

Dossier Scientifique

CIRCULYMPHE



CIRCULYMPHE

FORCE I : Circulation sanguine

- *Bioflavonoïdes de citron / Quercétine / Rutine*
- *Vigne rouge / OPC de raisin*
- *Ginkgo biloba*

Pour :

- améliorer la circulation sanguine (fluidité)
- renforcer la paroi des capillaires et vaisseaux sanguins + élasticité : améliorer les problèmes d'hypertension, les problèmes d'hémorroïdes, de varices, d'insuffisance veineuse chronique, d'hématomes et de saignements de nez
- nettoyer (plaques d'athérome)

FORCE II : Circulation lymphatique

- *Bromélaïne (ananas)*
- *Magnésium*
- *Potassium*
- *Vitamine B6*
- *Piloselle*
- *Ginkgo biloba*

Pour :

- Rétention d'eau – œdèmes : amincissement (perte de poids par amélioration de l'assimilation et de l'élimination), poches sous les yeux...
- Cellulite
- Gonflements
- Varices
- Inflammations chroniques dont rhumatismes
- Lésions traumatiques (sport, suites opératoires)
- Affections du système digestif
- Allergies
- Baisse des défenses immunitaires

FORCE III : Antioxydants

- *Sélénium*
- *Vitamine C*
- *Vitamine E*
- *Bioflavonoïdes / Quercétine / Rutine*
- *Vigne rouge / OPC de raisin*
- *Ginkgo biloba*

Pour :

permettre un nettoyage bénéfique global avec amélioration de l'élasticité des vaisseaux, amélioration des échanges cellulaires, diminution des états inflammatoires et allergiques.

SOMMAIRE

| | |
|---|--------|
| <u>Partie I : données administratives et résumé du dossier</u> | page 3 |
| I.1. Renseignements administratifs | page 3 |
| I.2. Résumé des caractéristiques du produit | page 3 |
| I.3. Etiquetage et notice | page 3 |

| | |
|--|--------|
| <u>Partie II : documentation scientifique</u> | page 4 |
|--|--------|

| | |
|---|--------|
| <u>Force I : la circulation sanguine / Jambes lourdes : un vrai problème de santé publique</u> | page 4 |
|---|--------|

| | |
|---|--|
| <u>Fl.1. Bioflavonoïdes de citron</u> | |
| Fl.1.1. Eléments de botanique | |
| Fl.1.2. Propriétés | |
| Fl.1.3. Etudes cliniques | |
| Fl.1.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>Fl.2. Vigne rouge : feuilles et OPC de pépins de raisin</u> | |
| Fl.2.1. Eléments de botanique | |
| Fl.2.2. Propriétés | |
| Fl.2.3. Etudes cliniques et in vitro | |
| Fl.2.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>Fl.3. Ginkgo biloba</u> | |
| Fl.3.1. Eléments de botanique | |
| Fl.3.2. Propriétés | |
| Fl.3.3. Etudes cliniques | |
| Fl.3.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>Fl.4. Quercétine</u> | |
| Fl.4.1. Définition | |
| Fl.4.2. Propriétés | |
| Fl.4.3. Etudes cliniques | |
| Fl.4.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>Fl.5. Rutine</u> | |
| Fl.5.1. Définition | |
| Fl.5.3. Etudes cliniques | |
| Fl.5.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |

| | |
|---|--------|
| <u>Force II : la circulation lymphatique</u> | page 9 |
|---|--------|

| | |
|--|--|
| <u>FII.1. La bromélaïne</u> | |
| FII.1.1. Définition | |
| FII.1.2. Propriétés | |
| FII.1.3. Etudes cliniques | |
| FII.1.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>FII.2. La piloselle</u> | |
| FII.2.1. Eléments de botanique | |
| FII.2.2. Propriétés | |
| FII.2.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>FII.3. Le magnésium et la vitamine B6</u> | |
| FII.3.1. Définition | |
| FII.3.2. Propriétés | |
| FII.3.3. Etudes cliniques | |
| FII.3.4. Contre indications | |
| <u>FII.4. Le potassium</u> | |
| FII.4.1. Définition | |
| FII.4.2. Propriétés | |
| FII.4.4. Contre indications | |

| | |
|---|---------|
| <u>Force III : l'activité antioxydante</u> | page 13 |
|---|---------|

| | |
|---|--|
| <u>FIII.1. La Vitamine C</u> | |
| FIII.1.1. Définition | |
| FIII.1.2. Propriétés et études cliniques | |
| FIII.1.3. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>FIII.2. Vitamine E</u> | |
| FIII.2.1. Propriétés | |
| FIII.2.2. Etude clinique | |
| FIII.2.3. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |
| <u>FIII.3. Sélénium</u> | |
| FIII.3.1. Définition | |
| FIII.3.2. Propriétés | |
| FIII.3.3. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses | |

| | |
|---|---------|
| <u>Partie III : méthode de préparation du produit fini</u> | page 15 |
|---|---------|

| | |
|-----------------------------|---------|
| <u>Bibliographie</u> | page 16 |
|-----------------------------|---------|

Partie I : données administratives et résumé du dossier

I.1. Renseignements administratifs

Responsable de la mise sur le marché et de la commercialisation

SANTE VERTE Ltd.

Unit E / Foster Road
Ashford Business Park
Sevington, Ashford
Kent, TN24 0SH
Tél. : 44 (0) 1233 504 444
Fax : 44 (0) 1233 504 450
www.sante-verte.com

I.2. Résumé des caractéristiques du produit

CIRCULYMPHE est un complexe « unique » spécialement élaboré pour agir favorablement sur la circulation sanguine mais aussi lymphatique tout en ayant une très puissante vocation antioxydante :

Force I : les bioflavonoïdes de citron, la vigne rouge, les OPC de raisin, le ginkgo biloba, la rutine et la quercétine aident la **circulation sanguine** et préservent les vaisseaux.

Force II : la bromélaïne, la piloselle, la rutine, le magnésium, le potassium, la vitamine B6 stimulent la **circulation lymphatique**.

Force III : l'ensemble de ces nutriments dynamisé par des co-facteurs tels que les vitamines C, E et le sélénium vont apporter une forte **activité antioxydante** pour neutraliser l'excès de radicaux libres.

Les ingrédients de CIRCULYMPHE sont **traditionnellement utilisés pour agir sur toutes les circulations corporelles en vue de diminuer les sensations de jambes lourdes ou les troubles hémorroïdaires ; utilisés dans les manifestations de fragilité capillaire cutanée ; pour les problèmes de circulations sanguine et lymphatique.**

En aucun cas les renseignements donnés ne peuvent se substituer à un avis médical et chaque utilisateur est tenu responsable de ses propres actes, de sa santé et de sa sécurité.

I.3. Etiquetage et notice

Référence : PHSV019
60 comprimés

Contre-indications :

Pour adultes uniquement.
Ne pas donner aux femmes enceintes et allaitantes

Pour 1 comprimé :

| | |
|--|---------|
| Bioflavonoïdes de citron (extrait standardisé à 35% de flavonoïdes) | 300 mg |
| Extrait d'ananas fruit (standardisé >100 GDU/g de bromélaïne) | 105 mg |
| Vigne rouge (<i>Vitis vinifera</i>) | 60 mg |
| Magnésium (soit 17% des AJR) | 50 mg |
| OPC de pépin de raisin | 31,6 mg |
| Piloselle (<i>Pilosella hieracium</i>) | 28 mg |
| Vitamine C (soit 42% des AJR) | 25 mg |
| Ginkgo biloba | 25 mg |
| Quercétine | 20 mg |
| Potassium (soit 24% des AJR) | 20 mg |
| Rutine (Vitamine P) | 20 mg |
| Vitamine E (soit 100% des AJR) | 10 mg |
| Vitamine B6 (soit 100% des AJR) | 2 mg |
| Sélénium issu de levure | 20 µg |

Ingrédients : bioflavonoïdes de citron, maltodextrine, extrait d'ananas, oxyde de magnésium, phosphate tri-calcique, vigne rouge, chlorure de potassium, OPC de pépin de raisin, vitamine C, ginkgo biloba, stéarate de magnésium d'origine végétale, quercétine (extrait standardisé à 95% de quercétine), rutine (Vitamine P), vitamine E naturelle, levure riche en sélénium, vitamine B6. Agents d'enrobage.

Conseils d'utilisation :

Prendre 2 comprimés par jour.

La durée du traitement est éminemment variable en fonction des troubles à traiter et de leur importance. En règle générale, il doit être poursuivi jusqu'à disparition – ou nette amélioration – de ceux-ci.

Eviter de dépasser la dose journalière indiquée.

Ce produit ne peut se substituer à un régime alimentaire varié.

Maintenir soigneusement fermé dans un endroit frais, à l'abri de l'humidité.

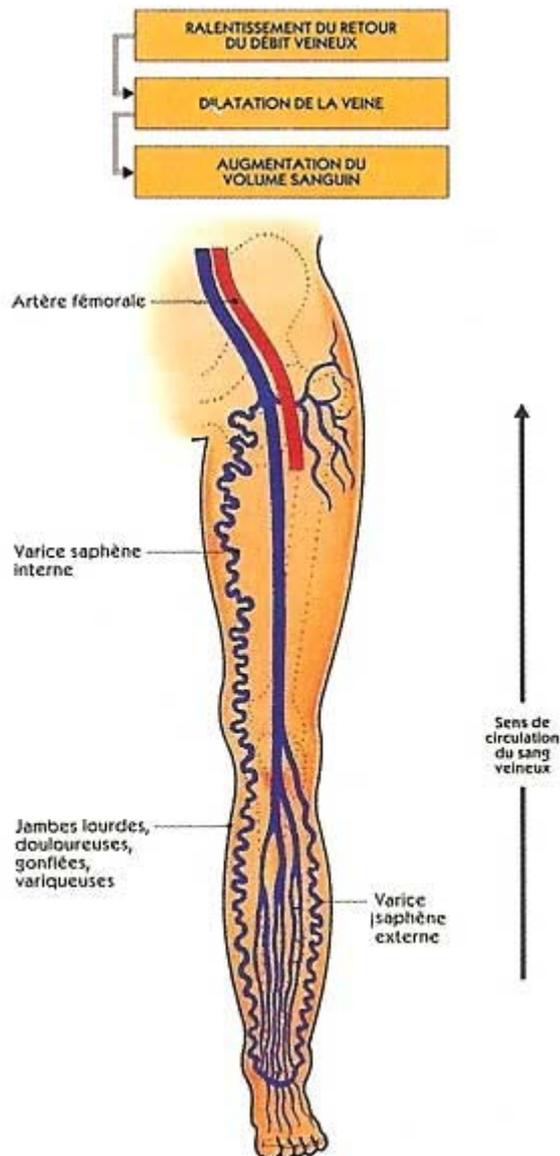
Tenir hors de portée des enfants.

Partie II : documentation scientifique

Force I : la circulation sanguine / Jambes lourdes : un vrai problème de santé publique

CE QUI SE PASSE

Le manque d'activité musculaire, la station debout prolongée, l'excès de poids peuvent entraîner une insuffisance veineuse.



En France, 1 adulte sur 3 souffre d'insuffisance veineuse ! Les jeunes adultes sont de plus en plus concernés. Mais il existe aussi un panel de professions particulièrement à risque.

En France, 26 % des hommes se plaignent de troubles de la circulation veineuse au niveau des jambes, contre 57 % des femmes [1]. Au total, 18 millions d'adultes sont concernés, dont plus de la moitié déclare souffrir de varices. L'âge représente un facteur aggravant important de l'insuffisance veineuse. Mais les jeunes sont aussi de plus en plus concernés : avant 30 ans, les symptômes se limitent aux chevilles gonflées et aux mollets douloureux en fin de journée. Entre 30 et 40 ans, les premières varices peuvent survenir : ce qui est le cas pour 15 % des Français dans cette tranche d'âge. Au-delà de 40 ans, une étude a montré que la majorité des sujets était affectée par des symptômes veineux : seuls 15 % des hommes et 6 % des femmes de cette catégorie d'âge avaient un examen veineux normal [2].

Des professions à risque

Globalement, toutes les professions qui exigent de rester debout ou assis de manière prolongée ou qui engendrent un piétinement toute la journée peuvent être classées à risque [3,4] (ex. : le travail posté, la coiffure, la vente et les métiers de la restauration, les infirmières de blocs opératoires). Pour les policiers, gendarmes et autres métiers de la surveillance, c'est la position immobile qui est mise en cause. Parmi les facteurs professionnels majorants : la station debout prolongée, avoir à marcher beaucoup, avoir à piétiner, être exposé à la chaleur, le port de charges de plus de 10 kg, les postures penché en avant, accroupi, à genoux, la station assise prolongée et ... le fait de ne pas être assis au fond de son siège ! Une étude de la Médecine du Travail révèle que 89 % des femmes sont exposées par leur métier à des facteurs de risque pouvant provoquer ou aggraver leur maladie veineuse [3]. En effet, plus de 70 % d'entre elles travaillent debout, près d'une sur deux est sédentaire et une sur cinq travaille dans une ambiance à température élevée.

Il existe cinq facteurs de risque essentiels de la maladie veineuse : l'influence hormonale, l'âge, l'hérédité, l'excès de poids et la station debout.

Chez les femmes, les oestrogènes augmentent la rétention d'eau, la stagnation du sang dans les vaisseaux et donc l'effet jambes lourdes, tandis que la progestérone tend à rééquilibrer cet effet. Mais au cours du cycle menstruel, les taux de ces hormones varient et les parois veineuses sont mises à rude épreuve ! D'où l'effet jambes lourdes et les

douleurs ressenties, en particulier quelques jours avant les règles. A la ménopause, le déséquilibre hormonal naturel augmente particulièrement le phénomène.

L'âge représente un autre facteur de risque important, puisqu'en vieillissant, les veines perdent petit à petit leur élasticité et ne se contractent plus aussi facilement. Les valvules présentes à l'intérieur des vaisseaux tendent à s'écartier, laissant ainsi le sang "s'accumuler" davantage dans le bas des jambes. Plus les premiers signes de varicosités ou de jambes lourdes apparaissent tôt, plus le processus de dégénérescence s'aggrave avec l'âge. Ainsi, après 60 ans, 65 % de la population présente des troubles veineux [1].

Attention au surpoids : l'excès de poids influe également sur la circulation sanguine de plusieurs manières. D'abord le poids du corps s'exerce avec plus de force sur les jambes et diminue sensiblement le retour veineux. En se formant, le tissu adipeux fait aussi naître de nombreux petits vaisseaux d'irrigation qui nécessitent un travail du cœur beaucoup plus important. Par ailleurs, l'excès de poids est souvent associé à une hypercholestérolémie qui abîme les parois des vaisseaux et gêne la circulation sanguine. Enfin, la surcharge pondérale limite l'activité physique naturelle (marche) ou volontaire (sport) qui constitue habituellement un mécanisme essentiel au retour veineux [5].

FI.1. Bioflavonoïdes de citron

FI.1.1. Eléments de botanique

| Classification classique | |
|--------------------------|---------------------------|
| Règne : | Plantae |
| Sous-règne : | Tracheobionta |
| Division : | Magnoliophyta |
| Classe : | Magnoliopsida |
| Sous-classe : | Rosidae |
| Ordre : | Sapindales |
| Famille : | Rutaceae |
| Genre : | Citrus L. |
| Nom latin : | Citrus limon (L.) Burm F. |

Le citronnier serait originaire d'Inde. Cultivé en Europe dès le II^es après J.-C., il est aujourd'hui répandu dans les régions au climat méditerranéen et subtropical du monde entier.

Noms vernaculaires : citron

Partie utilisée : écorce de fruit.

Principaux constituants : flavonoïdes (hespéridine).

FI.1.2. Propriétés

Les flavonoïdes, présents dans la plupart des plantes, sont des pigments polyphénoliques qui contribuent, entre autres, à colorer les fleurs ou les fruits en jaune ou en blanc. Ils ont un important champ d'action et possèdent de nombreuses vertus médicinales. **Antioxydants, ils sont particulièrement actifs dans le maintien d'une bonne circulation. Les flavonoïdes présents dans le citron renforcent les parois des capillaires et préviennent l'infiltration dans les tissus voisins.**

FI.1.3. Etudes cliniques

De nombreuses études cliniques en double aveugle réalisées sur plus de 100 personnes montrent que les bioflavonoïdes de citron ont une action contre les **hémorroïdes** en diminuant leur durée et leur fréquence [13-17]. D'autres études montrent qu'ils agissent contre les troubles **d'insuffisance veineuse chronique** surtout pour les personnes dont les jambes sont très faibles [18-22]. Ils agissent aussi pour **limiter les saignements de nez et les hématomes** [23]. Enfin, les bioflavonoïdes ont aussi une légère action **pour traiter les lymphœdèmes**. Une étude réalisée sur 57 femmes venant d'être opérées du cancer du sein, a montré que la prise de bioflavonoïdes diminuait plus rapidement l'effet de lymphœdème dans le bras, suivant l'opération [24].

FI.1.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

Aucun connu.

FI.2. Vigne rouge : feuilles et OPC de pépins de raisin

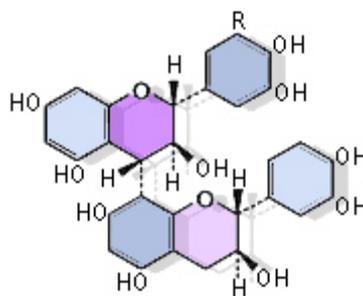
FI.2.1. Eléments de botanique

Vraisemblablement originaire d'Europe méridionale et du Moyen-Orient, la vigne à raisin est soigneusement sélectionnée et cultivée par les humains depuis la nuit des temps. Elle préfère un sol argileux et riche en silice et exige un ensoleillement maximum. De nos jours, on la cultive dans toutes les régions tempérées du globe. L'activité des feuilles de la vigne rouge est attribuée aux divers flavonoïdes qu'elles renferment.

Composants actifs : flavonoïdes, tanins, tartrates, inositol, carotènes, choline et sucres, anthocyanosides.

Parties utilisées : feuilles et pépins de raisin

| Classification classique | |
|--------------------------|------------------------------|
| Règne : | Plantae |
| Sous-règne : | Tracheobionta |
| Division : | Spermatophyta |
| Classe : | Magnoliopsida |
| Sous-classe : | Rosidae |
| Ordre : | Rhamnales |
| Famille : | Vitaceae |
| Genre : | Vitis L. |
| Nom latin : | Vitis vinifera var. tinctora |



OPC de raisin

Fl.2.2 Propriétés

Les feuilles de vigne sont astringentes et anti-inflammatoires. Les anthocyanosides recèlent des propriétés vasoconstrictrices. **Les feuilles rouges traitent les varices, les hémorroïdes et la fragilité capillaire.**

Les oligo-proanthocyanidines (OPC) constituent une famille de composés flavonoïdes présents dans bon nombre de végétaux, et c'est essentiellement pour leurs **propriétés antioxydantes** qu'on s'y intéresse. On estime que leur activité antioxydante est 50 fois plus importante que celle des vitamines C et E. De plus, comme la vitamine C est hydrosoluble et la vitamine E liposoluble, leur activité antioxydante s'exerce principalement dans un milieu aqueux pour la vitamine C ou lipidique pour la E, tandis que les OPC sont actives dans l'un et l'autre milieu.

Par ailleurs, les OPC ont une affinité particulière avec le collagène, cette protéine qui forme l'essentiel des tissus conjonctifs de l'organisme, notamment la peau, les tendons, ligaments et cartilages, ainsi que **la paroi interne des vaisseaux sanguins. Les OPC se lient au collagène et contribuent à préserver l'intégrité de la structure des tissus conjonctifs**, notamment en raison de leur activité antioxydante, mais également parce qu'ils inhibent la synthèse de certaines substances ayant pour effet de déclencher des réactions allergiques et inflammatoires. Cette caractéristique les rend capables de diminuer efficacement la perméabilité vasculaire et de renforcer la résistance capillaire, la fonction vasculaire et la circulation périphérique.

Fl.2.3 Etudes cliniques et in vitro

In vitro, en présence de proanthocyanidines, des fibroblastes cutanés et des cellules musculaires lisses porcines s'attachent à des fibres d'élastine. Les proanthocyanidines, en augmentant la résistance de l'élastine à la dégradation enzymatique et en renforçant l'interaction entre les fibres et les cellules, favorisent le **maintien d'un bon fonctionnement des parois vasculaires**. L'addition de 1 mg/ml de proanthocyanidines à une culture de cellules humaines de parois veineuses malades provoquait une diminution de 34% du taux d'acide hyaluronique, indiquant un effet possible pour **contrer les œdèmes veino-lymphatiques** qui semblent associés à une augmentation des niveaux d'acide hyaluronique. Les parois de veines variqueuses diffèrent des parois de veines normales par une perte du contenu en collagène et une augmentation des niveaux de protéoglycanes, en particulier, d'acide hyaluronique. Cette diminution peut être attribuée à une augmentation de l'activité de l'enzyme destructrice de protéine (détruisant le collagène) ainsi qu'aux radicaux libres.

Un grand nombre d'études cliniques utilisant des extraits de pépins de raisins pour **traiter la fragilité capillaire et les veines variqueuses** ont été réalisées en France. Dans une étude [25] en double aveugle, 71 patients souffrant d'insuffisance veineuse ont reçu 300 mg par jour d'anthocyanidines de pépins de raisins ou un placebo. Une réduction significative des symptômes fonctionnels a été constatée chez 75% des patients supplémentés contre 41% des sujets sous placebo. Des mesures [26] montrent que l'administration d'une dose unique de 150 mg d'anthocyanidines augmente le tonus veineux chez des patients ayant des veines variqueuses étendues. Dans un autre essai clinique [27], un groupe de patients en gériatrie ayant une résistance capillaire faible a été traité avec 100 à 150 mg d'anthocyanidines ou un placebo. Une amélioration de la résistance capillaire a été constatée au bout de deux semaines de traitement chez la moitié des patients supplémentés.

Les chercheurs européens ont mené plusieurs essais cliniques de petite envergure sur des sujets atteints d'insuffisance veineuse ou de varices, deux problèmes qui sont intimement liés. La majorité de ces études, au cours desquelles on a surtout employé des extraits de pépins de raisin, concluent que les OPC peuvent soulager la douleur dans les jambes ainsi que les tuméfactions causées par l'insuffisance veineuse et les varices. Au cours d'une recherche à double insu avec placebo de 12 semaines portant sur 219 sujets atteints d'insuffisance veineuse, on a obtenu de bons résultats avec un **extrait de feuilles de vigne (AS 195®)** [28].

Fl.2.4 Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

En l'absence de données toxicologiques complètes, on recommande également aux enfants, aux femmes enceintes ou qui allaitent et aux personnes souffrant de troubles hépatiques graves d'éviter les suppléments d'OPC.

Fl.3. Ginkgo biloba

Fl.3.1. Eléments de botanique

Le Ginkgo biloba est la plus ancienne des espèces arboricoles dont les spécimens sont encore identiques à leurs ancêtres. Il peuplait déjà la planète il y a 300 millions d'années. Grâce à quelques plants retrouvés dans d'anciens temples chinois, on a pu le réimplanter un peu partout dans le monde, surtout comme arbre ornemental. D'une exceptionnelle résistance aux stress environnementaux, il peut vivre jusqu'à 1 000 ans et atteindre de 40 à 50 mètres de hauteur. Il semble bien résister à la pollution et s'adapter facilement aux milieux urbains.

| Classification classique | |
|--------------------------|----------------------|
| Règne : | Plantae |
| Sous-règne : | Tracheobionta |
| Division : | Ginkgophyta |
| Classe : | Ginkgoopsida |
| Ordre : | Ginkgoales |
| Famille : | Ginkgoaceae |
| Genre : | Ginkgo L. |
| Nom latin : | <i>Ginkgo biloba</i> |

Noms vernaculaires : ginkgo

Partie utilisée : feuilles.

Principaux constituants : flavonoïdes, ginkgolides, bilobalides.

Fl.3.2 Propriétés

Bien que l'on sache que l'extrait de feuilles de ginkgo **améliore la circulation sanguine grâce à un effet vasorégulateur**, on ne connaît pas le mécanisme précis par lequel il agit. On attribue généralement cet effet à un ensemble complexe de substances actives qui ont, entre autres, des **propriétés antiplaquettaires, antioxydantes et neuroprotectrices**. Quant aux effets observés sur les fonctions cognitives et sur la mémoire, on ne sait pas s'ils sont uniquement attribuables à l'effet du ginkgo sur la circulation ou si d'autres mécanismes sont en jeu.

Cet extrait est reconnu par la Commission E pour le traitement des symptômes des démences d'origine vasculaire ou dégénérative, les troubles liés à la résistance artérielle périphérique de même que les vertiges et les acouphènes. L'Organisation Mondiale de la Santé a également reconnu l'usage du ginkgo pour ces troubles, mais aussi, plus spécifiquement pour la maladie de Raynaud, l'acrocyanoose et le syndrome post-phlébitique.

Fl.3.3 Etudes cliniques

On dispose aujourd'hui d'un corpus de plus de 400 études scientifiques ayant porté sur l'extrait de feuilles.

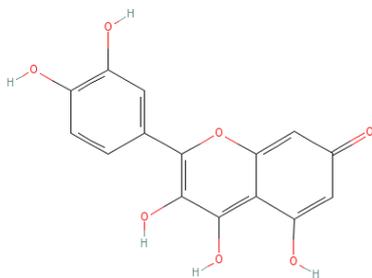
Le ginkgo a été l'objet d'un énorme engouement suite à la publication de l'étude sur la maladie d'Alzheimer dans JAMA, en sept 97. Cependant, le ginkgo est d'abord et avant tout un vasodilatateur efficace dans la maladie de Raynaud. **Il augmente également l'apport sanguin au cerveau** : un effet qui expliquerait son efficacité dans la démence sénile. Le ginkgo est un **antioxydant et un neuroprotecteur** très puissant. En médecine chinoise, on l'utilise pour les problèmes respiratoires. Le ginkgo contient un inhibiteur du Facteur d'Agrégation Plaquettaire (PAF) qui est impliqué dans la composante inflammatoire de l'asthme [29-33].

Fl.3.4 Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

Comme le ginkgo clarifie le sang, les hémophiles et les personnes qui s'appêtent à subir une intervention chirurgicale devraient éviter d'en prendre.

Fl.4. Quercétine

Fl.4.1. Définition



Masse moléculaire : 302,236 g/mol

Formule chimique : C₁₅H₁₀O₇

La quercétine est un bioflavonoïde très répandu dans la nature. C'est même le bioflavonoïde le plus abondant. Il se retrouve dans beaucoup d'aliments : pomme, oignon, thé, baies, graines, fleurs, feuilles... on le retrouve aussi dans des espèces botaniques telles que le ginkgo, le millepertuis... Dans la nature, la quercétine est souvent liée à la vitamine C dont elle accroît l'absorption par l'organisme. La quercétine est réputée pour être le plus actif des flavonoïdes.

Fl.4.2 Propriétés

Bien que l'on soit loin de tout connaître au sujet de la quercétine, ses **propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et antihistaminiques (antiallergiques)** ont été constatées au cours de nombreuses études in vitro et sur les animaux. La quercétine a aussi **des effets positifs sur les capillaires, le système cardiovasculaire et l'hypertension**. La quercétine a donc des propriétés diverses dans le domaine de la santé humaine incluant, **la protection cardio-vasculaire, un effet anti-ulcère, une activité anti-allergie, la prévention de la cataracte, une activité anti-virale, des effets anti-inflammatoires.**

Fl.4.3 Etudes cliniques

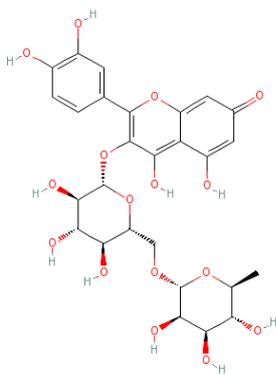
Prévention des maladies cardiovasculaires : les effets cardio-vasculaires de la quercétine sont liés à ses activités antioxydantes et anti-inflammatoires et sa capacité à inhiber l'agrégation plaquettaire ex vivo [34]. L'étude Zutphen sur les personnes âgées a étudié la prise de flavonoïdes alimentaires et le risque de maladies cardio-vasculaires. Le risque de mortalité diminue significativement avec l'augmentation de la prise de flavonoïdes. Les personnes qui ont pris le plus de flavonoïdes ont eu un risque relatif de 0,42 par rapport à ceux qui prenaient le moins de flavonoïdes (risque de 1) pendant cette étude de 5 ans réalisées sur des hommes de 65 à 84 ans [35]. Dans une cohorte de la même étude, la prise des flavonoïdes alimentaires a été inversement associée à des accidents cardiaques [36].

Fl.4.4 Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

Aucun connu.

Fl.5. Rutine

Fl.5.1. Définition



Masse moléculaire: 610,517 g/mol

Formule chimique: C₂₇H₃₀O₁₆

Flavonol glycoside retrouvé dans de nombreuses plantes dont : le tabac, le forsythia, le sarrasin.

Fl.5.2 Propriétés

La rutine est chimiquement très proche de la quercétine, et elle possède des **propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, vasoprotectrices (protection des vaisseaux sanguins) et antithrombotiques (protection contre la formation de caillots sanguins)**.

Fl.5.3 Etudes cliniques

Une étude réalisée sur des patients atteints d'insuffisance veineuse chronique prenant un mélange de rutine, alpha-tocophérol et acide ascorbique a montré qu'ils avaient une amélioration au niveau de : **tonus veineux, capacité veineuse, distension veineuse, activation significative de la fibrinolyse** [38].

Fl.5.4 Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

Aucun connu.

Force II : la circulation lymphatique

Données historiques sur le système circulatoire lymphatique.

Dans la Grèce Antique, les écoles d'Hippocrate et d'Aristote citaient l'existence de vaisseaux ne contenant pas du sang, mais un liquide transparent appelé "sanies".

En 1622, le savant italien Assli démontre chez le chien l'existence des vaisseaux lymphatiques.

En 1647, Jean Pecquet découvre le canal thoracique et en 1653, l'angle jugulo sous-clavier gauche, appelé actuellement par les lympho-thérapeutes le Terminus. Dans la même période, le danois Thomas Bartholin décrit le système lymphatique.

Au 19^{ème} siècle, l'anatomiste français F.Sappey met au point l'atlas de la circulation lymphatique qui, bien que beaucoup amélioré, est toujours valable.

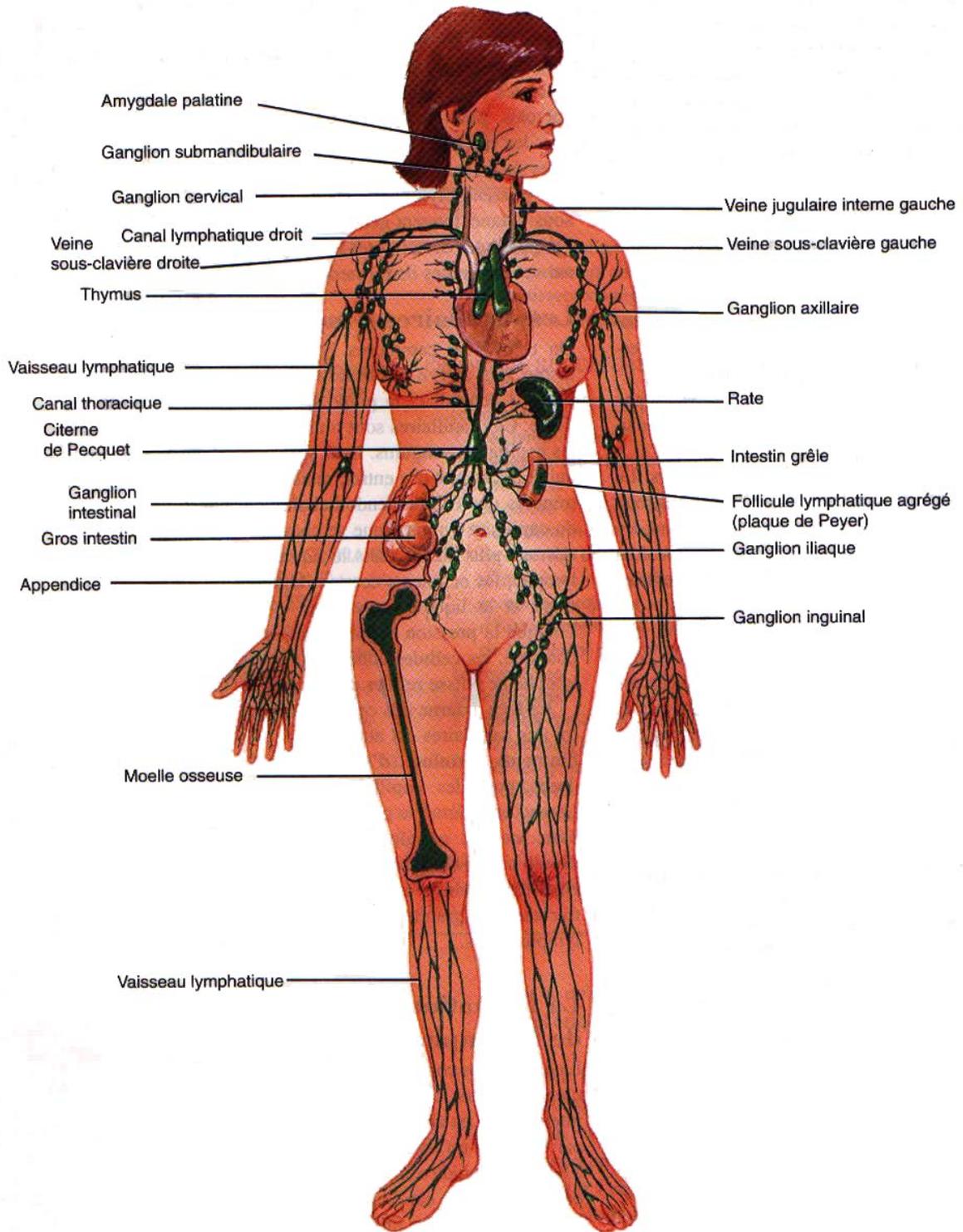
Au début du 20^{ème} siècle, le français Rouvière publie une étude du système lymphatique profitant des progrès réalisés dans la recherche de colorants et de substances de contraste injectés dans les cadavres pour étudier l'anatomie du corps humain.

La lymphe.

On appelle lymphe le liquide qui se trouve dans les vaisseaux lymphatiques, liquide incolore et transparent, composé de protéines, électrolytes, glucose, cholestérol, fer, enzymes et hormones et de cellules, en grande partie des lymphocytes, utilisées par l'organisme essentiellement pour la réparation et la construction des tissus endommagés (grande présence de lymphocytes près des plaies ou des tissus lésés). Dans la lymphe, on trouve aussi des cellules macrophages chargées de détruire les corps étrangers, les agents pathogènes et les résidus cellulaires. La quantité lymphatique en circulation dans un organisme normal (absence de maladie) est de 2,4 litres par jour, mais en cas de besoin, elle peut atteindre 15 à 20 litres par jour.

Les vaisseaux lymphatiques.

On trouve les capillaires, les vaisseaux et le canal thoracique. Les capillaires, en grand nombre dans l'organisme, commencent dans l'espace interstitiel des tissus. Vodder les décrit comme des fils de soie. Ils sont constitués d'une seule couche de cellules endothéliales, dotées de filaments qui ont pour fonction de les retenir aux tissus conjonctifs. Les vaisseaux lymphatiques sont la continuation des capillaires, ils ont pour rôle d'acheminer de la lymphe vers le canal thoracique, à mesure qu'ils augmentent de diamètre, on note la présence de valvules à distance régulière. L'espace compris entre 2 valvules s'appelle lymphangione. Le canal thoracique, long de 35 à 45 cm, possède des valvules dans sa partie initiale et dans sa partie terminale près de la veine sous-clavière gauche, il recueille la lymphe de la moitié du thorax, du bras gauche, du côté gauche et de cou, et des jambes. Le côté droit du thorax, cou, tête et visage est drainé par la grande veine lymphatique droite qui se déverse dans la veine sous-clavière droite.



Vue antérieure des principaux composants du système lymphatique

Fil.1. La bromélaïne

Fil.1.1. Définition

La bromélaïne est constituée d'un groupe d'enzymes digestives qui se trouvent dans l'ananas (*Ananas comosus*) et qui ont la propriété de digérer les protéines et de faire cailler le lait. La bromélaïne tire son nom de « broméliacées », la famille botanique à laquelle appartient l'ananas.

Fil.1.2. Propriétés

Contrairement aux autres enzymes qui sont dégradées dans le système digestif, la bromélaïne est partiellement absorbée par l'organisme et passe dans le sang, exerçant par conséquent **une activité systémique** : ainsi, elle inhiberait la production des prostaglandines qui causent l'inflammation, ce qui pourrait expliquer son **activité anti-inflammatoire** ; elle éclaircirait le sang, ce qui pourrait expliquer son **action antiplaquettaire** ; enfin, elle agirait sur le système immunitaire, ce qui pourrait expliquer son **emploi dans certaines maladies auto-immunes**. Les mécanismes par lesquels elle exerce son action thérapeutique ne sont pas encore totalement élucidés.

La Commission E a approuvé l'usage de la bromélaïne pour traiter l'œdème postopératoire et post-traumatique, particulièrement des sinus nasaux et para-nasaux.

La bromélaïne est une protéase aux actions traditionnellement anti-inflammatoires qui **diminuent les œdèmes et favorisent l'élimination des dégradations cellulaires**.

Fil.1.3. Etudes cliniques

Dès 1960, au cours d'un essai clinique à double insu avec placebo mené auprès de 146 boxeurs souffrant de contusions et d'hématomes, on a constaté que 78 % des sujets traités à la bromélaïne (par voie interne) étaient complètement guéris au bout de 4 jours, contre 14 % pour ceux du groupe placebo. Les blessures qui n'étaient pas totalement guéries au bout de 4 jours ont guéri en 8 à 10 jours dans le groupe traité, contre 7 à 14 jours dans le groupe placebo [39]. Au cours de plusieurs autres études, pas toujours contrôlées, on a également observé que l'inflammation consécutive à diverses interventions chirurgicales diminuait significativement si les patients prenaient 40 mg de bromélaïne, 4 fois par jour, au cours des 2 jours précédant l'intervention et des 5 jours la suivant [39,40]. Cependant, au moins deux études à double insu avec placebo (254 sujets en tout) n'ont pas donné de résultats concluants au chapitre de l'œdème postopératoire [41,42].

Plus récemment, au cours d'une étude de cas publiée en 1995 et menée auprès de 59 sujets souffrant de contusions musculo-squelettiques importantes, on a pu observer que l'enflure et la douleur avaient diminué de façon appréciable [43]. Des observations cliniques ont permis de constater que la prise de bromélaïne à raison de 400 mg à 1 000 mg par jour faisait diminuer le nombre d'attaques d'angine de poitrine, et que ces angines reprenaient peu de temps après qu'on ait interrompu le traitement [40]. On a également observé que l'administration **d'un mélange de bromélaïne, de potassium et de magnésium entraînait une diminution radicale de l'incidence d'infarctus** [40]. Au cours d'une étude portant sur 73 sujets atteints de phlébite aiguë, on a observé qu'un traitement à base de bromélaïne et d'analgésiques permettait de réduire tous les symptômes de cette affection du système veineux [40].

Fil.1.4. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

En l'absence de données toxicologiques complètes permettant d'établir l'innocuité de la bromélaïne en cas de grossesse ou d'allaitement, certains recommandent aux femmes enceintes et à celles qui allaitent d'éviter de prendre des suppléments, bien que, dans un cas comme dans l'autre, on n'ait signalé aucun cas d'effets indésirables. Les personnes qui sont allergiques à l'ananas ou à d'autres plantes de la famille des broméliacées, aux piqûres d'abeille et au pollen d'olivier risquent également d'être allergiques à la bromélaïne.

Fil.2. La piloselle

Fil.2.1. Eléments de botanique

Plante vivace à poils étoilés ou laineux et à fleurs jaunes groupées dans une collerette de feuilles.

Noms vernaculaires : piloselle, oreille de souris ou de rat, épervière

Partie utilisée : parties aériennes.

Composants actifs : flavonoïdes, ombelliférone (coumarine).

| <u>Classification classique</u> | |
|---------------------------------|------------------------|
| <u>Règne</u> : | Plantae |
| <u>Sous-règne</u> : | Tracheobionta |
| <u>Division</u> : | Spermatophyta |
| <u>Classe</u> : | Magnoliopsida |
| <u>Sous-classe</u> : | Asteridae |
| <u>Ordre</u> : | Asterales |
| <u>Famille</u> : | Asteraceae |
| <u>Genre</u> : | Hieracium L. |
| <u>Nom latin</u> : | Hieracium pilosella L. |

FII.2.2 Propriétés

Les flavonoïdes présents dans la plante contribuent à **l'action diurétique. Traditionnellement recommandée dans les cas d'embonpoint par rétention d'eau et de gonflement des membres inférieurs, elle favorise l'élimination rénale du sel retenu dans les tissus.** Un de ses composants, la coumarine, est un fluidifiant indiqué dans le traitement des varices et phlébites. Ainsi la Piloselle est **traditionnellement utilisée pour faciliter l'ensemble des fonctions d'élimination de l'organisme.**

FII.2.4 Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

En l'absence de données toxicologiques complètes permettant d'établir l'innocuité de la piloselle en cas de grossesse ou d'allaitement, certains recommandent aux femmes enceintes et à celles qui allaitent d'éviter de prendre des suppléments de cette plante.

FII.3. Le magnésium et la vitamine B6

FII.3.1. Définition

Le magnésium est un minéral essentiel au bon fonctionnement de l'organisme humain. Il participe à plus de 300 réactions métaboliques dans le corps. Il agit en association étroite avec le sodium, le potassium et le calcium, avec lesquels il doit rester en équilibre dans l'organisme. Environ la moitié du magnésium corporel se trouve dans les os et les dents, tandis que le reste se situe dans les muscles, le foie et d'autres tissus mous. Il est éliminé par les reins.

La pyridoxine (vitamine B6) est une vitamine hydrosoluble dite « essentielle », car l'organisme ne sait pas la fabriquer et ne la stocke pas : le corps doit donc la puiser chaque jour dans les aliments dans lesquels elle est présente.

FII.3.2. Propriétés

Le magnésium contribue notamment à la transmission nerveuse et à la relaxation musculaire après la contraction, ce qui est **vital pour la fonction cardiaque. Il est essentiel au maintien d'un rythme cardiaque régulier, au métabolisme des lipides, ainsi qu'à la régulation du taux de sucre sanguin et de la tension artérielle.**

La vitamine B6 a une action complémentaire à celle du magnésium. Elle a comme principal rôle le maintenir des fonctions vitales du métabolisme. Non seulement elle est indispensable auprès des protéines et des acides aminés, mais elle influence la croissance, synthétise l'hémoglobine et transforme le tryptophane en vitamine B3. Elle est également nécessaire à la formation d'anticorps.

FII.3.3. Etudes cliniques

Des enquêtes épidémiologiques ont permis d'établir un lien entre un haut taux de magnésium et un risque réduit de souffrir de maladies cardiovasculaires [46,47]. De plus, il existe aussi un lien entre un apport alimentaire élevé en magnésium et un risque réduit de maladies coronariennes [48] et d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) [49]. Des essais cliniques à double insu avec placebo indiquent que l'administration d'un supplément de magnésium peut améliorer la capacité à l'exercice de sujets souffrant de maladie coronarienne [50,51], ou avoir, en traitement adjuvant, un effet anti-thrombotique [52].

Plusieurs études épidémiologiques ont également établi un lien entre une déficience en magnésium et l'hypertension [53], un important facteur de risque de crises cardiaques et d'accidents vasculaires cérébraux. En Amérique du Nord, les autorités médicales recommandent un apport alimentaire élevé en magnésium pour prévenir et traiter l'hypertension, notamment par l'adoption du régime DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) [54]. Ce régime est également riche en potassium, en calcium et en fibres. Par ailleurs, les résultats d'une méta-analyse de 20 essais cliniques menés auprès de 1 220 sujets indiquent qu'une supplémentation en magnésium permet d'abaisser légèrement la tension artérielle [55].

FII.3.4. Contre indications

Insuffisance rénale.

FII.4. Le potassium

FII.4.1. Définition

Le potassium est un minéral essentiel qui assure plusieurs fonctions vitales dans l'organisme. Comme le sodium et le chlore, c'est un électrolyte.

FII.4.2. Propriétés

Dans l'organisme, le potassium :

- agit en étroite collaboration avec le sodium pour **maintenir l'équilibre acido-basique du corps et celui des fluides**. Le potassium contrôle le taux de fluides et le pH à l'intérieur des cellules, tandis que le sodium fait la même chose à l'extérieur des cellules;
- est essentiel à la transmission des impulsions nerveuses;
- est **essentiel à la contraction musculaire, y compris celle du muscle cardiaque**;
- **participe au bon fonctionnement des reins et des glandes surrénales**;
- contribue à de nombreuses réactions enzymatiques, à la synthèse des protéines et au métabolisme des glucides, entre autres choses.

FII.4.4. Contre indications

Prise conjointe de médicaments hyperkaliémiants.

Force III : l'activité antioxydante

FIII.1. La Vitamine C

FIII.1.1. Définition



La vitamine C ou acide ascorbique est hydrosoluble. Même si la plupart des mammifères peuvent la synthétiser, l'organisme humain en a perdu la capacité au cours de l'évolution. Il doit donc la puiser chaque jour dans les aliments. La vitamine C est absorbée en petite quantité dans la bouche et l'estomac et, principalement, dans l'intestin grêle ; elle est éliminée par l'urine. Elle intervient dans des centaines de processus métaboliques

Masse moléculaire : 176,124
Formule chimique : C₆H₈O₆

FIII.1.2. Propriétés et études cliniques

Antioxydante, la vitamine C aide les défenses naturelles, soutient l'action des surrénales, diminue les symptômes allergiques, **augmente la résistance des capillaires sanguins**. **Elle diminue les lipides, est bénéfique pour le cœur et la circulation**, protège de la cataracte, aide les fonctions sexuelles chez l'homme et la femme.

Elle est connue pour stimuler le procollagène, la synthèse du collagène et l'activité de la phosphatase alcaline, un marqueur de la formation des ostéoblastes. Elle contribue au maintien de la fonction immunitaire, elle active la cicatrisation des plaies, participe à la formation des globules rouges et augmente l'absorption du fer contenu dans les végétaux (le fer non hémique).

FIII.1.3. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

Aucun connu.

FIII.2. Vitamine E

FIII.2.1. Propriétés

La vitamine E possède une action **antioxydante**. Elle joue un rôle essentiel dans la protection de la membrane de toutes les cellules de l'organisme. Elle contribue non seulement à la neutralisation des radicaux libres dans l'organisme mais elle empêche aussi ou réduit l'oxydation des lipoprotéines de faible densité (LDL). Cette oxydation des LDL est associée à l'apparition de l'athérosclérose et donc aux maladies cardiovasculaires. **La vitamine E a aussi des propriétés anti-inflammatoires, antiplaquettaires et vasodilatatrices. Ces effets, qui ne sont pas reliés à son activité antioxydante, jouent également un rôle cardioprotecteur.**

FIII.2.2. Etude clinique

Dans les régions où l'alimentation est riche en vitamine E, l'insuffisance veineuse semble plus rare. La vitamine E interviendrait à travers **son action sur la coagulation, la fibrinolyse et la paroi veineuse**. On trouve dans un article publié dans la revue française Phlébologie [56], «La multiplication des études publiées sur la vitamine E a convaincu de nombreux médecins de prescrire en pratique quotidienne de la vitamine E et que **de plus en plus de phlébologues la prescrivent pour son action au niveau des plaquettes sanguines et de l'extrapolation de ses propriétés protectrices vasculaires à l'artère et à la veine** ». De nombreuses études expérimentales et cliniques ont été consacrées à l'action de la vitamine E sur les plaquettes sanguines, les parois des veines et des vaisseaux, ainsi que sur l'inflammation et l'intervention des radicaux libres. Une étude [57] a été conduite sur l'homme et sur cultures cellulaires. Les sujets ont pris quotidiennement 600 mg de vitamine E. Les patients prenant de la vitamine E produisaient une quantité moins importante de peroxyde d'hydrogène et avaient une moindre agrégation plaquettaire. Les études cellulaires ont montré une inhibition de l'agrégation plaquettaire et une diminution de la quantité de thromboxane, un des composants stimulants la formation de caillots. Deux médecins ont passé en revue [58] les recherches cliniques, épidémiologiques et expérimentales portant sur la vitamine E. Ils ont notamment souligné que la vitamine E inhibe la prolifération des cellules musculaires lisses qui, autrement, croîtraient et réduiraient la circulation sanguine dans les veines et les vaisseaux. Enfin, la vitamine E diminue la tendance à former des caillots. Dans une étude [59] sur cultures cellulaires, des chercheurs ont testé les effets de la vitamine E sur les «molécules d'adhésion» qui favorisent la fixation des monocytes sur les parois des vaisseaux sanguins. Ils ont aussi examiné l'effet de la vitamine E sur le «facteur nucléaire kB (NF-kB)» qui stimule les gènes promoteurs de l'inflammation. L'inflammation active les molécules d'adhésion. Les résultats ont montré que la vitamine E inhibe certains types de molécules d'adhésion et qu'elle semble diminuer l'activité du facteur stimulant les gènes promoteurs de l'inflammation (NF-kB).

FIII.2.3. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

Aucune contre-indication.

FIII.3. Sélénium

FIII.3.1. Définition

Le sélénium est un oligo-élément indispensable au corps humain. Il est présent à l'état de traces dans les aliments. Le sélénium entre dans la constitution de nombreux enzymes et protéines. Ses bienfaits interviennent dans la protection de la cellule.

FIII.3.2. Propriétés

Antioxydant, il protège le cœur. Il protège des métaux lourds toxiques, de l'alcool et de la fumée du tabac et favorise la désintoxication corporelle. Il aide à conserver l'élasticité de la peau. Il intervient dans la constitution de nombreuses enzymes et protéines qui règlent le métabolisme cellulaire. Au niveau intracellulaire, il permet à l'organisme de produire la glutathion-péroxydase. Celle-ci travaille de concert avec la vitamine E pour protéger les membranes cellulaires contre l'oxydation provoquée par les radicaux libres, des substances impliquées dans le vieillissement, l'apparition de maladies cardiovasculaires et de la cataracte. L'effet antioxydant du sélénium agit aussi en cas d'inflammation arthritique. Le nombre de recherches de tous types (animales, épidémiologiques, prospectives, cliniques) sur le sélénium est si astronomique qu'on ne peut les mentionner toutes ici.

FIII.3.3. Effets indésirables – Contre indications – Interactions médicamenteuses

Déconseillé pour les enfants.

Partie III : méthode de préparation du produit fini

- Formule de fabrication
- Procédé de fabrication
- Contrôle de qualité en cours de fabrication
- Spécifications du matériel utilisé
- Validation du procédé

Documents disponibles sur simple demande.

Bibliographie

1. Rapport de l'INSEE, 1996.
2. J Epidemiol Community Health 1999.
3. "Maladie veineuse : la réalité en entreprises et son impact économique", Symposium de la Médecine du Travail, juin 2000.
4. Etude de l'association de Médecine du Travail ACMS effectuée de novembre 1998 à juillet 1999 auprès de 2 747 salariés de PME de la région parisienne.
5. Am J Prev Med, 1988 ; 4 : 96-101.
6. www.doctissimo.fr
7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?CMD=search&DB=pccompound>
8. <http://stud.eao.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/index.html?dispg=bi och>
9. <http://www.passeportsante.net/fr>
10. <http://plants.usda.gov/index.html>
11. <http://www.nutraneus.org/fra>
12. Iserin P., Masson M., Restellini J.P. *Encyclopédie des Plantes Médicinales*. Larousse, 1997.
13. Godeberge P. Daflon 500 mg in the treatment of hemorrhoidal disease: a demonstrated efficacy in comparison with placebo. *Angiology*. 1994;45:574-578.
14. Cospite M. Double-blind, placebo-controlled evaluation of clinical activity and safety of Daflon 500 mg in the treatment of acute hemorrhoids. *Angiology*. 1994;45:566-573.
15. Thanapongsathorn W, Vajrabukka T. Clinical trial of oral diosmin (Daflon) in the treatment of hemorrhoids. *Dis Colon Rectum*. 1992;35:1085-1088.
16. Misra MC, Parshad R. Randomized clinical trial of micronized flavonoids in the early control of bleeding from acute internal haemorrhoids. *Br J Surg*. 2000;87:868-872.
17. Ho YH, Tan M, Seow-Choen F. Micronized purified flavonoid fraction compared favorably with rubber band ligation and fiber alone in the management of bleeding hemorrhoids: randomized controlled trial. *Dis Colon Rectum*. 2000;43:66-69.
18. Tsouderos Y. Venous tone: are the phlebotonic properties predictive of a therapeutic benefit? A comprehensive view of our experience with Daflon 500 mg. *Z Kardiol*. 1991;80(suppl 7):95-101.
19. Guilhou JJ, Dereure O, Marzin L, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in venous leg ulcer healing: a double-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. *Angiology*. 1997;48:77-85.
20. Guilhou JJ, Fevrier F, Debure C, et al. Benefit of a 2-month treatment with a micronized, purified flavonoid fraction on venous ulcer healing. A randomized, double-blind, controlled versus placebo trial. *Int J Microcirc Clin Exp*. 1997;17(Suppl 1):21-26.
21. Laurent R, Gilly R, Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *Int Angiol*. 1988;7:39-43.
22. Danielsson G, Jungbeck C, Peterson K, et al. A randomised controlled trial of micronised purified flavonoid fraction vs placebo in patients with chronic venous disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2002;23:73-76.
23. Galley P, Thiollot M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol*. 1993;12:69-72.
24. Pecking AP, Fevrier B, Wargon C, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). *Angiology*. 1997;48:93-98.
25. Thebaut JF, Thebaut P, Vin F, « Study of Endotelon in functional manifestation of peripheral venous insufficiency. Results of a double blind study of 92 patients" *Gaz. Med; France*, 1985;92:96-100.
26. Royer RJ, Schmidt CL., «Evaluation of venotropic drugs by venous gap plethysmography. A study of procyanidolic oligomers". *Sem. Hop*, 1981;57:2009-2013.
27. Dartencu JY, Marache P, Choussat H, «capillary resistance in geriatry. A study of a microangioprotector Endotelon", *Bor Med*, 1980;13:903-907.
28. Kiesewetter H, Koscielny J, Kalus U, et al. Efficacy of orally administered extract of red vine leaf AS 195 (folia vitis viniferae) in chronic venous insufficiency (stages I-II). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arzneimittelforschung* 2000 Feb;50(2):109-17.
29. Le Bars PL, Katz MM, Bernman N et al. North American Egb Study Group. A placebo-controlled, double-blind, randomized trial of an extract of Ginkgo biloba for dementia. *JAMA* 1997;278:1327-32.
30. Mouren X, Caillard P, Schwartz F et al. Study of anti-ischemic action of Egb 761 in the treatment of peripheral arterial occlusive disease by TcPO2 determination. *Angiology* 1994;45:413-7.
31. Pittler MH, Ernst E. Ginkgo biloba extract for the treatment of intermittent claudication: a meta-analysis of randomized trials. *Am J Med* 2000;108:276-281, 341-342.
32. Buckholtz N et al. *Arch Neurol* 1998;55:1409-1415.
33. Pierre S, Jamme I, Droy-Lefaix MT et al. Ginkgo biloba extract (EGb 761) protects Na, K-ATPase activity during cerebral ischemia in mice. *NeuroReport* 1999; 10(1):47-51.
34. Pace-Asciak CR, Hahn S, Diamandis EP, et al. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. *Clin Chim Acta* 1995;235:207-219.
35. Hertog MG, Feskens EJ, Hollman PC, et al. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly Study. *Lancet* 1993;342:1007-1011.
36. Keil SO, Hertog MG, Feskens EJ, Kromhout D. Dietary flavonoids, antioxidant vitamins, and incidence of stroke: the Zutphen study. *Arch Intern Med* 1996;156:637-642.
37. Monograph: quercetin. *Alternative Medicine review*, 1998;vol3(2):140-143.
38. Auteri A., Pasqui A.L., Bruni F., Di Renzo M., Bova G., Chiarion C., Delchambre J. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of Veiliten (rutine, alpha-tocopherol and ascorbic acid) in patients with chronic venous insufficiency. *Int J Clin Pharmacol Rex.*, 1994;14(3):95-100
39. MacKay D, Miller AL. Nutritional support for wound healing. *Altern Med Rev*. 2003 Nov;8(4):359-77. Review.
40. Kelly GS. Bromelain: A Literature Review and Discussion of its Therapeutic Applications. *Alt Med Rev* 1996;1(4):243-257.
41. Hotz G, Frank T, Zoller J, Wiebelt H. [Antiphlogistic effect of bromelaine following third molar removal]. *Dtsch Zahnarzt Z*. 1989 Nov;44(11):830-2. German.
42. Gylling U, Rintala A, Taipale S, Tammisto T. The effect of a proteolytic enzyme combine (bromelain) on the postoperative oedema by oral application. A clinical and experimental study. *Acta Chir Scand* 1966;131:193-196.
43. Masson M. [Bromelain in blunt injuries of the locomotor system. A study of observed applications in general practice]. *Fortschr Med* 1959 Jul 10;113(19):303-6.
44. Valnet J. *La phytothérapie, traitement des maladies par les plantes*. Ed. Maloine, 2001 :Piloselle 417.
45. Ford ES. Serum magnesium and ischaemic heart disease: Findings from a national sample of US adults. *Intl J of Epidem* 1999;28:645-651.
46. Liao F, Folsom A, Brancati F. Is low magnesium concentration a risk factor for coronary heart disease? The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Am Heart J* 1998;136:480-90.
47. Abbott RD, Ando F, Masaki KH, et al. Dietary magnesium intake and the future risk of coronary heart disease (the Honolulu Heart Program). *Am J Cardiol*. 2003 Sep 15;92(6):665-9.
48. Ascherio A, Rimm EB, Hernan MA, et al. Intake of potassium, magnesium, calcium, and fiber and risk of stroke among US men. *Circulation* 1998;98:1198-204.
49. Shechter M, Bairey Merz CN, Stuehlinger HG, et al. Effects of oral magnesium therapy on exercise tolerance, exercise-induced chest pain, and quality of life in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003;91:517-21.
50. Shechter M, Sharir M, Labrador MJ, et al. Oral magnesium therapy improves endothelial function in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:2353-58.
51. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador M, et al. Oral magnesium supplementation inhibits platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *American Journal of Cardiology* 1999;84:152-6.
52. Gums JG. Magnesium in cardiovascular and other disorders. *Am J Health Syst Pharm*. 2004 Aug 1;61(15):1569-76. Review. [Consulté le 21 avril 2005].
53. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7) Facts About the DASH Eating Plan (revised, May 2003).
54. Jee SH, Miller ER 3rd, Guallar E, Singh VK, Appel LJ, Klag MJ. The effect of magnesium supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Hypertens*. 2002 Aug;15(8):691-6.
55. Shiga T, Wajima Z, Inoue T, Ogawa R. Magnesium prophylaxis for arrhythmias after cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med*. 2004 Sep 1;117(5):325-33.
56. «Vitamine E en phlébologie », *Phlébologie*, 1999,52, n°53, 341-345
57. Pignatelli P, Pulcinelli FM, Lenti L et al., «Vitamin E inhibit collagen-induced platelet activation by blunting hydrogen peroxide», *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, 1999;2542-2547.
58. Emmert DH et Kirchner JT, «The role of vitamin E in the prevention of heart disease», *Archives of Family Medicine*, 1999 ; 8 :537-542.
59. Islam KN, Devaraj S, Jialal I. «Alpha-tocopherol enrichment off monocytes decreases agonist-induced adhesion to human endothelial cells", *Circulation*, 1998;98:2255-2261.

