

OCCLUSIONS VEINEUSES RÉTINIENNES: PROBLÉMATIQUE DES FORMES FAMILIALES.

RETINAL VEIN OCCLUSIONS: PROBLEM RELATED TO FAMILY FORMS.

AW A¹, SY EM¹, AM KA¹, DIALLO HM¹, DIAGNE JP¹, SAMRA AM¹, BA A¹, MBAYE S¹, WANE RN¹, NDIAYE PA¹

1- Centre d'Ophtalmologie de l'Hôpital Abass NDAO, Dakar /Sénégal

Correspondant : AW A

Nord Foire Cité Sodalo N°14/15, E-mail: aichatou18@gmail.com

Conflits d'intérêt : Aucun

RÉSUMÉ

But: Rapporter 4 formes d'occlusions veineuses rétiniennes survenues dans deux familles.

Observations: Il s'agissait de quatre patientes issues de deux familles, d'une moyenne d'âge de 50,5 ans avec des extrêmes de 43 et 59 ans. Dans la première famille, il s'agissait de deux sœurs et dans la seconde famille, de deux demi-sœurs. La baisse d'acuité visuelle était le motif de consultation chez trois patientes. L'acuité visuelle était comprise entre 0,5/10^e et 8/10^e. Le fond d'œil avait objectivé un cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine et trois cas d'occlusion de branches veineuses rétiniennes (CAS 1, CAS 2, CAS 4). L'atteinte était unilatérale dans tous les cas. Tous les patients présentaient un œdème maculaire (OM) objectivé à la tomographie en cohérence optique, nécessitant des injections intravitréennes de bévacizumab.

La photocoagulation au LASER était réalisée chez les cas 2 et 3. Une régression de l'OM corrélée à un gain visuel était observée chez les cas 2, 3 et 4. Nous avons noté une récurrence de l'OM et l'apparition secondaire d'un glaucome néovasculaire chez le cas 1.

Discussion et Conclusion: Les formes familiales d'OVR sont rarement rapportées. Leur âge de survenue semble être plus précoce dans la génération descendante. Des mutations génétiques sont associées à ces formes familiales. La fréquente bilatéralisation impose une surveillance de l'œil adelphe.

Mots-clés: OCCLUSIONS VEINEUSES; MUTATIONS GÉNÉTIQUES; INJECTIONS INTRAVITRÉENNES.

ABSTRACT

Aim: The objective of this study was to report 4 forms of retinal vein occlusion that occurred in two different families.

Observations: There were four patients from two different families, with an average age of 50.5 years with extremes of 43 and 59 years. In the first family, there were two sisters, and in the second family, two half-sisters. Decreased visual acuity was the reason for consultation in three patients. Visual acuity was between 0.5/10th and 8/10th. The fundus had objectified one case of occlusion of the central retinal vein and three cases of occlusion of retinal vein branches (CASE 1, CASE 2, CASE 4). The involvement was unilateral in all

cases. All patients presented with macular oedema (MO) objectified on optical coherence tomography, requiring intravitreal injections of bevacizumab. LASER photocoagulation was performed in cases 2 and 3. A regression of MO correlated with visual gain was observed in cases 2, 3 and 4. We noted a recurrence of MO and the secondary appearance of neovascular glaucoma in case 1.

Discussion and Conclusion: Familial forms of RVO are rarely reported. Their age of onset seems to be earlier in the descending generation. Genetic mutations are associated with these family forms. The frequent bilateralization requires monitoring of the other eye.

KEYWORDS: VENOUS OCCLUSIONS; GENETIC MUTATIONS; INTRAVITREAL INJECTIONS.

INTRODUCTION

Les occlusions veineuses rétinienne (OVR) résultent du ralentissement de la circulation sanguine au niveau des veines rétinienne, très souvent provoqué par un rétrécissement du calibre de la veine, pouvant secondairement conduire à la formation d'un thrombus¹.

L'occlusion peut intéresser la veine centrale de la rétine ou l'une de ses branches et l'angiographie en fluorescence (AGF) est l'examen de base pour distinguer les formes oedémateuses des ischémiques. La tomographie en cohérence optique (OCT) est également un bon outil diagnostique mais surtout un moyen de surveillance.

OBSERVATIONS

CAS 1

Il s'agissait d'une patiente de 59 ans, diabétique, hypertendue et glaucomateuse sous traitement. Dans le cadre d'un bilan de routine, l'examen ophtalmologique montrait une acuité visuelle (AV) corrigée à 3/10^e, P3 ; une cataracte corticale et des hémorragies rétinienne dans le quadrant temporal inférieur associées à des nodules cotonneux et une dilatation veineuse, avec un cup-disc à 3/10.

L'examen de l'œil gauche était normal.

L'OCT scan B objectivait à l'œil droit (OD) (Figure 1) un œdème maculaire cystoïde (OMC). Et les clichés d'AGF étaient biaisés par la cataracte.

Une prédisposition génétique à l'OVR a été décrite pour la première fois en 1992².

Ces formes familiales sont peu décrites dans la littérature, et de nombreux gènes ont été incriminés.

La prise en charge des OVR a été révolutionnée par les injections intravitréennes (IVT) d'anti-VEGF qui ont considérablement amélioré le pronostic visuel.

L'objectif de ce travail est de rapporter des formes d'OVR survenue dans deux familles suivies au Centre d'Ophtalmologie de l'Hôpital Abass NDAO.

Le diagnostic retenu était une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) temporale inférieure compliquée d'un œdème maculaire cystoïde (OMC).

Une phase d'induction thérapeutique a été instaurée avec 3 IVT mensuelles de bévacizumab, avec une surveillance clinique et paraclinique (OCT) après chaque IVT. L'OMC répondait bien aux IVT avec une régression progressive. Après arrêt des IVT, une récurrence est survenue avec un OMC persistant malgré quatre IVT supplémentaires. Un glaucome néovasculaire est survenu au bout de 24 mois.

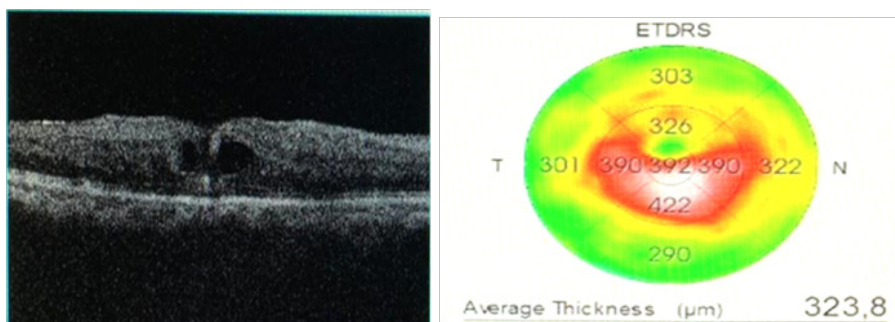


Figure 1 : OCT scan B et mapping du CAS 1 montrant un épaissement intra rétinien avec des logettes kystiques rétrofovéolaires et une membrane épimaculaire.

CAS 2

Il s'agissait d'une patiente de 55 ans, sœur du CAS 1. Elle a consulté pour une amputation du champ visuel à OG.

L'examen à OD était sans particularité. A l'œil gauche, l'AV corrigée était à 5/10^e, P3 et on notait au fond d'œil des hémorragies rétinienne en flammèche au niveau du

quadrant temporal inférieur, une dilatation veineuse et quelques nodules cotonneux

L'AGF à l'OG montrait un remodelage de la vascularisation intrarétinienne par l'occlusion avec des territoires d'ischémie rétinienne en inféro-temporale.

L'OCT scan B (Figure 2) montrait l'OMC.

Le diagnostic d'OBVR temporelle inférieure ischémique avec OMC a été retenu.

Nous avons effectué une photocoagu-

lation au LASER des zones ischémiques et quatre IVT de bévaccizumab à intervalle mensuel, entraînant une régression complète de l'OM, corrélée à un gain de 3 lignes d'AV (8/10^e).

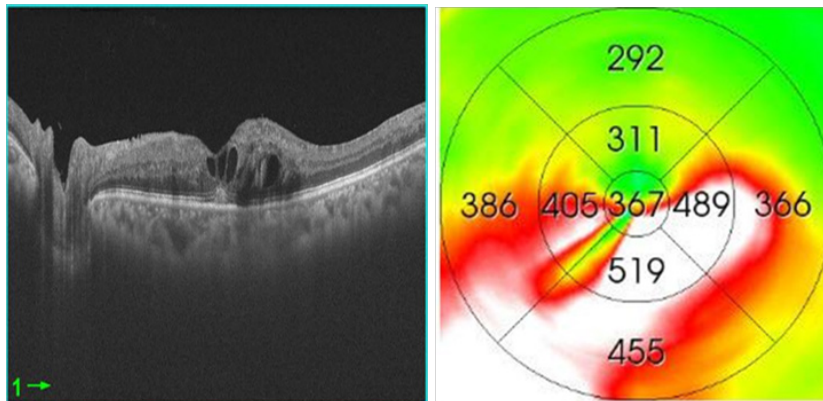


Figure 2 : OCT scan B et mapping du cas 2 montrant un épaissement rétinien dans le territoire occlus avec des logettes kystiques retrofovéolaires

CAS 3

Il s'agissait d'une patiente de 46 ans, drépanocytaire de type AS, référée pour OVCR à l'OD pour laquelle elle a reçue des IVT de ranibizumab et d'affibercept.

L'examen ophtalmologique à OD montrait une AV corrigée à 6/10^e, P2, et au fond d'œil des hémorragies profondes, des veines dilatées et tortueuses et des zones d'ischémie rétinienne périphérique.

L'examen de l'œil gauche était normal

L'OCT (Figure 3) avait montré un OMC et l'AGF objectivait des boucles vasculaires prépapillaires, une plage centrale hyperfluorescente correspondant à l'OMC et des zones d'ischémie rétinienne périphérique.

Une photocoagulation au LASER a été effectuée sur les zones ischémiques.

L'évolution était favorable avec une amélioration de l'acuité visuelle.

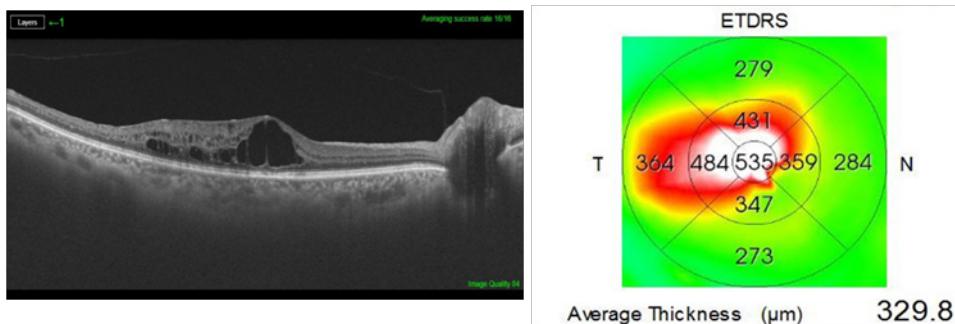


Figure 3 : OCT scan B et mapping du CAS 3 montrant un épaissement intra rétinien avec de volumineux kystes intra rétiens.

CAS 4

Il s'agissait d'une patiente de 43 ans, demi-sœur du CAS 3, sous contraceptif oral, reçue en consultation pour une BAV brutale à OD.

L'examen ophtalmologique montrait une AV corrigée à 8/10^e, P3 ;et des hémorragies superficielles en supéro-temporal, une dilatation et tortuosité veineuse, associées à quelques nodules cotonneux au fond d'œil.

L'examen à OG était normal

L'AGF à OD montrait un aspect d'OBVR au niveau de la branche supéro-temporale avec des zones d'hypoperfusion sans thrombus visible.

A l'OCT (figure 4), on trouvait un OMC associé à un décollement séreux sous rétinien.

Le diagnostic d'OBVR temporale supérieure compliquée d'un œdème maculaire avait été retenu, traitée par quatre IVT de bévacizumab à intervalle mensuel.

Au cours du suivi, des zones ischémiques sont apparues en périphérie, traitées par photo coagulation au LASER (Figure 5).

Le dernier contrôle OCT montrait un assèchement complet de la rétine avec restitution ad integrum de la structure rétinienne. L'AV corrigée était à 10/10^e P3.

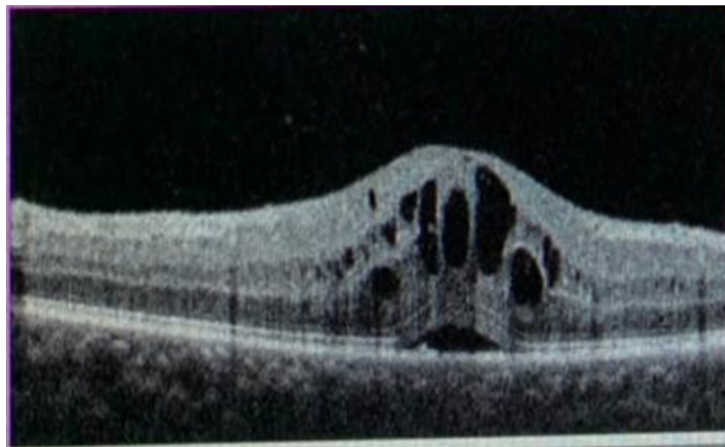


Figure 4 : OCT scan B du CAS 4 montrant un épaississement maculaire avec des logettes kystiques rétrofovéolaires associées à un petit décollement séreux sous rétinien.

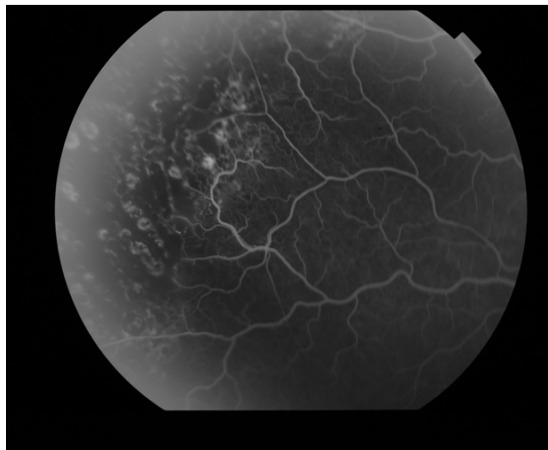


Figure 5 : AGF du CAS 4 montrant des zones ischémiques périphériques traitées par photocoagulation au LASER

DISCUSSION

Les données épidémiologiques sur les formes familiales d'OVR sont rares. En Afrique, aucune étude ne rapporte des cas d'OVR familiales, Koki au Cameroun³ fait mention d'un manque de données sur la prédisposition familiale aux OVR.

Dans notre série, l'âge moyen de survenue était de 50,5 ans, correspondant à l'âge de survenue des OVR en général. Rogers⁴ affirme que 90% des OVR surviennent chez des patients de plus de 50 ans. Cependant dans les formes familiales d'OVR, il a été rapporté que l'âge de survenue chez les descendants d'un sujet atteint était plus précoce. Girmens avait noté une différence d'âge de survenue de 17,5 années entre deux générations successives⁵.

Dans les séries sur les formes familiales d'OVR, la prédominance masculine est la règle, contrairement à notre série où tous les sujets étaient de sexe féminin. Il est démontré dans la méta-analyse de Kolar, que les OVR en général sont plus susceptibles d'atteindre les hommes que les femmes⁶. La grossesse et la contraception oestroprogestative sont incriminées comme des facteurs de risque chez la femme car promotrices de phénomènes thromboemboliques⁷. Dans notre étude, les OVR sont survenues à distance d'une grossesse. Par ailleurs, une de nos patientes était sous contraception oestroprogestative.

Au fond d'œil, trois de nos patientes présentaient une OBVR et une seule présentait une OVCR. Dans les autres séries de formes familiales, l'OVCR était la forme clinique la plus rapportée^{2,8,9,10}.

Cependant dans la population générale, l'étude «Blue Mountains Eyes Study»¹¹ aux Etats Unis rapporte une prédominance des OBVR sur les OVCR. Cette prédominance est également notée par Koki³ qui rapporte une prévalence de 61,1% pour les OBVR, contrairement à Fiebai¹² qui rapporte 74% d'OVCR dans son étude. Cette variabilité des formes cliniques peut être attribuée d'une part à la différence d'effectifs dans les échantillons étudiés et d'autre part aux différents facteurs de risque présents dans chaque groupe.

Une bilatéralisation est fréquemment rapportée dans les formes familiales d'OVR.

Dans les études de Castella² et Bhagat⁸, une OVCR controlatérale était survenue chez un patient respectivement au bout de 9 ans et 3 mois. Cette bilatéralisation a été également observée chez trois patients dans la série de Girmens⁵. Les facteurs génétiques pourraient être ainsi incriminés dans la bilatéralisation des formes familiales d'OVR. Dans notre étude aucune atteinte controlatérale n'a été observée au bout de deux ans.

L'OVR est une pathologie multifactorielle, il est de rigueur de rechercher les facteurs étiologiques lors de son diagnostic. Classiquement les facteurs de risque associés aux OVR sont l'HTA, les dyslipidémies, le glaucome ou l'hypertonie oculaire, le diabète. Dans les formes familiales, des mutations génétiques ont été incriminées par certains auteurs. C'est le cas de Péris-Martinez et al.⁹ qui avaient retrouvé chez 2 patients d'une fratrie atteinte d'OVR, une mutation sur le gène F2 de l'allèle G20210A du chromosome 11p11-q12. Ce gène est responsable de la synthèse de la prothrombine et est incriminée dans la thrombophilie héréditaire et la maladie thromboembolique ; à noter que l'un des patients avait présenté une thrombophlébite du membre inférieur.

Par ailleurs, Girmens et al. dans leur étude sur les formes familiales d'OVCR ont retrouvé une mutation C667T de la 5,10 Méthyltétrahydrofolate réductase (MTHFR)⁵. Cette mutation est le plus souvent responsable d'une augmentation de l'homocystéine plasmatique. Cette hyperhomocystéinémie est associée à l'artériosclérose et à la survenue de phénomènes thromboemboliques. Cette mutation n'est pas rare, elle a été également retrouvée chez 40% des patients atteints d'OVCR dans l'étude de Prisco et al¹³.

Au total, en raison des différentes mutations trouvées, il n'a pas été retenu un gène spécifique des formes familiales d'OVR.

Dans notre étude, ces mutations génétiques n'ont pas été recherchées, cependant un dosage ultérieur de la prothrombine et de l'homocystéine plasmatique pourrait nous orienter vers ces mutations génétiques. Ainsi malgré une prédisposition génétique, l'association avec d'autres facteurs de risque semble potentialiser la survenue d'OVR.

Sur le plan thérapeutique, trois patientes qui présentaient un OMC ont reçu des IVT de bévaccizumab. Actuellement dans notre contexte, le bévaccizumab bien que sans autorisation de mise sur le marché (AMM) pour le traitement de l'OVR demeure l'anti-VEGF le plus accessible. Son efficacité sur l'œdème maculaire liée à une OVR en injection intravitréenne (IVT) a été prouvée pour la première fois en 2005¹⁴.

Au cours du suivi, 2 patientes ont bien répondu aux IVT de bévaccizumab avec un net gain visuel, par contre chez une patiente l'OM était récidivant et persistant. Cet échec thérapeutique pourrait être mis dans le compte d'un mauvais équilibre des facteurs de risque associés ou encore d'une résistance au bévaccizumab. Un GNV est apparu secondairement au bout de 2 ans chez la même patiente. Ce délai d'apparition du GNV est conforme aux données de la littérature

CONCLUSION

La forme familiale d'occlusion veineuse rétinienne est l'entité la moins connue et la moins documentée dans la littérature. Des mutations génétiques ont été rapportées mais aucune d'entre elles n'a été formellement incriminée. L'âge de survenue semble

qui ont démontré qu'à l'ère des anti-VEGF, l'incidence des GNV n'a pas diminué, mais qu'elle est simplement retardée.

Dans la littérature, il est admis que le pronostic visuel global est meilleur dans les OBVR que dans les OVCR et OHVR, principalement parce que la surface rétinienne concernée par l'occlusion est moindre. Plus de la moitié des patients récupèrent une acuité supérieure ou égale à 5/10^e, moins de 20% ont 1/10^e ou moins. La moitié des patients ayant une OBVR ischémique gardent une acuité d'au moins 6/10^e¹⁵, ce qui est le cas dans notre série.

Le suivi d'une OVR permet de dépister précocement une récurrence d'OM ou des complications, mais dans les formes familiales d'OVR ce suivi guettera une bilatéralisation fréquemment rapportée. La surveillance doit également être élargie au sein des autres membres de la famille.

être plus précoce dans la génération descendante. Une tendance à la bilatéralisation semble également être liée à ces formes familiales, et la prise en charge demeure celle d'une OVR classique avec le même pronostic.

RÉFÉRENCES

1. Héron E. Retinal vein occlusion. *Rev Med Interne*. 2010 ;31(6):434-39.
2. Castella A, Othenin-Girard P. About three cases of familial central retinal vein occlusion associated with a familial hyperlipoproteinemia type II. *Klin Monastilb Augenheilk*. 1992;200:346-48.
3. Koki G, Yaya G, Epee E et al. Epidémiologie et clinique des occlusions veineuses rétinienne en milieu hospitalier camerounais. *Health Sci Dis*. 2018 ;19(1):26-30.
4. Rogers S, McIntosh RL, Cheung N et al. The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia. *Ophthalmology*. 2010 ;117(2):313-19.
5. Girmens JF, Scheer S, Heron E et al. Familial central retinal vein occlusion. *Eye*. 2008; 22(2):308-10.
6. Kolar P. Risk factors for central and branch retinal vein occlusion: a meta-analysis of published clinical data. *J Ophthalmol*. 2014 (2014) ID 724780, 5 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/724780>.
7. Park SJ, Choi N-K, Seo KH, et al. Retinal vein occlusion and pregnancy, pre-eclampsia, and eclampsia: the results from a nation wide, population-based study using the national claim database. *Plos One*. 2015 ;10(3): 0120067.
8. Bhagat N, Goldberg MF, Gascon P et al. Central retinal vein occlusion: report of two familial cases. *Eur J Ophthalmol*. 1999;9(3):181-95.
9. Peris-Martinez C, Dias-Llopis M, Menezo JL. Idiopathic central retinal vein occlusion in two sibs with the 20210 G-A variant. *Arch Ophthalmol*. 2002; 120(12):1752-54.
10. Puska P, Lemmelä S, Kristo P, et al. Penetrance and phenotype of the Th377Met Myocilin mutation in a large Finnish family with juvenile and adult onset primary open angle glaucoma. *Ophthalmic Genet*. 2005 ;26(1):17-23.

11. Cugati S, Wang JJ, Rochtchina E, Mitchell P. Ten-year incidence of retinal vein occlusion in an older population: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(5):72632.
12. Fiebai B, Ejimadu C, Komolafe R.S. Incidence and risk factors for retinal vein occlusion at the University of Port Harcourt Teaching Hospital, Port Harcourt, Nigeria. *Niger J Clin Pract.* 2014 ;17(4): 462-66.
13. Prisco D, Marcucci R, Bertini L et al. Cardiovascular and thrombophilic risk factors for central retinal vein occlusion. *Eur J Intern Med.* 2002 ;13(3):163-9.
14. Pournaras CJ, Nguyen C, Vaudaux JD, et al. Treatment of central retinal vein occlusion-related macular edema with intravitreal bevacizumab (Avastin): preliminary results. *Klin Monbl Augenheilkd.* 2008 ;225(5):397400.
15. Glacet-Bernard A, Coscas G, Chabanel A et al. Prognostic factors for retinal vein occlusion: prospective study of 175 cases. *Ophthalmology.* 1996 ;103(4):551-60.