

Les altérations vasculaires rétiniennees des jeunes et les fonctions hémostatiques

G. BERTONI **, M. SANTORI, L. GALBIATI ***, P.M. MANNUCCI, D. MARI * (Milan)

RÉSUMÉ :

Les altérations vasculaires rétiniennees des jeunes et les fonctions hémostatiques.

Nous avons étudié la fonction hémostatique sur 40 patients de 1 à 12 mois après la formation d'une occlusion vasculaire rétinienne (OVR) ; 25 patients étaient d'âge inférieur à 40 ans et 15 d'âge supérieur à 40 ans. Les examens de fonction hémostatique ont été : la β -thromboglobuline plasmatique (β TG), le fibrinopeptide A (FpA), les temps de céphaline-Kaolin (TCK), l'agrégation plaquettaire spontanée in vitro (APS), les agrégats plaquettaires circulants (APC), l'adhésivité plaquettaire au verre (AP), le thromboxane B₂ (TxB₂). Chez les patients plus âgés, nous avons retrouvé une altération statistiquement significative de la β TG, FpA, AP, APS, TxB₂ et un raccourcissement du TCK ; les APC étaient normaux. Chez les patients jeunes (< 40 ans) le FpA et la β TG ont seuls donné des altérations significatives par rapport au groupe de contrôle d'âge comparable à celui des patients. Nos résultats suggèrent que les altérations des patients plus âgés sont probablement secondaires à des altérations vasculaires généralisées, tandis que chez les patients jeunes on a retrouvé un état d'activation du système hémostatique.

Mots clés : occlusions vasculaires rétiniennees (O.V.R.) test de coagulation, fonctions hémostatiques.

SUMMARY :

Retinal vascular changes and haemostatic function in young patients.

Haemostatic function was studied in 40 patients between one and 12 months from the occurrence of retinal vein occlusion (RVO) ; 25 patients aged 40 years, or less and 15 were more than 45 years old. The following tests were performed : plasma β -thromboglobuline (β -TG) fibrinopeptide A (FpA), PTT, spontaneous in vitro platelet aggregation (SpA), circulating platelet aggregates (CPA), platelet retention (PR) to glass beads, serum thromboxane B₂ (TxB₂). In the group of older patients, there was a significant increase of β -TG, FpA, PR, SPA, TxB₂, and a reduction in the PTT. CPA was not significantly changed. In the group of younger patients (< 40 yrs) only FpA and β TG levels showed significant differences from the control group of age-matched healthy subjects. These findings suggest that the alterations present in older patients are likely to be secondary to generalized vascular damage, whereas a state of activation of the coagulation system appears to be present in younger patients with RVO.

Key words : Retinal vascular occlusion, Coagulation test, Hemostatic function.

Bien que les altérations anatomiques des artères rétiniennees jouent un rôle très important dans la pathogénie des occlusions vasculaires rétiniennees (OVR) on pense aussi que des troubles généralisés de l'hémostase sont un important cofacteur pathogénique [4, 6, 7, 8, 10, 11, 15, 16, 17].

* Hemophilia and Thrombosis Centre Angelo Bianchi Bonomi, Université de Milan.

** Chaire de Clinique Ophthalmologique (Dir. chargé de cours : Prof. G. Bertoni).

*** Institut de Clinique Ophthalmologique de la Faculté de Médecine de Milan (Dir. Prof. M. Miglior).

Tirés à part : M. SANTORI, Clinica Oculistica dell'Università, Corso di Porta Vigentina, 21, 20122 Milano (Italie).

Etant donné que les méthodes classiques d'étude de l'hémostase ne nous ont pas aidé dans la compréhension de ces mécanismes, nous avons employé des moyens d'exploration plus modernes et sensibles soit du système plaquettaire, soit de la coagulation pour évaluer le mécanisme pathogénique le plus important impliqué dans le développement des OVR.

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Nous avons examiné 40 patients (18 hommes et 22 femmes) dont 25 d'âge inférieur à 40 ans et 15 d'âge supérieur à 40 ans. Tous présentaient des

OVR, étudiés de 1 à 12 mois après leur formation, pour éviter les altérations non spécifiques propres de la phase aiguë. Chez les sujets jeunes, nous avons exclu de la recherche les diabétiques, les hypertendus et les femmes qui prenaient des contraceptifs oraux au moment de l'hospitalisation ou qui les avaient pris pendant les mois précédents.

Notre échantillon de sujets d'âge inférieur à 40 ans comprend 8 cas d'occlusion de la veine centrale de la rétine, 5 cas d'hémorragie maculaire, 5 cas d'hémorragie vitréenne, 3 cas d'hémorragie rétinienne, 4 cas de neuropathie optique ischémique antérieure. Nous avons soumis les patients aux examens de routine, à l'examen de médecine interne et cardiovasculaire; ceux qui présentaient une neuropathie optique ischémique antérieure ont été soumis à un examen neurologique avec électro-encéphalogramme (E.E.G.), pour rechercher d'autres altérations ischémiques au niveau du territoire cérébral.

Parmi les sujets d'âge supérieur à 40 ans, 8 présentaient l'occlusion de la veine centrale de la rétine, 5 l'occlusion de l'artère centrale rétinienne, 1 une hémorragie maculaire, 1 une hémorragie vitréenne. Nous avons pratiqué chez ces patients une angiographie en fluorescence pour pouvoir mettre en évidence des altérations ischémiques de la rétine.

Comme groupe de contrôle nous avons choisi 30 sujets normaux d'âge comparable à celui des patients.

Les examens concernant les fonctions hémostatiques sont:

1) *La détermination de l'agrégation plaquettaire spontanée* (Ten Cate, 1978) [2] qui se fonde sur l'observation d'une augmentation de la densité optique d'un échantillon de plasma riche en plaquettes (PRP) sans l'adjonction des agents agrégants. On exprime l'agrégation spontanée des plaquettes comme l'augmentation en pourcentage de la transmittance en comparaison du PRP avant l'agrégation (correspondant à 0), avec le PRP correspondant à 100 de la transmittance (taux normaux: T.N. < 10%).

2) *La détermination de l'adhésivité plaquettaire au verre* (Hellem, 1970) [9]. Nous avons utilisé une modification de la méthode connue comme Hellem II (Kit pour l'adhésivité plaquettaire au verre « T » Mascia Brunelli, Milano, Italie). Il se fonde sur la différence des nombres de plaquettes entre deux échantillons de sang veineux; le premier après le prélèvement est recueilli dans une éprouvette avec EDTA, tandis que le deuxième est recueilli sur EDTA après avoir traversé à l'aide d'une pompe à vitesse constante une colonne de microsphères de verre. Les TN exprimés

en pourcentage de plaquettes adhérents sont entre 0 et 40% (moyenne $18,73 \pm 9,7$).

3) *La détermination des agrégats plaquettaires circulants* (Wu and Hoak, 1974) [18]. C'est un test pour démontrer la présence in vivo des agrégats plaquettaires circulants. Il se fonde sur le rapport entre le nombre des plaquettes dans le sang recueilli en formaline et celui recueilli sur EDTA. A la suite de la fixation par la formaline les agrégats plaquettaires deviennent irréversibles; ils sont enlevés du sang par une centrifugation à vitesse réduite et déterminant une réduction du nombre des plaquettes par rapport à un échantillon recueilli sur EDTA qui désagrège les plaquettes. Le rapport entre le nombre des plaquettes dans l'échantillon avec la formaline et celui avec EDTA diminue en présence des agrégats plaquettaires circulants (T.N.: $0,87 \pm 0,10$).

4) *La β -thromboglobuline plasmatique* (Bolton et al., 1976) [1].

La β -TG est une protéine spécifique des plaquettes, contenue dans les α -granules. Les plaquettes activées la relâchent et ne reforment pas leur patrimoine endocellulaire; par conséquent le dosage radio-immunologique de cette substance endogranulaire est utile pour mettre en évidence une activation des plaquettes (T.N.: $26,1 \pm 8,7$ ng/ml).

5) *Le thromboxane B_2* (Levy et al., 1979) [12].

Le TxB_2 est un facteur capable de puissantes propriétés d'agrégation dérivé des endoperoxydes, qui à leur tour viennent de l'acide arachidonique. Cette substance est délivrée des phospholipides de membrane des plaquettes par la thrombine ou par les autres agents agrégants. Le dosage radio-immunologique du TxB_2 permet de mettre en évidence l'activation des plaquettes dans les états thrombotiques ou préthrombotiques (T.N.: $402,8 \pm 190,7$ pM/ 10^8 plaquettes).

6) *Le fibrinopeptide A* (Nossel et al., 1974) [13, 14].

C'est un fragment de la chaîne « alfa A » du fibrinogène délivré précocement et spécifiquement lorsque la thrombine réagit avec le fibrinogène. Etant donné que sa présence dans la circulation est extrêmement brève (3-5 minutes) la mise en évidence d'un niveau élevé du FpA dans le plasma signifie une activation de la coagulation au moment du prélèvement (T.N.: $1,5 \pm 0,8$ ng/ml).

7) *Le temps de céphaline-Kaolin* (Hardisty et Ingram, 1965) [5].

Le test a été exécuté par des réactifs standardisés que nous a donné M. le Prof. L. Poller (T.N.: $0,99 \pm 0,10$) exprimé en rapport entre

temps de coagulation du patient et celui du plasma témoin.

RESULTATS

Chez tous les patients plus âgés (> 40 ans) nous avons retrouvé un raccourcissement statis-

tiquement significatif du TCK (fig. 1). 41 % des patients ont révélé l'agrégation plaquettaire spontanée, tandis que les agrégats plaquettaires circulants (fig. 2) étaient normaux. L'adhésivité plaquettaire au verre était significativement augmentée (fig. 3). En ce qui concerne les tests radio-immunologiques, on a constaté une altération statistiquement significative de la B β TG (fig. 4)

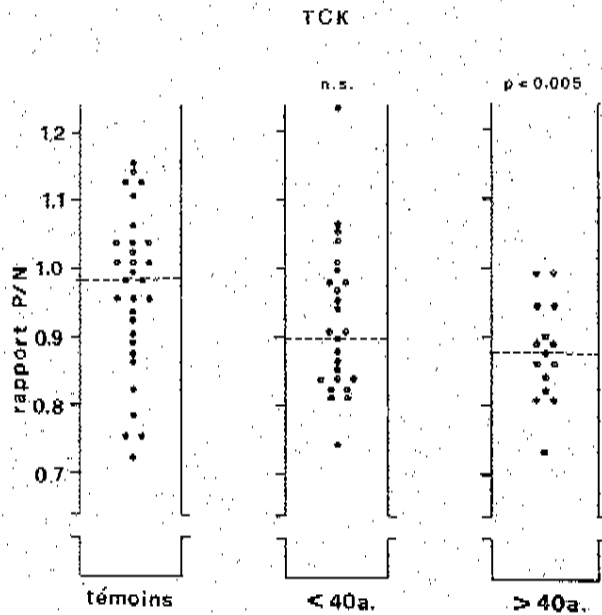


Fig. 1. — Temps de cephaline-kaolin (TCK).

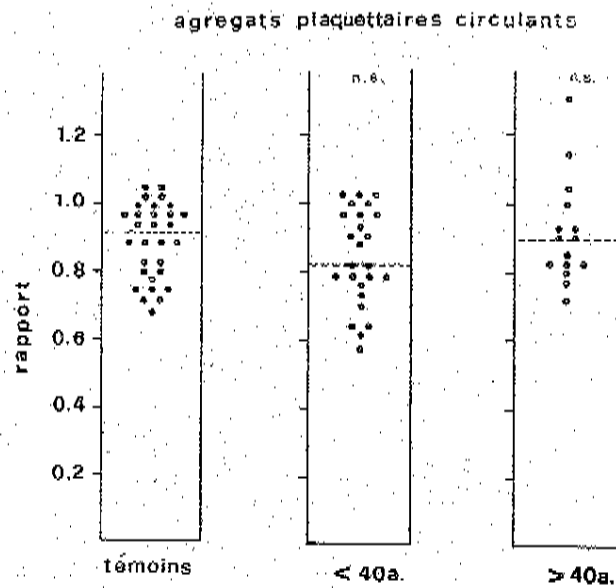


Fig. 2. — Agrégats plaquettaires circulants.

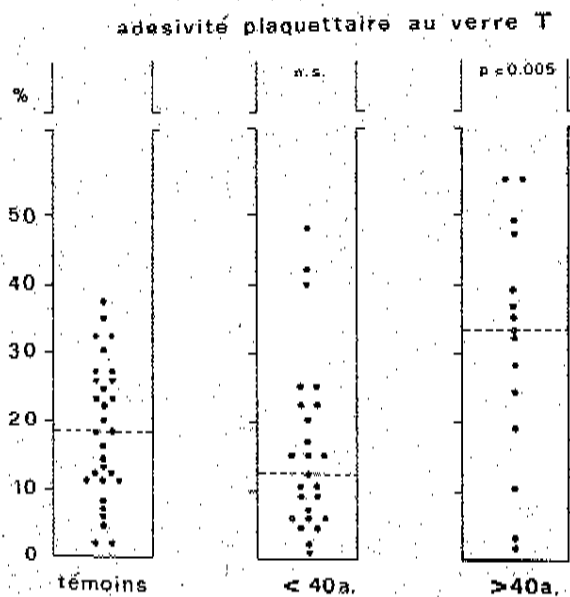


Fig. 3. — Adhésivité plaquettaire au verre.

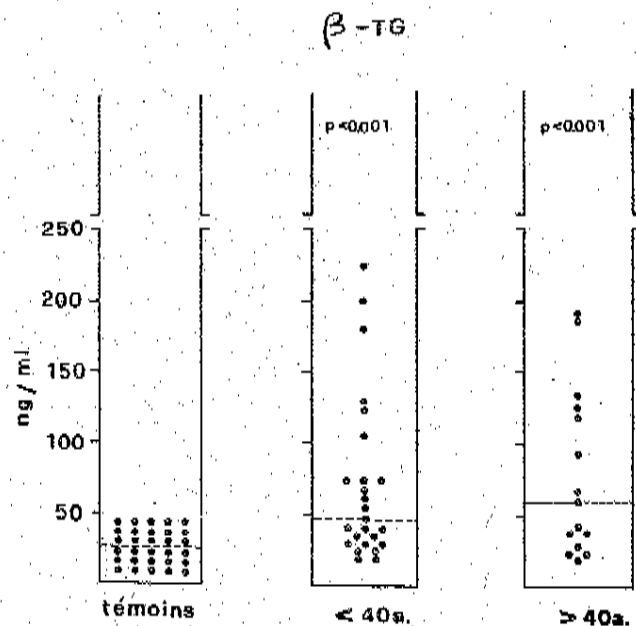


Fig. 4. — β -thromboglobuline plasmatique (β -TG).

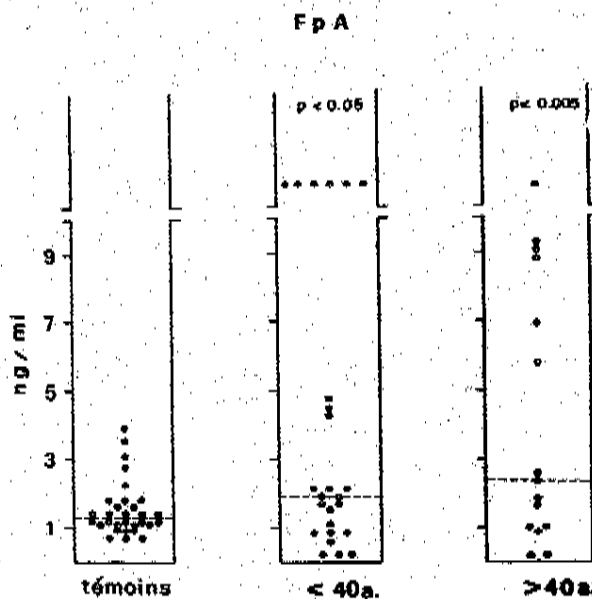
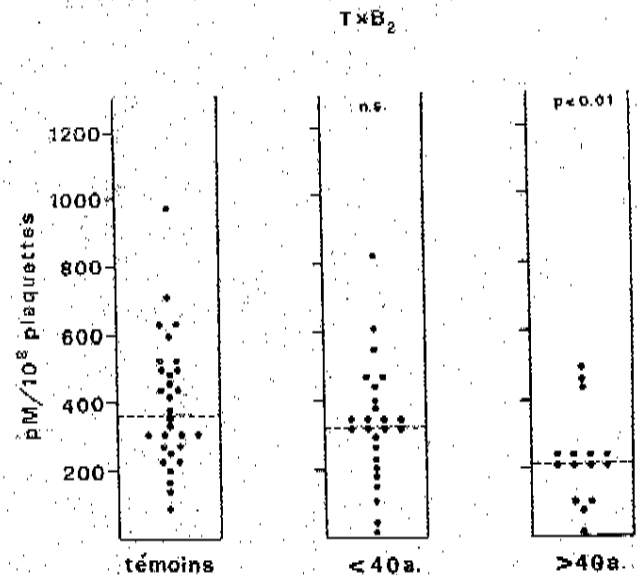


Fig. 5. — Fibrinopeptide A (FpA).

Fig. 6. — Thromboxane B₂ (TxB₂).

et du FpA (fig. 5). Le TxB₂ aussi était significativement augmenté (fig. 6).

Chez les patients jeunes (< 40 ans) seuls les dosages de la β -TG et du FpA ont donné des résultats statistiquement significatifs (fig. 4 et fig. 5). Les autres tests ne donnent pas des résultats différents du groupe de sujets témoins.

DISCUSSION

A l'examen des résultats obtenus, on peut observer que chez les sujets plus âgés (> 40 ans) il y a une altération si globale des tests de l'hémostase qu'elle nous permet de croire qu'elle dépend d'une altération généralisée liée probablement à un état d'athérosclérose.

Chez les sujets jeunes (< 40 ans) nous retrouvons seulement une altération des tests radio-immunologiques les plus sensibles. Puisque nous avons étudié ces sujets longtemps après la formation de l'OVR, on peut sûrement exclure que nos résultats soient l'expression des altérations spécifiques de la phase aiguë. On peut donc imaginer que les valeurs élevées de β -TG soient l'expression d'une activation des plaquettes et que les valeurs du FpA soient l'expression d'une activation du système de la coagulation, avec formation de thrombine circulante. Il semble donc qu'il y ait un état thrombocytaire chez les jeunes qui persiste après l'épisode aigu et qui peut être responsable des accidents successifs. Une étude prospective de ces malades est nécessaire pour confirmer cette hypothèse. L'alternative possible que les altérations soient plutôt la consé-

quence des OVR est peu probable, car les manifestations thrombotiques des vaisseaux rétiniens sont trop limitées et modestes pour justifier une altération systématique des tests d'hémostase.

BIBLIOGRAPHIE

- [1] BOLTON A.L., LUDLAM C.A., MOORE S., PEPPER D.S., CASH J.D. — Three approaches to the radioimmuno-logy of human β -thromboglobulin. *Brit. J. Haematol.*, 1976, 33, 233-238.
- [2] CATE J.W., ten VOS OOSTERHUIS H., PRENGER D. and JENKINS C.S.P. — Spontaneous platelet aggregation in cerebrovascular disease. *Thromb. Haemost.*, 1978, 39, 223-229.
- [3] CONARD J. et SAMAMA M. — Modifications de l'hémostase au cours des thromboses : intérêt et limites. *Rev. Méd.*, 1976, 21, 1181-1189.
- [4] COSCAS G. et DHERMY P. — Occlusions veineuses rétiniennes, p. 48, Masson éd., Paris, 1978.
- [5] HARDISTY M., INGRAM G.I.C. — Bleeding disorders : investigations and management, p. 350, Blackwell Sci. Publ., Oxford, England, 1965.
- [6] HAYREH S.S. — Pathogenesis of occlusion of the central retinal vessels. *Amer. J. Ophthalmol.*, 1971, 72, 998-1001.
- [7] HAYREH S.S. — Central retinal vein occlusion; morphology and pathogenesis. *Proceeding IXth Int. Congr. Angiology*, Florence, 1971.
- [8] HAYREH S.S. — So-called « Central retinal vein occlusion ». *Ophthalmologica*, 1976, 172, 1-37.
- [9] HELLEM A.J. — Platelet adhesiveness in von Willebrand disease. A study with a new modification of the glass bead filter method. *Scand. J. Haematol.*, 1970, 7, 374-382.
- [10] KOHNER E.M., SHILLING J.S., CLEMETT R.S. — Clinical aspects of retinal branch vein occlusion significant for the understanding of its pathogenesis and preventive therapy. *Doc. Ophthalmol.*, 1975, 5, 153-160.
- [11] KOHNER E.M. — The pathophysiology of retinal vein occlusion. *Doc. Ophthalmol.*, 1976, 9, 135-138.

- [12] LEWY R.I., SMITH J.B., SILVER M.J., SAMA J., WALINSKI P. — Detection of thromboxane B₂ in peripheral blood of patients with Prinzmetal's angina. *Prost. Med.*, 1979, 5, 243-246.
- [13] NOSSEL H.L., YUDELMAN I.M., CANFIELD R.E., BUTLER V.P., SPARONDIS K., WILNER G.D., OURESHI G. — Measurement of fibrinopeptide A in human blood. *J. Clin. Invest.*, 1974, 54, 43-47.
- [14] NOSSEL H.L., BUTLER V.P.JR., CANFIELD R.E., YUDELMAN J., TI M., SPARONDIS K., SOLAND I. — Potential use of fibrinopeptide A measurement in the diagnosis and management of thrombosis. *Thromb. Diath. Haemorrh.*, 1975, 33, 426-434.
- [15] O'BRIEN J.R. — The prethrombotic state. In: Recent advances in blood coagulation, 2, p. 241, *Churchill Livingstone*, Edinburgh, 1977.
- [16] SAMAMA M. — Les mécanismes des thromboses. *Rev. Prat.*, 1973, 23, 5349-5362.
- [17] SARAUX H.G., BEREZIAT D., PEPIN H., OFFRET — Taux d'acide arachidonique plaquettaire et thrombose veineuse rétinienne. *J. Fr. Ophtalmol.*, 1980, 3, 33-36.
- [18] WU K.K., HOAK J.C. — A new method for the quantitative detection of platelet aggregates in patients with arterial insufficiency. *Lancet*, 1974, 2, 924-926.
-