinique de l'eau soufrée en termes de qualité de vie [12]. Il n'existe pas d'étude du traitement thermal analysant à la fois, d'une part, la variation de volume des membres chez les patients ayant une insuffisance veineuse chronique et atteints d'œdème des membres inférieurs et, d'autre part, l'évolution du score de qualité de vie.

Ce travail a permis d'évaluer l'impact d'une cure thermale à Balaruc-les-Bains sur l'œdème dû à une maladie veineuse chronique évoluée aux stades C3C4 de la CEAP.

Il existe une diminution nettement significative ( $p = 0,005$ ) du volume des membres inférieurs au cours de la cure thermale, de 112,8 ml ( $\pm 161,7$ ) ( $p = 0,0005$ ). Cependant les écarts types sont importants et même s'ils sont plus grands que la moyenne, ils restent cohérents avec les données, car l'unité de mesure est également très grande (de l'ordre de 2700 ml), et l'écart type est de l'ordre de la moitié par rapport à l'inclusion (161,7 contre 315,5).

Lors du premier bilan, les mesures de volume ont été réalisées à l'aide d'un tube gradué, alors que, lors de la deuxième visite, elles ont été effectuées à l'aide d'une balance. Ces problèmes techniques pourraient expliquer que quelques volumes aient pu augmenter. Cet écueil méthodologique est important mais il ne remet pas en cause la validité des données observées.

La diminution du volume de jambe est meilleure lorsque les patients ont plus de 65 ans et lorsqu'ils n'ont pas de reflux au niveau du tiers supérieur de jambe en territoire petite saphène. L'absence de phlébalgie est également un facteur prédictif positif de réduction de l'œdème mais dont l'interprétation est plus délicate.

Notons également que, malgré la chaleur pendant la période de l'étude et la difficulté de l'observance de la compression par certains patients, les résultats physiques ont été favorables.

L'absence de groupe témoin pourrait être considéré comme un biais, mais il est difficile à éliminer puisque nous aurions dû avoir 17 patients remplissant les critères d'inclusion venant vivre à Balaruc-les-bains suivant une cure dans un établissement thermale sans bénéficier de l'eau thermale...

## Conclusion

Ce travail a permis de démontrer un impact objectif du thermalisme sur la diminution de l'œdème des membres inférieurs au cours des maladies veineuses chroniques.

Les résultats de cette étude originale doivent être considérés avec précaution en raison du faible nombre de patients inclus et en raison de la variation méthodologique introduite en cours d'étude dans la méthode de mesure des volumes des membres. En effet, le faible échantillon de population limite la puissance de l'analyse.

Ces résultats encouragent la mise en place d'études ultérieures de plus grande puissance statistique.

Nous tenions à remercier chaleureusement les thermes de Balaruc-les-Bains qui ont mis à notre disposition les locaux et la logistique nécessaire à cette étude sans aucune ingérence dans les travaux réalisés. Nous tenions également à remercier General Electric pour le prêt d'un Logic E ainsi que les Laboratoires Pierre Fabre pour le prêt des bottes à eau pour la mesure volumétrique des jambes.

*Cet article est issu d'un mémoire de fin d'études du Diplôme d'Université de Phlébologie de l'Université Pierre et Marie Curie de Paris 6. Promotion 2012.*

## Références

1. Carpentier P.H., Maricq H.R., Biro C., Ponçot-Makinen C.O., Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders of lower limbs: a population-based study in France. *J. Vasc. Surg.* 2004 Oct ; 40(4) : 650-9.
2. Guex J.J., Zimmet S.E., Boussetta S., Nguyen C., Taieb C. Construction and validation of a patient-reported outcome dedicated to chronic venous disorders: SQOR-V (specific quality of life and outcome response - venous). *J. Mal. Vasc.* 2007 Jul ; 32(3) : 135-47.
3. Decousus H., Quéré I., Presles E., Becker F., Barrellier M.T., Chanut M., Gillet J.L., Guenneguez H., Leandri C., Mismetti P., Pichot O., Leizorovicz A. POST (Prospective Observational Superficial Thrombophlebitis) Study Group. Superficial venous thrombosis and venous thromboembolism: a large, prospective epidemiologic study. *Ann. Intern. Med.* 2010 Feb 16 ; 152(4) : 218-24.
4. Barwell J.R., Davies C.E., Deacon J., Harvey K., Minor J., Sassano A., et al. Comparison of surgery and compression with compression alone in chronic venous ulceration (ESCHAR study): randomized controlled trial. *Lancet* 2004 ; 363 : 1854-9.
5. Raju S., Hollis K., Neglen P. Use of compression stockings in chronic venous disease: patient compliance and efficacy. *Ann. Vasc. Surg.* 2007 ; 21 : 790-5.
6. Kostas Tlm., Ioannou C.V., Drygiannakis I., Georgakarakos E., Kounos C., Tsetis D., Katsamouris A.N. Chronic venous disease progression and modification of predisposing factors. *J. Vasc. Surg.* 2010 Apr ; 51(4) : 900-7.
7. Ramelet A.A., Boisseau M.R., Allegra C., Nicolaidis A., Jaeger K., Carpentier P., et al. Veno-active drugs in the management of chronic venous disease. An international consensus statement: current medical position, prospective views and final resolution. *Clin. Hemorheol. Microcirc.* 2005 ; 33 : 309-19.
8. Coleridge-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: a meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2005 Aug ; 30(2) : 198-208.
9. Allaert F.-A. Métaanalyse de l'impact des principaux produits veinoactifs sur l'œdème veineux malléolaire. *Int. Angiol.* 2012 ; 31 : 1-6.
10. Carpentier P.H., Fabry R. Crénothérapie des maladies vasculaires. In : Queneau, editor. *Médecine thermale, faits et preuves.* Paris : Masson Ed. ; 2000. p. 102-15.
11. Carpentier P.H., Satger B. Randomized trial of balneotherapy associated with patient education in patients with advanced chronic venous insufficiency. *J. Vasc. Surg.* 2009 Jan ; 49(1) : 163-70.
12. Mancini S. Jr, Piccinetti A., Nappi G., Mancini S., Caniato A., Coccheri S. Clinical, functional and quality of life changes after balneokinesis with sulphurous water in patients with varicose veins. *Vasa* 2003 Feb ; 32(1) : 26-30.