Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE PHLÉBOLOGIE

# Hérédité et maladie veineuse : la fin du dogme de l'hérédité maternelle dominante ?

## *Heredity and chronic venous disorders: the end of the dogma of a predominant maternal heredity?*

Crébassa V.[1], Roucaute T.[2], Guex J.J.[3], Allaert F.A.[4]


### *Résumé*

**Objectif :** Évaluer le facteur héréditaire des maladies veineuses chroniques (MVC) après ajustement sur le sexe et l'âge et calculer l'odd ratio lié aux antécédents paternels et maternels de maladie veineuse.

**Méthodes :** Étude épidémiologique conduite en pratique médicale quotidienne de médecine générale.
Chaque médecin généraliste décrivait durant 2 jours consécutifs l'état veineux de tous les patients qui le consultaient quelle que soit la raison de la consultation et recueillait leurs antécédents veineux familiaux et personnels.
Les odds ratio (OR) et leur intervalle de confiance à 95 % ont été calculés après ajustement sur le sexe et l'âge dans un modèle de régression logistique.

**Résultats :** Parmi les 21319 patients, 60,4 % ont des antécédents familiaux de MVC : paternelle unilatérale 7,5 %, maternelle unilatérale 40,9 %, bilatérale: 12,0 %.
La prévalence des MVC est de 58,8 % de la population totale, de 38,2 % en l'absence d'antécédents familiaux, de 67,0 % en cas d'hérédité paternelle unilatérale, 71,3 % en cas d'hérédité maternelle unilatérale et de 79,2 % en cas d'hérédité bilatérale ($p < 0,0001$).
Après ajustement sur l'âge et le sexe, les résultats montrent des résultats significatifs ($p < 0,0001$) avec un OR de 3,2 [2,8;3,6] en cas d'hérédité paternelle unilatérale, de 3,4 [3,2;3,7] en cas d'hérédité maternelle unilatérale et de 5,6 [5,0;6,2] pour une hérédité bilatérale.
Dans le contexte d'antécédents bilatéraux, l'odd ratio est de 5,0 chez les femmes et 8,4 chez les hommes.
La présence d'un risque héréditaire augmente la fréquence et la gravité de la maladie quel que soit le groupe d'âge étudié ($p < 0,0001$).

### *Summary*

***Objective:*** *Evaluate the heredity factor of the chronic venous disorders (CVD) after adjustment on sex and age and calculate the odd ratio linked to mother or/and father past history of venous diseases*

***Methods:*** *Epidemiological study conducted in daily medical practice of medical practitioners.*
*Each general practitioners described during 2 consecutive days the venous status of all patients consulting them whatever the reason of the consultation and recorded their familial past-history of venous disorders.*
*Odd ratio and their 95 % confidence interval were calculated after adjustment on sex and age in a logistic regression model.*

***Results:*** *Among 21319 patients, 60.4 % have a familial history of CVD: unilateral paternal 7.5 % unilateral maternal 40.9 %, bilateral: 12.0 %.*
*The prevalence of CVD is 58,8 % in the global population, 38.2 % in the absence of parental history, 67.0 % for unilateral paternal history , 71.3 % for unilateral maternal history and 79.2 % for bilateral familial history ($p < 0.0001$).*
*After adjustment on age and sex, results show significant ($p < 0.0001$) OR of 3.2 [2.8;3.6] for unilateral paternal history of 3.4 [3.2;3.7] for maternal history and of 5.6 [5.0;6.2] for a history in both parents.*
*In the context of a history in both parents, the odds ratio is 5.6 for women and 8.4 for men.*
*If there was a hereditary risk, the frequency and severity of the illness were greater, regardless of the age group studied ($P < 0.0001$).*


1. *Vincent Crébassa, Clinique du Millénaire, 220, boulevard Penelope, F-34000 Montpellier.*
2. *T. Roucaute, généticien, F-34000 Montpellier.*
3. *Jean-Jérôme Guex, 32, boulevard Dubouchage, F-06000 Nice.*
4. *F.A. Allaert, Chaire d'évaluation médicale des allégations de santé et DIM, CHR, F-21000 Dijon.*

*E-mail :* vcrebassa@club-internet.fr

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



**Conclusion :** Cette étude confirme le facteur de l'hérédité de la maladie veineuse, mais ses résultats, en particulier celles menées séparément chez les femmes et les hommes, pourrait remettre en question le caractère maternel prédominant de l'hérédité des MVC.

***Mots-clés :*** *hérédité, maladie veineuse.*

***Conclusion:*** *This study confirms the heredity factor of the venous disease but its results, especially those conducted separately in women and men, could call into question the maternal predominant character of the CVD heredity.*

**Keywords:** heredity, venous disease.

# Introduction

La composante héréditaire de la maladie veineuse qui apparaît souvent aux cliniciens comme une évidence n'a été documentée sur le plan scientifique que depuis le début des années 90 avec en particulier les travaux de **A. Cornu-Thenard et al** [1].

Depuis, d'autres études ont été conduites tant sur le plan épidémiologique [2, 3] que sur le plan génomique [4, 5, 6] mais les modes de transmission de la maladie restent encore relativement mal étayés et incomplètement établis.

Une des difficultés des investigations conduites dans ce domaine pourrait résider dans le fait que le modèle qui préside à l'interprétation des données repose essentiellement sur les travaux initiaux [1] qui ne portaient que sur une étude cas-témoin de 67 personnes dans chaque groupe ou sur des études épidémiologiques pour lesquelles, à de rares exceptions près [3], l'existence de la maladie veineuse a été évaluée par les personnes elles-mêmes sans contrôle médical.

En 2010, l'étude Vein Consult [7] a été conduite pour évaluer la prévalence de la maladie veineuse, traitée ou non traitée, de l'ensemble des patients en médecine générale, quels que soient leur âge, leur sexe et leur motif de consultation.

Les fiches d'étude comportaient la description des antécédents veineux parentaux et les résultats de l'examen clinique veineux systématique de ces patients par un médecin.

L'ensemble des 22 352 données disponibles ont été ré-analysée sous l'angle de l'hérédité afin de confirmer, de préciser ou de faire évoluer les données précédentes en s'appuyant sur des volumes d'informations importants validés cliniquement.

# Méthodologie

### *Nature de l'étude et médecins investigateurs*

L'étude épidémiologique prospective initiale a été réalisée auprès d'un échantillon de médecins généralistes dont la représentativité a été contrôlée. Elle n'engendrait aucune modification dans la prise en charge des patient(e)s.

### *Sélection des patients*

Pour observer la prévalence des affections veineuses chroniques (AVCh), un questionnaire de dépistage a été proposé à tous les patients se rendant à la consultation du médecin généraliste durant 2 jours consécutifs de leur pratique et ce quel que soit le motif de consultation du patient. Ce questionnaire était ensuite complété par le médecin après examen clinique du patient. Aucun critère de non inclusion n'était prévu hormis le fait d'être âgés de moins de 18 ans, ou de ne pas souhaiter participer à l'étude.

### *Recueil des données*

L'étude comportait un questionnaire de dépistage dont la première partie était remplie par le patient.

La seconde partie était remplie par le médecin après évaluation de la présence d'éventuelle insuffisance veineuse et si tel était le cas, selon son stade clinique (« C » de la classification CEAP).

La partie « patient » du questionnaire de dépistage décrivait ses caractéristiques sociodémographiques, ses facteurs de risque de maladie veineuse, ses antécédents familiaux, ses caractéristiques cliniques fonctionnelles et physiques pouvant suggérer ou traduisant l'existence d'une maladie veineuse, et si tel était le cas, le parcours de soins suivi antérieurement.

La partie médecin du questionnaire de dépistage comportait les éléments cliniques de la classification CEAP, la prescription d'un éventuel traitement et l'éventuelle demande de consultation spécialisée.

### *Analyse statistique*

Les variables quantitatives ont été décrites par moyenne et écart type et les variables qualitatives par effectifs et pourcentages.

Les comparaisons ont été conduites par des analyses de variance pour les critères quantitatifs et par des tests du Chi2 pour les critères qualitatifs, ou leurs équivalents non paramétriques si les effectifs le requéraient et la détermination des odds ratios (OR) et de leurs intervalles de confiance à 95 % a été conduite en régression logistique.

Le seuil de signification était fixé à alpha = 0,05. Les données ont été enregistrées et analysées avec le logiciel SAS version 9.3.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Dans les analyses, les odds ratio ont été préférés aux risques relatifs car seuls les odds ratio peuvent être calculés en régression logistique et l'on rappellera qu'ils présentent l'avantage de pouvoir être calculés dans tous les types d'étude alors que les risques relatifs ne peuvent être calculés seulement dans les cas/témoins.

### Description de la population

Une population de 22 352 patients consultant un médecin généraliste pour quelque motif que ce soit ont été inclus dans l'étude initiale et parmi ceux-ci 21 319 comportaient les informations requises pour le critère principal de cette nouvelle analyse.

### Prévalence de la maladie veineuse et odds ratio en fonction de l'hérédité dans la population globale

Parmi ces patients 60,3 % avaient des antécédents parentaux directs de maladie veineuse dont 7,5 % unilatéral paternel, 40,9 % unilatéral maternel, et 12,0 % bilatéraux.

La prévalence de la maladie veineuse est de 58,8 % dans l'ensemble de la population, de 38,2 % en l'absence d'antécédents parentaux directs, de 67,0 % en cas d'antécédent paternel unilatéral, de 71,3 % en cas d'antécédent maternel unilatéral et de 79,2 % en cas d'antécédents parentaux bilatéraux ($p < 0,0001$).

Par comparaison à l'absence d'antécédents familiaux, l'OR de l'hérédité paternelle en faveur de la survenue d'une maladie veineuse est de 3,3 (2,9 ; 3,7) (< 0,0001), l'OR d'une hérédité maternelle de 4,0 (3,8 ; 4,3) (< 0,0001) et l'OR d'une hérédité bilatérale de 6,2 (5,6 ; 6,9) (< 0,0001).

### Prévalence de la maladie et odds ratio en fonction de l'hérédité en fonction du sexe

Parmi les patients, 25,9 % était du sexe masculin et 74,1 % du sexe féminin.

Parmi les hommes, 46,2 % avaient des antécédents parentaux de maladie veineuse dont 8,7 % unilatéral paternel, 26,8 % unilatéral maternel, et 10,7 % bilatéraux.

La prévalence de la maladie veineuse est de 38,9 % chez l'ensemble des hommes, de 22,5 % en l'absence d'antécédent parentaux, de 58,1 % en cas d'antécédent paternel unilatéral, de 52,6 % en cas d'antécédent maternel unilatéral et de 71,5 % en cas d'antécédents parentaux bilatéraux ($p < 0,0001$).

Parmi les femmes, 65,3 % avaient des antécédents parentaux de maladie veineuse dont 7,0 % unilatéral paternel, 45,8 % unilatéral maternel, et 12,4 % bilatéraux.

La prévalence de la maladie veineuse est de 46,8 % en l'absence d'antécédent parentaux, de 70,8 % en cas d'antécédent paternel unilatéral, de 75,1 % en cas d'antécédent maternel unilatéral et de 81,5 % en cas d'antécédents parentaux bilatéraux ($p < 0,0001$).

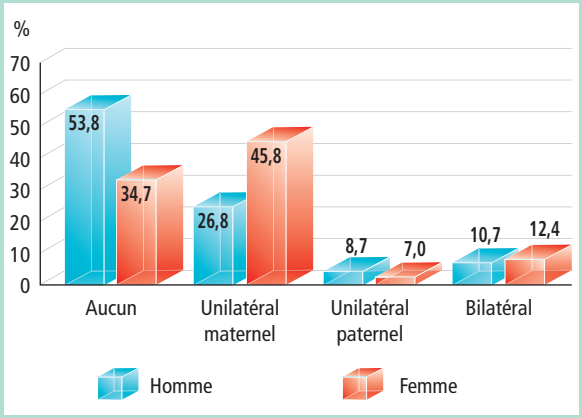



*FIGURE 1 : Comparaison en fonction du sexe de la fréquence des antécédents parentaux de maladie veineuse.*

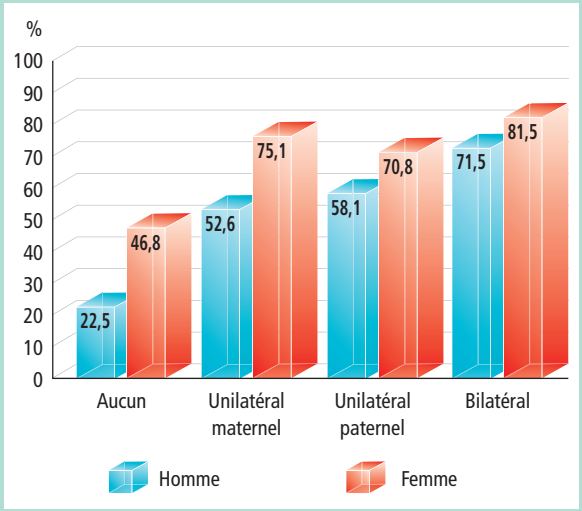



*FIGURE 2 : Comparaison en fonction du sexe de la prévalence de la maladie veineuse en fonction des antécédents familiaux.*

Ces résultats sont illustrés aux **Figure 1** et **Figure 2**.

Chez les hommes, par comparaison à l'absence d'antécédents familiaux, l'OR de l'hérédité paternelle en faveur de la survenue d'une maladie veineuse est de 4,8 (3,9 ; 5,8) (< 0,0001), l'OR d'une hérédité maternelle de 3,8 (3,3 ; 4,4) (< 0,0001) et l'OR d'une hérédité bilatérale de 8,6 (7,1 ; 10,5) (< 0,0001).

Chez les femmes, des odds ratio très significatifs de l'hérédité en faveur de la maladie veineuse sont également retrouvés (OR 2,8 [2,4 ; 3,2] pour l'hérédité paternelle, OR 3,4 [3,2 ; 3,7] pour l'hérédité maternelle et OR 5,0 [4,4 ; 5,7] pour une hérédité bilatérale) mais on remarque que, quel que soit le caractère uni ou bilatéral de l'hérédité, les odds ratio de l'hérédité et notamment de l'hérédité paternelle sont plus élevés chez les hommes que chez les femmes **(Figure 3)**.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



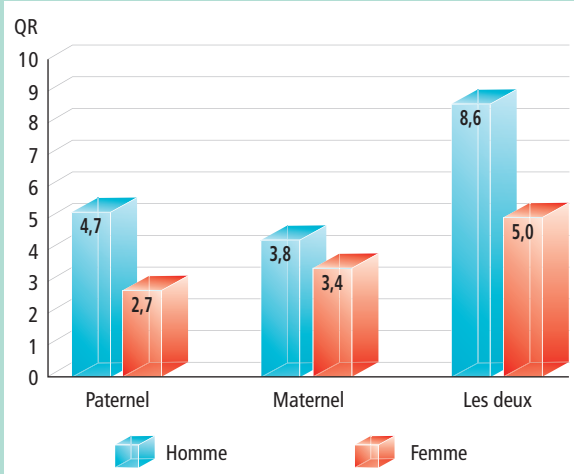



***FIGURE 3 : Comparaison en fonction du sexe des odd ratio de l'hérédité sur la survenue d'une maladie veineuse.***

## Prévalence de la maladie et odds ratio en fonction de l'hérédité en fonction de l'âge

L'âge moyen de la population était de 50,8 ± 16,7 ans.

Les analyses conduites en fonction des tranches d'âge qui figurent au **Tableau 1** montrent que non seulement la prévalence de la maladie veineuse s'accroît avec l'âge ($p < 0,0001$), mais que quelle que soit la tranche d'âge, la prévalence de la maladie veineuse est significativement influencée ($p < 0,0001$) par l'existence d'antécédents parentaux unilatéraux ou bilatéraux **(Tableau 1, Figure 4)**.

Il en est de même pour les odds ratio de l'hérédité paternelle, maternelle ou bilatérale.

Le caractère indépendant et l'importance du facteur « hérédité » sur la maladie veineuse a ensuite été évalué dans un modèle de régression logistique ajusté sur l'âge et le sexe.

| | Antécédents de problèmes veineux dans la famille du patient (détail) | | | | | | | | Comparaison selon les antécédents |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pas d'antécédent | | Père | | Mère | | Les deux | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | Signification |
| < 35 ans | 470 | 22,3 | 122 | 48,0 | 743 | 50,7 | 209 | 65,9 | < 0,0001 |
| 35-45 ans | 634 | 37,6 | 214 | 63,5 | 1225 | 70,9 | 438 | 77,0 | < 0,0001 |
| 45-55 ans | 630 | 42,9 | 237 | 71,8 | 1314 | 74,8 | 434 | 77,5 | < 0,0001 |
| 55-65 ans | 630 | 43,6 | 239 | 69,7 | 1441 | 74,5 | 466 | 82,0 | < 0,0001 |
| 65-75 ans | 519 | 48,4 | 164 | 77,0 | 972 | 80,3 | 298 | 89,2 | < 0,0001 |
| > 75 ans | 347 | 51,5 | 89 | 78,8 | 519 | 82,8 | 176 | 86,7 | < 0,0001 |

***TABLEAU 1 : Prévalence de la maladie veineuse en fonction des antécédents familiaux dans les différentes tranches d'âge.***
Comparaison entre les tranches d'âge, Khi² : 58,4. Signification : < 0,0001.

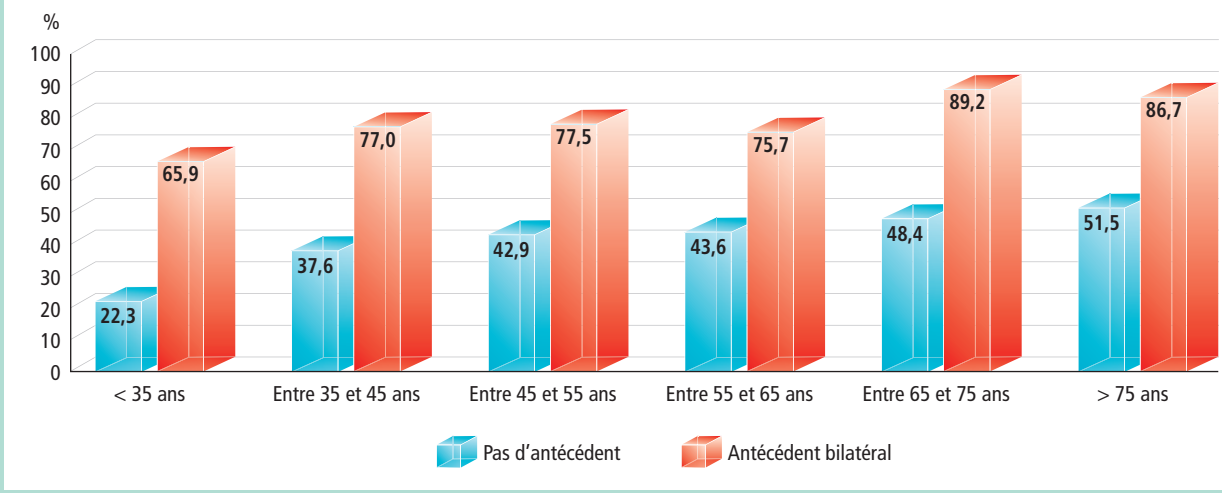



***FIGURE 4 : Impact de l'hérédité sur la maladie veineuse en fonction de l'âge.***

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| Facteurs explicatifs | Signification | Odds-ratio | IC 0,95 | |
|---|---|---|---|---|
| **Antécédents de problèmes veineux dans la famille du patient : Non** | – | 1 | – | |
| Chez le père *vs* Non | < 0,0001 | 3 203 | 2 840 | 3 613 |
| Chez la mère *vs* Non | < 0,0001 | 3 411 | 3 187 | 3 650 |
| Chez les deux *vs* Non | < 0,0001 | 5 570 | 4 987 | 6 221 |
| **Âge du patient : Moins de 35 ans** | – | 1 | – | |
| Entre 35 et 45 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 2 306 | 2 096 | 2 536 |
| Entre 45 et 55 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 3 079 | 2 789 | 3 399 |
| Entre 55 et 65 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 3 383 | 3 060 | 3 741 |
| Entre 65 et 75 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 4 611 | 4 107 | 5 177 |
| Plus de 75 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 5 230 | 4 545 | 6 020 |
| **Sexe du patient : Masculin** | – | 1 | – | |
| Féminin *vs* Masculin | < 0,0001 | 3 104 | 2 890 | 3 333 |

*TABLEAU 2 : Régression logistique de l'influence de l'hérédité, de l'âge et du sexe du patient sur la maladie veineuse.*

| Facteurs explicatifs | Signification | Odds-ratio | IC 0.95 | |
|---|---|---|---|---|
| **Antécédents de problèmes veineux dans la famille du patient : Non** | – | 1 | – | |
| Chez le père *vs* Non | < 0,0001 | 4 631 | 3 757 | 5 710 |
| Chez la mère *vs* Non | < 0,0001 | 3 605 | 3 138 | 4 143 |
| Chez les deux *vs* Non | < 0,0001 | 8 452 | 6 875 | 10 391 |
| **Âge du patient : Moins de 35 ans** | – | 1 | – | |
| Entre 35 et 45 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 2 190 | 1 717 | 2 794 |
| Entre 45 et 55 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 3 924 | 3 103 | 4 963 |
| Entre 55 et 65 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 4 216 | 3 340 | 5 322 |
| Entre 65 et 75 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 5 280 | 4 099 | 6 802 |
| Plus de 75 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 6 568 | 4 946 | 8 723 |

*TABLEAU 3 : Régression logistique de l'influence de l'hérédité et de l'âge sur la maladie veineuse dans la population masculine.*

Les résultats de cette régression font apparaître des odds ratios significatifs de l'ordre de 3,2 en cas d'hérédité unilatérale paternelle, de 3,4 en cas d'hérédité unilatérale maternelle et de 5,6 en cas d'hérédité bilatérale.

Les odds ratio de l'âge sont significatifs et croissent en fonction de celui-ci **(Tableau 2)**.

Des analyses similaires ont été conduites sur l'influence de l'hérédité ajustée sur l'âge respectivement chez les hommes, et chez les femmes en introduisant alors dans le modèle des facteurs de risque qui leurs sont spécifiques : nombre d'enfants, contraception orale, ménopause, traitement hormonal substitutif **(Tableau 3** et **Tableau 4)**.

Les résultats font apparaître que chez les hommes, l'odd ratio de l'hérédité unilatérale paternelle augmente et dépasse celui de l'hérédité maternelle unilatérale tandis que leur synergie s'accroît également considérablement par rapport à l'odd ratio observé dans l'ensemble de la population : 8,4 *vs* 5,6.

Dans la population féminine, parmi les facteurs ajoutés au modèle, seul le fait d'avoir eu un ou plusieurs enfants suscite des odds ratio significatifs et l'on remarque par contre que s'il y a une différence significative entre le fait d'avoir eu ou non un enfant, l'odd ratio varie peu en fonction du nombre d'enfants.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



| Facteurs explicatifs | Signification | Odds-ratio | IC 0,95 | |
|---|---|---|---|---|
| **Antécédents de problèmes veineux dans la famille du patient : Non** | – | 1 | – | |
| Chez le père *vs* Non | < 0,0001 | 2 750 | 2 346 | 3 224 |
| Chez la mère *vs* Non | < 0,0001 | 3 303 | 3 032 | 3 598 |
| Chez les deux *vs* Non | < 0,0001 | 4 735 | 4 110 | 5 455 |
| **Âge du patient : Moins de 35 ans** | – | 1 | – | |
| Entre 35 et 45 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 2 001 | 1 771 | 2 262 |
| Entre 45 et 55 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 2 329 | 2 003 | 2 707 |
| Entre 55 et 65 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 2 510 | 2 072 | 3 041 |
| Entre 65 et 75 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 3 620 | 2 928 | 4 474 |
| Plus de 75 ans *vs* Moins de 35 ans | < 0,0001 | 3 861 | 3 035 | 4 913 |
| **Nombre d'enfant : Pas d'enfant** | – | 1 | – | |
| 1 enfant *vs* Pas d'enfant | < 0,0001 | 1 421 | 1 251 | 1 615 |
| 2 enfants *vs* Pas d'enfant | < 0,0001 | 1 373 | 1 217 | 1 549 |
| 3 enfants ou plus *vs* Pas d'enfant | < 0,0001 | 1 724 | 1 510 | 1 968 |
| **Contraception orale : Non** | – | 1 | – | |
| Oui *vs* Non | 0 2223 (NS) | 1 068 | 0 961 | 1 186 |
| **Patiente ménopausée : Non** | – | 1 | – | |
| Oui *vs* Non | 0 2513 (NS) | 1 087 | 0 942 | 1 254 |
| **Prise d'un traitement hormonal substitutif : Non** | – | 1 | – | |
| Oui *vs* Non | 0 2213 (NS) | 0 903 | 0 768 | 1 063 |

***TABLEAU 4 : Régression logistique de l'influence de l'hérédité et de l'âge sur la maladie veineuse dans la population féminine.***

| | Antécédents de problèmes veineux dans la famille du patient (détail) | | | | | | | | Khi² |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Pas d'antécédent | | Père | | Mère | | Les deux | | |
| | N | % | N | % | N | % | N | % | |
| < 35 ans | 121 | 27,3 | 45 | 37,8 | 208 | 28,6 | 84 | 41,8 | 0,0003 (< 0,001) |
| 35-45 ans | 211 | 34,4 | 105 | 51,5 | 564 | 47,1 | 237 | 55,6 | < 0,0001 |
| 45-55 ans | 262 | 43,4 | 112 | 49,3 | 733 | 57,1 | 257 | 61,0 | < 0,0001 |
| 55-65 ans | 297 | 49,3 | 143 | 61,6 | 946 | 67,6 | 335 | 73,1 | < 0,0001 |
| 65-75 ans | 293 | 59,7 | 108 | 66,7 | 684 | 71,8 | 227 | 76,7 | < 0,0001 |
| > 75 ans | 198 | 59,1 | 64 | 77,1 | 380 | 74,7 | 141 | 80,6 | < 0,0001 |

***TABLEAU 5 : Influence des antécédents familiaux sur la fréquence des personnes présentant une maladie veineuse classées CEAP2 (varices) en fonction de l'âge.***

On relève également qu'à l'inverse de ce qui était observé chez l'homme, l'hérédité maternelle unilatérale a un odd ratio plus important que l'hérédité paternelle unilatérale.

Les stades cliniques de la maladie veineuse ont été comparés en fonction de l'hérédité aux différentes tranches d'âge.

Les résultats font apparaître que l'évolution de la maladie veineuse est d'autant plus importante que le patient présente une hérédité, que cette hérédité est bilatérale et que le sujet est jeune.

Ceci traduit une évolution plus précoce et d'emblée plus sévère de la maladie en cas d'hérédité familiale comme l'illustre le **Tableau 5** pour la maladie veineuse.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



## Discussion

La principale critique qui peut être faite à cette étude est que l'information sur l'hérédité ne porte que sur les ascendants directs et que l'identification des antécédents familiaux de la maladie veineuse repose sur le déclaratif des patients et non sur l'examen clinique des parents qui n'ont pas été examinés.

L'absence d'identification de la présence de la maladie chez les grands-parents rend difficile les interprétations génétiques alors que cette information pourrait par exemple expliquer les 38,2 % de patients atteints de maladie veineuse sans antécédents directs et suggérer une éventuelle transmission récessive de la maladie.

Le second point expose au biais de mémoire mais ce biais tend à sous-estimer le facteur héréditaire et non à le surévaluer. En effet, les patients se rappellent plus volontiers de l'existence d'une insuffisance veineuse chez leurs parents s'ils présentaient des varices, s'ils s'étaient fait opérer pour celles-ci ou s'ils avaient eu des ulcères mais sans doute plus rarement d'une insuffisance veineuse à type d'œdème, d'eczéma ou de stades Co et C1.

De la même façon, les incertitudes pesant sur les réponses concernant la présence d'AVCh chez leurs oncles et leurs tantes, voire même de la fratrie auraient sans doute été encore plus importantes encore et de nature à introduire d'importants facteurs de confusion.

Une remarque pourrait également porter sur le fait que l'étude a été conduite sur la patientèle adulte de médecins généralistes, ce qui a décalé vers le haut l'âge de la population et a augmenté la proportion de femmes atteintes.

Cet élément aurait été de nature à introduire un biais si l'objectif de l'étude avait été de déterminer la fréquence de la maladie veineuse mais cependant il ne devrait avoir que peu d'impact sur l'étude de l'hérédité dans la mesure où la taille très importante de l'échantillon permettait de disposer d'effectifs suffisants pour toutes les tranches d'âge dans les deux sexes.

En revanche le fait que notre étude portait sur l'ensemble des patients venant consulter le médecin éliminait les biais potentiels qu'aurait pu introduire toute sélection initiale des patients sur quelques critères que ce soit.

De même, ce très vaste échantillon permettait de prendre en compte de manière statistiquement valide de très nombreux cofacteurs tels que les grossesses [8] et les prises de contraceptifs oraux [9] qui sont susceptibles d'interférer avec l'expression phénotypique de cette maladie.

Enfin, il semble que les 1040 médecins généralistes ont éprouvé des difficultés dans le classement des patients selon la CEAP dans le stade C3, ne pouvant parfois faire de diagnostics différentiels entre œdème veineux et œdèmes d'autres origines.

**Sous réserve de ces remarques, cette étude de très grande échelle confirme différentes données de la littérature sur l'hérédité de la maladie veineuse et suscite quelques éléments nouveaux de réflexion.**

Sur le plan épidémiologique, la présence d'antécédents familiaux est très souvent recherchée et décrite mais rares sont celles qui ont étudié ce facteur en comparant des populations atteintes ou non et en tenant compte du sexe et de l'âge.

Jusqu'alors, cette absence d'évaluation suscitait un biais méthodologique majeur puisque ces deux éléments influencent très fortement la prévalence de la maladie veineuse.

En ne tenant pas compte de l'âge, on s'expose à considérer que le patient est indemne de maladie veineuse alors que son absence ne résulte que du fait qu'elle n'est pas encore apparue.

Parmi les récentes études disponibles de grande envergure, tenant compte de l'âge et du sexe et apportant des informations sur le facteur héréditaire, il faut faire référence à celle de **Laurikka** [10] conduite sur 6 874 patients atteints ou non de maladie veineuse.

Celle-ci fait apparaître un odd ratio d'une histoire familiale de maladie veineuse de 4,9 en faveur de l'apparition de varices.

Elle ne porte que sur l'existence de varices et non d'une insuffisance veineuse et ne distingue par le caractère maternel, paternel ou bilatéral de l'hérédité mais l'odd ratio identifié globalement est dans la fourchette statistique de ceux objectivés dans la présente étude et qui varie de 3,2 en cas d'hérédité paternelle unilatéral, à 4,0 en cas d'hérédité maternelle unilatérale à 6,2 en cas d'hérédité bilatérale. Des éléments de même nature sont également présents dans l'étude **San Diego** [11].

Une autre étude, certes plus ancienne mais qui présente le grand intérêt de distinguer les hérédités maternelle et paternelle, est celle de **A. Cornu Thenard** [12].

Les résultats de cette étude cas-témoin font apparaître un risque relatif de développer une affection veineuse de 25 % en cas d'hérédité paternelle, de 62 % en cas d'hérédité maternelle et de 90 % en cas de d'hérédité bilatérale.

**Cette étude est fondamentale car elle fut sans doute l'une des premières, sinon la première, à apporter des éléments quantitatifs sur le poids de l'hérédité dans l'apparition de la maladie veineuse.**

De plus, les parents des patients ont été examinés par des phlébologues. Ses inconvénients sont qu'elle ne porte que sur des effectifs limités, avec un recrutement de patients venus consulter pour une insuffisance veineuse (biais de recrutement), d'un stade déjà évolué, et ne tient compte ni de l'âge ni du sexe des patients faute d'effectifs suffisants.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



**Si nos résultats s'accordent avec cette étude fondamentale sur le « poids » de l'hérédité globale, notre étude montre des différences importantes en matière d'appréciation du poids respectif de l'hérédité paternelle et maternelle.**

En effet alors que cette étude attribue une très forte prédominance de l'hérédité maternelle (2,5 fois supérieure au rôle de l'hérédité paternelle), nos résultats montrent une pénétration héréditaire très comparable de l'hérédité des deux sexes avec des odds ratio très proches (3,3 pour l'hérédité paternelle et 4,0 pour l'hérédité maternelle).

L'explication réside sans doute dans le fait que l'étude de **A. Cornu-Thenard** porte sur des risques relatifs et non sur des odds ratio ce qui méthodologiquement pose un problème puisque le nombre de cas et de témoin dans une étude cas-témoin est par définition fixé en nombre et en proportion par l'investigateur.

Par ailleurs, risque relatif et odd ratio ne convergent l'un vers l'autre que lorsque le risque de survenue dans la population étudiée est faible ce qui est loin d'être le cas pour la maladie veineuse.

Dans ces conditions, la plus forte prévalence de la maladie veineuse dans la population féminine, sous l'effet des facteurs qui lui sont propres tels que l'imprégnation hormonale, la prise éventuelle d'une contraception orale, la grossesse et indépendamment du facteur héréditaire, pourrait expliquer le plus fort risque relatif retrouvé dans cette étude en cas d'hérédité maternelle qu'en cas d'hérédité paternelle.

Nos résultats tendent à montrer qu'indépendamment des caractéristiques de la physiologie de la femme, l'impact de l'hérédité maternelle et paternelle serait beaucoup plus comparable qu'il n'est décrit habituellement.

L'absence de prise en compte de la supériorité de la prévalence de la maladie veineuse dans la population féminine par rapport à la population masculine a biaisé les résultats antérieurs non pas dans l'identification du poids global de l'hérédité dans la maladie veineuse mais dans l'évaluation du poids respectif des hérédités masculine et féminine.

Plus encore, si le rôle de l'hérédité maternelle apparaît comparable chez les hommes et les femmes (OR : 3,8 *vs* 3,4), l'impact de l'hérédité paternelle apparaît plus important chez les hommes que chez les femmes (OR : 4,8 *vs* 2,8), ce qui explique qu'un homme ayant une double hérédité à un odd ratio en faveur de la survenue d'une maladie veineuse de 8,6 *vs* 5,0 pour une femme ayant elle aussi une hérédité bilatérale.

Les analyses ajustées sur l'âge et le sexe confirment ce rôle important de l'hérédité paternelle et plus encore chez les hommes que chez les femmes mais, même dans le sexe féminin, il reste un déterminant majeur et statistiquement significatif.

Il est aussi intéressant de constater que, dans les études en régression logistique multifactorielle conduites séparément chez les hommes et chez les femmes et ajustées notamment sur l'âge, les odds ratio de l'hérédité diminuent du fait du rôle de l'âge mais proportionnellement moins chez les hommes que chez les femmes.

Ce résultat reflète sans doute le déterminisme plus important de l'hérédité chez les hommes que chez les femmes ou de nombreux autres facteurs déjà évoqués, en particulier liés au statut hormonal, vont favoriser l'expression de la maladie veineuse durant une grande partie de leur vie.

Pour la pratique quotidienne, on retiendra que, si la prévalence de la maladie veineuse augmente avec l'âge chez les patients avec ou sans hérédité en cas d'hérédité parentale directe, cette prévalence augmente nettement à tous les âges par rapport aux sujets sans hérédité et ce de manière d'autant plus importante que les patients sont jeunes.

L'hérédité apparaît ainsi favoriser une apparition plus précoce de la maladie veineuse, et ce tant chez les hommes que chez les femmes.

De surcroît, quel que soit le stade clinique étudié, de Co à C6, les patients ayant une hérédité parentale sont plus fréquemment atteints.

Ainsi, ce caractère héréditaire est un facteur prédictif majeur d'une apparition plus fréquente mais aussi plus précoce de la maladie veineuse.

**Ces résultats peuvent éclairer d'un jour nouveau les études conduites sur le génotype de la maladie veineuse.**

Les études conduites sur le génotype de la maladie sont relativement rares mais elles semblent s'accorder sur un mode de transmission autosomique dominant à pénétration incomplète [4, 5] et **Serra** [4] semble avoir identifié un marqueur génétique sûr et sans aucun doute multifactoriel mais le chromosome 16q24 en lien avec l'existence d'un reflux saphéno-fémoral.

D'autres travaux ont montré la possibilité de l'association entre un polymorphisme du gène TNF-$\alpha$ et une augmentation de la susceptibilité à l'ulcère de jambe de même que des altérations du récepteur 2 (FGFR-2) du facteur de croissance du fibroblaste serait liées à des difficultés de cicatrisation [13, 14].

**Nos résultats cliniques pourraient s'inscrire en faveur d'un caractère autosomique récessif ou dominant à pénétrance variable, mais nous ne pouvons éliminer l'hypothèse d'une hérédité liée au chromosome X, mais alors avec un caractère récessif obligatoire.**

Le rôle important de l'hérédité paternelle, notamment chez les hommes, suggère de conduire des comparaisons génotypiques chez les hommes et chez les femmes.

Aucun article ou résumé dans cette revue ne peut être reproduit sous forme d'imprimé, photocopie, microfilm ou par tout autre procédé sans l'autorisation expresse des auteurs et de l'éditeur. Editions Phlébologiques Françaises
No article or abstract in this journal may be reproduced in the form of print, photocopy, microfilm or any other means without the express permission of authors and the editor. Editions Phlébologiques Françaises



Elles permettraient d'identifier, si la force de l'expression de l'hérédité paternelle est intrinsèque ou si elle reflète le fait que l'homme présente simplement moins d'autres facteurs physiologiques concourant à l'expression de la maladie veineuse.

D'autres études sont requises et nos résultats n'ont pour intérêt que de remettre en cause un fait qui apparaissait bien établi concernant la prédominance de l'hérédité maternelle.

## Conclusion

Cette étude confirme le rôle de l'hérédité parentale, tant dans la fréquence de survenue de la maladie veineuse et sa précocité que dans sa rapidité d'évolution et sa sévérité.

Elle remet en cause le dogme de l'hérédité maternelle dominante en montrant que l'hérédité paternelle joue un rôle sans doute tout autant important, voire plus important chez les hommes.

La plus forte prévalence de la maladie veineuse chez les femmes que chez les hommes s'expliquerait ainsi plus par l'existence chez les femmes de facteurs déclenchant ou aggravant l'expression de la maladie veineuse que par l'hérédité elle-même.

Une prise en charge précoce et un suivi rapproché s'impose à tous les stades cliniques de la maladie et à tous les âges d'autant qu'il existe une hérédité parentale, et ce tant chez les femmes que chez les hommes.

## Références

1. Cornu-Thenard A., Boivin P., Baud J.M., De Vincenzi I., Carpentier P.H. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1994 May ; 20(5) : 318-26.
2. Criqui M.H., Denenberg J.O., Bergan J., Langer R.D., Fronek A. Risk factors for chronic venous disease: the San Diego Population Study. J. Vasc. Surg. 2007 Aug ; 46(2) : 331-7.
3. Laurikka J.O., Sisto T., Tarkka M.R., Auvinen O., Hakama M. Risk indicators for varicose veins in forty- to sixty-year-olds in the Tampere varicose vein study. World J. Surg. 2002 Jun ; 26(6) : 648-51.
4. Serra R., Buffone G., de Franciscis A., Mastrangelo D., Molinari V., Montemurro R., de Franciscis S. A genetic study of chronic venous insufficiency. Ann. Vasc. Surg. 2012 Jul ; 26(5) : 636-42.
5. Pistorius M.A. Chronic venous insufficiency: the genetic influence. Angiology 2003 Jul-Aug ; 54 Suppl 1 : S5-12.
6. Krysa J., Jones G.T., van Rij A.M. Evidence for a genetic role in varicose veins and chronic venous insufficiency. Phlebology 2012 Feb 3. [Epub ahead of print]
7. Rabe E., Guex J.J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F., VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. Int. Angiol. 2012 Apr ; 31(2) : 105-15.
8. Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Ann. Epidemiol. 2005 Mar ; 15(3) : 175-84.
9. Vin F., Allaert F.A., Levardon M. Influence of Estrogens and progesterone on the venous System of the lower Limbs in Women. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1992 ; 18 : 888-92.
10. Ahti T.M., Mäkivaara L.A., Luukkaala T., Hakama M., Laurikka J.O. Effect of family history on the incidence of varicose veins: a population-based follow-up study in Finland. Angiology 2009 Aug-Sep ; 60(4) : 487-91.
11. Criqui M.H., Denenberg J.O., Bergan J., Langer R.D., Fronek A. Risk factors for chronic venous disease: the San Diego Population Study. J. Vasc. Surg. 2007 Aug ; 46(2) : 331-7.
12. Cornu-Thenard A., Boivin P., Baud J.M., De Vincenzi I., Carpentier P.H. Importance of the familial factor in varicose disease. Clinical study of 134 families. J. Dermatol. Surg. Oncol. 1994 May ; 20(5) : 318-26.
13. Nagy N., Szolnoky G., Szabad G., et al.Tumor necrosis factor-alpha -308 polymorphism and leg ulceration – possible association with obesity. J. Invest. Dermatol. 2007 ; 127 : 1768-9.
14. Nagy N., Szolnoky G., Szabad G., et al. Single Nucleotide Polymorphisms of the Fibroblast Growth Factor Receptor 2 Gene in Patients with Chronic Venous Insufficiency with Leg Ulcer. J. Invest. Dermatol. 2005 ; 124 : 1085-8.