



THROMBOPHILIE ACQUISE PAR MUTATION DU FACTEUR V DE LEIDEN: CAUSES RARES D'ACCIDENTS VASCULAIRES CEREBRAUX ISCHEMIQUES A PROPOS DE TROIS CAS

R HOUEZE¹, M AGBETOU HOUSSOU², L. CODJO¹, R COVIZINSOU¹, A FATON¹, H. DOHOU², D GNONLONFOUN¹, C ADJEN¹

1 : Clinique Universitaire de Neurologie du CNHU-HKM de Cotonou

2 : Clinique Universitaire de Neurologie du CHU-HKM de Parakou

Auteur correspondant : Richard HOUEZE : houezer3yahoo.fr

RESUME

Introduction : Les étiologies des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont dominées par les causes cardio-emboliques et athéromateuses mais les thrombophilies constituent des causes rares qu'il faut rechercher surtout chez les sujets jeunes. **Cas Cliniques :** Nous rapportons trois cas de thrombophilies par mutation du facteur V Leiden Arg506, toutes des jeunes femmes de moins de 60 ans. Deux d'entre elles étaient sous contraception oestroprogestatif et un avait un antécédent de Foramen Ovale Perméable (FOP). Les AVC regroupaient une thrombose Veineuse Cérébrale et deux AVC Ischémiques dans deux territoires différents. Le traitement a constitué en une anticoagulation curative suivi de l'arrêt des contraceptions oestroprogestatifs. **Discussion :** Les affections hématologiques associées aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont nombreuses mais leur physiopathologie reste encore mal connue et imprécise. Elles représentent cependant un faible pourcentage des étiologies des AVC : 1% pour l'ensemble des AVC et entre 2 à 16% pour les AVC des sujets jeunes. Des études observationnelles ainsi que des rapports de cas ont décrit une association entre états prothrombotiques héréditaires (déficits en protéine C, protéine S, ou antithrombine, mutations du facteur V Leiden ou de la prothrombine) et l'AVC ischémique. La mutation du facteur V Leiden est considérée comme un facteur de risque pour les thromboses veineuses profondes et la Contraception Orale (CO) a un effet synergique sur le risque de survenue de Maladies Thromboemboliques Veineuses, avec un risque maximal en début d'utilisation. **Conclusion :** Le rôle précis du



facteur V Leiden (FVL) dans les occlusions artérielles et veineuses reste débattu. Divers cas rapportés de patients avec occlusion d'artère, sans autre facteur de risque cardiovasculaire que le FVL, que les patients jeunes se présentant avec une occlusion artérielle inexpliquée devraient bénéficier d'une recherche d'anomalies thrombogènes, incluant la recherche de la mutation Leiden du facteur V.

Mots clés: AVC; Facteurs V Leiden; Bénin

ABSTRACT

Introduction: The etiologies of stroke are dominated by cardioembolic and atheromatous causes, but thrombophilias are rare causes that should be investigated especially in young subjects. **Clinical cases:** We report three cases of thrombophilia due to a factor V Leiden Arg506 mutation, all young women under 60 years of age. Two of them were on estrogen-progestin contraception and one had a history of patent foramen ovale (PFO). The strokes included one cerebral venous thrombosis and two ischemic strokes in two different territories. Treatment consisted of curative anticoagulation followed by discontinuation of estrogen-progestin contraception.

Discussion: Hematological disorders associated with stroke are numerous, but their pathophysiology remains poorly understood and unclear. However, they represent a small percentage of stroke etiologies: 1% for all strokes and between 2% and 16% for strokes in young subjects. Observational studies and case reports have described an association between inherited prothrombotic conditions (protein C, protein S, or antithrombin deficiencies, factor V Leiden or prothrombin mutations) and ischemic stroke. Factor V Leiden mutation is considered a risk factor for deep vein thrombosis and oral contraception (OC) has a synergistic effect on the risk of venous thromboembolic disease, with a maximum risk at the beginning of use. **Conclusion:** The precise role of factor V Leiden (FVL) in arterial and venous occlusions remains debated. There are various case reports of patients with arterial occlusions, with no other cardiovascular risk factor than FVL, that young patients presenting with unexplained arterial occlusion should be screened for thrombogenic abnormalities, including the search for the factor V Leiden mutation.



Keywords: *Stroke; Factor V Leiden; Benin*

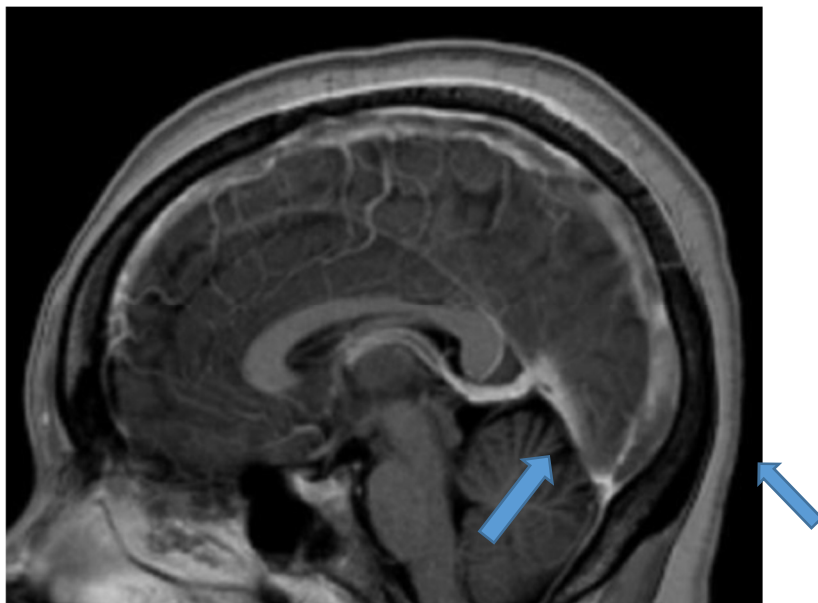
INTRODUCTION

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) constituent un problème de santé publique en ce qu'ils constituent la première cause de handicap physique. Si les étiologies sont dominées par les causes cardio-emboliques et athéromateuses, il n'en reste pas moins de trouver d'autres causes rares pouvant expliquer ces événements vasculaires du cerveau. Nous rapportons ici trois causes rares d'AVC.

Cas Clinique N°1

Mme M. A. patiente droitrière de 39 ans sous contraception oestroprogestatif depuis 05 ans mais arrêtée il y a 6 mois pour désir de maternité, sans facteurs de risques vasculaires mais avec une fausse couche spontanée précoce, une interruption médicamenteuse de grossesse, un antécédent familial de fausse couche tardive chez la grand-mère et chez la sœur, embolie pulmonaire sous contraception oestroprogestatif, était admise pour des céphalées persistantes depuis une semaine en hémicrânie droite pulsatiles de survenue brutale et rebelle aux antalgiques et anti-inflammatoires, sans déficit sensitivomoteur dans un contexte d'interruption médicamenteuse de grossesse pour retard de croissance et mort intra-utérine à 25 semaines d'aménorrhée.

L'IRM a montré une thrombophlébite étendue au sinus transverse, sinus droit, jusqu'à l'ampoule de Galien sans atteinte parenchymateuse.



Pas d'athérome ni d'ulcère ni d'éléments mobile au niveau de l'Aorte thoracique descendante, ni de signe de dissection aortique.

L'Echographie Trans-Œsophagienne (ETO) ne montre pas de thrombus intracardiaque et le Septum inter auriculaire est de cinétique normale, imperméable aux micro cavitations (Pas de Foramen Oval Perméable :FOP).

Le bilan biologique montrait : TP à 100% ; TCA bas ; fibrinogène abaissé ; NFS normale ; Plaquettes normales ; Bilan lipidique normal.

L'exploration de l'auto-immunité est revenue normale

L'homocystéinémie est normale de même que le SAPL, les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et les anticorps cardioplipines.

Des tests génétiques ont été réalisés avec comme résultats :

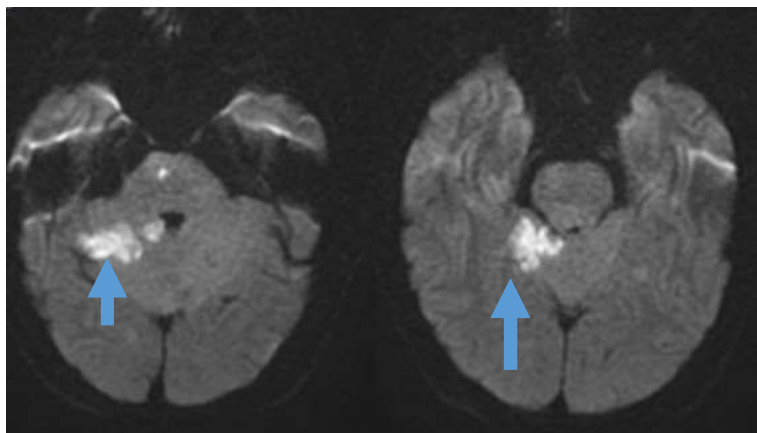


- Dosage fonctionnel de l'anti-thrombine, de la protéine C et de la protéine S, Normal
- Dosage fonctionnel de la mutation du facteur 20210 G/A de la prothrombine est revenu négative.
- **Dosage fonctionnel de la mutation du facteur V Leiden Arg506 est revenu positif avec présence de la mutation à l'état hétérozygote.**

Il est donc retenu le diagnostic thrombophlébite cérébrale post abortum sur thrombophilie (mutation du facteur V Leiden Arg506) chez une jeune femme sous contraception orale. La patiente a bénéficié d'une anticoagulation selon les recommandations ; les Anticoagulants Oraux Directs n'ayant pas encore l'Autorisation de Mise sur le Marché pour cette indication. L'évolution a été favorable avec régression de la symptomatologie.

Cas Clinique N°2

Mme NSC, patiente droitnière de 50 ans ayant **un angiomyolipome** du rein gauche ; **sous contraception orale** et sans autres facteurs de risques vasculaires était admise pour une ataxie de l'hémicorps droit. L'histoire de sa maladie révèle la survenue brutale sous la douche d'une incoordination des mouvements du membre supérieur puis inférieur droit ayant régressé rapidement en 5-10 minutes suivi de la reprise de la même symptomatologie environ 30 minutes après. L'examen à l'entrée a noté une dysarthrie et une hémiparésie ataxiante de l'hémicorps droit avec un score de NIHSS à 5. L'IRM cérébrale montre un accident ischémique constitué du territoire de l'artère cérébelleuse droite. Pas de signe IRM en faveur d'une dissection, pas de sténose intracrânienne proximale visible.



L'Angioscanner des Troncs Supra Aortiques (TSA) note une absence d'anomalie vasculaire à type d'occlusion, de dissection ou de sténose de même que L'écho doppler des TSA. L'Echographie Trans-Œsophagienne (ETO) ne montre pas de thrombus intracardiaque et le Septum inter auriculaire est de cinétique normale, imperméable aux micro cavitations (Pas de Foramen Oval Perméable : FOP). Pas d'athérome ni d'ulcère ni d'éléments mobile au niveau de l'Aorte thoracique descendante, ni de signe de dissection aortique. Le bilan biologique montrait : TP à 100% ; TCA à 29,8 ; INR à 1,00 ; fibrinogène à 3,17 ; Plaquettes à 411 G/L ; Hémoglobine à 13,6 g/dl ; Hématocrite à 42 ; Cholestérol Total à 2,3 g/l ; HDL à 0,45 g/l et LDL à 1,47 g/l ; Triglycérides à 1,90 g/l.

L'exploration de l'auto-immunité est revenue normale.

L'homocystéinémie est normale à 9,36 $\mu\text{mol/l}$ (Normal < 10 $\mu\text{mol/l}$), de même que le SAPL et les anticorps cardiolipines.

Des tests génétiques ont été réalisés avec comme résultats :

- Dosage fonctionnel de l'anti-thrombine = 105% (Normal 80-120%)
- Dosage fonctionnel de la protéine C = 120% (Normal 80-130%)
- Dosage fonctionnel de la protéine S = 77% (Normal 60-130%)

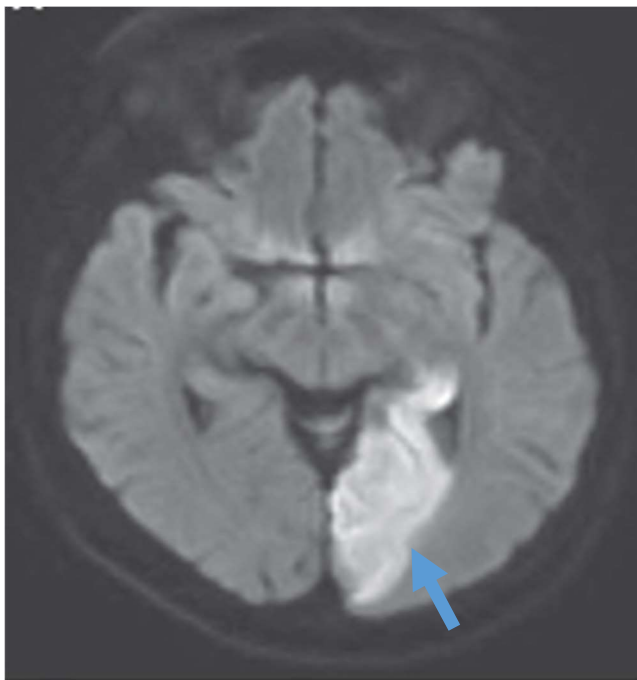


- Dosage fonctionnel de la mutation du facteur V Leiden Arg506 est revenu positif avec présence de la mutation à l'état hétérozygote.

Il est donc retenu le diagnostic d'AVC Ischémique de l'artère cérébelleuse droit par thrombophilie (mutation du facteur V Leiden Arg506) chez une jeune femme sous contraception orale. La patiente a été mise sous un traitement par Anti Vitamine K (AVK) selon les recommandations, les Anticoagulants Oraux Directs n'ayant pas encore l'Autorisation de Mise sur le Marché pour cette indication.

Cas Clinique N°3

Mme P. A patiente droitnière de 55 ans aux antécédents de FOP de découverte fortuite fermé en 2017 avec contrôle échographique cardiaque (avec épreuve de bulle) négative à 3 mois était admise pour une main malhabile gauche avec héli-ataxie et dysarthrie. L'IRM cérébrale montre un accident ischémique constitué du territoire de l'artère cérébrale postérieur gauche. Pas de signe IRM en faveur d'une dissection, pas de sténose intracrânienne proximale visible.



L'Angioscanner des Troncs Supra Aortiques (TSA) ne note pas d'occlusion artérielle ni de dissection. L'écho doppler des TSA était revenu normal. L'Echographie Trans-thoracique avec épreuve de bulle et l'échographie Trans-Œsophagienne (ETO) ne montre pas de thrombus intracardiaque et le Septum inter auriculaire est de cinétique normale, imperméable aux micro cavitations (Pas de Foramen Oval Perméable :FOP). Pas d'athérome ni d'ulcère ni d'éléments mobile au niveau de l'Aorte thoracique descendante, ni de signe de dissection aortique. L'échodoppler transcrânien avec épreuve de bulle ne montre pas de fuite donc pas de FOP. Le bilan biologique montrait : TP à 100% ; TCA bas ; fibrinogène abaissé ; NFS normale ; Plaquettes normales ; Bilan lipidique normal.

L'exploration de l'auto-immunité est revenue normale



L'homocystéinémie est normale de même que le SAPL, les anticorps anti cytoplasme des polynucléaires neutrophiles et les anticorps cardiolipines.

Des tests génétiques ont été réalisés avec comme résultats :

- Dosage fonctionnel de l'anti-thrombine, de la protéine C et de la protéine S, Normal
- Dosage fonctionnel de la mutation du facteur 20210 G/A de la prothrombine est revenu négative.
- Dosage fonctionnel de la mutation du facteur V Leiden Arg506 est revenu positif avec présence de la mutation à l'état hétérozygote.
-

Il est donc retenu le diagnostic d'infarctus cérébral postérieur sur thrombophilie (mutation du facteur V Leiden Arg506) chez une jeune femme. La patiente a bénéficié d'une anticoagulation selon les recommandations avec évolution favorable.

Ces observations viennent étayer les études précédentes en confirmant le rôle étiologique de la mutation du facteur V Leiden dans les pathologies vasculaire veineuse et artérielles surtout chez des jeunes femmes sous contraception orale ou le risque vasculaire est multiplié par 5 environ.

DISCUSSION

Les affections hématologiques associées aux accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont nombreuses mais leur physiopathologie reste encore mal connue et imprécise. Elles représentent cependant un faible pourcentage des étiologies des AVC : 1% pour l'ensemble des AVC et entre 2 à 16% pour les AVC des sujets jeunes.

Elles sont pour certains, importantes à rechercher activement car leur mise en évidence peut impliquer un traitement spécifique. Pour d'autres (par exemple thrombophilie récemment identifiées comme la mutation du gène du facteur V Leiden ou de la prothrombine), leur recherche ne doit pas être systématique mais se discute en cas d'AVC du sujet jeune d'étiologie indéterminée et en présence d'antécédents familiaux ou personnels de thrombose artérielle ou veineuse. [1]



Le facteur V activé (Va) contribue à la cascade de la coagulation en tant que cofacteur dans la conversion de la prothrombine en thrombine. La thrombine active le facteur V plasmatique qui ensuite est inactivé par la protéine C activée (PCa). Cette dernière clive le facteur Va au niveau de l'acide aminé Arg506 puis au niveau des Arg306 et Arg679. [2]

Le facteur V joue un rôle dans la coagulation sanguine. La coagulation sanguine est un processus réglé par des facteurs pro-coagulants (qui favorisent la formation d'un caillot de sang) et des facteurs anticoagulants (qui empêchent la formation de caillots). Sauf en cas de lésion (par exemple quand nous nous coupons), le sang circule librement sans coaguler dans les vaisseaux sanguins. Tout déséquilibre peut entraîner soit une prédisposition au saignement, soit la formation de caillots de sang. Le facteur V est un facteur de coagulation sur lequel agit normalement un anticoagulant, la protéine C activée. La protéine C activée empêche la formation des caillots. Une certaine modification génétique dans le gène du facteur V, appelée facteur V de Leiden, empêche le fonctionnement normal de la protéine C activée. Il en résulte une augmentation des risques de thrombose veineuse (formation de caillots dans les veines). Ceci peut mener à une thrombose veineuse profonde (le plus souvent dans la jambe ou le bras). Plus rarement, des caillots peuvent circuler jusqu'aux poumons; on les appelle alors embolies pulmonaires.

En 1994, une mutation associée à une résistance à la protéine C activée, la mutation Leiden du gène du facteur V, communément désignée sous le nom de facteur V Leiden (FVL), a été décrite. Il s'agit d'une mutation ponctuelle qui consiste en la substitution d'une adénine par une guanine au nucléotide 1691 et résulte en un remplacement de l'arginine en position 506 par une glutamine (R506Q). Ceci rend le facteur V relativement résistant à la dégradation par la PCa. L'état procoagulant qui résulte de la PCa est lié dans 95 % des cas à un facteur V muté. La prévalence de l'hétérozygotie pour le FVL varie de 1-8 % chez les Caucasiens, la condition homozygote étant rare. Parmi les affections thrombogènes héréditaires, le FVL est la plus courante cause de thrombose veineuse (comptant pour environ 50 % des cas). La controverse persiste cependant concernant l'association du FVL avec les occlusions artérielles. Le lien entre facteur 5 de Leiden et AVC est



bien possible bien que cette anomalie génétique donne plutôt de thromboses veineuses.

Des études ont tenté d'élucider le rôle de plusieurs états prothrombotiques héréditaires (déficit en anticoagulants naturels tel que les protéines C et S, et l'antithrombine, ainsi que les mutations G20210A sur le gène de la prothrombine et du facteur V de Leiden) ou acquis (anticorps antiphospholipides) dans la pathogénèse de l'AVC ischémique. Ces états prothrombotiques sont clairement associés à la thrombose dans des territoires veineux variés (membres inférieurs, cerveau, autres). [1]

Dans l'AVC ischémique, la relation entre états prothrombotiques et occlusion artérielle s'explique parfois par la survenue d'une thrombose veineuse profonde (ex. : à un membre inférieur) avec embolie paradoxale via un shunt droit-gauche intracardiaque (ex. : foramen ovale perméable) ou intra-pulmonaire (ex. : fistule artério-veineuse pulmonaire). En dehors de ce cas précis, le rôle de plusieurs états prothrombotiques reste controversé dans l'AVC ischémique. En résumé, il est incertain que ces états prothrombotiques puissent à eux seuls favoriser la thrombose directement au sein d'une artère et conduire à l'AVC ischémique. [1]

Des études observationnelles ainsi que des rapports de cas ont décrit une association entre états prothrombotiques héréditaires (déficits en protéine C, protéine S, ou antithrombine, mutations du facteur V Leiden ou de la prothrombine) et l'AVC ischémique, alors que d'autres n'ont pas démontré de lien clair. Dans d'autres études, une association n'était notée que dans un sous-groupe d'AVC ischémiques (ex. âge pédiatrique). La faible prévalence des états prothrombotiques peut expliquer que ces études aient souvent été négatives, lorsqu'elles ne portaient que sur un seul facteur à la fois, ou sur un petit nombre de sujets. L'importante thrombogénicité veineuse observée lorsque plusieurs états prothrombotiques coexistent permet de supposer une association possiblement plus ferme dans l'AVC ischémique. En d'autres termes, si individuellement ces états prothrombotiques ne sont généralement pas suffisants pour générer une thrombose intra-artérielle, peut-être le sont-ils de façon combinée. Le rôle de plusieurs états prothrombotiques, qu'ils soient isolés ou en association, demeure donc à ce jour incertain dans la survenue d'AVC ischémique, particulièrement chez le jeune adulte.



Les facteurs de risque génétiques et la Contraception Orale (CO) ont un effet synergique sur le risque de survenue de MTEV, avec un risque maximal en début d'utilisation : risque multiplié en moyenne par un facteur 11 pendant la première année d'utilisation par rapport aux années suivantes. Des études ont permis de quantifier ces interactions pour le facteur V Leiden et la mutation G20210A de la prothrombine. Les données sont résumées dans le **tableau I**. En 2001, une méta-analyse a confirmé l'existence d'un surcroît de risque lié à l'utilisation des pilules de troisième génération l'odds-ratio ajusté des pilules de troisième génération comparées aux pilules de deuxième génération est de 1,7

(1,4-2), avec un risque encore plus marqué chez les premières utilisatrices (OR : 3,1 ; IC : 2-4,6). Ce surcroît de risque interagit avec la présence de facteurs de risque génétiques chez les femmes sous contraception orale. Les données concernant le facteur V Leiden sont rapportées dans le **tableau II**. L'augmentation significative du risque de Maladie Thrombo-Embolique Veineuse (MTEV) lorsque la Contraception Orale (CO) est associée à des facteurs de risque génétiques a conduit certains auteurs à étudier l'impact d'une recherche systématique d'anomalies biologiques avant une prescription de CO. En raison de sa forte prévalence dans la population générale, les études ont porté essentiellement sur le facteur V Leiden. Les modélisations mathématiques montrent que pour éviter la survenue d'un épisode de MTEV par an, il faudrait réaliser la recherche du facteur V Leiden chez 10 000 femmes asymptomatiques, et interdire la contraception estroprogestative à 400 femmes porteuses asymptomatiques du facteur V Leiden. Si ce risque est évalué dans les MTEV, aucune preuve scientifique n'a été encore établi pour les Thromboses artérielles. [1-7]

Tableau I. Synergie entre contraception orale estroprogestative et facteurs de risque génétiques de thrombose veineuse

	Risque relatif de MTEV
Contraception orale estroprogestative (CO)	4
Facteur V Leiden hétérozygote	7
CO + facteur V Leiden hétérozygote	35
Mutation G20210A de la prothrombine hétérozygote	3



CO + mutation G20210A de la prothrombine hétérozygote	16
--	----

Tableau II. Risque relatif (OR) de maladie thromboembolique veineuse chez les femmes sous contraception orale estroprogestative en fonction de la présence de facteurs de risque génétiques et du type de pilule

	OR en l'absence de facteur génétique	OR en présence de facteur V Leiden
Contraceptifs de 2 ^{ème} génération	3	20 à 30
Contraceptifs de 3 ^{ème} génération	6	30 à 50

La mutation de type Leiden du facteur V est considérée comme un facteur de risque pour les thromboses veineuses profondes. [9,10] Certains auteurs ont relevé une prévalence similaire parmi les patients avec occlusion de la veine centrale de la rétine (29 %) [11,12] et les patients avec thrombose veineuse profonde (19-33 %) ; [9,10] d'autres n'ont cependant pas établi de lien entre le FVL et les occlusions rétinienne veineuses. [13-16] Le rôle du FVL dans la pathogenèse de la thrombose artérielle systémique est tout autant débattu. Les études menées sur des patients ayant présenté un infarctus du myocarde ou un accident vasculaire cérébral n'ont pas établi de corrélation entre le FVL et un risque accru pour les occlusions artérielles. [17,18] Cependant, un risque augmenté de développer un infarctus du myocarde a été évoqué dans un sous-groupe de jeunes femmes tabagiques avec FVL, comparé à un groupe de femmes non-fumeuses avec FVL et à un groupe de jeunes femmes fumeuses. [19] De plus, une étude rétrospective d'enfants ayant présenté une occlusion artérielle cérébrale a par ailleurs suggéré que le FVL était un facteur de risque de survenue d'accident vasculaire cérébral dans ce groupe d'âge. [20]

Une étude avait été réalisée en 2006 par A-C BESSERO et collaborateur sur 4 cas de pathologies vasculaires sur des terrains de mutation de facteur V Leiden (Thromboses microvasculaires de la rétine ; Neuropathie Optique Ischémique Antérieure Atypique ; AVCI Occipital et AVCI Sylvien). Les 4 patients présentés dans cet article, étaient tous hétérozygotes pour le FVL. Chez les deux patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral



ischémique, un autre facteur de risque de thrombose artérielle a été mis en évidence. Les deux autres patients étaient en bonne santé et sans autre facteur de risque cardiovasculaire notoire. [6]

L'analyse de plusieurs études montrent une discrète augmentation du risque d'AVCI chez les patients avec facteur V Leiden (OR 1,6 ; IC 95% 1,3-1,9) un peu plus élevé lorsque les patients sont âgés de moins de 50 ans (OR 3,1 ; IC 95% 2,3-4,1). [7]

Hamedani AG et al. ont conclu dans une méta-analyse de 18 études cas-témoins d'un AVC ischémique chez les adultes de 50 ans et plus jeune publiée avant Juin 2009 que le facteur V Leiden est associée à un AVC ischémique chez les jeunes adultes, en particulier dans les populations de patients chez lesquels il existe une suspicion clinique accrue de l'Etat prothrombotique. [21]

Dans notre cas le risque vasculaire a été majoré par le sexe féminin et la prise de contraception orale de 3^{ème} génération

Les 3 patientes présentées dans cet article, atteintes d'une pathologie cérébrovasculaire, étaient tous hétérozygotes pour le FVL. Chez l'un des deux patients ayant présenté un accident vasculaire cérébral ischémique, il existait un foramen oval perméable (FOP) fermé. Le foramen ovale perméable est considéré comme facteur de risque d'accident vasculaire cérébral par embolie paradoxale provenant de la circulation veineuse, notamment après un effort assimilable à une manœuvre de Valsalva. Aucune pathologie veineuse n'était présente chez les 3 patientes. Elles étaient en bonne santé et sans autre facteur de risque cardiovasculaire notoire.

CONCLUSION

Le rôle précis du FVL dans les occlusions artérielles n'est pas déterminé et demeure débattu à l'instar de son rôle dans les occlusions veineuses. Divers cas rapportés de patients avec occlusion d'artère, sans autre facteur de risque cardiovasculaire que le FVL, suggèrent qu'une association causale pourrait être présente. Pour les patients âgés de moins de 50 ans, il n'existe



d'ailleurs pas, à notre connaissance, de large étude prospective visant à déterminer la prévalence des divers facteurs de risque thrombogènes. Les patients jeunes se présentant avec une occlusion artérielle inexpliquée devraient bénéficier d'une recherche d'anomalies thrombogènes, incluant la recherche de la mutation Leiden du facteur V.

CONFLIT D'INTÉRÊT Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts.

SOURCES DE FINANCEMENT Cette recherche n'a reçu aucune subvention spécifique d'organismes de financement des secteurs public, commercial ou à but non lucratif.

APPROBATION ÉTHIQUE : n'est pas applicable.

CONTRIBUTION DE L'AUTEUR :

- Rédaction et préparation du brouillon original : Richard HOUZE, Mendinatou AGBETOU-HOUESSOU, Richmine COVI-ZINSOU
- Relecteur du manuscrit : Richard HOUZE, Richmine COVI-ZINSOU, Hugues DOHOU, Léopold CODJO
- Tous les auteurs ont lu et approuvé le manuscrit final.

INSCRIPTION DES ÉTUDES DE RECHERCHE: n'est pas applicable

GARANT : le garant responsable du présent cas clinique est Richard HOUZE.

DÉCLARATION D'INTÉRÊT CONCURRENT : les auteurs déclarent qu'ils n'ont pas d'intérêts financiers concurrents ou de relations personnelles connus qui auraient pu sembler influencer le travail rapporté dans cet article.

PROVENANCE ET ÉVALUATION PAR LES PAIRS : non évalué par des pairs externes



REFERENCE

- 1- **A. Appert-Flory, F. Fischer, P. Toulon** Contraception orale estroprogestative et thrombophilie. Dossier
- 2- **Martinelli I, Battaglioli T, Mannucci PM.** Pharmacogenetic aspects of the use of oral contraceptives and the risk of thrombosis. *Pharmacogenetics* 2003;13 (10):589-94.
- 3- **Vandenbroucke JP, Rosing J, Bloemenkamp K et al.** Oral contraceptives and the risk of venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344(20):1527-35.
- 4- **Bank I, Middeldorp S, Prins MH.** Oral contraceptives and cardiovascular disease. In: *Women's issues in thrombosis and hemostasis.*
- 5- **Brenner B, Marder VJ et Conard J (Ed).** Londres: Martin Dunitz 2002:121-32.
- 6- **G. Plu-Bureau, M.-H. Horellou , A. Gompel , J. Conard** contraception orale et risque thromboembolique veineux : quand demander une étude de l'hémostase ? et laquelle ?
- 7- **A.-C. Bessero, F.-X. Borruat**
Dysfonction visuelle et occlusion artérielle : association à la mutation Leiden du facteur V ? À propos de 4 cas *Journal Français d'Ophthalmologie* Vol 29, N° 1 - janvier 2006 pp. 43-46
- 8- **Hayet Boudjani** Le rôle des états prothrombotiques dans l'AVC du jeune adulte, Mémoire de Maîtrise en Sciences biomédicales option Recherche Clinique à la Faculté de Médecine Université de Montréal.
- 9- **Crassard I., Woimant F.p** affections hématologiques et accidents vasculaires cérébraux ; 17-046-B-15 EMC
- 10- **Koster T, Rosendaal FR, de Ronde H, et al.** Venous thrombosis due to poor anticoagulant response to activated protein C: Leiden Thrombophilia Study. *Lancet*, 1993;342:1503-6.
- 11- **Svensson PJ, Dahlback B.** Resistance to activated protein C as a basis for venous thrombosis. *N Engl J Med*, 1994;330:517-22.
- 12- **Greiner K, Hafner G, Dick B, et al.** Retinal vascular occlusion and deficiencies in the protein C pathway. *Am J Ophthalmol*, 1999;128:69-74.



- 13- **Greiner K, Peetz D, Winkgen A, et al.** Genetic thrombophilia in patients with retinal vascular occlusion. *Int Ophthalmol*, 2001;23:155-60.
- 14- **Scat Y, Morin Y, Morel C, Haut J.** Occlusion veineuse rétinienne et résistance à la protéine C activée. *J Fr Ophtalmol*, 1995;18:758-62.
- 15- **Marcucci R, Bertini L, Giusti B, et al.** Thrombophilic risk factors in patients with central retinal vein occlusion. *Thromb Haemost*, 2001;86:772-6.
- 16- **Johnson TM, El-Defrawy S, Hodge WG, et al.** Prevalence of factor V Leiden and activated protein C resistance in central retinal vein occlusion. *Retina*, 2001;21:161-6.
- 17- **Aras S, Yilmaz G, Alpas I, et al.** Retinal vein occlusion and factor V Leiden and prothrombin 20210 G:A mutations. *EJO*, 2001;11:351-5.
- 18- **Ridker PM, Hennekens CH, Miletich JP.** G20210A mutation in prothrombin gene and risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in a large cohort of US men. *Circulation*, 1999; 99:999-1004.
- 19- **Juul K, Tybjaerg-Hansen A, Steffensen R, et al.** Factor V Leiden: The Copenhagen City Heart Study and 2 meta-analyses. *Blood*, 2001;100:3-10.
- 20- **Rosendaal FR, Siscovick DS, Schwartz SM, et al.** Factor V Leiden (resistance to activated protein C) increases the risk of myocardial infarction in young women. *Blood*, 1997;89:2817-21.
- 21- **Becker S, Heller C, Gropp F, et al.** Thrombophilic disorders in children with cerebral infarction. *Lancet*, 1998;352: 1756-7.
- 22- **Hamedani AG, Cole JW, Mitchell BD, et al.** Meta-analysis of factor V and ischemic stroke in young adults: The importance of case ascertainment. *Stroke* 2010 Aug; 41(8):1599-603.