

Le dossier – La CRSC

Mise au point sur les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde dans la CRSC chronique

RÉSUMÉ: Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, la spironolactone et l'éplérénone, ont été proposés pour le traitement des CRSC chroniques. Cette appellation recouvre différentes formes cliniques: CRSC persistantes ou récidivantes, CRSC chronique avec épithéliopathie, prenant la forme de coulées gravitationnelles pour les cas extrêmes. Ces médicaments bloquent l'hyperactivation de la voie minéralocorticoïde qui agit sur les vaisseaux de la choroïde, et sur des mécanismes de transports hydro-ioniques dans la rétine. Ils sont donc intéressants pour favoriser la résorption du liquide sous-rétinien, et pour normaliser la vasodilatation choroïdienne. En l'absence de contre-indications, l'éplérénone ou la spironolactone (à éviter chez les hommes en première intention) seront introduits à la dose de 25 mg/jour pendant une semaine, puis 50 mg/jour, en une prise le matin. L'effet du traitement doit être jugé entre 3 et 6 mois pour les formes persistantes ou récurrentes, et entre 6 et 9 mois pour les formes avec épithéliopathie chronique. Environ 50 % des cas traités présentent une résolution complète après 6 mois de traitement. La kaliémie doit être surveillée régulièrement, en coopération avec le médecin traitant.



**A. MATET¹, A. DARUICH¹,
F. BEHAR-COHEN²**

¹Hôpital Ophtalmique Jules-Gonin,
Université de Lausanne,
Fondation Asiles des aveugles,
LAUSANNE.

² Hôpital Hôtel-Dieu,
Université Paris Descartes, PARIS,
Université de Lausanne, LAUSANNE

“CRSC chronique” : des entités cliniques multiples

Le terme “CRSC chronique” désigne généralement une CRSC non-résolutive, dans laquelle persiste un décollement séreux maculaire au-delà d'un délai de 4 à 6 mois. Toutefois, ce terme recouvre de multiples formes cliniques qu'il est important de distinguer car elles répondent différemment aux traitements disponibles, notamment aux antagonistes du récepteur minéralocorticoïde. Ces formes peuvent être regroupées ainsi (*fig. 1*):

- CRSC persistante : premier épisode de CRSC, non résolutif après 4-6 mois d'évolution ;
- CRSC récurrente et persistante : récurrence de CRSC, non résolutive après 4-6 mois d'évolution ;
- CRSC chronique avec épithéliopathie : CRSC non résolutive depuis au moins

6 mois (souvent plusieurs mois, voire années), avec altérations de l'épithélium pigmentaire indiquant la chronicité. Dans les cas d'épithéliopathie avancée, celle-ci se manifeste par de véritables coulées gravitationnelles, bien visibles en autofluorescence, où elles apparaissent hypo-autofluorescentes. Ces formes extrêmes sont aussi appelées “épithéliopathie rétinienne diffuse” (ERD) [1].

De plus, toutes ces formes peuvent se compliquer d'une néovascularisation choroïdienne. Celle-ci peut être de type 1 (plus fréquent, surtout dans les formes avec épithéliopathies) ou type 2 (plus rare, surtout dans les formes persistantes ou récurrentes).

Les formes associées à une épithéliopathie sont un véritable défi thérapeutique car les fonctions cellulaires d'un

Le dossier – La CRSC

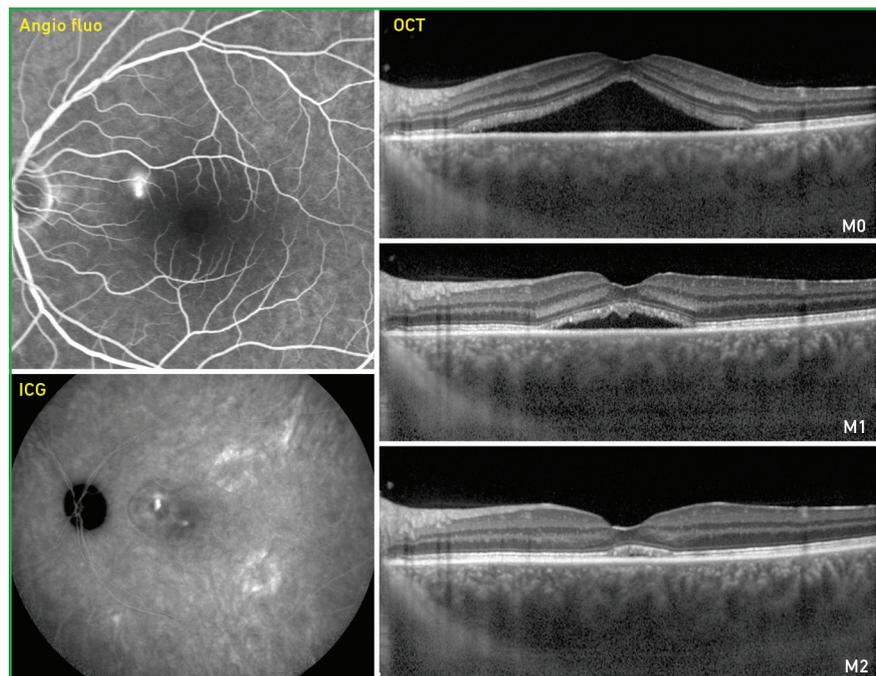


Fig. 1 : Homme de 46 ans présentant un premier épisode de CRSC aiguë, non résolutive après 6 mois de surveillance. On observe une résolution de la CRSC 2 mois après introduction d'un traitement par éplérénone 25 mg/jour (7 jours) puis 50 mg/jour. Après résolution, la dose est diminuée à 25 mg/jour pendant 1 mois puis le traitement arrêté.

épithélium pigmentaire altéré sont diminuées, en particulier la fonction pompe et l'adhésion cellulaire, requises pour la résorption efficace du liquide sous-rétinien. De plus, cette chronicité entraîne aussi une souffrance des photorécepteurs qui limite la récupération visuelle.

Implication du récepteur minéralocorticoïde dans la CRSC

L'hypothèse de l'implication de ce récepteur dans la CRSC [2,3] dérive d'un triple constat :

- 1 – la CRSC est liée à des anomalies vasculaires dans la choroïde (hyperperméabilité, augmentation du calibre des gros vaisseaux choroïdiens) ;
- 2 – il s'agit de la seule maladie rétinienne déclenchée ou aggravée par les corticoïdes (hors uvéites infectieuses) ;
- 3 – les principaux effets secondaires des corticoïdes au niveau vasculaire et rénal (rétention hydro-sodée, hyperten-

sion artérielle, hypokaliémie) sont dus à l'activation du récepteur minéralocorticoïde, en plus de leur ligand naturel, le récepteur glucocorticoïde.

Sur la base de travaux expérimentaux et d'observations cliniques [2], il a donc été suggéré qu'une CRSC peut être déclenchée par l'activation excessive de ce récepteur minéralocorticoïde, que ce soit par la prise de corticoïdes ou par des facteurs endogènes encore mal connus, notamment hormonaux et/ou génétiques.

Le mécanisme physiopathologique proposé est donc le suivant :

- cellules endothéliales des vaisseaux choroïdiens : l'hyperactivation du récepteur minéralocorticoïde entraîne une hyperpolarisation cellulaire, *via* un canal potassium/calcium (KCa2,3) ;
- les cellules musculaires lisses adjacentes dans la paroi des vaisseaux se relaxent, entraînant une dilatation de ces vaisseaux, et par conséquent un épaissement choroïdien. Ce phénomène est connu

cliniquement sous le terme de "pachy-choroïde" (du grec pachy [παχύς] = épais) [4] et le terme de "pachyvaisseaux" a été proposé récemment [5] pour désigner ces vaisseaux dilatés, bien visibles en OCT EDI ou *swept-source*, et en ICG.

– consécutivement à cet épaissement choroïdien, des modifications interviennent au niveau de la choriocapillaire et de l'épithélium pigmentaire, qui conduisent classiquement à l'apparition d'un ou plusieurs points de fuite responsables de l'accumulation de liquide dans l'espace sous-rétinien.

– l'activation du récepteur minéralocorticoïde contribue également à une inversion de flux hydro-ionique de l'épithélium pigmentaire, et modifie la localisation cellulaire de canaux ioniques et aqueux dans les cellules de Muller, favorisant l'accumulation de liquide sous-rétinien.

Alors que les traitements par laser (ciblant le point de fuite) ou par PDT (ciblant l'hyperperméabilité choroïdienne) visent des étapes intermédiaires, le blocage de la voie minéralocorticoïde intervient en amont de ce mécanisme, et semble donc intéressante.

Un argument supplémentaire en faveur du rôle du récepteur minéralocorticoïde dans la CRSC est son implication dans de nombreuses manifestations systémiques associées, fournissant une explication uniciste à ces manifestations, qui incluent notamment un risque cardiovasculaire accru et des profils psychopathologiques particuliers [6].

Antagonistes du récepteur minéralocorticoïde : spironolactone et éplérénone

Deux molécules de cette classe sont à ce jour commercialisées : la spironolactone et l'éplérénone. Leur autorisation de mise sur le marché (AMM) comporte deux indications principales : l'hypertension artérielle et l'insuffisance cardiaque. Elles sont donc proposées hors AMM dans la CRSC non-résolutive.

La spironolactone est disponible depuis près de 50 ans, et est largement employée dans la prévention du remodelage vasculaire et cardiaque post-infarctus du myocarde. La spironolactone présente une forte affinité pour le récepteur minéralocorticoïde. Elle peut entraîner des effets secondaires comme une hyperkaliémie, des troubles de la libido, une gynécomastie. L'éplérénone a été développée plus récemment. Elle possède une affinité 40 fois plus faible que la spironolactone pour le récepteur minéralocorticoïde, mais est plus spécifique, ce qui a permis de réduire ses potentiels effets secondaires hormonaux.

Résultats des principales études publiées

Les résultats des principales études [7-15], en termes d'amélioration visuelle et/ou anatomique, sont résumés dans le **tableau I**. Sur 9 études recensées à ce jour, toutes ont observé une amélioration anatomique significative en OCT en terme de hauteur du décollement séreux maculaire, et 6 ont observé une amélioration visuelle significative. Une seule étude a examiné l'efficacité d'un

antagoniste du récepteur minéralocorticoïde de façon prospective, randomisée versus placebo [10]. Les patients présentant des CRSC persistantes depuis au moins 3 mois ont reçu la spironolactone 50 mg ou un placebo pendant 1 mois, suivie d'une pause de 1 semaine, puis les groupes étaient inversés pour encore 1 mois de traitement (étude en "cross-over"). Les résultats montrent un effet statistiquement supérieur de la spironolactone par rapport au placebo sur la hauteur du décollement séreux. Il y avait une amélioration visuelle après la période de traitement, mais celle-ci n'était pas significative en raison de la très courte période de traitement.

Efficacité dans différents sous-types de CRSC non-résolutive

Récemment, une étude rétrospective a analysé l'effet à 6 mois des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde dans différents types de CRSC [15], et a conclu à un effet anatomique et visuel plus rapide dans les formes persistantes et récurrentes que dans les formes avec épithéliopathie chronique avancée, invitant donc à traiter ces cas sur de

plus longues durées. Cette étude a également conclu à un taux de résolution global sous traitement d'environ 50 % à 6 mois. La réponse clinique au traitement est illustrée dans les **figures 1, 2 et 3**.

En pratique : arbre décisionnel

En l'absence de contre-indications, résumées dans le **tableau II**, on introduira l'éplérénone (sans restriction d'âge ou sexe) ou la spironolactone (à éviter chez les hommes d'âge jeune ou moyen) à la dose de 25 mg/jour pendant une semaine, puis 50 mg/jour, en une prise le matin (correspondant au pic endogène de cortisol). Il est important d'associer le patient à la décision thérapeutique et de lui expliquer le caractère "expérimental" et "hors AMM" du traitement. Dans des cas très chroniques avec épithéliopathie (avec ou sans coulées gravitationnelles), une dose de 25 mg/jour pourra être préférée, car le traitement devra être poursuivi de façon prolongée, et cette dose semble être également efficace.

Un suivi clinique avec OCT mensuel est recommandé pendant la durée du traitement.

Étude (année)	Type	Traitement	Durée de suivi (mois)	Amélioration visuelle significative	Amélioration anatomique significative
Bousquet <i>et al.</i> (2013)	Pilote	Éplérénone	3	X	X
Herold <i>et al.</i> (2014)	Rétrospective	Spironolactone	3	X	X
Ghadiali <i>et al.</i> (2015)	Rétrospective	Éplérénone & Spironolactone	12		X
Bousquet <i>et al.</i> (2015)	Prospective	Spironolactone	1		X
Chin <i>et al.</i> (2015)	Rétrospective	Éplérénone & Spironolactone	4		X
Singh <i>et al.</i> (2015)	Rétrospective	Éplérénone	6	X	X
Salz <i>et al.</i> (2015)	Rétrospective	Éplérénone	3	X	X
Kapoor <i>et al.</i> (2016)	Rétrospective	Éplérénone & Spironolactone	3	X	X
Daruich <i>et al.</i> (2016)	Rétrospective	Éplérénone & Spironolactone	6	X	X

Tableau I : Résultats des principales études cliniques.

Le dossier – La CRSC

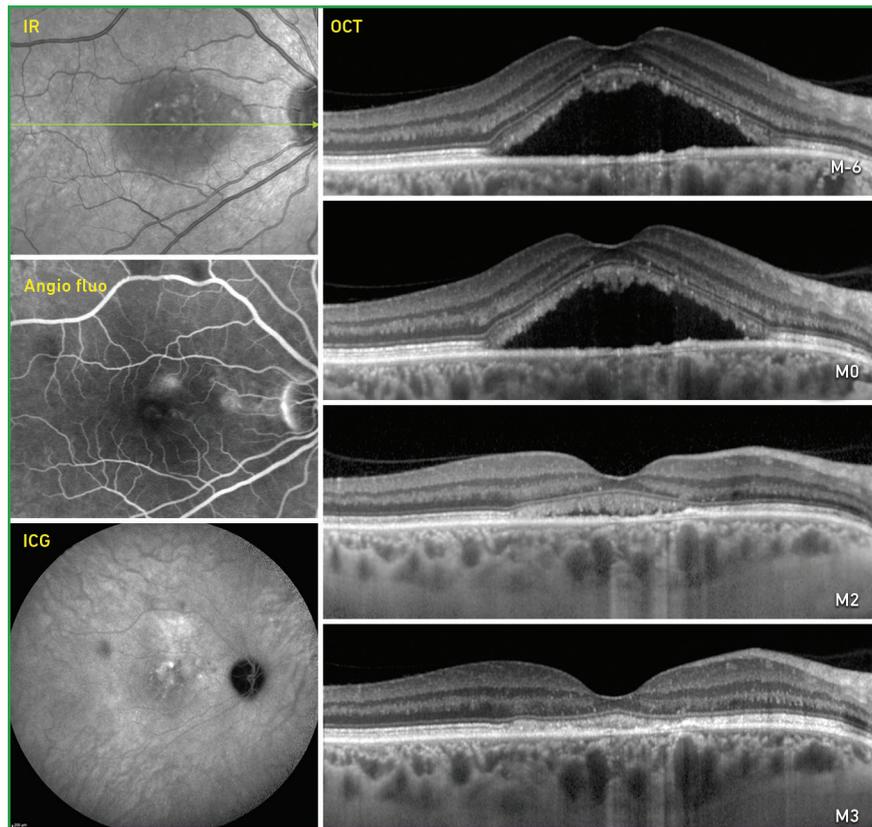


Fig. 2 : Réponse clinique d'une CRSC récurrente chez un homme de 38 ans. Après 4 mois de surveillance sans amélioration, un traitement par éplérénone 50 mg/jour est débuté, conduisant à la résolution en 2 mois.



Fig. 3 : Patient de 60 ans présentant une CRSC chronique avec épithéliopathie de l'œil droit, diagnostiquée il y a 12 ans. Dans cette forme très chronique, on observe des kystes intrarétiniens et des altérations de l'épithélium pigmentaire visibles en autofluorescence. Un traitement par éplérénone 25 mg/jour permet d'obtenir une résolution du décollement séreux et une amélioration des kystes. L'acuité visuelle s'est légèrement améliorée, de 1/20 à 1/10.

La kaliémie sera monitorée à la mise sous traitement, puis à 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois. Un arbre décisionnel est proposé (fig. 4).

Quand commencer le traitement ?

Compte tenu du fait qu'environ 80 % des cas de CRSC aiguës sont résolus en 6 mois, il est licite d'attendre le 6^e mois d'évolution d'une CRSC pour commencer le traitement. Dans une forme récurrente, on peut se donner au minimum le temps de résolution de l'épisode antérieur pour traiter, ou réduire la durée d'observation à 4 mois. Les critères de traitement plus précoce valables pour le laser sont applicables : monophthalmie, impératif professionnel, antécédent de CRSC dans l'œil adelphe.

Concernant les CRSC chroniques avec épithéliopathie, qui se présentent souvent avec une maladie évoluant depuis plusieurs mois, voire années, il est possible d'introduire le traitement plus rapidement, après une période courte d'observation d'un ou deux mois visant à documenter l'absence de résolution spontanée et à s'assurer de l'absence d'un processus néovasculaire sous-jacent qui nécessiterait un traitement par anti-VEGF.

Quand arrêter le traitement ?

Dans les formes persistantes ou récurrentes, l'efficacité thérapeutique se manifestera après 2 à 3 mois de traitement, et celui-ci peut être poursuivi plusieurs mois jusqu'à résolution du liquide sous-rétinien. Un début d'amélioration à 3 mois est en général prédictif d'une bonne efficacité thérapeutique [15]. Une absence complète d'amélioration après 3 à 6 mois doit faire arrêter le traitement et considérer une stratégie alternative (laser ou PDT). En cas de succès thérapeutique, la dose sera diminuée de moitié (25 mg/jour) pendant 1 mois avant interruption. Concernant les formes chroniques avec

Grossesse
Insuffisance cardiaque sévère
Insuffisance hépatocellulaire sévère
Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine \leq 30 ml/min)
Hyperkaliémie \geq 5,0 mm; hyponatrémie \leq 135 mm
Traitement simultané par :
Diurétiques épargneurs de potassium
Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
Antagonistes du récepteur de l'angiotensine II
Anti-inflammatoires non-stéroïdiens
Lithium
Inhibiteurs puissants du CYP3A4 :
– antifongiques "azolés" : voriconazole, kétoconazole ;
– certains macrolides : clarithromycine, érythromycine, téltrhomycine ;
– inhibiteurs de protéase : ritonavir, nelfinavir.

épithéliopathie, la réponse peut être plus longue, comme décrit plus haut, en raison de la capacité réduite de l'épithélium pigmentaire à pomper le liquide sous-rétinien. Par conséquent, il est recommandé de poursuivre au moins 6 à 9 mois la période d'essai avant de conclure à une inefficacité et d'interrompre le traitement. En cas de début de réponse clinique, il est souhaitable de poursuivre le traitement, des améliorations tardives étant fréquentes après 1 an de traitement, voire plus. Dans ces formes, une néovascularisation choroïdienne occulte est possible. Dans ce cas, un traitement par anti-VEGF doit être envisagé et peut être conduit en parallèle du traitement par antagonistes du récepteur minéralocorticoïde.

Tableau II : Principales contre-indications des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde.

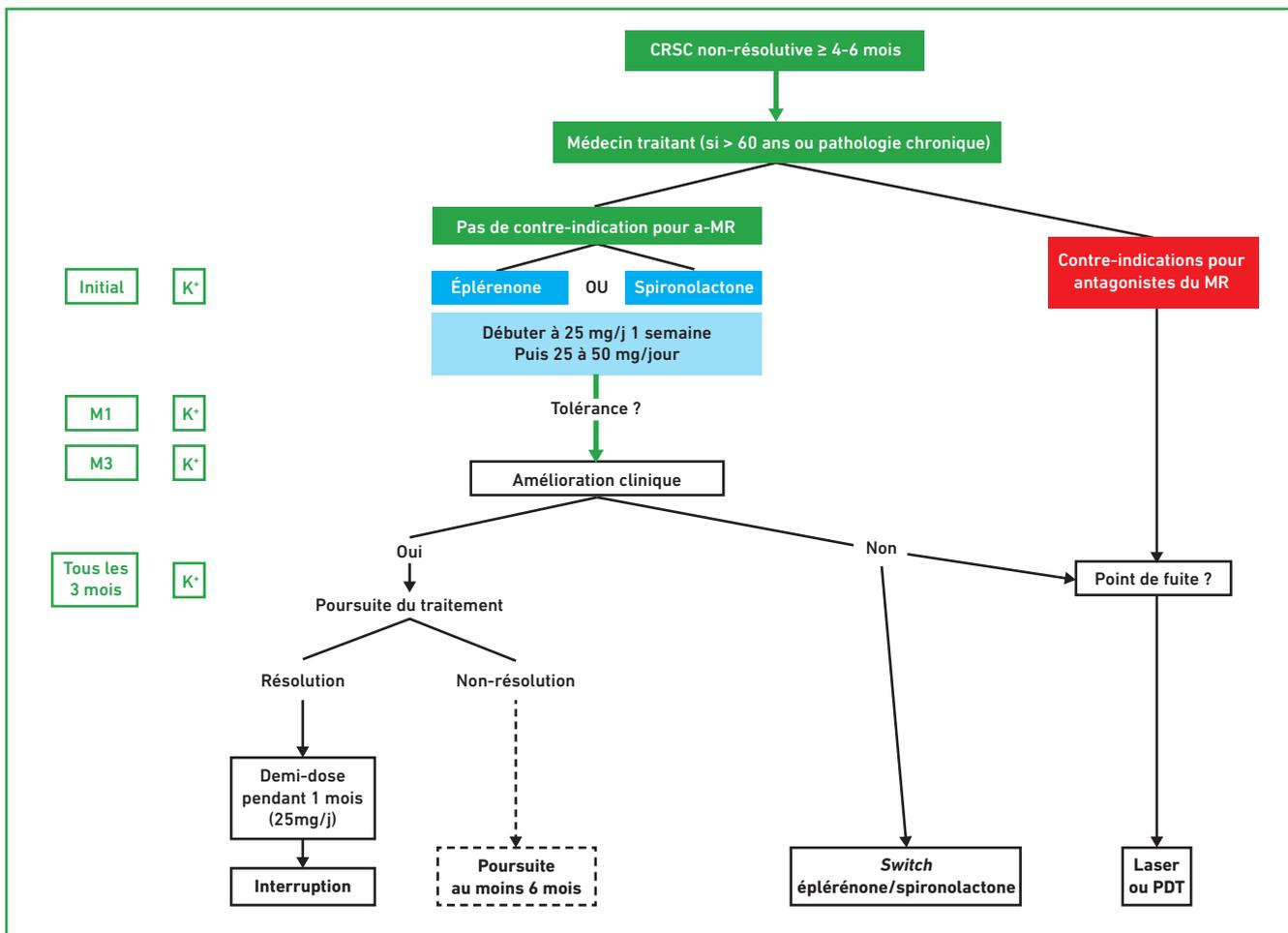


Fig. 4.

Le dossier – La CRSC

Effets secondaires

Les effets secondaires de ces deux médicaments sont répertoriés dans le **tableau III**.

Parmi les plus fréquemment observés, l’hyperkaliémie nécessite la réalisation d’un ionogramme avant la mise sous traitement, après 1 mois, 3 mois, puis tous les 3 mois. Une bonne collaboration avec le médecin traitant est essentielle, en particulier chez les patients déjà sous traitement antihypertenseur de type antagonistes des récepteurs de l’angiotensine II (“sartans”), inhibiteurs de l’enzyme de conversion (IEC), ou certains diurétiques épargneurs de potassium. En cas d’hyperkaliémie entre 5,0 et 5,5 mm, une diminution de la dose de 50 mg à 25 mg/jour est préconisée, ou un changement de spironolactone vers l’éplérénone. En cas d’hyperkaliémie supérieure à 5,5 mm, l’arrêt du traitement est recommandé.

Une gynécomastie ainsi que des troubles de la libido peuvent également apparaître chez les hommes traités par spironolactone, raison pour laquelle l’éplérénone est préférée en première intention chez les patients de sexe masculin.

Conclusion

Lorsqu’elles sont prescrites avec une surveillance adaptée et un suivi rapproché, éplérénone et spironolactone ont montré des résultats cliniques encourageants, et offrent donc un outil thérapeutique supplémentaire dans l’arsenal des ophtalmologistes confrontés à des formes de CRSC non-résolutives. Des études supplémentaires, randomisées et à grande échelle, sont nécessaires pour préciser le bénéfice qu’apportent ces traitements.

Biologiques	Hyperkaliémie, hyponatrémie, acidose
Hormonaux	Gynécomastie (spironolactone) Troubles de la libido (spironolactone)
Digestifs	Épigastralgies, inconfort digestif, nausées, diarrhées
Musculaire	Crampes
Neurologiques	Céphalées, somnolence, vertiges
Cutané	Prurit, érythème

Tableau III: Effets secondaires les plus fréquents des antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes.

BIBLIOGRAPHIE

1. SPAIDE RF, CAMPEAS L, HAAS A *et al*. Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*, 1996;103:2070-2079; discussion 2079-2080.
2. ZHAO M, CÉLÉRIER I, BOUSQUET E *et al*. Mineralocorticoid receptor is involved in rat and human ocular chorioretinopathy. *J Clin Invest*, 2012;122:2672-2679.
3. 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.
4. WARROW DJ, HOANG QV, FREUND KB. Pachychoroid pigment epitheliopathy. *Retina*, 2013;33:1659-1672.
5. DANSINGANI KK, BALARATNASINGAM C, NAYSAN J *et al*. En face imaging of pachychoroid spectrum disorders with swept-source optical coherence tomography. *Retina*, 2015.
6. BEHAR-COHEN F, ZHAO M. Corticosteroids and the retina: a role for the mineralocorticoid receptor. *Curr Opin Neurol*, 2016;29:49-54.
7. BOUSQUET E, BEYDOUN T, ZHAO M *et al*. Mineralocorticoid receptor antagonism in the treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*, 2013;33:2096-2102.
8. HEROLD TR, PRAUSE K, WOLF A *et al*. Spironolactone in the treatment of central serous chorioretinopathy - a case series. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2014;52:1985-1991.
9. GHADIALI Q, JUNG JJ, YU S *et al*. Central serous chorioretinopathy treated with mineralocorticoid antagonists: a one-year pilot study. *Retina*, 2015.
10. BOUSQUET E, BEYDOUN T, ROTHSCHILD P-R *et al*. Spironolactone for nonresolving central serous chorioretinopathy: a randomized controlled crossover study. *Retina*, 2015.
11. CHIN EK, ALMEIDA DR, ROYBAL CN *et al*. Oral mineralocorticoid antagonists for recalcitrant central serous chorioretinopathy. *Clin Ophthalmol*, 2015;9:1449-1456.
12. SINGH RP, SEARS JE, BEDI R *et al*. Oral eplerenone for the management of chronic central serous chorioretinopathy. *Int J Ophthalmol*, 2015;8:310-314.
13. SALZ DA, PITCHER JD, HSU J *et al*. Oral eplerenone for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a case series. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*, 2015;46:439-444.
14. KAPOOR KG, WAGNER AL. Mineralocorticoid Antagonists in the Treatment of Central Serous Chorioretinopathy: A Comparative Analysis. *Ophthalmic Res*, 2016;56:17-22.
15. 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.

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d’intérêts concernant les données publiées dans cet article.