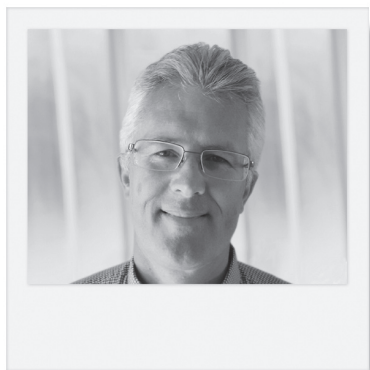


LE DOSSIER

Occlusions veineuses rétinienne

Les facteurs de risque des occlusions veineuses rétinienne : quoi de neuf ?

RÉSUMÉ : La physiopathologie des OVR reste obscure, et peu de facteurs de risque (FDR) sont identifiés. Outre le glaucome, les facteurs de risque établis sont principalement artériels : l'âge, l'HTA et, à un moindre degré, le diabète (surtout facteur de mauvais pronostic d'une OVR). Les OVR n'ont pas d'association significative avec la maladie thromboembolique veineuse ni avec ses principaux facteurs de risque (thrombophilie, cancer...). Les thrombophilie demeurent un sujet de controverses dans les OVR, non tranché par les études récentes. Parmi les nouveaux FDR : l'implication possible du syndrome d'apnée du sommeil demande à être précisée, l'observation d'une adhérence anormale des globules rouges à l'endothélium vasculaire ouvre une nouvelle piste de réflexion thérapeutique. Malgré une espérance de vie globalement normale, la morbi-mortalité de cause cardiovasculaire apparaît légèrement augmentée chez les sujets ayant fait une OVR avant 70 ans. Au décours d'une OVR, un bilan orienté vers la prévention cardiovasculaire globale, dans une optique de santé générale du patient et non spécifiquement oculaire, est recommandé. En revanche, la recherche de thrombophilie, l'imagerie cardiovasculaire ou cérébrale n'ont pas d'indication actuelle en routine.



→ E. HÉRON

Service de Médecine interne, Centre hospitalier national d'Ophthalmologie des Quinze-Vingts, PARIS.

Les pathologies thrombotiques "classiques", artérielle et veineuse (athéromatose d'un côté, maladie thromboembolique veineuse [MTEV] de l'autre), ont des facteurs de risque bien établis et distincts. Sur le versant artériel, les principaux facteurs de risque modifiables sont le tabagisme, l'HTA, le diabète et les dyslipidémies. La triade de Virchow rend bien compte, quant à elle, des facteurs de risque de MTEV : stase sanguine, altérations des parois vasculaires et hypercoagulabilité. Dans les deux cas, l'accident thrombotique aigu (artériel : infarctus du myocarde ou cérébral... ou veineux : phlébite, embolie pulmonaire...) est lié à la constitution aiguë d'un matériel thrombotique obstruant la lumière vasculaire.

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) ont une place à part parmi les pathologies vasculaires "thrombo-

tiques" dans la mesure où, bien que s'agissant d'une pathologie veineuse, elles sont plutôt associées à un profil de risque artériel [1], et où leur mécanisme ne semble pas lié primitivement à la présence de thrombus occlusif intraluminal. Après quelques considérations physiopathologiques, ce chapitre mettra en parallèle brièvement l'état de l'art et les éventuelles nouveautés sur les facteurs de risque d'OVR (publications des 3 dernières années), en concluant par le bilan général recommandé dans cette affection.

Physiopathologie

La physiopathologie des OVR reste mal connue. Les occlusions de branche veineuse (OBVR) surviennent généralement en amont d'un croisement artérioveineux visible au fond d'œil, et la conception classique de leur méca-

nisme était la compression veineuse par une artère artérioscléreuse rigide.

L'imagerie à haute résolution a cependant permis d'observer que la veine peut être déformée au site d'une OBVR sans contact des parois artérielle et veineuse, mais par un matériel tissulaire évoquant un engainement fibreux au sein de l'adventice commune aux deux vaisseaux (cf. *Pathogénie des OVR* par M. Paques). L'OVCR survient quant à elle dans le nerf optique, la localisation précise et la nature de l'obstacle circulatoire restant inconnues. Cependant, l'OVCR ne semble pas associée à la formation primitive d'un thrombus intraluminal, comme dans une phlébite classique. L'obstacle veineux se constitue en effet à une vitesse variable et demeure souvent incomplet, provoquant un tableau clinique lui aussi très variable, excluant un mécanisme de "tout ou rien", comme on l'attendrait d'un thrombus occlusif aigu.

Contrairement au cas des phlébites classiques, la veine centrale de la rétine reste perméable au Doppler dans l'OVCR récente [2]. En outre, la présence de thrombus est inconstante dans les rares cas anatomopathologiques publiés, principalement des yeux énucléés dans un contexte de glaucome néovasculaire [3], sa présence éventuelle évoquant donc une constitution du thrombus secondaire à la stase veineuse, plutôt qu'initiale. Enfin, l'hypercoagulabilité (thrombophilies) n'a pas de rôle clairement démontré dans l'OVCR (cf. infra), et le traitement anticoagulant n'a pas d'efficacité curative ni même préventive dans cette affection [4].

Ce faisceau d'éléments convergents suggère que la physiopathologie des OVCR est très éloignée de celle des phlébites classiques, la formation de thrombus n'y jouant apparemment pas de rôle clé. Cette notion importante justifie d'ailleurs pleinement le choix du terme d'occlusion plutôt que de "thrombose"

veineuse rétinienne, pour désigner cette pathologie.

Facteurs de risque vasculaires traditionnels et glaucome

1. Ce qui est connu

L'incidence des OVR augmente avec l'âge, avec un âge médian de 60 ans. Cependant, la survenue d'OVCR dans la deuxième ou troisième décennie est parfois observée, alors que c'est exceptionnel dans le cas des OBVR. L'hypertension artérielle est le principal facteur de risque modifiable associé aux OVR, de manière concordante dans les études, avec un risque relatif de 3,5 (IC 95 % 2,5-5,1) dans une large méta-analyse [5]. Pour les autres facteurs de risque traditionnels (tabagisme, diabète, dyslipidémie), les études sont plus contradictoires, et l'association aux OVR est incertaine. Le diabète est avant tout un facteur de gravité des OVCR, ce d'autant qu'il est ancien et mal contrôlé, avec un taux de complications néovasculaires atteignant 25 % dans cette catégorie de patients (données du CHNO non publiées). Le glaucome et l'hypertonie oculaire ont une fréquence élevée dans l'OVCR, de 10 % et 20 % respectivement. Au total, l'HTA – observée chez environ 60 % des patients – et le glaucome sont les deux facteurs de risque modifiables bien établis d'OVR.

La notion de "terrain à risque" cardiovasculaire est associée de longue date aux patients atteints d'OVR, du fait notamment d'une augmentation de morbi-mortalité cardiovasculaire dans des études rétrospectives. De grandes études de population avec suivi longitudinal sur 10 ans ont pondéré cette notion, en ne montrant ni augmentation significative de la mortalité globale ni de cause cardiovasculaire parmi ces patients [6]. Cependant, dans la tranche

d'âge 60-69 ans, la mortalité de cause cardiovasculaire était doublée (OR 2,5; IC 95 % 1,2-5,2) dans une étude américano-australienne [6], et l'incidence d'AVC à 5 ans était également doublée (OR 2,34; IC 95 % 1,05-5,24) dans une large étude taïwanaise [7]. Ces données incitent à porter une attention particulière au risque cardiovasculaire individuel des patients atteints d'OVR [8].

Plus récemment, des publications des années 2010-2012 ont fait état d'une prévalence d'au moins 37 % du syndrome d'apnées du sommeil (SAS) chez les patients atteints d'OVR [9], et d'un risque relatif d'OVR multiplié par 2 en cas de SAS [10]. Cette fréquence élevée pourrait être le simple reflet du terrain cardiovasculaire sous-jacent. Il n'est pas démontré, pour le moment, que des mécanismes physiopathologiques particuliers au SAS soient impliqués dans la genèse de l'OVR.

2. Quoi de neuf ?

Parmi les publications notables des 3 dernières années, dans une étude de population chinoise, une histoire d'OVR n'était pas associée à une surmortalité au cours d'un suivi longitudinal de 10 ans [11]. Dans une étude danoise [12] ayant suivi 439 patients OVCR et 2 195 contrôles pendant 5 ans, la mortalité de cause cardiovasculaire stratifiée par tranche d'âge était légèrement plus élevée pour l'ensemble des hommes (RR 1,27; IC 95 % 1,03-1,56) et chez les femmes de 60 à 69 ans (RR 1,94; IC 95 % 1,22-3,08).

Ces études s'ajoutent aux précédentes pour indiquer que les patients ayant fait une OVR ont une espérance de vie globalement similaire à la population générale, mais un risque d'événement cardiovasculaire un peu plus élevé. Enfin, une étude américaine longitudinale des dossiers médicaux de 494 165 assurés sociaux âgés de 55 ans et plus (1 302 cas d'OVCR) a retrouvé un risque

LE DOSSIER

Occlusions veineuses rétiniennes

augmenté de 1,5 à 2 d'OVCR chez les patients de race noire (données nouvelles), de sexe masculin, ayant une histoire d'AVC, ou ayant des complications viscérales d'HTA ou de diabète [13].

La survenue d'une OVR est donc bien l'occasion de faire le point sur les facteurs de risque cardiovasculaire des patients atteints, dans un but de prévention globale. Il n'y a pas eu ces 3 dernières années de publication notable sur l'association SAS et OVR, en particulier pas d'évidence que la prise en charge du SAS améliore le pronostic de l'OVR.

Facteurs thrombophiliques et rhéologiques

1. Ce qui est connu

L'association thrombophilie et OVR a fait l'objet de très nombreuses études, avec des résultats contradictoires. Une méta-analyse des études, publiée entre 1996 et 2004 [14] sur ce sujet, ne retrouvait pas de lien significatif entre les OVR et les principales thrombophilie (génétiques), à l'exception de l'hyperhomocystéinémie et des anticorps antiphospholipides (APL) (thrombophilie acquises).

Cette absence de lien entre OVCR et thrombophilie génétiques (mutations

Leiden du facteur V, mutation 20210A du facteur II, déficits en inhibiteurs de la coagulation : PC, PS, ATIII) est également flagrante dans les études publiées par des centres d'étude des thromboses, tels qu'ils existent en Italie [15] ou en Suisse [16] (**tableau I**), qui rapportent de manière homogène une association significative entre les thrombophilie génétiques et les thromboses veineuses des membres inférieurs et supérieurs, cérébrales et mésentériques, à l'exception unique et remarquable des OVR.

Les traitements estrogéniques (pilule contraceptive, traitement hormonal substitutif) n'ont pas de rôle favorisant démontré dans les OVR. Si un traitement estroprogestatif est en cours chez une patiente OVR, il n'y a pas d'argument solide pour recommander son arrêt [8].

L'interprétation des dosages d'homocystéinémie et de la recherche d'APL est extrêmement délicate, contrairement aux résultats incontournables des tests génétiques (présence ou absence d'une mutation par exemple). Le taux sérique d'homocystéine varie notamment avec l'âge, le sexe, la fonction rénale et thyroïdienne, l'existence d'une HTA, d'un diabète, d'un tabagisme, d'une athérosclérose, les habitudes alimentaires, le statut vitaminique, la prise de certains médicaments... impossibles à

tous appréhender dans les études cas-contrôles de taille modeste, réalisées dans les OVR.

De plus, l'absence de cas d'OVR rapporté dans l'homocystinurie – déficit héréditaire en cystathionine bêta-synthase s'accompagnant d'une élévation majeure de l'homocystéinémie – n'est pas en faveur d'un lien de causalité potentiel entre OVR et hyperhomocystéinémie (l'atteinte oculaire, fréquente dans cette affection, consiste en une ectopie du cristallin ou une forte myopie). Par ailleurs, les stratégies de réduction pharmacologique de l'homocystéinémie n'ont montré aucun bénéfice dans la réduction des accidents cardiovasculaires systémiques, artériels ou veineux, ce qui enlève *de facto* tout intérêt pratique de la réalisation de ce dosage (par ailleurs non remboursé par la Sécurité sociale en France).

La recherche d'APL est, quant à elle, perturbée par un défaut persistant de standardisation des tests, illustré par un coefficient de variation interlaboratoire > 50 % pour la plupart des tests et un *overlap* d'interprétation (négatif, positif faible, modéré ou fort) d'un même résultat considérable [17]. En outre, de grandes variations du taux d'APL peuvent être observées chez un même patient, notamment en lien avec un événement aigu (vasculaire, infec-

Thrombose Thrombophilie	Témoins (n = 120)	Membre inférieur (n = 292)	Membre supérieur (n = 99)	Cérébrale (n = 51)	Portale (n = 42)	OVR (n = 68)
Facteur V de Leiden	8	79 (27,1)	25 (25,3)	7 (13,7)	6 (14,3)	3 (4,4)
Facteur II G20210A	0	13/171 (7,6)	4/55 (7,3)	2/28 (7,2)	1/23 (4,3)	1/40 (2,5)
Déficit protéine C	2/80 (2,5 %)	8 (2,7)	2 (2,0)	1 (2,0)	3 (7,1)	0
Déficit protéine S	1 (0,8 %)	9 (3,1)	2 (2,0)	1 (2,0)	2 (4,8)	0
Déficit AT III	0	5 (1,7)	1 (1,0)	1 (2,0)	2 (4,8)	0
Total, n (%)	11 (9,1 %)	114 (39)	34 (34,3)	12 (23,5)	14 (33,3)	4 (5,9)
<i>Odds ratio</i>	–	4,3 [2,2-8,1]	3,8 [1,8-7,7]	2,5 [1,0-6,1]	3,7 [1,5-8,6]	0,6 [0,2-2,1]

TABEAU I : Principales thrombophilie génétiques dans différentes pathologies thrombotiques veineuses dans un centre d'étude des thromboses en Suisse [16].

teux...), imposant au diagnostic de syndrome des antiphospholipides la vérification de la permanence de taux élevés d'APL. Pour ces raisons, la définition du syndrome des antiphospholipides a été révisée en 2006, exigeant dans un contexte de thromboses artérielle ou veineuse, ou d'avortements spontanés récurrents, la présence d'APL à taux moyen ou fort vérifiée sur deux prélèvements à plus de 12 semaines d'intervalle [18]. Or, ces critères (revue personnelle) n'étaient pas remplis pour environ 3/4 des patients inclus dans les études OVR/APL de la méta-analyse de Janssen *et al.* [12].

Des troubles hémorhéologiques divers, altérant globalement la "viscosité sanguine", ont été observés de longue date dans les OVR, et ont conduit dans les années 1990 à proposer des traitements tels que la troxérutine ou l'hémodilution isovolémique, qui n'ont pas fait preuve d'une efficacité suffisante. Plus récemment, a été mise en évidence chez les patients atteints d'OVCR une augmentation de l'adhérence des globules rouges à l'endothélium vasculaire, en lien avec une surexpression membranaire de la phosphatidylsérine [19]. Cette anomalie joue, on le sait, un rôle clé dans les accidents thrombotiques de la drépanocytose ou de la polyglobulie de Vaquez, ce qui ouvre une nouvelle piste de réflexion thérapeutique dans l'OVCR.

2. Quoi de neuf ?

Deux nouvelles méta-analyses sur OVR et hyperhomocystéinémie, d'une part [20], OVR et APL, d'autre part [21], ont été publiées ces 3 dernières années.

>>> La première retrouve une homocystéinémie moyenne un peu plus élevée chez les patients OVCR, mais souligne une grande hétérogénéité entre les études et l'absence d'association entre OVR et la présence homozygote du polymorphisme C677T de la méthylène-

tétrahydrofolate réductase (qui induit une élévation modérée de l'homocystéinémie). Ainsi, les principales causes génétiques d'hyperhomocystéinémie ne sont pas associées au risque d'OVR, et il reste impossible de déterminer la part relative des multiples causes non génétiques d'hyperhomocystéinémie entre les patients et témoins dans ces études.

>>> La seconde étude retrouve un risque d'OVR augmenté (OR 4,59 ; IC 95 % 2,75-7,66), en présence d'anticorps anticardiolipines (ACL) mais pas avec celle d'un anticoagulant lupique (LA). Cette discordance est en elle-même surprenante, puisque le risque thrombotique d'un LA est considéré comme supérieur à celui des ACL. De plus, seules deux études ont été publiées postérieurement à la révision des critères de SAPL en 2006. Cette nouvelle méta-analyse sur le sujet des APL n'apporte rien de significatif comparativement à la précédente : on y retrouve la même association apparente au risque d'OVR, mais les questions méthodologiques de fond demeurent.

Le fait de réaliser un bilan de thrombophilie après une OVCR chez les sujets jeunes sans FDR vasculaire est un des points de discussion fréquent dans la littérature. En 2015, une étude indienne chez 50 sujets OVR de moins de 50 ans montre une très faible prévalence de thrombophilie (dont une seule génétique, soit 2 %), plaidant contre la réalisation systématique de ce bilan dans cette catégorie de patients [22].

La même année, une étude espagnole chez 170 patients OVR (dont 113 OBVR) d'âge moyen 68 ans et autant de témoins retrouve une augmentation significative des thrombophilies (hyperhomocystéinémie principalement) chez les patients [23], et parmi les 11 patients de moins de 50 ans de cette série une prévalence étonnamment élevée (36,4 %) de thrombophilie génétique. Les auteurs

espagnols concluent, quant à eux, à l'utilité d'un bilan génétique de thrombose chez les patients OVR de moins de 50 ans, bien que ce sous-groupe de patients soit très réduit dans leur étude. Ainsi, la polémique continue sur la place du bilan de thrombophilie dans les OVR, sans qu'une étude de qualité et de taille suffisantes puisse vraiment trancher la question. En effet, à titre d'exemple, pour mettre en évidence une prévalence double dans les OVR de la mutation Leiden du facteur V, dont la prévalence est de 5 % dans la population générale caucasienne, le nombre de sujets à inclure ($\alpha = 0,05$ et $\beta = 0,20$) serait de 450 cas et 450 témoins, un chiffre jamais atteint (loin s'en faut) dans une étude sur les OVR.

Du fait de l'absence de données convaincantes sur un rôle possible des thrombophilies (génétiques ou acquises) dans la genèse des OVR, et de l'inefficacité des traitements antithrombotiques usuels dans cette affection, la recherche de thrombophilie n'est pas recommandée dans le bilan d'une OVR, y compris chez des sujets jeunes [8].

Quel bilan général réaliser ?

Aucun traitement systémique (y compris celui d'un FDR tel que l'HTA) n'a démontré d'intérêt sur l'évolution d'une OVR et sur son risque de récurrence. Le bénéfice potentiel du bilan général en cas d'OVR est lié à l'amélioration possible de la prévention cardiovasculaire individuelle par le dépistage des FDR modifiables d'athérosclérose, c'est-à-dire l'HTA, le diabète, les dyslipidémies et le tabagisme.

L'évaluation de l'ensemble de ces facteurs est nécessaire dans un but de prévention cardiovasculaire, même si certains n'ont aucun lien établi avec le risque d'OVR (tabac, dyslipidémie). En outre, la réalisation d'une NFS, VS et électrophorèse des protéines est justi-

LE DOSSIER

Occlusions veineuses rétiniennes

fiée par l'existence de rares cas d'OVR au cours de syndromes d'hyperviscosité satellites d'hétopathies graves (leucémie, myélome, syndrome myéloprolifératif...) [8].

En cas de point d'appel, des examens spécifiques (dépistage de SAS ou d'une maladie inflammatoire systémique par exemple) seront envisagés. La recherche de thrombophilie n'est pas recommandée, pas plus que les examens radiologiques quels qu'ils soient (IRM cérébrale, écho-Doppler vasculaire...).

Bibliographie

- MESCHENGIESER SS. Retinal vein occlusion: a venous complication in an "arterial" patient? *Thromb Haemost*, 2005;93:1013.
- WILLIAMSON TH. A "throttle" mechanism in the central retinal vein in the region of the lamina cribrosa. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91:1190-1193.
- GREEN WR *et al.* Central retinal vein occlusion: a prospective histopathological study of 29 eyes in 28 cases. *Retina*, 1981;1:27-55.
- HAYREH SS *et al.* Central and hemicentral retinal vein occlusion: role of anti-platelet aggregation agents and anticoagulants. *Ophthalmology*, 2011;118:1603-1611.
- O'MAHONEY PR *et al.* Retinal vein occlusion and traditional risk factors for atherosclerosis. *Arch Ophthalmol*, 2008;126:692-699.
- CUGATI S *et al.* Retinal vein occlusion and vascular mortality: pooled data analysis of 2 population-based cohorts. *Ophthalmology*, 2007;114:520-524.
- HO JD *et al.* Retinal vein occlusion and the risk of stroke development: a five-year follow-up study. *Am J Ophthalmol*, 2009;147:283-290.
- Royal College of Ophthalmologists. Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines, July 2015.
- GLACET-BERNARD A *et al.* Obstructive sleep apnea among patients with retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*, 2010;126:1533-1538.
- CHOU KT *et al.* Sleep apnea and risk of retinal vein occlusion: a nationwide population-based study of Taiwanese. *Am J Ophthalmol*, 2012;154:200-205.
- WANG YX *et al.* Ocular diseases and 10-year mortality: the Beijing Eye Study 2001/2011. *Acta Ophthalmol*, 2014;96:e424-e428.
- BERTELSEN M *et al.* Mortality in patients with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2014;121:637-642.
- STEM MS *et al.* A longitudinal analysis of risk factors associated with central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*, 2013;20:362-370.
- JANSSEN MCH *et al.* Retinal vein occlusion: a form of venous thrombosis or a complication of atherosclerosis? A meta-analysis of thrombophilic factors. *Thromb Haemost*, 2005;93:1021-1026.
- MARGAGLIONE M *et al.* Inherited thrombophilic risk factors in a large cohort of individuals referred to Italian thrombophilia centers: distinct roles in different clinical settings. *Haematologica*, 2001;86:634-639.
- BOMBELI T *et al.* Prevalence of hereditary thrombophilia in patients with thrombosis in different venous systems. *Am J Hematol*, 2002;70:126-132.
- FAVALORO EJ *et al.* Internal quality control and external quality assurance in testing for antiphospholipid antibodies: Part I—Anticardiolipin and anti-β₂-glycoprotein I antibodies. *Semin Thromb Hemost*, 2012;38:390-403.
- MIYAKIS S *et al.* International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*, 2006;4:295-306.
- WAUTIER MP *et al.* Red blood cell phosphatidylserine exposure is responsible for increased erythrocyte adhesion to endothelium in central retinal vein occlusion. *J Thromb Haemost*, 2011;9:1049-1055.
- LI D *et al.* Homocysteine, methylenetetrahydrofolate reductase C677T polymorphism, and risk of retinal vein occlusion: an updated meta-analysis. *BMC Ophthalmol*, 2014;14:147.
- ZHU W *et al.* Antiphospholipid antibody and risk of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE*, 2015;10:e0122814.
- ALHUWALLA J *et al.* Thrombophilic risk factors are uncommon in young patients with retinal vein occlusion. *Retina*, 2015;35:715-719.
- NAPAL JJ *et al.* The role of coagulation disorders in patients with retinal vein occlusion. *QJM*, 2016;109:97-102.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.