

Le dossier – La CRSC

Que faire devant une CRSC sans point de fuite ?

RÉSUMÉ : La CRSC est une maladie protéiforme. Dans sa forme aiguë typique, elle est caractérisée par un point de fuite focal sur l'angiographie à la fluorescéine (AGF), responsable d'une exsudation sous-rétinienne. Cependant, la CRSC peut se présenter sans point de fuite focal sur l'AGF. Dans un premier temps, il convient alors d'éliminer soigneusement les diagnostics différentiels à l'aide d'un bilan d'imagerie complet avec angiographie au vert d'indocyanine (ICG) et OCT choroïdien, pour confirmer le diagnostic de CRSC et éliminer principalement une DMLA néovasculaire ou une vasculopathie polypoïdale. Si le diagnostic de CRSC est confirmé sur le bilan d'imagerie multimodale complet, il peut s'agir d'une CRSC déjà partiellement guérie avec un point de fuite ne diffusant plus sur l'angiographie à la fluorescéine. Enfin, il peut également s'agir d'une CRSC chronique ou diffuse sans point de fuite focal mais avec des zones de diffusions angiographiques hétérogènes, mal limitées et plus étendues. Ces trois situations : soit un diagnostic différentiel, soit une CRSC en cours de guérison spontanée, soit une CRSC chronique n'ont pas le même pronostic visuel et requièrent des attitudes thérapeutiques différentes.



S. MREJEN, ¹ A. GAUDRIC ²

¹ Service du Professeur Sahel, CHNO des 15-20, PARIS,

² Service d'ophtalmologie, Hôpital Lariboisière, PARIS.

CRSC sans point de fuite : éliminer un diagnostic différentiel

1. DMLA néovasculaire

Chez les patients âgés de plus de 50 ans, la CRSC est un diagnostic différentiel classique de la DMLA néovasculaire car ces deux maladies peuvent présenter des signes exsudatifs intrarétiniens, sous-rétiniens et sous-épithéliaux (*fig. 1*). La distinction entre les deux entités est d'autant plus délicate que la CRSC chronique peut aussi se compliquer de néovascularisation secondaire.

La DMLA néovasculaire et la CRSC chronique peuvent présenter les mêmes symptômes visuels à type de baisse d'acuité visuelle rapide, métamorphopsies et scotomes. Lors de l'examen clinique, des

signes exsudatifs intra-, sous-rétiniens et des DEPs peuvent être retrouvés. Le bilan d'imagerie complet avec rétinothots, clichés en autofluorescence, angiographie à la fluorescéine et en ICG et OCT choroïdien seront nécessaires pour préciser le diagnostic différentiel (*fig. 1*). La recherche de drusen reste nécessaire au diagnostic de DMLA. Chez un sujet âgé avec des signes exsudatifs intrarétiniens, sous-rétiniens ou sous-épithéliaux, certains signes feront évoquer une CRSC chronique plutôt que la DMLA : l'absence de drusen, les coulées gravitationnelles sur le cliché en autofluorescence, la dilatation de veines choroïdiennes et l'hyperperméabilité choroïdienne aux temps intermédiaires de l'angiographie ICG, et un épaissement choroïdien en OCT EDI. L'examen de l'œil adelphe asymptomatique peut révéler tous ces mêmes signes de distribution extrafovéolaire et aussi aider au diagnostic différentiel avec la DMLA.

Le dossier – La CRSC

Si la CRSC chronique ou l'ERD est un des diagnostics différentiels classiques de la DMLA néovasculaire, la CRSC chronique peut elle-aussi se compliquer de néovascularisation secondaire. Il s'agit le plus souvent de néovaisseaux de type 1 sous-épithéliaux. Le diagnostic et le traitement de ces patients sont difficiles car les signes exsudatifs intra-, sous-rétiniens ou sous-épithéliaux peuvent être liés soit à la CRSC et à l'hyperperméabilité choroïdienne, soit à la néovascularisation secondaire. Leur diagnostic requiert une analyse en imagerie multimodale avec un cliché en autofluorescence, une angiographie à la fluorescéine et en ICG et un examen par OCT en mode conventionnel et en EDI. Enfin, la DMLA et la CRSC sont deux maladies qui ne sont pas mutuellement exclusives.

2. Vasculopathie polypoïdale

Le diagnostic différentiel avec la vasculopathie polypoïdale s'avère plus délicat car une proportion significative (estimée à environ un tiers) des patients atteints de vasculopathie polypoïdale présente une hyperperméabilité vasculaire choroïdienne associée à un épaissement choroïdien [2]. Cela suggère qu'une proportion de patients atteints de vasculopathie polypoïdale aurait une forme frontière avec la CRSC ou avec la pachychoroïde. De plus, les néovaisseaux compliquant l'évolution de la CRSC chronique sont en très large majorité des néovaisseaux de type 1 pouvant de façon non rare évoluer vers des polypes [1]. L'angiographie ICG permet de mettre en évidence une vasculopathie polypoïdale qui aurait pu passer inaperçue sur l'angiographie à la fluorescéine. L'OCT choroïdien permet de distinguer entre des cas de vasculopathie polypoïdale associée à une pachychoroïde (épaisseur choroïdienne augmentée et vaisseaux choroïdiens anormalement dilatés) et les cas de vasculopathie polypoïdale plutôt associés au spectre de la DMLA (épaisseur choroïdienne normale ou amincie) [2].

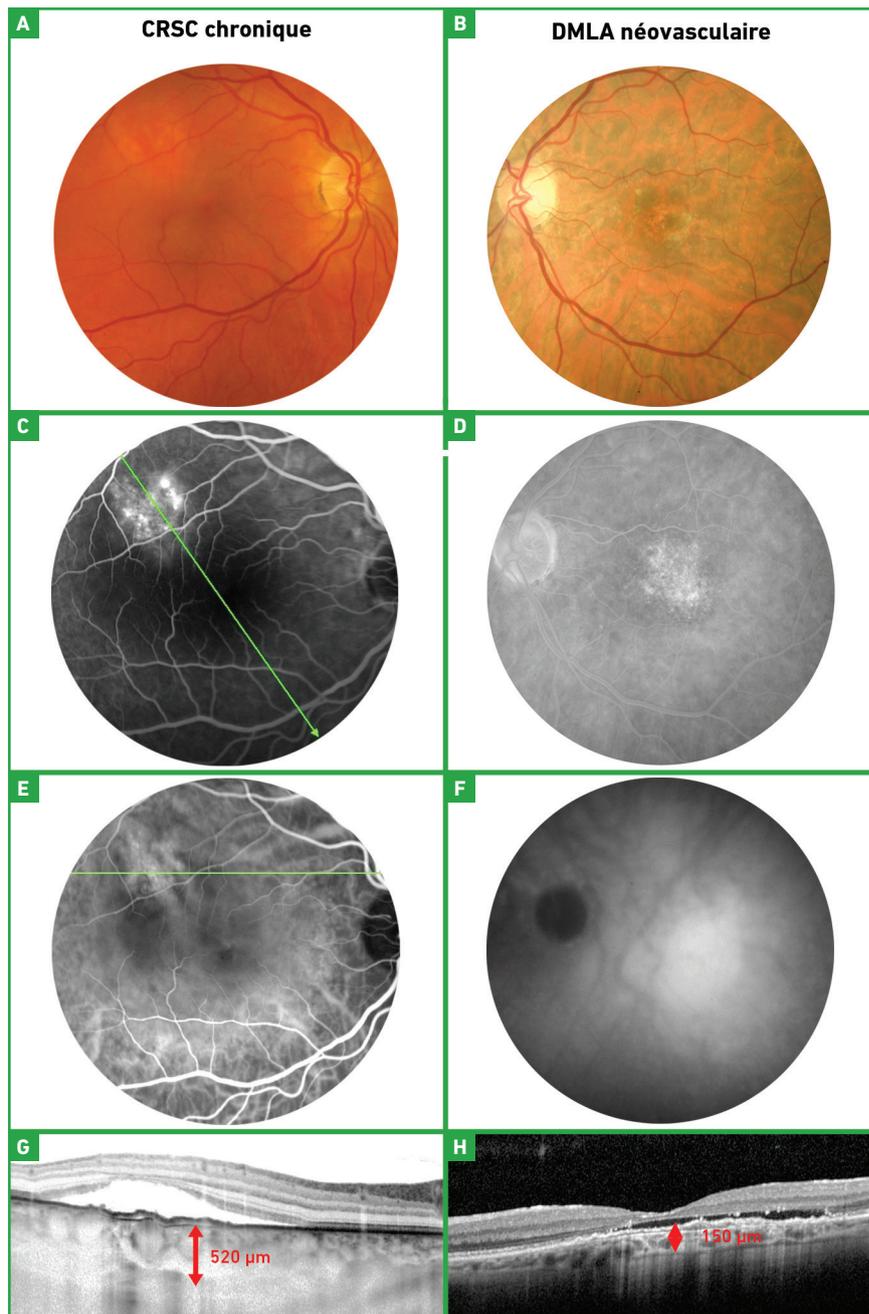


Fig. 1 : Diagnostic différentiel entre CRSC chronique et DMLA néovasculaire. Les photos couleurs (A, B), et l'angiographie à la fluorescéine (C, D) peuvent présenter un certain nombre de similitudes entre la CRSC chronique et la DMLA néovasculaire, mais l'angiographie au vert d'indocyanine (ICG) (E, F) et l'OCT choroïdien en mode EDI (G, H) permettent de différencier ces deux entités. Dans les 2 cas présentés à gauche de CRSC chronique (A, C, E, G) et à droite de DMLA néovasculaire (B, D, F, H), le cliché couleur montre quelques zones d'altérations de l'EPR, mais seul le patient atteint de DMLA présente des drusen (A, B). Sur l'AGF aux temps tardifs, il y a une zone d'hyperfluorescence mal limitée et hétérogène dans les 2 cas (C, D). Sur l'angiographie ICG, le patient atteint de CRSC présente des veines choroïdiennes dilatées au sein d'une hyperfluorescence aux temps intermédiaires (E) alors que le patient atteint de DMLA néovasculaire présente une plaque hyperfluorescente aux temps tardifs (F) évoquant un néovaisseau de type 1. Sur l'OCT SD, les 2 patients présentent un DSR et un soulèvement plat irrégulier de l'EPR (G, H). L'OCT choroïdien est plus discriminant car le patient atteint de CRSC présente un épaissement choroïdien mesuré à plus de 500 microns, associé à des vaisseaux choroïdiens dilatés (G) alors que le patient atteint de DMLA présente une épaisseur choroïdienne normale pour son âge, mesurée à 150 microns (H).

3. Myopie

Chez le sujet atteint d'une myopie modérée ou pathologique, le diagnostic de CRSC reste plutôt un diagnostic d'élimination. La CRSC atteint typiquement les sujets emmétropes ou modérément hypermétropes. En présence de DSR central chez un sujet myope, il peut s'agir d'un DSR maculaire au bord supérieur d'un staphylome inférieur associé à une dysversion papillaire ou bien encore associé à une macula bombée. L'OCT-SD permet de mettre en évidence soit une macula bombée soit un staphylome inférieur. Il est important de réaliser des coupes d'OCT verticales et horizontales pour mettre en évidence les différentes formes de macula bombée. Les mécanismes physiopathologiques exacts de ces DSR maculaires au bord supérieur d'un staphylome inférieur ou au niveau d'une macula bombée restent imparfaitement compris.

4. Fossette colobomateuse

Chez le sujet jeune, le diagnostic différentiel de la CRSC comprend également celui de maculopathie associée à une fossette colobomateuse. Dans ce cas, il y a typiquement un schisis de la rétine neurosensorielle associé au DSR. Le DSR s'étend jusqu'au niveau du nerf optique. Il est possible en OCT-SD de mettre en évidence la continuité entre la fossette colobomateuse et le DSR.

CRSC sans point de fuite en cours de guérison spontanée

L'absence de point de fuite focal typique sur l'angiographie à la fluoresceïne fait remettre en cause de diagnostic de CRSC, mais peut aussi correspondre à une forme de CRSC en cours de guérison spontanée ou avec un point de fuite qui n'est plus actif. Lors de l'interrogatoire, on essaiera de préciser le début des symptômes visuels, et leur évolution. Si les symptômes ont débuté il y a déjà plusieurs semaines, il est possible

que le DSR soit en cours de résorption et que l'épisode de CRSC soit déjà en cours de guérison spontanée. L'imagerie multimodale aide à analyser de manière rétrospective la durée et la localisation du DSR initial afin de le comparer au DSR objectivé lors de l'examen actuel. Sur l'OCT-SD après résorption du DSR,

les lignes des segments externes des photorécepteurs (ellipsoïde, digitation) sont souvent discontinues même si le DSR est réappliqué (fig. 2). Dans certains cas, le cliché en autofluorescence permet de mettre en évidence une zone hyperautofluorescente qui correspond à la topographie initiale du DSR (fig. 2). Cette

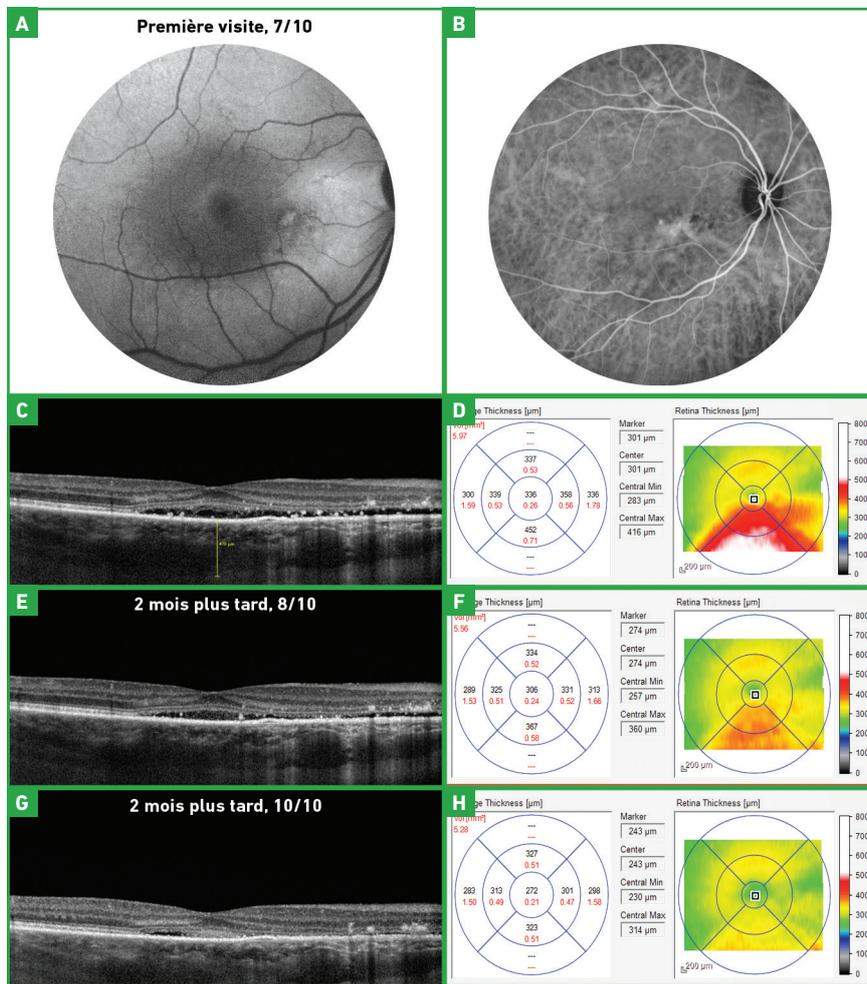


Fig. 2 : Évolution spontanément favorable d'une CRSC sans point de fuite. Une patiente de 60 ans a consulté pour une baisse de vision de l'œil droit à 7/10 évoluant depuis 3 mois. L'AGF n'a pas individualisé de point de fuite actif. Le cliché en autofluorescence (A) retrouve une zone hyperautofluorescente en interpapillomaculaire qui correspond à la topographie du DSR initial. L'angiographie ICG aux temps intermédiaires (B) met en évidence quelques veines choroïdiennes dilatées au sein d'une zone hyperfluorescente d'hyperperméabilité vasculaire en interpapillomaculaire. L'OCT-SD (C) et la cartographie de l'épaisseur rétinienne (D) montrent un DSR moins étendu que ne le montre le cliché en autofluorescence, ce qui suggère une amélioration partielle spontanée. Nous proposons donc de surveiller la patiente à 2 mois, l'évolution favorable se poursuit au niveau anatomique sur l'OCT-SD et la cartographie (E, F) ainsi que l'acuité visuelle qui remonte de 7 à 8/10. Deux mois plus tard, les signes exsudatifs sont résolus sur l'OCT-SD et la cartographie (G, H) et l'acuité visuelle est à 10/10. On peut noter sur l'OCT-SD (G) qu'au niveau des zones préalablement soulevées, il y a un remaniement des lignes des segments externes des photorécepteurs. Un DSR de plus de 3 mois ne constitue pas nécessairement une indication de traitement actif si les signes exsudatifs sont en cours d'amélioration spontanée. La guérison spontanée peut être lente dans la CRSC. Dans ce cas, si l'on avait proposé un traitement lors de la première visite pour des signes exsudatifs associés à une baisse de vision évoluant depuis 3 mois, on aurait conclu que ce traitement avait été efficace alors que la guérison se faisait spontanément.

Le dossier – La CRSC

hyperautofluorescence peut persister de façon plus ou moins prolongée après réapplication du DSR. Enfin, la comparaison de la cartographie de l'épaisseur rétinienne maculaire en OCT-SD permet de suivre l'évolution du DSR.

En cas de CRSC classique sans signes de décompensation diffuse ou chronique de l'EPR et de la rétine sur le bilan d'imagerie multimodale, si le point de fuite n'est plus actif sur l'AGF, il est probable que l'épisode soit en cours de guérison spontanée. Il restera une zone hyperfluorescente sur l'AGF sans véritable diffusion aux temps tardifs. L'analyse en imagerie multimodale permet de corrélérer l'AGF et l'OCT SD. Au niveau de cette zone hyperfluorescente sans diffusion aux temps tardifs, l'OCT SD met en évidence un petit DEP ou une discrète séparation entre l'EPR et de la membrane de Bruch. Ce petit DEP au niveau du point de fuite peut persister même si le point de fuite n'est plus actif ou ne diffuse plus sur l'AGF.

En l'absence de point de fuite focal actif sur l'AGF et donc de potentielle cible de laser thermique, et si les signes exsudatifs sont en cours d'amélioration spontanée, il est raisonnable de ne pas proposer de traitement actif mais plutôt de surveiller. En effet, aucun des traitements de la CRSC, que ce soit le traitement par PDT demi-fluence ou les anti-minéralocorticoïdes n'a reçu d'AMM pour l'instant.

CRSC sans point de fuite : formes chroniques et diffuses

1. Imagerie diagnostique des CRSC chroniques et diffuses

Après l'âge de 50 ans, les modes de présentation de la CRSC sont volontiers plus chroniques, récidivants, diffus, et bilatéraux [3]. Dans sa forme chronique, la CRSC peut associer de façon variable une variété de signes cliniques et d'imagerie en plus des typiques décollements

séreux de la rétine neurosensorielle et de l'EPR. Ces signes pourront inclure dès l'examen du fond d'œil la présence d'altérations de l'EPR, de migrations pigmentaires, de plages hyperpigmentées ou hypopigmentées. En OCT-SD, on peut noter la présence de soulèvements plats irréguliers de l'EPR (*FIPEDs pour flat irregular pigment epithelial detachments*) [4], de kystes intrarétiniens, et de plages d'atrophie de l'EPR et de la rétine externe. Le cliché en autofluores-

cence peut mettre en évidence des coulées gravitationnelles, des zones de décompensation plus ou moins sévères de l'EPR au niveau maculaire avec une hypoautofluorescence soit granulaire (décompensation de l'EPR partielle) soit confluyente (atrophie complète de l'EPR). En angiographie à la fluorescéine, on retrouve des plages hyperfluorescentes étendues et mal limitées, inhomogènes (**fig. 3**) [3]. Ces zones hyperfluorescentes peuvent correspondre aux zones de

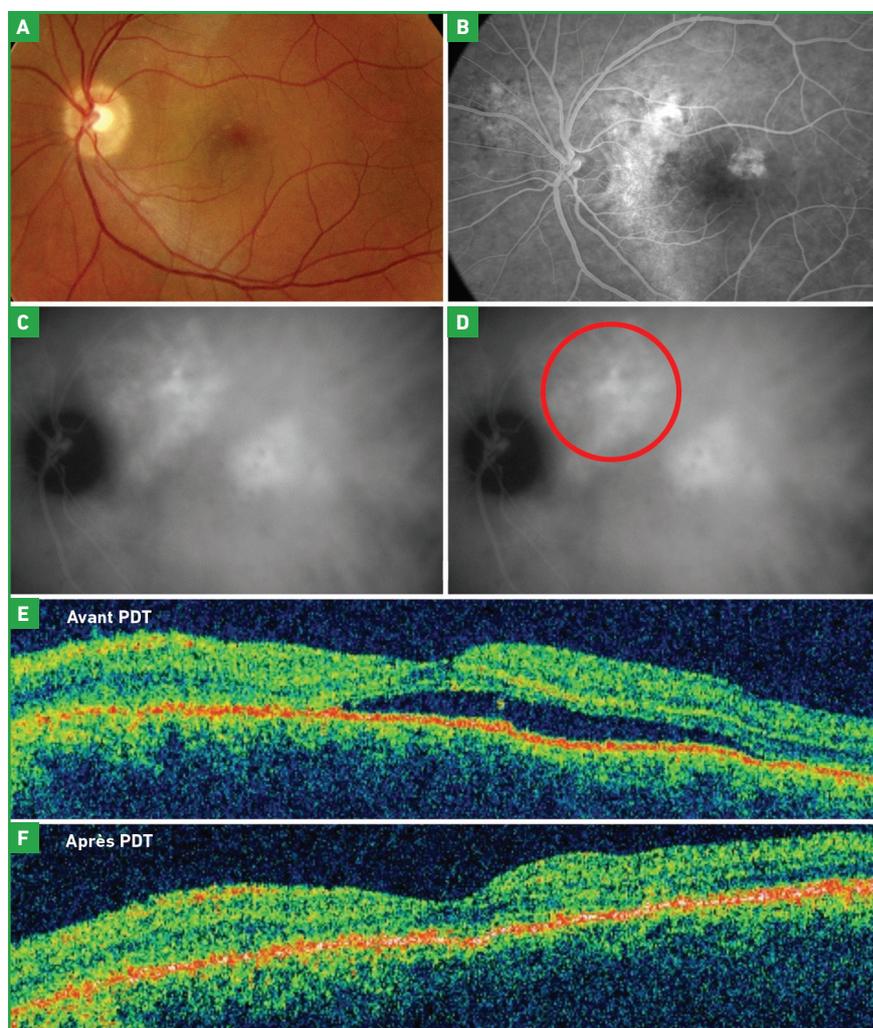


Fig. 3 : PDT demi-fluence guidée par l'angiographie ICG dans la CRSC chronique. Un homme de 54 ans présente une baisse de vision de l'œil gauche à 4/10 depuis 6 mois. Le cliché couleur montre une coulée gravitationnelle dépigmentée en interpapillomaculaire qui apparaît hyperfluorescente sur l'AGF (B). Sur l'angiographie ICG aux temps intermédiaires (C, D), on note deux zones hyperfluorescentes d'hyperperméabilité vasculaire choroïdienne. L'analyse raisonnée de l'imagerie multimodale suggère que seule la zone supérieure située au sommet de la topographie du DSR est responsable des signes exsudatifs. La réalisation de la PDT demi-fluence sur cette seule zone (**cercle rouge, E**) permet la résolution complète du DSR comme le montre la comparaison de l'OCT avant (F) et 2 mois après PDT (G).

décompensation de l'EPR et ne correspondent pas exactement aux zones de DSR ni aux zones d'hyperperméabilité choroïdienne vasculaire hyperfluorescentes en angiographie ICG (*fig. 3*).

2. Traitement de la CRSC chronique sans point de fuite focal

En cas de DSR central avec baisse de l'acuité visuelle depuis plus de 3 à 4 mois selon le contexte clinique, et en l'absence d'amélioration spontanée des signes exsudatifs, il convient de proposer un traitement actif. Les deux traitements possibles sont la photothérapie dynamique à la vertéporfine à demi-fluence

ou demi-dose et le traitement médical par anti-minéralocorticoïdes.

3. Photothérapie dynamique à la vertéporfine

Le mécanisme d'action de la photothérapie dynamique à la vertéporfine (PDT) est d'induire à court terme une occlusion vasculaire de la choriocapillaire, puis à moyen terme un remodelage vasculaire choroïdien. Ce remodelage doit induire une diminution de l'hyperperméabilité choroïdienne vasculaire et donc une diminution des signes exsudatifs rétininiens. Yannuzzi *et al.* furent les premiers à proposer ce traitement

en 2003 en utilisant de la PDT standard [5]. Par la suite, des techniques de PDT à demi-dose et demi-fluence ont été développées pour diminuer le risque d'hypoperfusion choroïdienne et d'atrophie de l'EPR sus-jacent. Les deux méthodes de PDT demi-dose et demi-fluence ont été évaluées et comparées avec une efficacité et sécurité similaires. Comme les molécules de vertéporfine et d'ICG ont des propriétés biochimiques similaires et se bio-conjuguent aux mêmes protéines, les *spots* de PDT sont réalisés au niveau des zones d'hyperperméabilité choroïdiennes hyperfluorescentes visualisées sur l'angiographie ICG (*fig. 3 et 4*). De plus, l'efficacité de la

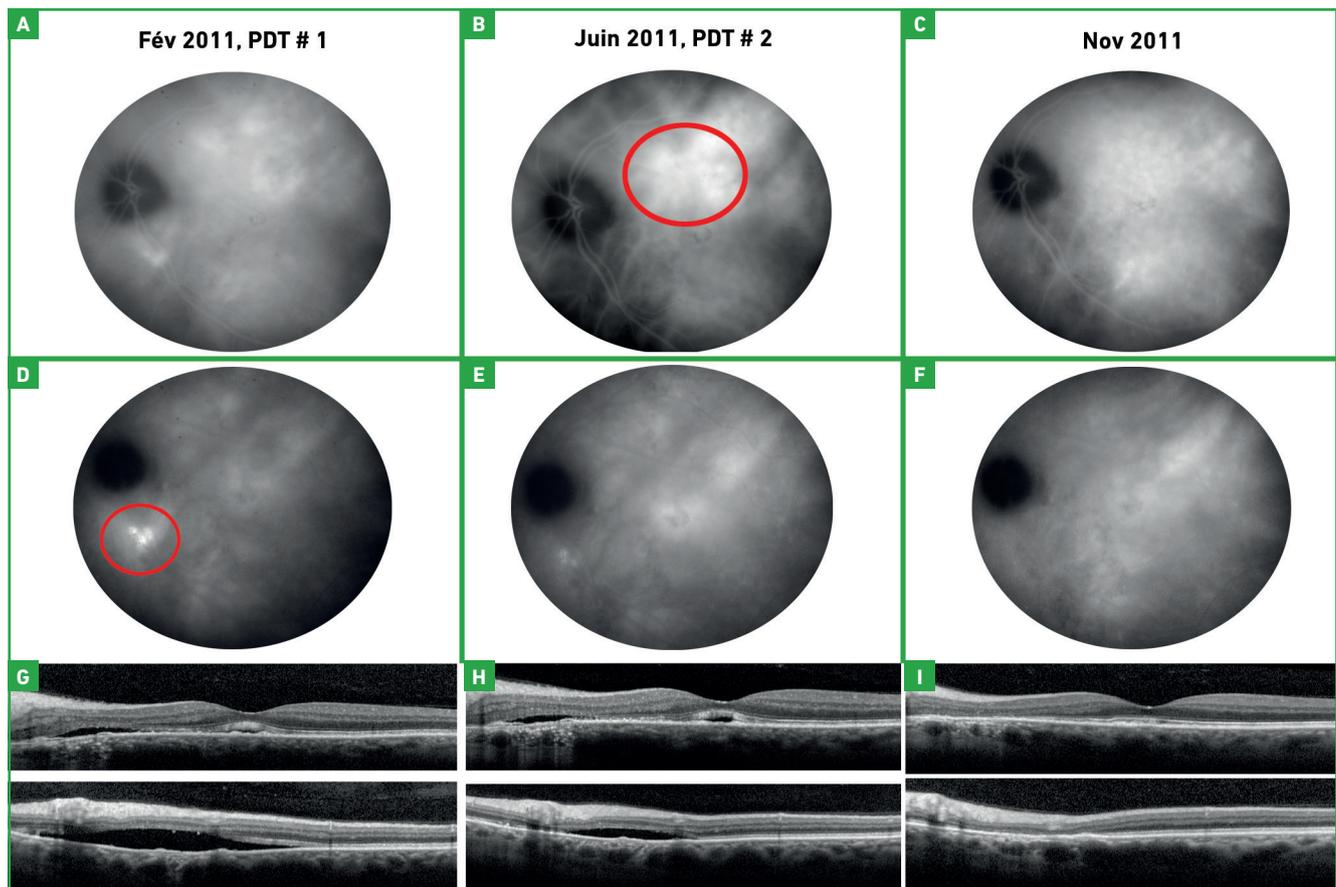


Fig. 4 : PDT demi-fluence guidée par l'angiographie ICG dans la CRSC chronique compliquée de vasculopathie polypoïdale. Un homme de 60 ans présente une baisse de vision de l'œil gauche à 5/10 liée à une CRSC chronique compliquée de vasculopathie polypoïdale. L'angiographie ICG aux temps intermédiaires (A, B, C) et aux temps tardifs (D, E, F) met en évidence de multiples zones d'hyperperméabilité vasculaire choroïdienne au pôle postérieur et des polypes en inféro-papillaire. Une première PDT demi-fluence est réalisée sur les polypes (cercle rouge, D). La comparaison de l'OCT-SD initial (G) et 4 mois après PDT (H) montre une résolution incomplète du DSR. Devant la persistance de signes exsudatifs centraux, une deuxième PDT demi-fluence est réalisée sur une zone d'hyperperméabilité choroïdienne vasculaire (cercle rouge, B) et permet la résolution complète des signes exsudatifs (I). Dans les cas de CRSC compliquée de néovascularisation, les signes exsudatifs peuvent être liés soit à la pathologie primitive (CRSC), soit à la pathologie secondaire (néovascularisation) soit aux deux, comme l'illustre cette figure.

Le dossier – La CRSC

PDT a été corrélée à l'intensité de l'hyperfluorescence en ICG [6]. L'efficacité anatomique et fonctionnelle de la PDT demi-fluence est bien démontrée dans la CRSC chronique dans de nombreuses études [7]. Deux études au long terme avec un suivi supérieur à 4 ans ont démontré le maintien des bénéfices anatomiques et fonctionnels de la PDT standard et demi-dose dans la CRSC chronique [8,9]. La PDT apparaît donc comme un traitement efficace et relativement bien toléré au long cours dans la CRSC chronique. Il existe cependant quelques complications rares, et possiblement graves de la PDT demi-fluence ou demi-dose dans la CRSC, comme l'apparition d'une hypoperfusion choroïdienne, le développement d'une atrophie de l'EPR (0 à 2 % des cas) et la survenue de néovaisseaux choroïdiens secondaires (0 à 4 % des cas) [9]. Ces complications peuvent survenir de façon retardée, d'où l'importance d'une surveillance prolongée [9]. Yannuzzi a aussi rapporté la possibilité d'une réponse exagérée à la PDT et développement d'une atrophie de l'EPR et de la rétine en cas d'exsudat fibrineux dans l'espace sous-rétinien [10].

4. Traitement médical par anti-minéralocorticoïdes

Le Pr Behar-Cohen et son équipe ont décrit un nouveau mécanisme biologique impliqué dans la CRSC. L'activation inappropriée du récepteur minéralocorticoïde apparaît responsable d'une dilatation et d'une augmentation de la perméabilité des vaisseaux choroïdiens chez le rat. Deux antagonistes du récepteur minéralocorticoïde ont été évalués chez l'homme : l'éplérénone (Inspra) et la spironolactone (Aldactone). Ce traitement médical est moins invasif que les traitements physiques destructifs et a une action bilatérale et diffuse alors que le laser et la PDT ont un effet focal. Ces traitements utilisés hors AMM dans cette indication nécessitent une surveillance rapprochée de la kaliémie et de bien informer le patient.

Une première étude pilote non randomisée sur 13 patients avec un DSR persistant plus de 4 mois a montré une efficacité anatomique et fonctionnelle de l'éplérénone (Inspra) à la dose de 50 mg/jour [11]. Une résolution du DSR a été obtenue dans 67 % des cas après 3 mois de traitement et le traitement était bien toléré. Bousquet *et al.* ont trouvé dans une étude randomisée contrôlée *versus* placebo un effet significatif de la spironolactone à 50 mg/j sur la diminution du liquide sous-rétinien et de l'épaisseur choroïdienne centrale sur 16 patients [12]. Dans cette étude, les résultats à 3 mois ne montrent pas d'amélioration significative de l'acuité visuelle et le traitement était bien toléré.

Des études à plus long terme sur de plus larges effectifs seront nécessaires pour déterminer l'efficacité et la tolérance des anti-minéralocorticoïdes dans la CRSC chronique, et le schéma de traitement optimal (molécule, durée et dosage). En attendant, ces traitements ont un bon profil de tolérance et pourront donc être utilisés en première intention dans la CRSC chronique en particulier dans les cas où les possibles cibles de traitement par PDT sont centrales, en cas de fibrine sous-rétinienne, et en cas d'atrophie du pôle postérieur déjà présente.

BIBLIOGRAPHIE

1. FUNG AT, YANNUZZI LA, FREUND KB. Type 1 (sub-retinal pigment epithelial) neovascularization in central serous chorioretinopathy masquerading as neovascular age-related macular degeneration. *Retina*, 2012;32:1829-1837.
2. KOIZUMI H, YAMAGISHI T, YAMAZAKI T *et al.* Relationship between clinical characteristics of polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal vascular hyperpermeability. *Am J Ophthalmol*, 2013;155:305-313 e301.
3. SPAIDE RF, CAMPEAS L, HAAS A *et al.* Central serous chorioretinopathy in younger and older adults. *Ophthalmology*, 1996;103:2070-2079; discussion 2079-2080.
4. HAGE R, MREJEN S, KRIVOSIC V *et al.* Flat irregular retinal pigment epithelium detachments in chronic central serous

chorioretinopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*, 2015;159:890-903 e893.

5. YANNUZZI LA, SLAKTER JS, GROSS NE *et al.* Indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for treatment of chronic central serous chorioretinopathy: a pilot study. *Retina*, 2003;23:288-298.
6. INOUE R, SAWA M, TSUJIKAWA M *et al.* Association between the efficacy of photodynamic therapy and indocyanine green angiography findings for central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2010;149:441-446 e441-442.
7. QUIN G, LIEW G, HO IV *et al.* Diagnosis and interventions for central serous chorioretinopathy: review and update. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013;41:187-200.
8. SILVA RM, RUIZ-MORENO JM, GOMEZ-ULLA F *et al.* Photodynamic therapy for chronic central serous chorioretinopathy: a 4-year follow-up study. *Retina*, 2013;33:309-315.
9. TSENG CC, CHEN SN. Long-term efficacy of half-dose photodynamic therapy on chronic central serous chorioretinopathy. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1070-1077.
10. YANNUZZI LA. Central serous chorioretinopathy: a personal perspective. *Am J Ophthalmol*, 2010;149:361-363.
11. 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.
12. BOUSQUET E, BEYDOUN T, ROTHSCHILD PR *et al.* Spironolactone for Nonresolving Central Serous Chorioretinopathy: A Randomized Controlled Crossover Study. *Retina*, 2015;35:2505-2515.

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