L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en oculoplastie ?

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

À l'instar des années précédentes, l'année 2021 a été riche en oculoplastie. Il est intéressant de noter que, depuis l'avènement des thérapies ciblées dans l'orbitopathie dysthyroïdienne depuis 5 ans environ, la production scientifique sur le sujet a "explosé", non sans interrogations, comme vous le verrez. Si bien que nous nous proposons de dichotomiser les nouveautés dans l'orbitopathie dysthyroïdienne et les nouveautés hors orbitopathie dysthyroïdienne. Enfin, difficile d'échapper à la COVID-19. La dernière partie sera réservée à la complication ophtalmologique la plus grave de la COVID, qui est…

Quoi de neuf dans l'orbitopathie dysthyroïdienne ?

1. L'orbitopathie dysthyroïdienne "calme" : une forme clinique particulière

L'orbitopathie dysthyroïdienne est une pathologie auto-immune affectant environ 25 % des patients présentant une maladie de Basedow. Ses principaux symptômes sont la rétraction palpébrale, l'exophtalmie et la diplopie. Classiquement, l'évolution se fait en deux temps conformément à la courbe de Rundle : une phase inflammatoire suivie d'une phase non inflammatoire (séquellaire ; ***fig. 1***). Le CAS (*clinical activity score*) permet de classer l'orbitopathie en active (CAS ≥ 3) ou inactive (CAS < 3). En général, les signes cliniques et symptômes progressent et s'aggravent pendant la phase inflammatoire et active de la maladie (CAS ≥ 3).

Cependant, dans la pratique quotidienne, force est de constater que quelques patients ne suivent pas cette évolution stéréotypée (***fig. 2***). Certains, malgré une absence totale d'inflammation clinique (CAS = 0 ou 1), vont développer une aggravation de leur exophtalmie et de leur diplopie.

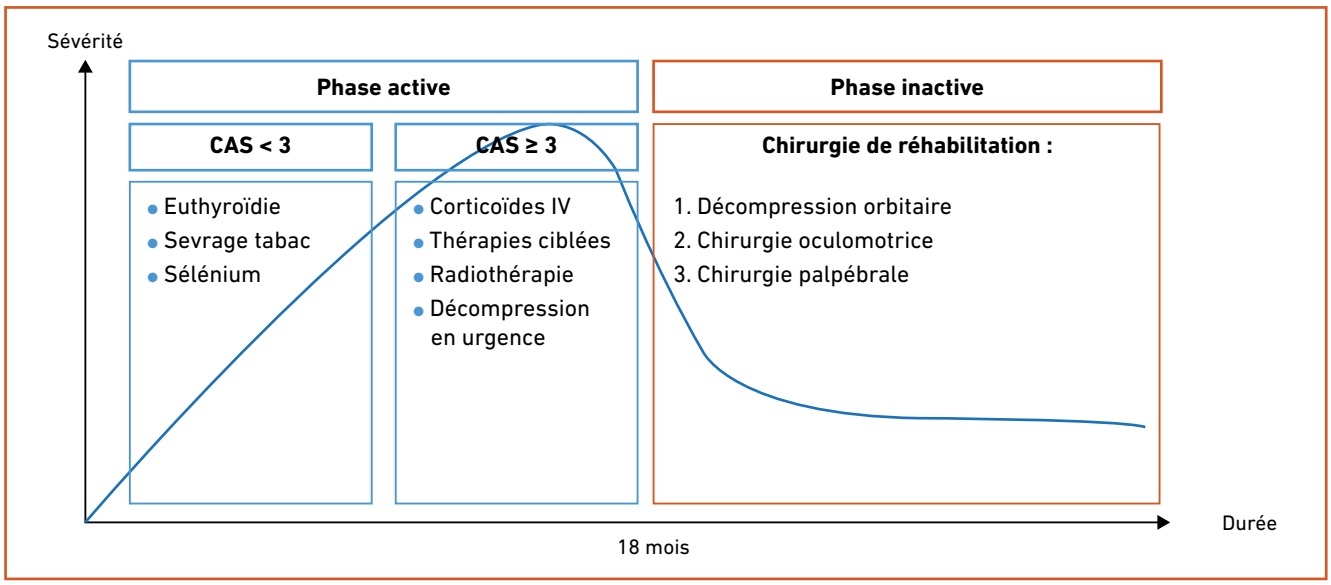


Fig. 1 : Évolution "classique" de l'orbitopathie dysthyroïdienne selon la courbe de Rundle.

Dans une étude rétrospective unicentrique de la Mayo Clinic (États-Unis) et publiée dans la revue *OPRS*, les auteurs rapportent leur expérience concernant 19 patients présentant une *quiet* orbitopathie, c'est-à-dire des patients présentant une maladie de Basedow avec orbitopathie dysthyroïdienne inactive (CAS < 3) mais présentant malgré tout une progression de leurs symptômes [1]. Les patients avec *quiet* orbitopathie présentaient une diplopie dans 95 % des cas, une atteinte unilatérale dans 40 % des cas (tendance à la bilatéralisation durant le suivi), une euthyroïdie dans 80 % des cas et des anticorps (TRAK) positifs dans seulement 40 % des cas. Une atteinte des muscles oculomoteurs était systématiquement retrouvée chez les patients ayant bénéficié d'une imagerie orbitaire. Certains patients ont été traités par corticoïdes (oraux ou IV) afin de traiter la diplopie, sans succès (***fig. 2***). La plupart des patients ont été opérés de strabisme durant le suivi.

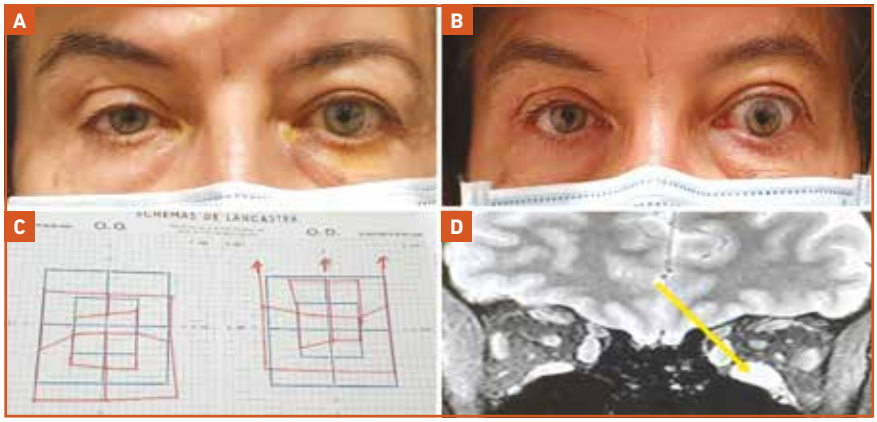


Fig. 2 : Images personnelles. **A :** patiente présentant une orbitopathie dysthyroïdienne unilatérale gauche avec exophtalmie. Il n'y a aucune notion d'inflammation orbitaire à l'interrogatoire et sur la photographie. **B :** progression de l'exophtalmie et de la dystopie inférieure au cours du suivi. 3 bolus de corticoïdes ont été réalisés pour stopper l'évolution, sans succès. **C :** aggravation progressive du Lancaster. **D :** sur l'IRM, on retrouve un hypersignal T2 inflammatoire du muscle droit inférieur (**flèche jaune**).

	Orbitopathie classique	*Quiet* orbitopathie
Âge moyen	40-50 ans	40-50 ans
Unilatérale	22 %	40 %
Diplopie	33 %	95 %
Euthyroïdie	5-20 %	80 %
Traitement médical	Bolus corticoïdes si CAS ≥ 3	Corticoïdes inefficaces

Tableau I : Principales caractéristiques de l'orbitopathie dysthyroïdienne classique *versus* la *quiet* orbitopathie.

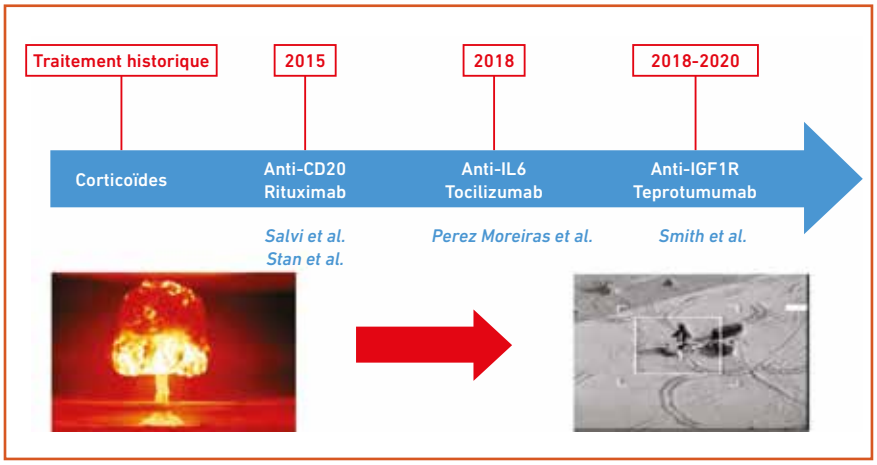


Fig. 3 : Prise en charge de plus en plus "ciblée" de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

La *quiet* orbitopathie semble être une forme phénotypique particulière de la classique orbitopathie dysthyroïdienne (***tableau I***). L'explication physiopathologique pourrait être une inflammation orbitaire localisée uniquement au niveau des muscles oculomoteurs (***fig. 2D***), sans autre signe clinique. Dans notre expérience, cette forme phénotypique est plus fréquente que l'on croit, avec beaucoup de patients adressés pour chirurgie de réhabilitation ne rapportant aucune histoire d'inflammation orbitaire. Même si cela n'est pas évoqué dans l'article, cette *quiet* orbitopathie est particulièrement intéressante car elle permet de mieux comprendre… l'incompréhensible !

2. Utilisation du teprotumumab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne inactive : rationnel ou supercherie ?

Ces cinq dernières années ont été marquées par des progrès majeurs dans la prise en charge de plus en plus "ciblée" de l'orbitopathie dysthyroïdienne active avec CAS ≥ 3 (***fig. 3***). Le teprotumumab, un anticorps anti-récepteur à l'IGF1, a récemment bénéficié de deux publications de prestige dans le *New England Journal of Medicine* [2, 3]. Depuis, le nombre de publications sur le teprotumumab a explosé. Afin de mieux contextualiser, rappelons plusieurs éléments dont certains peuvent apparaître troublants :

L'Année ophtalmologique

>>> Dans les études pivotales randomisées, le teprotumumab permettait une diminution moyenne du CAS de 3,43 points, de l'exophtalmie de 2,46 mm et de la diplopie de 68 % [2]. Il s'agit donc d'un traitement particulièrement efficace.

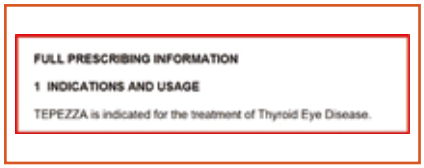
>>> Mais le teprotumumab était comparé au placebo et jamais aux corticoïdes, qui sont pourtant considérés comme le *gold standard*.

>>> Rappelons que les études pivotales étaient soutenues financièrement par le laboratoire Horizon Therapeutics puisque le prix du teprotumumab est élevé : 8 injections à 15 000 $ sont recommandées dans le protocole initial, soit un traitement s'élevant à 120 000 $!

>>> Aux États-Unis, le teprotumumab a été autorisé par la *Food and Drug Administration* (FDA) avec l'intitulé suivant : "traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne" (***fig. 4***). Cette domination est étrangement vague et ne distingue pas orbitopathie active et inactive. Cela est d'autant plus étonnant que les études pivotales n'ont validé le teprotumumab que dans les orbitopathies inflammatoires/actives [2, 3].

>>> En 2021, alors que la 2e étude sur le teprotumumab venait d'être publiée dans le *NEJM*, la revue *Ophthalmology* publiait un reprint d'une étude de 2001 de la Mayo Clinic démontrant que la radiothérapie orbitaire était inefficace dans l'orbitopathie dysthyroïdienne inflammatoire [4]. Coïncidence ? Cependant, fin 2021, une revue de la littérature publiée dans *Ophthalmology* sous l'égide de l'*American Academy of Ophthalmology* indiquait que, malgré une absence d'études de niveau 1 et 2, la radiothérapie orbitaire prescrite seule ou en association aux corticoïdes semble être un traitement efficace de l'inflammation orbitaire [5].

>>> En France, le teprotumumab n'est pas encore disponible. Cependant, les directions de la recherche clinique et de l'innovation (DRCI) de nos centres hospitaliers ont récemment été contactées pour des études de phase II visant à étudier des molécules inhibant le récepteur à l'IGF1.


FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

TEPEZZA is indicated for the treatment of Thyroid Eye Disease.

Fig. 4 : Capture d'écran du site de la FDA autorisant le teprotumumab. Aucune mention n'est faite du caractère inflammatoire ou séquellaire de l'orbitopathie !

>>> Enfin, compte tenu du nombre croissant de prescriptions aux États-Unis, de nouveaux effets secondaires rares ayant échappé aux études pivotales ont été rapportés, notamment des cas de surdité : "*Teprotumumab and hearing loss : hear the warnings*" [6]. Plusieurs auteurs plaident ainsi pour la réalisation systématique d'audiogrammes au cours d'un traitement par teprotumumab.

C'est dans ce contexte qu'une étude récente américaine, publiée dans la revue *Eye*, démontre pour la première fois (bien après l'autorisation par la FDA…) l'efficacité du teprotumumab dans les orbitopathies inactives/séquellaires [7]. Dans cette étude prospective translationnelle, les auteurs ont traité 4 patients présentant une orbitopathie inactive avec CAS = 0 dont le principal symptôme était une exophtalmie. Les patients ont bénéficié de 8 injections de teprotumumab à 3 semaines d'intervalle (protocole de la FDA). Tous les patients ont présenté une réduction de l'exophtalmie, en moyenne de 2,6 mm. Aucun n'a augmenté son CAS ou n'a présenté de diplopie au cours du suivi.

En parallèle, les auteurs ont recherché par immunohistochimie l'expression des récepteurs de l'IGF1 sur la graisse de 5 patients avec orbitopathie active opérés de décompression orbitaire urgente, sur 5 patients présentant une orbitopathie inactive opérés de décompression orbitaire à froid et sur 5 patients contrôles opérés d'énucléation. Les auteurs retrouvent une surexpression statistiquement significative des récepteurs à l'IGF1 chez les patients avec orbitopathie dysthyroïdienne comparativement au groupe contrôle. L'augmentation des récepteurs à l'IGF1 était plus importante chez les patients avec orbitopathie active *versus* inactive (***fig. 5***).

Pour la première fois, un traitement médical démontre son efficacité dans l'orbitopathie dysthyroïdienne inactive et vient concurrencer le traitement chirurgical. Cependant, cette étude présente plusieurs limites : peu de patients, patients jeunes et non fumeurs, traitement très précoce (7 mois en moyenne après les premiers symptômes), aucun examen d'imagerie (taille des muscles oculomoteurs ?), suivi réduit (rechutes à distance ?), aucune mention faite des effets secondaires. De manière intéressante, cette étude fait écho à la précédente sur la *quiet* orbitopathie. Il est tout à fait possible que, dans ces formes cliniquement inactives, une hyperexpression des récepteurs à l'IGF1 soit rencontrée, expliquant la symptomatologie infraclinique, l'absence d'efficacité des corticoïdes et au contraire l'efficacité du teprotumumab.

Alors, que retenir de tout cela ? Le teprotumumab est un traitement particulièrement efficace et prometteur dans l'orbitopathie dysthyroïdienne active et, semble-t-il, inactive… Cependant, compte tenu du prix du traitement (120 000 $), de nombreux doutes et interrogations persistent. Nul doute que l'année 2022 verra de nombreuses études cliniques et de laboratoire en faveur de ce traitement. Cependant, il nous apparaît primordial de contextualiser les choses et de prendre du recul. L'urgence n'est pas de démonter l'efficacité du teprotumumab (car c'est un traitement efficace), mais de procéder dès que possible à :
– une étude comparative contre corticoïdes, qui demeurent en Europe le traitement de référence ;

L'Année ophtalmologique

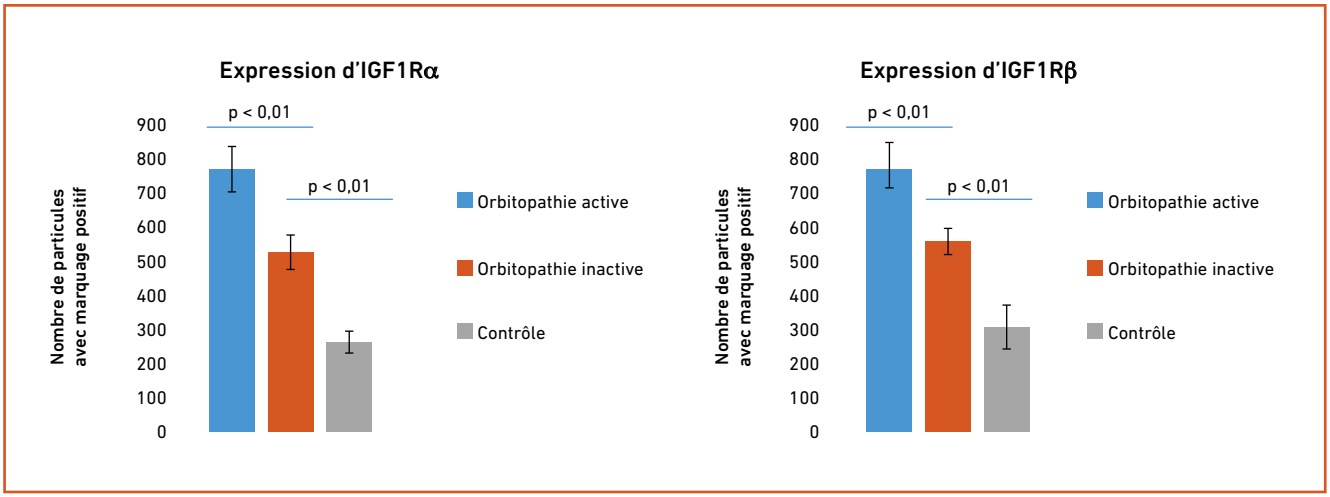


Fig. 5 : Taux d'expression des récepteurs à l'IGF1 chez les patients avec orbitopathie active et orbitopathie inactive *versus* groupe contrôle.

– une étude coûts/bénéfices en prenant en compte d'autres alternatives thérapeutiques beaucoup moins onéreuses (corticoïdes, radiothérapie, chirurgie…).

3. Les statines : un traitement peu onéreux et utile de l'orbitopathie dysthyroïdienne ?

Un faisceau d'arguments (notamment des études big data) semble montrer que les statines, des hypocholestérolémiants largement prescrits moins chers que le teprotumumab, sont associées à une réduction du risque de développer une orbitopathie dysthyroïdienne en cas de maladie de Basedow. Le lien entre orbitopathie et statines/dyslipidémie n'est pas totalement élucidé. Il est prouvé que l'hypercholestérolémie favorise un état inflammatoire systémique. De plus, l'hypercholestérolémie favorise la libération de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL6 et le TNF alpha, bien connues pour leur implication dans l'orbitopathie dysthyroïdienne.

Une étude prospective randomisée italienne de phase II a récemment été publiée dans la revue *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [8]. Dans cette étude, les patients présentant une orbitopathie modérée à sévère avec une dyslipidémie (LDL cholestérol entre 2,97 et 4,88 mmol/L) bénéficiaient d'un traitement par bolus de corticoïdes selon le protocole EUGOGO (*European Group of Graves' Orbitopathy*, 6 bolus de 500 mg puis 6 bolus de 250 mg). 44 patients étaient traités par 20 mg d'atorvastatine pendant 6 mois et 44 autres étaient dans le groupe contrôle. Le critère de jugement principal était un critère composite (exophtalmie, CAS, diplopie, ouverture palpébrale) mesuré à 6 mois. Au total, 51 % des patients dans le groupe statine et 28 % dans le groupe contrôle ont rempli le critère de jugement principal (p = 0,042).

Sans être un traitement révolutionnaire et "ciblé", les statines semblent constituer un adjuvant intéressant des traitements systémiques de l'orbitopathie inflammatoire, notamment des corticoïdes. D'autres études seront prochainement conduites chez des patients ne présentant pas de dyslipidémie sous-jacente.

4. Réhabilitation chirurgicale de l'orbitopathie dysthyroïdienne : vers un changement de paradigme ?

Les nouveautés ne sont pas que médicales dans l'orbitopathie dysthyroïdienne ! Jusqu'à récemment, la réhabilitation chirurgicale des patients en phase inactive/séquellaire obéissait à la règle des quatre étapes de Shorr établies en 1986 (***fig. 6***). Shorr préconisait de toujours réaliser la décompression orbitaire en premier car elle pouvait modifier le statut oculomoteur et palpébral. Puis, il fallait réaliser la chirurgie du strabisme car des reculs musculaires excessifs pouvaient conduire à des rétractions palpébrales. Enfin, la chirurgie de rétraction palpébrale devait précéder la blépharoplastie car l'excès de peau était modifié après correction de la rétraction [9].

Longtemps, ces règles ont été suivies à la lettre car tout à fait logiques. Mais progressivement, plusieurs équipes ont tenté de combiner deux étapes comme Ben Simon *et al.* en 2005 [10] (décompression + cure de rétraction palpébrale supérieure), puis trois étapes avec Bernardini *et al.* en 2018 [11] (décompression + rétraction + blépharoplastie ; ***fig. 6***).

Le dernier pas a été franchi en 2021. Dans une étude rétrospective unicentrique sur 45 patients avec orbitopathie active (nécessitant une décompression urgente) ou inactive, Quaranta-Leoni *et al.* ont comparé les groupes 1A (décompression + chirurgie rétraction palpébrale, n = 11) et 1B (décompression + chirurgie rétraction palpébrale + chirurgie de strabisme, n = 9) aux groupes 2 (décompression puis chirurgie de rétraction secondairement,

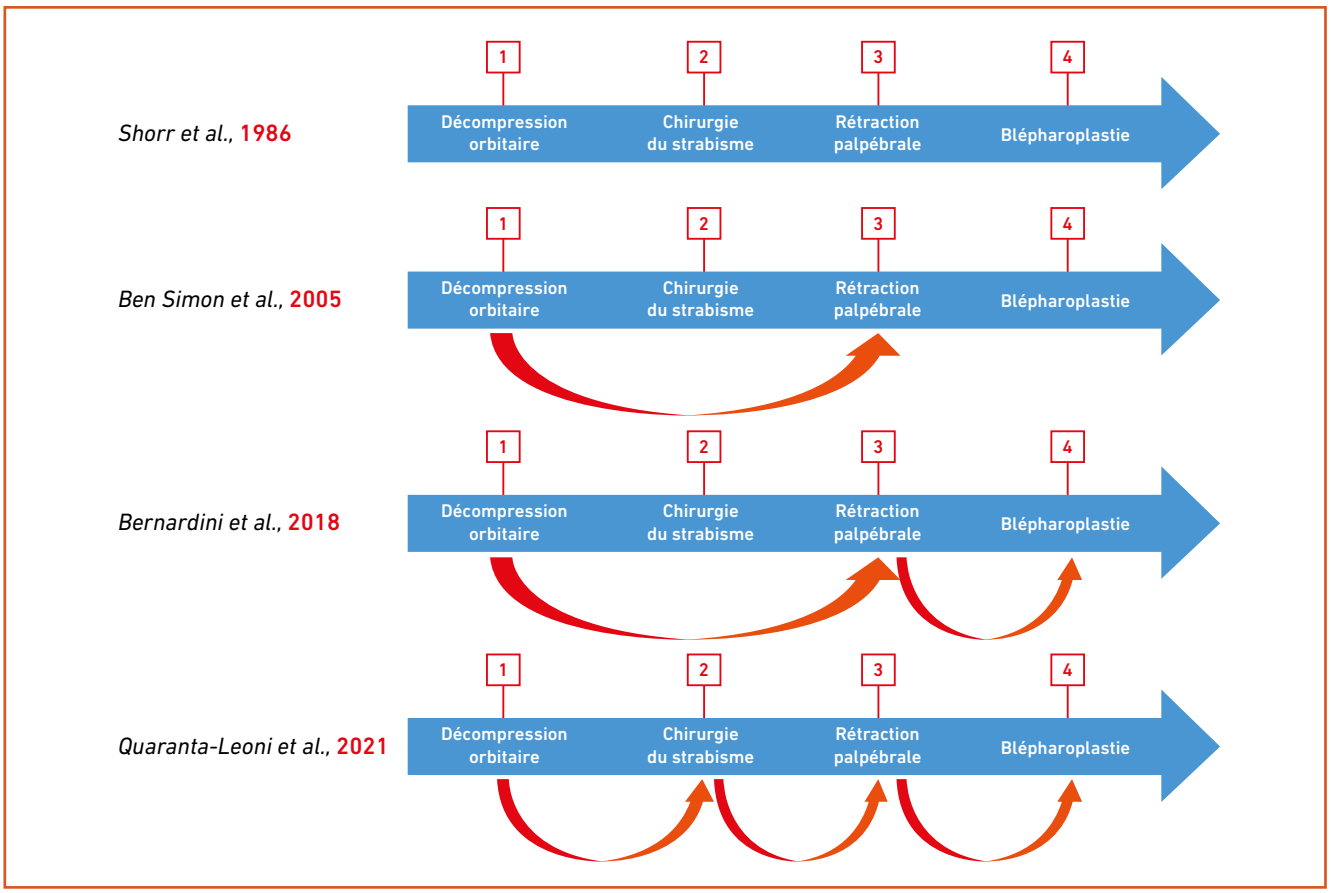


Fig. 6 : Réhabilitation chirurgicale plus rapide de l'orbitopathie dysthyroïdienne, vers un nouveau paradigme.

n = 15) et 3 (décompression puis chirurgie du strabisme secondairement, n = 10) [12]. La décompression concernait la paroi inféromédiale et/ou la paroi latérale. La chirurgie du strabisme ne concernait que les muscles verticaux (principalement le droit inférieur) et consistait en un recul de 4,5 à 6,5 mm. Les chirurgies d'allongement de paupière inférieure consistaient en une récession des rétracteurs ± des interpositions de greffe de derme. Les chirurgies d'allongement de paupière supérieure consistaient en une mullerectomie ou une blépharotomie pour les cas les plus avancés. Une blépharoplastie supérieure était réalisée si besoin.

Les résultats en termes de réduction de l'exophtalmie et de la rétraction palpébrale supérieure (MRD1) étaient identiques entre les groupes 1A et 2 ($p > 0,05$). Aucun patient des groupes 1A et 1B n'a bénéficié d'une reprise chirurgicale palpébrale. De manière identique, aucune différence n'était retrouvée entre les patients des groupes 1B et 3 en termes de réduction de l'exophtalmie et de la diplopie verticale ($p > 0,05$). Cette étude a beaucoup de limites : faible échantillon, caractère rétrospectif, chirurgies multiples avec groupes contrôles pas toujours appareillés, manque de détails endocrinologiques (tabac, statut thyroïdien, traitement médical). Mais elle est la première à traiter en un seul temps opératoire toutes les séquelles de l'orbitopathie dysthyroïdienne (groupe 1B, n = 9) en comparant les résultats avec un groupe contrôle. Les avantages d'une chirurgie combinée "multi-steps" sont la réhabilitation plus rapide des patients (***fig. 7***) et des coûts moindres pour les systèmes de santé.

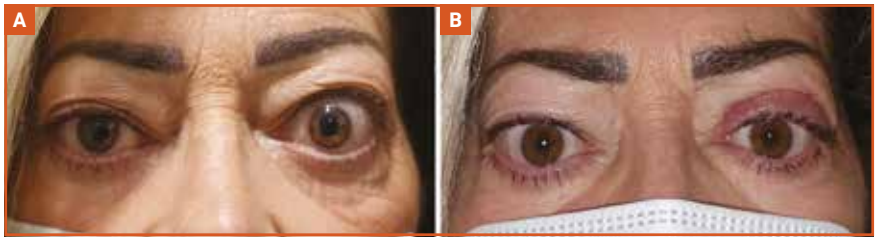


Fig. 7 : Images personnelles. **A :** patiente présentant une orbitopathie inactive avec exophtalmie de 2 mm et rétraction palpébrale gauche. **B :** aspect postopératoire après décompression orbitaire latérale + allongement palpébral supérieur + blépharoplastie supérieure dans le même temps opératoire.

L'Année ophtalmologique

Fig. 8 : Images personnelles. **A :** patiente présentant une orbitopathie dysthyroïdienne active (CAS = 6) compliquée de neuropathie optique compressive et d'ulcère cornéen résistant au traitement par bolus de corticoïdes. **B :** aspect lors de l'occlusion palpébrale. Noter l'exposition cornéenne majeure à gauche. **C :** résultat après chirurgie combinée à gauche (décompression orbitaire 3 parois + allongement palpébral concomitant) + 2 cures de tocilizumab. **D :** noter l'amélioration de l'exposition cornéenne. Résolution de la neuropathie optique compressive.

De manière intéressante, certains patients de cette étude ont bénéficié d'un traitement chirurgical combiné en un seul temps alors que l'orbitopathie était active en raison d'une neuropathie optique compressive ou d'une exposition cornéenne. Nous sommes entièrement d'accord avec cette attitude qui permet de traiter plusieurs problèmes potentiellement cécitants dans le même temps opératoire, sous couvert de traitements anti-inflammatoires (corticoïdes ou thérapies ciblées, ***fig. 8***).

Il faut cependant nuancer la portée de cette étude en pratique quotidienne. La chirurgie combinée n'est pas applicable à tous les patients. En particulier, il est déconseillé d'opérer un strabisme horizontal en même temps qu'une décompression orbitaire.

Fig. 9 : Patient présentant une cataracte bilatérale et un ectropion de la paupière inférieure droite. Est-ce dangereux d'opérer d'abord la cataracte puis l'ectropion ?

Quoi de neuf hors orbitopathie dysthyroïdienne ?

1. L'équation "ectropion/entropion + chirurgie de la cataracte = risque accru d'endophtalmie" est-elle vraie ?

En voilà une question pratique et débattue ! Tout d'abord, rappelons que les chirurgies oculaires avec utilisation d'un spéculum sont associées à 11 % de complications palpébrales, principalement des ptosis mais aussi, dans une moindre mesure, des ectropions (***fig. 9***). Par ailleurs, les fils résorbables utilisés lors de la chirurgie palpébrale pourraient constituer un réservoir à germes pour une chirurgie intraoculaire ultérieure. En suivant ce raisonnement, mieux vaut d'abord opérer la cataracte puis la paupière inférieure. Cependant, la plupart des ophtalmologistes insistent pour opérer leurs patients de leur ectropion/entropion avant une chirurgie de la cataracte afin de diminuer le risque d'endophtalmie. Aucune étude ne soutient ce raisonnement, mais aucune étude ne démontre le contraire non plus.

Dans une étude publiée dans le *Canadian Journal of Ophthalmology*, les auteurs ont traité 90 patients (129 yeux) présentant une malposition palpébrale inférieure avec la séquence suivante : en premier chirurgie de la cataracte puis en second chirurgie de malposition palpébrale inférieure au minimum 1 mois plus tard [13]. La chirurgie de la cataracte était standard (anesthésie locale [AL], désinfection des culs-de-sac à la bétadine 5 %, moxifloxacine en postopératoire pendant 1 semaine) hormis le fait que la céfuroxime intracamérulaire n'était jamais utilisée (réservée aux cas de rupture capsulaire). La chirurgie d'ectropion consistait en un *lateral tarsal strip* + résection conjonctivale médiale (en diamant) avec fil résorbable. La chirurgie d'entropion consistait en un *lateral strip* + suture de Quickert transfixiante avec fil résorbable. Avant la cataracte, les patients présentant un ectropion étaient traités par lubrifiants. Les patients avec entropion utilisaient aussi des lubrifiants et devaient retourner leur paupière manuellement pour limiter l'irritation. Au total, 66 patients présentaient un entropion et 24 un ectropion. Aucune complication peropératoire n'a été constatée. Au cours de l'étude, aucun cas d'endophtalmie n'a été constaté.

Bien que la puissance de l'étude reste faible (les auteurs ont calculé qu'il faudrait inclure au moins 6 000 patients pour mettre en évidence une éventuelle différence), cette dernière est la première à montrer qu'il est tout à fait possible de réaliser la chirurgie de la cataracte avant la chirurgie de malposition palpébrale inférieure. Cela peut s'avérer particulièrement utile chez les patients présentant une altération majeure de la vision (chutes à répétition, handicap visuel) afin de ne pas retarder la réhabilitation visuelle. Enfin, la dernière question abordée par les auteurs dans

la discussion est : peut-on opérer dans le même temps opératoire la cataracte et la malposition palpébrale ? *A priori*, cela reste déconseillé en raison :
– des réservoirs à germes que représentent les fils résorbables placés en transconjonctival ;
– lors d'une remise en tension horizontale, la paupière vient appuyer contre l'œil favorisant, selon nous, un potentiel Seidel.

2. Faut-il préférer l'anesthésie transconjonctivale ou transcutanée dans les chirurgies de paupière inférieure ?

La plupart des chirurgies palpébrales inférieures sont réalisées sous AL avec ou sans sédation. Certains patients fragiles sur le plan anesthésique sont parfois contre-indiqués pour une sédation et la délivrance d'une AL la moins douloureuse possible devient primordiale.

Dans une étude britannique prospective randomisée publiée dans la revue *Eye*, les auteurs ont inclus 30 patients opérés de *tarsal strip* bilatéral et anesthésié d'un côté par voie transconjonctivale (Tconj) au niveau du fornix et de l'autre par voie transcutanée (Tcut) [14]. Tous les patients recevaient des gouttes anesthésiantes. Aucune sédation n'était effectuée. Un mélange de xylocaïne adrénalinée 1 % + bupivacaïne 0,5 % (mélange 50/50) était administré à volume équivalent (2-3 mL) au niveau des deux paupières avec une aiguille 27 G. La prise d'antiagrégants ou d'anticoagulants n'était pas une contre-indication. Les deux objectifs de l'étude étaient de coter la douleur de 0 à 10 et d'étudier l'ecchymose occasionnée (échelle de 0 à 3) immédiatement après administration de l'AL.

La douleur moyenne ressentie était de 3,9 avec la voie Tconj *versus* 5,33 avec la voie Tcut (p = 0,017). Il n'y avait pas de différence significative en termes d'ecchymose, malgré une tendance plus faible dans le groupe Tconj. Les auteurs concluent que la voie Tconj devrait être favorisée. Les moindres douleurs rencontrées avec la voie Tconj sont expliquées par l'utilisation des gouttes d'anesthésie locale et par le fait que la plupart des plexus nerveux se situent juste en arrière du muscle orbiculaire, donc à distance de la voie Tconj. Les auteurs expliquent également que la voie Tconj peut être associée à une diminution des ecchymoses car à distance des troncs vasculaires qui cheminent principalement entre le tarse et le muscle orbiculaire.

Cette étude a plusieurs limites : un faible effectif et aucune mention du côté anesthésié en premier. Cependant, elle a le mérite de rappeler des règles simples pour diminuer la douleur liée à l'administration de l'AL, à savoir favoriser la voie Tconj, réchauffer le produit, alcaliniser par du bicarbonate de sodium et injecter lentement.

3. Corps étranger métallique palpébral ou orbitaire : réelle contre-indication à l'IRM ?

Votre collègue radiologue vous appelle et vous explique qu'un de ses patients a une tumeur cérébrale détectée sur un scanner. Son patient a un besoin urgent d'IRM. Malheureusement, sur ce scanner, un corps étranger *a priori* ferromagnétique est diagnostiqué (***fig. 10***). Que faire ? Contre-indiquer l'IRM ? Faire l'IRM quand même ? Retirer chirurgicalement ce corps étranger ? Voilà un dilemme, certes rare, qui peut vous arriver.

Les données disponibles conduites sur l'animal et l'homme relatives au possible déplacement de corps étrangers ferromagnétiques intraoculaires, palpébraux ou orbitaires au cours d'une IRM sont contradictoires. Dans une étude française publiée dans *Graefe's Archives* [15], les auteurs ont utilisé 12 orbites de porc (car proches anatomiquement et histologiquement de celles de l'homme, notamment la sclère et le vitré) et placé une bille ferromagnétique de 4 mm de diamètre dans quatre localisations différentes (un corps étranger par tête de porc) : en intravitréen, en suprachoroïdien (sous un volet scléral), en intrapalpébral (dans le muscle orbiculaire par voie transconjonctivale) et en intraorbitaire (en inférieur, incision au fornix). Le bon placement des corps étrangers était vérifié par deux scanners successifs. Ensuite, toutes les têtes de porc ont bénéficié d'une IRM 1.5 Tesla. Enfin, un dernier scanner était réalisé afin d'étudier le déplacement ou pas des corps étrangers.

Le déplacement des corps étrangers intraorbitaires et intrapalpébraux était minime (5,8 et 2 mm en moyenne, respectivement). À l'inverse, un déplacement relativement important était retrouvé avec les corps étrangers intravitréens (14 mm) et suprachoroïdiens (16,8 mm). Aucun corps étranger n'est "sorti" de l'animal et n'a endommagé l'IRM.

Cette étude est la première à comparer quatre localisations différentes d'un même corps étranger. La méthodologie

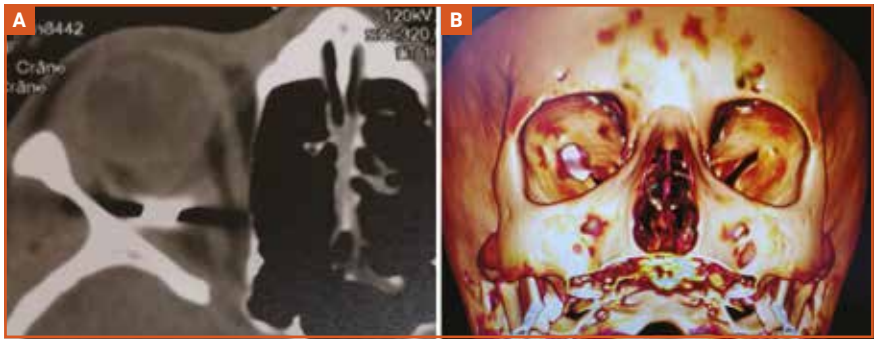


Fig. 10A : Patient présentant un corps étranger supposé ferromagnétique intraorbitaire, rétrobulbaire, intraconique. **B :** reconstruction 3D. Peut-on lui faire une IRM ?

L'Année ophtalmologique

est robuste. Bien que ces résultats ne soient pas strictement extrapolables à l'homme (par exemple, le processus de fibrose en intrapalpébral et intraorbitaire pourrait réduire encore davantage les mouvements des corps étrangers, la composition ferrique des corps étrangers n'est pas standardisée…), il apparaît qu'une IRM 1.5T (et non pas une IRM 3T) entraîne peu de mouvements des corps étrangers palpébraux et orbitaires ferromagnétiques.

4. Lames malléables en chirurgie orbitaire : est-ce vraiment dangereux ?

Les auteurs d'une étude publiée dans *BMC Ophthalmology* ont mesuré, sur 5 cadavres et 9 patients, la pression intraoculaire (PIO) et intraorbitaire lors d'une chirurgie orbitaire par voie latérale avec rétraction du contenu orbitaire par une lame malléable [16]. La pression intraoculaire était mesurée à l'aide de l'Icare. La pression intraorbitaire était mesurée à l'aide d'une sonde manométrique insérée entre le contenu orbitaire (périorbite) et la lame malléable. Tous les patients étaient en proclive 30°. Les auteurs de cette étude étaient neurochirurgiens et pratiquaient une chirurgie transorbitaire latérale pour accéder à des lésions de l'étage moyen du crâne. Ils utilisaient des lames malléables autostatiques (pression continue). Les mesures de pression intraoculaire et intraorbitaire ont été répétées tous les 0,5 cm au fur et à mesure de la dissection sous-périostée.

Les résultats sont résumés dans le ***tableau II***. La pression intraoculaire et intraorbitaire augmente de manière régulière et linéaire jusqu'à 1,5 cm. Au-delà, la courbe se casse et la pression augmente de manière très importante et à des chiffres potentiellement dangereux (jusqu'à 64,2 mmHg de PIO chez un patient). Les auteurs retrouvaient une corrélation directe entre pression intraoculaire et intraorbitaire. Il existe plusieurs limites à cette étude, comme le fait de ne pas prendre en considération les variations de pression en fonction de la position du patient (les patients étaient en proclive 30°, ce qui a pu sous-estimer les chiffres retrouvés), la durée de la compression pendant l'intervention, l'arc de contact entre le globe oculaire et la lame malléable, la tension artérielle, l'ouverture de la périorbite ou la fuite de liquide céphalorachidien.

Même si les cas de baisse visuelle imputable à la rétraction du contenu orbitaire sont exceptionnels, cette étude a le mérite de nous rappeler que refouler le contenu orbitaire augmente de manière importante la pression intraoculaire et orbitaire, conduisant au risque d'occlusion vasculaire et de glaucome aigu par fermeture de l'angle. Le meilleur traitement étant préventif, on peut retenir que, pour les chirurgies orbitaires nécessitant une dissection sous-périostée à une profondeur > 1,5 cm (tumeurs de l'orbite, décompression orbitaire), le relâchement régulier des lames malléables est indispensable pour permettre la vascularisation oculaire et orbitaire. L'utilisation de l'acétazolamide peut également être discutée pour les chirurgies longues, surtout celles impliquant l'orbite intermédiaire et/ou postérieure.

Profondeur de la rétraction	Pression intraoculaire (mmHg)	Pression intraorbitaire (mmHg)
Norme adulte	< 21	0-6
0 cm	12,7	0
0,5 cm	15,8	3,5
1 cm	21,1	7,8
1,5 cm	25,4	14
2 cm	46,6	24,8

Tableau II : Mesures de la pression intraoculaire et intraorbitaire au cours d'une dissection orbitaire sous-périostée en fonction de la profondeur de la dissection.

5. Éviscération en urgence : faut-il implanter immédiatement ou à distance ?

Dans la plupart des cas, l'éviscération est une chirurgie programmée pour traiter un œil non voyant, douloureux et/ou inesthétique. Cependant, dans certains cas, l'éviscération doit être effectuée en urgence, principalement dans un contexte septique (perforation cornéenne, endophtalmie) ou inflammatoire. Dans le cadre de l'urgence, il n'y a pas de consensus clair concernant l'implantation, d'autant plus en cas d'endophtalmie sous-jacente.

Dans une étude publiée dans *Eye* [17], une équipe britannique a étudié rétrospectivement sur une période de 12 ans 26 patients éviscérés en urgence pour une complication infectieuse (une endophtalmie postopératoire ou postperforation d'un abcès cornéen dans 69 % des cas) ou inflammatoire. Parmi ces 26 patients, 24 ont bénéficié d'une implantation dans le même temps opératoire (les 2 autres patients n'ont pas été implantés ; ***fig. 11***). La technique d'éviscération était classique. Des implants non poreux (non biocolonisables) étaient utilisés dans 79 % des cas (acrylique ou silicone) et poreux (polyéthylène poreux) dans 21 % des cas. Le diamètre moyen des implants insérés était de 19,3 mm. Il n'y avait pas de consensus concernant le traitement antibiotique périopératoire. Le suivi s'échelonnait entre 15 mois et 12 ans.

Parmi les 24 patients implantés immédiatement, seulement 2 cas (8,3 %) d'exposition d'implant étaient constatés. Ces 2 patients avaient bénéficié de la pose d'un implant non poreux d'un diamètre de 18 mm. Aucun cas de cellulite n'a été

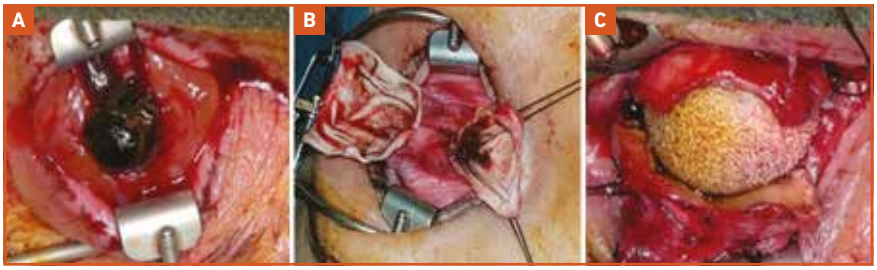


Fig. 11 : Éviscération réalisée en urgence. **A :** perforation oculaire sur kératite infectieuse. **B :** éviscération avec confection de deux pétales scléraux. La cavité apparaît saine. **C :** mise en place d'un implant poreux (hydroxyapatite) de 20 mm de diamètre dans le même temps opératoire.

constaté. 25 % des patients ont bénéficié au cours du suivi d'une retouche chirurgicale (malposition palpébrale principalement). Cette étude présente plusieurs limites : faible effectif, rétrospective, peu d'implants biocolonisables utilisés, pas de protocole clair concernant les antibiotiques (les patients ont-ils bénéficié d'injections intravitréennes en préopératoire ?), suivi parfois court (15 mois pour certains patients).

Dans la présente étude, le taux d'exposition était de 8,3 %, ce qui est proche des 7,8 % retrouvés dans la littérature. Les auteurs plaident pour une implantation dans le même temps opératoire, ce qui permet de sursoir à une seconde opération et d'obtenir une réhabilitation esthétique plus rapide, avec un profil de sécurité tout à fait satisfaisant.

Et la COVID dans tout cela ?

Non, la complication oculoplastique la plus grave de la COVID-19 n'est pas l'augmentation du nombre de chalazions liée au port du masque [18]. Une complication bien plus redoutable sévit actuellement, principalement en Inde (81 % des cas mondiaux décrits sont indiens) : il s'agit de la mucormycose rhino-orbito-cérébrale (MROC). La mucormycose est une infection fongique opportuniste avec manifestions rhino-orbitaires dans deux tiers des cas. Les spores inhalées envahissement les fosses nasales et provoquent une nécrose tissulaire, d'où le terme de "champignon noir". La MROC est une infection grave et potentiellement létale. Jusque-là exceptionnelle, une explosion des cas a été constatée lors de la 2e vague de COVID, notamment en Inde.

Une étude rétrospective multicentrique indienne a récemment été publiée dans l'*Indian Journal of Ophthalmology* et couvre la période de janvier 2020 à mai 2021 [19]. Dans cette étude, pas moins de 2 826 patients présentant une MROC dans les suites d'une infection à la COVID ont été inclus. L'âge moyen était de 52 ans, avec 71 % d'hommes et 78 % de diabétiques (dont trois quarts mal contrôlés, HbA1c moyenne dans l'étude de 10 %). 87 % des patients ont bénéficié d'un traitement par corticoïdes pour leur infection à la COVID (durée moyenne : environ 7 jours). Seulement 2 % des patients de l'étude n'étaient ni diabétiques, ni sous corticoïdes.

Le diagnostic de MROC était posé en moyenne 14 jours après celui de COVID (avec quelques cas diagnostiqués jusqu'à 3 mois après le virus). Les principaux symptômes étaient une douleur périorbitaire, un œdème facial et une baisse de vision. L'endoscopie nasale permettait de réaliser les prélèvements fongiques mais également de débuter le traitement (*debulking* de tous les tissus nécrosés). Une atteinte endonasale bilatérale était diagnostiquée chez 40 % des patients. L'IRM était l'examen de choix pour faire le bilan lésionnel, notamment pour évaluer l'atteinte orbitaire et cérébrale.

Pour la première fois, les auteurs de cette étude ont proposé une classification de la MROC basée sur l'évolution clinique, qui est très brièvement résumée dans le ***tableau III***. La majorité des patients étaient diagnostiqués au stade 3 (envahissement orbitaire) en raison des symptômes et signes cliniques facilement identifiables (ptosis, ophtalmoplégie, baisse de vue). 75 % des patients ont bénéficié d'un traitement par amphotéricine B (principalement liposomale car moins néphrotoxique) sans attendre les résultats des cultures ou du PCR, 67 % d'un débridement endonasal (souvent répété), 22 % d'injections intraorbitaires d'amphotéricine B (2,4 injections en moyenne) et 15 % d'une exentération orbitaire. L'exentération orbitaire améliorait le pronostic dans les stades 3c et 3d (cécité et atteinte de l'apex), ainsi que dans les stades 4 (envahissement du sinus caverneux ou intracrânien).

Au total, la mortalité était de 14 % et 13 % étaient vivants mais avec une MROC en progression lors de la rédaction de l'article. Seulement un tiers des patients avaient une acuité visuelle > 5/10 au décours de leur MROC. Les auteurs proposent un algorithme thérapeutique en fonction du stade de la maladie (***tableau III***).

Cet article – et de manière plus générale cette situation – soulève 2 questions.

>>> Pourquoi autant de cas déclarés en Inde ? Probablement à cause de la forte démographie (> 1 milliard d'habitants), parce que 3 % de la population seulement était vaccinée lors de la publication de l'article (donc beaucoup de patients avec formes graves nécessitant des corticoïdes), à cause de mauvaises conditions sanitaires avec beaucoup de patients diabétiques mal équilibrés, d'un climat tropical favorisant le développement du champignon, d'un taux d'incidence de la MROC plus important en Inde avant même la pandémie comparativement au reste du monde.

L'Année ophtalmologique

	Stade 1	Stade 2	Stade 3	Stade 4
Description du stade	Envahissement muqueuse nasale	Stade 1 + envahissement sinusien	Stade 2 + envahissement orbitaire	Stade 3 + envahissement intracrânien ou du sinus caverneux
Amphotéricine B IV 1 mois (puis relai *per os* 3-6 mois)				
Traitement endoscopique endonasal				
Injection intraorbitaire d'amphotéricine B			Pour stades 3a et 3b : pas d'atteinte de l'apex, pas de cécité	
Exentération orbitaire			Seulement stades 3b, 3c	

Tableau III : Prise en charge thérapeutique recommandée en fonction du stade d'évolution de la MROC. **En bleu :** traitement recommandé. **En rose :** traitement non recommandé.

>>> Quel rapport entre la mucormycose et la COVID ? La COVID entraîne un environnement hypoxique et hyperglycémique ainsi qu'un certain degré d'immunodépression par le virus lui-même (diminution de l'activité phagocytaire des leucocytes) mais surtout par les traitements administrés (corticoïdes +++). Enfin, comme discuté dans l'article, il n'est pas exclu qu'un certain nombre de cas soient des infections nosocomiales avec, d'une part, des spores dans les systèmes d'aération hospitaliers et, d'autre part, des patients hospitalisés pour COVID souvent diabétiques et bénéficiant d'oxygène qui pourrait provoquer une irritation nasale, favorisant ainsi l'entrée du champignon opportuniste (72 % des MROC étaient diagnostiquées chez des patients hospitalisés pour COVID).

La MROC est un dommage collatéral de la COVID, survenant principalement chez les patients diabétiques et traités par cortisone pour leur infection virale. Tout ophtalmologiste devrait connaître la possibilité d'une MROC chez un patient diabétique et/ou sous corticoïdes présentant un tableau de sinusite/cellulite. L'article présenté ici est un article de référence, très exhaustif, très bien imagé, proposant pour la première fois une classification et un algorithme décisionnel clair. On peut cependant regretter le manque de suivi (limité à 15 jours en moyenne à partir du diagnostic de MROC) qui sous-estime probablement la mortalité. Cependant, la publication de cette étude était urgente (révision de l'article en un jour par la revue scientifique !) afin d'informer au mieux les ophtalmologistes et les autorités sanitaires indiennes (nécessité de commandes d'antifongiques, mise en place de centres de référence pluridisciplinaires).

En France et en Europe, la situation doit être relativisée. À ce jour, aucune augmentation significative de l'incidence des cas de mucormycose n'a été constatée (2 cas/an au CHU de Nice, incidence inchangée depuis la COVID ; remerciements au Pr Marty et au Dr Hasseine, service de parasitologie-mycologie, CHU de Nice).

BIBLIOGRAPHIE

1. Iñiguez-Ariza NM, Sharma A, Garrity JA *et al.* The "*Quiet* TED"-A special subgroup of thyroid eye disease. *Ophthal Plast Reconstr Surg*, 2021;37:551-555.
2. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017;376:1748-1761.
3. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A *et al.* Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *N Engl J Med*, 2020;382:341-352.
4. Gorman CA, Garrity JA, Fatourechi V *et al.* A Prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology*, 2020;127:S160-S171.
5. Sobel RK, Aakalu VK, Vagefi MR *et al.* Orbital radiation for thyroid eye disease: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*, 2021;S0161-6420(21)00827-7.
6. Chern A, Gudis DA, Dagi Glass LR. Teprotumumab and hearing loss: hear the warnings. *Orbit Amst Neth*, 2021;40:355-356.
7. Ugradar S, Shi L, Wang Y *et al.* Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. *Eye*, 2021;35:2607-2612.
8. Lanzolla G, Sabini E, Leo M *et al.* Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2021;9:733-742.
9. Shorr N, Seiff SR. The four stages of surgical rehabilitation of the patient with dysthyroid ophthalmopathy. *Ophthalmology*, 1986;93:476-483.
10. Ben Simon GJ, Mansury AM, Schwarcz RM *et al.* Simultaneous orbital decompression and correction of upper eyelid retraction versus staged proce-

dures in thyroid-related orbitopathy. *Ophthalmology*, 2005;112:923-932.

11. Bernardini FP, Skippen B, Zambelli A *et al.* Simultaneous aesthetic eyelid surgery and orbital decompression for rehabilitation of thyroid eye disease: the one-stage approach. *Aesthet Surg J*, 2018;38:1052-1061.
12. Quaranta-Leoni FM, Di Marino M, Leonardi A *et al.* single-stage orbital decompression, strabismus ans eyelid surgery in moderate to severe thyroid associated orbitopathy. *Orbit*, 2021;1-9.
13. Yarmak P, Lee-Wing M, Rocha G. Does cataracte surgery in patients with concurrent lower lid malposition increase the risk of postoperative endophtalmitis? *Can J Ophtalmie*, 2021 [online ahead of print].
14. Jawad M, Chow K, Nicholson R *et al.* Transconjunctival versus transcutaneous local anaesthetic administration for lower eyelid surgery: a randomised controlled trial. *Eye*, 2021 [online ahead of print].
15. Ghemame M, Cathelineau C, Carsin-Nicol B *et al.* Ex vivo porcine model for eye, eyelid, and orbit movement analysis of 4-mm ferromagnetic foreign bodies in MRI. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:311-318.
16. Kim W, Moon JH, Kim EH *et al.* Optimization of orbital retraction during endoscopic transorbital approach via quantitative measurement of the intraocular pressure - [SevEN 006]. *BMC Ophthalmol*, 2021;21:76.
17. Chiu SJ, Tan JHY, Currie ZI. To implant or not to implant: emergency orbital eviscerations with primary orbital implants. *Eye*, 2021;35:3077-3086.
18. Silkiss RZ, Paap MK, Ugradar S. Increased incidence of chalazion associated with face mask wear during the COVID-19 pandemic. *Am J Ophthalmol Case Rep*, 2021;22:101032.
19. Sen M, Honavar SG, Bansal R *et al.* Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1. *Indian J Ophthalmol*, 2021; 69:1670-1692.

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