

Pharmacologie et choroïde : molécules endogènes et exogènes qui régulent les fonctions de la choroïde

RÉSUMÉ : La choroïde est explorée en pratique courante par des méthodes d'imagerie qui visualisent les composants vasculaires de sa structure. Les composants cellulaires et neuronaux qui ne sont pas accessibles à l'observation régulent le système vasculaire choroïdien. Ils produisent et libèrent des substances vasoactives, neuromodulatrices et immunomodulatrices indispensables à la régulation des fonctions essentielles de la choroïde. Le système nerveux autonome y occupe une place centrale, sous-estimée, non explorée en pratique courante et encore peu comprise.

→ B. LECLERCQ¹, F. BEHAR-COHEN^{1, 2}

¹ Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, Inserm, From physiopathology of retinal diseases to clinical advances, PARIS;

² Service d'Ophtalmologie, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, Université de PARIS.

Le système vasculaire choroïdien est formé d'un vaste réseau qui comporte des artères, des veines et des capillaires organisés en lobules. La membrane basale des capillaires fusionne avec la membrane de Bruch. Ainsi, la choroïde et l'épithélium pigmentaire (EPR) forment une entité fonctionnelle et anatomique unique. La barrière hématorétinienne externe est constituée de l'EPR, des jonctions serrées des capillaires choroïdiens et de mécanismes finement régulés qui assurent les transports et les efflux entre le sang et la rétine externe. La vascularisation choroïdienne représente environ 85 % de l'apport sanguin de la rétine et fournit les apports métaboliques aux photorécepteurs et aux cellules épithéliales pigmentaires de la rétine (EPR).

Mais la choroïde n'est pas constituée exclusivement de vaisseaux, elle com-

porte un réseau de nerfs, des cellules mastocytaires et microgliales, des mélanocytes et des fibroblastes et c'est l'ensemble de ce système qui assure les fonctions essentielles de la choroïde, qui sont :

- l'apport d'oxygène et de métabolites aux photorécepteurs et aux cellules de l'EPR;
- le contrôle de la température de la rétine externe (refroidissement);
- le contrôle du gradient oncotique qui maintient le flux sortant de liquide du vitré vers la sclère et contribue à maintenir la rétine attachée;
- le transport régulé et contrôlé de molécules du sang vers l'EPR et la rétine;
- une régulation immunitaire et inflammatoire;
- l'absorption des photons pour éviter une réflexion postérieure;
- un rôle dans la croissance du globe.

Les apports en oxygène et le contrôle de la température sont dépendants du contrôle du débit choroïdien et de la vasodilatation veineuse. Le contrôle des gradients est étroitement lié au transport de macromolécules du sang vers le stroma. La régulation immunitaire et inflammatoire dépend des vaisseaux,

des microglies/macrophages, des mastocytes et des mélanocytes. L'ensemble de ces fonctions est étroitement lié au fonctionnement de l'EPR.

Régulation nerveuse du débit sanguin choroïdien

La régulation du débit sanguin choroïdien est un processus essentiel permettant de répondre aux besoins métaboliques de la rétine et de compenser les variations de la pression artérielle systémique, limitant les risques d'hyper- ou d'hypo-oxygénation. Cette régulation est assurée par deux unités du système nerveux, une unité extrinsèque autonome/sensorielle et une unité intrinsèque (*fig. 1*).

L'unité extrinsèque est majoritairement composée de fibres afférentes qui proviennent du système nerveux autonome et innervent les cellules musculaires lisses vasculaires choroïdiennes [1]. Des fibres sympathiques provenant des ganglions cervicaux supérieurs colibèrent de la noradrénaline (NA) et du neuropeptide Y (NPY), assurant la vasoconstriction des vaisseaux

choroïdiens et donc une diminution du débit sanguin choroïdien. À l'inverse, des fibres parasympathiques provenant du ganglion ptérygopalatin et des ganglions ciliaires assurent la vasodilatation et donc l'augmentation du débit sanguin choroïdien [2]. Les neurones du ganglion ptérygopalatin colibèrent de l'acétylcholine (ACh), de l'oxyde nitrique (NO) et du peptide vasoactif intestinal (VIP), alors que les fibres des ganglions ciliaires libèrent exclusivement de l'acétylcholine. Si la majorité des fibres sympathiques et parasympathiques innervent la couche des vaisseaux choroïdiens, une partie de ces fibres pourrait également innerver la choriocapillaire (en pointillés sur la **figure 1**) [2].

En plus des innervations sympathiques et parasympathiques, la choroïde reçoit également des afférences sensorielles provenant des ganglions trigéminaux. Celles-ci assureraient la libération de peptide relatif au gène calcitonine (ou *calcitonin gene-related peptide* CGRP) ainsi que de la substance P, deux neurotransmetteurs vasodilatateurs impliqués dans la réponse à la douleur. De nombreuses études suggèrent que ces innervations sensorielles réguleraient le débit sanguin choroïdien en réponse à des signaux nociceptifs [2]. Récemment, il a été montré que l'activité de ces innervations était modifiée dans des conditions inflammatoires, avec une augmentation de la quantité de CGRP dans les choroïdes de patients diabétiques [3].

L'unité intrinsèque du système nerveux est constituée par une catégorie spécifique de neurones localisés au sein même de la choroïde : les neurones intrinsèques choroïdiens (ICN). Ces neurones coexpriment le VIP ainsi que le NO et sont organisés en plexus interconnectés au niveau de la suprachoroïde, avec une abondance notable dans la région sous-maculaire de l'œil humain [4]. Ces neurones joueraient un rôle dans la vasodilatation des vaisseaux choroï-

diens sous-maculaires, mais réguleraient aussi l'activité de cellules musculaires lisses non vasculaires dans la choroïde. Certaines études ont ainsi suggéré que ces neurones seraient impliqués dans des modifications de l'épaisseur choroïdienne [5].

Régulations immunitaires et inflammatoires

De nombreux mastocytes sont présents dans la choroïde. Leur dégranulation partielle ou massive induit la libération d'histamine, puissant vasodilatateur, mais aussi la libération d'héparine, de TNF alpha, de prostaglandines et de protéases appelées les chymases. Ces chy-

mases convertissent l'angiotensine I en angiotensine II, activant la cascade du système rénine-angiotensine-aldostérone (RAA) [6]. La dégranulation mastocytaire aiguë expérimentale induit non seulement une vasodilatation de la choroïde mais aussi un décollement séreux rétinien et une mobilisation et une migration des cellules EPR (**fig. 2**) [7].

La dégranulation mastocytaire est induite par les anaphylatoxines C5a et C3a formées par l'activation de la voie du complément, par des IgE, mais aussi par des cytokines pro-inflammatoires et par le système nerveux autonome par l'intermédiaire d'une stimulation CGRP, bien connue dans les mécanismes de la migraine [8]. La dégranulation peut être

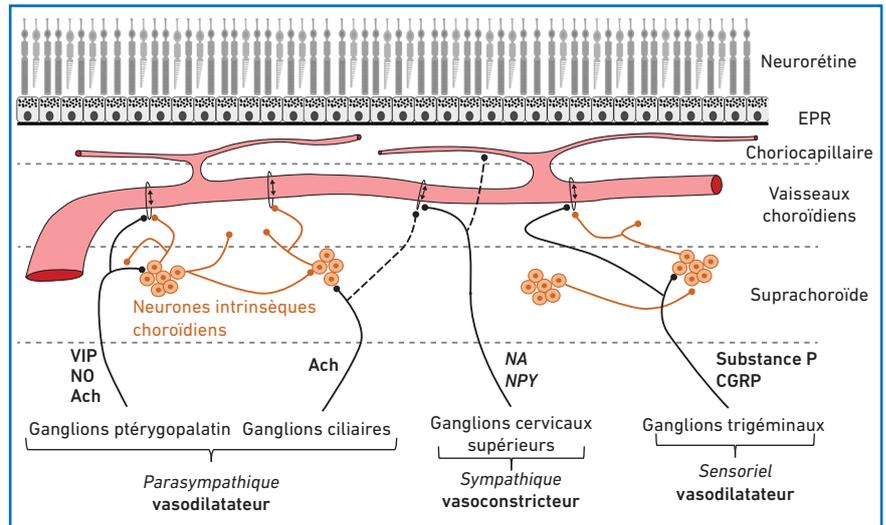


Fig. 1 : Schéma récapitulatif des innervations extrinsèques autonomes, sensorielles et intrinsèques de la choroïde.

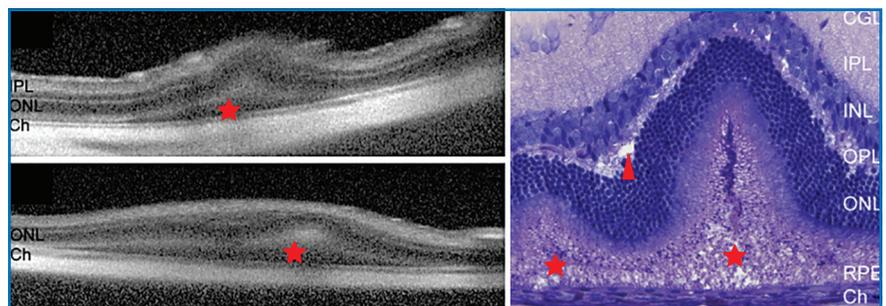


Fig. 2 : Effet d'une dégranulation mastocytaire induite pharmacologiquement sur la physiologie de la rétine chez le rat. 24 h après l'induction pharmacologique d'une dégranulation mastocytaire, on observe une accumulation de liquide sous-rétinien avec des zones d'œdèmes (étoiles rouges, flèche rouge) en OCT (à gauche) et en coupe transversale en historésine contre-marquée au bleu de toluidine (à droite ; adaptée de [7]).

POINTS FORTS

- La vascularisation choroïdienne et les cellules de la choroïde sont sous le contrôle du système nerveux autonome.
- Des neuromédiateurs régulent les fonctions de la choroïde.
- Le VEGF contrôle le nombre et la perméabilité des fenestrations de la choriocapillaire et les gradients oncotiques, et régule l'inflammation microgliale.
- Les corticoïdes régulent les jonctions serrées de la choriocapillaire, les mastocytes, l'inflammation dans la choroïde et le fonctionnement du système nerveux autonome.
- Les antagonistes du récepteur minéralocorticoïde agissent sur les fonctions essentielles de la choroïde.

inhibée par le cromoglicat disodique, l'acide lactique ou la vitamine C et les antihistaminiques (anti-H1, H2 et H3) qui bloquent l'action de l'histamine sans contrôler les autres agents libérés par les mastocytes. Les corticoïdes stabilisent l'activité mastocytaire, alors que le biphénol A par exemple, connu comme perturbateur endocrinien, active la dégranulation mastocytaire [9].

Les autres cellules qui assurent l'homéostasie angiogénique et inflammatoire sont les cellules microgliales/macrophages. Quand elles sont activées, ces cellules libèrent un cocktail de cytokines, chimiokines et NO provoquant une neurotoxicité [10]. Leur activation peut être contrôlée par des tétracyclines, des antagonistes du récepteur minéralocorticoïde, de la mélatonine mais aussi par le blocage du récepteur VEGFR1 par la neutralisation de ses ligands qui sont les VEGF et le PlGF [11]. Les corticoïdes peuvent avoir des effets pro- ou anti-activateurs selon les situations et selon qu'ils activent la voie gluco- ou minéralocorticoïde. Par ailleurs, le système nerveux de la choroïde régule également l'activation des cellules microgliales et la dégranulation des mastocytes [12]. Enfin, les jonctions serrées des cellules endothéliales des

vaisseaux de la choriocapillaire sont régulées par les corticoïdes qui augmentent leur résistance comme dans les autres endothéliums.

Contrôle de la réflexion lumineuse postérieure

Une vision optimale requiert que les photons transmis par la sclère ou provenant du passage transrétinien soient absorbés pour éviter la réflexion postérieure. La choroïde assure ce rôle optique par le sang qui circule dans les vaisseaux et absorbe les photons mais également par la présence des mélanocytes. Ces

derniers absorbent les photons et les UV, non seulement d'origine rétinienne mais aussi d'origine transsclérale, assurant une optimisation optique et un rôle antioxydant. Les mélanocytes dérivent de la crête neurale et sont sous le contrôle de régulations stéroïdiennes et du système nerveux autonome par l'intermédiaire des CGRP, VIP et NPY [13]. Les mélanocytes contribuent également à la défense anti-inflammatoire et immune-régulatrice par le biais de substances sécrétées comme l'*alpha melanocyte stimulating hormone* (a-MSH).

Régulation des transports et gradient oncotique

Les cellules endothéliales de la choriocapillaire comportent des fenestrations diaphragmées qui sont sous le contrôle du VEGF. En effet, le VEGF induit non seulement la formation des fenestrations mais également l'ouverture des diaphragmes (**fig. 3**) [14]. Ainsi, les anti-VEGF jouent un rôle prépondérant dans le contrôle des gradients oncotiques en régulant le passage de macromolécules du sang vers le stroma choroïdien. Le transport des macromolécules est aussi sous la dépendance de transports vésiculaires qui sont modulés par les antagonistes des récepteurs minéralocorticoïdes, par les glucocorticoïdes ou encore les lipides (par l'intermédiaire de la cavéoline).

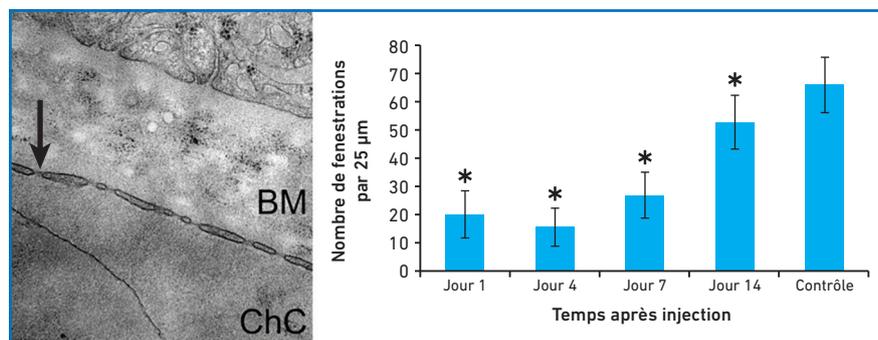


Fig. 3 : Fenestrations des cellules endothéliales de la choriocapillaire après injection intravitréenne de bevacizumab (anti-VEGF) chez le singe. Le nombre de fenestrations a été évalué sur des coupes transversales ultrafines observées en MET (à gauche, flèche noire). L'injection intravitréenne d'anti-VEGF diminue significativement le nombre de fenestrations comparée au contrôle (à droite), cet effet est encore observable 14 jours après l'injection (adaptée de [14]).

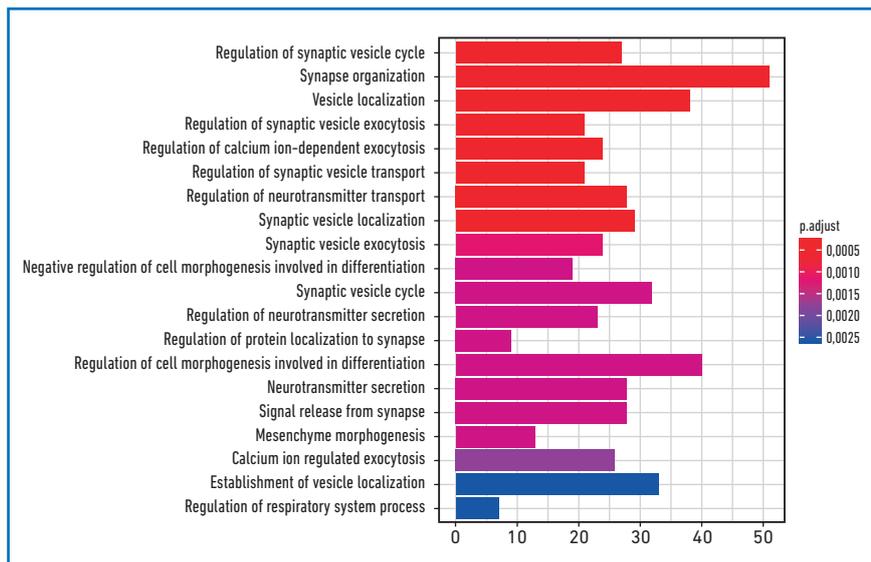


Fig. 4 : Analyses transcriptomiques des gènes impliqués dans la régulation du système nerveux dans le complexe choroïde/EPR après injection intravitréenne d'aldostérone chez le rat. De façon générale, on observe une diminution de l'expression de nombreux gènes impliqués dans le transport et la sécrétion des vésicules de neurotransmetteurs ainsi que dans l'activité synaptique en réponse à l'aldostérone (adaptée de [15]).

Conclusion

La régulation du VEGF est importante dans la choroïde par ses effets sur l'activation microgliale et la régulation des fenestrations dans les capillaires. Les autres fonctions de la choroïde sont directement ou indirectement liées à une régulation par le système nerveux autonome et sensoriel, y compris la neuro-inflammation. De façon intéressante, l'activation de la voie minéralocorticoïde par les glucocorticoïdes ou par des mécanismes endogènes régule massivement les gènes impliqués dans le fonctionnement du système nerveux au niveau de la choroïde (**fig. 4**) [15].

Dans tous les tissus, les dysautonomies induisent des modifications tissulaires majeures, qui pour certaines sont non réversibles (fibrose par exemple). Mais des traitements visant à une dénervation sympathique dans le cœur ou dans le rein évitent les lésions irréversibles. Leurs effets sont comparables à l'utilisation prolongée d'antagonistes du récepteur minéralocorticoïde [16, 17]. Dans les pathologies rétinienues, le rôle de la dysautonomie est encore peu compris

et les thérapies qui ciblent directement sa régulation dans la choroïde restent à explorer.

BIBLIOGRAPHIE

- McDOUGAL DH, GAMLIN PD. Autonomic control of the eye. *Compr Physiol*, 2015; 5:439-473.
- REINER A, FITZGERALD MEC, DEL MAR N *et al*. Neural control of choroidal blood flow. *Prog Retin Eye Res*, 2018;64:96-130.
- QIN Y-J, XIAO K, ZHONG Z *et al*. Markers of the sympathetic, parasympathetic and sensory nervous system are altered in the human diabetic choroid. *Peptides*, 2021;146:170661.
- SCHRÖDL F, DE LAET A, TASSIGNON MJ *et al*. Intrinsic choroidal neurons in the human eye: Projections, targets, and basic electrophysiological data. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003;44:3705-3712.
- NICKLA DL, WALLMAN J. The multifunctional choroid. *Prog Retin Eye Res*, 2010; 29:144-168.
- TAKAI S, JIN D, MIYAZAKI M. Targets of chymase inhibitors. *Expert Opin Ther Targets*, 2011;15:519-527.
- BOUSQUET E, ZHAO M, THILLAYE-GOLDENBERG B *et al*. Choroidal mast cells in retinal pathology a potential target for intervention. *Am J Pathol*, 2015;185:2083-2095.

- IYENGAR S, JOHNSON KW, OSSISOV MH *et al*. CGRP and the trigeminal system in migraine. *Headache*, 2019;59: 659-681.
- O'BRIEN E, DOLINOY DC, MANCUSO P. Perinatal bisphenol A exposures increase production of pro-inflammatory mediators in bone marrow-derived mast cells of adult mice. *J Immunotoxicol*, 2014;11:205-212.
- BROWN GC, VILALTA A. How microglia kill neurons. *Brain Res*, 2015;1628: 288-297.
- BOUSQUET E, ZHAO M, LY A *et al*. The aldosterone-mineralocorticoid receptor pathway exerts anti-inflammatory effects in endotoxin-induced uveitis. *PLoS One*, 2012;7:e49036.
- TORIYAMA Y, IESATO Y, IMAI A *et al*. Pathophysiological function of endogenous calcitonin gene-related peptide in ocular vascular diseases. *Am J Pathol*, 2015;185:1783-1794.
- HARA M, TOYODA M, YAAR M *et al*. Innervation of melanocytes in human skin. *J Exp Med*, 1996;184:1385-1395.
- PETERS S, HEIDUSCHKA P, JULIEN S *et al*. Ultrastructural findings in the primate eye after intravitreal injection of bevacizumab. *Am J Ophthalmol*, 2007;143:995-1002.
- CANONICA J, MEHANNA C, BONNARD B *et al*. Effect of acute and chronic aldosterone exposure on the retinal pigment epithelium-choroid complex in rodents. *Exp Eye Res*, 2019;187:107747.
- DOIMO S, PAVAN D. Novelty in therapy of chronic heart failure. *Heart Fail Clin*, 2021;17:255-262.
- OLIVERAS A, ARMARIO P, SANS L *et al*. Organ damage changes in patients with resistant hypertension randomized to renal denervation or spironolactone: The DENERVHTA (Denervación en Hipertensión Arterial) study. *J Clin Hypertens*, 2018;20:69-75.



**B. LECLERCQ¹,
F. BEHAR-COHEN^{1, 2}**

¹ Centre de Recherche des Cordeliers, Sorbonne Université, Université de Paris, Inserm, From physiopathology of retinal diseases to clinical advances, PARIS;
² Service d'Ophtalmologie, Ophtalmopôle, Hôpital Cochin, Université de PARIS.

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