

I Revues générales

Traitement médical de l'orbitopathie dysthyroïdienne : état des lieux

RÉSUMÉ : Ces 4 dernières années, le traitement médical de l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) a connu plusieurs évolutions majeures. Ces dernières vont probablement modifier dans les années à venir notre prise en charge médicale de cette affection. L'objectif de cet exposé est de faire le point sur ces nouvelles thérapeutiques en se basant sur une analyse critique de la littérature.



A. MARTEL¹, J.-L. SADOUL²

¹ Service d'Ophtalmologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de NICE,

² Service d'Endocrinologie, Hôpital de L'Archet, CHU de NICE.

■ Rappels épidémiologiques

Dans 90 % des cas, l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) est secondaire à une maladie de Basedow. Dans 5 % des cas elle concerne des patients en hypothyroïdie, et dans 5 % des cas des sujets euthyroïdiens. L'ODT peut survenir avant (20 %), au moment (40 %) ou après (40 %) le diagnostic de la maladie de Basedow. La plupart du temps, l'ODT y est mineure et ce n'est que pour 25 % à 50 % des patients que l'ODT est significative, principalement dans les 18 premiers mois suivant le diagnostic [1].

En moyenne, 4 femmes sont touchées pour 1 homme. Le tabac constitue un facteur déclenchant et aggravant majeur. L'ODT est à l'origine d'une altération de la qualité de vie et de dépression souvent sous-diagnostiquées. Récemment, un risque de suicide accru a été mis en évidence chez ces patients.

■ Brefs rappels physiopathologiques et moléculaires

L'ODT résulte d'un conflit entre :

- **Un contenant :** l'orbite osseuse, inextensible.
- **Un contenu :** son augmentation est expliquée par une hypertrophie des

muscles oculomoteurs et de la graisse orbitaire. Cela va conduire à une hyperpression intraorbitaire chronique à l'origine d'une stase veineuse. Cette dernière va elle-même aggraver l'œdème orbitaire et l'hypertrophie musculaire. Ainsi se crée le cercle vicieux de l'ODT.

Au niveau cellulaire et moléculaire, les 2 acteurs principaux dans l'ODT sont :

- **La thyroïde :** par la sécrétion d'auto-anticorps produits par les lymphocytes B (anticorps anti-récepteur à la TSH, anticorps anti-récepteur de l'IGF-1) et par l'activation de lymphocytes T.

- **Le fibroblaste orbitaire :** il exprime à sa surface les récepteurs de la TSH et de l'IGF-1. Leur activation par les lymphocytes et les cytokines va conduire à la production de :

- cytokines pro-inflammatoires en synergie avec les lymphocytes (IL1, IL6, interféron, TGF, TNF...);
- glycosaminoglycane, dont l'acide hyaluronique, très hydrophile conduisant à l'œdème orbitaire et à l'hypertrophie oculomotrice;
- leptine et liponectine participant à une adipogénèse accrue.

■ Évolution de l'ODT (fig. 1)

Dans la plupart des cas, l'évolution de l'ODT obéit à la courbe de Rundle [1]. Il faut distinguer 2 phases :

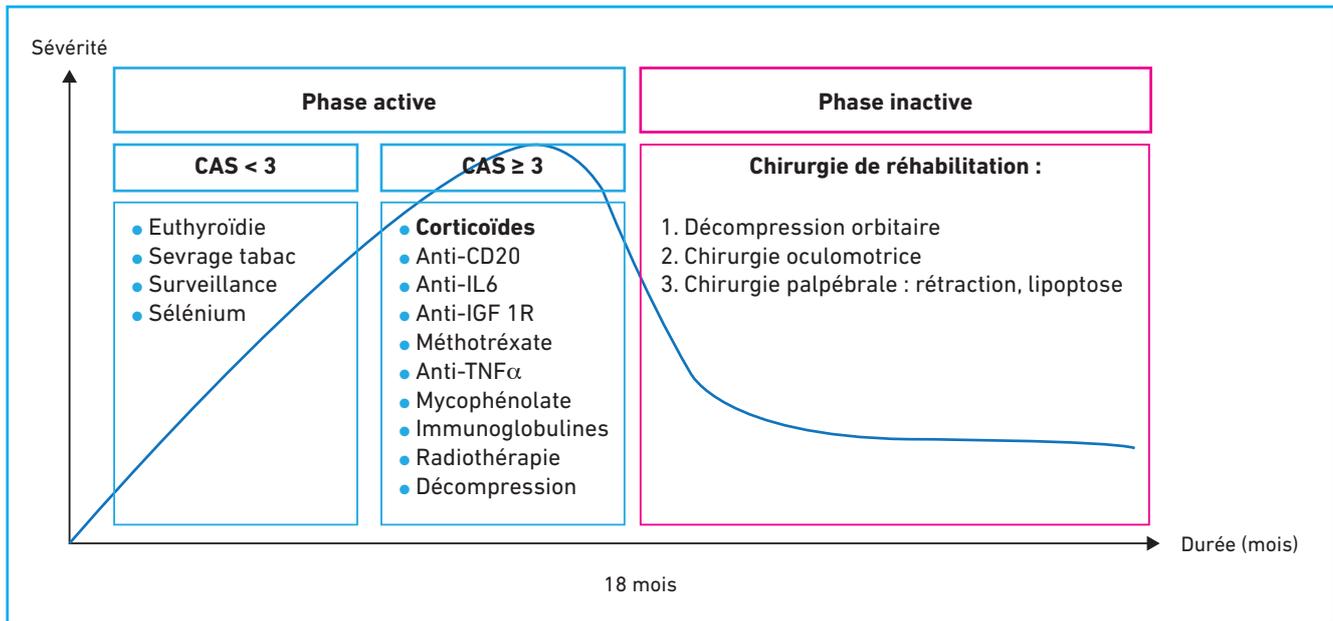


Fig. 1 : Évolution naturelle de l'ODT avec traitements proposés en fonction du stade de la maladie.

>>> La phase inflammatoire/active : d'une durée d'environ 18 mois, elle est marquée par une inflammation orbitaire active évaluée par le score d'activité CAS (*Clinical Activity Score*), décrit par le Pr Mourits. Le CAS est un score clinique qui évalue 7 critères lors de la 1^{re} consultation et 10 critères en cas de suivi (**tableau I**). Un score $\geq 3/7$ ou $\geq 4/10$ en cas de suivi permet de porter l'indication d'un traitement médical.

CAS (<i>Clinical Activity Score</i>) Chaque item compte pour 1 point Si score $\geq 3/7$ ou $\geq 4/10$: indication traitement
Douleur rétro-oculaire spontanée
Douleur à la mobilisation oculaire
Hyperhémie conjonctivale
Caroncule
Chémosis
Œdème palpébral
Érythème palpébral
Baisse d'acuité visuelle ≥ 1 ligne Snellen
Aggravation exophtalmie ≥ 2 mm
Aggravation limitation oculomotrice $\geq 8^\circ$

Tableau I : Score d'activité de Mourits (CAS).

>>> La phase fibrosante/inactive : elle fait suite à la phase inflammatoire. Les séquelles fibrosantes de la maladie sont au premier plan. Après 6 mois d'inactivité, une chirurgie reconstructrice est envisageable. Elle est généralement réalisée dans un ordre précis : décompression orbitaire, chirurgie oculomotrice puis chirurgie palpébrale.

Dans cet exposé, nous ne traiterons que du traitement médical de la phase inflammatoire.

■ Rappels cliniques

>>> Phase inflammatoire : les signes fonctionnels sont principalement des douleurs rétro-oculaires et/ou une diplopie binoculaire. L'examen clinique s'attachera à évaluer le CAS, l'exophtalmie, la lagophtalmie, la rétraction palpébrale et les limitations oculomotrices.

Les 3 principales complications sont :
– la neuropathie optique compressive : le nerf optique est comprimé à l'apex orbitaire par les muscles oculomoteurs hypertrophiés ;

– l'atteinte cornéenne : favorisée par la lagophtalmie (elle-même favorisée par l'exophtalmie et la rétraction palpébrale), l'absence de signe de Charles Bell (par fibrose du muscle droit inférieur) et par la sécheresse quantitative ;
– l'hypertonie intraoculaire : favorisée par une gêne au retour veineux.

>>> Phase fibrosante/inactive : les séquelles de l'ODT sont retrouvées : exophtalmie parfois défigurante et le plus souvent mal vécue même si elle est modérée ou minime, strabisme incomitant (généralement ésoptropie + hypotropie), rétraction palpébrale supérieure et inférieure, lipoptose.

3 formes cliniques peuvent être distinguées, même si parfois intriquées [1] :

>>> Forme grasseuse prédominante : l'exophtalmie et la lipoptose sont au premier plan. Ce sont les formes les plus impressionnantes cosmétiquement parlant, mais la neuropathie optique compressive y est rare.

>>> Forme myogénique prédominante : la diplopie et la restriction oculomotrice

I Revues générales

sont au premier plan. Cette forme est souvent peu inflammatoire avec un CAS peu important pouvant conduire à un sous-traitement de ces patients en phase active.

>>> Forme congestive chronique : elle est en rapport avec une stase veineuse orbito-palpébrale chronique responsable de douleurs orbitaires d'hyperpression, d'une hyperhémie conjonctivale et d'un chémosis. Le CAS est généralement élevé en dépit d'une véritable inflammation active. Ces patients peuvent être surtraités et expliquer l'échec des traitements anti-inflammatoires entrepris.

Quels pièges dans la littérature ?

Outre les biais méthodologiques, trois principaux pièges spécifiques de l'ODT compliquent l'interprétation de la littérature scientifique.

>>> 1^{er} piège : le CAS

Il constitue souvent le critère de jugement principal des différentes études sur l'ODT. Or, ce dernier manque de spécificité (environ 80 %). Dans l'ODT, beaucoup de patients présentent une kératite ou sont placés sous traitement hypotonisant comme les prostaglandines. Ces derniers peuvent conduire à une surestimation du CAS *via* les douleurs et les rougeurs oculaires et/ou palpébrales occasionnées. La forme congestive chronique peut elle aussi conduire à une surestimation du CAS.

Ces patients risquent d'être surtraités, sans succès, puisque la plupart des médicaments à notre disposition ne sont actifs que sur l'inflammation.

>>> 2^e piège : la diversité des critères d'inclusion

Les études sont difficilement comparables compte tenu de la diversité des critères d'inclusion, notamment la durée

d'évolution de l'ODT, le statut thyroïdien, le tabagisme, le traitement contrôle (placebo ou corticoïdes).

>>> 3^e piège : l'évolution naturelle de l'ODT

Comme présenté ci-dessus, l'ODT obéit généralement à la courbe de Rundle avec une extinction de la phase inflammatoire survenant spontanément. Cette amélioration spontanée est à prendre en considération dans les études. Cette dernière explique pourquoi environ 20 % des patients placés sous placebo s'améliorent sur le plan clinique dans la plupart des études.

Traitements médicaux de l'ODT dans tous les cas

L'*European Group On Graves Orbitopathy* (EUGOGO) a récemment émis plusieurs recommandations s'appliquant à tout patient présentant une ODT, quel que soit son degré d'activité [2].

>>> La prise en charge des ODT modérées à sévères doit idéalement être réalisée dans des centres de référence pluridisciplinaires avec des ophtalmologistes et endocrinologues rompus à cette pathologie.

>>> L'utilisation de larmes est recommandée. Outre la lagophthalmie, les patients atteints d'une ODT présentent souvent une sécheresse quantitative en rapport avec une atteinte concomitante auto-immune de la glande lacrymale principale.

>>> Le sevrage tabagique est primordial. Plusieurs études ont démontré que le tabagisme provoquait plus de passage de formes minimales vers des formes modérées à sévères, aggravait la sévérité des lésions et limitait l'efficacité des traitements immunosuppresseurs.

>>> L'obtention de l'euthyroïdie est également indispensable. Elle ne modifie

pas l'histoire naturelle de la maladie, mais permet de diminuer la gravité de l'ODT. Les antithyroïdiens de synthèse sont toujours prescrits en 1^{re} intention. Les excursions en hypothyroïdie par l'effet stimulant sur la trophicité thyroïdienne sont génératrices d'une aggravation de l'ODT, il faut donc les éviter par un suivi approprié et très régulier des patients.

En cas de besoin, le recours à la thyroïdectomie ou à l'iode radioactif (IRA thérapie) est possible, mais ces traitements dits radicaux sont plus volontiers utilisés une fois la phase inflammatoire terminée. L'IRA thérapie peut provoquer une exacerbation aiguë de l'ODT justifiant la prescription concomitante de corticoïdes pendant 6 à 12 semaines. Dans tous les cas, il faudra éviter la survenue d'une hypothyroïdie dans les suites, cette dernière étant autant voire plus délétère que l'hyperthyroïdie.

Traitements médicaux de l'ODT active avec CAS < 3

Le sélénium est un antioxydant incorporé dans les sélénoprotéines qui aident à la régulation thyroïdienne. Plusieurs études *in vitro* ont démontré son intérêt dans l'ODT.

Dans une étude clinique publiée en 2011 [3], l'administration de sélénium, à une dose de 100 µg × 2/jour pendant 6 mois chez des patients en euthyroïdie avec une ODT minimale, a démontré contre placebo une amélioration de la qualité de vie (p < 0,001), une diminution des atteintes oculaires (p = 0,01), une réduction du risque de conversion vers une forme plus sévère (p = 0,01) et une diminution du CAS (p < 0,001) à 6 mois et à 12 mois. Dans cette étude, aucun effet secondaire n'a été constaté avec le sélénium.

La prescription de sélénium est aujourd'hui recommandée par les membres de l'EUGOGO. En France, le

sélénium peut être délivré sur ordonnance en solution buvable mais sans remboursement. Il existe aussi en vente libre sous forme de granules.

Traitements médicaux de l'ODT active avec CAS ≥ 3

De nombreuses molécules, plus ou moins prometteuses, ont été étudiées ces dernières années. Les injections péri-bulbaires et la radiothérapie orbitaire ne seront pas développées.

1. Corticoïdes

Ils restent, à ce jour, après les “petits moyens”, le traitement de première intention recommandé par l'EUGOGO [2] selon le protocole suivant :

- 1 bolus hebdomadaire de 500 mg IV pendant 6 semaines ;
- 1 bolus hebdomadaire de 250 mg IV pendant 6 semaines en cas d'efficacité des 6 premiers bolus.

La morbidité de ce traitement est d'environ 6,5 % (hyperglycémie, cardiopathie, HTA, troubles de l'humeur, hépatite toxique, réaction allergique). L'administration doit être faite en milieu hospitalier avec une surveillance appropriée. La mortalité est de 0,6 %. Il est recommandé de ne pas dépasser une dose cumulée de 8 g. Le taux de réponse est en moyenne de 50 à 75 % avec 10 à 15 % de rechutes après traitement. L'efficacité clinique à 6 semaines serait le reflet de l'efficacité finale des stéroïdes. Les corticoïdes oraux ne devraient plus être prescrits car ils sont à la fois moins efficaces et plus délétères que la voie intraveineuse.

Les corticoïdes constituent donc la pierre angulaire du traitement de l'ODT avec CAS ≥ 3 . Cependant, un quart des patients ne répondent pas à ce traitement et 15 % rechuteront après bolus avec une morbidité non nulle. Ces chiffres justifient à eux seuls la recherche de nouvelles thérapeutiques.

2. Anti-CD20 (rituximab)

Le rituximab est un anticorps monoclonal permettant une déplétion transitoire en lymphocytes B matures et prématures. Depuis plusieurs années, des études non contrôlées ou des petites séries de cas ont été publiées concernant ce traitement. En 2015, 2 essais thérapeutiques randomisés et contrôlés avec le rituximab conduisaient à deux conclusions radicalement opposées.

Le premier essai, celui de Salvi *et al.* [4], comparait le rituximab 1 000 mg en 2 injections à 15 jours d'intervalle (n = 15) avec les bolus de corticoïdes administrés selon le protocole EUGOGO (n = 16). Les patients étaient traités précocement (durée moyenne d'évolution de l'ODT = 4,5 mois). Le critère de jugement principal était composite : baisse du CAS ≥ 2 points ou CAS < 3 à 6 mois.

L'étude a été stoppée prématurément à la demande du comité d'éthique suite à la constatation de meilleurs résultats dans le groupe rituximab. Salvi *et al.* retrouvaient une différence statistiquement significative en termes de CAS < 3 en faveur du groupe rituximab (p = 0,043), mais sans différence en terme de réduction du CAS ≥ 2 points (p = NS). Aucune différence en termes de réduction de l'exophtalmie ou d'amélioration de l'état oculomoteur n'était constatée. La principale limitation de cette étude est son faible effectif.

Le second essai, celui de Stan *et al.* [5], comparait le rituximab selon le même protocole que Salvi *et al.* (n = 13) versus placebo (n = 12). Les patients étaient inclus plus tardivement que précédemment (12,4 mois dans le groupe rituximab). Le critère de jugement principal était la réduction du CAS ≥ 2 points. Dans leur étude, Stan *et al.* ne retrouvaient aucune différence significative entre les deux groupes concernant le critère de jugement principal (p = NS). Aucune efficacité sur l'exophtalmie et

le statut oculomoteur n'a été constaté. Deux cas de neuropathie optique survenant dans le groupe rituximab ont été diagnostiqués. Le faible effectif et l'inclusion tardive des patients constituent les principales limites de cette étude.

Ces résultats contradictoires permettent d'aborder une notion fondamentale : celle du timing idéal de traitement. En effet, dans l'étude de Salvi *et al.*, les patients étaient traités précocement : 5,2 mois après le début de l'ODT versus 12,4 mois dans l'étude de Stan *et al.* De plus, les patients dans l'étude de Salvi *et al.* étaient plus jeunes mais également plus fumeurs. Enfin, Salvi *et al.* comparaient le rituximab aux corticoïdes alors que Stan *et al.* comparaient le rituximab au placebo. Ces différences de protocole et de critères d'inclusion expliquent les conclusions contradictoires retrouvées. Actuellement, aucune étude contrôlée ne l'emporte sur l'autre.

3. Anti-IL6 (tocilizumab)

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé dirigé contre le récepteur à l'IL6. Il est utilisé depuis 2008 dans certaines pathologies inflammatoires avec un bon profil de sécurité. L'IL6 est une cytokine pivotale dans la physiopathologie de l'ODT.

En 2014, l'équipe de Pérez-Moreiras a réalisé une étude prospective unicentrique non comparative retrouvant une efficacité du tocilizumab à la fois sur le CAS mais aussi sur l'exophtalmie et la diplopie [6]. Pour la première fois, une molécule semblait influencer l'évolution naturelle de la maladie avec réduction de l'exophtalmie sans rechute à l'arrêt. À noter que la moitié des patients inclus avaient une ODT évoluant depuis plus d'un an. La seule limitation, majeure, est le caractère non contrôlé et randomisé de cette étude.

Il y a quelques mois, les résultats de l'étude prospective, contrôlée et randomisée menée par Pérez-Moreiras ont

I Revues générales

été publiés dans l'*American Journal of Ophthalmology*. 32 patients présentant une orbitopathie dysthyroïdienne active (CAS $\geq 4/10$) et résistant au traitement par corticoïdes ont été inclus, 15 dans le groupe tocilizumab (TCZ) et 17 dans le groupe placebo. Le TCZ était administré à la dose de 8 mg/kg IV toutes les 4 semaines (4 cures). Le critère de jugement principal était la réduction ≥ 2 du CAS à 4 mois. Tous les patients étaient non-fumeurs et en euthyroïdie avec une durée des symptômes équivalente (1 an) dans les 2 groupes.

Le groupe TCZ a démontré son efficacité sur le critère de jugement principal de manière statistiquement significative : tocilizumab 14/15 (93,3 %) versus placebo 10/17 (58,8 %), $p = 0,04$. Cette différence n'était pas retrouvée à 40 semaines. On retrouvait une réduction médiane significative de 1,5 mm de l'exophtalmie dans le groupe TCZ à 4 mois mais pas à 40 semaines. 2 patients dans le groupe TCZ ont présenté des effets secondaires graves avec un cas d'élévation des transaminases et un cas de pyélonéphrite aiguë.

4. Antagonistes du récepteur de L'IGF-1 (teprotumumab)

Depuis quelques années, l'IGF-1 est incriminée dans la physiopathologie de l'ODT. Des anticorps activateurs des récepteurs de l'IGF-1 ont déjà été identifiés chez des patients avec une ODT.

En 2018, le premier essai avec un anticorps monoclonal antagoniste des récepteurs l'IGF-1, le teprotumumab, a été publié [7]. C'est une étude prospective randomisée contrôlée multicentrique conduite sur 87 patients ayant une ODT évoluant depuis moins de 9 mois. Le teprotumumab (8 injections espacées de 3 semaines) était comparé à un placebo. Le critère de jugement principal était composite (baisse du CAS ou réduction de 2 mm de l'exophtalmie). Le teprotumumab était statistiquement plus efficace que le placebo en termes de

POINTS FORTS

- Le traitement de l'ODT en phase inflammatoire dépend du score d'activité (CAS).
- Si le CAS est < 3 , un traitement par sélénium peut être débuté.
- Si le CAS est ≥ 3 , un traitement par bolus de corticoïdes conformément au protocole EUGOGO est recommandé et demeure la référence.
- Un quart des patients ne répondront pas aux corticoïdes et 15 % présenteront des rechutes à l'arrêt du traitement. Dans ces cas précis, des thérapies ciblées anti-CD20 (rituximab), anti-IL6 (tocilizumab) ou anti-IGF-1R (teprotumumab) peuvent être prescrites avec des résultats prometteurs.
- En cas de complications (neuropathie optique compressive, exposition cornéenne), des bolus de 1 g de corticoïdes sont prescrits. En cas d'échec, une décompression orbitaire devra être réalisée en urgence.

réduction du CAS et de l'exophtalmie. Le principal effet secondaire était la survenue d'hyperglycémie (12 %).

Cette étude, d'un point de vue méthodologique et effectif, est la plus importante jamais réalisée sur le traitement de l'ODT, hors corticoïdes. Les limites de cette étude sont la durée d'évolution moyenne de l'ODT (4,7 mois dans le groupe teprotumumab) rarement rencontrée en pratique, l'utilisation d'un critère de jugement principal composite qui a tendance à surévaluer les résultats favorables, et le plus grand nombre de patients tabagiques dans le groupe placebo.

5. Méthotrexate

Le méthotrexate est un antimétabolite fréquemment utilisé dans de nombreuses pathologies inflammatoires. Son profil de sécurité est bien connu. Plusieurs études, toutes rétrospectives, ont été conduites chez des patients avec une ODT [8]. De nombreuses posologies ont été utilisées.

Globalement, le méthotrexate semble efficace en termes de réduction du CAS

et d'amélioration de la motilité oculaire sans action sur l'exophtalmie. Les effets secondaires dépendent de la posologie utilisée. Le niveau de preuve scientifique dans l'ODT est cependant faible.

6. Anti-TNF alpha

Très peu d'études sont disponibles sur l'efficacité des anti-TNF dans l'ODT. Des études sur l'utilisation de l'éta nercept [9] et l'adalimumab, toutes rétrospectives, retrouvaient une efficacité d'environ 60 % en termes de réduction du CAS. Le niveau de preuve scientifique est faible.

7. Autres

La ciclosporine a été dans le passé utilisée avec des résultats difficiles à interpréter. Ses effets secondaires à type de nephrotoxicité et d'HTA limitent son utilisation.

Le mycophénolate (360 mg \times 2/jour pendant 6 mois), en adjonction aux bolus de méthylprednisolone selon le protocole EUGOGO, a récemment, dans une étude européenne multicentrique contrôlée et randomisée, démontré sa supériorité

par rapport aux bolus de méthylprednisolone seuls en termes de réduction du CAS, exophtalmie, diplopie, œdème palpébral (score composite) [10].

Les analogues de la somatostatine ont été étudiés dans plusieurs études [11] de faible niveau de preuve. Globalement, les résultats sont contradictoires et le niveau de preuve scientifique faible.

8. Quelles molécules à l'étude ?

Des **inhibiteurs de la tyrosine kinase** (imatinib) visant à bloquer le PDGF vont bientôt être à l'étude.

Le traitement le plus prometteur semble être les **antagonistes du récepteur à la TSH**. Les études *in vitro* sont prometteuses et des études *in vivo* devraient être conduites prochainement.

9. Cas particulier de la neuropathie optique

En cas de neuropathie optique compressive, l'EUGOGO recommande l'administration de bolus de corticoïdes à la dose de 1 g/j pendant 3 jours par semaine, à répéter une 2^e semaine en cas d'efficacité. L'efficacité globale des corticoïdes dans cette indication est d'environ 40 à 60 %. En cas d'échec à 15 jours, une décompression orbitaire est indiquée [2].

Plusieurs *case reports* ont étudié l'efficacité de certaines thérapies ciblées, notamment le rituximab et le tocilizumab, dans cette indication avec des résultats contradictoires : aggravation dans certains cas (par *release* cytokinique) et amélioration dans d'autres. Aucun consensus n'existe et le protocole EUGOGO reste la référence.

Conclusion

Ces dernières années, de nombreuses thérapies ciblées sont venues renforcer l'arsenal thérapeutique à disposition des ophtalmologistes et endocrinologues confrontés à l'ODT active. Les 3 molécules les plus prometteuses sont les anti-CD20, les anti-IL6 et les antagonistes du récepteur à l'IGF-1. Ces nouvelles molécules soulèvent cependant certaines questions, notamment :

- la durée optimale de traitement ;
- le prix souvent rédhibitoire pour certaines institutions hospitalières ;
- leur utilisation en pratique clinique souvent difficile : pas d'AMM dans cette indication, nécessité d'une évaluation infectieuse et vaccino-logique rendant impossible leur utilisation en urgence.

L'application stricte des recommandations EUGOGO est indispensable de sorte à ne pas méconnaître une forme sévère (neuropathie optique sans exophtalmie notamment) et à débiter précocement le traitement des formes modérées.

Les études en cours ou à venir devraient préciser la place des molécules nouvelles, notamment en cas d'efficacité insuffisante ou de rechute après une série de bolus de méthylprednisolone.

BIBLIOGRAPHIE

1. CAMPI I, VANNUCCHI G, SALVI M. Therapy of endocrine disease: Endocrine dilemma: management of graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*, 2016;175:R117-133.
2. BARTALENA L, BALDESCHI L, BOBORIDIS K *et al*. The 2016 european thyroid association/european group on Graves' orbitopathy guidelines for the management of graves' orbitopathy. *Eur Thyroid J*, 2016;5:9-26.

3. MARCOCCI C, KAHALY GJ, KRASSAS GE *et al*. Selenium and the course of mild graves' orbitopathy. *N Engl J Med*, 2011;364:1920-1931.
4. SALVI M, VANNUCCHI G, CURRÒ N *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;100:422-431.
5. STAN MN, GARRITY JA, CARRANZA LEON BG *et al*. Randomized controlled trial of rituximab in patients with graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015; 100:432-441.
6. PÉREZ-MOREIRAS JV, ALVAREZ-LÓPEZ A, GÓMEZ EC. Treatment of active corticosteroid-resistant graves' orbitopathy. *Ophthalmol Plast Reconstr Surg*, 2014;30:162-167.
7. SMITH TJ, KAHALY GJ, EZRA DG *et al*. Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017; 376:1748-1761.
8. STRIANESE D, IULIANO A, FERRARA M *et al*. Methotrexate for the treatment of thyroid eye disease. *J Ophthalmol*, 2014;2014:128903.
9. PARIDAENS D, VAN DEN BOSCH WA, VAN DER LOOS TL *et al*. The effect of etanercept on graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye Lond Engl*, 2005;19:1286-1289.
10. KAHALY GJ, RIEDL M, KÖNIG J *et al*. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe graves' orbitopathy (MINGO): a randomized, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018;6:287-298.
11. STAN MN, GARRITY JA, BRADLEY EA *et al*. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of long-acting release octreotide for treatment of graves' ophthalmopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006;91:4817-4824.

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