

UNIVERSITE DE STRASBOURG
FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2019

N° 247

THESE
PRESENTEE POUR LE DIPLOME DE
DOCTEUR EN MEDECINE

Diplôme d'Etat
Mention D.E.S. Endocrinologie, Diabétologie et Maladies métaboliques

PAR

GRAVAUD HAUTECLOQUE Marine

Née le 06/08/1990 à Suresnes

**Efficacité et toxicité de la radiothérapie orbitaire comme
traitement de l'orbitopathie Basedowienne**

Président de thèse : Professeur Bernard GOICHOT

Directeur de thèse : Docteur Jean-Baptiste CLAVIER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe. Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes Maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je dédie cette thèse à ma mère, mon père et ma famille, pour leur soutien indéfectible depuis ma première année sur les bancs de la faculté de médecine.

Je la dédie aussi à mon mari Geoffroy, pour le chemin que nous faisons ensemble depuis l'externat, et à nos enfants Samuel et Blandine, qui remplissent nos cœurs de joie et qui nous rappellent tous les jours les fondements de notre engagement en tant que médecin.

Merci infiniment à tous les médecins qui m'ont formée et particulièrement au Dr Clavier et au Pr Goichot qui m'ont permis de réaliser cette thèse.

Table des matières

Partie I : Introduction et généralités	page 20
1) Définition de l'orbitopathie Basedowienne	page 21
2) Physiopathologie de l'orbitopathie Basedowienne	page 21
3) Histoire naturelle de l'orbitopathie Basedowienne	page 25
4) Sémiologie clinique de l'orbitopathie Basedowienne	page 25
5) Complications de l'orbitopathie Basedowienne	page 26
6) Evaluation de la gravité de l'orbitopathie	page 27
A) Evaluation de l'activité	page 28
B) Evaluation de la sévérité	page 29
7) Facteurs de risque et facteurs aggravants de l'orbitopathie Basedowienne	page 31
8) Signes radiologiques de l'orbitopathie Basedowienne	page 31
A) Imagerie tomodensitométrique	page 32
B) Imagerie par résonance magnétique	page 35
9) Evaluation thyroïdienne	page 37
10) Diagnostic différentiel	page 37
11) Traitements de l'orbitopathie Basedowienne	page 38
A) Traitement symptomatique	page 38
B) Sevrage de la consommation tabagique	page 39
C) Traitement de l'hyperthyroïdie	page 39
- Traitement par antithyroïdiens de synthèse	page 39
- Thyroïdectomie	page 40
- Traitement par Iode 131	page 40
D) Traitements de première intention de l'OB active modérément sévère à sévère :	page 43
- Sélénium	page 44
- Corticothérapie intraveineuse	page 45
E) Traitements de deuxième ligne de l'OB active modérément sévère à sévère :	page 46
- Radiothérapie orbitaire	page 46
- Rituximab	page 49

- Cyclosporine	page 50
- Mycophénolate Mofétil	page 51
- Méthotrexate	page 53
- Analogues de la Somatostatine	page 54
F) Les traitements émergents de l'orbitopathie Basedowienne :	page 54
- Teprotumumab	page 55
- Tocilizumab	page 56
- Inhibiteurs du TNF α	page 57
- Immunothérapie	page 58
G) Prise en charge chirurgicale des formes séquellaires :	page 59
- Décompression orbitaire	page 59
- Chirurgie oculomotrice	page 61
- Chirurgie palpébrale	page 61
H) Synthèse des recommandations EUGOGO pour la prise en charge de l'OB	page 62
Partie II : Objectif de l'étude	page 63
Partie III : Matériels et méthodes	page 65
Partie IV : Résultats de l'étude	page 70
- Caractéristiques des patients	page 71
- Caractéristiques de la radiothérapie orbitaire	page 76
- Résultats sur le suivi des patients.....	page 78
- Résultats sur l'efficacité de la radiothérapie orbitaire	page 78
- Résultats sur la sûreté de la radiothérapie orbitaire.....	page 84
Partie V : Discussion	page 89
Partie VI : Conclusion	page 100
Références	page 104

Table des figures :

Partie I : Introduction et généralités

Figure 1 : Physiopathologie de l'OB.....	Page 23
Figure 2 : Courbe de Rundle.....	Page 25
Figure 3 : Clinical Activity Score (CAS) en 7 ou 10 items.....	Page 28
Figure 4 : Classification NOSPECS.....	Page 29
Figure 5 : Classification LEMO.....	Page 30
Figure 6 : Mesure de la protrusion oculaire.....	Page 32
Figure 7 : Situation normale des globes oculaires.....	Page 33
Figure 8 : Exophtalmie de grade 1.....	Page 33
Figure 9 : Exophtalmie de grade 2.....	Page 33
Figure 10 : Exophtalmie de grade 3.....	Page 34
Figure 11 : IRM Coupe coronale des orbites, séquence T2.....	Page 36
Figure 12 : Fréquence d'atteinte des muscles orbitaires.....	Page 36
Figure 13 : Influence d'un traitement de l'OB sur l'évolution de la maladie.....	Page 43
Figure 14 : Efficacité du traitement par Sélénium d'une OB.....	Page 44
Figure 15 : Scanner orbitaire en coupe axiale, délimitation des muscles oculomoteurs cibles..	Page 47
Figure 16 : Anatomie de l'œil.....	Page 47
Figure 17 : Arbre décisionnel pour prise en charge de l'OB actuellement recommandée par EUGOGO.....	Page 62

Partie IV : Résultats

Figure 18 : Répartition des patients en fonction du tabagisme.....	Page 71
Figure 19 : Répartition des patients en fonction du délai d'apparition de l'OB par rapport au diagnostic de la pathologie thyroïdienne sous-jacente.....	Page 73
Figure 20 : Taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH au diagnostic de l'OB.....	Page 73
Figure 21 : Caractéristiques de la population de l'étude.....	Page 75
Figure 22 : Répartition des patients en fonction du délai entre le diagnostic de l'OB et la radiothérapie orbitaire.....	Page 77

Figure 23 : Taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH au moment de la radiothérapie orbitaire.....	Page 77
Figure 24 : Caractéristiques de la radiothérapie orbitaire.....	Page 78
Figure 25 : Evolution du CAS après la radiothérapie orbitaire.....	Page 79
Figure 26 : Répartition des patients en fonction du CAS initial et du taux atteint un an après la radiothérapie orbitaire	Page 80
Figure 27 : Evolution de la diplopie après la radiothérapie orbitaire.....	Page 80
Figure 28 : Répartition des patients en fonction de la sévérité initiale (EUGOGO) et de son devenir un an après la radiothérapie.....	Page 81
Figure 29 : Répartition des patients en fonction de la sévérité initiale (EUGOGO) et de son devenir un an après la radiothérapie.....	Page 81
Figure 30 : Evolution du stade EUGOGO après la radiothérapie orbitaire.....	Page 82
Figure 31 : Courbe de survie sans récurrence de l'OB.....	Page 84
Figure 32 : Tableau des doses maximales et minimales aux cristallins.....	Page 85
Figure 33 : Doses maximales administrées aux cristallins.....	Page 86
Figure 34 : Doses moyennes administrées aux cristallins.....	Page 87

Partie I :

Introduction

et généralités

1) Définition de l'orbitopathie Basedowienne

L'orbitopathie basedowienne (OB) est une maladie inflammatoire des tissus de l'orbite, généralement associée à une atteinte thyroïdienne auto-immune. Elle constitue un challenge clinique et thérapeutique majeur. C'est la manifestation extra-thyroïdienne la plus fréquente dans la maladie de Basedow, mais elle peut aussi apparaître sur un terrain d'hypothyroïdie ou d'euthyroïdie. En effet, d'après l'étude de Bartley et al. 6% surviennent sur un terrain euthyroïdien, 4% apparaissent dans le cadre d'une thyroïdite de Hashimoto et 90% sont découvertes dans le cadre d'une hyperthyroïdie sur maladie de Basedow¹. Au cours de la maladie de Basedow, 40% des OB sont contemporaines, 20% des OB précèdent la maladie et 40% surviennent après. Il n'y a pas de prédisposition génétique claire. L'incidence est de 16 femmes et 3 hommes pour 100.000 par an, ce qui fait un sexe ratio à 5F/1H, avec un pic d'incidence entre 40 et 60 ans. Il s'agit donc d'une affection fréquente qui peut, dans un petit nombre de cas, compromettre le pronostic visuel et avoir un impact esthétique qui entraîne des conséquences importantes sur la qualité de vie des patients.

2) Physiopathologie de l'orbitopathie Basedowienne

L'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow s'explique par la présence des anticorps anti-récepteurs de la TSH qui se fixent sur les récepteurs des cellules folliculaires thyroïdiennes. Ces cellules ainsi stimulées entraînent une sécrétion excessive d'hormones thyroïdiennes. La physiopathologie de l'OB est quant à elle moins bien connue, il semblerait qu'elle résulte d'un processus complexe impliquant des facteurs immunologiques, cellulaires et mécaniques². Elle pourrait s'expliquer par trois principaux phénomènes :

l'inflammation des tissus mous péri-orbitaux, la surproduction de glycosaminoglycanes par des fibroblastes orbitaux et l'hyperplasie du tissu adipeux.

De nombreux travaux ont démontré la présence de récepteurs de la TSH dans les cellules orbitaires, plus précisément sur les adipocytes et les fibroblastes. Ceux-ci seraient déjà présents en l'absence de maladie de Basedow mais le taux serait plus important chez les patients présentant une OB³. Il a aussi été montré que les récepteurs de la TSH peuvent être retrouvés dans la peau, le thymus, les reins, l'hypophyse et d'autres organes non impliqués dans la maladie de Basedow⁴. Le récepteur de la TSH est donc considéré comme le principal antigène de la réaction immunitaire de l'OB : des anticorps anti-récepteurs de la TSH et des lymphocytes T. Ensuite certaines études ont mis en évidence le rôle du récepteur de l'IGF1⁵ et de son auto-anticorps, situé sur les fibroblastes orbitaux, dans cette stimulation immunitaire⁶.

La réaction immunitaire consiste tout d'abord en une infiltration lymphocytaire diffuse du tissu adipeux intra-orbitaire à prédominance de lymphocytes T (CD8+ et CD4+) mais aussi avec quelques lymphocytes B. Nous l'observons aussi en quantité moins importante dans le tissu interstitiel des muscles extra-oculaires. Pour mieux comprendre ce mécanisme immunitaire, plusieurs travaux ont tenté de profiler les cytokines sécrétées par les lymphocytes. Au total, il est retrouvé le profil des cellules T helper de type 1 (Th1) caractéristique de la réponse immunitaire (IL2, IFN gamma, TNF alpha) avec un rôle pro-inflammatoire dans l'OB active, alors que le profil Th2 (IL4, IL5, IL10) caractéristique de la réponse humorale, est identifié plus tard dans le développement de la maladie plus souvent au stade d'OB inactive, avec un rôle dans la différenciation des lymphocytes B et dans la production des anticorps anti-récepteurs de la TSH⁷. D'autre part, il a été mis en évidence une participation des macrophages et des fibroblastes orbitaux qui élaborent d'autres facteurs impliqués dans la réaction inflammatoire, à savoir IL1, IL6, IL8, IL16

TGF beta, RANTES et PGE2, qui amplifient l'inflammation locale et stimulent la migration des lymphocytes⁸.

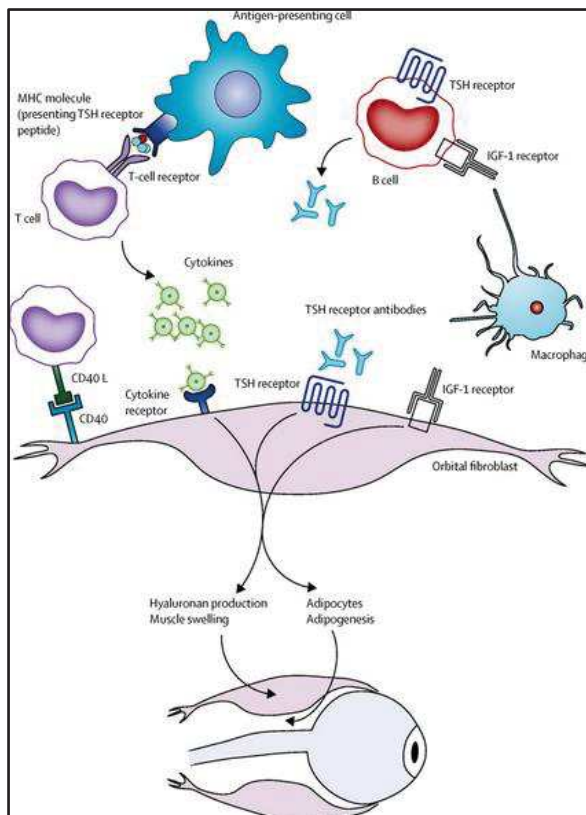


Figure 1 : Physiopathologie de l'OB

Les fibroblastes ont un rôle fondamental dans la physiopathologie de l'OB. Ils sont donc stimulés par différents facteurs : les cytokines sécrétées par les lymphocytes T, les anticorps anti-récepteurs de la TSH, les anticorps anti-récepteurs de l'IGF1 et les antigènes CD40. Ils répondent alors de manière excessive à tous ces facteurs et produisent à leur tour des cytokines mais aussi du collagène et des glycosaminoglycanes (GAG) en grande quantité. Les GAG s'accablent dans la matrice extracellulaire, au sein du tissu adipeux et du tissu conjonctif des fibres musculaires. La charge polyanionique et la pression osmotique extrêmement élevée de cette substance matricielle la rendent très hydrophile et augmentent sa capacité à retenir l'eau, ce qui entraîne un œdème musculaire inflammatoire important⁹. Par ailleurs, la moitié des fibroblastes du tissu adipeux sont des préadipocytes qui, stimulés

par la constellation de facteurs de croissance, vont se différencier en adipocytes, ceci participe à l'adipogénèse¹⁰.

Ainsi, ces différents événements cellulaires et immunitaires sont à l'origine d'une augmentation de volume des tissus intra-orbitaires. Au niveau des muscles orbitaux, il est observé dès la phase précoce de l'OB, un épaissement et un œdème chronique secondaires aux dépôts de GAG. Ceci entraîne la compression des fibres musculaires, engendrant dans un premier temps une dysfonction musculaire, puis leur fibrose et leur atrophie. Ensuite, le tissu adipeux est aussi hypertrophié, secondairement à l'accumulation excessive de GAG et à une multiplication des adipocytes, deuxième mécanisme de l'adipogénèse. Cette augmentation des volumes engendre une majoration de la pression dans la cavité osseuse orbitaire, entraînant à l'apex, une compression du nerf optique, et à la base, la protrusion des globes oculaires. L'exophtalmie est donc finalement un phénomène naturel de décompression. Le degré de décompression est limité par la capacité de mobilité du globe oculaire, qui est maintenu en place par les muscles droits et les tendons palpébraux. Un patient atteint d'OB avec une petite exophtalmie mais un œdème musculaire et palpébral particulièrement important, est donc plus à risque de développer une neuropathie optique. Enfin, l'augmentation de la pression intra-orbitaire entraîne une diminution du retour veineux et lymphatique, expliquant en partie l'œdème périorbitaire principalement congestif : chémosis et œdème palpébral. Mais certaines études montrent aussi la présence d'un infiltrat inflammatoire dans les tissus mous périorbitaires, entretenu par l'œdème chronique, pouvant être à l'origine de cet œdème et de l'érythème².

3) Histoire naturelle

L'orbitopathie Basedowienne est une maladie chronique qui évolue sur plusieurs années, la durée moyenne est de 2 à 3 ans, pouvant aller dans certains cas jusqu'à 5 ans. L'évolution suit un parcours biphasique avec une phase initiale inflammatoire de progression active, qui dure 12 à 18 mois, les poussées alternent avec des régressions partielles. Puis c'est la phase inactive statique : la fibrose s'installe entraînant une régression progressive en 12 à 18 mois, sans retour à l'état antérieur dans la plupart des cas (courbe de Rundle). La sévérité et la durée de l'OB sont imprévisibles et il existe des formes récurrentes avec des évolutions longues où les poussées inflammatoires surviennent sur plusieurs années. Le traitement à la phase inflammatoire permet de raccourcir la durée de l'évolution de l'OB mais sera marqué le plus souvent par la persistance de séquelles plus ou moins importantes¹².

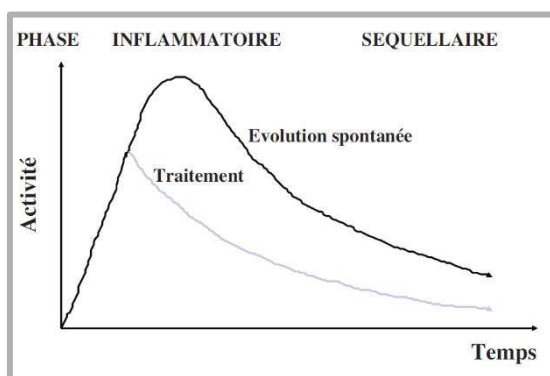


Figure 2 : Courbe de Rundle

4) Sémiologie clinique

Le diagnostic de l'orbitopathie Basedowienne est avant tout clinique. Elle se manifeste donc par de nombreux symptômes et signes secondaires aux différents processus décrits précédemment. L'examen clinique doit être complet et approfondi, par un spécialiste

ophtalmologue si possible, pour ne pas omettre des complications. Voici les principaux signes à rechercher¹¹ :

- Douleur oculaire, spontanée ou provoquée à la mobilisation oculaire, particulièrement lors du regard vers le haut.
- Myosis
- Atteinte des paupières : érythème ou œdème, asynergie oculopalpébrale, rétraction pouvant entraîner une lagophtalmie.
- Atteinte de la conjonctive : érythème ou chémosis
- Erythème de la caroncule
- Exophtalmie ou proptose, qui peut se mesurer précisément par l'espace inter-palpébral et par l'indice de Hertel
- Atteinte de la mobilité oculaire : diplopie constante ou intermittente
- Atteinte de la cornée : ulcération cornéenne secondaire à la fermeture incomplète des paupières et pouvant se compliquer de rupture cornéenne qui constitue une urgence thérapeutique.
- Augmentation de la pression intraoculaire

5) Complications de l'orbitopathie Basedowienne

Les principales complications sont la neuropathie optique, l'hypertonie oculaire et les complications cornéennes¹².

La neuropathie optique est rare mais grave, elle concerne 4 à 8% des patients atteints d'OB. Elle est secondaire à la compression du nerf optique au niveau de l'apex orbitaire par les muscles oculomoteurs. Le plus souvent, il existe un rétrécissement concentrique du champ visuel ou un scotome para-central avec une dyschromatopsie d'axe rouge-vert et une baisse

d'acuité visuelle. Elle touche préférentiellement les formes peu exophtalmiques, chez les hommes fumeurs de plus de 50 ans, en phase précoce de la maladie. Elle constitue une urgence thérapeutique ophtalmologique : corticothérapie intraveineuse forte dose en première intention et décompression osseuse orbitaire chirurgicale en l'absence d'amélioration en 1 à 2 semaines ou d'emblée en cas de contre-indication à la corticothérapie intraveineuse. Les signes peuvent disparaître complètement ou partiellement après traitement.

Ensuite une altération du champ visuel peut être due à un vrai glaucome secondaire. Une hypertonie oculaire est retrouvée 2 à 5 fois plus fréquemment dans l'OB que dans la population générale. Les mécanismes incriminés, comme expliqué précédemment, seraient la gêne au retour veineux et une indentation du globe par les muscles fibrosés. Certains auteurs ont également évoqué l'implication d'une corticothérapie au long cours, d'une infiltration de l'angle irido-cornéen par les mucopolysaccharides ou un effet thyrotoxique direct. Le traitement de l'hypertonie oculaire doit être mis en place dès qu'il existe une altération campimétrique et repose sur un traitement hypotonisant associé à la prise en charge de l'OB.

Enfin l'exposition cornéenne due à la rétraction permanente de la paupière supérieure et l'inclusion palpébrale dans les formes sévères d'exophtalmie, peut être responsable d'un syndrome sec oculaire, de kératites d'exposition voire d'ulcères, d'abcès ou de perforation cornéenne. Ce sont des urgences thérapeutiques.

6) Evaluation de la gravité de l'orbitopathie

Bien que la majorité des patients avec une OB présente une atteinte oculaire légère, spontanément résolutive et non progressive, environ 3 à 7% des patients OB présentent une forme sévère de la maladie ¹³ menaçant la vue en raison des complications. Une évaluation

appropriée de la gravité est devenue indispensable pour pouvoir proposer des traitements adéquats. Il n'existe pas de consensus sur la classification et l'évaluation de l'orbitopathie Basedowienne mais différents scores ont été mis en place et ont prouvé leur pertinence.

A) Evaluation de l'activité clinique

Figure 3 : Clinical Activity Score (CAS) en 7 ou 10 items

1 point par item
<p>Signes inflammatoires subjectifs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Douleur rétrobulbaire spontanée 2. Douleur aux mouvements oculaires extrêmes <p>Signes inflammatoires objectifs :</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. Erythème palpébrale 4. Erythème conjonctivale en phase inflammatoire 5. Œdème palpébrale en phase inflammatoire (non séquellaire) 6. Œdème conjonctival (chémosis) 7. Inflammation de la caroncule ou de la plica (plis semilunaires) <p>Signes de progression (lors des contrôles)</p> <ol style="list-style-type: none"> 8. Augmentation de 2 mm ou plus de l'exophtalmie dans un délai de 1 à 3 mois 9. Diminution de la motilité oculaire de plus de 8 degrés dans un délai de 1 à 3 mois 10. Diminution de l'acuité visuelle dans un délai de 1 à 3 mois.
Active si score > 3/7 ou 4/10

B) Evaluation de la sévérité

European Group on Grave's orbitopathy (EUGOGO) severity classification :

- 1) Immédiatement menaçante : Neuropathie optique et/ou perforation cornéenne
- 2) Modérée à sévère : Ophtalmopathie de Basedow non menaçante dont l'impact sur la qualité de vie justifie les risques d'un traitement immunosuppresseur (si orbitopathie active) ou chirurgical (si orbitopathie active). Présente une ou plus des caractéristiques suivantes :
 - o Rétraction palpébrale $\geq 2\text{mm}$
 - o Atteinte des tissus mous modérée ou sévère
 - o Exophtalmie $\geq 3\text{mm}$ par rapport à la normale
 - o Diplopie inconstante ou constante.
- 3) Mineure : Ophtalmopathie de Basedow non menaçante dont l'impact sur la qualité de vie est insuffisant pour justifier les risques d'un traitement immunosuppresseur (si orbitopathie active) ou chirurgical (si orbitopathie active). Présente une ou plusieurs des caractéristiques suivantes :
 - o Rétraction palpébrale $< 2\text{mm}$
 - o Pas de diplopie
 - o Irritation cornéenne répondant au traitement symptomatique

Figure 4 : Classification NOSPECS

	0	a = 1	b = 2	c = 3
Aucun signe ni symptôme	0			
Signes cliniques, aucun symptôme	1			
Atteinte des tissus mous	2 non	minime	modérée	grave
Exophtalmie (Hertel mm)	3 < 17	17 – 22.5	23 - 25	> 25
Différence controlatérale (mm)	4 < 1.5	1.5 - 2	3 - 4	> 4
Troubles de la motilité	5 aucun	Intermittents (dans certaines conditions)	Inconstants (selon la direction)	Constants
Kératopathie	6 non	Kératite ponctuée superficielle	Ulcère	Nécrose ou perforation
Neuropathie optique compressive	7 non	AV 0.63 – 0.5	AV 0.4 – 0.1	AV < 0.1
Le total des scores est le score global :	$< 3 =$ discrète	$3-5=$ modérée	$> 5 =$ sévère	

Figure 5 : Classification LEMO

Catégorie	Grade	Signes cliniques
L : Paupière (Lid)	0	Absent
	1	Œdème seul
	2	Rétraction seule
	3	Rétraction + œdème de la paupière supérieure
	4	Rétraction + œdème des paupières supérieures et inférieures
E : Exophtalmie	0	Aucune
	1	Sans déficit de fermeture des paupières
	2	Irritation conjonctivale le matin seulement
	3	Irritation conjonctivale permanente
	4	Complications cornéennes
M : Atteinte musculaire	0	Aucune
	1	Visible à l'échographie / TDM / IRM seulement
	2	Pseudoparésie
	3	Pseudoparalysie
O : Atteinte du nerf optique	0	Aucune
	1	Aux potentiels évoqués
	2	Trouble de la vision des couleurs et VECP
	3	Déficit du champ visuel central

7) Facteurs de risque et facteurs aggravants de l'orbitopathie Basedowienne

Les femmes sont plus touchées par l'OB que les hommes, avec un ratio estimé à 2.1 femmes pour 1 homme¹³ et la maladie semble aussi plus sévère¹⁴. Il existe de nombreux facteurs génétiques, environnementaux, endogènes ou locaux pouvant influencer le développement et la sévérité de l'OB¹⁵. En particulier, le tabac favorise le développement de l'OB avec un surrisque de 1.3, et un surrisque de développer une exophtalmie ou une diplopie de 3.1, aggrave une OB préexistante, diminue l'efficacité des traitements contre l'OB et favorise la progression de l'OB après un traitement par Iode 131¹⁶. Le tabagisme actif entraîne plus de risque de développer une OB que le tabagisme sevré¹⁷. Il a aussi été démontré que la dysthyroïdie aggrave l'OB et que la présence d'anticorps anti-récepteurs de la TSH élevés est associée au développement d'une OB et représente un surrisque de formes sévères¹⁸. Enfin certaines études ont démontré que le traitement par Iode 131 peut faire apparaître ou aggraver une OB dans environ 15-20% des cas¹⁹ alors que la thyroïdectomie²⁰ totale et les antithyroïdiens de synthèse ne semblent pas avoir de conséquences.

8) Signes radiologiques de l'OB

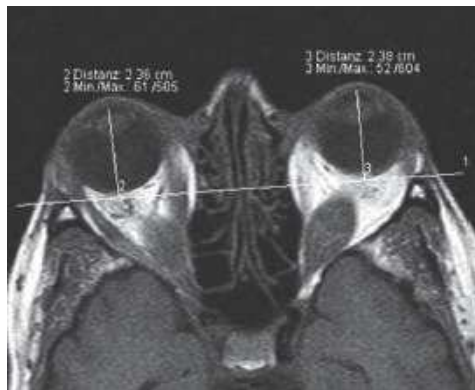
Les examens d'imagerie ont un intérêt primordial dans la démarche diagnostique. Ils permettent la confirmation diagnostique, l'évaluation de la sévérité (degré de protrusion, épaisseur des muscles, volume de la graisse orbitaire, évaluation de l'apex, état du nerf optique) et l'évaluation de l'activité.

A) Imagerie tomodensitométrique

Le scanner orbitaire est l'examen le plus facile d'accès, souvent réalisé en première intention. Sur le plan technique, on demande les coupes axiales et coronales qui permettent d'évaluer au mieux les orbites, sans injection de produit de contraste iodé.

Il permet l'évaluation de la protrusion oculaire, à l'aide de deux repères : la ligne bicanthale et l'apex de la cornée, et de deux indices : le Hertel et l'indice oculo-orbitaire (IOO).

Figure 6 : Mesure de la protrusion oculaire



$$\text{IOO} = \frac{a}{b} \times 100$$

a = distance comprise entre l'apex de la cornée et la ligne bi-canthale externe ;
b = longueur totale du globe oculaire.

Indice de Hertel : distance comprise entre l'apex de la cornée et la ligne bi-canthale.

L'exophtalmie est donc classée en 3 grades selon son importance :

Normale	IOO < 70	Indice de Hertel < 20 mm soit plus de 1/3 du globe oculaire sous la ligne bicanthale
Exophtalmie de grade 1	70 < IOO < 100	> 2/3 du globe oculaire se trouve en avant de la ligne bicanthale
Exophtalmie de grade 2	IOO = 100	La ligne bicanthale externe affleure le pôle postérieur du globe
Exophtalmie de grade 3	IOO > 100	Tout le globe et une partie de la graisse intra-orbitaire sont en avant de la ligne bicanthale externe

Figure 7 : Situation normale des globes oculaires

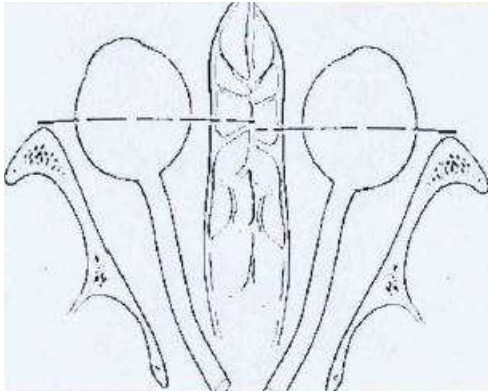


Figure 8 : Exophtalmie de grade 1

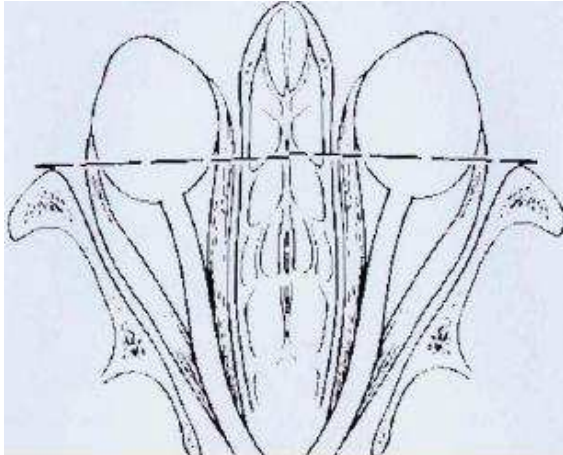


Figure 9 : Exophtalmie de grade 2

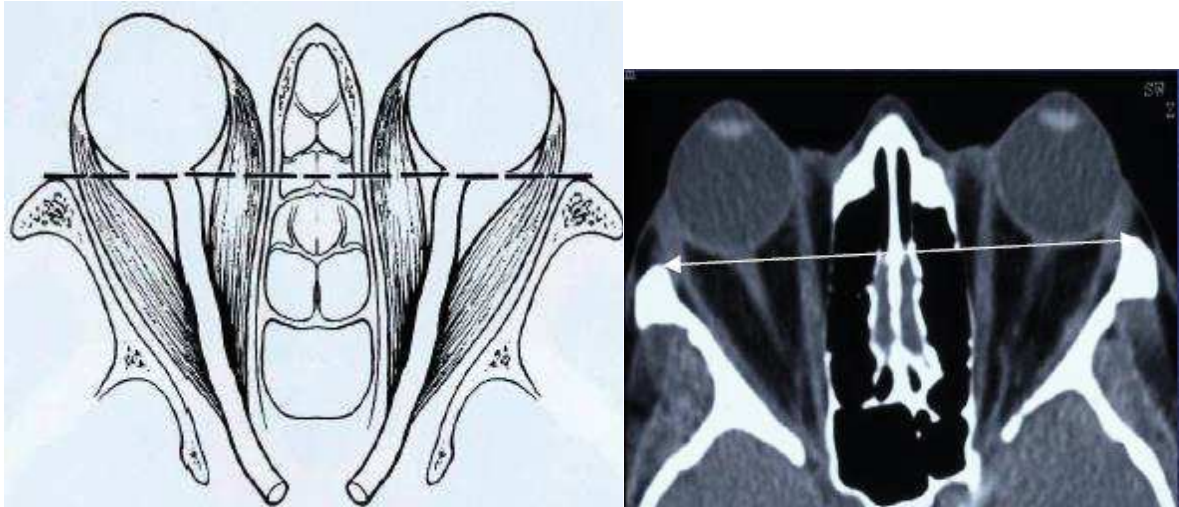
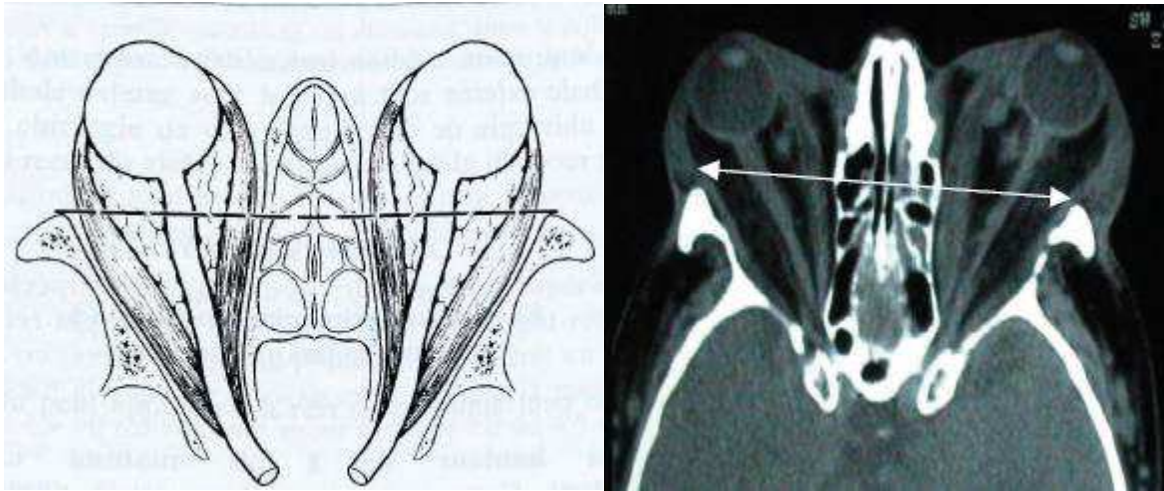


Figure 10 : Exophtalmie de grade 3



Le scanner orbitaire permet d'apprécier l'épaississement des muscles et leur aspect tomodynamométrique : hypodense en cas d'infiltration graisseuse. Les muscles normaux sont mesurés à 4.1 ± 0.5 mm pour le droit médial, 4.9 ± 0.8 mm pour le droit inférieur, 3.8 ± 0.7 mm pour le complexe droit supérieur et releveur de paupière et à 2.9 ± 0.6 mm pour le droit latéral. L'augmentation de taille des muscles orbitaires est souvent asymétrique et dans le cas d'atteinte cliniquement unilatérale, on observe un épaississement radiologique bilatéral dans 50 à 70 % des cas.

Enfin on peut analyser la graisse orbitaire : densité, localisation de l'hypertrophie pré-canthale, pré-septale et intra-orbitaire.

En examinant ces trois paramètres, il est alors possible de distinguer les exophtalmies de forme musculaire liées à une hypertrophie des muscles oculomoteurs, de celles de forme graisseuse secondaires à l'hypertrophie de la graisse intra-orbitaire et qui présentent des meilleurs résultats après la chirurgie de décompression.

Ensuite le scanner orbitaire permet d'évaluer l'apex orbitaire : s'il est libre ou encombré, et le calibre du complexe nerf optique-gaine, afin de dépister une compression du nerf optique.

Il permet aussi de rechercher une déformation de la paroi interne de l'orbite pouvant devenir légèrement concave en cas d'hypertrophie du droit médial ou une pathologie sinusienne pouvant contre-indiquer provisoirement un geste de décompression orbitaire.

Cependant le scanner présente plusieurs inconvénients comme l'irradiation des cristallins et la gestion de la surcharge iodée en cas d'injection de produit de contraste iodé. C'est aussi un examen limité qui ne permet pas l'évaluation de l'activité inflammatoire.

B) Imagerie par résonnance magnétique

L'IRM orbitaire a un rôle majeur dans la prise en charge thérapeutique de l'OB. En effet, elle montre des discordances dans l'évaluation de l'inflammation orbitaire par rapport à l'examen clinique estimé à 33 %. Dans cette pathologie où les traitements sont lourds et coûteux, il est donc primordial de classer les OB correctement et de modifier la prise en charge thérapeutique en conséquent.

Les différentes indications de l'IRM orbitaire sont :

- Lors du bilan inflammatoire des formes cliniquement modérées et sévères : si CAS ≥ 3 , en cas de programmation d'un traitement lourd ou si suspicion d'atteinte du nerf optique.
- A discuter si CAS 1 ou 2 avec exophtalmie majorée et gêne visuelle ou apparition d'une diplopie même intermittente.
- Pour une réévaluation thérapeutique.
- Avant une thyroïdectomie ou avant irathérapie, car il existe alors un risque de décompensation de l'orbitopathie.

L'IRM orbitaire est réalisée avec une technique particulière. L'acquisition se fait les yeux fermés avec des séquences axiales T2 et coronales aux nerfs optiques en T1, T2 et T2 avec suppression de la graisse. L'injection de gadolinium n'est pas nécessaire.

Elle permet une analyse fine des muscles orbitaires en étudiant la taille (augmentée si > 5 mm sauf pour l'oblique supérieur > 4 mm) et le signal. En effet la mesure en T2 est un reflet du contenu en eau donc de l'œdème musculaire et permet d'évaluer l'inflammation. Les muscles orbitaires les plus souvent touchés sont : le droit inférieur à 79% puis le droit médial 55% et le droit supérieur à 53%. Ensuite on peut rechercher des signes de fibrose : iso-signal T1 et hyposignal T2, et de dégénérescence graisseuse : hypersignal T1 et T2, des compartiments musculaires et graisseux. Plusieurs études ont démontré une corrélation entre l'intensité du signal IRM des muscles oculo-moteurs et l'activité inflammatoire, permettant de l'utiliser pour le suivi et l'évaluation de la réponse thérapeutique²¹.

Figure 11 : IRM Coupe coronale des orbites, séquence T2 : hypersignal signe d'œdème musculaire

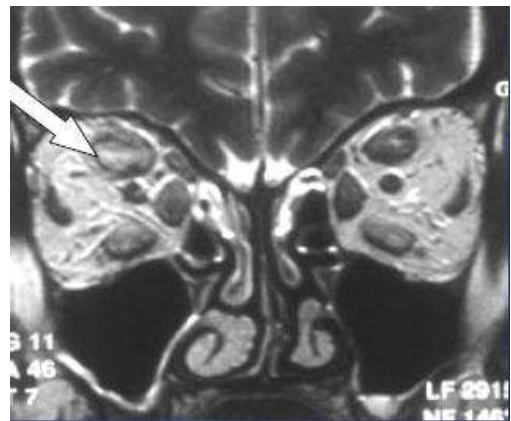
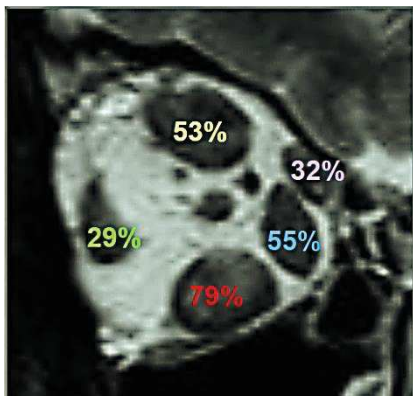


Figure 12 : Fréquence d'atteinte des muscles orbitaires



- | |
|------------------------------|
| 79% : muscle droit inférieur |
| 55% : muscle droit médial |
| 53% : muscle droit supérieur |
| 32% muscle oblique supérieur |
| 29% : muscle droit latéral |

D'autre part l'IRM orbitaire permet l'étude de la graisse orbitaire qui peut être hypertrophique, mais le volume exact est difficilement mesurable en pratique, et inflammatoire : hypersignal en T2 suppression de la graisse.

Elle permet aussi d'apprécier l'apex orbitaire, à la recherche d'une compression du nerf optique, et le nerf optique lui-même en mesurant son calibre et en recherchant une éventuellement souffrance avec un hypersignal en T2 et T2 avec saturation de graisse. Son trajet est habituellement tortueux mais il peut être étiré du fait de l'exophtalmie.

Enfin il est intéressant d'observer la glande lacrymale qui peut être subluxée en avant du fait de l'exophtalmie.

L'IRM orbitaire présente cependant des inconvénients : coût élevé et délai, rendant l'examen difficilement accessible dans certains centres.

9) Evaluation thyroïdienne

Il convient bien entendu de confirmer le diagnostic de la maladie de Basedow par le dosage des anticorps anti-récepteurs de la TSH et de rechercher une dysthyroïdie en analysant la TSH, la T3 libre et la T4 libre. En cas de dysthyroïdie avec anticorps anti-récepteurs de la TSH normaux, on peut rechercher les anticorps anti-TPO, signe d'une thyroïdite de Hashimoto.

10) Diagnostic différentiel

La question du diagnostic différentiel se pose essentiellement dans les formes unilatérales (15% des cas), le contexte clinique et les imageries ont alors un rôle important dans le diagnostic définitif.

Devant une exophtalmie, il faut éliminer tout d'abord une myopie forte (longueur axiale du globe > 24 mm), ensuite une obésité, un hypercorticisme, une fistule carotido-caverneuse ou artério-veineuse extra-durale et surtout des tumeurs primitives (méningiome, lymphome, mucocèle, hémangiome, tumeur de la glande lacrymale, ostéome, gliome, sarcome) ou secondaires (métastase orbitaire d'un cancer du poumon, du rein ou du sein le plus souvent).

Dans les cas d'atteinte des muscles extra-oculaires, il ne faut pas omettre une myosite, une myasthénie, une cellulite orbitaire ou une pseudotumeur inflammatoire, une granulomatose, une trichinose et une tumeur.

Enfin devant une rétraction palpébrale supérieure, il faut rechercher une prise de sympathomimétiques, une cirrhose hépatique et un syndrome de Parinaud ou une atteinte du tronc cérébral. Parfois au terme de l'enquête, une biopsie d'un muscle oculo-moteur est nécessaire pour faire le diagnostic et orienter la prise en charge thérapeutique.

11) Traitements de l'orbitopathie Basedowienne

La prise en charge thérapeutique des patients présentant une OB repose avant tout sur l'histoire naturelle de la maladie avec une possible amélioration spontanée dans les formes les plus modérées, d'où l'intérêt d'une période d'observation pendant 3 à 6 mois pour certains patients.

A) Traitement symptomatique

Dans tous les cas et en fonction de la symptomatologie décrite par le patient il faudra proposer un traitement symptomatique avec :

- Le port de verres teintés : il prévient la photophobie et permet de protéger la cornée surexposée aux agressions extérieures (soleil, vent, climatisation).

- La surélévation de la tête du lit.
- L'instillation pluriquotidienne de collyres ou gels mouillants et de larmes artificielles en cas de signes d'irritation conjonctivale, peut améliorer l'inconfort visuel. Il faut aussi éviter le maquillage des paupières.
- L'utilisation de pommades à action trophique : Vitamine B12, Vitamine A.
- Les prismes en cas de diplopie permanente.
- Eventuellement une injection de toxine botulique en cas de rétraction palpébrale supérieure²².

B) Sevrage de la consommation tabagique

C'est un élément majeur dans la prise en charge de l'OB afin d'optimiser le pronostic²³. Pour aider le patient, il faut proposer des substituts nicotiques qui peuvent s'associer à un soutien toxicologique et psychologique spécialisé.

C) Traitement de l'hyperthyroïdie

➤ Traitement par antithyroïdiens de synthèse (ATS) :

Pour limiter l'évolution de l'OB, il est fondamental de contrôler rapidement l'hyperthyroïdie et d'éviter un passage en hypothyroïdie ou à nouveau en hyperthyroïdie lors de l'évolution de la maladie. Le traitement par ATS ne semble pas avoir d'influence négative sur l'OB mais aurait un effet plutôt positif indirect lié à la correction de la dysthyroïdie²⁴. Selon les dernières recommandations de la Société Française d'Endocrinologie (SFE), il est recommandé de préférer le thiamazole et le carbimazole en première intention par rapport au propylthiouracile (PTU), à l'exception des trois premiers mois de la grossesse ou dans le cadre

d'une grossesse planifiée. La dose initiale doit être modulée en fonction de la sévérité de l'hyperthyroïdie. Les doses de départ conseillées sont de 40 mg par jour de carbimazole et 30 mg par jour de thiamazole, si la concentration de T4 libre est supérieure à 3-4 fois la limite supérieure de la normale. Pour des T4 libre moins élevées, les doses conseillées sont de 20 à 30 mg de carbimazole ou 15 à 20 mg de thiamazole. Il n'y a pas de bénéfice démontré à introduire des fortes doses d'ATS en association à une supplémentation en Lévothyroxine. Quel que soit le schéma thérapeutique adopté, la durée standard du traitement est de 12 à 18 mois. Une surveillance du taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH est conseillée au moins à l'issue du traitement afin d'évaluer le risque de récurrence. En effet, la maladie de Basedow présente un risque de rechute estimé à 40% avec une réactivation de l'auto-immunité et un risque de récurrence de l'OB qu'il faut donc bien surveiller.

➤ **Thyroïdectomie :**

La chirurgie est proposée en cas d'échec des ATS, de complication mal contrôlée ou de contre-indication au traitement médical. Dans tous les cas elle doit être réalisée après préparation médicale et retour à l'euthyroïdie, dans un centre expert. L'intervention de première intention est la thyroïdectomie totale mais si la dissection du premier lobe est difficile, il est possible de réaliser une thyroïdectomie subtotale pour espérer limiter le risque de complications. La thyroïdectomie n'a pas d'influence sur l'évolution naturelle de l'OB²⁴ et c'est un moyen très efficace de prévention de récurrence de l'hyperthyroïdie.

➤ **Traitement par Iode 131 :**

Le traitement par Iode 131 est aussi indiqué en cas d'échec des ATS, de complications mal contrôlées ou de contre-indications au traitement médical. Il est une bonne alternative en

cas de contre-indication à une chirurgie mais il présente plusieurs contre-indications absolues : grossesse ou projet de grossesse dans les 4 à 6 mois (délai minimum permettant d'obtenir une euthyroïdie et de respecter les contraintes de radioprotection), allaitement, nodule thyroïdien suspect de cancer thyroïdien sur les données cytologiques, incapacité du patient à suivre les règles de radioprotection. Et des contre-indications relatives : incontinence urinaire, dialyse, goitre compressif, orbitopathie sévère et/ou active, projet de grossesse dans les 2 ans suivant le traitement en raison de la majoration du taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH dans les suites du traitement par Iode 131.

Dans le cadre de la maladie de Basedow, la stratégie adoptée est « ablativité », en conséquence l'activité d'iode 131 administrée doit permettre l'obtention d'une hypothyroïdie. Le médecin délivrant la radioactivité doit fournir au patient une information orale et écrite concernant les précautions à prendre à la suite du traitement par Iode 131. Le bilan thyroïdien doit être contrôlé à 4 semaines après le traitement puis toutes les 4 à 6 semaines durant les 6 premiers mois. Il est important de prévoir une consultation spécialisée pour introduire une substitution hormonale précoce et adaptée afin d'éviter les complications secondaires à une hypothyroïdie profonde et d'évaluer l'état orbitaire du patient.

En effet, le traitement par Iode 131 fait courir le risque d'aggravation d'une orbitopathie préexistante ou de survenue d'une orbitopathie. Ceci est encore controversé avec plusieurs études contradictoires, notamment des essais randomisés en commençant par l'étude de Tallstedt et al.²⁵ qui sur 168 patients présentant une OB, retrouve une aggravation chez 33% des patients traités par Iode, versus 10% chez ceux traités par ATS et 16% en cas de chirurgie. Mais il existait dans cette étude plusieurs biais, à savoir des patients fumeurs non sevrés et l'absence de correction de l'hypothyroïdie post-traitement par Iode 131. Ensuite l'étude Bartalena en 1998²⁶ évalue 450 patients avec une OB et montre une aggravation chez 15% des patients traités par Iode 131, 0% en cas d'ATS et 0% parmi les patients traités par Iode en

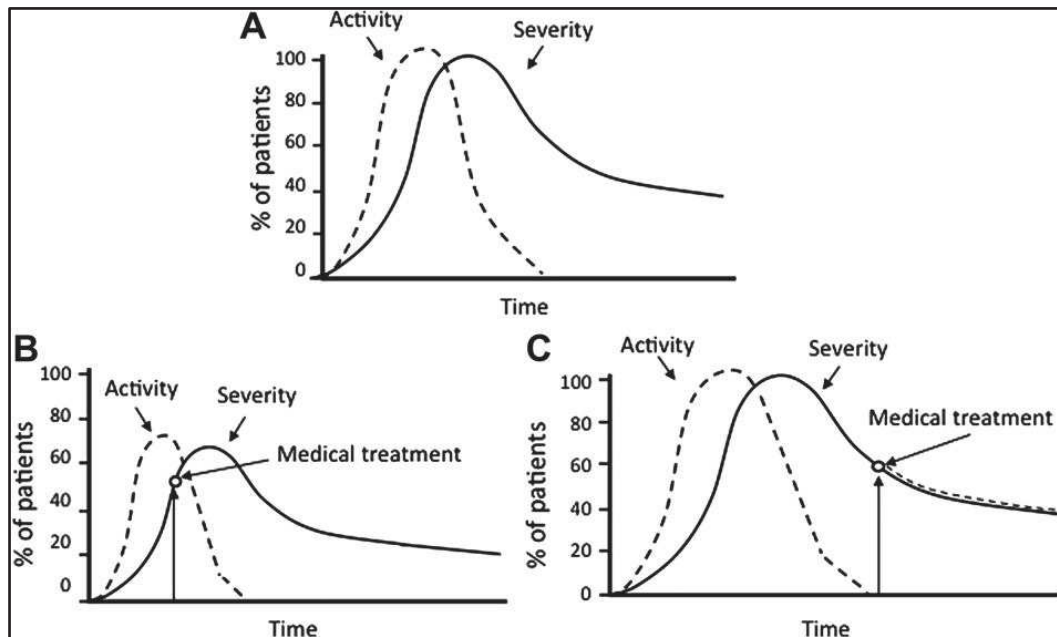
association à une corticothérapie. Enfin Perros ²⁷ a analysé l'évolution de l'OB chez 72 patients traités par Iode 131. Les OB étaient peu actives, les patients étaient préparés par ATS et l'évolution du bilan thyroïdien était bien monitorée avec une supplémentation systématique en Lévothyroxine. Il y a eu 0% d'aggravation de l'OB. Le mécanisme de l'aggravation de l'OB après Iode 131 est encore méconnu mais il semblerait donc qu'il existe un rôle important de l'hypothyroïdie post-traitement insuffisamment substituée. Il existe aussi quelques facteurs de risque à cette aggravation : le tabagisme, la sévérité initiale de l'hyperthyroïdie, le taux élevé d'anticorps anti-récepteurs de la TSH et l'OB préexistante surtout active. Dans le cas des OB active, il est donc recommandé²⁸ de prévenir l'aggravation par une corticothérapie orale à la posologie de 0.3 à 0.5 mg/kg à débiter 1 à 3 jours après l'Iode 131 et à poursuivre pendant 1 mois avant d'entamer une décroissance progressive, avec une durée totale idéale de 3 mois²⁷. Ainsi, il n'y a pas de contre-indication formelle au traitement par Iode 131 en cas d'orbitopathie, mais la prescription doit être réservée à des orbitopathies minimales ou modérées, peu actives et encadrée de précautions particulières : information du patient, sevrage tabagique, suivi ophtalmologique spécialisé, corticothérapie orale et surtout la surveillance hormonale post-thérapeutique rapprochée pour éviter la survenue d'une hypothyroïdie.

L'échec du traitement par Iode 131 est défini par la persistance d'une hyperthyroïdie 6 à 12 mois après l'administration. Un second traitement peut alors être administré en évitant les activités trop faibles.

D) Traitements de première intention de l'OB active modérément sévère à sévère

Les objectifs des traitements médicaux dans les cas d'OB modérées à sévères sont de réduire l'activité, c'est-à-dire les caractéristiques inflammatoires de la phase active, pour améliorer l'atteinte musculaire voire réduire la compression du nerf optique, et in fine diminuer le besoin ultérieur de chirurgie de réhabilitation. En effet, un traitement médical, même efficace, n'exclut pas toujours la nécessité d'une intervention chirurgicale. Ainsi le traitement médical ne doit être administré que chez les patients présentant une OB active. Enfin la durée d'évolution de l'OB doit aussi être prise en compte, car les patients atteints d'un OB de longue date sont moins susceptibles de répondre à un traitement médical, surtout lorsque la maladie a atteint le stade de fibrose inactive²⁹.

Figure 13 : Influence d'un traitement de l'OB sur l'évolution de la maladie : *Graphique A : évolution naturelle d'une OB avec différenciation de l'activité et de la sévérité selon le temps. Graphique B : un traitement médical est donné précocement pendant la phase active de la maladie permettant une phase active plus courte et une diminution de l'intensité de l'activité et de la sévérité. Graphique C : un traitement médical donné pendant la phase inactive plus tardive n'aura aucun bénéfice sur l'évolution de l'OB.*



➤ **Sélénium :**

D'après l'étude contrôlée randomisée en double aveugle menée en Europe par EUGOGO³⁰, un traitement par sélénium pendant 6 mois (sélénite de sodium 100 mg deux fois par jour) est efficace pour améliorer l'OB dans les formes légères. En effet, en comparaison au placebo, l'administration de sélénium est associée à une amélioration significative de la qualité de vie, une amélioration des symptômes de l'OB et à un moindre taux d'aggravation. Cet effet bénéfique est maintenu à 12 mois, soit 6 mois après l'arrêt du traitement et aucun patient n'a présenté d'effet indésirable lié au sélénium. Il est cependant important de noter que la plupart des patients provenaient de régions présentant une carence marginale en sélénium. Une carence en sélénium pouvant avoir favorisé les effets bénéfiques du sélénium, il reste à déterminer si le sélénium sera également bénéfique pour les patients vivant dans les régions non carencées. Néanmoins, le sélénium est quand même recommandé dans les OB légères et il est utilisé dans de nombreux centres.

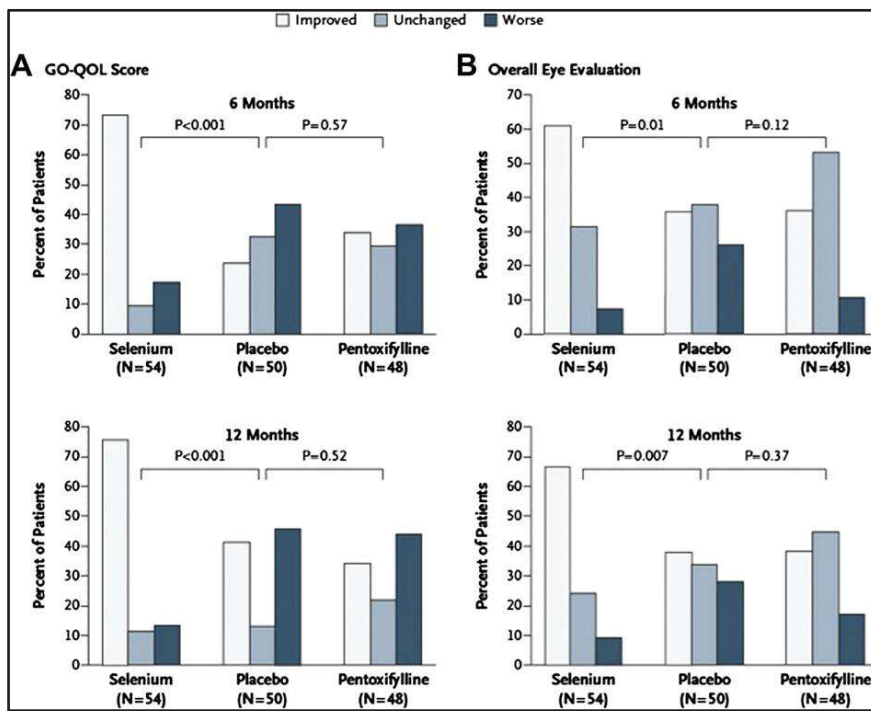


Figure 14 : Efficacité du traitement par Sélénium d'une OB : Evolution à 6 et 12 mois de la qualité de vie spécifique liée à l'OB (graphiques A) et amélioration à 6 et 12 mois de l'examen

ophtalmologique global, chez les patients atteints d'OB traités par Sélénium (100 mg de sélénite de sodium 2 fois par jour), par pentoxifylline (600 mg 2 fois par jour) ou placebo (2 fois par jour), par voie orale pendant 6 mois avec un suivi pendant 6 mois après l'arrêt du traitement.

➤ **Corticothérapie intraveineuse :**

C'est un traitement de choix pour les formes d'OB actives modérées à sévères (CAS \geq 3/7). La corticothérapie est efficace sur les manifestations inflammatoires de l'OB, grâce à l'inhibition de production des cytokines. La corticothérapie intraveineuse a démontré son efficacité par rapport à la voie orale. En effet d'après l'étude de Kahaly et al.³¹, 77% des patients ayant bénéficié d'une corticothérapie par voie intraveineuse rapportaient une amélioration de l'OB, sur le plan de l'activité, de la sévérité et de la qualité de vie, à trois mois, versus 51% dans le groupe de la corticothérapie orale. La voie intraveineuse permet aussi une diminution du taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH, une moindre nécessité de traitements complémentaires et enfin, elle entraîne moins d'effets secondaires. La corticothérapie intraveineuse est donc plus efficace et mieux tolérée que la voie orale.

Le protocole actuel fait partie des recommandations EUGOGO³² et doit être administré dans des centres expérimentés car il peut présenter de sérieux effets indésirables. Le schéma habituel comporte une dose totale cumulée de 4,5 g de méthylprednisolone intraveineuse, il débute par six semaines de 0,5 g hebdomadaire puis à nouveau six semaines à 0,25 g. Dans les formes très sévères, il peut être proposé de fortes doses à 0,75 g par semaine pendant six semaines puis 0,5 g par semaine pendant encore six semaines, ce qui fait une dose totale cumulée à 7,5 g. Il est fortement conseillé de ne pas dépasser une dose totale cumulée de 8 g de méthylprednisolone à cause des surrisques de complications hépatiques sévères avec notamment des hépatites fulminantes, de morbidité cardiovasculaire et de décompensation psychiatriques. Il convient de surveiller le patient de très près pendant ce traitement afin de juger l'évolution de l'OB et l'efficacité du traitement mais aussi pour dépister les éventuelles complications. D'après Zang et al.³³ la morbidité de la corticothérapie intraveineuse est estimée

à 6,5% et la mortalité à 0,6%. Les effets indésirables principaux sont les hépatites, l'HTA, les ulcères gastroduodénaux, le diabète cortico-induit, les infections, les décompensations psychotiques et les glaucomes. La corticothérapie prolongée justifie donc la mise en place de mesures préventives : prévention de l'ostéoporose par calcium, vitamine D et parfois bisphosphonates ; prévention du diabète par un régime pauvre en glucides d'absorption rapide, supplémentation potassique et protection gastrique. Il est aussi recommandé de dépister certaines pathologies avant d'introduire le traitement : enzyme hépatiques, sérologies des hépatites virales, auto anticorps, glycémie à jeun, calcium et vitamine D.

E) Traitements de deuxième ligne de l'OB active modérément sévère à sévère

➤ Radiothérapie orbitaire :

C'est un traitement établi dans la prise en charge de l'OB, utilisé depuis plus de 60 ans. La radiothérapie orbitaire est proposée pour son action anti-inflammatoire et immunosuppressive sur l'infiltrat lymphocytaire intra-orbitaire qui est radiosensible. Elle est indiquée dans les OB active, à la phase inflammatoire CAS > 3/7, stade modéré à sévère, NOSPECS 2 à 5, tout particulièrement en cas d'atteinte des muscles oculomoteurs.

Les volumes ciblés lors de la radiothérapie orbitaire sont donc les muscles oculomoteurs bilatéraux. Tout l'enjeu du radiothérapeute est d'éviter d'abîmer les organes adjacents : l'œil, la rétine, les glandes lacrymales, la chambre antérieure (structures antérieures au vitré comprenant la cornée, l'iris, les corps ciliaires et le cristallin), les nerfs optiques, le chiasma, l'hypophyse et le cerveau.

Figure 15 : Scanner orbitaire en coupe axiale, délimitation des muscles oculomoteurs cibles

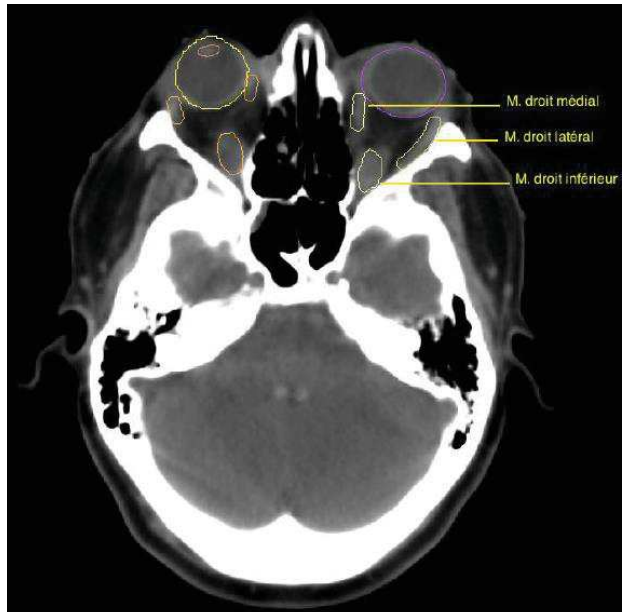
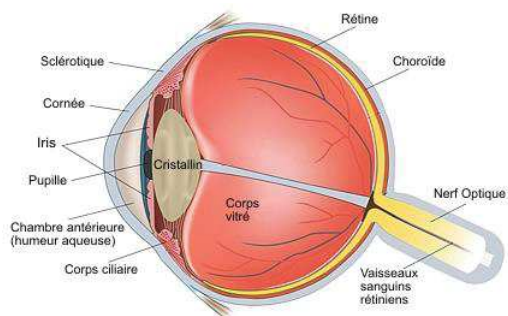


Figure 16 : Anatomie de l'œil



Le protocole le plus utilisé et recommandé par EUGOGO, en phase inflammatoire avancée, est de 20 Gy administrés en 10 séances consécutives de 2 Gy sur 2 semaines³⁴ avec un taux de réponse d'environ 60%. D'après l'étude de Kahaly et al³⁵, il est aussi possible d'appliquer les 20 Gy en 20 séances de 1 Gy par semaine, l'efficacité était comparable et la tolérance meilleure. Les doses plus élevées (24 Gy) n'étaient pas plus efficaces³⁶. En phase inflammatoire précoce, il peut être proposé un traitement de 2,4 Gy en 8 séances de 0,3Gy, 1 fraction par jour, 5 séances par semaine.³⁷ Il existe une latence de 4 à 6 semaines avant d'observer un début d'effet de la radiothérapie, avec un effet maximal à 3 mois.

L'efficacité de la radiothérapie orbitaire est démontrée dans les OB modérément sévère et sévère par deux essais contrôlés randomisés versus placebo^{38,39}. Ces deux études ont montré une amélioration de la mobilité oculaire et de l'inflammation des tissus mous, avec peu d'effet sur l'exophtalmie. Dans les orbitopathies minimales actives, la radiothérapie orbitaire permet une amélioration de la mobilité oculaire (52% vs 27%), mais ne prévient pas l'aggravation (14%) et n'améliore pas la qualité de vie par rapport au placebo³⁸. Enfin l'étude de Gorman et al.⁴⁰ a mis en évidence l'absence de bénéfice de la radiothérapie orbitaire dans les formes inactives.

La combinaison corticothérapie intra-veineuse et radiothérapie orbitaire est plus efficace que chaque traitement seul^{41,42}. En effet, la corticothérapie prévient l'exacerbation transitoire des signes oculaires liés à la radiothérapie et diminue les récurrences à l'arrêt de la corticothérapie en réduisant la phase active ou inflammatoire de l'OB.

La radiothérapie est habituellement bien tolérée et les études concernant les effets secondaires sur le long terme sont rassurantes. Cependant il existe quand même des risques par exemple carcinologiques avec les tumeurs radioinduites chez les patients jeunes, particulièrement de moins de 35 ans. De même il existe un sur risque de cataracte et enfin il ne faut pas méconnaître la rétinopathie radique, complication pouvant être majorée en cas d'hypertension artérielle mal contrôlée ou de rétinopathie diabétique préexistante. Les contre-indications absolues de la radiothérapie orbitaire sont donc l'âge inférieur à 35 ans, la rétinopathie diabétique et l'hypertension artérielle sévère. Le diabète sans rétinopathie est considéré comme une contre-indication relative.

Marquez et al. ont effectué une étude rétrospective sur les résultats à long terme de la radiothérapie orbitaire dans l'orbitopathie dysthyroïdienne⁴³. Parmi les 185 patients analysés, ils ont retrouvé une amélioration ou une résolution des symptômes oculaires de 89% pour les anomalies des tissus mous, de 70% pour les exophtalmies, de 85% pour les muscles oculomoteurs, de 96% pour les anomalies cornéennes et 67% pour les baisses d'acuité visuelle. En

moyenne la réponse à la radiothérapie met 6 mois pour se stabiliser. Pour ce qui est des complications, seuls 12% des patients ont développé une cataracte après irradiation avec une médiane de 11 ans, aucun patient n'a développé de tumeur dans la zone irradiée et seulement 2 patients ont développé une rétinopathie post-radique. Le taux de satisfaction des patients était estimé à 98% et 2% des patients pensaient que leurs symptômes avaient progressé malgré la radiothérapie. Cette étude a permis de mettre en évidence des facteurs pronostics de réponse à la radiothérapie : plus la radiothérapie est effectuée à un stade précoce de l'orbitopathie et plus le score NOSPEC est bas, meilleurs seront les résultats. Le faible taux de complications orbitaire a aussi été confirmé par l'étude de Marcocci et al.⁴⁴ avec la découverte d'une rétinopathie chez seulement 2 patients sur 204 : 1 parmi les 7 patients (14%) présentant un diabète et une hypertension artérielle, seulement 1 parmi les 31 (3%) patients présentant une hypertension artérielle seule et aucun patient présentant un diabète seul. Par ailleurs ils ont démontré que la prévalence de la cataracte n'était pas augmentée de manière significative chez les patients ayant reçu une radiothérapie orbitaire. Enfin ils n'ont retrouvé aucune tumeur secondaire en zone irradiée. De plus, l'étude prospective de Robertson⁴⁵ montre aussi un faible taux de rétinopathie post-radique retrouvée chez 4 patients sur les 42 surveillés après leur radiothérapie orbitaire.

➤ **Rituximab :**

Le Rituximab a été le premier immunosuppresseur proposé dans le traitement de l'OB. Il existe deux principales études contrôlées randomisées qui ont comparé l'efficacité du Rituximab avec un placebo ou la corticothérapie intra-veineuse. Dans la première réalisée aux Etats-Unis, Stan et al.⁴⁶ ne trouvait pas de différence sur l'activité clinique entre le Rituximab (à la dose totale de 2g) comparé au placebo. Par contre Salvi et al.⁴⁷ montre que le Rituximab (aux doses totales de 0,5 g et 2 g) est plus efficace sur l'amélioration de l'activité de l'OB (diminution de la moyenne du CAS de $4,4 \pm 0,7$ au départ jusque $0,6 \pm 0,3$ en 24 semaines de

traitement ; $p < 0.01$) et permet un plus grand nombre d'inactivation de la maladie, comparé aux fortes doses de corticothérapie intra-veineuse (à 7,5 g) : $CAS \leq 3$ atteint chez 100% des patients traités par Rituximab versus 68,7% des patients traités par corticothérapie ; $p = 0,04$. Cette différence de résultats s'explique en partie par les discordances des cohortes⁴⁸. En effet, ces deux études ciblaient des patients avec une OB active modérée à sévère de $CAS \geq 4$, mais la population de l'étude de Stan et al. était significativement plus vieille avec plus d'hommes, une durée de maladie plus longue et des anticorps anti-récepteurs de la TSH plus élevés ; quatre facteurs de risque de mauvaise réponse au traitement médical, ce qui représente un biais de sélection important. Cependant, nous notons un pourcentage de fumeurs plus important dans la cohorte de Salvi et al., le tabac ne semblant pas représenter dans ce cas un facteur de risque de mauvaise réponse au traitement médical contrairement aux études précédentes. Au final, il apparaît que le Rituximab pourrait être un traitement efficace chez des patients présentant une OB d'évolution récente, mais d'autres études sont nécessaires pour confirmer ces résultats et analyser de manière plus approfondie les effets indésirables. Les dernières recommandations EUGOGO proposent donc d'utiliser le Rituximab en deuxième ligne thérapeutique, en cas d'échec de la corticothérapie intra-veineuse⁴⁹.

➤ Cyclosporine :

La cyclosporine est utilisée largement parmi les traitements immunosuppresseurs pour les transplantations, car grâce à ses capacités d'inhibition de la voie de la calcineurine, elle permet de diminuer la sécrétion IL-2 par les lymphocytes T. Son efficacité a été évaluée dans la prise en charge médicale de l'OB. Utilisée en monothérapie la cyclosporine n'est pas supérieure à la corticothérapie seule, mais l'association des deux a montré son avantage chez les patients présentant une OB modérée à sévère. Deux études contrôlées randomisées^{50,51}, ont comparé l'efficacité d'un traitement associant corticothérapie orale (aux doses de 50-100 mg) et cyclosporine (aux doses de 5-7,5 mg/kg) par rapport à la corticothérapie orale en

monothérapie et ont montré une diminution de la sévérité de l'OB après 10-12 semaines de traitement, plus importante dans le groupe de la bithérapie par rapport à la monothérapie. Le premier essai a introduit la bithérapie cyclosporine + corticothérapie orale d'emblée comme premier traitement, alors que le deuxième a introduit la cyclosporine dans un deuxième temps chez les patients non répondeurs à la corticothérapie seule. Aussi, en plus de l'amélioration des signes cliniques, la bithérapie cyclosporine + corticothérapie orale était associée à une réduction des rechutes de l'OB. Mais il faut noter l'apparition de nombreux effets indésirables rénaux et infectieux, d'hypertension artérielle et d'hyperplasie gingivale. La cyclosporine pourrait donc être considérée comme traitement de l'OB en association à la corticothérapie chez les patients partiellement répondeurs à la corticothérapie seule, tout en veillant aux effets secondaires. Cependant, ces deux études datant des années quatre-vingt, il conviendrait de réaliser des études complémentaires afin d'analyser l'intérêt de la cyclosporine en association à une corticothérapie intra-veineuse (et non orale) qui est désormais recommandée en première intention.

➤ **Mycophénolate Mofétil :**

Le mycophénolate mofétil (MMF) est un autre agent qui exerce un effet immunosuppresseur, obtenu par l'appauvrissement des nucléotides de guanosine des cellules T et B. En raison de cette propriété, le MMF a été étudié chez des patients présentant une OB active, modérée à sévère, en monothérapie ou en association avec des corticoïdes. Ye et al. ⁵² a randomisé 174 patients pour un traitement de 24 semaines comprenant soit 1g par jour de MMF soit une corticothérapie intra-veineuse (3g sur 2 semaines) avec un relai par voie orale (débuté à 60 mg par jour) puis une décroissance progressive. Les patients des deux groupes présentaient une OB qui évoluait depuis six mois en moyenne, avec un CAS moyen à 5,2 et la plupart avait déjà reçu un premier traitement. A 24 semaines, la réponse au traitement était plus importante dans le groupe MMF par rapport au groupe de la corticothérapie (91% versus 68%) de plus on

observait une plus grande diminution du CAS (amélioration jusqu'à $1,9 \pm 0,8$ dans le groupe MMF comparé à $2,5 \pm 1,4$ dans le groupe de la corticothérapie). Le taux d'événements indésirables était nettement plus faible dans le groupe traité par MMF (5,0% contre 28,2%) et les événements rapportés n'étaient pas graves (hypokaliémie légère, transaminases légèrement augmentées). Cependant, d'autres rapports sur l'utilisation de MMF dans le traitement de l'OB décrivent un taux un peu plus élevé d'événements indésirables, y compris l'apparition de neuropathie optique.⁵³ Plus récemment, le groupe EUGOGO a publié les résultats de l'étude MINGO qui a comparé la corticothérapie intra-veineuse en monothérapie avec l'association MMF et corticothérapie intra-veineuse, chez les patients présentant une OB modérée à sévère.⁵⁴ Dans les deux groupes, la corticothérapie intra-veineuse était administrée selon les dernières recommandations EUGOGO avec un total de 4,5g de méthylprednisolone sur 12 semaines. Le MMF est donné par voie orale à la posologie de 360 mg deux fois par jour. Un examen ophtalmologique a été effectué à 12 puis 24 et 36 semaines. Le premier critère de jugement principal de l'étude était le taux de réponse au traitement à 12 semaines, mais il n'y a pas eu de différence significative parmi les deux groupes (49% pour la monothérapie et 63% pour le traitement combiné, OR 1,8, 95% CI 0,9-3,4). Le taux de rechute à 24 et 36 semaines était également similaire entre les groupes. Cependant une deuxième analyse a suggéré que le taux de réponses au traitement à 24 semaines était significativement plus élevé dans le groupe de la bithérapie MMF et corticothérapie comparé au groupe de la monothérapie (respectivement 71% versus 53%, 95% CI 1,09-4,25). Il n'y a pas eu de différence significative pour le nombre d'événements indésirables entre les deux groupes. Les auteurs ont donc conclu que l'ajout du MMF à la corticothérapie intra-veineuse n'a pas d'impact sur la réponse initiale au traitement et le taux de rechutes, mais pourrait présenter un bénéfice à plus long terme. Il convient également de mentionner que l'association MMF et corticothérapie était prometteuse en termes d'amélioration de la qualité de vie et des symptômes oculaires. Ces résultats quelque peu

contradictoires sont probablement liés à une combinaison de facteurs : la réponse rapide attendue dans l'essai MINGO (par opposition à ce qui pourrait être une réponse positive à 6 mois) et d'autre part, le schéma thérapeutique de la corticothérapie, non standardisé, utilisé par Ye et al. Sur la base de ces résultats, on peut espérer qu'un essai contrôlé randomisé multicentrique, avec une mise en aveugle adéquate, sera réalisé afin de comprendre l'utilité potentielle du MMF dans l'OB⁵⁵.

➤ **Méthotrexate :**

Le méthotrexate a aussi été évalué dans le traitement de l'OB. Strianese et al.⁵⁶ a publié une étude rétrospective sur 36 patients qui présentaient une intolérance aux corticoïdes et qui ont été traités par méthotrexate 7,5 à 10 mg, selon le poids, voie orale. Les résultats ont montré une réponse clinique à 3 mois chez 67 % des patients avec un CAS diminué de $4,1 \pm 1,1$ initialement jusqu'à $2,5 \pm 1,1$ à 3 mois et 94% des patients présentaient une amélioration clinique à 1 an. Plus de la moitié des patients étaient fumeurs et le délai moyen depuis le dernier traitement médical était de 8 mois. Il est important de noter que cette étude ne permettait pas de différencier l'effet du méthotrexate par rapport à l'évolution naturelle de la maladie. Une autre étude rétrospective incluant 23 patients présentant une OB active modérée à sévère, a comparé l'efficacité du méthotrexate par rapport à la corticothérapie intra-veineuse.⁵⁷ Finalement, presque la moitié des patients traités par méthotrexate ont nécessité un traitement complémentaire par corticothérapie. Les auteurs rapportent une dose cumulée de corticothérapie intra-veineuse plus faible de 2,72g en moyenne, chez les patients ayant reçu du méthotrexate en association, ce qui est significativement plus faible que la dose cumulée recommandée par le protocole EUGOGO. Cependant cette étude est fortement limitée par les différences de traitements appliqués chez les patients qui n'ont pas répondu sous méthotrexate ou ne l'ont pas toléré, influençant l'analyse de l'efficacité de l'association corticothérapie intra-veineuse et méthotrexate. D'autres études rétrospectives suggèrent que le traitement par

méthotrexate est associé à une diminution réussie de la corticothérapie intra-veineuse. Mais nous manquons de données prospectives et contrôlées pour pouvoir définir réellement l'efficacité du méthotrexate en monothérapie ou en association à la corticothérapie intra-veineuse dans l'OB.

➤ **Analogues de la Somatostatine :**

Les analogues de la Somatostatine peuvent apparaître comme un traitement intéressant dans l'OB par leur effet immunomodulateur en lien avec la présence de récepteurs à la somatostatine sur les fibroblastes orbitaires. Quatre études contrôlées randomisées ont évalué l'Ocrotéotide ou le Lanréotide à action prolongée par rapport au placebo, avec une durée de traitement de 3-8 mois et un suivi allant jusqu'à 14 mois.^{58,59,60,61} Les résultats étaient assez cohérents et une méta-analyse supplémentaire qui a montré une petite réduction significative du CAS (moyenne - 0,63, 95% IC - 0,098 à - 0,28) ce qui était peu susceptible d'être cliniquement pertinent. De plus, il n'y avait aucun bénéfice sur la diplopie, l'exophtalmie et la rétraction palpébrale.⁶² Aussi, près de 60% des patients traités par Somatostatine ont développé des effets indésirables gastro-intestinaux invalidants. Au total, devant les faibles impacts des analogues de la somatostatine sur l'OB malgré des effets indésirables significatifs, ceux-ci ne sont pas utilisés comme traitement de l'OB active.

F) Les traitements émergents de l'orbitopathie Basedowienne

Des nouvelles thérapies cherchent à cibler des mécanismes physiopathologiques impliqués spécifiquement dans l'OB, permettant ainsi une meilleure efficacité des traitements et moins d'effets secondaires. Nous allons donc nous intéresser aux thérapies biologiques actuellement à l'étude pour l'OB.

➤ **Teprotumumab :**

Les fibroblastes orbitaux n'expriment pas seulement des récepteurs de la TSH mais aussi des récepteurs de l'IGF1. Chez les patients présentant une OB, ceux-ci sont surexprimés par les fibroblastes orbitaux et les lymphocytes.^{63,64} Une fois stimulés, les récepteurs de l'IGF1 potentialisent l'action des récepteurs de la TSH. Teprotumumab est un anticorps monoclonal inhibiteur qui se fixe sur la portion extra-cellulaire des récepteurs de l'IGF1. Après plusieurs études in vitro prometteuses, le premier essai clinique du Teprotumumab dans l'OB a été publié en 2017.⁶⁵ Il s'agit d'une étude multicentrique contrôlée randomisée qui a analysé l'efficacité du Teprotumumab par rapport au placebo, chez 88 patients présentant une OB active modérée à sévère, depuis 9 mois en moyenne avec un CAS ≥ 4 et vierges d'un premier traitement à l'exception d'une corticothérapie orale. L'essai était financé par le fabricant. Les patients ont reçu 8 perfusions de Teprotumumab (dose initiale à 10 mg/kg puis 20 mg/kg pour les 7 suivantes) ou du placebo, au rythme d'une toutes les trois semaines. Dans le groupe avec intention de traiter, 20% des patients du groupe placebo et 69% des patients dans le groupe Teprotumumab ont montré une amélioration clinique significative (réduction du CAS ≥ 2 et réduction de l'exophtalmie ≥ 2 mm) à 24 semaines (OR 8,9 ; $p < 0,01$). Les patients traités par le Teprotumumab étaient également plus susceptibles de réagir tôt et d'avoir une réponse plus prononcée au traitement. Les événements indésirables sont restés modérés et facilement maîtrisés pour la plupart, mais cinq patients ont développé des complications plus sérieuses (diarrhées, maladies inflammatoires intestinales, sepsis à *Escherichia coli*, encéphalopathie auto-immune, rétention aiguë d'urines). Un patient du groupe placebo a développé une neuropathie optique. L'hyperglycémie a été relevée chez 5 patients du groupe Teprotumumab et 2 du groupe placebo, avec des taux significativement plus élevés dans le groupe Teprotumumab parmi des patients présentant un diabète préexistant, facilement corrigés par l'ajustement du traitement anti-diabétique. Au total, cette étude apporte des données

importantes sur l'efficacité et la sûreté du Teprotumumab dans le traitement de l'OB active modérée à sévère et d'évolution récente.

➤ **Tocilizumab :**

Le Tocilizumab est un anticorps monoclonal humain recombinant dirigé contre les récepteurs de l'IL-6. L'IL-6 est une cytokine pro-inflammatoire qui est aussi surexprimée dans le tissu orbitaire des patients atteint d'une OB, bloquer son récepteur a donc pour objectif de diminuer son action inflammatoire.⁶⁶ Perez-Moreiras et al. a publié le premier essai prospectif non contrôlé ni randomisé avec 18 patients présentant une OB active (CAS ≥ 4) résistante à la corticothérapie, qu'il a traité par TCZ 8 mg/kg toutes les 4 semaines, jusqu'à atteindre un CAS inférieur ou égal à 1 ou une négativation des anticorps anti-récepteurs de la TSH.⁶⁷ Il y avait une majorité de femme avec une moyenne d'âge de $48 \pm 8,6$ ans et 50% de fumeurs. Le suivi s'est fait sur 9 à 27 mois. Les résultats de l'étude ont montré une diminution du CAS d'une moyenne de 6,5 à 0,6, avec une amélioration notée sur la mobilité oculaire, la diplopie et l'acuité visuelle. Les effets secondaires sont restés modérés (fatigues, douleurs osseuses et musculaires) et n'ont pas nécessité d'arrêt thérapeutique. Deux patients ont développé une neutropénie améliorée après la diminution des doses de TCZ. Atienza-Mateo et al. a mené une étude multicentrique de 29 patients, qui montre des améliorations similaires sur l'activité et la sévérité de l'OB après un traitement par TCZ (réduction du CAS de $5 \pm 1,7$ jusqu'à $1 \pm 0,9$ en 1 an).⁶⁸ Le premier essai contrôlé randomisé avec Tocilizumab a été récemment publié⁶⁹ et après 4 mois de perfusion de TCZ, il a été montré une amélioration du CAS d'au moins 2 points chez 93% des patients traités par TCZ contre 59% dans le groupe placebo (CI 1,3-73,2). L'exophtalmie a aussi diminué de manière significative avec une médiane de 1,5 mm comparée à 0 mm dans le groupe placebo. Le nombre d'effets indésirables était deux fois plus élevé dans le groupe TCZ par rapport au placebo et 2 événements ont été jugés graves. Dans l'ensemble, le TCZ semble

être assez prometteur pour les OB résistantes aux corticostéroïdes si les données sont confirmées par des études supplémentaires.

➤ **Inhibiteurs du TNF α :**

Il a été prouvé que le TNF α est abondamment présent au début de l'évolution de l'OB. Cette cytokine est secondaire à la réponse induite par la voie Th1 qui domine l'immunopathologie de la maladie à ce stade. L'éta nercept, l'adalimumab et l'infliximab sont tous des inhibiteurs du TNF α qui agissent en se liant à la cytokine éponyme. Cette classe de médicaments a été approuvée pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde, de la maladie inflammatoire de l'intestin et de certaines autres maladies auto-immunes. Dans la littérature, nous retrouvons peu d'études sur l'utilisation des inhibiteurs du TNF α dans l'OB, sans véritable essai contrôlé randomisé. L'une d'entre elles a analysé l'efficacité de l'éta nercept chez 10 patients présentant une OB active modérée à sévère (posologie de 25 mg 2 fois par semaine pendant 12 semaines) et a retrouvé une diminution du CAS moyen de 4 à 1,6 à 12 semaines.⁷⁰ Cependant, 3 patients parmi les 10 ont rechuté à l'arrêt du traitement. Ensuite l'utilisation de l'adalimumab a été étudiée rétrospectivement chez 10 patients présentant une OB depuis au moins 9 mois.⁷¹ Les patients inclus présentaient au moins 1 signe d'activité clinique et la plupart bénéficiaient d'une corticothérapie intra-veineuse concomitante. Après 12 semaines de traitement, on pouvait noter une diminution des signes inflammatoires chez six des dix patients mais aussi une augmentation de l'inflammation chez trois patients. Un patient a été hospitalisé pour sepsis et diarrhées. L'applicabilité de ces résultats n'est pas claire car certains patients se sont aggravés sous traitement et d'autres se sont améliorés sans que l'on puisse distinguer le rôle de la corticothérapie intra-veineuse concomitante, de celui de l'adalimumab ou de l'évolution naturelle de la maladie. Enfin le seul rapport sur l'utilisation de l'infliximab était le cas d'un patient ayant présenté une neuropathie optique qui s'est améliorée sous inhibiteur de TNF α avec une diminution du CAS et une amélioration de la vision.⁷² Dans l'ensemble,

l'utilisation d'inhibiteurs du TNF α entraîne une diminution discutable du statut inflammatoire et pour le moment il n'existe aucune preuve sur un bénéfice concernant la gravité de la maladie. Des essais supplémentaires sont nécessaires pour déterminer si ces agents pourraient jouer un rôle dans la prise en charge thérapeutique de l'OB.

➤ **Immunothérapie :**

Des nouveaux traitements visant à moduler la réponse immunitaire chez les patients atteints d'une maladie de Basedow et d'OB, sont en cours d'étude. La plupart des agents de ce type sont testés en premier comme traitement de la maladie de Basedow et si les résultats s'avèrent prometteurs, la prochaine étape sera de les utiliser pour traiter l'OB étant donné les similitudes physiopathologiques. CFZ533 est un traitement qui a déjà été testé sur plusieurs pathologies auto-immunes (polyarthrite rhumatoïde, myasthénie, syndrome de Sjögren) et dans les cas de transplantation. Il s'agit d'un anticorps monoclonal anti-CD40 qui intervient dans la voie CD40. Celle-ci est essentielle dans l'activation de l'immunité humorale après présentation de l'antigène par les cellules présentatrices d'antigènes. Par conséquent, l'hypothèse est que le CFZ533 serait capable d'inhiber la formation de lymphocytes B mémoires spécifiques à l'antigène.⁵⁴ Une étude ouverte analyse d'efficacité du CFZ533 chez les patients porteurs d'une maladie de Basedow et 15 patients ont été inclus. Le critère principal de jugement était la normalisation de la TSH après 12 semaines de traitement mais aucun patient ne l'a atteint, par contre il a été observé une diminution de la T3 et de la T4 chez un tiers des patients et l'apparition d'un seul évènement indésirable grave. La publication complète des résultats est attendue prochainement.⁷³ Une autre approche tente de remédier aux anomalies immunitaires de la maladie de Basedow, en intervenant sur les lymphocytes T régulateurs. En effet, une fois stimulés par le biais du processus de présentation de l'antigène, ces lymphocytes sont capables de stopper la réponse immunitaire ciblant l'antigène auquel ils ont été exposés, par exemple le récepteur de la TSH. Le traitement en cours d'étude est donc l'ATX-GD-59⁷⁴ qui est composé

d'un mélange de trois peptides dérivés de la structure des récepteurs de la TSH. Le produit est administré par voie intradermique comme un vaccin, mais sa composition ne contient pas les adjuvants habituels du vaccin qui stimulent la réponse immunitaire, espérant ainsi activer seulement les lymphocytes T régulateurs et donc freiner la production des anticorps anti-récepteurs de la TSH. Enfin, un autre mécanisme est en cours d'étude pour cibler spécifiquement la physiopathologie de la maladie de Basedow et de l'OB. Celui-ci consiste à dissimuler les récepteurs de la TSH des anticorps anti-récepteurs de la TSH, en développant des anticorps monoclonaux antagonistes du récepteur de la TSH, appelés K1-70.⁷⁵ Une étude clinique ouverte est actuellement en train de se dérouler pour analyser l'efficacité et la sûreté de ce nouveau traitement dans le contrôle de l'hyperthyroïdie au cours de la maladie de Basedow et in fine évaluer son influence sur les symptômes oculaires.⁷⁶

G) Prise en charge chirurgicale des formes séquellaires

Le traitement chirurgical est proposé pour traiter les formes séquellaires de l'OB, donc les formes inactives depuis plus de 6 mois. Plusieurs étapes sont possibles selon la symptomatologie : tout d'abord la décompression orbitaire avec une chirurgie osseuse ou une intervention sur la graisse intra-orbitaire, ensuite la correction des troubles oculomoteurs et pour finir la chirurgie des paupières, rétraction palpébrale et blépharoplastie.

➤ Décompression orbitaire :

Les interventions de décompression orbitaire ont pour objectif de modifier le rapport contenant/contenu de la cavité orbitaire, perturbé par l'augmentation de volume des muscles oculo-moteurs et de la graisse orbitaire. Les indications sont à la fois fonctionnelles (hypertonie oculaire, complications cornéennes ou neuropathie optique compressive justifiant parfois même une intervention rapide devant un syndrome de menace de cécité) et morphologiques,

permettant au patient de retrouver une physionomie compatible avec une vie sociale et affective normale. La décompression orbitaire peut aussi se décider devant l'absence d'efficacité du traitement anti-inflammatoire avec une baisse de l'acuité visuelle ou la récurrence des symptômes à l'arrêt du traitement médical.

Il existe deux manières de corriger un excès de protrusion : diminuer le contenu de l'orbite ou augmenter le volume orbitaire. La chirurgie du contenu consiste à réaliser une résection graisseuse plus ou moins importante, par voie de blépharoplastie supérieure ou inférieure. Augmenter le volume orbitaire peut se faire par résection partielle d'une ou plusieurs des parois orbitaires interne, inférieure et externe, avec une voie d'abord trans conjonctivale. Certains proposent d'associer ces deux techniques pour un meilleur résultat et minimiser les risques opératoires.

La diminution de protrusion des globes ne peut réellement être estimée qu'après un délai de 4 à 6 mois. En moyenne, on peut l'estimer à 2 mm après résection de la paroi interne⁷⁷, entre 3 et 5 mm pour deux parois⁷⁸ (interne et inférieure) avec un gain supplémentaire de 1 à 2 mm pour la paroi externe⁷⁹. Il y a néanmoins beaucoup de variations selon les séries. L'obtention d'une réelle symétrie post-opératoire reste d'ailleurs un des problèmes de cette chirurgie.

Les complications post-opératoires principales sont les troubles neurosensoriels et les troubles de l'oculomotricité qui sont estimés entre 10 et 15% dont certains seront définitifs¹². Ensuite plus rarement on peut observer une dystopie verticale du globe oculaire (secondaire à un excès de résection osseuse au niveau du plancher et nécessitant une nouvelle intervention), une brèche dure-mérienne par résection inappropriée de la paroi interne, voire une atteinte de l'acuité visuelle pouvant aller jusqu'à la cécité, restant exceptionnelle.

➤ **Chirurgie oculomotrice :**

L'atteinte oculomotrice est responsable d'une gêne fonctionnelle suffisante pour nécessiter un traitement chirurgical dans 40% des cas⁸⁰. Celui-ci doit être réalisé en phase de stabilité de la maladie avec absence d'inflammation évolutive et après réalisation des autres ressources thérapeutiques risquant de modifier l'état oculomoteur. La fibrose provoque une hypo-extensibilité et une rétraction du muscle, qui vont limiter l'excursion du globe dans le champ d'action opposé à celui du muscle mimant une paralysie du muscle antagoniste. La fibrose atteint préférentiellement les droits inférieurs, puis médiaux, puis supérieurs et latéraux. Les muscles obliques sont le plus souvent épargnés. Le but de la chirurgie oculomotrice est de rendre un champ de vision binoculaire simple le plus large possible mais au moins dans le regard droit et vers le bas en restaurant une symétrie oculomotrice et en améliorant les possibilités d'excursion du globe. La guérison totale est rare et plusieurs temps opératoires peuvent être nécessaires (50% des cas)¹². Le geste oculomoteur peut avoir un effet annexe sur la statique palpébrale, parfois important et nécessitant un traitement complémentaire : les reculs musculaires peuvent aggraver l'exophtalmie et le recul du droit inférieur provoque assez fréquemment une rétraction de la paupière inférieure.

➤ **Chirurgie palpébrale :**

Le traitement des séquelles palpébrales est l'étape ultime de la réhabilitation chirurgicale de l'OB. La rétraction palpébrale supérieure modérée bénéficiera d'une mullerectomie réalisée par voie conjonctivale, et lorsqu'elle est sévère, on proposera un recul ajustable du complexe releveur-Müller¹². En attendant la chirurgie, la rétraction palpébrale supérieure sévère peut être corrigées par injection de toxine botulique au niveau du muscle releveur y compris en période d'évolutivité. Elle permet d'espérer une chute de paupière de 2 à 3 mm et peut être renouvelée tous les 4 mois jusqu'à la chirurgie. La rétraction palpébrale inférieure de moins de 2 mm sera corrigée par une excision des rétracteurs réalisée par voie

conjonctivale¹². Les séquelles esthétiques palpébrales sont traitées à la fin de la séquence chirurgicale selon des indications particulièrement prudentes.

H) Synthèse des recommandations EUGOGO pour la prise en charge de l'OB

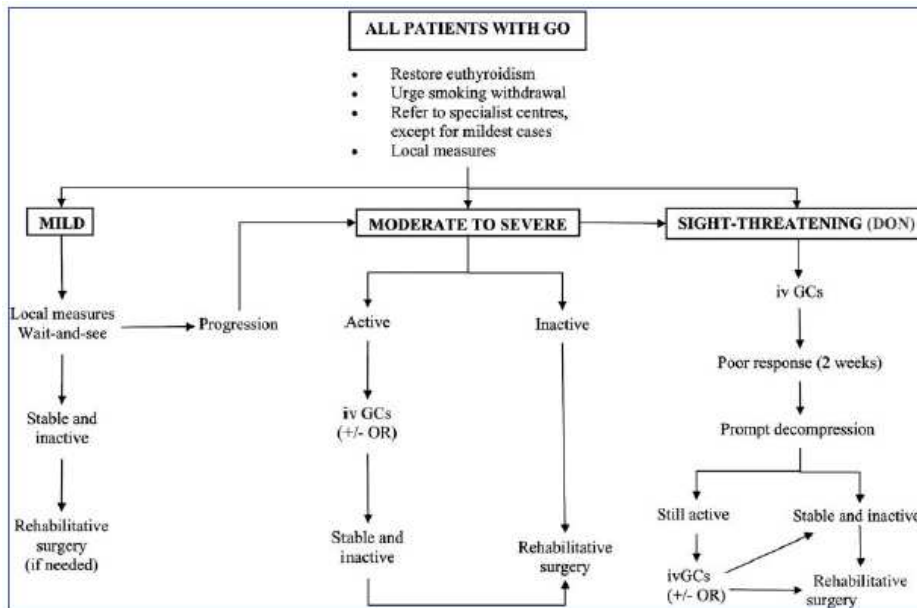


Figure 17 : Arbre décisionnel pour prise en charge de l'OB actuellement recommandée par EUGOGO

Partie II :

Objectif de

l'étude

Comme nous venons de le voir, les recommandations EUGOGO sur la prise en charge de l'OB sont claires et proposent le traitement par radiothérapie orbitaire en deuxième ligne intention, après la corticothérapie intra-veineuse. En effet, au cours de nombreuses études sérieuses, la radiothérapie orbitaire a démontré son efficacité sur l'activité inflammatoire de l'OB et la diplopie, mais aussi sa faible toxicité. Cependant, il existe un certain nombre de patients dont l'OB ne semble pas s'améliorer malgré ces traitements et d'autres qui présentent des contre-indications, faisant de leur prise en charge thérapeutique un réel challenge. C'est pourquoi, de nombreux auteurs se sont intéressés à de nouvelles thérapeutiques et notamment aux traitements immunosuppresseurs. Dans ce contexte, nous avons décidé d'évaluer la prise en charge de l'OB dans notre région, en étudiant précisément la radiothérapie orbitaire, son efficacité et sa toxicité. Ainsi nous pourrons juger de sa pertinence en deuxième ligne thérapeutique puis discuter la place des autres thérapeutiques pas encore protocolisées.

L'objectif de notre étude est d'analyser l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie orbitaire comme traitement de deuxième intention, chez les patients présentant une orbitopathie Basedowienne modérée à sévère et pris en charge à Strasbourg au Centre Paul Strauss depuis une dizaine d'années.

Partie III :

Matériels et

méthodes

Notre travail est une étude rétrospective non randomisée et ouverte, monocentrique effectuée à Strasbourg. Nous avons recueilli tous les patients présentant une orbitopathie Basedowienne et traités par radiothérapie orbitaire au Centre Paul Strauss à Strasbourg de début 2010 à fin 2018. Ce centre est le seul en Alsace à pratiquer la radiothérapie orbitaire, il draine donc une population importante, nous permettant de rassembler une cohorte initiale de 44 patients. Ces patients sont suivis sur le plan endocrinien soit aux Hôpitaux Universitaires de Strasbourg soit aux Hôpitaux civils de Colmar, à l'Hôpital Emile Muller de Mulhouse ou en ambulatoire. Le recueil des données a été effectué à l'aide des dossiers médicaux du Centre Paul Strauss et des dossiers de suivi auprès de chaque endocrinologue référent. Tous les patients ont été revus dans le service de radiothérapie au moins une fois à un an post-radiothérapie orbitaire, puis les modalités de suivi étaient très aléatoires entre le radiothérapeute, l'ophtalmologue et l'endocrinologue.

Critères d'inclusion : Nous avons inclus tous les patients hommes et femmes, présentant une orbitopathie Basedowienne (quelques soient l'âge, les autres traitements administrés et les antécédents médico-chirurgicaux) et traités par radiothérapie orbitaire (dose totale de 20 Gy en 10 séances de 2 Gy sur deux semaines de 5 séances ou dose totale de 2,4 Gy en 8 séances de 0,3 Gy sur deux semaines).

Critères d'exclusion : Le seul critère d'exclusion est la perte de suivi avec absence de réévaluation clinico-biologique à un an de la radiothérapie, au Centre Paul Strauss ou auprès de l'endocrinologue. Ainsi 7 patients perdus de vue ont été exclus de l'étude donc seulement 37 patients ont été analysés.

Type de données recueillies :

Parmi les données initiales concernant les patients, nous avons relevé :

- le sexe et l'âge au moment de la radiothérapie,

- le tabagisme actif ou sevré,
- les antécédents médico-chirurgicaux avec notamment l'hypertension artérielle, le diabète et ses complications, les néoplasies et les pathologies oculaires (cataracte, glaucome et DMLA).

Ensuite au sujet de l'orbitopathie et de la pathologie thyroïdienne, nous nous sommes intéressés :

- au type de pathologie thyroïdienne auto-immune initiale sous-jacente, à savoir une maladie de Basedow ou une thyroïdite de Hashimoto,
- aux caractéristiques de l'orbitopathie Basedowienne (OB) à son diagnostic puis au moment de la radiothérapie orbitaire : Score d'Activité Clinique (CAS/7), présence d'une diplopie, présence et grade de l'exophtalmie, stade EUGOGO,
- au délai d'apparition de l'OB (en mois) par rapport au diagnostic de la pathologie thyroïdienne sous-jacente,
- à l'équilibre thyroïdien et au taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH (avec normale < 1,5 UI/L) au diagnostic de l'OB puis au moment de la radiothérapie orbitaire,
- aux traitements administrés à visée thyroïdienne et orbitaire avant la radiothérapie orbitaire : antithyroïdiens de synthèse (ATS), Lévothyrox, traitement radical à type de thyroïdectomie totale ou d'irathérapie par Iode 131 et enfin corticothérapie intra-veineuse avec sa dose totale,
- au délai de la radiothérapie orbitaire (en mois) par rapport au diagnostic de l'OB,
- au type de radiothérapie orbitaire : dose par séance, nombre de séances et dose totale (en Gy), corticothérapie intra-veineuse concomitante avec sa dose totale.

Pour pouvoir évaluer l'efficacité de la radiothérapie orbitaire, nous avons analysé :

- les caractéristiques cliniques de l'OB entre neuf mois et un an après la radiothérapie orbitaire : Score d'Activité Clinique (CAS), présence d'une diplopie, présence et grade de l'exophtalmie, stade EUGOGO,
- l'état de l'équilibre thyroïdien et le taux des anticorps anti-récepteurs de la TSH entre neuf mois et un an après la radiothérapie,
- la nécessité d'administrer d'autres traitements à visée orbitaire avant un an post-radiothérapie : corticothérapie orale ou intra-veineuse et immunosuppresseurs,
- le nombre d'échecs de la radiothérapie orbitaire que nous définissons par le recours à un traitement à visée orbitaire avant un an post-radiothérapie : corticothérapie intra-veineuse ou immunosuppresseurs,
- le taux de récurrences de l'OB à distance de la radiothérapie orbitaire et les traitements administrés dans chaque cas.

Aussi nous nous sommes intéressés au recours à une chirurgie orbitaire à la phase inactive de l'OB.

Pour finir, afin d'analyser la sûreté de ce type de traitement, nous avons recherché l'apparition des complications spécifiques à la radiothérapie orbitaire au cours du suivi des patients : cataracte, rétinopathie post-radique, tumeurs radioinduites.

Critères de jugement : Le critère de jugement principal de notre étude est composite, basé sur la réévaluation clinique de l'OB : diminution significative du CAS moyen et du nombre de patients présentant une diplopie, un an après la radiothérapie orbitaire. Les critères de jugement secondaires sont l'amélioration du stade EUGOGO à un an de la radiothérapie orbitaire, la diminution significative du nombre et du grade des exophtalmies à un an de la

radiothérapie orbitaire, le nombre d'échecs de la radiothérapie et enfin le taux de complications secondaires à la radiothérapie orbitaire et apparues au décours du suivi.

Tests et méthodes statistiques : Pour effectuer les statistiques et les tableaux nous avons utilisé le logiciel Excel ainsi que le logiciel GMRC mis à disposition par les Hôpitaux Universitaires de Strasbourg. Les méthodes de Pearson et Fisher nous ont permis d'évaluer la significativité de nos résultats avec comme seuil $p \leq 0,05$.

Partie IV :

Résultats

Caractéristiques de la population de l'étude :

Nous avons rassemblé une cohorte initiale de 44 patients présentant une OB et ayant bénéficié d'une radiothérapie orbitaire au Centre Paul Strauss à Strasbourg. Sept patients ont été rapidement perdus de vue avec absence de réévaluation clinico-biologique un an après la radiothérapie, tant dans le service de radiothérapie que auprès de l'endocrinologue référent. L'étude a donc porté sur 37 patients traités entre début 2010 et fin 2018 et suivis jusqu'en 2019.

La population de notre étude est composée de 12 hommes (32%) et 25 femmes (68%) ce qui fait un sexe ratio d'environ 1 homme pour 2 femmes. Le patient le plus jeune et le patient le plus âgé au moment de la radiothérapie étaient des hommes, de respectivement 27 et 88 ans. Les moyennes d'âge étaient de 52,5 ($\pm 17,42$) ans pour les hommes, de 56,68 ($\pm 13,9$) ans pour les femmes et 55,32 ($\pm 15,02$) ans dans l'ensemble de la cohorte. L'âge médian dans l'ensemble de notre population est de 57 ans.

Le tabagisme actif était important parmi les patients de notre étude et se retrouvait chez 16 patients sur les 37 soit 43%, avec 7 hommes (58,3%) et 9 femmes (36%). Onze patients soit 30% n'avaient jamais fumé (3 hommes (25%) et 8 femmes (32%)), 9 soit 24,3% présentaient un tabagisme sévère (avec 2 hommes (16,7%) et 7 femmes (28%)) et seulement 1 femme (2,7%) a arrêté de fumer au diagnostic de l'OB.

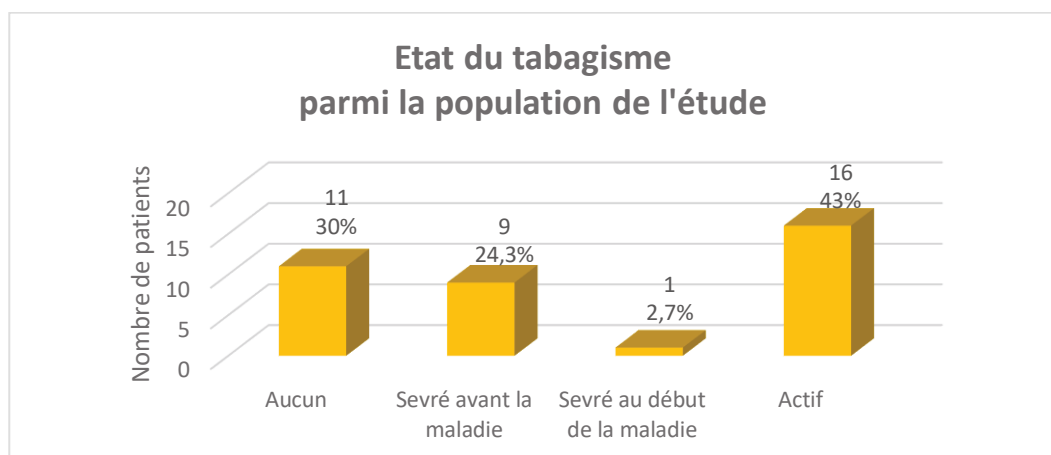


Figure 18 :

Les patients de notre étude présentaient peu d'antécédents médico-chirurgicaux ce qui est cohérent étant donné la moyenne d'âge peu élevée. Treize patients (35%) présentaient une hypertension artérielle, 3 (8,6%) avaient un diabète non compliqué avec notamment l'absence de rétinopathie diabétique, mais toujours associé à une hypertension artérielle et 2 patients avaient des antécédents néoplasiques (adénocarcinome bronchique et adénocarcinome du colon). Une patiente avait déjà bénéficié d'une thyroïdectomie totale pour nodules thyroïdiens bénins. Concernant les pathologies oculaires : 4 soit 10,8% avaient une cataracte pré existante (3 étaient bilatérales et opérées alors que 1 était unilatérale droite seulement débutante), le glaucome était présent chez 4 patients et la DMLA chez 1 seule femme.

Le type de pathologie thyroïdienne initiale sous-jacente à l'OB était la maladie de Basedow chez la grande majorité des patients : 36 sur 37 soit (97,3%), et seulement 1 patiente présentait une thyroïdite de Hashimoto. Les délais d'apparition de l'OB par rapport au diagnostic de la pathologie thyroïdienne étaient très disparates, surtout chez les femmes, avec un minimum à 0 mois et un maximum à 18 mois chez les hommes contre 336 mois chez les femmes. Le délai moyen était de $24,68 \pm 68,5$ mois dans l'ensemble de la cohorte avec une médiane à 2 mois. Il est important de relever que 4 patientes ont développé une OB très tardivement dans l'évolution de leur maladie de Basedow, avec des délais de 78, 154, 216 et 336 mois, ce qui a participé à allonger la moyenne des délais. Finalement nous pouvons retenir que 15 patients soit 40,8% ont présenté une OB concomitante à la découverte de la maladie de Basedow, 16 autres soit 43% l'ont développé dans les 9 mois et seulement 1 patient à 18 mois puis 1 à 36 mois.

A la découverte de l'OB, 28 patients (75,7%) étaient en hyperthyroïdie, 5 (13,5%) étaient en euthyroïdie, aucun n'avait d'hypothyroïdie et pour 4 patients l'équilibre thyroïdien n'a pas été retrouvé. Nous avons aussi recherché le taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH au moment du diagnostic de l'OB : il était normal chez seulement 1 patiente à 1,38 UI/L et

augmenté (supérieur à 1,5 UI/L) chez 30 patients soit 81,1% avec un maximum à 160 UI/L et une moyenne à $24,64 \pm 29,84$ UI/L.

Figure 19 :

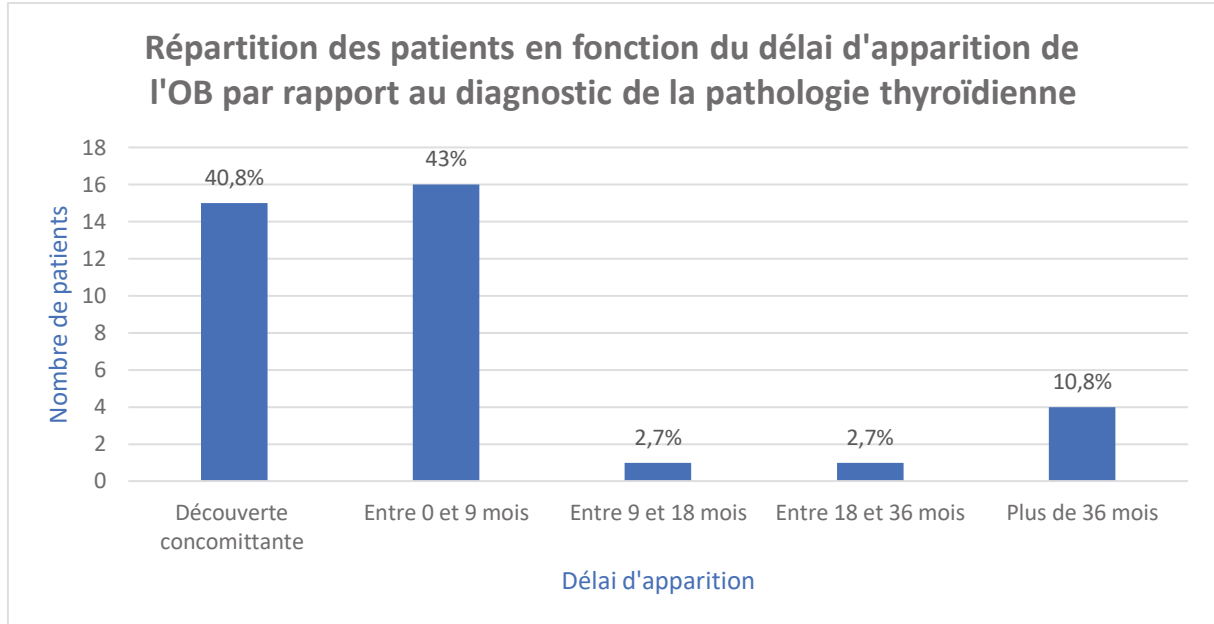
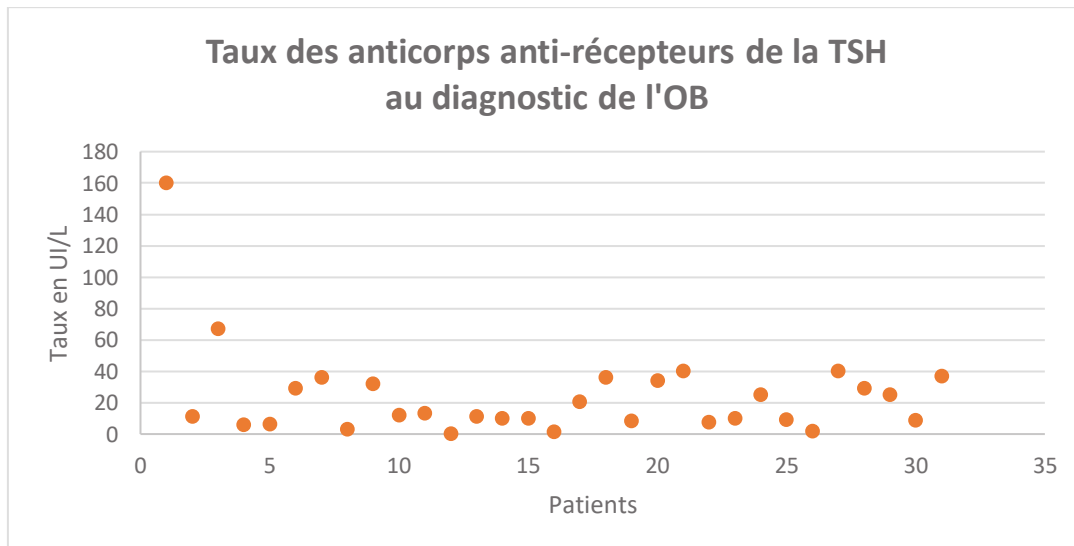


Figure 20 :



Sur le plan de la thérapeutique à visée thyroïdienne, 34 patients (92%) ont été traités par antithyroïdiens de synthèse, 1 femme a bénéficié d'une irathérapie par Iode 131 et 8 patients soit 21,6% (3 hommes et 5 femmes) ont subi une thyroïdectomie totale. La quasi-totalité des patients (36 soit 97,3%) ont bénéficié d'une corticothérapie intra-veineuse en première ligne de traitement pour l'OB, seulement toutes n'ont pas été effectuées selon les dernières recommandations EUGOGO, c'est-à-dire 6 séances hebdomadaires de 500 mg de méthylprednisolone puis 6 séances hebdomadaires de 250 mg, avec une dose totale de 4,5g. La dose totale cumulée maximale était de 9g et minimale à 0,75g avec une moyenne à $4,43 \pm 1,92$ g.

Figure 21 : Caractéristiques de la population de l'étude

	Hommes	Femmes	Total
	12	25	37
	32%	68%	
Âge au moment de la radiothérapie orbitaire (années)			
Maximum	88	85	88
Minimum	27	31	27
Médiane	52	57	57
Moyenne	52,5 ±17,42	56,68 ±13,9	55,32 ±15,02
Tabagisme			
Aucun	3 (25%)	8 (32%)	11 (30%)
Sevré avant la maladie	2 (16,7%)	7 (28%)	9 (24,3%)
Sevré au début de la maladie	0	1 (4%)	1 (2,7%)
Actif	7 (58,3%)	9 (36%)	16 (43%)
Antécédents médicaux			
Hypertension artérielle	4 (33,3%)	9 (36%)	13 (35%)
Diabète	2 (16,7%)	1 (4%)	3 (8,6%)
Hypertension artérielle + Diabète	2 (16,7%)	1 (4%)	3 (8,6%)
Néoplasies	1 (8,3%)	1 (4%)	2 (5,4%)
Cataracte	0	4 (16%)	4 (10,8%)
Glaucome	1 (8,3%)	3 (12%)	4 (10,8%)
DMLA	0	1 (4%)	1 (2,7%)
Chirurgie thyroïdienne	0	1 (4%)	1 (2,7%)
Pathologie thyroïdienne initiale			
Maladie de Basedow	12	24	36(97,3%)
Thyroïdite de Hashimoto	0	1	1 (2,7%)
Délai d'apparition de l'OB par rapport au diagnostic de la pathologie thyroïdienne			
Minimum (mois)	0	0	0
Maximum (mois)	18	336	336
Moyenne (mois)	3,25 ±5,22	44,8 ±81,76	24,68 ±68,5
Médiane (mois)	1,5	4	2
Découverte concomitante	5 (42%)	10 (40%)	15(40,8%)
Délais entre 0 et 9 mois	6 (50%)	10 (40%)	16 (43%)
Délais entre 9 et 18 mois	1 (8%)	0	1 (2,7%)
Délais entre 18 et 36 mois	0	1 (4%)	1 (2,7%)
Délais supérieurs à 36 mois	0	4 (16%)	4 (10,8%)
Equilibre thyroïdien au diagnostic de l'orbitopathie Basedowienne			
Euthyroïdie	2 (16,7%)	3 (12%)	5 (13,5%)
Hyperthyroïdie	10 (83,3%)	18 (72%)	28(75,7%)
Hypothyroïdie	0	0	0
Inconnu	0	4 (16%)	4 (10,8%)
Anticorps anti-récepteurs de la TSH au diagnostic de l'OB			
Normaux (< 1,5 UI/L)	0	1 (4%)	1 (2,7%)
Augmentés	11 (92%)	19 (76%)	30(81,1%)
Inconnus	1 (8%)	5 (20%)	6 (16,2%)
Minimum (UI/L)	3	1,38	1,38
Maximum (UI/L)	160	40	160
Moyenne (UI/L)	41,41 ±45,82	19,3 ±13,47	24,64 ±29,84
Médiane (UI/L)	13	11	12,5
Traitements préalables à la radiothérapie			
Antithyroïdien de synthèse	12 (100%)	22 (88%)	34 (92%)
Corticothérapie intra-veineuse	12 (100%)	24 (96%)	36(97,3%)
- Dose totale inconnue	1 (8,3%)	1 (4%)	2 (5,4%)
- Dose totale cumulée maximale (g)	8	9	9
- Dose totale cumulée minimale (g)	1,5	0,75	0,75
- Dose totale cumulée moyenne (g)	4,54 ±1,80	4,4 ±2	4,43±1,92
Thyroidectomie totale	3 (25%)	5 (20%)	8 (21,6%)
Irathérapie Iode 131	0	1 (4%)	1 (2,7%)

Caractéristiques de la radiothérapie orbitaire :

La majorité des patients soit 92% a bénéficié d'une radiothérapie orbitaire classique avec une dose totale de 20 Gy répartie en 10 séances de 2 Gy sur 2 semaines, alors que 3 femmes qui présentaient une OB d'évolution récente avec un CAS peu élevé (entre 3 et 4) ont bénéficié d'une dose totale plus faible à 2,4 Gy en 8 séances de 0,3 Gy. De plus, 33 patients sur les 37 soit 89% ont reçu une corticothérapie intra-veineuse concomitante à la radiothérapie orbitaire. Pour la plupart il s'agissait d'une perfusion de 250 mg de méthylprednisolone le même jour que la radiothérapie donc lors des 10 séances faisant une dose totale de 2,5g. D'autres ont poursuivi le protocole EUGOGO déjà entamé.

Les délais entre la découverte de l'OB et le traitement par radiothérapie orbitaire étaient à nouveau très disparates et ce surtout chez les femmes. Le délai minimum était de 2 mois et maximum de 27 mois et 84 mois respectivement chez les hommes et chez les femmes, ce qui fait une médiane à 9 mois dans l'ensemble de la cohorte avec une moyenne à $15,14 \pm 18,93$ mois. Il est intéressant de relever que 15 patients (40,5%) ont été traités dans les 6 mois suivant le diagnostic de l'OB, 12 patients (32,4%) ont été traités entre 6 et 12 mois, 8 patients (21,6%) entre 1 et 3 ans et 2 patientes à plus de 3 ans.

L'équilibre thyroïdien au moment de la radiothérapie orbitaire était obtenu pour 28 patients (75,7%) qui étaient en euthyroïdie, mais 6 patients (16,2%) étaient encore en hyperthyroïdie et 2 (5,4%) étaient passés en hypothyroïdie. Cette donnée n'a pas été retrouvée pour 1 seul homme. Les anticorps anti-récepteurs de la TSH au moment de la radiothérapie étaient normaux ($< 1,5$ UI/L) pour 8 patients (21,6%), inconnus pour 4 patients et encore augmentés pour 25 patients (67,6%) avec un minimum à 1,5 UI/L, un maximum à 70 UI/L et une moyenne à $13,37 \pm 18,06$ UI/L mais une médiane peu élevée à 3,6 UI/L.

Figure 22 :

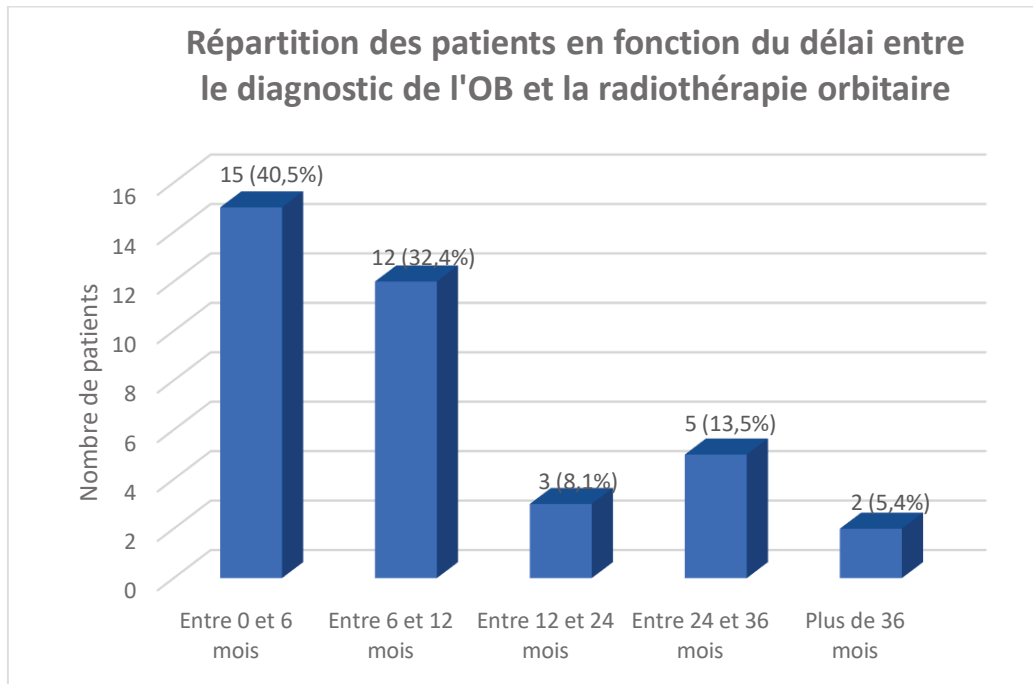


Figure 23 :

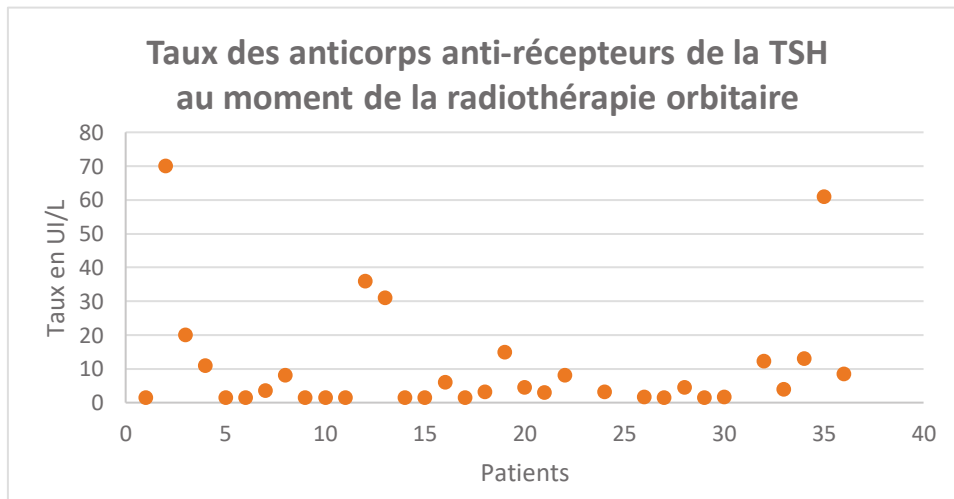


Figure 24 : Caractéristiques de la radiothérapie orbitaire :

Radiothérapie orbitaire			
Type de radiothérapie			
- 0,3 Gy x 8 séances = dose totale 2,4 Gy	0	3 (12%)	3 (8%)
- 2 Gy X 10 séances = dose totale 20 Gy	12 (100%)	22 (88%)	34 (92%)
Corticothérapie intra-veineuse concomitante	11 (91,7%)	22 (88%)	33 (89%)
Délai par rapport au diagnostic de l'OB			
- Maximum (mois)	27	84	84
- Minimum (mois)	2	2	2
- Médiane (mois)	7,5	9	9
- Moyenne (mois)	9,083±6,54	18,04 ±22,15	15,14 ±18,93
- Entre 0 et 6 mois	6 (50%)	9 (36%)	15 (40,5%)
- Entre 6 et 12 mois	5 (42%)	7 (28%)	12 (32,4%)
- Entre 12 et 24 mois	0	3 (12%)	3 (8,1%)
- Entre 24 et 36 mois	1 (8,3%)	4 (16%)	5 (13,5%)
- Plus de 36 mois	0	2 (8%)	2 (5,4%)
Anticorps anti-récepteurs de la TSH au moment de la radiothérapie orbitaire			
Normaux (< 1,5 UI/L)	2 (16,7%)	6 (24%)	8 (21,6%)
Augmentés	9 (75%)	16 (64%)	25 (67,6%)
Inconnus	1 (8,3%)	3 (12%)	4 (10,8%)
Minimum (UI/L)	1,5	1,6	1,5
Maximum (UI/L)	13	70	70
Moyenne (UI/L)	6,1 ±3,97	18,63 ±21,79	13,37 ±18,06
Médiane (UI/L)	-	-	3,6
Equilibre thyroïdien au moment de la radiothérapie orbitaire			
Euthyroïdie	9 (75%)	19 (76%)	28 (75,7%)
Hyperthyroïdie	1 (8,3%)	5 (20%)	6 (16,2%)
Hypothyroïdie	1 (8,3%)	1 (4%)	2 (5,4%)
Inconnu	1 (8,3%)	0	1 (2,7%)

Résultats sur le suivi des patients :

Le premier patient inclus dans la cohorte a bénéficié de la radiothérapie orbitaire en octobre 2010, ce qui fait une durée totale de suivi de 117 mois. Le suivi minimum est de 9 mois. La médiane est de 56 mois et la moyenne à 54,35 ±29,93 mois.

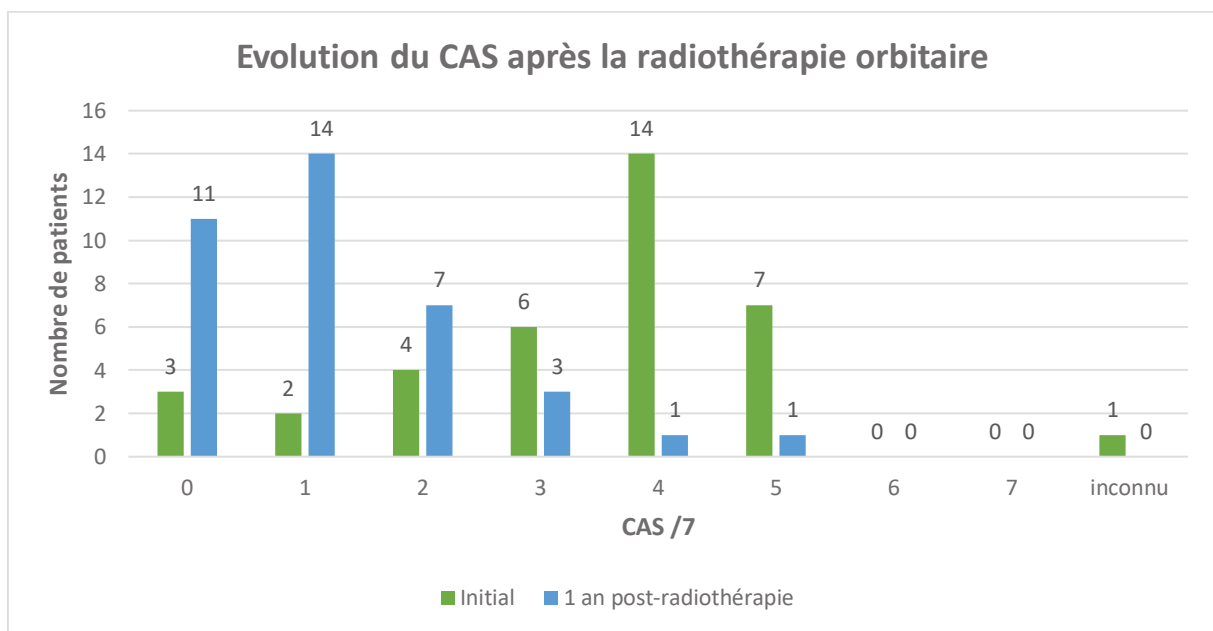
Résultats sur l'efficacité de la radiothérapie orbitaire :

Score d'activité clinique :

L'analyse des CAS au moment de la radiothérapie retrouvait un taux maximum à 5/7 et un minimum à 0/7 avec une médiane à 4/7. La majorité des patients présentaient un CAS \geq 3 (56,76%) : 14 avec un CAS à 4/7 et 7 avec un CAS à 5/7. Six patients soit 16,2% avaient un CAS à 3/7 et 9 soit 24,3% avaient un CAS inférieur à 3/7. Ensuite à un an post-radiothérapie, la majorité des patients (32 soit 86,5%) avaient un CAS inférieur à 3/7, seulement 3 patients (8,1%) présentaient un CAS à 3/7, 1 patient (2,7%) avait un CAS à 4/7 et le dernier avait un

CAS qui a persisté à 5/7. On retrouve donc un maximum à 5/7 et un minimum à 0/7 avec une médiane nettement diminuée à 1/7. Pour calculer les moyennes, nous avons exclu les 3 patients qui avaient un CAS à 0 au moment de la radiothérapie afin de mieux évaluer la diminution du score à 1 an du traitement. Il était observé une diminution significative de la moyenne du CAS à 1 an post-radiothérapie, en passant de $3,61 \pm 1,14$ à $1,31 \pm 1,21$ avec $p = 0,013$ (test de Pearson).

Figure 25 :



Ensuite nous nous sommes intéressés au devenir des patients en fonction du CAS initial et particulièrement aux patients présentant un CAS initial supérieur ou égal à 3/7. Sur les 6 patients présentant un CAS initial à 3/7, tous se sont améliorés un an après la radiothérapie : 16,7% sont passés à 2/7, 50% à 1/7 et 33,3% se sont totalement corrigés à 0/7. Puis sur les 14 patients présentant un CAS initial à 4/7 : 28,6% ont normalisé le CAS, 35,7% sont descendus à 1/7, 7% sont passés à 2/7 et 21,4% à 3/7, seulement 1 patient (7%) ne s'est pas amélioré et a conservé un CAS à 4/7. Enfin parmi les 7 patients présentant un CAS initial à 5/7, 43% sont passés à 1/7, 43% à 2/7, aucun patient n'a totalement normalisé son CAS à 1 an post radiothérapie et seulement 1 patient n'a présenté aucune amélioration avec un CAS qui a stagné à 5/7.

Figure 26 : Répartition des patients en fonction du CAS initial et du taux atteint un an après la radiothérapie orbitaire

		CAS à 1 an de la radiothérapie orbitaire						Total
		5	4	3	2	1	0	
CAS au moment de la radiothérapie orbitaire	5	1 (14%)	0	0	3 (43%)	3 (43%)	0	7 (19,4%)
	4	0	1 (7%)	3 (21,4%)	1 (7%)	5 (35,7%)	4 (28,6%)	14 (38,9%)
	3	0	0	0	1 (16,7%)	3 (50%)	2 (33,3%)	6 (16,7%)
	2	0	0	0	2 (50%)	1 (25%)	1 (25%)	4 (11%)
	1	0	0	0	0	0	2 (100%)	2 (5,4%)
	0	0	0	0	0	1 (33,3%)	2 (66,7%)	3 (8,3%)
Total		1 (2,7%)	1 (2,7%)	3 (8,3%)	7 (19,4%)	13 (36%)	11 (30,5%)	36

Diplopie :

En ce qui concerne la diplopie, elle était présente au moment de la radiothérapie chez 31 patients soit 83,8% et absente chez 6 patients soit 16,8% et à un an post-radiothérapie, elle est toujours présente chez 23 patients soit 62,1% et s'est totalement améliorée chez 14 patients soit 37,8%. Une diminution significative d'environ 30% des patients présentant une diplopie un an après la radiothérapie orbitaire, avec $p=0,02$ (test exacte de Fisher) était observée.

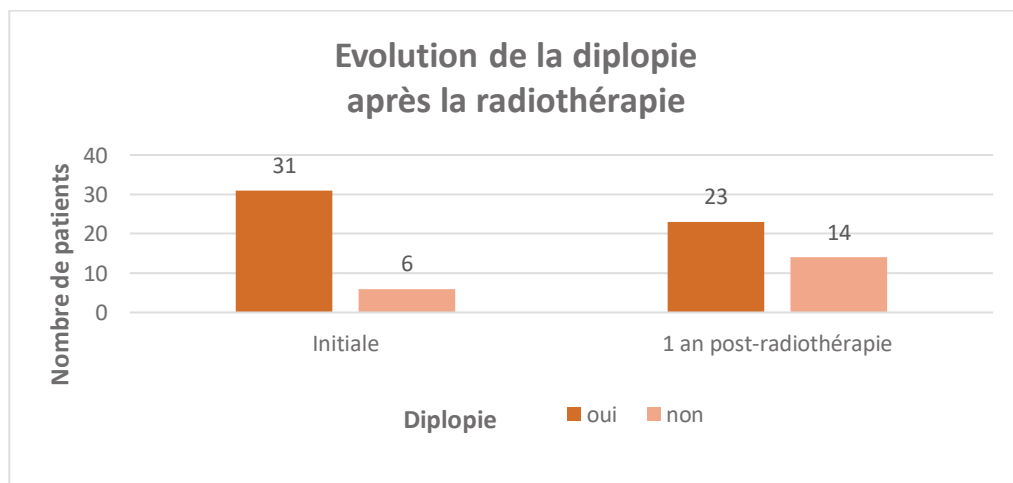


Figure 27 :

Figure 28 : Répartition des patients en fonction de la diplopie initiale et de son devenir un an après la radiothérapie

		Diplopie 1 an après la radiothérapie orbitaire		Total
		Non	Oui	
Diplopie initiale	Non	5 (83,33%)	1 (16,67%)	6 (100%)
	Oui	9 (29,03%)	22 (70,97%)	31 (100%)
Total		14 (37,84%)	23 (62,26%)	37 (100%)

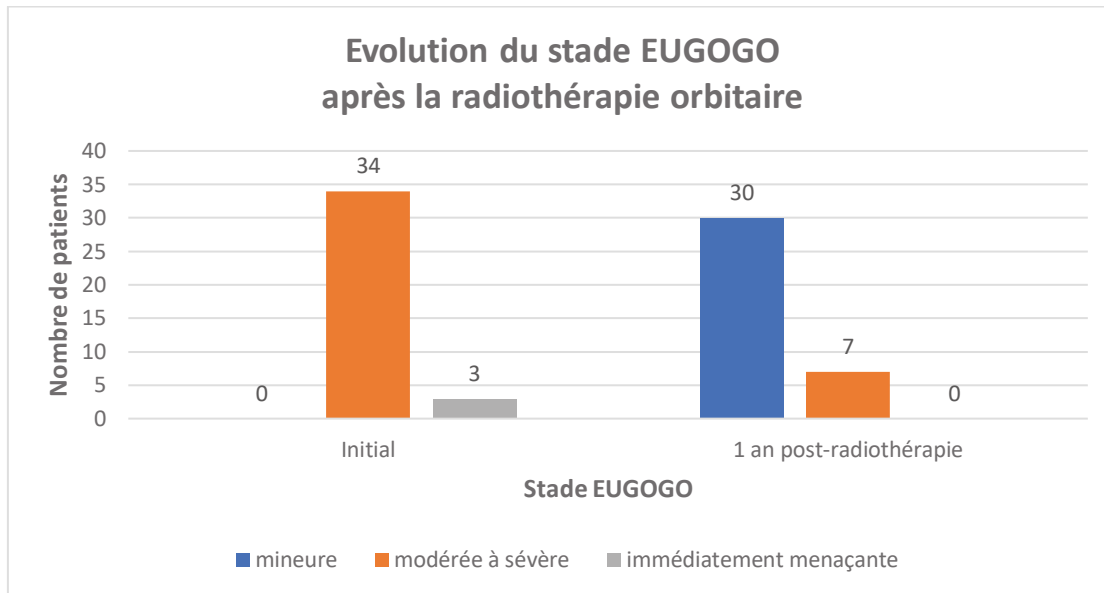
Critères de jugement secondaires :

Un an après la radiothérapie orbitaire, nous avons pu observer une nette amélioration du stade EUGOGO avec 31 patients soit 83,8% présentant une OB mineure, versus 0 au moment de la radiothérapie et 6 patients soit 16,2% présentant une OB modérée à sévère, versus 34 (92%). Enfin aucun patient ne présentait d'OB immédiatement menaçante un an après la radiothérapie alors qu'il y en avait 3 (8,1%) au moment de la radiothérapie. Nous avons ainsi pu mettre en évidence une diminution de 100% des patients présentant initialement une OB immédiatement menaçante et une diminution de 82,35% des patients porteurs d'une OB modérée à sévère.

Figure 29 : Répartition des patients en fonction de la sévérité initiale (EUGOGO) et de son devenir un an après la radiothérapie

		Score EUGOGO 1 an après la radiothérapie			Total
		Mineure	Modérée à sévère	Immédiatement menaçante	
Score EUGOGO au moment de la radiothérapie	Mineure	0	0	0	0
	Modérée à sévère	28 (82,35%)	6 (17,65%)	0	34
	Immédiatement menaçante	3 (100%)	0	0	3
Total		31	6	0	37

Figure 30 :



En ce qui concerne l'exophtalmie, les patients n'ont pas eu de réévaluation systématique fiable dans les suites de la radiothérapie. Nous n'avons donc pas pu interpréter les résultats à la recherche d'une amélioration significative ou pas.

Au cours du suivi, une corticothérapie orale avait dû être introduite chez 4 patientes pour limiter les signes inflammatoires orbitaires, dans les 6 mois post-radiothérapie en moyenne, mais finalement elles présentaient toutes un CAS bien amélioré à 1/7 à un an post radiothérapie. Trois parmi ces quatre patientes présentaient un tabagisme toujours actif.

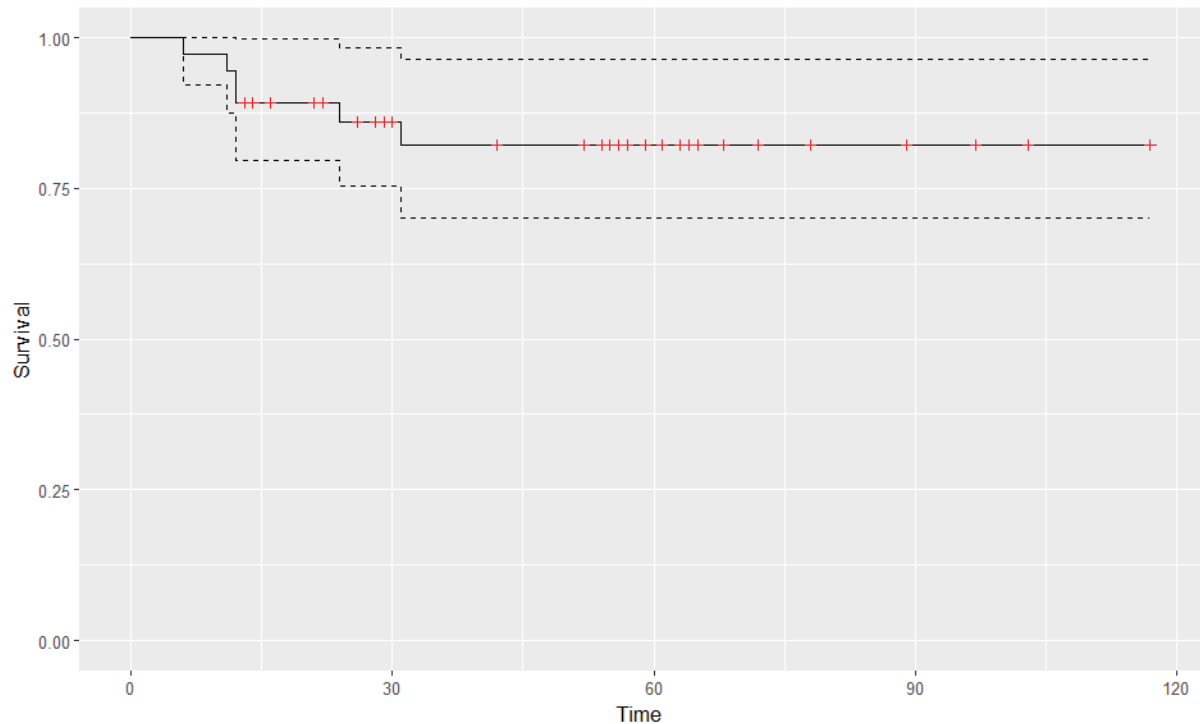
Par ailleurs, il existait deux patients non-fumeurs que nous pouvons considérer en échec de la radiothérapie orbitaire. Tout d'abord une femme de 73 ans présentant encore des signes inflammatoires orbitaires importants à 6 mois post-radiothérapie avec un CAS à 3/7 (versus 4/7 initialement) et des anticorps anti-récepteurs de la TSH très élevés stagnants à 65 UI/L, chez qui un traitement par Rituximab a été proposé. Ensuite un homme de 69 ans pour lequel un traitement par Rituximab a été introduit 11 mois après la radiothérapie devant la persistance d'une activité clinique avec un score à 5/7 malgré l'euthyroïdie.

Ensuite, quatre patients ont présenté une récurrence de la maladie de Basedow avec OB c'est-à-dire 11,7%. Le premier a bénéficié d'une thyroïdectomie totale sans autre traitement pour récurrence de sa maladie de Basedow un an après la radiothérapie orbitaire avec une atteinte ophtalmologique qui est restée mineure et dont l'évolution a été favorable sans traitement.

Les trois autres ont reçu une nouvelle corticothérapie intra-veineuse. La deuxième patiente, 74 ans avec un tabagisme sévère, a présenté une récurrence de l'OB modérée sur récurrence de maladie de Basedow avec hyperthyroïdie et augmentation des anticorps anti-récepteurs de la TSH, environ trois ans après la radiothérapie orbitaire ; elle a bénéficié d'une corticothérapie intra-veineuse à raison de huit bolus de 250 mg (dose totale de 2g) et celle-ci a été efficace, aucun autre traitement n'a été nécessaire par la suite. La troisième patiente, 48 ans et fumeuse, présentait initialement une thyroïdite de Hashimoto ; elle a récidivé l'ophtalmopathie avec une atteinte modérée à sévère, dans le cadre d'une nouvelle augmentation des anticorps anti-TPO (928,34 UI/L) mais avec une euthyroïdie, un peu plus d'un an après la radiothérapie orbitaire. Elle a été traitée initialement par nouveaux bolus de solumédrol avec une dose totale de 3g mais cela n'a pas été efficace, elle a ensuite bénéficié d'un traitement par Cellcept sans succès et désormais un traitement par Rituximab est en cours de discussion. Enfin le quatrième patient, un homme de 37 ans fumeur, qui présentait une bonne réponse initiale à la radiothérapie avec un CAS à 0 mais la persistance d'une diplopie, a présenté une récurrence de sa maladie de Basedow deux ans après la radiothérapie, avec une hyperthyroïdie et une élévation des anticorps anti-récepteurs de la TSH ; il n'a pas répondu à la corticothérapie intra-veineuse et a finalement bénéficié de deux chirurgies orbitaires pour améliorer sa symptomatologie.

En conclusion, sur un suivi médian de 56 mois avec un maximum à 117 mois, six patients ont présenté une récurrence de l'OB : deux récurrences très précoces à 6 et 11 mois que nous considérons comme des échecs de la radiothérapie et quatre récurrences plus tardives à 12, 24 et 31 mois.

Figure 31 : Courbe de survie sans récurrence de l'OB



Nous avons aussi noté qu'un peu plus du tiers des patients (13 soit 35%) a nécessité une prise en charge chirurgicale oculaire à la phase inactive de l'OB, soit à visée décompressive pour réduire l'exophtalmie, soit pour améliorer l'œdème palpébral, soit pour corriger une diplopie.

Résultats sur la toxicité de la radiothérapie orbitaire :

Cataracte :

Nous avons recherché les complications spécifiques à la radiothérapie orbitaire apparues au décours du suivi des patients. Sur une moyenne de $54,35 \pm 29,93$ mois de suivi, 9 patients soit 26,5% ont présenté une cataracte, avec un délai maximal par rapport à la radiothérapie orbitaire de 84 mois et minimal de 7 mois. Le délai médian est de 12 mois et le délai moyen de 25,25 mois. La moyenne d'âge de ces patients au moment de la découverte de la cataracte était

de $64,22 \pm 9,12$ ans avec une médiane à 62 ans. Seulement une patiente était relativement jeune c'est-à-dire 46 ans, sinon cinq patients avaient 60 ans ou plus et les trois autres avaient plus de 70 ans.

Devant ce taux relativement élevé de patients développant une cataracte après la radiothérapie orbitaire, nous nous sommes intéressés à la dose de rayons administrée au cristallin. Il est important de préciser que le service de radiothérapie du Centre Paul Strauss applique les recommandations de la Société Française de la radiothérapie oncologique, avec des doses au cristallin maximales à 8-10 Gy et moyennes à 5-10 Gy, pour limiter le risque d'apparition d'une cataracte à 5 ans à 5%. Parmi les 9 patients qui ont développé une cataracte, 3 (soit un tiers) ont bénéficié de doses de rayons au cristallin supérieures aux recommandations, versus 6 patients parmi les 25 qui n'ont pas développé de cataracte (soit moins d'un quart). Nous avons donc comparé les moyennes des doses de rayons au cristallin entre les deux types de population mais nous n'avons pas mis en évidence de différence significative (p à 1, test exacte de Fischer).

Figure 32 : Tableau des doses maximales et minimales aux cristallins

Latéralité	Doses maximales au cristallin (Gy)			
	Œil droit		Œil gauche	
Cataracte	NON	OUI	NON	OUI
Effectif	24	9	25	9
Moyenne	7,67 ($\pm 5,62$)	7,23 ($\pm 5,3$)	7,22 ($\pm 5,36$)	9,03 ($\pm 5,58$)
Médiane	7,37	6,27	6,24	8,77
Maximum	20,12	18,71	19,84	19,16
Minimum	0,63	2,05	0,85	0,95

Latéralité	Doses moyennes au cristallin (Gy)			
	Œil droit		Œil gauche	
Cataracte	NON	OUI	NON	OUI
Effectif	24	9	25	9
Moyenne	5,2 ($\pm 5,15$)	5,25 ($\pm 5,56$)	5,02 ($\pm 4,8$)	6,3 ($\pm 5,7$)
Médiane	4,325	2,95	3,53	4,58
Maximum	19,48	19,3	19,07	19,87
Minimum	0,28	1,34	0,59	1,39

Figure 33 : Doses maximales administrées aux cristallins (encadré vert : recommandations, encadré rouge : hors recommandations)

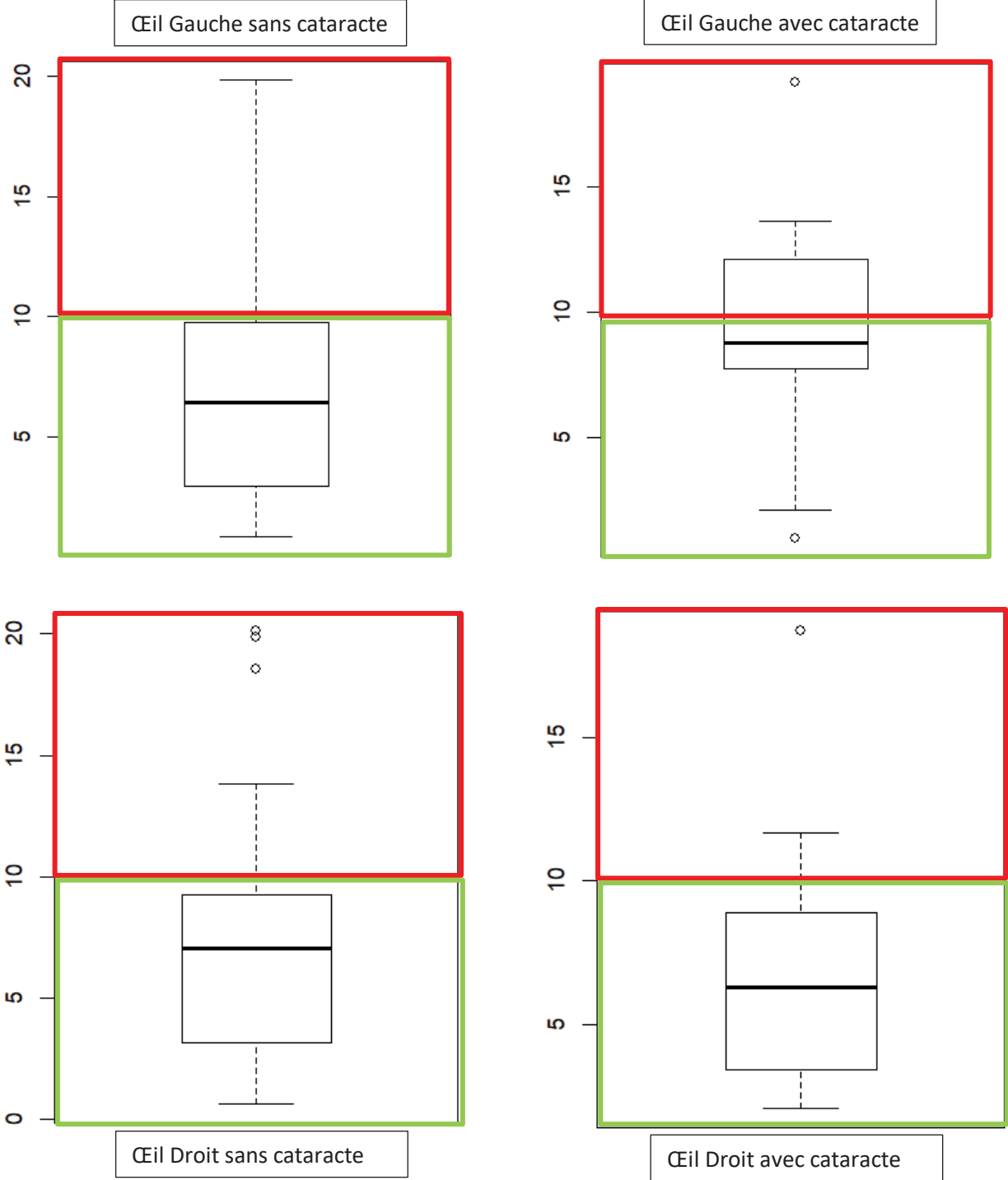
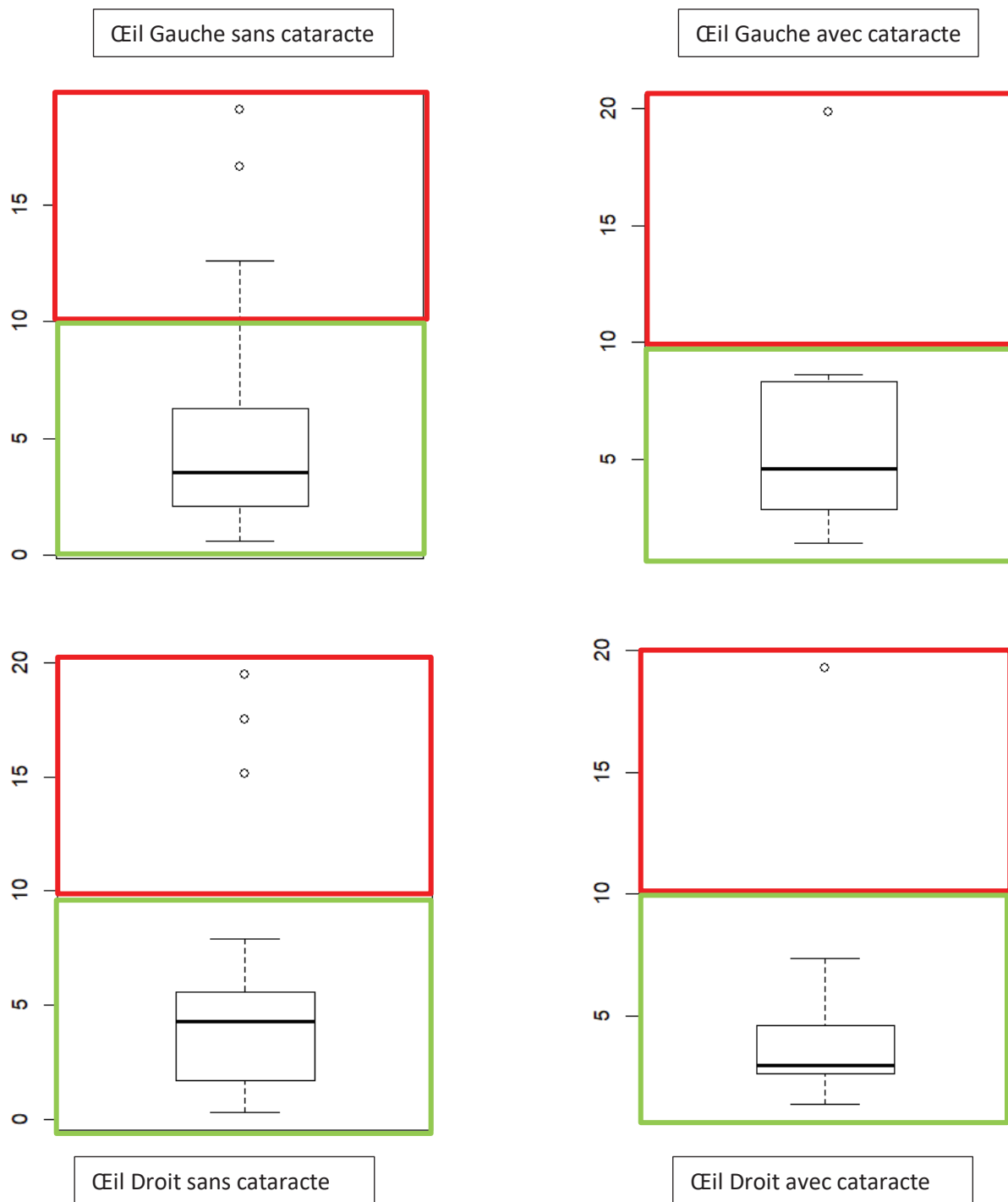


Figure 34 : Doses moyennes administrées aux cristallins (encadré vert : recommandations, encadré rouge : hors recommandations)



Rétinopathie :

Seulement un patient diabétique et hypertendu a développé une rétinopathie diabétique bilatérale sévère proliférante, dans les 24 mois suivant la radiothérapie orbitaire, alors que le fond d'œil était normal avant la radiothérapie.

Tumeur radioinduite :

Pour finir, aucun patient n'a présenté de tumeur radioinduite, mais ce sous réserve d'un suivi médian de 56 mois.

Partie V :

Discussion

Efficacité :

Cette étude rétrospective a permis de démontrer l'efficacité de la radiothérapie orbitaire comme traitement de deuxième ligne de l'OB, en association à la corticothérapie intra-veineuse. En effet, nous avons pu observer une diminution significative de l'activité clinique via une amélioration du CAS, dont la moyenne passe de 3,61 avant la radiothérapie à 1,31 un an après le traitement, et une diminution significative de presque 30% des patients présentant encore une diplopie à un an de la radiothérapie orbitaire. Nous avons aussi pu mettre en évidence une nette amélioration de la sévérité par l'analyse des scores EUGOGO avec une diminution de 100% des patients présentant une OB immédiatement menaçante et de 82,35% des patients porteurs d'une OB modérée à sévère. Cependant, nous n'avons pas pu analyser l'évolution de l'exophtalmie après la radiothérapie orbitaire par manque de réévaluation systématique objective. De nombreuses études précédentes ont déjà démontré l'efficacité de la radiothérapie orbitaire dans la prise en charge de l'OB, avec comme principal point d'amélioration la diplopie et peu ont montré une diminution significative du CAS comme dans notre étude. Il existe tout d'abord trois principaux essais contrôlés randomisés qui ont comparé la radiothérapie orbitaire à une irradiation fictive. Dans l'étude contrôlée randomisée en double aveugle de Mourits et al.³⁸, 60 patients présentant une OB modérée à sévère ont été randomisés. Les critères d'inclusion étaient la présence de trouble de la mobilité impliquant une diplopie, d'une exophtalmie (≥ 23 mm) et/ou d'une atteinte des tissus mous. Les résultats à 24 semaines montraient une amélioration parmi 60% des patients qui avaient reçu la radiothérapie orbitaire et 31% dans le groupe contrôle. Celle-ci était attribuée à une nette diminution significative des troubles oculo-moteurs et donc de la diplopie, alors qu'il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour l'exophtalmie, la rétraction palpébrale et l'atteinte des tissus mous. Concernant l'activité clinique, on observait une diminution du CAS dans les deux groupes, plus précoce cependant parmi les patients irradiés. Ensuite dans l'essai de la Mayo Clinic⁴⁰, 42 patients présentant une OB modérée à sévère ont été randomisés recevant une

radiothérapie orbitaire d'un côté et une irradiation fictive de l'autre et inversement au bout de six mois. Les critères de jugement principaux étaient : la mesure du volume des muscles et de la graisse orbitaire, l'oculomotricité, l'importance de la diplopie et la rétraction palpébrale par la mesure de la distance inter-palpébrale. Les résultats à six mois étaient négatifs avec l'absence de différence significative entre les deux groupes, quel que soit le critère. Cependant il était rapporté une amélioration de l'exophtalmie et du volume des muscles orbitaux à un an sur les yeux qui avaient été traités en premier par radiothérapie orbitaire. Cette étude comportait de nombreuses limites pouvant expliquer ces résultats, notamment la longue durée d'évolution de l'OB chez certains patients pouvant aller jusqu'à 16 ans et le traitement préalable par corticothérapie intra-veineuse non efficace. En effet, il est assez rare chez ce type de patient que la radiothérapie orbitaire puisse apporter un bénéfice sur l'atteinte ophtalmologique. Par ailleurs, nous ne pouvons pas exclure l'hypothèse d'un effet de la radiothérapie orbitaire étendu à l'œil controlatéral de celui qui a été irradié. Dans la troisième étude contrôlée randomisée menée par Prummel et al.³⁹, 88 patients ont été inclus mais à la différence des deux précédentes études, ils présentaient une OB modérée seulement. La radiothérapie orbitaire a été efficace avec une amélioration chez 52% des patients traités versus seulement 27% dans le groupe contrôle, avec une différence bien significative qui s'accroissait quand on analysait seulement les patients présentant une OB d'évolution récente (≤ 18 mois). Cette amélioration reposait principalement sur l'oculomotricité et la diplopie alors que l'effet sur l'exophtalmie restait non significatif. Par ailleurs dans cette étude, il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes pour le taux d'aggravation de l'OB, la radiothérapie orbitaire ne permettait donc pas de freiner l'évolution péjorative de l'OB, mais il était quand même observé une diminution significative du nombre de patients nécessitant un traitement complémentaire pour son OB après la radiothérapie. Au total, ces trois études démontrent l'efficacité de la radiothérapie

orbitaire dans l'OB en jouant principalement sur la diplopie mais sans influence sur l'exophtalmie ni résultats significatifs sur le CAS.

Dans notre étude, la quasi-totalité des patients (97,3%) a reçu une corticothérapie intra-veineuse en première ligne thérapeutique de leur OB et la radiothérapie orbitaire est intervenue en deuxième ligne, la plupart du temps (89% des patients) en association avec des nouvelles perfusions de corticoïdes pour optimiser l'efficacité. En effet, deux essais contrôlés randomisés ont montré que la corticothérapie et la radiothérapie orbitaire sont plus efficaces associées que chacune séparément. La première étude de Bartanella et al.⁴¹ a inclus 48 patients présentant une OB modérée à sévère, mais seulement 24 ont été randomisés : 12 patients ont reçu de la méthylprednisolone seule et 12 autres ont été traités par radiothérapie orbitaire à la dose totale cumulée de 20 Gy combinée à une corticothérapie orale. L'efficacité du traitement était évaluée grâce à l'index ophtalmologique (OI) dérivé du score NOSPECS et une différence significative a été montrée entre les deux groupes avec un succès pour 83% des patients sous bithérapie (diminution de l'OI de 4,8) versus 33% des patients traités par corticothérapie orale seule (-3,2, $p < 0,005$). Dans la deuxième étude dirigée par Marcocci⁴², 30 patients ont été randomisés et assignés à la bithérapie ou la radiothérapie orbitaire seule. La diminution de l'OI était à nouveau significativement plus importante dans le groupe bithérapie que dans le groupe radiothérapie seule (-3,39 versus -1,85 ; $p = 0,043$). Ces deux études ont montré que la bithérapie corticothérapie-radiothérapie orbitaire est particulièrement efficace sur les anomalies des tissus mous et les troubles oculomoteurs récents. Ensuite une troisième petite étude contrôlée randomisée de 15 patients a confirmé la supériorité de la bithérapie avec une corticothérapie intra-veineuse comparée à une corticothérapie intra-veineuse seule (succès chez 87% des patients versus 29%)⁸¹. Mais celle-ci est limitée par un manque d'homogénéité de population avec des différences de sexe et d'âge entre les deux groupes. Pour renforcer cette hypothèse, Kim et al.⁸² ont publié plus récemment une étude rétrospective comparant l'efficacité de la

bithérapie radiothérapie orbitaire avec bolus de corticoïdes intra-veineux (groupe de 68 patients) versus corticothérapie intra-veineuse seule (groupe de 59 patients). Les auteurs ont conclu à une supériorité significative de la bithérapie pour la réduction de troubles oculomoteurs secondaire à la diminution du volume des muscles orbitaux. Plus précisément, les résultats ont montré une diminution significative du CAS et du NOSPECS au sein des deux groupes, mais une réduction significativement plus importante du NOSPECS, des troubles oculomoteurs et du volume des muscles et de la graisse orbitaires au sein du groupe de la bithérapie. Comme par exemple dans cette étude, pour mieux évaluer l'évolution de la diplopie chez nos patients, il aurait été intéressant d'utiliser des scores cliniques ou de calculer les volumes graisseux et musculaires orbitaux.

Ensuite, dans cette étude, on retrouvait aussi moins de neuropathies optiques chez les patients traités par bithérapie (0% versus 3,4%) et moins de récurrences de l'OB (11,8% versus 28,8%). De même, dans notre étude, aucun patient n'a présenté de neuropathie optique nécessitant une prise en charge chirurgicale urgente, dans les suites de la radiothérapie orbitaire. Ces résultats renforcent les conclusions de Shams et al.⁸³ qui soutiennent que la bithérapie diminue les risques de neuropathie optique.

Les résultats de notre étude nous permettent de mettre en évidence 2 patients que nous avons considéré en échec de la radiothérapie et 4 autres qui ont présenté une récurrence de l'OB. Concernant le suivi des patients et leur devenir sur le plus long terme, nous pouvons nous intéresser à de plus importantes cohortes rétrospectives, comme par exemple l'étude de Stanford University Medical Center⁸⁸ qui a publié en 2001 son analyse sur le devenir des patients pris en charge par radiothérapie orbitaire sur une période étalée sur 35 ans. Une amélioration partielle ou complète a été rapportée chez 89% des patients pour les anomalies des tissus mous, 85% pour les troubles oculomoteurs, 70% pour l'exophtalmie, 67% pour les baisses d'acuité visuelle et 96% pour les pathologies cornéennes. Le taux de chirurgie orbitaire

pour strabisme ou baisse d'acuité visuelle a été estimé à seulement 16% et la quasi-totalité des patients (plus de 98%) était satisfaite des résultats du traitement. Il est important de relever que cette étude présente un biais de sélection et est limitée par les traitements concomitants avec une proportion importante de patients (57%) qui ont reçu une corticothérapie avant ou pendant la radiothérapie, ce qui est aussi le cas dans notre étude. Une autre étude a rapporté les données de 98 patients suivis sur une médiane de 31 ans et a montré une réponse complète au traitement pour 44% des patients, une réponse partielle pour 41% et l'absence de réponse pour 15%⁸⁴. Puis une troisième étude plus récente menée par Matthiesen et al⁸⁵, a évalué 211 patients sur une période de 10 ans avec une médiane de suivi à 11 mois. La corticothérapie a été utilisée en première ligne thérapeutique chez 20,6% des patients. Une stabilisation clinique sans rechute ni récurrence après la radiothérapie orbitaire a été obtenue chez 96,7% des patients, une amélioration subjective a été rapportée par 84,2% des patients, une rémission complète a été obtenue pour 93 patients soit 44,5%, parmi lesquels 32 avaient été traités par radiothérapie seule. Une intervention chirurgicale orbitaire a été effectuée chez 144 patients soit (68,9%) ce qui est nettement plus important que dans l'étude précédente. Il est intéressant de noter aussi que 14 patients ont bénéficié d'une deuxième radiothérapie orbitaire pour persistance ou récurrence des symptômes oculaires, parmi eux, 5 ont obtenu une rémission complète mais 9 ont gardé des séquelles après stabilisation de la maladie. Nous pouvons alors nous poser la question de l'intérêt d'introduire la radiothérapie orbitaire plus tôt dans la prise en charge des OB sévères en association à la corticothérapie, puisque la bithérapie a montré sa supériorité, avant qu'il n'y ait trop de formation de fibrose irréversible afin de limiter les séquelles.

Réhabilitation chirurgicale orbitaire :

Dans notre étude, aucun patient n'a nécessité de prise en charge chirurgicale orbitaire urgente de type décompressive, pour une neuropathie optique, mais 13 patients soit 35% ont nécessité une réhabilitation chirurgicale oculaire à la phase inactive de l'OB. L'objectif du traitement était soit de réduire l'exophtalmie par décompression, soit d'améliorer l'œdème palpébral, soit de corriger la diplopie. Nous retrouvons peu de données dans la littérature sur la proportion de réhabilitations chirurgicales orbitaires dans les suites d'une OB mis à part l'étude de Stanford et celle de Matthiesen et al. citées plus haut, avec des résultats bien différents. Cependant plusieurs études^{39,86} ont montré l'absence d'influence de la radiothérapie orbitaire sur les résultats post-opératoires dans le cadre d'une OB. En effet, l'étude de Baldeschi et al.⁸¹ a comparé les résultats post-réhabilitation orbitaire concernant l'exophtalmie, la rétraction palpébrale, la diplopie et le CAS, et n'a pas trouvé de différence significative entre les patients traités par radiothérapie orbitaire, par corticothérapie intra-veineuse ou par l'association de ces deux traitements. Ensuite dans l'étude romaine récente de Nicosia et al.⁸⁷ qui repose aussi sur une quarantaine de patients traités par radiothérapie orbitaire et corticothérapie pour une OB, on retrouve 17 patients (42,5%) ayant subi une intervention chirurgicale sur un suivi médian de 56 mois : 10 patients (25%) ont bénéficié d'une décompression orbitaire dans les suites d'une rechute de l'OB après échec des traitements médicaux, dont 3 patients au cours des deux premières années de suivi et les 7 autres avant la cinquième année ; 4 patients (10%) ont subi une correction chirurgicale du strabisme et 1 patient (2,5%) a subi une lipectomie des paupières devant la persistance d'un œdème important ; enfin 2 autres patients ont été opérés d'une cataracte bilatérale. Ces résultats montrent donc que la chirurgie orbitaire a été utilisée comme traitement de dernier recours chez 25% des patients et pour une réhabilitation non urgente dans 12,5% des cas, mais finalement à chaque fois dans une phase très tardive de la maladie. Ces résultats sont assez similaires à ceux de notre étude.

Toxicité :

Cataracte :

La cataracte est une pathologie très fréquente dans la population générale. D'après les chiffres de l'Inserm, elle peut toucher plus d'une personne sur cinq à partir de 65 ans (20%) et près de deux sur trois après 85 ans (66,6%). Or dans notre étude, sur une médiane de suivi de 56 mois, nous retrouvons l'apparition d'une cataracte dans les suites de la radiothérapie chez 9 patients soit 26,5%, pour une moyenne d'âge à $64,22 \pm 9,12$ ans. Ceci est aussi un taux assez élevé par rapport aux résultats de la littérature. En effet, dans une large série de Stanford⁸⁸, 22 patients sur 184 soit 12% ont développé une cataracte après un suivi médian de 11 ans. Cette différence peut s'expliquer d'une part par la corticothérapie car dans notre cohorte, tous les patients qui ont présenté une cataracte ont aussi reçu une corticothérapie prolongée, alors que dans l'étude de Stanford, seulement 6 patients parmi ces 22 en avaient bénéficié. D'autre part, la médiane de suivi est nettement plus élevée dans notre étude, ce qui peut aussi permettre de dépister plus de cataractes. Cependant, dans l'étude rétrospective de Marocci et al. comprenant 204 patients qui ont reçu une radiothérapie orbitaire avec une corticothérapie concomitante, une cataracte s'est développée chez 21 patients soit 10%⁸⁹, ce qui reste un taux largement inférieur à nos résultats mais avec une cohorte encore une fois beaucoup plus importante. Pour finir, dans l'étude de Kim et al.⁸², une cataracte a été retrouvée post-radiothérapie orbitaire chez seulement 3% des patients traités.

Face à ces résultats, nous avons tenté de trouver une explication médicale au taux élevé de cataracte et nous nous sommes intéressés aux doses de rayons administrées au cristallin. Malgré les recommandations de la SFRO⁹⁰ concernant les seuils des doses aux cristallins à respecter pour limiter les risques de développement d'une cataracte, nous avons constaté une grande variabilité de pratique selon les intervenants et nous avons mis en évidence 3 patients ayant reçu des doses supérieures aux recommandations, parmi les 9 qui ont développé une cataracte,

versus 6 parmi les 25 indemnes de cataracte. Nous avons alors comparé les moyennes des doses moyennes et maximales administrées aux cristallins mais nous n'avons pas retrouvé de différence significative. Il semblerait donc que l'excès de dose de rayons sur les cristallins ne soit pas une explication évidente à l'important taux de cataracte retrouvé dans notre cohorte.

Rétinopathie :

Dans notre étude, nous avons retrouvé seulement 1 cas de rétinopathie sur les 37 patients. Il s'agissait d'un patient diabétique et hypertendu pour lequel le fond d'œil était normal avant la radiothérapie et qui a rapidement développé dans les suites de la radiothérapie orbitaire associée à une corticothérapie intra-veineuse, une rétinopathie diabétique bilatérale sévère proliférante. Dans la littérature, nous retrouvons aussi des taux faibles de rétinopathie post-radique. Tout d'abord dans l'étude de Stanford⁸⁸, seulement 2 patients ont présenté une rétinopathie post-radique, unilatérale pour le premier et bilatérale pour le deuxième à 10 ans post-radiothérapie. Ensuite, une étude de la Mayo Clinique⁹¹ a analysé 42 patients traités par radiothérapie orbitaire et a montré l'apparition de novo d'anomalies rétinienne microvasculaires chez 2 patients et l'aggravation d'anomalies préexistantes chez 2 autres patients. A noter que dans cette étude, le diabète et l'hypertension artérielle mal équilibrée étaient des critères d'exclusion, mais les patients qui ont développé des anomalies rétinienne de novo présentaient initialement d'autres pathologies connues pour favoriser l'apparition d'une rétinopathie (uvéite et intolérance au glucose). Puis quand nous reprenons l'étude de Marcocci et al.⁸², nous pouvons retrouver l'apparition d'une rétinopathie chez 1 patient parmi les 7 (soit 14%) qui présentaient une hypertension artérielle associée à un diabète, chez 1 patient sur les 31 (3%) qui avaient une hypertension artérielle seule et aucune parmi les 11 patients seulement diabétiques. Enfin dans une autre large série d'Amsterdam⁹² incluant 245 patients traités par radiothérapie orbitaire plus ou moins corticothérapie systémique, une rétinopathie débutante est apparue chez 22 patients

et 5 autres ont présenté une rétinopathie définitive. Parmi eux 3 avaient un diabète et 1 présentait une hypertension artérielle. La rétinopathie reste bien une complication rare de la radiothérapie orbitaire.

Tumeur radioinduite :

Aucun cas de tumeur radioinduite n'a été rapporté dans notre étude. Dans la littérature, seulement un article témoigne du cas d'un homme de 54 ans qui a développé deux tumeurs cutanées dans les zones irradiées⁹³. Il s'agissait de deux carcinomes basocellulaires apparus en région temporale, l'un à droite et l'autre à gauche, 15 ans après la radiothérapie orbitaire. Parmi toutes les autres études que nous avons analysées précédemment, il n'y a pas eu de cas de tumeur radioinduite secondaire à la radiothérapie orbitaire pour une OB. Cependant, la période de latence entre l'exposition à l'irradiation et le développement d'une tumeur radioinduite peut être très longue, pouvant atteindre plusieurs dizaines d'années⁹⁴. L'étude de Rubino C et al.⁹⁵ en 2003, évaluait même l'incidence des tumeurs radioinduites à moins de 2%, après 10 ans de suivi. Ceci peut expliquer l'absence de découverte de tumeurs radioinduites dans notre étude et celles de la littérature qui vont rarement au-delà de 11 ans de suivi, sauf pour l'étude de Marquez qui a suivi les patients sur presque 40 ans, et ceci implique l'importance d'une surveillance prolongée des patients après une radiothérapie orbitaire.

Limites de notre étude :

Les principales limites de notre étude découlent de sa nature rétrospective avec absence de groupe contrôle. Il existe donc un biais d'information lié aux difficultés rencontrées dans le recueil de données avec une variabilité de prise en charge d'un patient à l'autre ou d'un examinateur à l'autre : les examens cliniques ne sont pas standardisés ni les modalités de suivi biologique. Ensuite, à cause du type d'évolution de l'OB, il existe des difficultés pour dater précisément le début des symptômes et un retard au diagnostic qui peut être important, ce qui

entraîne alors des pertes d'information sur l'évolution initiale de la pathologie et sa sévérité. Cette étude est limitée par le petit nombre de patients inclus, ce qui diminue de manière importante sa puissance. Enfin, notre étude comporte un dernier biais concernant la prise en charge thérapeutique de première ligne des patients. En effet, malgré des recommandations EUGOGO datant de 2008, nous avons pu observer des grandes différences dans les protocoles de corticothérapie intra-veineuse préalable à la radiothérapie orbitaire, avec une dose totale cumulée très variable allant de 0,75 g à 9g au maximum.

Partie VI :

Conclusion

Cette étude rétrospective non randomisée, ouverte et monocentrique effectuée à Strasbourg, nous a permis d'évaluer le devenir de 37 patients porteurs d'une OB et traités par radiothérapie orbitaire au Centre Paul Strauss, sur les huit dernières années. Notre cohorte était constituée d'une majorité de femmes (2 femmes pour 1 homme) porteuses d'une maladie de Basedow avec un âge médian de 57 ans, très peu d'antécédents médicaux et un tabagisme actif important (43%). Le délai d'apparition médian de l'OB par rapport au diagnostic de la pathologie thyroïdienne est de 2 mois et la moyenne à $24,68 \pm 68,5$ mois, la majorité des patients était en hyperthyroïdie (75,7%) et avait des anticorps anti-récepteurs de la TSH augmentés. Comme il est conseillé dans les dernières recommandations, la quasi-totalité des patients a bénéficié de la radiothérapie orbitaire en deuxième ligne thérapeutique après l'échec de la corticothérapie intraveineuse seule, dans un délai médian de 9 mois après la découverte de l'OB. Le suivi médian des patients était de 56 mois.

Les résultats ont démontré l'efficacité de la radiothérapie orbitaire comme traitement de l'OB modérée à sévère, en association à la corticothérapie intraveineuse, en retrouvant une diminution significative des cas de diplopie un an après la radiothérapie, comme souvent décrit dans la littérature, mais aussi une nette amélioration de l'activité inflammatoire avec une diminution significative du CAS. Nous avons aussi pu mettre en évidence une franche amélioration du stade EUGOGO mais nous n'avons pas pu évaluer le devenir des exophtalmies par manque de données. En effet, nous avons pu constater une grande variabilité dans le suivi ophtalmologique de ces patients porteurs d'une OB. Afin de mieux évaluer leur devenir, il pourrait être intéressant de protocoliser le suivi endocrinologique et ophtalmologique des OB.

Dans cette étude, nous avons retrouvé seulement deux patients sur les 37, pour qui la radiothérapie orbitaire n'a pas apporté d'amélioration clinique suffisante un an après le traitement et chez qui il a donc été décidé d'introduire du Rituximab. Ensuite parmi les 4 patients qui ont présenté une récurrence plus tardive de l'OB sur récurrence de la pathologie

thyroïdienne, seulement une s'est vu proposer un traitement par Rituximab après échec d'une nouvelle corticothérapie et du Cellcept. Ainsi, nous pouvons conclure que la radiothérapie orbitaire a été efficace pour la grande majorité des patients et un traitement immunosuppresseur complémentaire a été proposé chez une petite minorité : seulement 3 patients sur les 37.

Malgré l'efficacité de la radiothérapie orbitaire, il est important de souligner que l'OB entraîne des séquelles ophtalmologiques nécessitant une prise en charge chirurgicale à distance et cela a été le cas de plus du tiers de notre cohorte (35%).

Ensuite, ce travail a permis de montrer que la radiothérapie orbitaire entraîne peu d'effet secondaire. En effet, conformément aux données de la littérature, nous avons mis en évidence seulement un cas de rétinopathie post-radiothérapie orbitaire et aucune tumeur radioinduite. Cependant, nous avons retrouvé un taux de cataractes, apparues dans les suites du traitement par radiothérapie orbitaire et corticothérapie, particulièrement élevé, sans mettre en évidence d'anomalies de prise en charge.

Au final, nous pouvons conclure de cette étude, que la radiothérapie orbitaire en association à une corticothérapie intraveineuse est un traitement efficace et peu toxique de l'OB modérée à sévère, permettant une amélioration de l'oculomotricité mais aussi de l'inflammation. Nous pouvons aussi souligner qu'il existe peu d'échec ou de récurrence dans les suites de la radiothérapie orbitaire, avec finalement peu de patients parmi notre cohorte, pour lesquels un traitement immunosuppresseur a été nécessaire. Malgré l'apparition des nouvelles possibilités thérapeutiques, encore mal évaluées, la radiothérapie orbitaire semble donc conserver sa place en deuxième ligne thérapeutique après l'échec de la corticothérapie intraveineuse, dans certaines indications.

Cependant, il existe des séquelles de l'OB malgré ces traitements, avec un taux de réhabilitation chirurgicale à distance assez conséquent. Dans ce cas, nous pourrions nous poser la question d'introduire la radiothérapie le plus précocement possible dans la prise en charge des OB sévères, afin de limiter les séquelles.

VU

Strasbourg, le 28/10/19

Le président du Jury de Thèse

Professeur Bernard GOICHOT

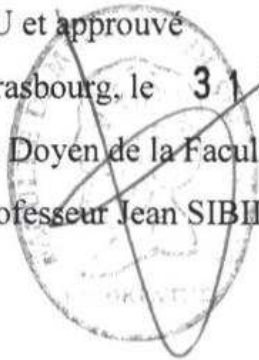


VU et approuvé

Strasbourg, le 31 OCT. 2019

Le Doyen de la Faculté de Médecine de Strasbourg

Professeur Jean SIBILIA



Références

- ¹ Bartley 1996 *Am. Journ of Ophthalmology* 1996;121:284-290
- ² Bahn. *JCEM*, 2003 ;88: 1939-1946
- ³ Davies TF 1994 Editorial: the thyrotropin receptors spread themselves around. *J Clin Endocrinol Metab* 79:1232–1233
- ⁴ Bahn RS, Dutton CM, Natt N, Joba W, Spitzweg C, Heufelder AE 1998 Thyrotropin receptor expression in Graves' orbital adipose/connective tissues: potential autoantigen in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 83:998–1002
- ⁵ Smith TJ, Huetwell FGL, Hegedus L, Douglas RS (2012) Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 26:291–302
- ⁶ Wiersinga WM (2011) Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *J Clin Endocrinol Metab* 96:2386–2394
- ⁷ Aniszewski JP, Valyasevi RW, Bahn RS 2000 Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 85:776–780
- ⁸ Smith RS, Smith TJ, Blieden TM, Phipps RP 1997 Fibroblasts as sentinel cells. Synthesis of chemokines and regulation of inflammation. *Am J Pathol* 151:317
- ⁹ DOI 10.1007/s40618-014-0097-2
- ¹⁰ Bahn RS (2010) Mechanisms of disease: Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med* 362:726–738
- ¹¹ EUGOGO protocol for assessment of Graves' orbitopathy and completion of Case Record Form
- ¹² Leray B et al. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une orbitopathie dysthyroïdienne : une affection multidisciplinaire. *J Fr Ophthalmol* (2013)
- ¹³ Melcescu et al. Graves Orbitopathy: Update on Diagnosis and Therapy. *Southern Medical Journal*, January 2014
- ¹⁴ Brent GA. Graves' disease. *N Engl J Med* 2008;358:2594Y2605.
- ¹⁵ Guarneri F, Benvenga S. Environmental factors and genetic background that interact to cause autoimmune thyroid disease. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2007;14:398Y409.
- ¹⁶ Bartalena L, Marcocci C, Tanda ML, et al. Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves' ophthalmopathy. *Ann Intern Med* 1998;129:632Y635.
- ¹⁷ Pfeilschifter J, Ziegler R. Smoking and endocrine ophthalmopathy: impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996;45:477Y481.
- ¹⁸ Eckstein AK, Plicht M, Lax H, et al. Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:3464Y3470.
- ¹⁹ Traisk F et al. Thyroid Study Group of TT 96: Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94: 3700–3707.
- ²⁰ Marcocci C et al. The course of Graves' ophthalmopathy is not influenced by near total thyroidectomy: a case-control study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 503– 508.
- ²¹ Hiromatsu Y et al. Role of Magnetic Resonance Imaging in Thyroid-Associated Ophthalmopathy: Its Predictive Value for Therapeutic Outcome of Immunosuppressive Therapy. *Thy.*1992.2.299
- ²² Consensus Statement of the EUGOGO on management of Graves' orbitopathy 2008
- ²³ Vestergaard J. *Endocrinol. Invest.*27:265-271, 2004
- ²⁴ Bartalena *N Engl J Med* 1998,338:73-8
- ²⁵ Tallsted *N Engl J Med* 1992, 326:1731992,326:173—88
- ²⁶ Bartalena *NEJM* 1998;338:73-78
- ²⁷ Perros, *JCEM* 2005,90:5321-5323
- ²⁸ Consensus Statement of the EUGOGO on management of Graves' orbitopathy 2008
- ²⁹ C. Marcocci, M. Marinò / *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26 (2012) 325–337
- ³⁰ Marcocci C, Kahaly GJ, Krassas GR et al. Selenium and the course of Graves' orbitopathy. *The New England Journal of Medicine* 2011; 364: 1920–1931.
- ³¹ Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M 2005 Randomized, single-blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 90:5234–5240.
- ³² Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly G, J, Marcocci C, Perros P, Salvi M, Wiersinga W, M: The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur*

- Thyroid J 2016;5:9-26. doi: 10.1159/000443828
- ³³ Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous glucocorticoids for Graves' orbitopathy: efficacy and morbidity. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:320Y332.
- ³⁴ Bartalena L et al 2002 Orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Thyroid* 12:245–250.
- ³⁵ Kahaly GJ, Rosler HP, Pitz S, Hommel G 2000 Low- versus high-dose radiotherapy for Graves' ophthalmopathy: a randomized, single blind trial. *J Clin Endocrinol Metab* 85:102–108.
- ³⁶ Nakahara H, Noguchi S, Murakami N, Morita M, Tamaru M, Ohnishi T, Hoshi H, Jinnouchi S, Nagamadu S, Futami S 1995 Graves' ophthalmopathy: MR evaluation of 10 Gy vs. 24 Gy irradiation combined with systemic corticosteroids. *Radiology* 196:857–862.
- ³⁷ Guidelines DEGRO (société allemande de RT) Reinartz, G., et al. (2014). "DEGRO practical guidelines for the radiotherapy of non-malignant disorders - Part IV : Symptomatic functional disorders." *Strahlenther Onkol*.
- ³⁸ Mourits MP, Loes van Kempen-Hartenveld M, Begona Garcia Garcia M, Koppeshaar HPF, Tick L, Terwee CB: Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomized placebo-controlled study. *Lancet* 2000; 355: 1505–1509.
- ³⁹ Prummel MF, Terwee CB, Gerding MN, Baldeschi L, Mourits MP, Blank L, Dekker FW, Wiersinga WM: A randomized controlled trial of orbital radiotherapy versus sham irradiation in patients with mild Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 15–20.
- ⁴⁰ Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstrahl EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001; 108: 1523–1534.
- ⁴¹ Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, Cavallacci G, Baschieri L, Pinchera A: Orbital cobalt irradiation combined with systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: comparison with systemic corticosteroids alone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 56: 1139–1144.
- ⁴² Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A: Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. *J Endocrinol Invest* 1991; 14: 853–860.
- ⁴³ Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, MacManus PS & Donaldson SS. Long-term results of irradiation for patients with Graves' ophthalmopathy. *International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics* 2001 51 766–774.
- ⁴⁴ Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, Cartei F, Cionini L & Pinchera A. Long-term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 3561–3566.
- ⁴⁵ Robertson DM, Buettner H, Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstrahl EJ, Offord KP, Rademacher DM, Stanley NM & Bartley GB. Retinal microvascular abnormalities in patients treated with external radiation for Graves ophthalmopathy. *Archives of Ophthalmology* 2003 121 652–657.
- ⁴⁶ Stan MN, et al. Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):432–41.
- ⁴⁷ Salvi M, et al. Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(2):422–31.
- ⁴⁸ Stan MN, Salvi M. Management of endocrine disease: rituximab therapy for Graves' orbitopathy—lessons from randomized control trials. *Eur J Endocrinol*. 2017;176(2):R101–9.
- ⁴⁹ Bartalena L, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur Thyroid J*. 2016;5(1):9–26.
- ⁵⁰ Kahaly G, et al. Cyclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest*. 1986;16(5):415–22.
- ⁵¹ Prummel MF, et al. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 1989;321(20):1353–9.
- ⁵² Ye X, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active

- moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(2):247–55.
- ⁵³ Riedl M, et al. Prospective, systematically recorded mycophenolate safety data in Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(6):687–94.
- ⁵⁴ Kahaly GJ, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(4):287–98.
- ⁵⁵ Genere N, et al. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. 2019 Feb;79(2):109-124.
- ⁵⁶ Strianese D, et al. Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol*. 2014;2014:128903.
- ⁵⁷ Sipkova Z, et al. Early use of steroid-sparing agents in the inactivation of moderate-to-severe active thyroid eye disease: a stepdown approach. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2018;89(6):834–9.
- ⁵⁸ Dickinson AJ, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of octreotide long-acting repeatable (LAR) in thyroid-associated ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89(12):5910–5.
- ⁵⁹ Chang TC, Liao SL. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: a double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest*. 2006;29(5):413–22.
- ⁶⁰ Stan MN, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(12):4817–24.
- ⁶¹ Wemeau JL, et al. Octreotide (long-acting release formulation) treatment in patients with graves' orbitopathy: clinical results of a four-month, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(2):841–8.
- ⁶² Stiebel-Kalish H, et al. Treatment modalities for Graves' ophthalmopathy: systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(8):2708–16.
- ⁶³ Douglas RS, et al. B cells from patients with Graves' disease aberrantly express the IGF-1 receptor: implications for disease pathogenesis. *J Immunol*. 2008;181(8):5768–74.
- ⁶⁴ Tsui S, et al. Evidence for an association between thyroid-stimulating hormone and insulin-like growth factor 1 receptors: a tale of two antigens implicated in Graves' disease. *J Immunol*. 2008;181(6):4397–405.
- ⁶⁵ Smith TJ, et al. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1748–61.
- ⁶⁶ Kumar S, Bahn RS. Relative overexpression of macrophage-derived cytokines in orbital adipose tissue from patients with graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(9):4246–50.
- ⁶⁷ Perez-Moreiras JV, Alvarez-Lopez A, Gomez EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(2):162–7.
- ⁶⁸ Atienza-Mateo BCRV, Martín-Varillas J, et al. SAT0601 Anti-il6receptor tocilizumab in graves' orbitopathy. multicenter study of 29 patients. *Ann Rheumatic Dis*. 2018;77:1153–4.
- ⁶⁹ Perez-Moreiras JV, et al. Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe corticosteroid resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;195:181–90.
- ⁷⁰ Paridaens D, et al. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)*. 2005;19(12):1286–9.
- ⁷¹ Ayabe R, et al. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2014;30(5):415–9.
- ⁷² Durrani OM, Reuser TQ, Murray PI. Infliximab: a novel treatment for sight-threatening thyroid associated ophthalmopathy. *Orbit*. 2005;24(2):117–9.
- ⁷³ ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02713256
- ⁷⁴ ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02973802
- ⁷⁵ Sanders P, et al. Crystal structure of the TSH receptor (TSHR) bound to a blocking-type TSHR autoantibody. *J Mol Endocrinol*. 2011;46(2):81–99.
- ⁷⁶ ClinicalTrials.gov Identifier : NCT02904330
- ⁷⁷ Hill RH et al. Transcaruncular medial wall orbital decompression : an effective approach for patients with unilateral Graves'ophthalmopathy. *ScientificWorldJournal* 2012;2012:312-61
- ⁷⁸ Cruz AAV, Leme VR. Orbital decompression : a comparison between transforix/transcaruncular inferomedial and coronal inferomedial plus lateareal approaches. *Optal Plast Reconstr Surg* 2003;19:440-5
- ⁷⁹ McCord Jr. MD, Orbital Decompression for Graves' Disease: Exposure Through lateral Canthal and Inferior Fornix Incision. *Ophthalmology* 1981;88:533-41.

- ⁸⁰ Morax S, et al. Les troubles oculomoteurs dans les orbitopathies dysthyroïdiennes. *Ophthalmologie* 1996 ;10 :487-94.
- ⁸¹ Ng CM, Yuen HK, Choi KL, Chan MK, Yuen KT, Ng YW, Tiu SC 2005 Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy : a preliminary study. *Hong Kong Med J* 11 :322-330
- ⁸² Kim JW, Han SH, Son BJ, Rim TH, Keum KC, Yoon JS. Efficacy of combined orbital radiation and systemic steroids in the management of Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016;254(5):991–998. doi: 10.1007/s00417-016-3280-7. [PubMed: 26876240].
- ⁸³ Shams PN, Ma R, Pickles T, Rootman J, Dolman PJ (2014) Reduced risk of compressive optic neuropathy using orbital radiotherapy in patients with active thyroid eye disease. *Am J Ophthalmol* 157(6):1299–1305. doi:10.1016/j.ajo.2014.02.044
- ⁸⁴ Schaefer U, Hesselmann S, Micke O, Schuller P, Bruns F, Palma C, Willich N 2002 A long-term follow-up study after retro-orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 52 : 192-197
- ⁸⁵ Matthiesen C, Thompson JS, Thompson D, Farris B, Wilkes B, Ahmad S, Herman T, Bogardus Jr C 2012 the efficacy of radiation therapy in the treatment of graves' orbitopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 82 : 117-123.
- ⁸⁶ Baldeschi L, MacAndie K, Koetsier E, Blank LE, Wiersinga WM. The influence of previous orbital irradiation on the outcome of rehabilitative decompression surgery in graves orbitopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008 Mar;145(3):534-540.
- ⁸⁷ Nicosia L, Reverberi C, Agolli L, Marinelli L, De Sanctis V, Minniti G, Valeriani M, Osti MF. Orbital Radiotherapy Plus Concomitant Steroids in Moderate-to-Severe Graves' Ophthalmopathy: Good Results After Long-Term Follow-Up. *Int J Endocrinol Metab*. 2019 Jan 27;17(1):e84427. doi: 10.5812/ijem.84427.
- ⁸⁸ Marquez SD, Lum BL, McDougall IR, Katkuri S, Levin PS, Mac-Manus M, Donaldson SS 2001 Long term results of irradiation for patients with progressive Graves' ophthalmopathy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 51:766-774
- ⁸⁹ Marcocci C, Bartalena L, Rocchi R, Marino M, Menconi F, Morabito E, Mazzi B, Mazzeo S, Sartini MS, Nardi M, Cartei F, Cionini L, Pinchera A 2003 Long term safety of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 88:3561-3566.
- ⁹⁰ Noel, G., et al. (2016) [Delineation of organs at risk and dose constraints Cancer radiotherapie : journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique **20 Suppl**: S36-60.
- ⁹¹ Robertson DM, Buettner H, Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, Earle JD, Forbes GS, Kline RW, Bergstralh EJ, Offort KP, Rademacher DM, Stanley NM, Bartley GB 2003 Retinal microvascular abnormalities in patients treated with external radiation for Graves ophthalmopathy. *Arch Ophthalmol* 121:652-657
- ⁹² Wakelkamp IM, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LE, Prummel MF, Wiersinga WM 2004 Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. Is it safe? A lon-term follow-up study. *Ophthalmology* 111 :1557-1562
- ⁹³ Haenssle HA, Richter A, Buhl T, Haas E, Holzkamp R, Emmert S, Schön MP 2011 Pigmented Basal cell cercinomas 15 years after orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Arch Dermatol* 147:511-512
- ⁹⁴ Ron E, 2003 Cancer risk from medical radiation. *Health Phys* 85 : 47-59.
- ⁹⁵ Rubino C, de Vathaire F, Shamsaldin A, et al.: Radiation dose, chemotherapy, hormonal treatment and risk of second cancer after breast cancer treatment. *Br J Cancer* 2003, 89: 840-846. 10.1038/sj.bjc.6601138

Résumé :

Introduction : L'orbitopathie basedowienne (OB) est une maladie inflammatoire des tissus de l'orbite, généralement associée à une atteinte thyroïdienne auto-immune. Les recommandations thérapeutiques proposent la corticothérapie en première intention et la radiothérapie orbitaire en deuxième ligne et de nombreux essais étudient maintenant l'intérêt de traitements immunosuppresseurs en cas d'échec. L'objectif de notre étude est d'analyser l'efficacité et la toxicité de la radiothérapie orbitaire, chez les patients présentant une orbitopathie Basedowienne. Ainsi nous pourrions juger de sa pertinence en deuxième ligne thérapeutique puis discuter la place des autres thérapeutiques pas encore protocolisées.

Matériels et méthodes : nous avons réalisé une étude rétrospective et monocentrique, en recueillant les patients traités à Strasbourg au Centre Paul Strauss entre 2010 et 2018 et suivis jusqu'en 2019. Le critère de jugement principal de notre étude est composite : diminution significative du CAS moyen et des diplopies, un an après la radiothérapie orbitaire. Les critères de jugement secondaires sont l'amélioration du stade EUGOGO, le nombre d'échecs et le taux de complications spécifiques apparues au décours du suivi : cataracte, rétinopathie post-radique, tumeurs radioinduites.

Résultats : l'étude a porté sur 37 patients avec un sexe ratio de 2 femmes pour 1 homme, un âge médian de 57 ans et une médiane de suivi à 56 mois. 43% des patients présentaient un tabagisme actif. Tous sauf une patiente, ont reçu une corticothérapie intraveineuse avant et pendant la radiothérapie orbitaire. 92% des patients ont bénéficié d'une radiothérapie en 10 séances de 2 Gy avec une dose totale à 20 Gy. Un an après le traitement, nous avons observé une diminution significative du CAS passant de $3,61 \pm 1,14$ à $1,31 \pm 1,21$ ($p = 0,013$), ainsi qu'une diminution significative des patients présentant une diplopie de presque 30% ($p = 0,02$). Nous avons pu mettre en évidence en diminution de 100% des patients présentant une OB immédiatement menaçante et de 82,35% des patients porteurs d'une OB modérée à sévère. Ensuite nous avons trouvé 2 patients non-fumeurs qui ont présenté un échec de la radiothérapie et qui ont été traités par immunosuppresseurs, et 4 patients qui ont présenté une récurrence de la maladie de Basedow avec OB. Concernant les complications spécifiques, 26,5% des patients avec une moyenne d'âge à 64,22 ans, ont développé une cataracte avec un délai médian de 12 mois, aucun patient n'a présenté de tumeur radioinduite et seulement 1 patient diabétique et hypertendu a développé une rétinopathie. Enfin 35% des patients ont nécessité une prise en charge chirurgicale oculaire à la phase inactive de l'OB pour corriger les séquelles.

Conclusion : la radiothérapie orbitaire en association à une corticothérapie est un traitement efficace et peu toxique de l'OB modérée à sévère, permettant une amélioration de l'oculomotricité mais aussi de l'inflammation. Nous pouvons souligner qu'il existe peu d'échec ou de récurrence de la radiothérapie orbitaire, avec finalement peu de patients parmi notre cohorte, pour lesquels un traitement immunosuppresseur a été nécessaire. Malgré l'apparition des nouvelles possibilités thérapeutiques, encore mal évaluées, la radiothérapie orbitaire semble donc conserver sa place en deuxième ligne thérapeutique. Cependant, il existe des séquelles de l'OB, avec un taux de réhabilitation chirurgicale à distance assez conséquent. Nous pourrions donc nous poser la question d'introduire la radiothérapie le plus précocement possible dans la prise en charge des OB sévères, afin de les limiter.

Rubrique de Classement : Endocrinologie

Mots clés : Orbitopathie Basedowienne, maladie de Basedow, Radiothérapie orbitaire

Président : Professeur Bernard GOICHOT

Assesseurs : Dr Jean-Baptiste CLAVIER, Pr D. GAUCHER, Dr A. GUFFROY

Adresse de l'auteur : Service de Médecine Interne, Hôpital de Hautepierre, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg



DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :

- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Graudaud Hauteclouque Prénom : Marina

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L.335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur

Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

Signature originale :

A Strasbourg, le 28/10/2019

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.