

Axoven® : Résultats d'une étude observationnelle d'un nouveau veino-actif sur la symptomatologie des affections veineuses chroniques débutantes

Axoven®: Results of an observational study of a new veno-active food supplementation in the treatment of symptoms at the early stage of chronic venous diseases

Gobin J.P.¹, Benigni J.P.², Patural P.³, Allaert F.A.⁴

Résumé

Axoven® est un nouveau veino-actif répondant à la réglementation des compléments alimentaires. Composé de plusieurs agents veinotoniques, Axoven® est destiné à soulager les symptômes des affections veineuses chroniques (AVChs), mais également, par sa puissante action anti-oxydante, à avoir une action vasculo-protectrice.

Afin d'évaluer l'effet d'Axoven® sur l'évolution de la symptomatologie veineuse des membres inférieurs et de la qualité de vie de patientes présentant une AVCh débutante (Cos à C3s) une enquête pharmaco-épidémiologique prospective a été réalisée en pratique libérale chez des femmes âgées de plus de 18 ans traitées par Axoven®, à l'exclusion de tout autre moyen thérapeutique médicamenteux ou physique. L'évolution des symptômes a été évaluée sur des échelles visuelles analogiques de 0 à 100 et l'évolution de la qualité de vie selon les différents axes du questionnaire SF-12.

• 95 patientes âgées de 50.2 ± 12.1 ans souffrant d'une maladie veineuse chronique depuis 15.7 ± 10.3 ans en moyenne ont été incluses dans l'étude. Au terme des 2 mois de traitement, l'intensité moyenne des douleurs de jambes a diminué de 65 ± 25 à 22 ± 17 avec un pourcentage d'amélioration intra-individuelle moyen Δ de 43% ($p < 0.0001$), la sensation de lourdeurs de 67 ± 20 à 21 ± 17 avec un Δ de 46% ($p < 0.0001$), la sensation de gonflement de 62 ± 19 à 23 ± 17 avec un Δ de 49% ($p < 0.0001$), l'intensité des paresthésies de 24 ± 21 à 8 ± 15 avec un Δ de 15% ($p < 0.0001$), des prurits de 15 ± 21 à 4 ± 10 avec un Δ de 5% ($p < 0.001$) et des crampes de 34 ± 29 à 11 ± 16 avec un Δ de 22% ($p < 0.0001$).

• La qualité de vie des patientes s'est significativement améliorée passant respectivement de 40 ± 13 à 50 ± 7 ($p < 0.0001$) et de 47 ± 14 à 52 ± 9 ($p < 0.0001$).

Aucun effet secondaire significatif n'a été observé. Cette étude montre l'effet de la prise quotidienne d'Axoven® sur l'amélioration significative de la symptomatologie et de la qualité de vie et son intérêt dans la prise en charge des AVChs.

Mots clés : Affection veineuse chronique, traitement veino-actif, traitement anti-oxydant, inflammation pariétale

Summary

• Axoven® is a new venoactive food supplementation treatment. Axoven® is composed of veinotonic components.

The main aim of Axoven is to treat symptoms of chronic venous disease (CVD) but Axoven® has also antiradical properties.

• A prospective observational study has been conducted in daily phlebology in women older than 18 years old presenting a CEAP Cos to C3s classified CVD and taking no other physical or chemical venous treatment except lifestyle recommendations. Evaluation criteria: Symptoms self evaluated by the women on visual analogic scale (VAS) from "0" to "100" and the SF12 quality of life questionnaire.

95 women 50.2 ± 12.1 years old women were included in the study.

• After 2 months, the leg pain measured on VAS decreased from 65 ± 25 to 22 ± 17 (average improvement percentage Δ : 43% ; $p < 0.0001$), leg heaviness from 67 ± 20 to 21 ± 17 (Δ : 46% ; $p < 0.0001$), oedema from 62 ± 19 to 23 ± 17 (Δ : 49% ; $p < 0.0001$), paresthesia from 24 ± 21 to 8 ± 15 (Δ : 15% ; $p < 0.0001$), pruritus from 15 ± 21 to 4 ± 10 (Δ : 5% ; $p < 0.001$) and cramps from 34 ± 29 to 11 ± 16 (Δ : 22% ; $p < 0.0001$).

The physic and psychic quality of life of the women statistically improved respectively from 40 ± 13 to 50 ± 7 ($p < 0.0001$) and from 47 ± 14 to 52 ± 9 ($p < 0.0001$), just as all the SF12 dimensions without any exceptions.

No significant side effects were described.

This observational study shows a significant improvement of the venous symptoms and of the quality of life in women taking daily Axoven®

Keywords: Chronic venous disease, venoactive treatment, antiradical treatment, parietal inflammation.

1) Cabinet de médecine vasculaire, Lyon. - 2) HIA Begin, Vincennes. - 3) Cabinet de médecine vasculaire, Saint-Etienne.

4) Chaire d'Evaluation Médicale Ceren ESC & Cenbiotech/DIM CHU Dijon.

1. Introduction

Le déremboursement des veinotoniques en France a profondément modifié le comportement des patients et des prescripteurs. Axoven® est un nouveau veino-actif répondant à la législation des compléments alimentaires. Composé de plusieurs agents veinotoniques, Axoven® est destiné à soulager les symptômes des affections veineuses chroniques (AVChs), mais également, par sa puissante action anti-oxydante, à avoir une action vasculo-protectrice.

Des études d'efficacité/tolérance sont nécessaires afin d'évaluer ce nouveau traitement veino-actif.

Les (AVChs) ont un impact socio-économique considérable, du fait d'une forte prévalence, du coût élevé des investigations et de la prise en charge, et d'une morbidité importante, entraînant des douleurs à l'origine d'une altération de la qualité de vie.[1]. Les AVChs sont analysées de façon très complète par la classification CEAP qui tient compte des paramètres Cliniques, Etiologiques, Anatomiques et Physiopathologiques.[2] comme le montre cette classification (**tableau I**), le spectre des manifestations cliniques des AVChs est large. Les signes cliniques incluent des télangiectasies, des varices, des oedèmes et des altérations cutanées (pigmentation, eczéma, hypodermite scléreuse (lipodermatosclérose, atrophie blanche et ulcère).

Quant aux symptômes des AVChs, ce sont principalement des sensations de douleur, de prurit, de lourdeur, ainsi que, dans une certaine mesure, les impatiences.[3]

- Les AVChs peuvent être liées à des anomalies primitives de la paroi et des valvules veineuses. Elles peuvent également être dues à des anomalies secondaires à une thrombose veineuse profonde, à l'origine d'un reflux et/ou d'une obstruction.[3]

- La prise en charge thérapeutique des AVChs s'appuie principalement sur trois(3) modalités : la compression élastique, les interventions (sclérothérapie, procédures endoveineuses, chirurgie) sur les veines incontinentes et sur le traitement pharmacologique par des médicaments veino-actifs.[4]

2) Objectifs

- **Objectif principal :**

Evaluer l'effet d' Axoven® dans le soulagement de la symptomatologie des AVChs débutantes (Cos à C3s).

- **Objectifs secondaires:**

Evaluer l'efficacité d'Axoven® sur l'évolution de la qualité de vie des patientes.

Stade	Description des signes
Co	Pas de signe visible ou palpable de la maladie veineuse
C1	Présence de télangiectasies ou de varices réticulaires
C2	Varices
C3	Œdème
C4	Troubles trophiques imputables à la maladie veineuse
C4A	pigmentation, eczéma
C4B	hypodermite scléreuse, atrophie blanche
C5	Cicatrice d'ulcère
C6	Ulcère ouvert
A chaque classe est associée la lettre A pour asymptomatique ou S pour symptomatique	

Tableau I : classification CEAP.

3) Matériel et méthodes

Sous l'égide de la Société Française de Phlébologie, une étude observationnelle sur l'action d'un nouveau veino-actif, Axoven®, dans le soulagement des symptômes des AVChs débutantes, a débuté en janvier 2009 et s'est achevée en mars de la même année.

3.1) Axoven® :

Comme la majorité des veino-actifs, les agents actifs d'Axoven® sont extraits de plantes, puis purifiés (**tableau II**) ; ce sont des flavonoïdes (γ -benzopyrones) en particulier des citroflavonoïdes (extrait sec de citrus), de la quercétine (vigne rouge) et des catéchines (extrait sec de thé vert). Axoven® est également composé de saponines (aescine) provenant d'extraits de marron d'Inde.

On note également dans la composition d'Axoven de la vitamine C, de la vitamine E naturelle, du sélénium et des caroténoïdes naturels (β -carotène et lycopène de tomate).

Ce nouveau veino-actif est donc à la fois un veinotonique composé de plusieurs agents naturels synergiques et un puissant antioxydant visant à protéger la paroi veineuse. Le dosage de chaque composant est indiqué dans le **tableau III**.

La plupart des veino-actifs ont un impact macro et microvasculaire sur les AVChs. Ils agissent sur les altérations de la paroi et des valvules veineuses responsables des perturbations hémodynamiques qui sont à l'origine d'une hypertension veineuse. Ils ont également une action sur les effets microcirculatoires de l'hypertension veineuse qui aboutissent au

Groupe chimique	Substance	Tonus veineux	Réseau capillaire	Action anti oxydante
γ -benzopyrones	Quercétine Catéchine Citro-flavonoïdes	Augmente le tonus veineux	Réduit la perméabilité capillaire anormale	
Saponines	Aescine	Augmente le tonus veineux	Réduit la perméabilité capillaire anormale	
Vitamines C, E	Acide ascorbique Tocophérol			oui. Action synergique
Oligo-éléments	Sélénium			oui
Caroténoïdes naturels	β-carotène Lycopène de tomate			oui

Tableau II: action des composants d'Axoven®.

Agents	Dosage
Extrait sec de Marron d'Inde	400 mg
Extrait sec de Vigne Rouge	300 mg
Extrait sec de Citron	143 mg
Extrait sec de Thé vert	125 mg
Vitamine C	60 mg
Vitamine E naturelle	30 mg
Lycopène de tomate	1,5 mg
Béta-carotène naturelle	2,5 mg
Sélénium	35 µg

Tableau III: composition d'Axoven®.

développement d'une microangiopathie veineuse. Le mode d'action varie cependant d'un composant veino-actif à l'autre.[1,4].

Cette action est probablement liée à l'action anti-inflammatoire des agents flavonoïdes sur la paroi et les valvules veineuses. Les flavonoïdes (catéchines, quercétine et citro-flavonoïdes) présents dans sa composition agissent en effet en tant qu'anti-oxydant. Cette action est complétée par les autres anti-oxydants présents dans la spécialité (vitamine C, vitamine E, sélénium, caroténoïdes).

Axoven® est disponible sous forme de comprimés gastro-résistants. La prise orale conseillée est de 2 comprimés le matin.

Il n'y a pas de contre-indication connue à ce traitement.

Néanmoins la prise d'Axoven® durant la grossesse et l'allaitement relève de la responsabilité du prescripteur.

3.2) Schéma de l'étude et populations

Plan expérimental :

Enquête pharmaco-épidémiologique prospective réalisée en médecine libérale.

12 médecins ont inclus chacun 10 patientes.

Recrutement des patientes :

Chaque médecin incluait dans l'étude les 10 prochaines patientes correspondant aux critères de sélection.

3.3) Critères d'inclusion

Dans le cadre d'une enquête observationnelle, il convient de n'influencer en aucune manière les comportements thérapeutiques des médecins et leurs relations avec les patients. Pour refléter la population générale des patients atteints de la pathologie étudiée, les critères de sélection ont été volontairement réduits à leur plus simple

expression : femmes âgées de plus de 18 ans présentant une AVCh de classe CEAP Cos à C3s auxquelles le médecin juge utile de recommander la prise d'un veino-actif à l'exclusion de tout autre moyen thérapeutique médicamenteux ou physique.

3.4) Critères de non-inclusion

Afin de ne pas modifier les conditions d'observation, il n'est imposé aucun critère de non inclusion pour les patientes hormis le fait de ne pas satisfaire aux critères d'inclusion, de ne pas accepter de participer à cette enquête ou d'être déjà inclus dans une autre enquête épidémiologique ou dans un essai thérapeutique.

3.5) Déroulement de l'étude et recueil des données :

Pour chacune des patientes, le médecin remplissait une fiche d'observation comportant deux parties :

La première partie décrivait les caractéristiques démographiques de la patiente, ses facteurs de risque veineux, les signes physiques de son insuffisance veineuse. Le médecin investigateur lui demandait d'indiquer sur des échelles visuelles analogiques l'intensité des différents signes fonctionnels ressentis (douleur, lourdeur, paresthésies, prurit, crampes). La patiente remplissait à l'issue de la consultation un questionnaire de qualité de vie SF12.

La seconde partie était remplie lors de la visite suivante qui intervenait habituellement dans un délai de 2 mois. Au cours de cette deuxième visite le médecin décrivait la survenue éventuelle d'événements indésirables, décrivait les signes physiques présents et demandait à la patiente d'indiquer sur des échelles visuelles analogiques l'intensité des différents signes fonctionnels ressentis (douleur, lourdeur, paresthésies, prurit, crampes) puis de remplir un questionnaire de qualité de vie.

3.6) Plan d'analyse statistique :

Les données ont été saisies et analysées sur le logiciel SAS version 8.2 par Cenbiotechs à Dijon.

Description de la population

L'ensemble des caractéristiques démographiques et cliniques des patientes participant à l'étude ont été décrits par les paramètres statistiques classiques : moyenne, écart-type, médiane et quartile pour les variables quantitatives, effectifs et pourcentages pour les variables qualitatives.

Etude de l'objectif principal :

L'intensité des symptômes fonctionnels a été comparée entre la première et la seconde visite par une analyse de variance sur série répétée et les pourcentages d'amélioration ont été décrits ainsi que leur intervalle de confiance à 95 %.

Objectifs secondaires :

La qualité de vie des patientes selon les différents axes du SF-12 a ensuite été comparée entre la première et la seconde visite par des analyses de variance sur séries répétées et les pourcentages d'amélioration ont été décrits ainsi que leur intervalle de confiance à 95 %

4) Résultats

• Quatre vingt quinze (95) patientes âgées de $50,2 \pm 12,1$ ans souffrant d'une AVCh (**tableau IV**), depuis $15,7 \pm 10,3$ ans en moyenne, ont été incluses dans l'étude (**tableau V**). A l'inclusion l'index de masse corporelle des patientes était de $23,8 \pm 3,4$.

L'ancienneté de l'AVCh était de $15,7 \pm 10,3$ ans. Les facteurs de risque de l'AVCh sont décrits dans le **tableau VI**. Classiquement les antécédents familiaux d'AVCh sont retrouvés dans 82,1 % des cas. Le nombre médian de grossesses dans la population étudiée, 2, est conforme à la moyenne nationale.

• Quatre vingts (80) % des femmes avaient déjà été traitées par veino-actifs auparavant.

L'efficacité du traitement précédent était jugée nulle ou faible par 32,9 % des patientes, modérée dans 38,2 %, Importante dans 37,6 % et très importante dans 1,3 % des cas.

• Au terme des 2 mois de traitement, l'intensité moyenne des douleurs de jambes a diminué de 65 ± 25 à 22 ± 17 avec un pourcentage d'amélioration intra-individuelle moyen Δ de 43 % ($p < 0.0001$).

- La sensation de lourdeurs passe de 67 ± 20 à 21 ± 17 avec un Δ de 46% ($p < 0.0001$).

- L'intensité des paresthésies diminue de 24 ± 21 à 8 ± 15 avec un Δ de 15 % ($p < 0.0001$).

- La sensation de prurit diminue de 15 ± 21 à 4 ± 10 avec un Δ de 5 % ($p < 0.001$).

- Les crampes passent de 34 ± 29 à 11 ± 16 avec un Δ de 22 % ($p < 0.0001$) (**tableau VII**).

• La qualité de vie, d'un point de vue physique et mental des patientes s'est significativement améliorée passant respectivement de 40 ± 13 à 50 ± 7 ($p < 0.0001$) et de 47 ± 14 à 52 ± 9 ($p < 0.0001$), de même que toutes les dimensions :

- le fonctionnement physique évoluant de 53 ± 36 à 81 ± 24 ($p < 0.0001$).

- la limitation physique de 52 ± 49 à 92 ± 26 ($p < 0.0001$).

- la douleur physique de 57 ± 28 à 80 ± 18 ($p < 0.0001$).

- la perception de l'état de santé de 66 ± 21 à 74 ± 16 ($p = 0.0008$), la vitalité de 52 ± 25 à 67 ± 18 ($p < 0.0001$).

-Le fonctionnement social de 61 ± 29 à 77 ± 22 ($p < 0.0001$).
-La limitation émotionnelle de 70 ± 44 à 87 ± 30 ($p = 0.0001$).
-La santé mentale de 63 ± 21 à 79 ± 15 ($p < 0.0001$).
(tableau VIII).

- Sur le plan clinique, on note l'absence d'amélioration significative à 2 mois pour la présence de veines réticulaires et/ ou de télangiectasies (C1) passant de 57,4 à 51,1% ($p = 0.1088$) et de varices (C2) passant de 58,5 à 62,8 % ($p = 0.28$).

- A l'inverse, la présence d'un œdème s'est significativement améliorée après 2 mois de traitement passant de 62 ± 19 à 23 ± 17 avec un Δ de 49 % ($p < 0.0001$).
(tableau IX).

Trois (3) patientes ont décrit des évènements indésirables : 1 crampe et 2 cas de diarrhées.

5) Discussion

Ce nouveau traitement veino-actif apparaît particulièrement performant dans l'amélioration des différents symptômes des AVChs. Parallèlement, à travers les résultats du questionnaire de qualité de vie SF-12, la qualité de vie physique et mentale des patientes porteuses d'une AVCh débutante s'est améliorée dans toutes ses composantes.

La composition d'Axoven®, associant différents agents veinotoniques synergiques apparaît donc pertinente dans cette indication.

A l'inverse on note, ce qui était attendu, l'absence d'amélioration significative dans les signes cliniques de l'AVCh, CEAP C1 et C2. En revanche, Axoven® semble efficace dans l'amélioration de l'œdème décrit par les patientes (C3) ; cet effet peut être rattaché à la présence d'Aescine .

Les rares effets secondaires se résument essentiellement à 1 crampe et 2 cas de diarrhées. Il convient de relativiser ces effets secondaires digestifs car cette étude se déroulait au 1er trimestre 2009, alors qu'une épidémie de gastro-entérite frappait la France.

La plupart des patientes (80 %) avait déjà bénéficié d'un traitement veino-actif auparavant.

Mais en revanche seulement 1,4 % des patientes portait régulièrement une compression élastique auparavant.

Il existerait donc une population essentiellement féminine, d'âge moyen (50 ans) pour qui la prise d'un traitement veino-actif est jugée importante pour traiter les symptômes de l'AVCh et parallèlement améliorer la qualité de vie physique et mentale.

Age des patientes	N	%
40 ans et moins	22	23,2
40-50 ans	29	30,5
50-60	26	27,4
Plus de 60 ans	18	18,9
Total	95	100

Tableau IV : Âge des patientes (en année)

Ancienneté de la maladie veineuse (en année)	N	%
5 ans et moins	17	18,9
]5 - 10] ans	22	24,4
]10 - 20] ans	32	35,6
Plus de 20 ans	19	21,1
Total	90	100,0

Tableau V : Ancienneté de la maladie veineuse (en année)

Facteurs de risque	Non		Oui		Total	
	N	%	N	%	N	%
Antécédents familiaux	17	17,9	78	82,1	95	100,0
Chauffage par le sol	83	87,4	12	12,6	95	100,0
Sédentarité	43	45,3	52	54,7	95	100,0
Position assise > 6h/jour	70	73,7	25	26,3	95	100,0
Orthostatisme > 6h/jour	62	65,3	33	34,7	95	100,0
Grossesse	26	27,4	69	72,6	95	100,0
Autre	93	97,9	2	2,1	95	100,0

Tableau VI : Facteurs de risque



Tableau VII : Evolution des signes fonctionnels après 2 mois de traitement Axoven®

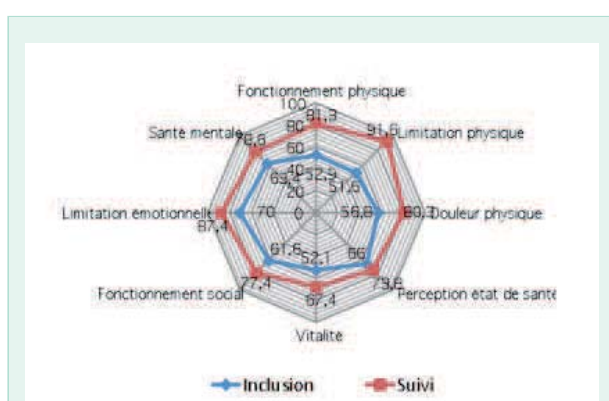


Tableau VIII : Evolution des 8 sous-dimensions du SF-12.

Présence d'œdème	Inclusion (N/%)		Suivi (N/%)	
Non	35	37,2	72	76,6
Oui	59	62,8	242	23,4
Total	94	100,0	98	100,0

Tableau IX : Présence d'œdème.

• Cette étude observationnelle réalisée sous l'égide de la Société Française de Phlébologie est riche d'enseignements sur l'attente des patientes porteuses d'une AVCh débutante.

• La présence d'une réaction inflammatoire dans les AVChs a largement été prouvée ces dernières années. Il est reconnu que les leucocytes ont un rôle clé dans les troubles tissulaires qui en résultent, conduisant au développement des signes et symptômes des AVChs. Les médiateurs inflammatoires stimulent les nocicepteurs, provoquant la douleur. Le processus inflammatoire conduit avec le temps au remodelage de la paroi veineuse et des valvules. Cette évolution aboutira ensuite à l'insuffisance valvulaire, au reflux et à une hypertension, à l'origine des différents signes des AVChs.[6,7].

• **Les composants veino-actifs d'Axoven® ont probablement une action sur la paroi veineuse, en inhibant la libération de médiateurs de l'inflammation.[1,8,9]**

• Cette action de plusieurs veino-actifs a été démontrée in vitro par des expériences utilisant des cellules endothéliales en condition d'hypoxie.[8,9] Malheureusement, l'effet des médicaments veino-actifs n'a pas encore été étudié aux stades précoces des troubles microcirculatoires. D'après des études menées sur la microcirculation dans des modèles animaux, la plupart des médicaments veino-actifs inhibent également la libération de médiateurs inflammatoires, comme les radicaux

libres, les prostaglandines et le thromboxane.[1,10] Les changements structurels de la microcirculation sont aussi associés à un ralentissement des globules rouges et à une diminution de leur tassement dans la lumière des capillaires et à une capture des globules blancs.

• L'efficacité des extraits de marron d'Inde (Aescine) a été analysée par Pittler et Ernst (base de données Cochrane 2006), qui ont retenu 14 études et conclu que ces préparations étaient efficaces et sûres à court terme dans le traitement de l'insuffisance veineuse chronique.[11]

• L'évaluation du niveau d'efficacité des principaux traitements veino-actifs a également été réalisée au cours de la conférence de consensus de Sienne en 2005. [12] Cette évaluation a uniquement été basée sur les symptômes veineux (associés ou non à des signes des AVChs : Cos à C6s de la CEAP). Les symptômes analysés étaient les suivants : douleur, crampes, démangeaisons, lourdeurs, sensation de gonflement, paresthésies, jambes sans repos. L'Aescine, composant d'Axoven®, s'est vue attribuer une recommandation de grade B. [13]

• **Une future étude devra considérer cette action antioxydante et anti-inflammatoire d'Axoven® sur la paroi et les valvules veineuses.**

Enfin, si l'on se réfère à la Bonn Vein Study[5] la présence de symptômes veineux est d'ailleurs prédictive de l'apparition d'un œdème, premier signe de l'insuffisance veineuse chronique, au décours de la maladie. Ces patientes doivent donc impérativement être suivies et traitées afin de prévenir l'apparition de stades plus avancés des affections veineuses chroniques.

6) Conclusion

Axoven® est un nouveau veino-actif développé dans le cadre de la réglementation des compléments alimentaires.

Les résultats de cette étude observationnelle montrent qu'Axoven® est très efficace dans le traitement des symptômes des AVChs débutantes et la réduction des œdèmes.

Parallèlement on note une amélioration significative de la qualité de vie physique et mentale des patientes traitées par Axoven®.

Ce nouveau traitement trouvera facilement sa place dans le marché des veino-actifs.

L'action antioxydante d'Axoven® mérite d'être analysée dans une future étude, en particulier par la diminution attendue du stress oxydatif local responsable de l'inflammation pariétale chez les patients porteurs d'une AVCh.

Références

1. Nicolaides AN. Management of chronic venous disorders of the lower limbs – Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2008; 27: 1-59.
2. Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg* 2004; 40: 1248-52.
3. Nicolaides AN. Investigation of chronic venous insufficiency: a consensus statement. *Circulation* 2000; 102: e126-e163.
4. Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency. *Circulation* 2005; 111: 2398-2409.
5. Maurins U, Hoffmann BH, Lösch C, Jöckel KH, Rabe E, Pannier F. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population – results from the Bonn Vein Study, Germany. *J Vasc Surg* 2008; 48: 680-7.
6. Danziger N. Pathophysiology of pain in venous disease. *J Mal Vasc* 2007; 32: 1-7.
7. Bergan JJ, Schmid-Schöbein GW, Coleridge Smith PD, et al. Chronic venous disease. *N Engl J Med* 2006 ; 355: 488-98.
8. Janssens D, Delaive E, Houbion A, et al. Effect of venotropic drugs on the respiratory activity of isolated mitochondria and in endothelial cells. *Br J Pharmacol* 2000; 130: 1513-24.
9. Bouaziz N, Michiels C, Janssens D, et al. Effect of Ruscus extract and hesperidin methylchalcone on hypoxia-induced activation of endothelial cells. *Int Angiol* 1999; 18: 306-12.
10. Jean T, Bodinier MC. Mediators involved in inflammation: effects of Daflon 500 mg on their release. *Angiology* 1994 ; 45 : 554-9.
11. Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1): CD003230. Review. PMID: 16437450.
12. Ramelet AA, Boisseau MR, Allegra C, 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.
13. Perrin M, Geroulakos G. Pharmacological treatment of chronic venous disorders. *Phlebolympology* 2007; 14 : 23-30.