

Nouveautés en physiopathologie et imagerie de la CRSC

Aurélié Timsit, Min Zhao



La chorioretinopathie séreuse centrale (CRSC) est caractérisée par un décollement séreux de la neurorétine (DSR) du pôle postérieur, lié au passage de liquide de la choroïde à travers l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). À ce jour, il n'y a pas de consensus sur sa classification clinique. Selon la durée du DSR, il est habituel de distinguer une forme aiguë et une forme chronique. Alors que la première se résorbe en 3 à 4 mois avec un bon pronostic visuel, la CRSC chronique non résolutive est souvent associée à des altérations multifocales de l'EPR qui entraînent une baisse progressive de l'acuité visuelle. Bien que différentes hypothèses physiopathologiques sur les altérations dans la choroïde et l'EPR, l'implication de la voie minéralocorticoïde et la prédisposition génétique aient été avancées, la pathogénie de la maladie n'a toujours pas été complètement élucidée.

Altérations dans la choroïde

La choroïde est le siège d'une vasodilatation des vaisseaux de gros calibre et d'une hyperperméabilité entraînant son épaissement non seulement sur l'œil atteint, mais également sur l'œil controlatéral, ce qui suggère une choroïdopathie sous-jacente à la maladie. Cheung *et al.* ont décrit la CRSC parmi les pachychoroïdopathies (comprenant notamment la *pachychoroïd neovasculopathy*, la vasculopathie polypoïdale, l'excavation choroïdienne focale, etc.) caractérisées par une dilatation des vaisseaux de la couche de Haller et un amincissement de la choriocapillaire et de la couche de Sattler (figure 1) [1]. La vasodilatation s'accompagne d'une hyperperméabilité choroïdienne en angiographie au vert d'indocyanine (ICG). La raréfaction de la choriocapillaire et les altérations des moyens vaisseaux choroïdiens pourraient être liées à une compression exercée par les pachyvaisseaux dilatés ou à une atrophie primaire de la choriocapillaire. Des décollements de l'EPR (DEP) sont souvent observés dans les zones de la vasodilatation choroïdienne. Il semble donc que soit l'hyperperméabilité de la vascularisation choroïdienne qui entraîne une poussée sous l'EPR à l'origine des DEP. Il se produit ainsi une contrainte à la jonction du DEP et de l'EPR attaché, zone dans laquelle surviendront la fuite de liquide et le DSR. Dans la plupart des cas, l'œil controlatéral présente aussi une pachychoroïde, mais

toutes les couches vasculaires choroïdiennes restent visibles et structurées. Une diminution de l'épaisseur de la choroïde peut être observée après la résolution spontanée du liquide sous-rétinien ou après le traitement sans que la vasodilatation choroïdienne soit améliorée [2].

Les altérations de la circulation choroïdienne se traduisent également par une ischémie choroïdienne. Une étude utilisant la vélocimétrie laser doppler a démontré une réduction de 45% du flux sanguin choroïdien sous la

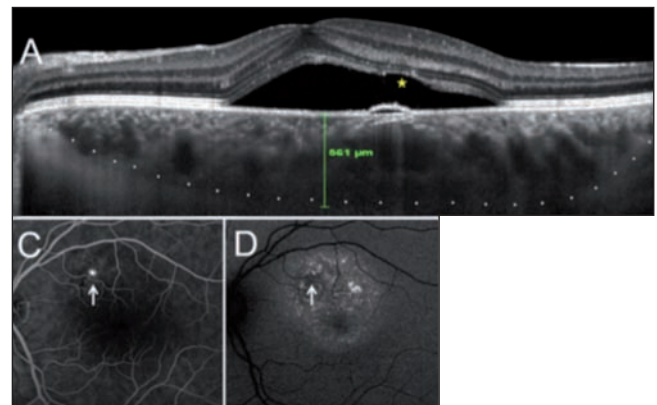


Figure 1. Cas typique d'une CRSC aiguë [2].

A. SD-OCT avec épaissement choroïdien, pachyvaisseaux et amincissement de la choriocapillaire en dessous du point de fuite associé à un petit DEP et une érosion des segments externes des photorécepteurs en regard. C. FA typique avec diffusion du point de fuite en tache d'encre. D. Hypo-autofluorescence du point de fuite associé à une hyper-autofluorescence granulaire.

Centre de recherche d'ophtalmologie, Paris

Dossier

fovéa chez les patients atteints d'une CRSC aiguë en comparaison avec l'œil controlatéral non atteint. Cette réduction est corrélée avec des zones de choriocapillaires non perfusées en ICG [3]. L'ischémie choroïdienne pourrait être l'origine de la dysfonction des cellules épithéliales pigmentaires. L'utilisation récente de l'OCT-A a élargi nos connaissances [4] et des études ont montré chez les patients atteints d'une CRSC chronique des altérations des choriocapillaires hypoperfusés entourés des zones d'hyperperfusion, suggérant une augmentation de la pression hydrostatique dans les choriocapillaires fenestrés [5]. L'hypoxie chronique et la pression hydrostatique prolongée pourraient entraîner une rupture de la barrière de l'EPR et faire passer du liquide sous la neurorétine.

Altération de l'EPR

Un DEP est observé dans 53 à 96% des yeux affectés par la CRSC [6-8]. Dans la plupart des cas, il est localisé dans les zones de dilatation vasculaire et là où une fuite vasculaire choroïdienne est observée [9], ce qui signifie une étroite association entre le point de fuite ou le DEP et la choroïdopathie (*figure 2*). De multiples mécanismes de la rupture focale de la barrière de l'EPR ont été évoqués : le stress mécanique induit par les vaisseaux choroïdiens dilatés, la réduction de l'adhésion des cellules épithéliales, l'altération de la régulation hydro-ionique de l'EPR, ainsi que l'atrophie secondaire à l'hypoperfusion des choriocapillaires. Le DEP plan irrégulier est observé plus fréquemment dans la CRSC chronique. Son aspect irrégulier et de doubles lignes sur OCT pourraient être la conséquence d'une perte de l'élasticité de la membrane basale de l'EPR due à la chronicité du DEP (*figure 2*). La

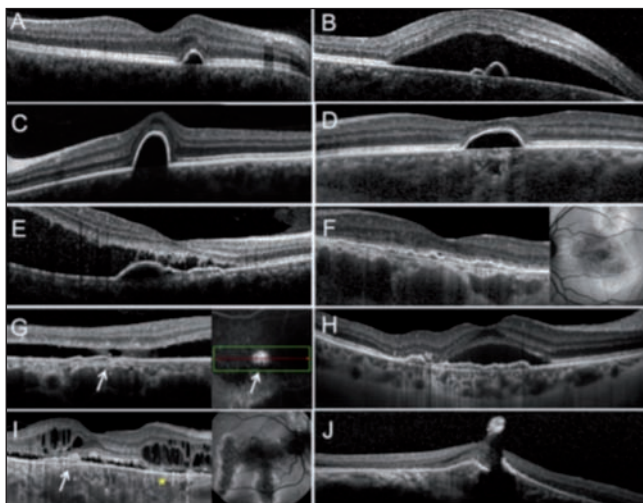


Figure 2. Différents types de DEP dans le cadre d'une CRSC [2].

dérégulation du transport hydro-ionique à travers l'EPR pourrait former du liquide sous l'EPR, favorisant le décollement. Le contenu du DEP pourrait aussi changer. Dans les cas de CRSC chroniques, les résidus protéiques peuvent former une bande de l'EPR épaissie observée sur l'OCT.

Il n'est pas clair si l'épithéliopathie est induite secondairement par la choroïdopathie ou si elle est primaire. Dans les cas d'épithéliopathies rétinienne diffuses, les altérations de l'EPR et les DEP peuvent être très étendus et ne sont pas systématiquement associés à un DSR, suggérant une dysfonction diffuse de l'EPR (*figure 3*).

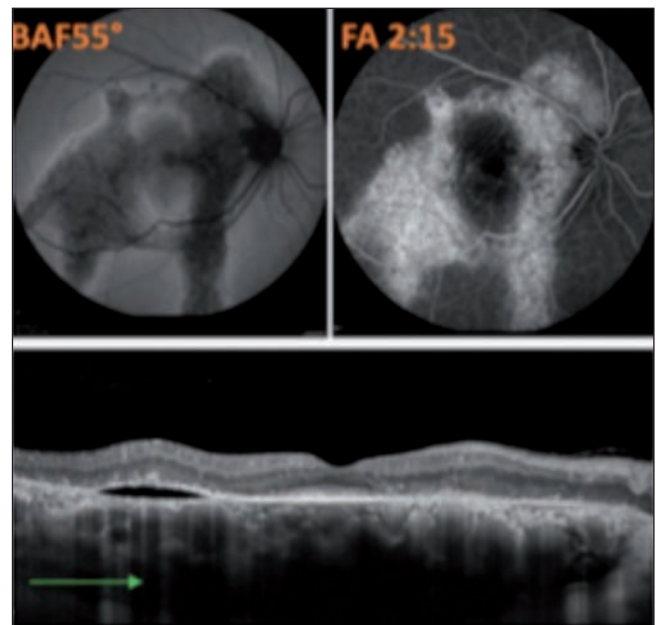


Figure 3. Coulees gravitationnelles en autofluorescence et en angiographie à la fluorescéine avec atrophie rétinienne externe diffuse et de l'EPR en SD-OCT associée à une lame de DSR [16].

Implication du récepteur minéralocorticoïde dans la pathogénie de la CRSC

La CRSC peut être déclenchée ou aggravée par la prise de glucocorticoïdes exogènes ou par un hypercortisolisme endogène [10]. L'arrêt des corticostéroïdes exogènes s'accompagne d'une amélioration des symptômes et d'une résolution du liquide sous-rétinien. Les glucocorticoïdes se lient au récepteur glucocorticoïde, mais aussi au récepteur minéralocorticoïde (MR). Le MR est classiquement exprimé dans le rein, l'activation du MR par l'aldostérone induit des gènes spécifiques contribuant à la réabsorption hydrosodée et au maintien de la pression artérielle. Le MR a la même affinité (1 nM) pour l'aldostérone et le cortisol qui est de 100 à 1 000 fois plus concentré que

l'aldostérone dans le plasma (figures 4 et 5). L'enzyme 11 β -hydroxystéroïde déhydrogénase de type 2 (HSD2) convertit les glucocorticoïdes en formes inactives, évitant l'activation du MR par les glucocorticoïdes. Le MR et l'enzyme HSD2 sont coexprimés dans la choroïde, l'EPR et la neurorétine [11,12]. Dans le cas d'un hypercortisolisme, le HSD2 peut être saturé par les glucocorticoïdes en excès. Il a été montré que l'activation excessive du MR par les glucocorticoïdes induisait une dilation et une hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens chez le rat *via* l'augmentation des canaux potassiques Kca2.3 exprimés dans l'endothélium vasculaire choroïdien [11]. Des études cliniques ont révélé que les antagonistes du MR (spironolactone, éplérénone) permettaient une diminution du liquide séreux sous-rétinien chez les patients atteints d'une CRSC chronique [13-16]. Par ailleurs, une étude génétique sur 336 patients atteints d'une CRSC chronique a mis en évidence une association d'un variant haplotype (rs2070951) du gène *NR3C2* codant le MR avec un risque accru de CRSC chronique, suggérant un rôle du MR dans la pathogénie de la CRSC chronique [17].

Prédisposition génétique

Des formes familiales de CRSC existent [18-20]. Une étude réalisée sur les parents au premier degré de 27 patients atteints d'une CRSC chronique a retrouvé dans 52% des cas des lésions au fond d'œil compatibles avec des CRSC chroniques ou avec des séquelles de CRSC aiguës [19]. Une composante génétique est donc probable. Néanmoins, aucun mode de transmission n'a été établi et aucun génotype spécifique de la CRSC n'a été identifié. L'analyse des membres de la famille des patients atteints d'une CRSC a d'ailleurs montré dans 50% des cas une pachychoïde qui pourrait se transmettre sur le mode dominant [21].

Les études de polymorphismes de nucléotide simple (SNP) sur les gènes candidats ont décrit l'association de la CRSC chronique avec les polymorphismes communs dans les gènes *CFH*, *ARMS2*, *CDH5* et *NR3C2* [17,22,23], et avec la variabilité du nombre de copies du gène *C4B* [24]. Deux études récentes d'association pangénomique [25,26] ont confirmé une association significative entre le gène *CFH* et la CRSC, ainsi qu'avec la pachychoïde.

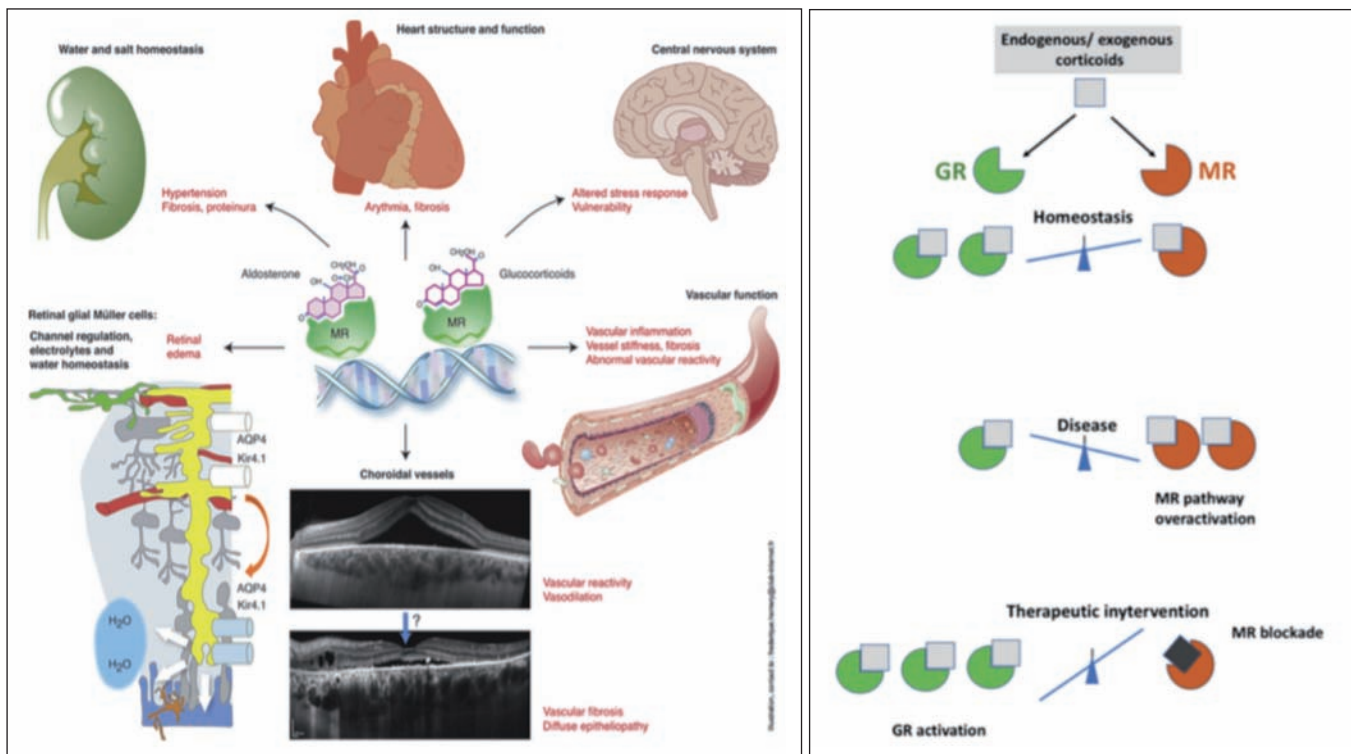


Figure 4. Schéma du lien hypothétique entre CRSC et activation inappropriée du récepteur minéralocorticoïde [2].

Figure 5. Schéma représentatif de la balance d'activation par les glucocorticoïdes en conditions physiologiques et pathologiques. Pour pousser vers l'activation de la voie GR, un antagoniste du MR associé ou non à des glucocorticoïdes peut être utilisé (GR : glucocorticoid receptor ; MR : mineralocorticoid receptor) [16].

L'analyse des voies de signalisation a mis en exergue la voie de complément, suggérant un rôle important du système du complément dans la pathogénie de la CRSC chronique. D'autres gènes susceptibles d'être impliqués dans le développement de la CRSC comprennent *CD46*, *CFHR1*, *CFHR4*, *KCNT2*, *TNFRS10A* et *VIPR2* [25,26]. Une étude de séquençage d'exome réalisée sur 269 patients souffrant d'une CRSC chronique et 1 596 contrôles a aussi identifié des variants rares dans les gènes *PIGZ*, *DUOX1*, *LAMB3* et *RSAD1*, spécifiquement chez les femmes [27].

Références bibliographiques

- [1] Cheung CMG, Lee WK, Koizumi H *et al.* Pachychoroid disease. *Eye (Lond)*. 2019;33(1):14-33.
- [2] Daruich A, Matet A, Dirani A *et al.* Central serous chorioretinopathy: recent findings and new physiopathology hypothesis. *Prog Retin Eye Res*. 2015;48:82-118.
- [3] Kitaya N, Nagaoka T, Hikichi T *et al.* Features of abnormal choroidal circulation in central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(6):709-12.
- [4] Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:30-55.
- [5] Teussink MM, Breukink MB, van Grinsven MJ *et al.* OCT angiography compared to fluorescein and indocyanine green angiography in chronic central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(9): 5229-37.
- [6] Ahlers C, Geitzenauer W, Stock G *et al.* Alterations of intraretinal layers in acute central serous chorioretinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2009;87(5):511-6.
- [7] Mitarai K, Gomi F, Tano Y. Three-dimensional optical coherence tomographic findings in central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(11):1415-20.
- [8] Yang L, Jonas JB, Wei W. Optical coherence tomography-assisted enhanced depth imaging of central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(7):4659-65.
- [9] Ferrara D, Mohler KJ, Waheed N *et al.* En face enhanced-depth swept-source optical coherence tomography features of chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology* 2014;121(3):719-26.
- [10] Van Haalen FM, van Dijk EHC, Dekkers OM *et al.* Cushing's syndrome and hypothalamic-pituitary-adrenal axis hyperactivity in chronic central serous chorioretinopathy. *Front. Endocrinol*. 2018;9:39.
- [11] Zhao M, Célérier I, Bousquet E *et al.* Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*. 2012;122(7):2672-9.
- [12] Zhao M, Valamanesh F, Célérier I *et al.* The neuroretina is a novel mineralocorticoid target: aldosterone up-regulates ion and water channels in Müller glial cells. *FASEB J*. 2010;24(9):3405-15.
- [13] Bousquet E, Beydoun T, Rothschild PR *et al.* Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina*. 2015;35(12):2505-15.
- [14] Daruich A, Matet A, Dirani A *et al.* Oral mineralocorticoid-receptor antagonists: real-life experience in clinical subtypes of nonresolving central serous chorioretinopathy with chronic epitheliopathy. *Transl Vis Sci Technol*. 2016;5(2):2.
- [15] Petkovsek DS, Cherfan DG, Conti FF *et al.* Eplerenone for the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: 3-year clinical experience. *Br J Ophthalmol*. 2019.doi:10.1136/bjophthalmol-2019-314047.
- [16] Bousquet E, Zhao M, Daruich A, Behar-Cohen F. Mineralocorticoid antagonists in the treatment of central serous chorioretinopathy: Review of the pre-clinical and clinical evidence. *Exp Eye Res*. 2019;187:107754.
- [17] Van Dijk EHC, Schellevis RL, van Bergen MG *et al.* Association of a haplotype in the *nr3c2* gene, encoding the mineralocorticoid receptor, with chronic central serous chorioretinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017;135(5):446-51.
- [18] Lin E, Arrigg G, Kim RY. Familial central serous choroidopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2000;238(11):930-1.
- [19] Weenink AC, Borsje RA, Oosterhuis JA. Familial chronic central serous chorioretinopathy. *Ophthalmologica*. 2001;215(3):183-7.
- [20] Van Dijk EHC, Schellevis RL, Breukink MB *et al.* Familial central serous chorioretinopathy. *Retina*. 2019;39(2):398-407.
- [21] Lehmann M, Bousquet E, Beydoun T, Behar-Cohen F. Pachychoroid: an inherited condition? *Retina*. 2015;35(1):10-6.
- [22] De Jong EK, Breukink MB, Schellevis RL *et al.* Chronic central serous chorioretinopathy is associated with genetic variants implicated in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(3):562-70.
- [23] Schubert C, Pryds A, Zeng S *et al.* Cadherin 5 is regulated by corticosteroids and associated with central serous chorioretinopathy. *Hum Mutat*. 2014;35(7):859-67.
- [24] Breukink MB, Schellevis RL, Boon CJ *et al.* Genomic copy number variations of the complement component *c4b* gene are associated with chronic central serous chorioretinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(9):5608-13.
- [25] Hosoda Y, Yoshikawa M, Miyake M *et al.* *CFH* and *VIPR2* as susceptibility loci in choroidal thickness and pachychoroid disease central serous chorioretinopathy. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2018;115(24):6261-6.
- [26] Schellevis RL, van Dijk EHC, Breukink MB *et al.* Role of the complement system in chronic central serous chorioretinopathy: a genome-wide association study. *JAMA Ophthalmol*. 2018;136(10):1128-36.
- [27] Schellevis RL, Breukink MB, Gilissen C *et al.* Exome sequencing in patients with chronic central serous chorioretinopathy. *Sci Rep*. 2019;9(1):6598.