

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinopathies

Maladie de Basedow et ophtalmologie : les points essentiels

RÉSUMÉ : L'orbitopathie dysthyroïdienne (OT) est une affection auto-immune survenant dans un contexte de dysthyroïdie, le plus souvent dans le cadre d'une maladie de Basedow. Elle altère la qualité de vie des patients, est plus fréquente chez la femme, et demande une prise en charge associant endocrinologues et ophtalmologistes. L'examen clinique apprécie l'activité de la maladie sur l'existence et l'importance des signes inflammatoires, et la sévérité, fonction des désordres fonctionnels et cosmétiques. Dans tous les cas, le traitement est médical et associe l'équilibre de la fonction thyroïdienne, l'arrêt du tabac et des mesures locales (traitements lubrifiants, soins oculaires). S'il existe une inflammation importante, le traitement repose sur la corticothérapie, actuellement prescrite préférentiellement par voie veineuse et dont les modalités ont été établies par l'EUGOGO. Les formes graves sont plus fréquentes chez les hommes âgés et les fumeurs. Le traitement des séquelles fonctionnelles et cosmétiques est envisagé sur des formes non inflammatoires après 6 mois d'équilibre de la fonction thyroïdienne



→ C. VIGNAL-CLERMONT¹,
I. BADELON^{2,3}

¹ Service Urgences Neuro-Ophtalmologie, Fondation A. de Rothschild, PARIS.

² Service Ophtalmologie du Pr G. Chaîne, Hôpital Avicenne, BOBIGNY.

³ Service du Dr O. Galatoire, Fondation A. de Rothschild, PARIS.

L'orbitopathie dysthyroïdienne (OT) est une affection auto-immune survenant dans un contexte de dysthyroïdie. Elle est le plus souvent en rapport avec une maladie de Basedow et se caractérise par une inflammation des tissus orbitaires qui conduit à une accumulation de glycosaminoglycanes hydrophiles, à l'augmentation du tissu adipeux et à l'augmentation du volume du tissu conjonctif orbitaire et des muscles oculomoteurs (MOM). C'est une affection qui altère la qualité de la vision et la qualité de vie. Environ 5 % des patients ont une forme grave avec un problème cornéen ou une neuropathie optique menaçant la fonction visuelle. La prise en charge a été codifiée par le groupe d'étude européen EUGOGO ; elle est multidisciplinaire et repose sur l'équilibration de la fonction thyroïdienne, la suppression des facteurs aggravants (tabac) et la gestion médicale, et parfois chirurgicale, des signes et complications oculaires. Nous ne parlerons ici que du traitement des formes actives, sans aborder la prise en

charge chirurgicale des séquelles orbitaires, oculomotrices et palpébrales.

[Epidémiologie

L'incidence annuelle de la maladie de Basedow est faible : 16 femmes et 3 hommes pour 100 000/an. Les formes infracliniques d'OT sont fréquentes : chez près de 70 % des adultes avec un Basedow, c'est l'IRM ou le scanner qui révèlent l'élargissement des MOM, et les manifestations cliniques ne sont évidentes que chez 25 à 50 % des patients avec une hyperthyroïdie basedowienne. L'OT est plus fréquente chez la femme (9 femmes 3 hommes pour les formes minimales et 3 femmes pour 2 hommes pour les modérées) sauf pour les formes sévères (1 femme pour 4 hommes).

Parmi les facteurs augmentant le risque de développer une OT, le tabac est le plus important. Le risque est corrélé au nombre de cigarettes journalières. Les fumeurs ont plus de formes graves et elles répondent moins bien aux traite-

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinopathies

ments immunosuppresseurs. En cas de maladie de Basedow, les autres facteurs majorant le risque de développer une atteinte orbitaire sont : le sexe féminin, le type de traitement de l'hyperthyroïdie (Iode 131), l'âge avancé, le stress, certains médicaments (lithium, interféron alpha). En cas d'OT, l'atteinte du nerf optique est plus fréquente chez les diabétiques.

Physiopathologie

La maladie de Basedow est une affection auto-immune dont la cible principale est le récepteur à la thyrotropine (TSH). Une anomalie de la reconnaissance de ce récepteur aboutit à la sécrétion d'auto-anticorps antirécepteurs à la TSH (TRAK) par les plasmocytes. Ces TRAK stimulent les récepteurs à la TSH. Au niveau thyroïdien, les auto-anticorps qui se fixent sur les récepteurs de la TSH déclenchent la sécrétion d'hormones. L'hyperthyroïdie dans le Basedow est donc liée à leur présence. Au niveau orbitaire, les fibroblastes porteurs du récepteur à la TSH sont activés et peuvent produire en excès des glycosaminoglycanes hydrophiles, des cytokines pro-inflammatoires (interleukine 1) et des prostaglandines ; une sous-population nommée pré-adipocyte peut se différencier en adipocyte mature. Il existe une infiltration par des lymphocytes T Helper de type 1, des lymphocytes B

et des macrophages avec sécrétions de cytokines pro-inflammatoires. Certains lymphocytes T peuvent se transformer en fibroblastes qui se différencient ensuite en myofibroblastes.

Symptômes et signes

Les anomalies orbitaires et les manifestations endocriniennes de la maladie de Basedow peuvent survenir dans n'importe quel ordre, avec un délai maximal de 18 mois ; ainsi, l'OT peut survenir avant (10 %), pendant (40 %) ou après (40 %) l'hyperthyroïdie.

Les symptômes et les signes sont liés à l'inflammation orbitaire et aux modifications de son contenu (muscles et graisse). Selon l'importance respective des mécanismes, différentes formes d'OT sont possibles : graisseuses (les plus fréquentes), musculaires et mixtes, réalisant des tableaux cliniques variés. **L'examen clinique permet d'apprécier l'activité et la sévérité de la maladie. L'activité est fonction des symptômes et des signes inflammatoires (tableau I) et la sévérité est mesurée par l'importance de l'atteinte fonctionnelle et cosmétique.**

Les symptômes

On recherche des anomalies d'origine inflammatoire : douleurs oculaires ou

périoculaires majorées par les mouvements, larmoiements, brûlures oculaires, diplopie, anomalie de la vision colorée, voire baisse d'acuité visuelle.

● **L'examen clinique** apprécie (fig. 1 et 2) :

>>> **L'exophtalmie** présente dans 63 % des cas ; elle peut être mesurée à l'exophtalmomètre de Hertel et sur les clichés du scanner en coupe axiale.

>>> **L'état des paupières.** Une rétraction palpébrale est présente chez plus de 90 % des patients. Elle s'accompagne d'une asynergie oculopalpébrale. On recherchera un œdème palpébral et une infiltration graisseuse.

● **L'examen à la lampe à fente**, pour recherche des anomalies oculaires : sécheresse, kératite ponctuée superficielle, chémosis, hypertonie oculaire (la



FIG. 1 : Homme de 64 ans, diabétique. OT compliquée de NO. Exophtalmie moyenne prédominante à droite ; infiltration et inflammation palpébrale ; hyperhémie conjonctivale avec rougeur prédominante au niveau de l'insertion des MOM.



FIG. 2 : TDM en coupe sagittale : très volumineux MOM avec encombrement apical.

Douleur, impression de pression oculaire ou rétro-oculaire
Douleur à la mobilisation du globe
Rougeur palpébrale
Hyperhémie conjonctivale
Chémosis
Œdème palpébral
Inflammation de la caroncule
Majoration de l'exophtalmie supérieure ou égale à 2 mm dans les 3 derniers mois
Diminution de l'acuité visuelle dans les 3 derniers mois
Diminution de l'amplitude des mouvements oculaires supérieure à 8° dans les 3 derniers mois

TABLEAU I : Score d'activité clinique d'après [7] : un point est donné à chaque item. Une inflammation modérée correspond à un score supérieur à 4.

pression intraoculaire sera mesurée dans le regard de face et vers le haut).

● **L'examen du fond d'œil**, pour mettre en évidence des plis choroïdiens au pôle postérieur, témoins d'une hyperpression orbitaire. Plus rarement, il retrouve une anomalie du disque optique : pâleur, excavation ou œdème, témoignant d'une forme grave d'OT avec atteinte du nerf optique (NO).

Dans les formes sévères, qui représentent 5 % des cas, l'examen des pupilles est indispensable à la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif en rapport avec une neuropathie optique homolatérale. La neuropathie optique de l'OT peut être confirmée précocement par un examen de la vision des couleurs (15 Hue désaturé), s'il existe une dyschromatopsie d'axe le plus souvent bleu jaune. C'est une urgence thérapeutique qui impose une prise en charge multidisciplinaire immédiate. Une périmétrie automatisée complètera le suivi de la fonction visuelle.

Place de l'imagerie orbitaire

Elle est indispensable en cas de doute diagnostique, dans les formes asymétriques ou si la présentation clinique est atypique. Elle doit être réalisée en urgence dans les formes sévères s'il existe un doute sur une compression du nerf optique. Le scanner est systématique avant toute chirurgie de décompression orbitaire et permet une mesure de l'exophtalmie. En dehors de ces cas, l'IRM et le scanner orbitaire, avec des coupes multiplans (coronales, axiales et sagittales), permettent d'apprécier le volume des muscles oculaires, en particulier à l'apex orbitaire. L'IRM précise le degré d'inflammation de la graisse orbitaire et des muscles (blancs en T2 en cas de forme active), recherche un encombrement apical menaçant le nerf optique (*apical crowding*) et l'issue de la graisse orbitaire en intracrânien par la

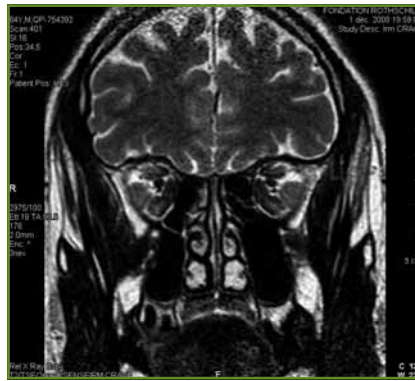


FIG. 3 : IRM en coupe coronale T2 : volumineux muscles oculomoteurs. A l'exception des droits médiaux, les MOM apparaissent blancs et donc chargés d'eau et inflammatoires. Noter la raréfaction de la graisse orbitaire périophtalmique, témoin de l'encombrement apical.

fissure orbitaire supérieure, témoignant de l'hyperpression orbitaire (**fig. 3**).

Les éléments de la prise en charge

La meilleure prise en charge est multidisciplinaire et associe ophtalmologistes et endocrinologues. La **figure 4** résume

les recommandations de l'EUGOGO concernant les modalités de prises en charge de l'OT

1. Sur le plan hormonal

Il est important d'obtenir une euthyroïdie en évitant les passages en hypothyroïdie. Les antithyroïdiens de synthèse (ATS) sont le plus souvent utilisés en première intention et nécessitent des contrôles fréquents lors de leur mise en place car un passage en hypothyroïdie peut aggraver l'OT ; de plus, il existe un risque important (50 %) de récurrences de l'hyperthyroïdie lors de leur arrêt.

Le traitement par Iode 131 a un effet définitif, mais les études montrent qu'il peut entraîner une aggravation de l'OT chez 15 à 38 % des patients. Les facteurs majorant ce risque sont : une hyperthyroïdie récente et/ou sévère avec des taux hormonaux élevés, une OT préexistante, surtout si elle est active, des TRAK élevés, un tabagisme. Les patients doivent être informés du risque d'aggravation et/ou d'apparition de l'OT après ce traitement. Une corticothérapie orale à la

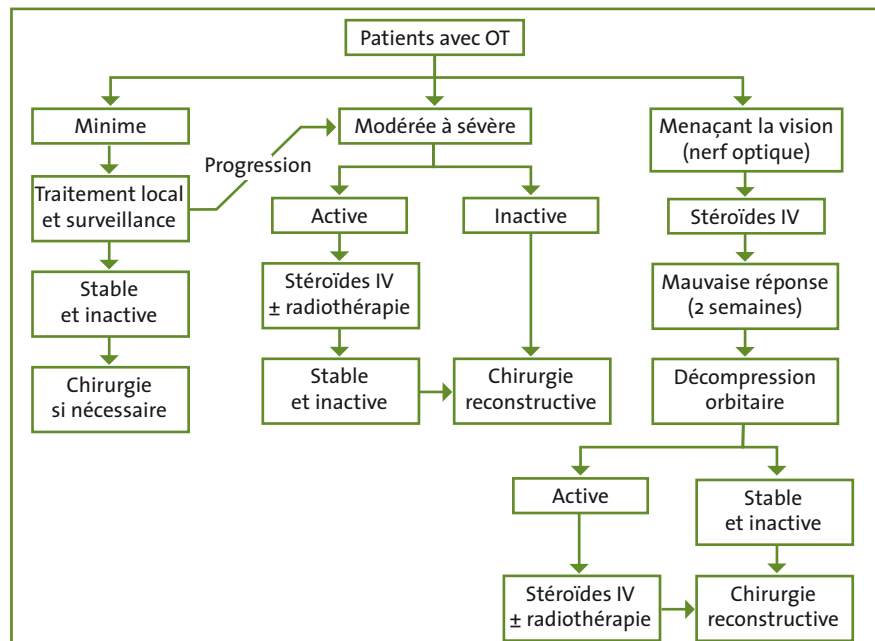


FIG. 4 : Prise en charge des patients présentant une OT. D'après [1].

REVUES GÉNÉRALES

Endocrinopathies

dose de 0,5 mg/kg/j, démarrée 48 heures avant le traitement par iode et diminuée progressivement sur 2 à 3 mois, permet de prévenir cette aggravation. Elle doit être proposée à tous les patients et sera systématique s'il existe un ou plusieurs des facteurs de risque cités plus haut.

La thyroïdectomie chirurgicale totale n'affecte pas l'évolution de l'OT si un traitement hormonal substitutif est instauré dans les suites immédiates de la chirurgie pour éviter un passage en hypothyroïdie et ne nécessite pas de traitement "préventif".

2. Sur le plan ophtalmologique

Dans tous les cas, le tabac doit être arrêté. Des mesures simples comme la prescription de larmes artificielles, de lubrifiants oculaires et le port de lunettes de soleil permettent d'améliorer le confort visuel. En cas de diplopie, les patients pourront bénéficier de pose de prismes collés sur leurs verres de lunettes.

L'examen et l'interrogatoire permettent d'apprécier l'activité et la sévérité de l'OT et les patients peuvent ainsi être classés en trois groupes qui conditionnent la prise en charge thérapeutique.

● **OT avec menace visuelle** s'il existe une neuropathie optique ou une exposition cornéenne

L'atteinte du NO est une urgence qui nécessite un traitement immédiat par corticothérapie intraveineuse avec évaluation rapide (2 semaines environ) de son effet. Une chirurgie de décompression doit être réalisée rapidement en cas d'inefficacité du traitement médical. Une radiothérapie orbitaire de complément associée à une corticothérapie peut être envisagée chez les patients de plus de 35 ans, à l'exception des diabétiques; de nouveaux traitements immunosuppresseurs (Rituximab) sont actuellement à l'étude dans ces formes graves. L'exposition cornéenne est égale-

ment une urgence nécessitant une prise en charge immédiate (renforcement du traitement local, tarsorrhaphie éventuelle, voire corticothérapie intraveineuse et chirurgie de décompression).

● **OT modérée à sévère** lorsque l'OT altère la qualité de vie et nécessite un traitement (immunosuppresseur s'il existe des signes d'activité inflammatoire et/ou une chirurgie en cas de forme non inflammatoire)

Les patients présentant ce type d'OT ont au moins un des éléments suivants : une rétraction palpébrale supérieure à 2 mm, une atteinte inflammatoire des tissus mous modérée à sévère (voir **tableau I**), une exophtalmie relative supérieure à 3 mm, une diplopie constante ou non. En présence de signes inflammatoires modérés à sévères, un traitement médical par corticoïdes, parfois associé à une irradiation orbitaire, est mis en place jusqu'à la disparition des signes d'activité clinique. De nombreuses études randomisées ont démontré l'efficacité des corticoïdes sur le gonflement inflammatoire des tissus mous, la motilité oculaire et l'acuité visuelle alors que l'effet sur l'exophtalmie est plus modéré. Des études randomisées plus récentes comparant la voie intraveineuse (IV) à un traitement par voie orale au long cours ont montré une meilleure efficacité et une meilleure tolérance des traitements par méthylprednisolone IV. Différents dosages et séquences d'administration (un bolus trois jours de suite répétés chaque mois, un bolus mensuel, une injection hebdomadaire, bimensuelle...) ont été étudiés mais les injections hebdomadaires sont actuellement les plus pratiquées (exemple de protocole : 500 mg de méthylprednisolone IV par semaine pendant 6 semaines puis 250 mg IV par semaine pendant 6 semaines). Le pourcentage de patients répondeurs varie entre 70 et 80 % selon les études. Les effets secondaires sont rares mais des accidents cardiovasculaires et hépatiques ont été décrits.

La radiothérapie orbitaire (10 à 20 Gray en 2 semaines) améliore l'oculomotricité et diminue le gonflement des tissus mous orbitaires par le biais de son action anti-inflammatoire. Elle peut être associée aux corticoïdes afin de renforcer et de prolonger leur effet. Elle est indiquée en cas d'OT inflammatoire récente, modérée à sévère, surtout s'il existe des troubles oculomoteurs. Elle est le plus souvent associée à une corticothérapie orale et son bénéfice en association avec les stéroïdes IV n'est pas prouvé actuellement. Elle doit être utilisée avec précaution avant 35 ans et est contre-indiquée chez les diabétiques et s'il existe une neuropathie optique. En cas d'inflammation persistante malgré l'association corticothérapie-radiothérapie, d'autres traitements immunosuppresseurs peuvent être discutés. La survenue d'une aggravation avec compression du nerf optique est une indication à une décompression chirurgicale.

● **L'OT minime**

Elle est définie par l'existence de signes inflammatoires locaux retentissant peu ou pas sur la vie quotidienne et ne justifiant pas le recours à un traitement immunosuppresseur ou chirurgical. Les patients ont en général au moins un des signes et symptômes suivants : rétraction palpébrale inférieure à 2 mm, inflammation minime des tissus mous, exophtalmie relative ne dépassant pas 3 mm, diplopie absente ou transitoire, exposition cornéenne améliorée par les lubrifiants locaux. Dans certains cas, l'oculomotricité est normale, mais l'imagerie montre une inflammation des muscles oculomoteurs. Ces patients doivent être maintenus en euthyroïdie et ne pas fumer; ils seront traités par des lubrifiants locaux et surveillés régulièrement (tous les 2 à 3 mois). Les études rapportent qu'environ 15 à 20 % d'entre eux vont s'aggraver, parfois après iode radioactif, et nécessiter un traitement par corticoïdes et parfois une radiothérapie orbitaire.

Par ailleurs, en 2011, l'EUGOGO a montré l'efficacité du sélénium (antioxydant) dans les formes minimales et modérées d'OT. Ce traitement (prescrit à 100 microgrammes 2 fois par jour durant 6 mois) a permis une amélioration du score d'activité clinique, une réduction de la hauteur de la fente palpébrale et une amélioration du confort de vie, mais est resté sans effet sur l'exophtalmie et les troubles oculomoteurs. Il peut donc être proposé aux patients, ce d'autant qu'il est sans effet indésirable, en dehors de rares cas de diabète de type 2.

Conclusion

L'orbitopathie dysthyroïdienne est une affection invalidante qui altère la qualité de vie des patients. Elle nécessite une prise en charge multidisciplinaire. Les modalités thérapeutiques ont été bien codifiées par le groupe d'étude européen de l'EUGOGO. Le traitement des formes actives repose sur la corticothérapie intraveineuse; la chirurgie orbitaire est indiquée en urgence en cas de forme grave répondant mal aux corticoïdes et menaçant la vision par le biais d'une neuropathie optique compressive. Chez tous les patients, le tabac doit être arrêté et l'équilibre hormonal maintenu en évitant les passages en hypothyroïdie.

Bibliographie

1. BARTALENA L, BALDESCHI L, DICKINSON AJ *et al.*; Consensus statement of the European group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of Graves' orbitopathy. *Thyroid*, 2008; 18: 333-346.
2. WIERSINGA WM, PERROS P, KAHALY GJ *et al.*; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical assessment of patients

POINTS FORTS

- ➔ Parmi les facteurs augmentant le risque de développer une OT, il y a le tabac (le plus important), le sexe féminin, le traitement par lode 131, l'âge et le stress. En cas d'OT, l'atteinte du nerf optique est plus fréquente chez les diabétiques.
- ➔ L'examen clinique permet d'apprécier l'activité et la sévérité de la maladie, et de classer les OT en minimales, modérées, sévères et menaçant la fonction visuelle.
- ➔ Il est important d'obtenir une euthyroïdie biologique et d'arrêter le tabac. Le traitement par lode 131 a un effet définitif, mais peut entraîner une aggravation de l'OT. Une corticothérapie orale doit être proposée à tous les patients chez qui ce traitement est envisagé. Les formes inflammatoires modérées à sévères nécessitent un traitement par corticothérapie générale, le plus souvent prescrite par voie veineuse.
- ➔ L'atteinte du NO est une urgence qui nécessite un traitement immédiat par corticothérapie intraveineuse avec évaluation rapide de son effet et chirurgie de décompression en cas d'inefficacité du traitement médical.
- ➔ La radiothérapie orbitaire peut être proposée à un stade précoce en cas d'inflammation répondant incomplètement aux corticoïdes. Elle est contre-indiquée avant 35 ans et chez les diabétiques.

- with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol*, 2006; 155: 387-389.
3. LAZARUS JH, BARTALENA L, MARCOCCI C *et al.*; EUGOGO Glucocorticoid administration for Graves' hyperthyroidism treated by radioiodine. A questionnaire survey among members of the European Thyroid Association. *J Endocrinol Invest*, 2010; 33: 409-413.
 4. MARCOCCI C, KAHALY GJ, KRASSAS GE *et al.* European Group on Graves' Orbitopathy. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*, 2011; 19; 364: 1920-1931.
 5. McKEAG D, LANE C, LAZARUS JH *et al.*; European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). Clinical features of dysthyroid optic neuropathy: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) survey. *Br J Ophthalmol*, 2007; 91: 455-458.

6. MORAX S, BADELON I. L'exophtalmie Basedowienne. *J Fr Ophtalmol*, 2009; 32: 589-599.
7. MOURITS MP, KOORNNEEF L, WIERSINGA WM *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*, 1989; 73: 639-644.
8. SADOUL JL. Thyroid ophthalmopathy at the time of European Group On Graves Orbitopathy (EUGOGO). *Presse Med*, 2011; 40: 1163-1173.
9. SANCHEZ-ORTIGA R, MORENO-PEREZ O, GONZALEZ SANCHEZ V *et al.* Treatment of Graves' ophthalmopathy with high-dose intravenous methylprednisolone: a comparison of two dosing regimens. *Endocrinol Nutr*, 2009; 56: 118-122.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.