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

Phlébologie Annales Vasculaires 2015, 68, 3, p. 34-40

Société Française de Phlébologie

Histoire naturelle de l'insuffisance veineuse superficielle chez les patients atteints de syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.

Natural history of superficial venous insufficiency in patients with vascular Ehlers-Danlos syndrome.

Frank M.[1], Says J.[1], Denarié N.[1], Messas E.[1,2]

Résumé

Prérequis : Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv) est une maladie génétique rare (prévalence 1/250 000), causée par une mutation dans le gène *COL3A1* codant pour le collagène de type III. Il est à l'origine d'une fragilité vasculaire et digestive exceptionnelles chez l'adulte jeune. L'insuffisance veineuse superficielle (IVS) semble fréquente au cours du SEDv, et la chirurgie d'éveinage peut être à l'origine de complications vasculaires graves chez ces patients. À cause de la rareté de la maladie, les connaissances épidémiologiques concernant l'IVS au cours du SEDv restent très limitées.

Méthodes : Afin de mieux caractériser l'histoire naturelle de l'IVS au cours du SEDv, nous avons réalisé une étude observationnelle sur un échantillon de patients avec un SEDv génétiquement confirmé. Tous les patients inclus ont rempli un questionnaire standardisé sur la présence de symptômes d'IVS et ont fait l'objet d'un examen clinique. Les résultats d'explorations échographiques veineuses réalisées préalablement à l'étude étaient également recueillis. Les traitements passés ou en cours de l'IVS ont également fait l'objet d'un recueil systématique.

Résultats : Entre novembre 2013 et septembre 2014, 68 patients SEDv consécutifs, d'un âge moyen de 32 ± 13 ans, ont été inclus dans l'étude. Parmi ces patients, 36 (53 %) étaient des femmes (sex ratio : 0,52). Tous étaient porteurs d'une mutation pathogène dans le gène *COL3A1*. La prévalence globale de l'insuffisance veineuse symptomatique était élevée (37 % *vs* 17 à 23 % dans la population générale ; p = 0,008), et précoce : 44 % IC95 % [24 ; 63] des patients ont débuté leur IVS avant l'âge de 20 ans.

Summary

Introduction: *Vascular Ehlers-Danlos syndrome (vEDS) is a rare genetic disease caused by a pathogenic mutation within the* COL3A1 *gene encoding type III procollagen. The resulting disease is characterized by exceptional arterial and digestive fragility in seemingly healthy young adults. Varicose veins seem to be frequent in the course of vEDS. Surgical stripping on the other hand may be associated with extensive arterial and venous damage in these patients. Because of the inherent rarity of vEDS, epidemiologic data on superficial venous insufficiency (SVI) remain limited.*

Methods: *In order to better characterize the natural history of SVI in vEDS, we designed an observational cohort study in patients with genetically characterized vEDS.*
All patients answered a standardized questionnaire on venous symptoms, and were investigated clinically, and when available, by duplex sonography.
Findings were staged according to the CEAP classification and the venous clinical severity score.

Results: *Between November 2013 and September 2014, 68 consecutive patients with vEDS were included (mean age 32 ± 13 years, sex ratio 0.52).*
All patients had a molecularly confirmed pathogenic variant within the COL3A1 *gene.*
Prevalence of SVI in this cohort was increased to 37% (37% vs 17% to 23% in the general population; p = 0.008), and onset of varicose veins was early : 44 % IC95 %[24 ;63] of patient's venous disease started before the age of 20 years.

1. *AP-HP, Centre de Référence des Maladies Vasculaires Rares, Hôpital Européen Georges-Pompidou, 75015 Paris, France.*
2. *Université Paris Descartes, Paris Sorbonne Cité, France.*
E-mail : michael.frank@aphp.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

9 (16 %) patients avaient un antécédent d'éveinage saphène, dont deux compliqués de rupture veineuse (22 %). La majorité des patients présentait une IVS peu sévère à modérée (C1 : 9,8 % ; C2 :18 % ; C3 : 10 % ; C4 : 3 % ; C5 : –). Les facteurs de risque habituels de l'IVS (HTA, obésité, grossesse) n'ont pas été retrouvés chez les patients SEDv. Les traitements micro-invasifs réalisés chez ces patients (échosclérose n = 5 ; radiofréquence n = 1) n'ont pas entraîné de complications vasculaires précoces.

Conclusion : La prévalence de l'IVS dans le SEDv est élevée et débute avant l'âge de 20 ans chez près de la moitié des patients atteints. Le principal facteur causal semble être le déficit en collagène de type III causé par la mutation. L'échosclérose mousse et l'ablation saphène par radiofréquence sont faisables et pourraient être des alternatives thérapeutiques à la chirurgie d'éveinage, à haut risque dans cette population de patients.

Mots-clés : *insuffisance veineuse superficielle, syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire.*

9 (16%) patients had a history of surgical stripping, off which two resulted in significant vascular damage (22%). The majority of patients had a mild to moderate venous disease (C1 : 9.8 % ; C2 :18 % ; C3 : 10 % ; C4 : 3 % ; C5 : –). Classical risk factors (hypertension, overweight, pregnancy) were not associated with the occurrence of SVI in vEDS patients. Minimally invasive therapy of varicose veins (foam sclerotherapy n = 5 ; endovenous thermal ablation n = 1) did not result in early or late vascular complications.

Conclusion: *Prevalence of SVI is high in patients with vEDS and venous disease starts for almost half of patients before the age of 20 years. The alteration of type III collagen resulting from the mutation is likely an important causal factor for the development of varicose veins in these patients. Minimally invasive therapies seem feasible, with good clinical efficiency on venous symptoms, and might thus be an alternative to compression therapy.*

Keywords: varicose veins, vascular Ehlers-Danlos syndrome.

Introduction

Les syndromes d'Ehlers-Danlos (SED) correspondent à une entité commune d'affections génétiques rares qui touchent le tissu conjonctif.

La classification de Villefranche [1] distingue six formes cliniques de SED, dont 5 à 10 % sont de forme vasculaire.

Le syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire (SEDv) (OMIM #130050, prévalence 1/250000), de transmission autosomique dominante, est caractérisé par la survenue précoce d'accidents artériels et de ruptures d'organe spontanées [2].

Le SEDv est secondaire à une mutation ponctuelle dans le gène *COL3A1*, qui aboutit à un déficit en collagène de type III par un effet dominant négatif [3]. Or, ce collagène est particulièrement impliqué dans la résistance au stress mécanique des organes creux (artères, veines, intestins), qui sont donc anormalement fragilisés et sujets à des accidents spontanés récurrents, qui débutent chez l'homme typiquement à partir de la fin de l'adolescence.

L'insuffisance veineuse superficielle des membres inférieurs est estimée fréquente au cours du SEDv [4], et la présence de varices des membres inférieurs à un âge habituellement précoce est même un critère diagnostic mineur de la maladie [1].

Néanmoins, compte tenu de la rareté de ce syndrome et de l'absence de files actives de patients en nombre suffisant, ces affirmations n'ont jamais été formellement étudiées et encore moins confirmées.

La problématique de l'insuffisance veineuse superficielle (IVS) est particulièrement critique au cours de cette maladie, puisque la chirurgie, plus particulièrement l'éveinage saphène, sont à très haut risque de complications vasculaires graves [5].

Ainsi, ont été décrites la survenue de ruptures de la veine fémorale, voire même des ruptures artérielles au cours de strippings chirurgicaux de grandes veines saphènes chez des adultes jeunes en apparente bonne santé [4, 6].

Les phlébectomies sont également à risque de rupture veineuse du fait de la friabilité des tissus [7].

Compte tenu de la fragilité intrinsèque des patients SEDv, le traitement chirurgical et plus largement interventionnel de l'IVS est classiquement évité chez ces patients, et le traitement s'est longtemps limité à une compression médicale [8].

À ce jour, il n'existe pas de données épidémiologiques fortes concernant l'IVS chez les patients atteints de SEDv, et encore moins d'études formelles sur les possibilités thérapeutiques des varices autres que la compression médicale.

Méthodes

Population de l'étude

Tous les patients atteints de SEDv consécutivement vus dans le centre de référence des maladies vasculaires rares de l'hôpital européen Georges-Pompidou soit dans le cadre de leur suivi clinique habituel, soit dans le cadre d'une participation dans une étude de physiopathologie (identifiant clinical trials : NCT02165085) ont été inclus dans une étude épidémiologique descriptive de prévalence de l'insuffisance veineuse superficielle et des complications chirurgicales de l'IVS.

Les patients avec SEDv ayant bénéficié, ou en cours de traitement de varices ont été recrutés dans le cadre de leur suivi phlébologique spécifique dans le centre.

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

Tous les patients inclus dans l'étude étaient porteurs d'une mutation pathogène du gène *COL3A1*, dont les caractéristiques génétiques et phénotypiques ont été décrites de façon détaillée dans une précédente publication [2].

Recueil de variables

Pour tous les patients inclus, les antécédents médicaux et des données démographiques générales (âge, sexe, poids, taille, facteurs de risques cardiovasculaires) et spécifiques relatives à leur pathologie ont été recueillis.

Tous les antécédents en rapport avec une éventuelle maladie veineuse ont également été recueillis (maladie thromboembolique, traitements antérieurs de varices, type(s) de traitement(s)).

Une recherche et, le cas échéant, une évaluation standardisée des symptômes de l'insuffisance veineuse superficielle a été réalisée par l'intermédiaire :

1. d'un interrogatoire spécifique à la recherche de symptômes cliniques d'IVS, avec une évaluation standardisée de leur sévérité par un outil validé (score de sévérité clinique) ;
2. d'un examen clinique centré sur les membres inférieurs et, pour les patients qui bénéficiaient déjà d'un suivi phlébologique, sur les résultats des explorations (écho-Doppler, cartographie hémodynamique veineuse) réalisées préalablement aux inclusions.

L'ensemble des données recueillies ont abouti pour chaque patient à la stadification de leur IVS dans la classification CEAP, et à une description standardisée qualitative complémentaire de leur symptomatologie veineuse par l'intermédiaire du score de sévérité clinique (VCSS) [9, 10, 11, 12].

En cas de découverte d'une IVS stade C2 et plus, les patients ont été adressés en consultation de phlébologie pour un bilan échographique complémentaire dans le cadre des soins habituels (hors protocole).

Analyse statistique

Les données démographiques nécessaires à cette étude ont été partiellement extraites de bases de données existantes et complétées par les observations phlébologiques spécifiquement développées pour cette étude.

Les variables quantitatives et qualitatives sont présentées respectivement par des pourcentages et des moyennes (± écart-type) pour les variables gaussiennes et des médianes avec intervalles de confiance (1er et 3e quartile) pour les variables non gaussiennes.

Les comparaisons entre les groupes IVS et non-IVS ont été réalisées par des tests du Khi2 et de Fisher exact pour les variables qualitatives, et par des tests de Mann et Whitney pour les variables quantitatives.

Caractéristiques		Fréquence	
	n (%)	Moyenne ± DS et/ou médiane [Q1Q3]	
Sexe féminin	36 (53 %)		
Cas index	43 (63 %)		
Apparentés	25 (37 %)		
Type de mutation			
Glycine	44 (65 %)		
Autres*	23 (34 %		
Typage en cours	1 (1 %)		
Âge au diagnostic de SEDv		32 ± 13	31 [22; 40]
Âge au moment du 1er évènement**		28 ± 12	27 [17; 33]
Âge au moment du 2e évènement		31 ± 11	31 [23; 36]
Durée de suivi par le centre (jours)			1300 [674; 2278]

TABLEAU 1 : Caractéristiques cliniques de n = 68 patients atteints de SEDv.

* Mutations d'épissage, moins fréquentes mais pathogènes au même titre que les substitutions glycine.

** Évènement : les SED vasculaires sont classiquement décrits par l'âge de survenue des premier et second évènements cliniques en rapport avec la maladie. Ces évènements sont artériels (dissections, ruptures artérielle), digestifs (perforations spontanées du côlon ou rupture d'un organe intra-abdominal), obstétricaux (rupture utérine, rupture artérielle) et respiratoires (pneumothorax spontané).

L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel XLSTAT (Addinsoft SARL). L'ensemble des résultats sont présentés selon les recommandations STROBE (http://www.strobe-statement.org/fileadmin/Strobe/uploads/checklists/STROBE_checklist_v4_combined.pdf).

Résultats

Entre novembre 2013 et septembre 2014, 68 patients consécutifs ont été inclus dans l'étude de prévalence, dont 32 femmes (47 %).

Les caractéristiques cliniques de ces patients sont présentées **Tableau 1**.

L'âge moyen des patients à l'inclusion était de 36,2 ± 13 ans, alors que leur âge moyen au moment du diagnostic génétique du SEDv était de 32 ± 13 ans.

La durée médiane de suivi dans le centre de référence pour leur affection était de 1302 jours [37 ; 5 097], et 98 % des patients étaient connus par le centre depuis plus de 3 mois.

Tous étaient porteurs d'une mutation pathogène du gène *COL3A1*.

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

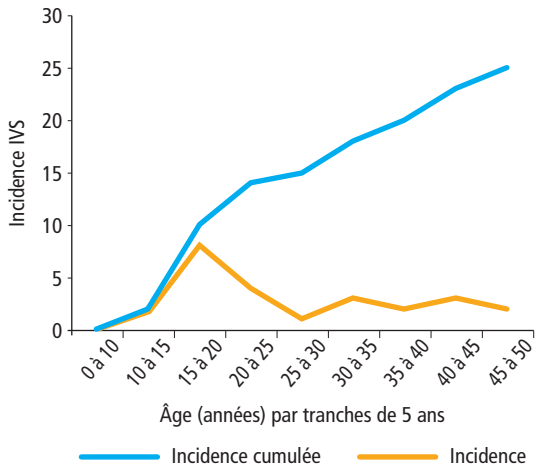


FIGURE 1 : Âge de début de l'IVS (bleu) et incidence cumulée (rouge) de l'IVS en fonction de l'âge. Pour 44 % IC95 % [24 ; 63] des patients, l'IVS a débuté avant l'âge de 20 ans.

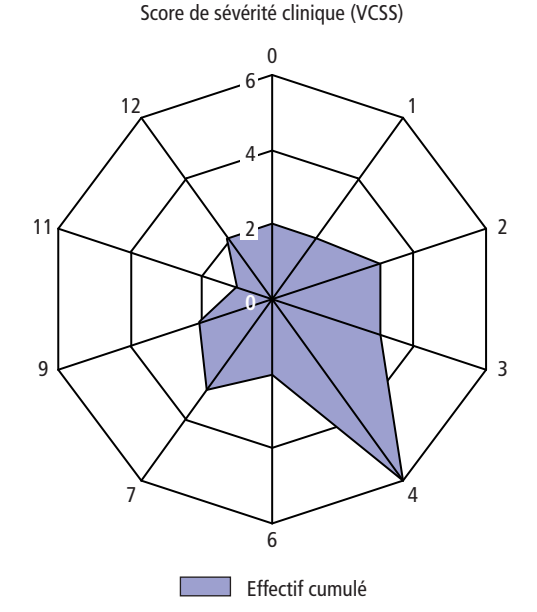


FIGURE 2 : Distribution des valeurs du score de sévérité clinique (VCSS) [11] ***chez les patients avec IVS symptomatique, dont patients traités (échosclérose, radiofréquence ; n = 6).***
Légende : en abscisse, valeurs du score de sévérité clinique ; en ordonnée, nombre de patients.

Parmi ces 68 patients, 43 (63 %) étaient des cas index et 62 (91 %) patients étaient porteurs d'une substitution glycine dans la triple hélice du collagène de type III, mutation la plus fréquemment identifiée dans le SEDv.

Caractéristiques de l'IVS (CEAP)		Fréquence n (%)
Clinique	Co	40 (59 %)
	C1	6 (9,8 %)
	C2	12 (18 %)
	C3	8 (10 %)
	C4	2 (3 %)
	C5	0
Étiologie	Primitive*	27 (96 %)
	Secondaire	1 (4 %)
Anatomie	Superficiel	27 (96 %)
	Veine perforante	1 (4 %)
Physiopathologie	Reflux	25 (89 %)
	Reflux et obstruction	3 (11 %)

TABLEAU 2 : Description de l'IVS chez les patients SEDv selon la classification CEAP [10].
* L'appellation « primitive » de la classification CEAP est inadéquate dans le cas du SEDv, puisque l'IVS est secondaire dans ce cas spécifique à la fragilité vasculaire d'origine génétique induite par la mutation du gène *COL3A1*.

Les 6 (9 %) patients restants étaient porteurs de mutations d'épissage, moins fréquentes, néanmoins pathogènes au même titre que les substitutions glycine.

SEDv et insuffisance veineuse superficielle

Plus du tiers des patients inclus présentaient une IVS symptomatique (37 %), et 3 (4 %) patients des varices asymptomatiques, soit une prévalence globale tous âges confondus de l'insuffisance veineuse superficielle de 41 %.

Cette prévalence diffère significativement des valeurs de référence dans la population générale (p = 0,008) [13].

L'âge moyen de début de l'IVS était de 26 ± 11 ans avec une prévalence en augmentation continue entre 10 et 50 ans **(Figure 1)**, soit une différence d'âge de 12 ans en moyenne entre les patients avec IVS et les patients indemnes (44 ± 13 ans *vs* 32 ± 11 ans).

L'association entre IVS et l'âge est statistiquement significative (p = 0,003).

D'une façon intéressante, on note que l'IVS est précoce dans la population de patients SEDv, 44 % IC95 %[24 ;63] des IVS ayant débuté avant l'âge de 20 ans **(Figure 1)**.

Compte tenu de leur jeune âge, la plupart des patients présentaient une IVS modérément évoluée, directement en rapport avec le SEDv dans 96 % des cas **(Tableau 2)** et modérément symptomatique **(Figure 2)**, sous réserve d'une évaluation faite après traitement pour les patients (n = 5) ayant bénéficié soit d'une échosclérose (aetoxisclérol mousse), soit d'une ablation percutanée des veines saphènes par radiofréquence (n = 1).

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 de risque		n (%)	Fréquence Moyenne ± DS
HTA		7 (10,3 %)	
IMC	Tous patients		22,5 ± 4,0
	♀		22,0 ± 4,2
	♂		23,1 ± 3,7
Grossesses (n femmes)		18 (50 %)	
	n = 1 grossesse	10 (28 %)	
	n=2 grossesses	8 (22 %)	
Maladie thromboembolique		9 (13,2 %)	
	dont TVP	7 (10,3 %)	
	dont TVS	2 (2,9 %)	
	avec facteur déclenchant identifié	8 (11,7 %)	

TABLEAU 3 : Facteurs favorisants de l'insuffisance veineuse chronique et maladie thrombo-embolique.
Abréviations : HTA : hypertension artérielle ; IMC : indice de masse corporel ; TVP : thrombose veineuse profonde ; TVS : thrombose veineuse superficielle.

Facteurs de risque de l'IVS

Plusieurs facteurs de risque de l'IVS dans la population générale ont été recherchés chez les patients SEDv, pour lesquels le principal facteur de risque représente la mutation du gène du collagène de type III.

L'hypertension artérielle était présente chez 7 (10 %) patients, dont 5 (72 %) présentaient également une IVS symptomatique, *vs* une prévalence de 30 % seulement chez les patients non hypertendus (p = 0,07).

Seulement 5 (7 %) des patients de la cohorte avaient un indice de masse corporelle (IMC) > 30 à l'inclusion, pour un IMC moyen de 22,5 ± 4,0 pour l'ensemble de la cohorte **(Tableau 3)**.

Les hommes avec IVS symptomatique avaient un IMC inférieur à ceux sans IVS (22,8 ± 4,7 *vs* 23,2 ± 3,5 ; p = ns). Inversement, les femmes avec IVS avaient un IMC moyen supérieur à celles qui n'en présentaient pas (23,3 ± 4,9 *vs* 20,9 ± 3,1 ; p = ns).

La grossesse semble possiblement associée à l'IVS chez les patientes SEDv, puisque les femmes avec grossesse avaient une prévalence plus élevée d'IVS symptomatique que les nullipares (55 % et 39 % respectivement, association non confirmée, p = ns).

Le nombre de grossesses pourrait également être un facteur précipitant, puisque la prévalence passe de 50 % pour une grossesse à 62,5 % pour deux grossesses (p = ns).

Aucune association significative entre sexe, antécédent de maladie thromboembolique et IVS n'a pu être démontrée.

Traitement de l'insuffisance veineuse

Plusieurs patients ont bénéficié d'interventions thérapeutiques avant le diagnostic de SEDv, et pour certains patients très symptomatiques, depuis le diagnostic de leur affection héréditaire dans notre centre.

Ainsi, 9 patients ont bénéficié d'un éveinage chirurgical (prédiagnostique), quasi exclusivement dans le territoire de la grande veine saphène (n = 8), avec une durée médiane d'évolution depuis ce traitement de 14 années [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18].

Tous les patients opérés ont présenté à des degrés divers une récidive de leur insuffisance veineuse (9 récidives dont 8 symptomatiques).

Des complications vasculaires graves sont survenues chez deux patients opérés, soit une rupture de la veine fémorale avec échec de reconstruction chez un patient de 18 ans (cas publié) [6], et une crossectomie de la grande veine saphène compliquée de choc hémorragique motivant l'interruption du geste chirurgical chez une patiente de 18 ans.

Dans les deux cas, cette complication exceptionnelle a permis de suspecter, puis de poser le diagnostic de SEDv.

Depuis le début de leur prise en charge dans le centre de référence, 6 patients ont bénéficié d'un traitement spécifique invasif, motivé par des IVS symptomatiques évoluées, non contrôlées par la compression.

Cinq de ces patients ont bénéficié de scléroses percutanées échoguidées à la mousse d'aetoxisclérol (0,5 % à 3 %) en séances successives sans complication vasculaire au décours immédiat de chaque séance, ou de complication tardive notable.

Ces scléroses ont concerné en grande majorité des grandes veines saphènes et leurs tributaires, et ont permis d'obtenir une amélioration fonctionnelle significative et persistante dès le premier mois post-traitement, pour un suivi médian de 17 [11 ; 55] mois.

Pour tous les patients, des séances itératives de sclérose ont été nécessaires du fait de l'étendue de la maladie et la taille des varices.

Une indication d'ablation percutanée par radiofréquence a été posée chez un patient présentant une IVS évoluée touchant les deux grandes et une petite veine saphène.

Cette intervention a permis une amélioration significative et persistante des signes fonctionnels de la patiente, avec une occlusion persistante à 12 mois des segments veineux traités [14].

Discussion

Les résultats présentés ici constituent la première description formalisée de l'IVS au cours du syndrome d'Ehlers-Danlos vasculaire, maladie génétique rare, responsable d'une fragilité vasculaire exceptionnelle.

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

Nous démontrons que l'IVS est plus fréquente au cours du SEDv que dans la population générale, et que cette IVS débute précocement, volontiers dès la fin de l'adolescence.

En effet, près de un patient sur deux (44 % IC95 % [24 ; 63]) a présenté des symptômes d'IVS avant l'âge de 20 ans.

Notre étude démontre également que les facteurs de risque habituels de l'IVS13 que sont l'obésité, la grossesse chez la femme et l'hypertension artérielle, ne sont pas associés à la survenue de l'IVS chez les patients atteints de SEDv (sous réserve d'un effectif de patients limité).

Ces résultats suggèrent que le principal facteur favorisant de la survenue de varices est la mutation pathogène du collagène de type III, présente chez tous ces patients.

En effet, le collagène de type III, qui est particulièrement exprimé dans les vaisseaux (artères et veines), et dont il est un facteur essentiel de résistance au stress mécanique et d'élasticité, a été impliqué dans la survenue de varices par un phénomène de remodelage dépendant de métalloprotéases matricielles [15, 16, 17].

Ainsi, il a été démontré une diminution de concentration du collagène de type III mature dans les parois veineuses variqueuses (*idem in vitro*), malgré des concentrations intracellulaires d'ARN messagers conservées [18, 19].

Le SEDv, responsable d'un déficit quantitatif et qualitatif sévère de collagène de type III diffus et donc également dans les parois veineuses, pourrait donc être à l'origine d'un mécanisme similaire par un défaut primitif en collagène de type III, expliquant ainsi la fréquence élevée d'IVS dans cette cohorte, et l'âge de début précoce de la maladie variqueuse.

Il existe peu de données dans la littérature scientifique concernant la prise en charge thérapeutique de l'IVS symptomatique chez les patients atteints de SEDv [20].

Ainsi, les publications se rapportent le plus souvent aux complications graves de la chirurgie de varices, qui sont souvent également à l'origine du diagnostic de la maladie [4, 6].

Notre étude permet pour la première fois d'estimer le taux de complication de la chirurgie d'éveinage à 22 %.

Nous présentons également une expérience positive de l'échosclérose à la mousse chez 5 patients atteints de SED vasculaire, chez lesquels ce traitement n'a pas été à l'origine de complications immédiates ou tardives notables, et a permis une amélioration importante des signes cliniques d'IVS.

En avril 2014, **Whiteley et al.** ont rapporté pour la première fois l'utilisation d'un laser endoveineux dans le traitement curatif de l'IVS, associé à l'échosclérose chez une patiente atteinte de SEDv [7].

Néanmoins, il s'agit dans ce cas encore d'un diagnostic *a posteriori*, puisque des phlébectomies programmées pendant la procédure s'étaient compliquées de ruptures veineuses, faisant suspecter et confirmer *a posteriori* le diagnostic de SEDv.

L'ablation par RF est une technique validée dans le traitement de l'IVS [21].

Elle est peu invasive et pourrait de ce fait être une alternative thérapeutique à l'éveinage chirurgical dans le SEDv, à haut risque de complications vasculaires peropératoires.

Notre équipe a réalisé avec succès la première ablation par RF des grandes et d'une petite veine saphènes chez un patient atteint de SEDv après diagnostic génétique, avec un succès anatomique immédiat et persistant à 1 an similaire à un traitement par laser endoveineux [7, 14].

Les résultats présentés dans l'étude de prévalence ont certaines limites : en effet, compte tenu du caractère rétrospectif, la détermination des dates de début de l'IVS repose pour la plupart sur les données de l'interrogatoire des patients.

Il n'est néanmoins pas vraisemblable que cette limitation ait une influence significative sur le caractère précoce du début de l'IVS dans la maladie.

Par ailleurs, compte tenu d'une période d'inclusion relativement courte (9 mois) pour cette affection exceptionnelle, l'effectif de l'étude est peu important, ce qui a pour effet de limiter la puissance de l'analyse statistique.

De ce fait, l'analyse des facteurs de risque habituels de l'IVS doit être interprétée avec précaution, notamment l'absence de lien avec la survenue de l'IVS dans le SEDv.

Néanmoins, il n'est pas vraisemblable que ces derniers jouent un rôle prépondérant dans la survenue de l'IVS au cours de la maladie, dont le caractère précoce et fréquent est vraisemblablement directement en rapport avec l'altération qualitative et quantitative du collagène de type III caractérisant le SEDv.

Conclusion

En conclusion, nous démontrons pour la première fois de façon formelle que la prévalence de l'IVS chez les patients atteints de SEDv est supérieure à celle de la population générale, et que son début est précoce (< 20 ans).

Les principaux facteurs favorisants habituels de l'IVS ne semblent pas déterminants dans son apparition, ni dans son évolution, suggérant que le déficit qualitatif et quantitatif en collagène de type III caractérisant le SEDv est le principal facteur causal.

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

Au plan thérapeutique, nous démontrons la faisabilité de l'échosclérose et de l'ablation saphène par radiofréquence chez les patients atteints de SEDv, ouvrant la voie à la prise en charge curative de l'IVS dans le SEDv.

Financement

Aucun.

Cette étude a été réalisée dans le cadre du diplôme universitaire de Phlébologie de l'université Pierre et Marie Curie, Paris 6 (directeur de l'enseignement : Professeur **Albert-Claude Benhamou**).

Conflit d'intérêt

Aucun.

Références

1. Beighton P., De Paepe A., Steinmann B., Tsipouras P., Wenstrup R.J. Ehlers-Danlos syndromes: revised nosology, Villefranche, 1997. Ehlers-Danlos National Foundation (USA) and Ehlers-Danlos Support Group (UK). Am. J. Med. Genet. 1998 ; 77 : 31-7.
2. Frank M., Albuisson J., Ranque B. et al. The type of variants at the *COL3A1* gene associates with the phenotype and severity of vascular Ehlers-Danlos syndrome. Eur. J. Hum. Genet. 2015.
3. Germain D.P. Ehlers-Danlos syndrome type IV. Orphanet journal of rare diseases 2007 ; 2 : 32.
4. Beighton P., Horan F.T. Surgical aspects of the Ehlers-Danlos syndrome. A survey of 100 cases. Br. J. Surg. 1969 ; 56 : 255-9.
5. Brearley S., Fowler J., Hamer J.D. Two vascular complications of the Ehlers-Danlos syndrome. Eur. J. Vasc. Surg. 1993 ; 7 : 210-3.
6. Wendorff H., Pelisek J., Zimmermann A. et al. Early venous manifestation of Ehlers-Danlos syndrome Type IV through a novel mutation in COL3A1. Cardiovasc. Pathol. 2013 ; 22 : 488-92.
7. Whiteley M.S., Holdstock J.M. Endovenous surgery for recurrent varicose veins with a one-year follow up in a patient with Ehlers Danlos syndrome type IV. Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine 2014.
8. Perdu J., Boutouyrie P., Lahlou-Laforet K. et al. Vascular Ehlers-Danlos syndrome. Presse Med. 2006 ; 35 : 1864-75.
9. Porter J.M., Moneta G.L. Reporting standards in venous disease: an update. International Consensus Committee on Chronic Venous Disease. J. Vasc. Surg. 1995 ; 21 : 635-45.
10. Eklof B., Rutherford R.B., Bergan J.J. et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. J. Vasc. Surg. 2004 ; 40 : 1248-52.
11. Rutherford R.B., Padberg F.T. Jr., Comerota A.J., Kistner R.L., Meissner M.H., Moneta G.L. Venous severity scoring: An adjunct to venous outcome assessment. J. Vasc. Surg. 2000 ; 31 : 1307-12.
12. Passman M.A., McLafferty R.B., Lentz M.F. et al. Validation of Venous Clinical Severity Score (VCSS) with other venous severity assessment tools from the American Venous Forum, National Venous Screening Program. J. Vasc. Surg. 2011 ; 54 : 2S-9S.
13. Maurins U., Hoffmann B.H., Losch C., Jockel K.H., Rabe E., Pannier F. Distribution and prevalence of reflux in the superficial and deep venous system in the general population – results from the Bonn Vein Study, Germany. J. Vasc. Surg. 2008 ; 48 : 680-7.
14. Frank M., Says J., Denarie N., Sapoval M., Messas E. Successful segmental thermal ablation of varicose saphenous veins in a patient with confirmed vascular Ehlers-Danlos syndrome. Phlebology / Venous Forum of the Royal Society of Medicine 2015.
15. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Jaisson S., Fabiani J.N., Verbeuren T.J., Vanhoutte P.M. Synthesis of collagen is dysregulated in cultured fibroblasts derived from skin of subjects with varicose veins as it is in venous smooth muscle cells. Circulation 2002 ; 106 : 479-83.
16. Sansilvestri-Morel P., Fioretti F., Rupin A. et al. Comparison of extracellular matrix in skin and saphenous veins from patients with varicose veins: does the skin reflect venous matrix changes? Clin. Sci. (Lond) 2007 ; 112 : 229-39.
17. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Jullien N.D. et al. Decreased production of collagen Type III in cultured smooth muscle cells from varicose vein patients is due to a degradation by MMPs: possible implication of MMP-3. J. Vasc. Res. 2005 ; 42 : 388-98.
18. Waksman Y., Mashiah A., Hod I., Rose S.S., Friedman A. Collagen subtype pattern in normal and varicose saphenous veins in humans. Isr. J. Med. Sci. 1997 ; 33 : 81-6.
19. Sansilvestri-Morel P., Rupin A., Badier-Commander C. et al. Imbalance in the synthesis of collagen type I and collagen type III in smooth muscle cells derived from human varicose veins. J. Vasc. Res. 2001 ; 38 : 560-8.
20. Oderich G.S., Panneton J.M., Bower T.C. et al. The spectrum, management and clinical outcome of Ehlers-Danlos syndrome type IV: a 30-year experience. J. Vasc. Surg. 2005 ; 42 : 98-106.
21. Proebstle T.M., Alm J., Gockeritz O. et al. Three-year European follow-up of endovenous radiofrequency-powered segmental thermal ablation of the great saphenous vein with or without treatment of calf varicosities. J. Vasc. Surg. 2011 ; 54 : 146-52.