

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en oculoplastie ?



A. MARTEL
Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de NICE.

L'année 2018 en oculoplastie a une nouvelle fois été riche. Très riche même. Les principales avancées marquantes de cette année sont avant tout en rapport avec

l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) et la cancérologie orbito-palpébrale. Mais pas seulement...

Quoi de neuf dans la prise en charge de l'orbitopathie dysthyroïdienne ?

L'évolution de l'ODT peut schématiquement être divisée en 2 phases : une phase inflammatoire d'une durée de 18 mois en moyenne accessible aux traitements anti-inflammatoires (corticoïdes, thérapies ciblées), suivie d'une phase séquellaire accessible au traitement chirurgical (*fig. 1*).

1. Quoi de neuf au niveau médical ?

En cas d'ODT inflammatoire, définie par un score d'activité clinique CAS $\geq 3/7$, le traitement de référence

recommandé par l'EUGOGO sont les corticoïdes IV. Cependant, 25 % des patients ne sont pas répondeurs, 15 % rechuteront à l'arrêt du traitement et la morbidité des corticoïdes est estimée à 10 %.

Depuis plusieurs années, de nombreuses molécules sont à l'étude afin de proposer un traitement efficace en cas d'échec des corticoïdes. Deux grandes études randomisées, particulièrement attendues, ont été publiées cette année. La première portait sur le tocilizumab (anti-IL-6) [1], la seconde sur les inhibiteurs du récepteur à l'IGF-1 [2]. Les résultats de ces études sont présentés dans le *tableau I*. Les deux molécules apparaissent particulièrement prometteuses même si les critères de sélection, notamment pour le teprotumumab, étaient très stricts et difficilement applicables en pratique.

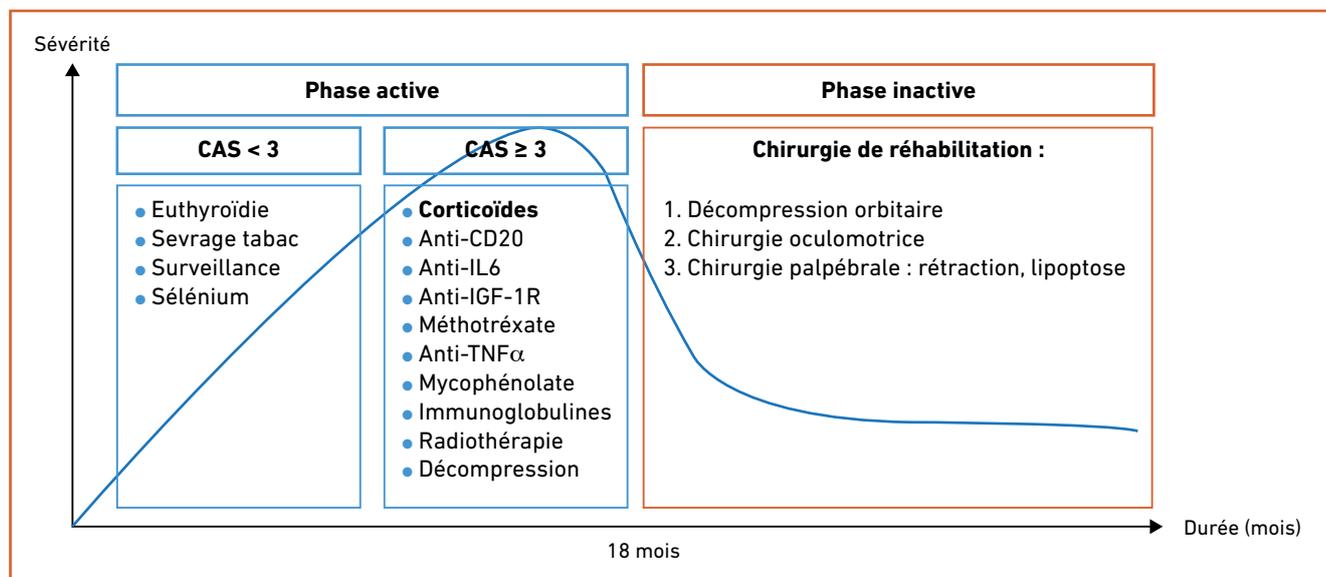


Fig. 1 : Évolution naturelle de l'ODT et traitements disponibles.

Étude	Perez-Moreiras <i>et al.</i> (2018)	Smith <i>et al.</i> (2018)
Molécule étudiée	Anti-IL-6 (tocilizumab)	Anti-IGF-1R (teprotumumab)
Posologie	8 mg/kg (4 cures à 1 mois d'intervalle)	10 puis 20 mg/kg toutes les 3 semaines
Randomisation	Oui	Oui
Uni ou multicentrique	Multicentrique	Multicentrique
Groupe contrôle	Placebo	Placebo
Nombre de patients	32 (15 tocilizumab, 17 placebo)	87 (42 teprotumumab, 45 placebo)
Durée d'évolution de l'ODT	Tocilizumab : 1,09 années Placebo : 1,07 années	Teprotumumab : 4,7 mois Placebo : 5,2 mois
Statut thyroïdien	Euthyroïdie	Euthyroïdie
Tabagisme actif	Aucun (critère d'exclusion)	Teprotumumab : 26 Placebo : 41
Âge moyen (années)	Tocilizumab : 45,07 Placebo : 47,5	Teprotumumab : 51,6 Placebo : 54,2
CAS à l'inclusion	Tocilizumab : 5 Placebo : 5 (médiane)	Teprotumumab : 5,1 Placebo : 5,2
Critère de jugement principal	Réduction CAS ≥ 2 à 4 mois	Baisse CAS ≥ 2 points ou réduction exophtalmie ≥ 2 mm à 6 mois
Résultat critère de jugement principal	Tocilizumab : 14/15 (93,3 %) Placebo : 10/17 (58,8 %) P = 0,04	Teprotumumab : 69 % Placebo : 20 % P < 0,001
Résultat sur l'exophtalmie (en mm)	Tocilizumab : -1,5 mm Placebo : 0 mm P = 0,01	Teprotumumab : -2,46 Placebo : -0,15 P < 0,001
Amélioration oculomotricité	Non significative	Teprotumumab : 68 % Placebo : 26 %
Réactivation à distance	Tocilizumab : 0 Placebo : 3 patients (17,5 %)	Non
Effets secondaires	1 patient pyélonéphrite (6,6 %) 1 patient élévation transaminases (6,6 %)	Troubles digestifs : 19 % Hyperglycémie : 12 % Sepsis : 2 %

Tableau I : Résumé des 2 études cliniques sur le tocilizumab (anti-IL-6) et le teprotumumab (antagoniste du récepteur à l'IGF-1).

2. Quoi de neuf au niveau chirurgical ?

Ces dix dernières années, dans le monde de la décompression orbitaire, 3 concepts ont émergé : la décompression de la paroi latérale isolée, la *balanced decompression* et la décompression endoscopique de la paroi médiale.

Depuis sa description par Rose *et al.* en 2011, la décompression orbitaire latérale par fenestration osseuse *ab externo* s'est développée dans le monde anglo-saxon. Une équipe britannique a présenté ses propres résultats sur 57 patients/93 orbites et les a confrontés à une revue de littérature des

10 dernières années [3]. En cas d'exophtalmie minime, les auteurs préconisaient une simple lipectomie. En cas d'exophtalmie modérée, une décompression de 1 paroi (paroi latérale) était réalisée. En cas d'exophtalmie importante, une décompression de 2,5 parois (latérale + médiale + ½ plancher médial) était pratiquée. Enfin, en cas de neuropathie optique compressive, une décompression de 1,5 paroi (médiale + ½ plancher médial) était préférée.

Une réduction de l'exophtalmie de 4,2 mm (3,7-4,8), 2,9 mm (2,1-3,7) et 7,6 mm (5,8-9,4) était obtenue avec la paroi latérale seule, la décompression

1,5 paroi (médiale + ½ plancher médial) et la décompression 2,5 parois (latérale + médiale + ½ plancher médial). Ces résultats étaient en accord avec ceux de la littérature.

La décompression de la paroi latérale était plus pourvoyeuse d'hypoesthésie (dans les territoires zygomatoco-temporal et zygomatoco-facial) comparativement à la paroi médiale/inféro-médiale (29 % *versus* 17 %, $p > 0,05$). En revanche, la paroi latérale occasionnait moins de diplopie postopératoire comparativement à la paroi médiale/inféro-médiale malgré conservation du strut (9 % *versus* 39 %, $p < 0,05$). 17 % des patients de la

I L'Année ophtalmologique

voie latérale *versus* 67 % des patients avec la voie médiale/inféro-médiale ont bénéficié d'une chirurgie de strabisme par la suite ($p < 0,05$).

Cette étude souligne l'intérêt de la voie latérale et renforce la philosophie de la *balanced decompression*, c'est-à-dire de décompression équilibrée (latérale + médiale plutôt que médiale + inféro-médiale), dans la prévention de la diplopie postopératoire. Dans leur revue, la décompression endoscopique demeure marginale parmi les oculoplasticiens.

Quoi de neuf en cancérologie orbito-palpébrale ?

L'oculoplastie bénéficie indéniablement des progrès réalisés en oncologie ces dernières années. Le développement des thérapies ciblées et de l'immunothérapie permet d'entrevoir de nouvelles perspectives qui modifient d'ores et déjà nos attitudes thérapeutiques en réunions de concertations pluridisciplinaires.

1. Quoi de neuf dans le carcinome basocellulaire (CBC) ?

Les inhibiteurs de SMO (vismodegib) ont démontré des résultats intéressants dans le traitement des carcinomes basocellulaires (CBC). En 2017, Wong *et al.* [4] avaient retrouvé un taux de réponse complet chez 10 patients sur 15 (67 %) présentant un CBC palpébral localement avancé, et traités par vismodegib pendant une durée moyenne de 13 mois.

L'équipe américaine du Cancer Center de Houston a récemment publié ses résultats [5]. Ils ont inclus 8 patients présentant un CBC T4 selon la classification TNM et requérant traditionnellement, à ce stade, une chirurgie d'exentération orbitaire. Il s'agissait principalement de CBC infiltrants dont certains arboraient des composantes focalement épidermoïdes. Un traitement néoadjuvant par vismodegib (150 mg/j) oral était débuté et le patient contrôlé mensuellement.

Tous les patients présentaient, dès le premier mois de traitement, une réponse clinique. La durée médiane d'administration du vismodegib était de 14 mois (4-36). Tous les patients ont bénéficié d'une chirurgie d'exérèse des lésions suspectes résiduelles. Les examens anatomopathologiques retrouvaient des résidus de CBC chez seulement 3 patients sur 8. Aucune récurrence ni aucune chirurgie d'exentération n'a eu lieu durant la période de suivi postopératoire (suivi moyen : 18 mois). Tous les patients ont présenté des effets secondaires, 5 mineurs et 3 plus importants ayant nécessité une diminution des doses. 2 patients ont dû stopper leur traitement en raison des effets secondaires.

Les inhibiteurs de SMO apparaissent de plus en plus comme une alternative à la chirurgie d'exentération orbitaire chez des patients présentant des CBC péri-oculaires localement avancés (T4). D'ailleurs, la même équipe a publié ses résultats sur la pratique de l'exentération orbitaire avant et après autorisation par la FDA du vismodegib en 2012 dans le traitement du CBC aux États-Unis. Depuis 2012, le taux d'exentération pour des CBC péri-oculaires classés T4 a significativement diminué dans leur centre (10 % contre 46 % avant 2012, $p = 0,016$), témoignant d'une évolution des pratiques cliniques.

2. Quoi de neuf dans le mélanome conjonctival ?

Il est désormais bien établi que le mélanome conjonctival, d'un point de vue génétique et moléculaire, se rapproche plus du mélanome cutané (mutations *BRAF*, *cKit*, *pTEN*) que du mélanome uvéal (mutation *GNAQ*, *GNA11*). Il est donc logique que le mélanome conjonctival ait bénéficié des avancées spectaculaires réalisées dans le mélanome cutané métastatique. Une récente étude rapportait que le mélanome conjonctival, à l'instar du mélanome cutané, pouvait être classifié

en 4 groupes : *BRAF* muté, *RAS* muté, *NF-1* muté ou sauvage [6]. En cas de mélanome conjonctival *BRAF* muté, des thérapies ciblées anti-*BRAF* ± associées aux anti-MEK (voie des MAP kinases) peuvent être prescrites.

L'immunothérapie est une autre voie possible de traitement, notamment pour les patients non mutés *BRAF*. Le principe est de restaurer une immunité anti-tumorale en bloquant les récepteurs lymphocytaires PD-1 ou CTLA-4. Une étude récente retrouvait un taux de réponse de 100 % chez 5 patients présentant un mélanome conjonctival métastatique et traités par immunothérapie. Parmi eux, 2 patients ont présenté une colite auto-immune nécessitant l'interruption du traitement, sans récurrence tumorale constatée [7].

3. Quoi de neuf dans les cancers épithéliaux de la glande lacrymale ?

Depuis quelques années, plusieurs équipes ont publié des résultats favorables dans la prise en charge conservatrice (*eye sparing surgeries*) des cancers épithéliaux de la glande lacrymale par chirurgie tumorale et radiothérapie adjuvante. Cette année, deux équipes ont publié des résultats similaires.

Dans leur étude, Rose *et al.* [8] ont inclus 79 patients traités pour carcinome de la glande lacrymale sur une période de 42 ans. Aucune différence n'était retrouvée en termes de survie globale ($p = 0,59$) et de survie sans maladie ($p = 0,89$) entre le groupe de patients exentérés et le groupe de patient traité de manière conservatrice. Plus de la moitié des patients traités de manière conservatrice avaient une acuité visuelle résiduelle $> 0,6$ LogMAR (2,5/10).

Dans une autre étude, Woo *et al.* [9] décrivaient leur expérience chez 37 patients présentant un carcinome de la glande lacrymale et traités de manière conservatrice avec ou sans radiothérapie adjuvante. À l'issue du suivi, 32 (91 %)

patients étaient vivants sans récurrence ou métastase. 68 % des patients conservaient une acuité visuelle $\geq 20/40$ (5/10^e). Le pronostic était statistiquement moins bon chez les patients n'ayant pas bénéficié d'une radiothérapie adjuvante et chez les patients présentant des tumeurs classifiées $\geq T3$ (7^e classification AJCC). Les auteurs conservaient une place à la chirurgie d'exentération, notamment dans la gestion des tumeurs de grande taille ($\geq T3$).

■ Autres nouveautés

1. Amputation oculaire et tarsorrhaphie : un geste simple et salvateur ?

Une étude australienne s'est interrogée sur l'intérêt d'une tarsorrhaphie provisoire d'une durée de 7 à 10 jours à la fin d'une chirurgie d'amputation oculaire (éviscération, énucléation, implantation secondaire) [10]. L'œdème conjonctival était défini comme un prolapsus conjonctival lors de la fermeture des paupières. 328 patients ont été rétrospectivement inclus dont 239 sans et 89 avec tarsorrhaphie.

Il y avait statistiquement moins d'œdème conjonctival ($p < 0,001$) et de chute du conformateur ($p = 0,013$) dans le groupe tarsorrhaphie. Aucune différence n'était retrouvée entre les 2 groupes en termes de délai entre la chirurgie et la pose de la prothèse oculaire et en termes de rétraction des culs-de-sac. Un plus grand nombre d'expositions de bille et de chirurgies secondaires était retrouvé dans le groupe sans tarsorrhaphie. Cependant, ce dernier résultat peut être expliqué par un *follow up* moyen beaucoup plus important dans le groupe sans tarsorrhaphie (84 mois) *versus* le groupe avec tarsorrhaphie (14 mois).

La mise en place d'une tarsorrhaphie provisoire d'une durée de 7 jours est un geste simple permettant la réduction de l'œdème conjonctival postopératoire et de la chute du conformateur. En pratique,

cela permet une simplification du suivi postopératoire au prix d'un geste simple réalisé en fin d'intervention.

2. Le reflux gastro-œsophagien (RGO) favorise-t-il la sténose du canal lacrymo-nasal ?

La sténose acquise du canal lacrymo-nasal est une pathologie inflammatoire d'origine inconnue. Le RGO a déjà été incriminé dans les rhinites et sinusites. Une étude rétrospective canadienne a cherché à établir une relation entre le RGO diagnostiqué à partir du *Reflux Disease Questionnaire* (score ≥ 15) et la sténose acquise du canal lacrymo-nasal chez des patients opérés de dacryocystorhinostomie (DCR) ($n = 83$) [11]. Un groupe contrôle sans sténose du canal lacrymo-nasal ($n = 117$) servait de groupe témoin. La prévalence du RGO était statistiquement plus importante dans le groupe DCR (43,7 %) comparativement au groupe contrôle (9 %) ($p < 0,0001$). Les patients opérés de DCR avaient un risque 9 fois plus élevé de présenter des symptômes de RGO que les patients sans sténose du canal lacrymo-nasal.

Cette étude présente plusieurs limites, dont son caractère rétrospectif et son faible taux de réponse au questionnaire dans le groupe témoin. Elle s'inscrit en contradiction avec deux études précédentes. Le débat est ouvert.

3. Combien de temps faut-il attendre après une anesthésie locale à la xylocaïne adrénalinée pour obtenir l'effet hémostatique optimal attendu ?

En chirurgie palpébrale, l'adrénaline est souvent associée à la xylocaïne pour limiter le saignement, augmenter la durée d'action de l'anesthésiant et diminuer son passage systémique. Mais peu d'études se sont intéressées au délai nécessaire à l'adrénaline pour produire son action vasoconstrictrice. Le délai de 10 min est généralement avancé, sans réelle étude sous-jacente.

Une étude prospective suédoise a inclus 16 patients (31 paupières) bénéficiant d'une blépharoplastie supérieure [12]. Pour chaque patient, 4 zones sur les 2 paupières étaient prédéfinies : la zone 1 était infiltrée à la xylocaïne seule puis incisée après 1 min, les zones 2 et 3 étaient infiltrées à la xylocaïne adrénalinée (1/80 000) puis incisées après 7 min et 15 min, et la zone 4 était infiltrée à la xylocaïne adrénalinée puis incisée au bout de 30 min. Des bâtonnets oculaires étaient appliqués pendant 5 min sur le lit de chaque incision puis pesés. La zone 1 anesthésiée à la xylocaïne seule constituait la référence. Toutes les interventions étaient réalisées par le même opérateur afin de garantir une reproductibilité.

Les auteurs retrouvaient une réduction du saignement de 73 % statistiquement significative dans le groupe xylocaïne adrénalinée 7 min (zone 2) par rapport au groupe xylocaïne seule (zone 1). Aucune réduction supplémentaire du saignement n'était constatée dans les groupes 15 min (zone 3) et 30 min (zone 4) comparativement au groupe 7 min (zone 2). En chirurgie palpébrale, un délai de 7 min semble être suffisant pour obtenir l'effet hémostatique optimal.

4. Et si l'équation "GREFFE + GREFFE = NÉCROSE" en reconstruction palpébrale était... tout simplement caduque ?

En chirurgie palpébrale, la règle cardinale en cas de défaut de pleine épaisseur non suturable directement est d'associer une greffe de lamelle postérieure avec un lambeau de lamelle antérieure (ou inversement), deux lambeaux de lamelle antérieure et postérieure, mais jamais deux greffes ensembles en raison d'un risque de nécrose. En chirurgie plastique, il est communément admis que la longueur totale d'un lambeau musculocutané ne peut dépasser trois à quatre fois la longueur de sa base (ratio 1/3 à 1/4 maximum) (*fig. 2*).

L'Année ophtalmologique

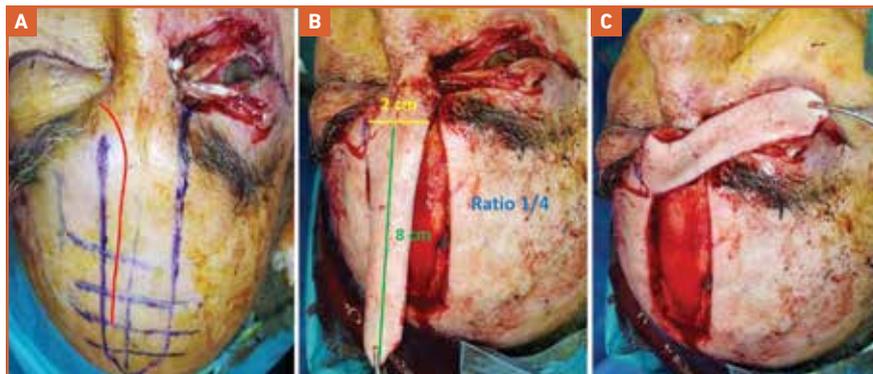


Fig. 2 : Lambeau frontal médian conforme aux règles sur la vascularisation des lambeaux. **A :** un lambeau frontal médian pédiculisé par l'artère supra-trochléaire gauche (**dessinée en rouge**) est utilisé pour la reconstruction d'une volumineuse tumeur canthale interne et bipalpébrale. **B :** la base du lambeau mesure environ 2 cm (**en jaune**) pour une longueur de 8 cm (**en vert**). Le ratio est de 1/4. **C :** rotation du lambeau frontal pour combler le défaut.

En chirurgie palpébrale, aucune étude visant à évaluer la vascularisation des lambeaux palpébraux n'a jamais été

conduite. En pratique, la règle du 1/3 est régulièrement bafouée sans pour autant compromettre la vascularisation de la

greffe sous ou sus-jacente. Notamment, le lambeau de dermatochalasis supérieur est régulièrement pratiqué par les ophtalmologistes avec des ratios base/longueur du lambeau atteignant 1/5 voire 1/6 (**fig. 3**) avec de bons résultats.

Depuis plusieurs années, une équipe suédoise étudie la vascularisation des lambeaux palpébraux à l'aide d'un laser imageur de contraste à granularité. Ils ont inclus 8 patients opérés de blépharoplastie supérieure [13]. Après infiltration à la xylocaïne non adrénalinée, un lambeau de dermatochalasis d'une base de 5 mm et d'une longueur moyenne de 37 mm pédiculé en interne était levé. Les mesures étaient réalisées en pré et postopératoire à 5, 10, 15, 20, 25 et 30 mm de la base du lambeau suivies d'une mesure après ligature puis section. Une étude de



Fig. 3 : Lambeau de dermatochalasis supérieur en violation avec les règles sur la vascularisation des lambeaux. **A :** dessin de l'exérèse d'un carcinome basocellulaire sclérodermiforme de la paupière inférieure et d'un lambeau de dermatochalasis supérieur pédiculisé en externe. **B :** après exérèse de 90 % de la paupière inférieure, une greffe de tarse homolatérale est positionnée pour reconstruire la lamelle postérieure. **C :** le lambeau de dermatochalasis est levé puis translaté dans le défaut (**flèche verte**). **D :** la base du lambeau est de 1 cm et sa longueur totale de 5 cm au moins (ratio 1/5). **E :** aspect à J1 postopératoire. L'extrémité distale du lambeau est de couleur bleue, témoignant d'une souffrance vasculaire mais sans signe de nécrose. **F :** aspect à J7 postopératoire : bonne coloration du lambeau. Aucune nécrose, ni du lambeau, ni de la greffe tarsale sous-jacente, n'est constatée.

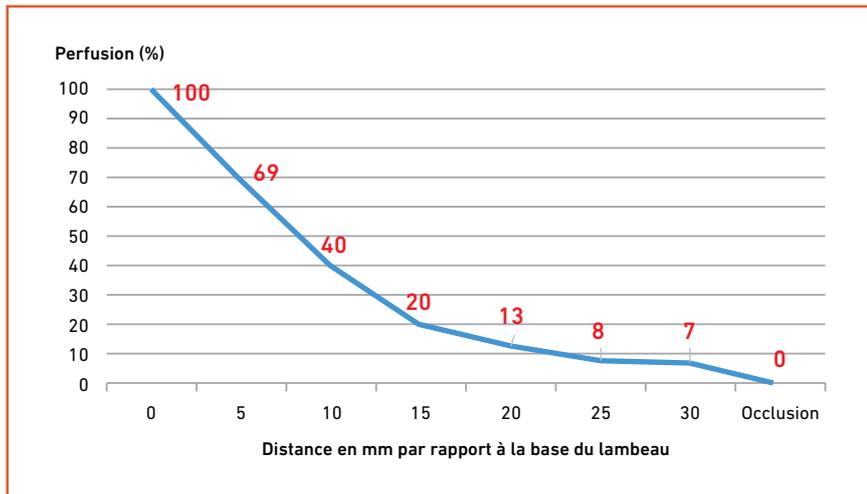


Fig. 4: Vascularisation du lambeau de dermatochalasis (base de 5 mm) en fonction de sa longueur jusqu'à son occlusion.

la vascularisation était également réalisée après coagulation à la bipolaire au niveau de la base du lambeau.

Les résultats sont présentés dans la **figure 4**. La vascularisation du lambeau diminuait rapidement dans les 10 premiers millimètres (ratio 1/2), n'était plus que de 20 % à 15 mm (ratio 1/3) et quasi nulle à 30 mm (ratio 1/6). Après une coagulation à la base du lambeau, la vascularisation n'était plus que de 13 %. Après 2 coagulations, elle était de 7 % et uniquement de 4 % après une 3^e coagulation.

Les auteurs concluent qu'un ratio 1/3 pour un lambeau palpébral musculo-cutané permet la vascularisation d'une greffe adjacente. Au-delà, plus aucune vascularisation n'est apportée par le lambeau et ce dernier se comporterait en réalité plus comme une greffe de peau totale. Pourtant, un grand nombre de lambeaux palpébraux possèdent des ratios > 1/3 sans nécrose constatée. Les auteurs concluent donc que la superposition de 2 greffes l'une sur l'autre pourrait... être viable!

L'auteur remercie l'ensemble de l'équipe d'onco-ophtalmologie du CHU de Nice : Dr Caujolle, Dr Maschi, Dr Lagier, Dr Delas, Dr Février, Dr Nahon, Dr Lassalle, Dr Claren, Dr Gastaud, C. Bertolotto, Pr Baillif. Remerciements également aux Dr Oberic et Hamedani, service d'oculoplastique, Hôpital Ophtalmique Jules Gonin, Lausanne, Suisse.

BIBLIOGRAPHIE

1. PEREZ-MOREIRAS JV, GOMEZ-REINO JJ, MANEIRO JR *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe corticosteroid resistant Graves orbitopathy: a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 2018;195:181-190.
2. SMITH TJ, KAHALY GJ, EZRA DG *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017;376:1748-1761.
3. JEFFERIS JM, JONES RK, CURRIE ZI *et al.* Orbital decompression for thyroid eye disease: methods, outcomes, and complications. *Eye (Lond)*, 2018;32:626-636.
4. WONG KY, FIFE K, LEAR JT *et al.* Vismodegib for locally advanced periocular and orbital basal cell carcinoma: a review of 15 consecutive cases. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2017;5:e1424.
5. SAGIV O, NAGARAJAN P, FERRAROTTO R *et al.* Ocular preservation with neoadjuvant vismodegib in patients with locally advanced periocular basal cell carcinoma. *Br J Ophthalmol*, 2018 [Epub ahead of print].
6. SCHOLZ SL, COSGAREA I, SÜSSKIND D *et al.* NF1 mutations in conjunctival melanoma. *Br J Cancer*, 2018;118:1243-1247.
7. SAGIV O, THAKAR SD, KANDL TJ *et al.* Immunotherapy with programmed cell death 1 inhibitors for 5 patients with conjunctival melanoma. *JAMA Ophthalmol*, 2018;136:1236-1241.
8. ROSE GE, GORE SK, PLOWMAN NP. Cranio-orbital resection does not appear to improve survival of patients with lacrimal gland carcinoma. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2019;35:77-84.
9. WOO KI, SAGIV O, HAN J *et al.* Eye-preserving surgery followed by adjuvant radiotherapy for lacrimal gland carcinoma: outcomes in 37 patients. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2018;34:570-574.
10. MCGRATH LA, McNAB AA. Temporary suture tarsorrhaphy at the time of orbital ball implantation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2018;256:2437-2441.
11. MEHTA S, YING GS, HUSSAIN A *et al.* Is gastroesophageal reflux disease associated with primary acquired nasolacrimal duct obstruction? *Orbit Amst Neth*, 2018;37:135-139.
12. HULT J, SHEIKH R, NGUYEN CD *et al.* A waiting time of 7 min is sufficient to reduce bleeding in oculoplastic surgery following the administration of epinephrine together with local anaesthesia. *Acta Ophthalmol (Copenh)*, 2018;96:499-502.
13. NGUYEN CD, HULT J, SHEIKH R *et al.* Blood perfusion in human eyelid skin flaps examined by laser speckle contrast imaging-importance of flap length and the use of diathermy. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2018;34:361-365.

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