

Resistance à la protéine C activée chez un patient jeune atteint d'une occlusion de la veine centrale de la rétine

R. ZNAZEN¹,
S. AZZEBI²,
S. GUERMAZI¹,
C. KOOLI²,
L. BEN HASSINE²,
N.KHALFALLAH²,
M. KAROU¹

Résumé : L'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) est l'une des pathologies vasculaires les plus communes de l'œil, habituellement rencontrée chez le sujet âgé. Sa pathogenèse est multifactorielle faisant intervenir des facteurs locaux (glaucome) et systémiques (hypertension artérielle, diabète, athérosclérose, dyslipidémies...). De même, les états thrombophiliques acquis et / ou héréditaires (hyperhomocystéinémie, anticorps antiphospholipides, résistance à la protéine C activée (RPCA), déficit en protéines C, S et antithrombine,...) constituent des facteurs de risque prédisposant à la maladie, en particulier chez le sujet jeune. Nous rapportons le cas d'un patient âgé de 43 ans hospitalisé à l'Hôpital Charles Nicolle pour OVCR compliquée d'un glaucome néo-vasculaire et cécité au niveau de l'œil droit. Le bilan étiologique a révélé la présence d'une hypertriglyceridémie associée à un marqueur thrombophilique : la RPCA. Le Facteur V Leiden n'a pas été recherché. Selon les données de la littérature, la RPCA semble être, pour certains auteurs, un risque thrombophilique favorisant la survenue de l'OVCR. Il paraît alors nécessaire d'évaluer devant une OVCR, à côté des facteurs de risque systémiques, les marqueurs thrombophiliques, en particulier chez le sujet jeune.

Mots-clés : occlusion veine centrale rétine, facteurs de risque, résistance à la protéine C activée

Abstract : Central retinal vein occlusion (CRVO) is one of the commonest vascular diseases of the eye, usually observed in old people. Its pathogenesis is multifactor, implicating local factors (glaucoma) and systemic ones (arterial hypertension, diabetes, arteriosclerosis, dyslipemia,...). Moreover, acquired and/or inherited thrombophilic states (hyperhomocysteinemia, antiphospholipide antibodies, activated protein C resistance (APCR), protein C, S and antithrombin deficiencies...) are risk factors predisposing to the disease, particularly in young subjects. In this paper, We report the case of a 43-year-old patient hospitalized in Charles Nicolle hospital for CRVO complicated with neo-vascular glaucoma and blindness of the right eye. The search for risk factors in our patient revealed the presence of hypertriglycerideremia associated with a thrombophilic marker : the APCR. The factor V Leiden was not searched for. In literature, APCR seems to be for some authors, a thrombophilic risk predisposing to CRVO. So, it is likely necessary to evaluate in front of a CRVO, beside the systemic risk factors, the thrombophilic markers particularly in young people.

Keywords : central retinal vein occlusion, risk factors, activated protein C resistance

¹ Laboratoire d'Hématologie
Banque du sang Hôpital
Charles Nicolle - Tunis

² Service de Médecine Interne B
Hôpital Charles Nicolle Tunis
Tunisie

Introduction

L'occlusion des veines de la rétine est une pathologie relativement fréquente, dont différents types, selon le site d'occlusion, sont décrits. En particulier, l'occlusion de la veine centrale de la rétine (OVCR) est le type le plus fréquemment rapporté et cliniquement le plus parlant [1,2]. C'est l'une des pathologies vasculaires les plus communes de l'œil, fréquemment associée à des maladies liées à la médecine interne et habituellement rencontrée chez le sujet âgé [1]. La pathogenèse de cette maladie complexe est multifactorielle, faisant intervenir l'interaction de différents facteurs locaux tels que le glaucome, et des désordres vasculaires systémiques à savoir, l'hypertension artérielle, l'athérosclérose, le diabète et les dyslipémies [1, 2]. A côté de ces facteurs de risque classiques bien connus, différentes conditions thrombophiliques acquises et / ou héréditaires ont été identifiées comme étant des facteurs de risque jouant un rôle potentiel dans l'installation d'une OVCR, mais la majorité des études ont donné des résultats contradictoires. L'hyperhomocystéinémie et les anticorps antiphospholipides, anomalies préthrombotiques acquises, sont reconnus comme des causes putatives d'OVCR. Les anomalies héréditaires telles que la résistance à la protéine C activée (RPCA), les déficits en protéines C (PC), S (PS) et antithrombine (AT) ont été explorés chez différentes cohortes de patients atteints d'OVCR et semblent prédisposer à la maladie, en particulier chez le sujet jeune [1-6].

Nous rapportons le cas d'un patient atteint d'OVCR compliquée de glaucome néovasculaire et cécité au niveau de l'œil droit, en présence d'un facteur de risque systémique, l'hypertriglicéridémie associé à un marqueur thrombophilique : la RPCA.

Observation

Un patient âgé de 43 ans, sans antécédents personnels ou familiaux particuliers, a consulté début janvier 2004 en Ophtalmologie pour diminution brutale de l'acuité visuelle de l'œil droit. L'examen au fond d'œil et l'angiographie rétinienne objectivaient chez ce patient une OVCR responsable d'un glaucome néovasculaire et

cécité, d'où son hospitalisation en médecine interne pour bilan étiologique. L'examen clinique était strictement normal à part la cécité de l'œil droit. Les examens biochimiques révélaient une hypertriglicéridémie à 3,49 mmol/l (VN : 0,57 à 1,97 mmol/l) avec un taux de cholestérol normal à 6,02 mmol/l (VN : 3,78 à 6,32 mmol/l) et une glycémie normale à 4,8 mmol/l (VN : 3,9 à 6,1 mmol/l). L'hémogramme et le bilan d'hémostase standard étaient normaux. Le bilan de thrombophilie réalisé devant le caractère insolite de la thrombose veineuse chez un sujet jeune, révélait une RPCa mise en évidence par le test RPCa modifié utilisant le plasma déficitaire en facteur V Staclot® APC-R Diagnostica Stago (malade : 98,1 sec pour témoin normal \geq 120 sec). Les autres paramètres étaient normaux : AT à 119% (VN : 80 à 120%), PC à 153% (VN : 70 à 140%) et PS libre à 86% (VN : 70 à 140%). La recherche d'anticoagulant circulant de type lupique était négative. L'homocystéinémie était normale à 14,84 μ mol/l (VN : 5 à 15 μ mol/l). La mutation du facteur V Leiden n'a pas été recherchée.

Le malade a été mis sous traitement anticoagulant, Innohep (Tinzaparine sodique) à raison de 16 000 UI /j en sous-cutanée, relayé ensuite par les anti-vitamine K (Acénocoumarol) pris pendant 3 mois. L'évolution était marquée par une cécité définitive de l'œil droit.

Discussion

L'OVCR est une pathologie fréquente et sévère. Il est, actuellement, bien établi que sa pathogenèse est multifactorielle, impliquant, aussi bien, des facteurs locaux que systémiques [1, 2, 7] tels que la dyslipémie retrouvée chez notre patient. Ce dernier présente un autre facteur de risque potentiel pour sa maladie, à savoir, la RPCa. En effet, les anomalies ou déficits acquis et congénitaux du système de la coagulation entraînant un état de thrombophilie, pourraient jouer un rôle dans la pathogenèse de la maladie, en particulier chez le sujet jeune. Ces nouveaux facteurs de risque étaient largement explorés dans différentes études [1-3, 6-12], mais leur responsabilité dans le développement d'une OVCR reste discutée.

Selon plusieurs auteurs [2, 10, 11],

l'hyperhomocystéinémie et les antiphospholipides sont significativement associés au risque de survenue d'OVCR. Adamczuk et al [11] examinent prospectivement 37 patients avec OVCR et 144 contrôles sains à la recherche de facteurs de risque thrombotique potentiels héréditaires ou acquis. Ils trouvent que parmi ces derniers, seules les prévalences de l'hyperhomocystéinémie ($10/37 = 27\%$) et des anticorps antiphospholipides ($5/37 = 13,5\%$) sont significativement plus élevées chez les patients par rapport aux contrôles (respectivement $5,5\%$, $p < 0,001$ et $2,1\%$, $p < 0,01$). Quoique, certains auteurs [13, 14] n'arrivent pas à confirmer ces résultats. Di Crecchio et al [14], lors d'une étude prospective cas-témoin, comparent 31 patients atteints d'OVCR âgés de moins de 50 ans à 2 groupes contrôles : un 1er groupe de 31 sujets ajustés pour l'âge, le sexe, les tests de laboratoire et les principaux facteurs de risque d'athérosclérose et un 2^{ème} groupe de 31 volontaires ajustés seulement pour l'âge et le sexe. Les résultats révèlent l'absence de différence statistiquement significative du taux plasmatique moyen d'homocystéine entre le groupe des malades ($10,60 \mu\text{mol/l}$) et le groupe témoin 1 ($10,39 \mu\text{mol/l}$). Par contre ce taux est significativement plus bas pour le groupe contrôle 2 ($9,34 \mu\text{mol/l}$). Selon les auteurs [14], le taux plasmatique d'homocystéine n'est pas un facteur de risque primaire et indépendant pour l'OVCR, mais plutôt un marqueur d'athérosclérose et la conséquence de différents autres facteurs de risque bien établis.

Les désordres entraînant un état d'hypofibrinolyse, tels que l'augmentation de l'inhibiteur d'activation du plasminogène, sont rapportés comme étant aussi des facteurs de risque pour l'OVCR [1, 15].

Les déficits congénitaux en AT, PC, PS et la mutation G20210A du gène de la prothrombine sont pour la majorité des études exclus [3, 16, 17], malgré la considération de ces états thrombophiliques par certains auteurs [4, 5, 12] comme étant des facteurs de risque potentiels.

Par contre, pour la RPCa et le facteur V Leiden, les données de la littérature sont beaucoup plus contradictoires [1, 2].

Certains investigateurs ont démontré la présence d'une association significative entre RPCa et survenue

d'OVCR [3, 4, 6, 7, 15, 18], de même que pour l'anomalie moléculaire la plus fréquemment rapportée en cause d'une RPCa, la mutation ponctuelle du facteur V Leiden [3, 7, 10, 15, 18-22], non recherchée pour notre patient.

Selon Larsson et al [4], la RPCa retrouvée dans 19% des cas parmi 37 patients atteints d'OVCR et âgés de moins de 50 ans, semble être à côté des autres déficits en PC, PS et AT un facteur étiopathogénique important de la maladie chez le sujet jeune.

De même pour Guven et al [6], la RPCa a été retrouvée seule ou associée à d'autres facteurs de risque classiques (hyperlipidémie, diabète, contraception orale) dans 25% des cas parmi 24 patients atteints d'OVCR âgés de 31 à 83 ans.

Glueck et al [15] ont mis en évidence lors d'une étude cas-témoin, la présence d'une RPCa secondaire à un facteur V Leiden hétérozygote, chez 18% ($3 / 17$) de leurs patients atteints d'OVCR contre 3% ($7 / 233$) parmi les contrôles ($p = 0,02$).

Marcucci et al [3] trouvent à l'analyse univariée dans leur étude cas-témoin portant sur 53 patients atteints d'OVCR, que la RPCa (OR : 5,8) et le facteur V Leiden (OR : 4,4) sont significativement associés à la maladie. Après ajustement pour le sexe, l'âge et les autres facteurs de risque vasculaires classiques (hypertension, diabète, hypercholestérolémie et tabac), la RPCa constitue toujours un facteur de risque indépendant pour l'OVCR (Odd Ratio : 11,5).

Par contre, dans d'autres études [11, 16, 23 - 25], la RPCa et le facteur V Leiden ne paraissent pas être des facteurs de risque d'OVCR. Johnson et al [24] lors d'une étude cas-témoin, identifient le facteur V Leiden chez 2,3% des patients avec OVCR et 3,5% des témoins. Ils [24] ne trouvent pas d'association significative entre le V Leiden et l'OVCR (OR = 1,13, 95% IC = 0,65 - 1,98, $p = 0,66$). De même, Arsène et al [16] démontrent que la prévalence du facteur V Leiden n'est pas significativement différente entre leur groupe de 234 patients atteints d'OVCR (5%) et le groupe de 180 contrôles sains (4%). Les discordances de ces résultats pourraient être expliquées par le biais de sélection des patients (critères dif-

férents d'une étude à l'autre), ainsi que par le nombre réduit des cohortes étudiées.

D'un autre côté, il paraît important de tenir compte de l'âge des patients. En effet, certains auteurs considèrent que l'OVCR chez le patient jeune (< 60ans) est une entité à part, pouvant impliquer des facteurs de risque spécifiques [16, 26].

En effet, les principaux facteurs de risque d'OVCR chez le sujet âgé sont d'ordre classique (hypertension, glaucome, diabète, hyperlipidémie et augmentation de la viscosité sanguine) [27]. Alors que, la fréquence des facteurs de risque thrombophiliques, essentiellement, héréditaires, est beaucoup plus élevée chez les sujets jeunes (9,3% versus 2,7%) [16] et ce, en l'absence de facteurs conventionnels, supportant l'hypothèse que les états d'hypercoagulabilité tels que le facteur V Leiden, pourraient participer de façon significative dans le développement d'OVCR chez ces patients [16, 28]. Quoique Arsène et al [16] restent réticents vis à vis de ces résultats vu la non homogénéité des groupes de malades et témoins entraînant un biais de sélection.

En outre, la récurrence de l'OVCR est relativement fréquente, affectant plus de 10% des patients dans les 4 ans suivant le premier épisode [29]. Les facteurs de risque sont mal connus, ainsi que le traitement préventif reste difficile à instaurer. Le facteur V Leiden pourrait être un facteur de risque pour l'OVCR récurrente [22, 30].

De même, selon Hvarfner et al [21], le facteur V Leiden semble augmenter le risque de survenue de complications néovasculaires secondaires à une OVCR, observées chez notre patient porteur de RPCa.

En pratique clinique, plusieurs auteurs [2-5, 7, 8, 16, 18, 19] proposent l'évaluation des facteurs de risque thrombophile à côté des autres facteurs classiques, chez les patients atteints d'OVCR, en particulier les sujets jeunes. Car, un impact thérapeutique peut être discuté : un traitement anticoagulant au long cours pouvant alors, être proposé en présence d'états thrombophiliques héréditaires [1, 17, 18].

Conclusion

Les traitements de l'OVCR sont encore décevants. Les données de la littérature se rapportant aux facteurs de

risque étiopathogéniques particulièrement thrombophiliques, leurs rôles et leurs interactions, sont contradictoires. Des études cas-témoin plus larges et plus standardisées portant sur la fréquence des états thrombophiliques, leur rôle potentiel dans la survenue d'une OVCR, ainsi que les conséquences qui en découlent sur les conduites thérapeutiques, sont nécessaires.

Références

- 1- Prisco D, Marcucci R. Retinal vein thrombosis : risk factors, pathogenesis and therapeutic approach. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002; 32: 308-11.
- 2- Lahey JM, Kearney JJ, Tunc M. Hypercoagulable states and central retinal vein occlusion. *Curr Opin Pul Med* 2003; 9: 385-92.
- 3- Marcucci R, Bertini L, Liotta AA, Rogolino A, Antonucci E, Ilari I, Pepe G, Prisco D. Activated protein C resistance is a risk factor for central retinal vein occlusion. *Ann Ital Med Int* 2000; 15: 195-8.
- 4- Larsson J, Hillarp A, Olafsdottir E, Bauer B. Activated protein C resistance and anticoagulant proteins in young adults with central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 634-7.
- 5- Tekeli O, Gursel , Buyurgan H. Protein C , protein S and antithrombin III deficiencies in retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999; 77: 628-30.
- 6- Guven D, Sayinalp N, Kalayci D, Dundar S, Hasiripi H. Risk factors in central retinal vein occlusion and activated protein C resistance. *Eur J Ophthalmol* 1999; 9: 43-8.
- 7- Lahey JM, Tunc M, Kearney J, Modlinski B, Koo H, Johnson Rn, Tanaka S. Laboratory evaluation of hypercoagulable states in patients with central retinal vein occlusion who are less than 56 years of age. *Ophthalmol* 2002; 109: 126-31. Comment in : *Ophthalmol* 2003; 110: 1286-7.
- 8- Traipe L, Conte G, Conte FJ, Ibanez S, Meza P, Rojas B, Cuneo M, Verdaguer J. Markers of thrombophilia in patients with retinal vein thrombosis. *Rev Med Chil* 2005; 133: 167-74.
- 9- Pierre-Filho Pde T, Pierre AM, Nascimento MA, Marcondes Am. Central retinal vein prethrombosis as an initial manifestation of protein S deficiency. *Sao Paulo Med J.* 2004; 122 : 134-5

- 10-** Undas A, Kubicka-Trzaska A. Thrombophilia as a risk factor for central retinal vein occlusion. *Klin Oczna* 2003 ; 105 : 221-4.
- 11-** Adamczuk YP, Iglesias Varela ML, Martinuzzo ME, Cerrato GS, Forastiero RR. Central retinal vein occlusion and thrombophilia risk factors. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002; 13: 623-6.
- 12-** Incorvaia C, Lamberti G, Parmeggiani F, Ferraresi P, Calzolari E, Bernardi F, Sebastiani A. Idiopathic central retinal vein occlusion in a thrombophilic patient with the heterozygous 20210 G/A prothrombin genotype. *Am J Ophthalmol* 1999 ; 128 : 247-8.
- 13-** McGimpsey SJ, Woodside JV, Bamford L, Gilchrist SE, Graydon R, McKeeman GC, Young IS, Hughes AE, Patterson CC, O'reilly D, McGibbon D, Chakravarthy U. Retinal vein occlusion, homocysteine, and methylene tetrahydrofolate reductase genotype. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005 ; 46 : 4712-6.
- 14-** Di Crecchio L, Parodi MB, Sanguinetti G, Iacono P, Ravalico G. Hyperhomocysteinemia and the methylenetetrahydrofolate reductase 677C-T mutation in patients under 50 years of age affected by central retinal vein occlusion. *Ophthalmology* 2004; 111: 940-5.
- 15-** Glueck CJ, Bell H, Vadlamani L, Gupta A, Fontaine RN, Wang P, Stroop D, Gruppo R. Heritable thrombophilia and hypofibrinolysis. Possible causes of retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 1999 117: 43-9.
- 16-** Arsène S, Delahousse B, Regina S, Le Lez ML, Pisella PJ, Gruel Y. Increased prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion and under 60 years of age. *Thromb Haemost* 2005; 94: 101-6.
- 17-** Fegan CD. Central retinal vein occlusion and thrombophilia. *Eye* 2002 ; 16 : 98-106.
- 18** -
Tost F. Venous branch occlusion due to APC resistance. *Ophthalmologie* 1999; 96: 777 -80.
- 19-** Bensmail D, Bego B, Bodard-Rickelmann E. Occlusion bilatérale de la veine centrale de la rétine et anomalie de la coagulation: à propos d'un nouveau cas clinique chez un patient jeune. *J Fr Ophtalm* 2002 ; 25 : 159.
- 20-** Suaraz Baraza J, Calzado Hinojosa J, Caracena Ordonez JM, Miralles de Imperial J. Central vein occlusion in a factor V Leiden and G20210A prothrombin variant carrier. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2004; 79: 457-60.
- 21-** Hvarfner C, Hillarp A, Larsson J. Influence of factor V Leiden on the development of neovascularisation secondary to central retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 305-6.
- 22-** Incorvaia C, Bandello F, Parmeggiani F, D'Angelo S, Costagliola C, Sebastiani A. Recurrent central vein occlusion in a young thrombophilic patient with factor V Leiden mutation. *Eur J Ophthalmol* 2002; 12: 131-4.
- 23-** Demirci FY, Guney DB, Akarçay K, Kir N, Ozbek U, Sirma S, Unaltuna N, Ongor E. Prevalence of factor V Leiden in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand* 1999 77 : 631-3.
- 24-** Johnson TM, El-Defrawy S, Hodge WG, Leonard BC, Kertes PJ, Taylor SAM, Lillicrap DO. Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina* 2001; 21: 161-6.
- 25-** Faude S, Faude F, Siegemund A, Wiedemann P. Activated protein C resistance in patients with central retinal vein occlusion in comparison to patients with a history of deep-vein thrombosis and a healthy control group. *Ophthalmologie* 1999; 96: 594 - 9.
- 26-** Fong AC, Schatz H. Central retinal vein occlusion in young adults. *Surv Ophthalmol* 1993; 37: 393-417.
- 27-** Quinlan PM, Elman MJ, Bhatt AK., Mardesich P, Enger C. The natural course of central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol* 1990 ; 110 : 118-23.
- 28-** Kuhl C, Hattenbach LO, Scharrer I, Koch F, Ohrloff C. High prevalence of resistance to APC in young patients with retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002 ; 240 : 163-8.
- 29-** Hayreh SS, Zimmerman MB, Podhajsky P. Incidence of various types of retinal vein occlusion and their recurrence and demographic characteristics. *Am J Ophthalmol* 1994; 117: 429-41.
- 30-** Spagnolo BV, Nasrallah FP. Bilateral retinal vein occlusion