

Occlusions Veineuses Rétiniennes Quel bilan ?

Emmanuel Héron
Service de Médecine Interne, CHNO des XV-XX, Paris

L'OVR est-elle une « phlébite » de l'œil ?

ANAPATH

■ Peu d'études

Verhoeff, Ophthalmic Rev 1906 (n=39)

Klien, Am J Ophthalmol 1944 (n=12)

Green, Retina 1981 (n=29)

➤ Concerne **majoritairement** des yeux énucléés sur GNV gravissime, et quelques cas atypiques (au cours de pathologies aiguës)

■ Résultats : hyperplasie endothéliale++, thrombus inconstant ≈50% des cas

▶ **Pas de thrombus mis en évidence dans des OVCR récentes non compliquées**

L'OVR est-elle une « phlébite » de l'œil ?

EXTENDED REPORT

A "throttle" mechanism in the central retinal vein in the region of the lamina cribrosa

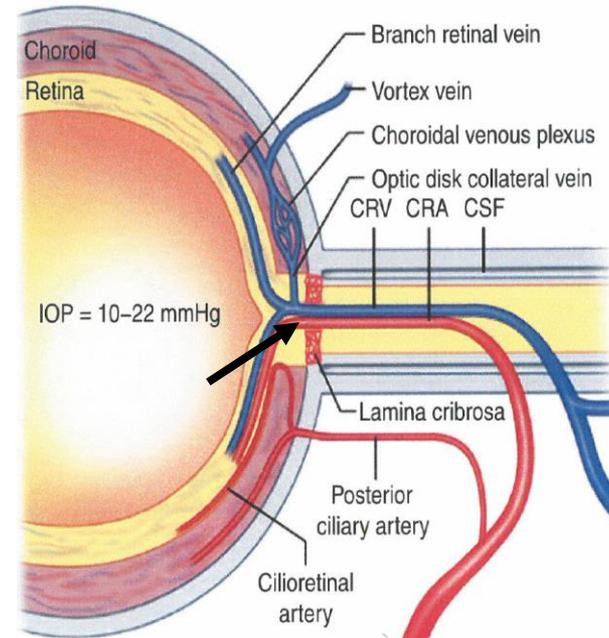
Tom H Williamson

Br J Ophthalmol 2007;91:1190-1193. doi: 10.1136/bjo.2006.102798

► 19 OVCR datant de qq jours à semaines,
et 13 contrôles

► Doppler VCR

► Veine perméable, pas d'arrêt
circulatoire, "turbulences" au niveau
lame criblée



Antithrombotiques et OVR

- **Nombreux cas incidents d'OVR sous anticoagulants et/ou antiagrégants :**
 - Koizumi, Am J Ophthalmol 2007.
 - Cas-controlle 144 OVCR
 - Aspirine & coumadine 2-3 fois plus fréquent chez OVCR vs contrôles
 - Hayreh, Ophthalmology 2011.
 - 686 patients OVR consécutifs 1973-2000
 - 284 sous aspirine et 24 sous coumadine au moment de l'OVR : évolution visuelle plus sévère due à des hémorragies rétiniennes plus importantes

- ▶ Pas de bénéfice préventif des antithrombotiques, et possible facteur pronostique péjoratif

OVR et thrombophilie

Romiti G et al. Inherited and acquired thrombophilia in adults with retinal vascular occlusion : a systematic review and meta-analysis, *J Thromb Haemost* 2020;18:3249-66.

- Prévalences dans les OAR et OVR de : FV Leiden, mutation G20210A du F II, polymorphismes MTHFR C677T et inhibiteur de l'activateur du plasminogène 4G, Déficits en PC, PS et AT III, hyperhomocystéinémie, Antiphospholipides
- 95 études dans PubMed et EMBASE -> 29/2/2020

- Prévalences thrombophilies similaires comparativement aux sujets sains
- Pas d'argument pour la recherche en routine de thrombophilie chez les patients avec OVR ou OAR

OVR et thrombophilies

- Risque personnel ou familial de MTEV non augmenté chez les patients OVR
(Marcucci, *Thromb Haemost* 2001; Bombeli, *Am J Haematol* 2002; Glacet-Bernard, *JFO* 2011)

- OVR absentes dans les cohortes de patients avec déficits héréditaires en inhibiteurs de coagulation, (PS, PC, AT)
 - Martinelli I. Different risk of thrombosis in four coagulation defects associated with inherited thrombophilia: a study of 150 families. *Blood* 1998
 - Bucciarelli, Risk of Venous Thromboembolism and Clinical Manifestations in Carriers of Antithrombin, Protein C, Protein S Deficiency, or Activated Protein C Resistance: A Multicenter Collaborative Family Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999

- Pas d'OVR rapportée dans l'homocystinurie (hyperhomocystéinémie majeure par déficit héréditaire en cysthationine β synthase)

- Dans les études sur les thromboses veineuses de site inhabituel : absence d'association thrombophilies/OVR

Thrombophilies & thromboses inhabituelles

Margaglione, Haematologica 2001 (Italie)

Thrombophilia	Controls (n = 1304)	Lower limb (n = 679)	Upper ext (n = 77)	Cerebral (n = 28)	Mesenteric (n = 119)	RVO (n = 109)
FV Leiden	60 (4.6)	117 (17.2)	3 (3.9)	0	6 (5.0)	5 (4.6)
F II G20210A	56 (4.3)	68 (10.0)	5 (6.5)	6 (21.4)	10 (8.4)	8 (7.3)
FV+FII mutations	1 (0.1)	19 (2.8)	1 (1.3)	0	4 (3.4)	0
Total	117 (9.0%)	204 (30.0)*	9 (11.7)	6 (21.4)**	20 (16.8)*	13 (11.9)
*P < 0.01, **P < 0.05 vs controls						
AT deficiency	---	4 (0.6)	0	0	0	0
PC deficiency	---	10 (1.5)	0	0	4 (3.4)	0
PS deficiency	---	10 (1.5)	0	1 (3.6)	0	0

Odds Ratio :

Lower extremity	4.35 [3.39 – 5.60]
Cerebral VT	2.77 (1.10 – 6.96)
Mesenteric VT	2.05 (1.22 – 3.44)
Upper extremity	1.34 (0.65 – 2.76)
RVO	1.37 (0.75 – 2.53)

Thrombophilies & thromboses inhabituelles

Bombeli, Am J Hematol 2002 (Suisse)

Thrombophilia	Controls (n = 120)	Lower limb (n = 292)	Upper ext (n = 99)	Cerebral (n = 51)	Mesenteric (n = 42)	RVO (n = 68)
FV Leiden	8	79 (27.1)	25 (25.3)	7 (13.7)	6 (14.3)	3 (4.4)
F II G20210A	0	13/171 (7.6)	4/55 (7.3)	2/28 (7.2)	1/23 (4.3)	1/40 (2.5)
PC deficiency	2/80 (2.5%)	8 (2.7)	2 (2.0)	1 (2.0)	3 (7.1)	0
PS deficiency	1 (0.8%)	9 (3.1)	2 (2.0)	1 (2.0)	2 (4.8)	0
AT deficiency	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)
Odd ratio		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]
Estrogens	—	46 (15.7)	14 (14.1)	24 (47.0)	6 (14.3)	8 (11.8)
Myeloproliferative D	—	5 (1.7)	0	0	14 (33.3)	0

Royal College of Ophthalmologists

Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines, July 2015

- ▶ La recherche de thrombophilie héréditaire n'est pas recommandée dans les OVR (British Committee for Standards in Haematology, BJO 2010 et 2012)
- ▶ L'OVR n'est pas un événement clinique reconnu dans les critères diagnostiques du SAPL de Sapporo 2006. Sa recherche n'est pas recommandée dans cette pathologie.
- ▶ Le dosage de l'homocystéine n'est pas recommandé : aucune incidence pratique
- ▶ Estrogènes: éviter de débuter un traitement estrogénique (THS ou pilule) après une OVR mais pas d'argument pour arrêter systématiquement un traitement déjà en cours

OVR & cancer

Kim MS, et al. Increased risk of cancer in patients with retinal vein occlusion : a 12-year nationwide cohort study. Br J Ophthalmol **2020**;105:1705-10.

(2002-2013 National Health database, Corée du Sud)

- 186 701 RVO cancer-free, appariés avec contrôles 1:1
- RR cancer incident si RVO: 1,29 (IC 95 1,26-1,31), soit 25,5 vs 18,6 pour 1000 pers/y

Toft AP, et al. , Correlation between retinal vein occlusion and cancer – a nationwide Danish cohort study. Acta Ophthalmol **2018**;96:800-803.

- 2004-2014 National Health database, Danemark
- 7963 RVO cancer free, appariement 5:1, âge médian 70 ans (61-79), suivi 5 ans
- RR 1,22 (IC95 1,11-1,34) sans temporalité notable, types de K similaires

Diagnostic de cancer légèrement plus fréquent **dans le suivi** des patients ayant fait une OVR, évoquant des FDR partagés plutôt qu'un lien de causalité

OVR & risque CV - mortalité

Wang YX, Zhang JS, You QS, et al. Ocular diseases and 10-year mortality : the Beijing Eye Study 2001/2011. Acta Ophthalmol **2014**;96:e424-8 (Chine)

- pas de surmortalité liée aux OVR

Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, et al. Mortality in patients with central retinal vein occlusion. Ophthalmology **2014**;121:637-42 (Danish National Patient Registry: patients hospitalisés)

- 439 OVCR / 2195 contrôles suivis 5 ans
- Mortalité hommes 1.27 (IC95 1.03-1.56)
- Mortalité femmes tranche 60-69 ans 1.94 (IC95 1.22-3.08)

Wu CY, et al. Association of Retinal Vein Occlusion with Cardiovascular events and Mortality: a Systematic review and Meta-analysis. Retina **2019**;39:1635-45

- AVC 1.45 (IC95 1.31-1.60)
- IDM 1.26 (IC95 1.17-1.37)
- Mortalité toutes causes 1.26 (IC95 1.09-1.46) légèrement augmentée
- Mortalité cardiovasculaire 1.78 (IC95 0.70-4.48) non augmentée

OVR & morbi-mortalité incidente

Frederiksen KH, et al. CV morbidity and all cause mortality in patients with retinal vein occlusion: a Danish nationwide cohort study. BJO 2022;0:1-7.

- Danish National Patient Registry (DNPR) : données des patients hospitalisés depuis 1977, et de suivi en externe depuis 1995.
- Cohorte 1998-2018 de 4 194 781 pts ayant 40 ans à l'entrée ou dans la période considérée - suivi médian 15,5 ans
- 15 665 OVR - âge médian 71,8 ans - femmes 50,7 %
- Evaluation des pathologies incidentes après une OVR :
 - **Maladie CV** : **1)** Patho CV *ischémique* (IDM, AVC, AOMI) **2)** Patho CV *non ischémique* (IC non ischémique, *AVC non ischémique*, ACFA, pathologie aortique) **3)** *MTEV* (TVP, EP)
 - **Mortalité toutes causes**
 - Avant et après l'introduction des anti-VEGF (2011) dans le traitement des OVR

OVR & morbi-mortalité incidente

Frederiksen KH, et al. CV morbidity and all cause mortality in patients with retinal vein occlusion: a Danish nationwide cohort study. BJO 2022;0:1-7.

- Risques observés chez les patients atteints d'OVR :
 - MTEV : RR 0,99 (0,90 – 1,09)
 - Maladie CV : RR 1,13 (1,09 – 1,17) [ischémique ≈ non ischémique]
 - Temps médian avant évènement CV : 3,7 ans, âge médian à l'évènement 77,3 ans
 - Mortalité globale : RR 1,00 (0,97 – 1,03)
 - Mortalité globale OVCR : RR 1,12 (1,04 – 1,21)
 - **Avant 2011** : RR 1,41 (1,25 – 1,58); **Après 2011** : RR 0,97 (0,87 – 1,07)
 - Pas de surmortalité associée aux OBVR

NB : Doublement des patients OVR enregistrés dans le registre après 2011, en lien avec le 1^{er} traitement autorisé dans la pathologie => possible modif du profil des patients vus en hospi.

OVR & morbi-mortalité incidente

Clinical science

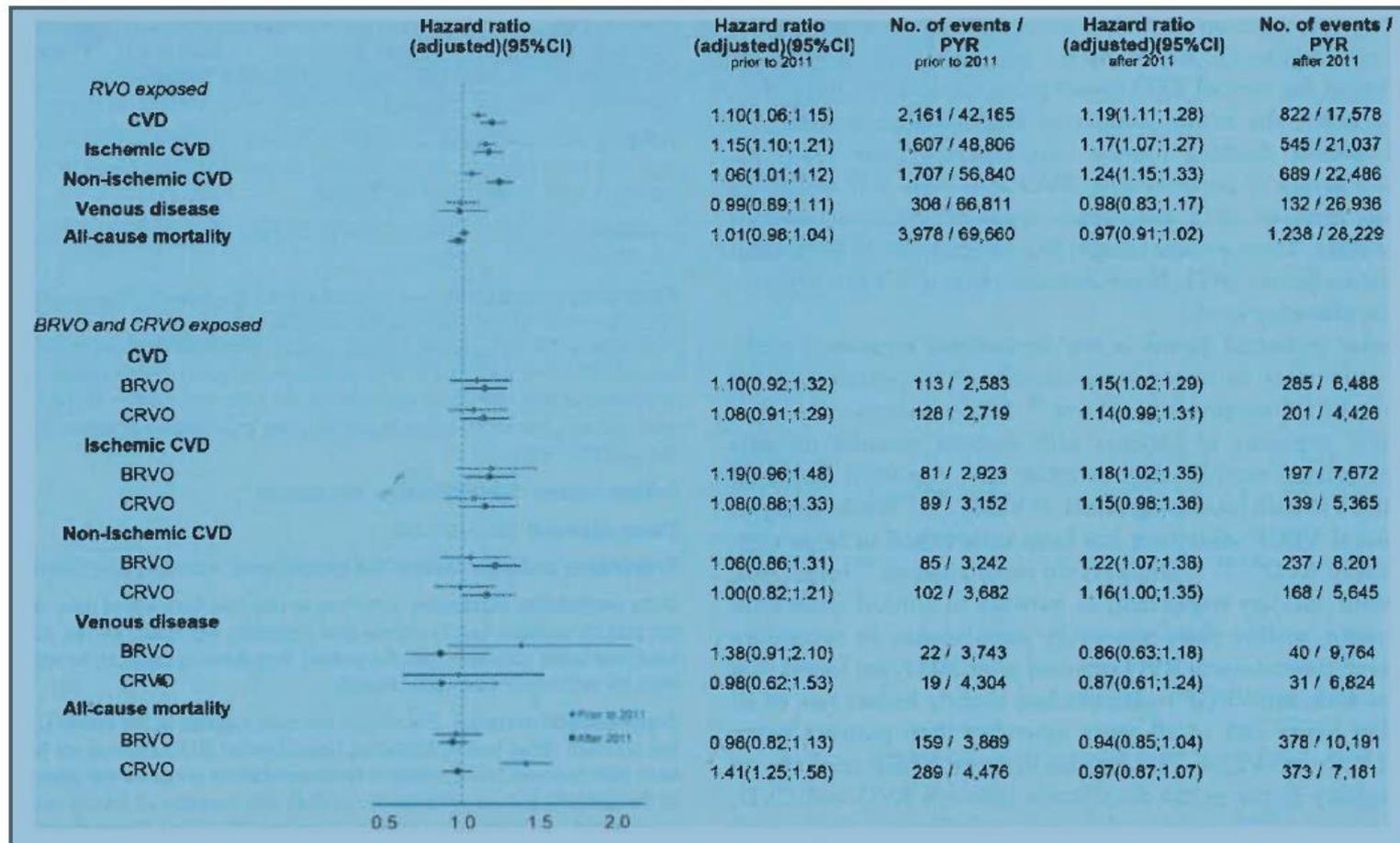


Figure 3 Hazard ratios and no. of events and person-years at risk for CVDs and all-cause mortality in patients with RVO, BRVO and CRVO compared to individuals without RVO prior to and after March 17th 2011. RVO, retinal vein occlusion, BRVO, branch retinal vein occlusion, CRVO, central retinal vein occlusion, CVD, cardiovascular diseases, PYR, person-years at risk.

OVR & morbi-mortalité incidente

Frederiksen KH, et al. CV morbidity and all cause mortality in patients with retinal vein occlusion: a Danish nationwide cohort study. BJO 2022;0:1-7.

Conclusions :

1. Légère augmentation du risque CV (ischémique ou non) après OVCR/OBVR
2. Tendence à augmenter encore depuis l'intro des anti-VEGF
3. Aucune association avec MTEV
4. Espérance de vie inchangée (depuis 2011)

OVR : Les facteurs de risque établis

- Age (médiane : 60 ans)
- HTA: OR 3.5, IC95 2.5-5.2 [Mahoney Arch Ophthalmol 2008, méta-analyse]

■ HTO/glaucome

Blue Moutains Eye Study : OR 4.3 (2.1-9.1) [Mitchell, Arch Ophthalmol 1996]

Beaver Dam Eye Study : OR 3.17 (1.50-6.69) [Klein, Arch Ophthalmol 2008]

OVR : Les facteurs de risque établis

Table 4. Synthesized effect size of nine risk factors for any RVO

RISK FACTOR	NUMBER OF DATA POINTS		OR (95% CI)	Z VALUE	P-VALUE
Risk factor 1-Advanced age (per decade increase)	9		1.60 (1.38-1.84)	6.36	<0.001
Risk factor 2-Female sex	6		1.08 (0.76-1.55)	0.44	0.661
Risk factor 3-Creatinine (per 10 mmol/L increase)	3	✳	1.04 (1.02-1.07)	3.06	0.002
Risk factor 4-Vertical cup-to-disc ratio (per 1.0 increase)	3		4.87 (0.88-27.04)	1.81	0.070
Risk factor 5-Heart attack	3	★	2.23 (1.09-4.55)	2.19	0.028
Risk factor 6-Total cholesterol (per mmol/L increase)	3	✳	1.32 (1.08-1.61)	2.66	0.008
Risk factor 7-Diabetes	4		1.19 (0.52-2.70)	0.42	0.677
Risk factor 8-Stroke	4	★	2.07 (1.30-3.29)	3.08	0.002
Risk factor 9-Hypertension	9		2.82 (2.12-3.75)	7.11	<0.001

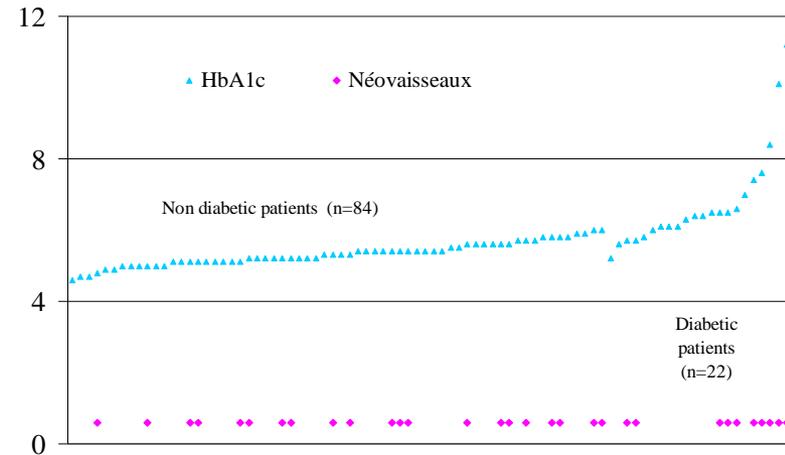
CI – confidence interval, RVO – retinal vein occlusion

Etudes publiées jusqu'en juin 2018. Au moins 3 valeurs par FDR analysé. 12 études considérées.

Song P. et al. *Epidemiology of retinal vein occlusion: a systematic review and meta-analysis of prevalence, incidence, and risk factors.* *J Glob Health* 2019;9(1):010427

Predicteurs de néovaisseaux

- N=106 OVCR (CHNO, non publié)
- En analyse multivariée, **seuls l'HbA1c (0.01) et l'âge ≥ 65 ans (0.04) étaient associés au risque de NVx.**
- En analyse multivariée ajustée sur la présence de diabète, seule l'HbA1c (0.003) et l'âge ≥ 65 yrs (0.024) étaient associés au risque de NVx.



Régression logistique multivariée

	OR	IC (95%)	p
Age ≥ 65 ans	2.96	[1.12-7.76]	0.028
HbA1c*	2.40	[1.21-4.76]	0.012

Ajusté sur la présence de diabète

	OR°	IC (95%)	p
Age ≥ 65 ans	2.80	[1.06-7.43]	0.037
HbA1c*	3.98	[1.26-12.55]	0.018

* Pour chaque augmentation de 1% HbA1c

Synthèse

- Pas d'association avec MTEV / thrombophilies
- Principaux FDR d'OVR : HTA, glaucome/HTO
- Légère augmentation du risque CV, ischémique et non ischémique (FDR partagés)
- Léger sur-risque de diagnostic ultérieur de cancer (sans lien direct)
- Espérance de vie après OVR ≈ inchangée

© 2005 Schattauer GmbH, Stuttgart

Editorial Focus

Retinal vein occlusion: a venous complication in an “arterial” patient?

Susana S. Meschengieser

Departamento de Hemostasia y Trombosis, Instituto de Investigaciones Hematológicas, Academia Nacional de Medicina, Buenos Aires, Argentina

Et le SAS ?

- Episodes d'obstruction des VAS avec diminution $>30\%$ (hypopnée) ou arrêt (apnée) du flux respiratoire > 10 sec $\Rightarrow \downarrow O_2$ et $\uparrow CO_2$
- Gravité SAS selon index d'apnée-hypopnée (IAH) par heure de sommeil
 - IAH < 5 : normal
 - 5 à <15 : SAS léger
 - 15 à < 30 : SAS modéré
 - ≥ 30 : SAS sévère
- Ronflements, réveils fréquents, fatigue-céphalées au réveil, asthénie-somnolence diurne, troubles de concentration et de mémoire..

Pathologies associées au SAS

- HTA : 40%
- HTA résistante: 83%
- FA paroxystique: 62%
- Insuffisance cardiaque: 50%
- Coronaropathie; 31%
- AVC/AIT: 38%
- Obésité morbide: 77%
- Diabète type 2: 53%

- FDR de morbi-mortalité cardiovasculaire, d'accident péri-opératoire, d'accident de la route et du travail..

SAS et OVCR

- Chou et al, Am J Ophthalmol 2012 (Étude de population à Taiwan) ++
 - 5965 SAS vs 29 669 contrôles suivis 3.72 ans : incidence OVR
 - 13 OBVR dans le groupe SAS (0.22%) vs 39 OVR (0.13%) dont 10 OVCR dans le groupe contrôle: OR 1,94 (IC95, 1.03-3.65, p=0.041)
- Qin et al., Contrast Molecular & Molecular Imaging 2022 (Meta-analyse 6 études cas-contrôle et suivi de cohorte)
 - OVR si SAS : RR 3,24 (IC 95, 2,34-4,49)
 - Pas d'ajustement sur les facteurs de risque CV
- Facteur contributif ? Impact du traitement de SAS sur évolution OPH ?
- OVR : intérêt d'un dépistage de SAS chez les sujets "à risque" : ronflements-somnolence diurne, surpoids, diabète, HTA, terrain CV.

Quel bilan dans les OVR ?

- ✓ Un bilan classique des FDRCV modifiables (= médecine générale)
 - ✓ **Tabac**
 - ✓ **Pression artérielle**, fonction rénale
 - ✓ **Diabète**, glycémie, HbA1c
 - ✓ **Lipides**
 - ✓ **+ NFS, VS, CRP, électrophorèse protéines**

- ✓ **Objectif : Prévention du risque CV individuel**

Un bilan « extensif » est injustifié, inutile, et coûteux.
(recherche thrombophilies, Echo-Doppler cœur-TSA, imagerie cérébrale...)



Royal College of Ophthalmologists
Retinal Vein Occlusion (RVO) Guidelines 2022

The main benefit of medical tests in RVO is to improve health by treating the most commonly associated risk factors of atherosclerosis, hypertension, diabetes, lipid abnormalities... and supportive measures such as smoking cessation.