

# Quelle prise en charge dans le traitement des CRSC chroniques ?

Elodie Bousquet

La chorio-rétinopathie séreuse centrale (CRSC) peut se présenter sous différentes formes cliniques avec un pronostic visuel variable. Dans sa forme aiguë, la résolution spontanée de la poussée en quelques semaines est la règle et une simple surveillance peut être proposée. En revanche, les formes récidivantes et chroniques peuvent poser de réelles difficultés thérapeutiques et entraîner des altérations irréversibles des photorécepteurs responsables d'une baisse de l'acuité visuelle. Plusieurs options thérapeutiques sont alors envisageables : le laser sur le point de fuite, la thérapie dynamique (PDT) demi-fluence ou encore les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde. Toutefois, aucun des traitements utilisés pour la CRSC n'a à ce jour d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il existe très peu d'études randomisées contrôlées évaluant l'efficacité des différents traitements et les études publiées évaluant les résultats à long terme après la première année sont peu nombreuses et portent essentiellement sur les effets de la PDT demi-fluence.

La CRSC se traduit par la présence d'un décollement séreux rétinien (DSR) symptomatique lorsqu'il atteint la macula et se résorbe spontanément en 2/3 mois lors du premier épisode. Après la première poussée, une récurrence survient dans 20 à 50% des cas, le plus souvent dans l'année. L'augmentation de l'épaisseur choroïdienne, la présence d'un point de fuite peu intense en angiographie à la fluoresceïne et le travail en horaires décalés constituaient les facteurs de risque de récurrence dans une étude récente [1].

Les formes chroniques de la maladie sont caractérisées par la présence d'un DSR sans résolution spontanée après 4 à 6 mois, parfois associée à des altérations multifocales de

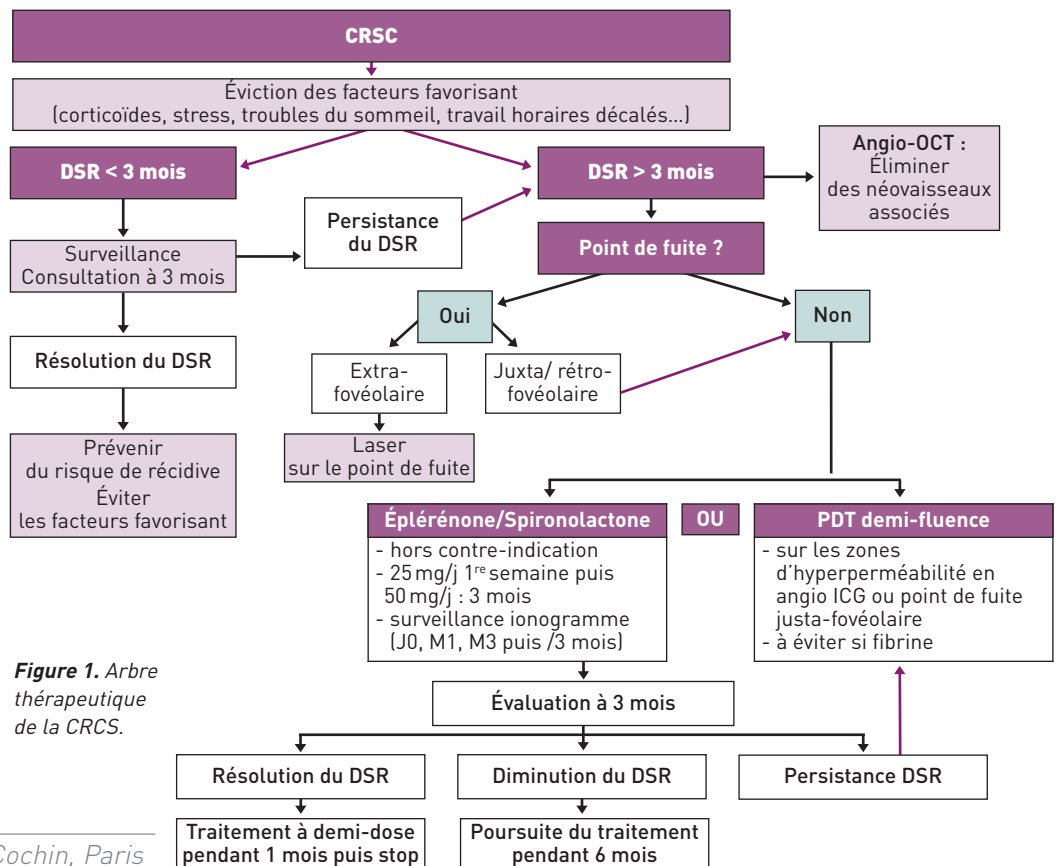


Figure 1. Arbre thérapeutique de la CRSC.

l'épithélium pigmentaire pouvant se présenter sous la forme de coulées gravitationnelles. Ces signes de chronicité suggèrent la présence d'une forme plus sévère de la maladie. Il a été en effet démontré récemment que la présence d'altérations de l'épithélium pigmentaire était un facteur de risque de durée prolongée du DSR [2]. Par ailleurs la présence d'un DSR plus de 4 mois peut entraîner des altérations irréversibles des photorécepteurs justifiant la mise en place d'un traitement de ces formes de CRSC. Un arbre thérapeutique est proposé en *figure 1*.

## Éviction des facteurs de risque de la maladie

Plusieurs facteurs de risque de poussées de CRSC ont été identifiés. Toutefois, il n'a jamais été démontré de façon formelle que l'éviction des facteurs favorisant la CRSC accélérât la résolution de la poussée ou prévenait les récurrences. Néanmoins, il apparaît légitime de rechercher ces facteurs à l'interrogatoire et d'informer le médecin traitant.

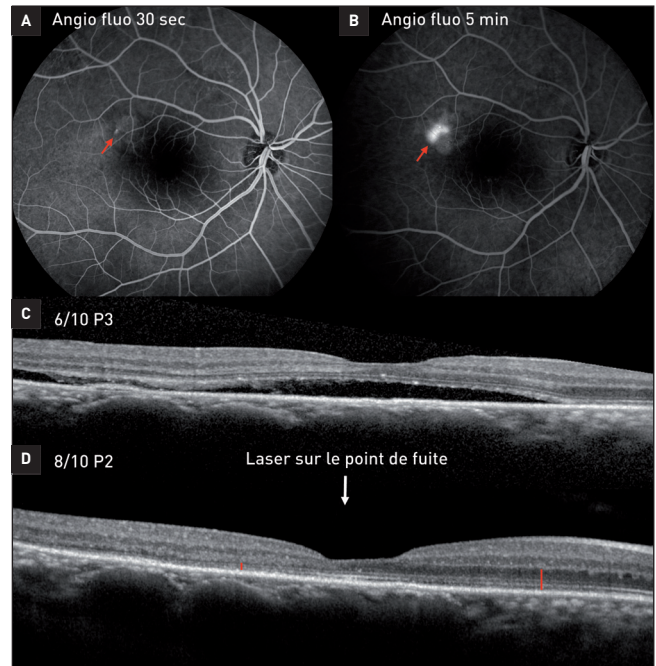
- **La prise de corticoïdes** est le principal facteur de risque de CRSC. Toutes les voies d'administration et toutes les doses ont été incriminées. Il est important de réaliser un interrogatoire policier à la recherche de traitements parfois occultés par le patient (sprays nasaux/inhalés, dermo-corticoïdes...).

- **Le stress, les troubles du sommeil, les troubles de la personnalité de type A ou narcissique** sont des facteurs de risque de la maladie. Là encore une collaboration avec le médecin traitant ou psychiatre peut être proposée.

- **Le travail en horaires décalés et le travail de nuit** sont des facteurs de risque mis en évidence récemment [3]. En cas de formes chroniques et/ou récidivantes, l'information du médecin du travail permettra d'envisager un aménagement du poste de travail.

## Traitement par laser

**Le laser vert argon ou plus récemment PASCAL** sont utilisés au niveau des points de fuite extrafovéolaires visualisés sur l'angiographie à la fluorescéine. Ils ont une action au niveau de l'épithélium pigmentaire rétinien mais sont sans effet sur la dilatation et l'hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens objectivés en OCT en mode EDI et en angiographie au vert d'indocyanine [4]. Plusieurs études ont montré que le traitement par laser permettait d'accélérer la résorption du DSR mais n'avait pas d'effet sur la fréquence des récurrences (*figure 2*). Néan-



**Figure 2.** Patient de 52 ans présentant une CRSC non résolutive à 3 mois. L'angiographie à la fluorescéine met en évidence le point de fuite extrafovéolaire visible à la 30<sup>e</sup> seconde (A, flèche) avec une diffusion en jet de vapeur (B, flèche). Résolution complète du décollement séreux rétinien après une séance de laser sur le point de fuite (C-D). Il existe un amincissement de la couche des photorécepteurs (barre rouge) séquellaire d'un DSR chronique.

moins, plusieurs complications du traitement laser ont été décrites, probablement favorisées par un surdosage du traitement : atrophie choroïdienne, scotomes paracentraux et néovaisseaux choroïdiens (en cas de rupture de la membrane de Bruch). Le laser doit donc être réalisé sur les points de fuite extrafovéolaire et sera guidé par l'angiographie. Quelques impacts d'intensité très modérée seront réalisés sur le point de fuite.

Plus récemment, plusieurs études ont évalué **le laser micropulse** dans le traitement de la CRSC. L'utilisation d'impacts de faible intensité sans effet visible sur l'épithélium pigmentaire rétinien contrairement au laser conventionnel permettent un traitement des points de fuite proche de la fovéa. Certains auteurs ont même traité par laser la zone du DSR lorsque le point de fuite n'était pas visible ou les zones d'hyperperméabilité choroïdienne visibles en angiographie au vert d'indocyanine. Le mécanisme d'action reste à élucider mais ces lasers stimuleraient la fonction d'absorption de l'épithélium pigmentaire. Une revue de la littérature a été publiée récemment évaluant 398 patients atteints de CRSC traités par laser micropulse. Aucun effet secondaire n'a été rapporté [5]. Les résultats en termes de résolution du DSR et d'acuité visuelle sont encourageants mais le manque de standar-

disation des paramètres du laser rend l'analyse des résultats difficile. L'efficacité de ce traitement reste à être démontrée par une étude randomisée et contrôlée afin de positionner son indication par rapport au laser conventionnel et la PDT demi-fluence.

## Traitement par photothérapie dynamique demi-fluence

La vertéporfine (Visudyne®) est une molécule activée par un laser de longueur d'onde spécifique qui libère des radicaux libres oxygénés responsables d'occlusion vasculaire. La PDT entraîne un remodelage des vaisseaux choroïdiens avec une diminution de l'épaisseur choroïdienne et de l'hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens contrairement au traitement par laser [4].

Dans la CRSC, la PDT est réalisée sur les zones d'hyperperméabilité visibles en angiographie au vert d'indocyanine ou sur un point de fuite juxtafovéolaire. La PDT permet une résolution du DSR dans environ 90% des cas.

Initialement les paramètres appliqués dans le traitement de la DMLA (6 mg/m<sup>2</sup> ; 50 J/cm<sup>2</sup>) étaient utilisés mais étaient responsables d'effets secondaires notamment d'atrophie de l'épithélium pigmentaire. Les paramètres du laser ont alors été revisités avec notamment la PDT demi-fluence – ou demi-dose. Une méta-analyse a montré que la PDT demi-fluence n'est pas inférieure à la PDT pleine-fluence avec moins d'effets secondaires.

Par ailleurs, une diminution de l'épaisseur choroïdienne rétrofovéolaire de l'ordre de 60 microns est observée un mois après la PDT. Cette diminution est observée à la fois dans la zone traitée mais également dans toute la région maculaire. Kim *et al.* ont publié une série de 52 patients atteints de CRSC chronique traités par PDT demi-dose ou demi-fluence avec un suivi d'au moins 2 ans. Le DSR persistait dans 7% des cas et 22% des patients ont présenté une récurrence. Les auteurs ont montré que ces patients avec une mauvaise réponse thérapeutique avaient une diminution de l'épaisseur choroïdienne à 1 mois inférieure au patient bon répondeur. Ainsi, la variation de l'épaisseur choroïdienne rétrofovéolaire 1 mois post-PDT pourrait constituer un facteur prédictif de récurrence [6].

Une étude récente a évalué les effets de la PDT demi-dose sur 136 yeux atteints de CRSC suivis 3 ans [7]. Les auteurs rapportent une résolution du DSR dans 97% des cas après une séance de PDT et 3% de récurrences. Néanmoins, des complications sont survenues dans 6% des cas : atrophie de l'épithélium pigmentaire, néovaisseaux choroïdiens, cicatrice fibreuse.

## Traitement par antagoniste du récepteur minéralocorticoïde

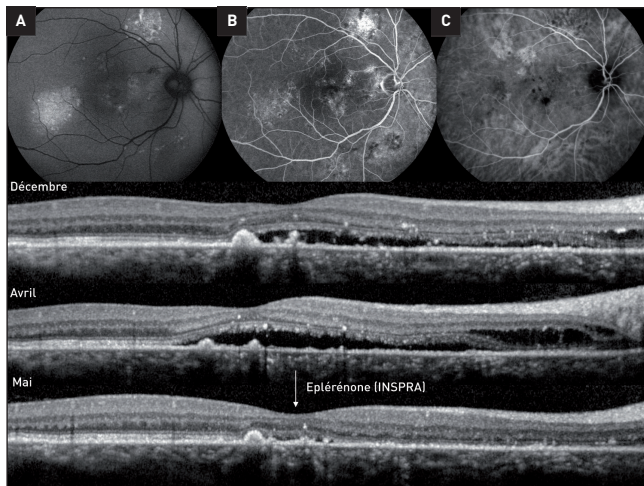
L'hypothèse de l'implication du récepteur minéralocorticoïde dans la physiopathologie de la CRSC a été suggérée par des travaux expérimentaux réalisés dans le laboratoire du Pr Béhar Cohen [8]. L'activation du récepteur minéralocorticoïde chez le rongeur est responsable d'une dilatation et d'une hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens, correspondant aux signes de pachychoïde (pachy=épais).

Deux molécules sont actuellement commercialisées pour antagoniser le récepteur minéralocorticoïde : l'éplérénone (Inspra®) et la spironolactone (Aldactone®) utilisées essentiellement pour le traitement de l'hypertension artérielle et de l'insuffisance cardiaque. La spironolactone a une forte affinité pour le récepteur minéralocorticoïde mais également pour le récepteur aux androgènes responsable d'effets secondaires hormonaux (trouble de la

Tableau 1. Caractéristiques de la spironolactone et de l'éplérénone.

	Spironolactone (Aldactone®)	Éplérénone (Inspra®)
Indications (AMM)	Insuffisance cardiaque	
	Hypertension artérielle (HTA) Hyperaldostéronisme primaire ou secondaire	
Contre-indications	Insuffisance rénale sévère Insuffisance hépatique sévère Insuffisance cardiaque sévère Hyperkaliémie, hyponatrémie Association avec d'autres médicaments hyperkaliémisants (diurétiques épargneur de potassium, IEC, ARA II, AINS, inhibiteurs du CYP3A4) Grossesse/allaitement	
Principaux effets secondaires	Hyperkaliémie, hyponatrémie	
	Troubles de la libido/gynécomastie	
Effets secondaires plus rares	Céphalées, vertiges, troubles digestifs, crampes, prurit	
Posologie	50-100 mg (HTA) Jusqu'à 300 mg (hyperaldostéronisme)	de 25 à 50 mg

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion, ARA II : antagoniste du récepteur à l'angiotensine II, AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien, CYP3A4 : cytochrome P450 3A4.



**Figure 3.** Patient de 58 ans présentant une CRSC chronique avec un DSR non résolutif depuis 2 ans et résistant à 2 séances de PDT. Altérations multifocales de l'épithélium pigmentaire visibles en autofluorescence (A) et en angiographie à la fluorescéine (B). Dilatation et hyperperméabilité des vaisseaux choroïdiens en angiographie au vert d'indocyanine (C). Résolution du DSR 1 mois après un traitement par éplérénone. Il existe une atrophie de la couche des photorécepteurs témoignant de la chronicité du DSR et expliquant l'absence d'augmentation de l'acuité visuelle malgré l'absence de liquide sous-rétinien.

libido et gynécomastie). L'éplérénone a une affinité inférieure pour le récepteur mais est plus spécifique avec moins d'effets secondaires (Tableau).

Plusieurs études évaluant l'efficacité des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, ont été publiés avec des résultats variables (figure 3). Une résolution du DSR a été rapportée entre 20 et 67% des cas, ces résultats étant inférieurs aux résultats obtenus après l'utilisation de PDT même s'il n'existe pas à ce jour d'études comparant les deux traitements. Les effets sur l'acuité visuelle et l'épaisseur choroïdienne sont disparates en fonction des études. Les résultats extrêmement variables des différentes études proviennent du caractère rétrospectif de la majorité des études, du faible nombre de patients inclus, de

la courte durée de suivi du patient et de l'observance parfois difficile à évaluer.

Récemment, une étude rétrospective de l'équipe du Pr Behar Cohen a évalué les effets des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde sur 54 yeux atteints de CRSC chronique avec une résolution du DSR dans 50% des cas à 6 mois [9]. L'effet anatomique et visuel des traitements étaient plus rapides et dans les formes sans altérations diffuses de l'épithélium pigmentaire par rapport aux formes avec épithéliopathie diffuse nécessitant un traitement prolongé d'au moins 6 mois.

Les effets secondaires des traitements et la prescription hors AMM impliquent une information et un consentement éclairé du patient mais également du médecin traitant qui pourra vérifier l'absence de contre-indication et réaliser la surveillance biologique.

L'effet secondaire le plus fréquemment observé avec les deux traitements est l'hyperkaliémie qui nécessite une surveillance régulière du ionogramme sanguin : avant traitement, après 1 mois, à 3 mois puis tous les 3 mois.

Les troubles hormonaux secondaires à la spironolactone peuvent survenir : libido et gynécomastie. L'éplérénone sera donc préféré à la spironolactone chez les patients jeunes en âge de procréer.

## Conclusion

Les formes chroniques de CRSC peuvent poser de réelles difficultés thérapeutiques. La détection et l'éviction des facteurs favorisant constituent la première étape du traitement. Le laser peut être proposé en cas de point de fuite extrafovéolaire. La PDT demi-fluence a une certaine efficacité mais n'est pas dénuée d'effets secondaires. Enfin les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde pourraient constituer une alternative à la PDT mais des études supplémentaires sont nécessaires pour préciser la place de ces traitements et définir les critères de réponse thérapeutique.

## Références bibliographiques

- [1] Matet A, Daruich A, Zola M, Behar-Cohen F. Risk factors for recurrences of central serous chorioretinopathy. *Retina*. Mai 2017.
- [2] Daruich A, Matet A, Marchionno L *et al*. Acute central serous chorioretinopathy: Factors influencing episode duration. *Retina*. Janv 2017.
- [3] Bousquet E, Dhundass M, Lehmann M *et al*. Shift Work: a risk factor for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2016;165: 23-28.
- [4] Maruko I, Iida T, Sugano Y *et al*. Subfoveal choroidal thickness after treatment of central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*. 2010;117(9):1792-9.
- [5] Wood EH, Karth PA, Sanislo SR *et al*. Nondamaging retinal laser therapy for treatment of central serous chorioretinopathy: What is the Evidence? *Retina*. 2017;37(6):1021-33.

- [6] Kim YK, Ryoo NK, Woo SJ, Park KH. Choroidal thickness changes after photodynamic therapy and recurrence of chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(1):72-84.
- [7] Lai FHP, Ng DS, Bakthavatsalam M *et al*. A multicenter study on the long-term outcomes of half-dose photodynamic therapy in chronic central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2016;170:91-9.
- [8] 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.
- [9] 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.