L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en oculoplastie ?

A. MARTEL
Service d'Ophtalmologie, CHU de NICE.

L'année 2022 a une fois de plus été très riche en oculoplastie. Comme précédemment annoncé, le nombre de publications sur le téprotumumab n'a cessé de croître en 2022 dans le but non dissimulé de l'imposer en Europe comme le *gold standard* dans le traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne active et peut-être inactive bientôt ! Mais non sans quelques interrogations, vous le verrez…

Nous aborderons également les nouveautés rencontrées dans les cavités anophtalmes, avec notamment le syndrome de l'œil fantôme.

Enfin, et une fois n'est pas coutume, nous parlerons de sécheresse oculaire… Car oui, l'oculoplasticien peut jouer un rôle majeur (et probablement sous-estimé) dans la prise en charge des syndromes secs sévères et récalcitrants !

Les nouveautés en pathologie orbitaire

1. Le téprotumumab est-il en passe d'assassiner la chirurgie ?

C'est fait ! L'année 2022 a vu le téprotumumab franchir le dernier pas dans le traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) : le traitement de l'ODT inactive et séquellaire. Décryptons cette stratégie du médicament "blockbuster" à l'américaine.

>>> Pour mieux comprendre : retour en arrière

L'ODT est une maladie auto-immune évoluant en deux phases selon la courbe de Rundle : une phase active pendant 12-18 mois environ suivie d'une phase inactive/séquellaire (***fig. 1***).

En cas d'inflammation définie par un CAS (*clinical activity score*) ≥ 3 pendant la phase active, un traitement par corticoïdes (± mycophénoplate) est indiqué en première intention par le consortium européen EUGOGO (European Group On Grave's Orbitopathy). En cas d'échec, des thérapies ciblées sont indiquées (anti-CD20, anti-IL6…). L'objectif de la phase inactive est de corriger les séquelles éventuelles de la maladie (exophtalmie, strabisme, rétraction palpébrale) par la chirurgie. Ces dernières années, des progrès considérables ont été faits pour développer des traitements efficaces contre l'inflammation pendant la phase active.

D'un point de vue physiopathologique, le fibroblaste orbitaire est la cellule clé de l'ODT. Il exprime à sa surface deux récepteurs : le récepteur à la TSH (TSH-R) et le récepteur à l'*insuline growth factor 1* (IGF1-R). Schématiquement, il est possible de traiter l'inflammation orbitaire en amont du fibroblaste orbitaire, à son niveau, ou en aval (***fig. 2***).

Traiter l'inflammation à son origine, c'est-à-dire directement au niveau du fibroblaste orbitaire, apparaît comme le meilleur traitement. Cela explique l'espoir et l'intérêt légitime suscités par

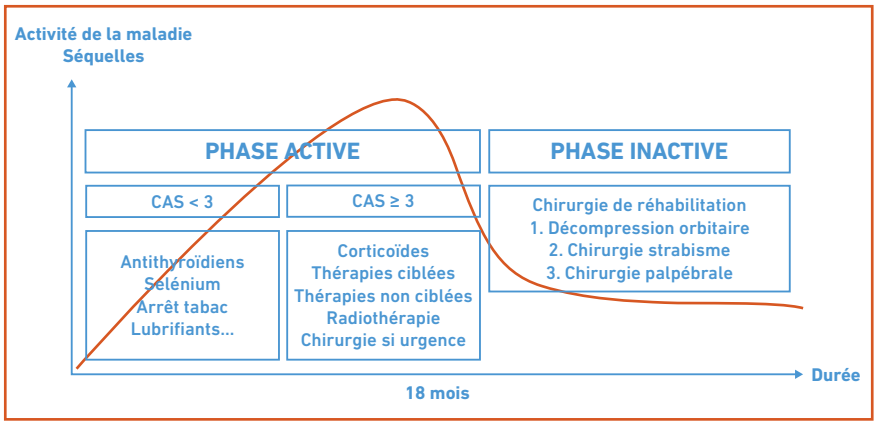

Fig. 1 : Histoire naturelle de l'ODT selon la courbe de Rundle et traitements associés. CAS : *clinical activity score*.

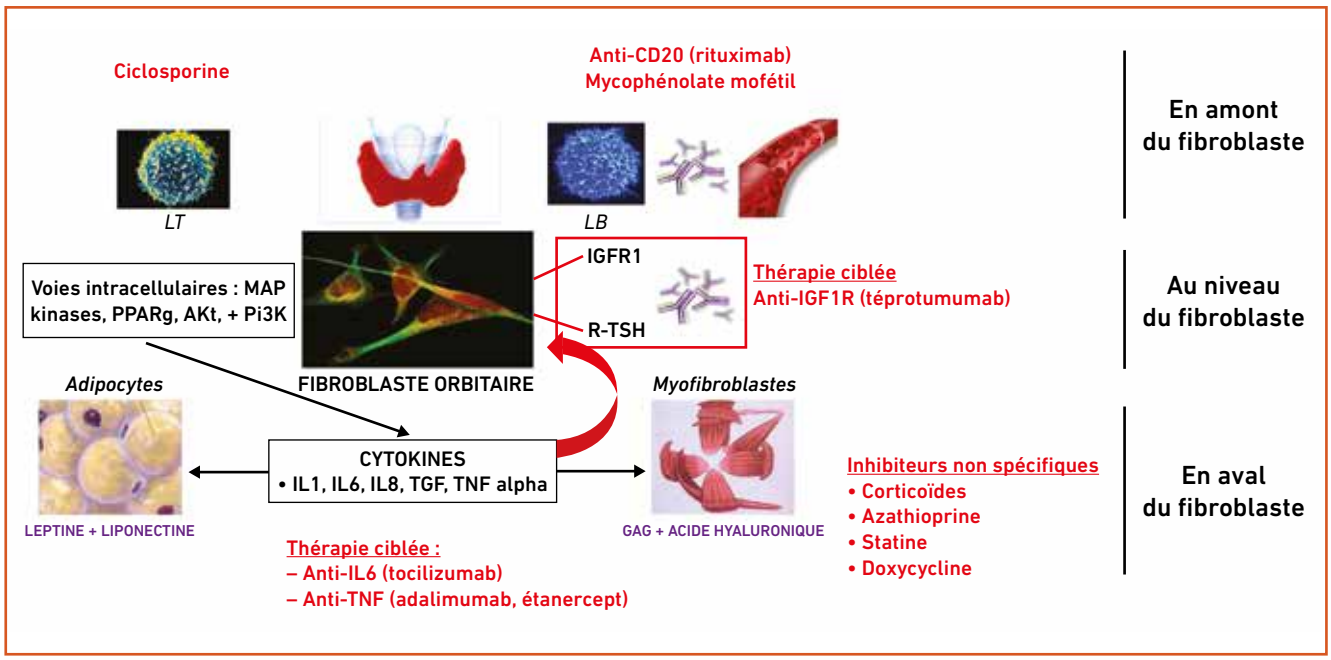

Fig. 2 : Physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne et rationel thérapeutique. GAG : glycosaminoglycanes.

le téprotumumab qui est un anticorps monoclonal humanisé contre l'IGF1-R. L'efficacité du téprotumumab en termes de réduction du CAS et de l'exophtalmie a été démontré dans deux essais randomisés contre placebo dans le prestigieux *New England journal of Medicine* [1, 2].

En se basant sur ces articles, la Food And Drug Administration (FDA) a délivré au téprotumumab une autorisation de mise sur le marché (AMM). Étrangement, dans le libellé de l'AMM, le téprotumumab est autorisé dans le traitement de l'ODT sans préciser son stade : actif ou séquellaire. Pourtant, seuls des patients présentant des ODT actives et inflammatoires avec CAS ≥ 4 étaient inclus dans les essais pivotaux [1, 2] !

Depuis l'obtention de cette AMM, une pléthore d'articles est publiée annuellement dans les "plus grandes" revues (surtout anglo-saxones) pour vanter les mérites du téprotumumab : le téprotumumab est efficace en cas de neuropathie optique compressive, il améliore l'esthétique faciale dans son ensemble, est efficace même en l'absence de réponse clinique initiale (après 8 infusions…). Il est cependant important de noter que la plupart de ces articles sont rédigés par les membres de la même équipe (Douglas RS *et al.*) qui sont tous consultants pour le laboratoire Horizon Therapeutics qui commercialise la molécule. Rappelons le prix du traitement : entre 45 000 et 50 000 $ l'infusion. Sachant que 8 infusions sont recommandées, le prix total du traitement pour un patient de 70 kg avoisine les 350 000 $.

Jusque-là, le téprotumumab ciblait le marché de l'ODT active et inflammatoire. En 2021, nous vous avions déjà parlé d'un article passé presque inaperçu publié dans la revue britannique *Eye*. Dans cet article (toujours signé par les mêmes auteurs) était retrouvée une hyperexpression de l'EGF1-R dans les fibroblastes orbitaires de patients présentant une orbitopathie dysthyroïdienne inflammatoire mais également, dans une moindre mesure, chez les patients présentant une orbitopathie inactive/non inflammatoire [3]. Cela permettait de poser les bases physiopathologiques de la prescription du téprotumumab dans l'ODT inactive, les bases légales ayant déjà été posées avant même la publication de cette étude lors de l'obtention de l'AMM.

>>> Retour au présent, en 2022

Dans cet article publié dans *Eye*, le dernier pas est donc franchi. Dans cette étude rétrospective multicentrique, les auteurs rapportent leur expérience dans le traitement de 31 patients présentant une ODT chronique et séquellaire évoluant depuis plus de 2 ans et ayant un CAS ≤ 3 [4]. Tous les patients étaient en euthyroïdie, ne fumaient pas et devaient avoir bénéficié d'au moins 3 injections (sur les 8 prévues) de téprotumumab.

La durée moyenne de l'ODT était de 81 mois (6 ans et ½ environ) et le nombre moyen d'injections était de 7. La réduction moyenne de l'exophtalmie était de 3,5 mm et 90 % des patients présentaient une réduction ≥ 2 mm. Le CAS moyen à l'inclusion était de 2,3. La réduction moyenne du CAS était de 1,8 point. Environ 2/3 des patients ayant une diplopie à l'inclusion présentaient une

L'Année ophtalmologique

amélioration clinique. Parmi les patients ayant bénéficié d'un scanner avant et après traitement, une diminution significative du volume graisseux et du volume musculaire était constatée après téprotumumab, expliquant la réduction de l'exophtalmie.

La conclusion de cet article est que le téprotumumab peut être prescrit, sur des bases scientifiques et légales, à des patients présentant une ODT chronique et séquellaire en lieu et place de la chirurgie. Cet article souhaite donc introduire une nouvelle philosophie de traitement dans laquelle le téprotumumab pourrait être prescrit à toutes les phases de la maladie (***fig. 3***).

À l'occasion du dernier congrès de l'ESOPRS (European Society Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery) organisé à Nice en septembre 2022, nous avions invité le Dr Douglas, auteur et co-auteur américain de la quasi-totalité des articles relatifs au téprotumumab. À la question "*Pensez-vous que le téprotumumab remplacera à terme la chirurgie ?*", sa réponse a été "*oui*". Pourtant, lorsqu'on regarde cet article de plus près, plusieurs points méritent d'être soulevés :
– plus de la moitié (17/31) des patients présentaient un CAS à l'inclusion = 3, faisant de ces ODT des ODT actives selon la classification du CAS établie par Mourits lui-même en 1989 [5]. Cela a pour effet de surestimer les résultats obtenus avec le téprotumumab ;
– il s'agit d'une étude rétrospective non comparative. Or, compte tenu de l'histoire naturelle biphasique de l'ODT, seul un essai randomisé peut permettre de trancher quant à l'efficacité d'un traitement ou pas.

2. Téprotumumab ou l'affrontement de deux philosophies opposées

Comment expliquer qu'en Europe, les corticoïdes IV ± mycophénolate puis la chirurgie à la phase séquellaire soient recommandés [6] alors qu'aux États-Unis le téprotumumab est recommandé en première intention [7] ? En prenant du recul, on constate que deux philosophies thérapeutiques s'affrontent désormais dans l'ODT :
– d'un côté, la philosophie européenne, portée par le consortium EUGOGO, repose sur la **stratégie du reconditionnement** en promouvant des molécules anciennes (corticoïdes, mycophénolate…), peu onéreuses, dont le profil de sécurité est bien connu, parfois en association, en se basant sur des essais comparatifs (la plupart des études conduites par EUGOGO sont comparatives, sans placebo), sans soutien de l'industrie pharmaceutique et en publiant leurs résultats principalement dans des journaux européens ;
– de l'autre côté, on retrouve la **stratégie du blockbuster** qui consiste à développer un médicament nouveau, souvent très onéreux, en monothérapie, dont le profil de sécurité est mal connu en raison de sa commercialisation récente, soutenu par des "*key opinion leaders*" (les sachants) souvent eux-mêmes soutenus par l'industrie pharmaceutique et avec des publications dans les "plus grandes" revues anglo-saxonnes. Le téprotumumab en est un exemple parfait (***fig. 4***) bien qu'il

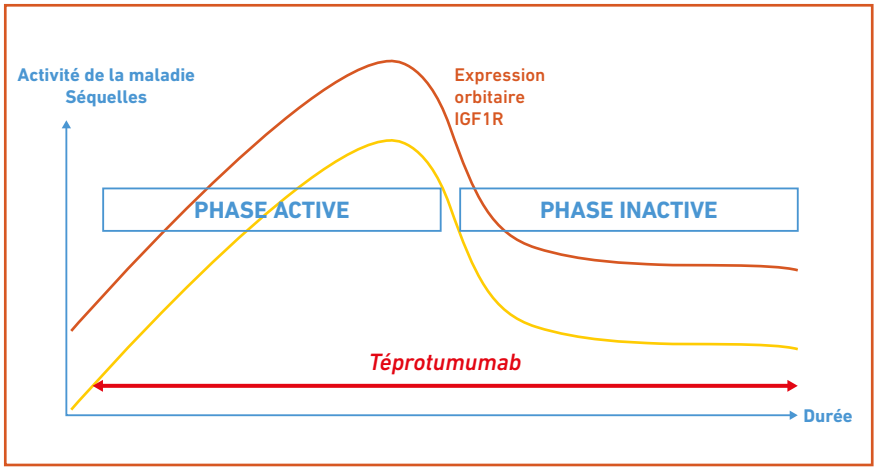

Fig. 3 : Tentative d'établir une "nouvelle" philosophie du traitement de l'ODT avec le téprotumumab.

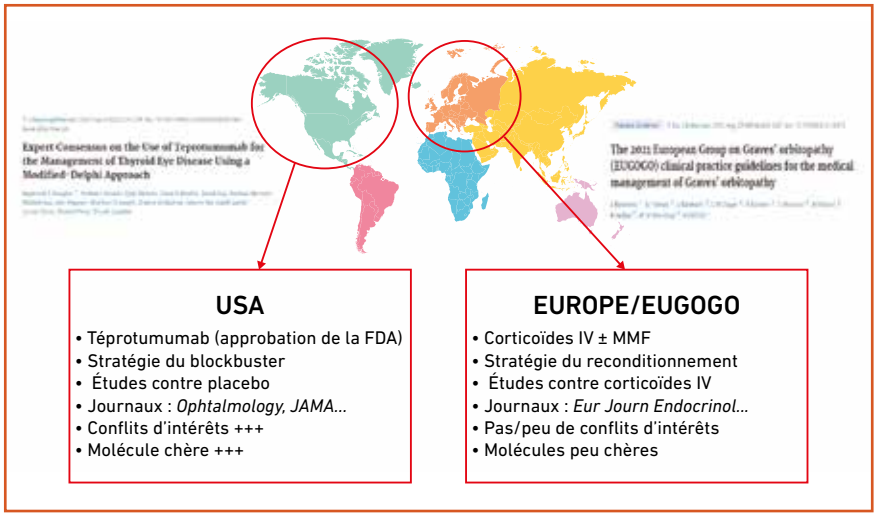

Fig. 4 : Affrontement de la stratégie du blockbuster américaine *versus* la stratégie du reconditionnement européenne dans le traitement de l'ODT.

ne soit pas *stricto sensu* un blockbuster (il rapporte moins d'un milliard de dollars par an).
En conclusion, ce chapitre ne doit pas être lu comme un plaidoyer contre le téprotumumab, qui est un traitement pivotal de l'ODT. Mais, selon EUGOGO, le téprotumumab doit être considéré comme un traitement de deuxième ligne. Il est en effet très important de garder un esprit critique et de ne pas céder aux "sirènes du blockbuster" au détriment de molécules moins onéreuses, mieux connues et parfaitement disponibles. Il sera important dans le futur de comparer le téprotumumab aux traitements existants comme les corticoïdes, la radiothérapie, les anti-IL6 (tocilizumab) en termes d'efficacité, de tolérance et de coût. Mais l'industrie du téprotumumab le souhaite t-elle vraiment ?

3. La cigarette est nocive en cas d'orbitopathie dysthyroïdienne. Mais qu'en est-il de la cigarette électronique ?

Le tabac est connu pour augmenter la prévalence, la gravité et la résistance aux traitements de l'ODT *via* une augmentation du stress oxydatif. De plus en plus de patients annoncent fièrement en consultation avoir réussi à sevrer leur tabagisme au profit de la cigarette électronique. Mais cette dernière est-elle moins nocive que le tabac dans l'ODT ? Comparativement aux cigarettes conventionnelles, les cigarettes électroniques contiennent moins de susbtances toxiques (même si plusieurs carcinogènes comme les nitrosamines sont présents), moins de particules ultrafines, mais autant de nicotine.

Une étude *in vitro* hongroise s'est intéressée à l'effet de la cigarette conventionnelle et de la cigarette électronique sur des cultures de fibroblastes orbitaires provenant de patients sains (graisse récupérée lors d'une énucléation) et de patients avec une ODT (graisse récupérée lors d'une décompression orbitaire). Dans un premier temps, les auteurs confirment l'augmentation de hyaluronan (responsable de l'œdème musculaire) dans les fibroblastes orbitaires (sains et ODT) en présence de cigarette conventionnelle dosée à 50 %. En utilisant ensuite des concentrations plus faibles à 1 % pour les 2 cigarettes (équivalant à 8 cigarettes/j), les auteurs retrouvaient les résultats suivants :
– la cigarette électronique provoquait plus de modifications de l'index cellulaire comparativement aux cigarettes conventionnelles, cette modification cellulaire étant plus marquée sur les fibroblastes de patients avec ODT ;
– les fibroblastes orbitaires (sains et ODT) exposés à la cigarette électronique et à la cigarette conventionnelle présentaient une activité métabolique similaire ;
– la production de hyaluronan était identique à 24 h et 48 h dans les groupes cigarettes électronique et conventionnelle.

Cette étude conclut que la cigarette électronique, sur les données mesurées, n'est pas moins toxique que la cigarette conventionnelle à concentration identique.

4. Décompression orbitaire graisseuse robot-assistée : une première mondiale

Pour la première fois, une équipe chinoise a réalisé une décompression orbitaire graisseuse sur 10 patients (16 yeux) présentant une exophtalmie séquellaire dans le cadre d'une ODT à l'aide du robot opératoire Da Vinci [8]. La décompression orbitaire était réalisée sous anesthésie générale, par voie transconjonctivale inférieure (***fig. 5***).

Fig. 5 : Positionnement du robot Da Vinci lors de la décompression orbitaire graisseuse.

Après exposition de la graisse extra- et intraconique par un aide opératoire et visualisation des muscles oculomoteurs, le chirurgien procédait à la lipectomie chirurgicale à l'aide du robot en tirant la graisse de la main gauche et en la sectionnant de la main droite. Seuls trois instruments étaient utilisés (une pince, un ciseau monopolaire et un ciseau bipolaire). Un assistant était nécessaire pour placer les lames malléables et pour aspirer le sang.

La décompression a permis une régression moyenne de l'exophtalmie de 2 mm environ à 3 mois, le volume moyen de graisse retiré était de 3,6 mL et la perte sanguine était mesurée à 17,8 mL. La durée moyenne opératoire était de 124 minutes (chirurgie bilatérale chez 6 patients) dont 12 minutes étaient nécessaires au montage du robot. Aucune complication n'était constatée. L'utilisation du robot permet une lipectomie chirurgicale précise sous fort grossissement avec contrôle des tremblements du chirurgien. Cependant, l'utilisation du robot Da Vinci soulève plusieurs problématiques :
– seule une décompression orbitaire graisseuse peut être réalisée. Une décompression osseuse avec fraise et/ou scie oscillante n'est pas réalisable en l'état ;
– la durée nécessaire au montage du robot rallonge le temps opératoire même si les auteurs précisent dans la discussion ne pas avoir constaté de différence majeure quand la chirurgie est réalisée sans robot ;
– une formation spécifique du chirurgien est nécessaire en amont ;
– il convient de disposer d'une salle opératoire dédiée suffisament grande pour accueillir le robot et sa plateforme ;
– enfin, le surcoût lié à l'utilisation du robot est important.

À la lecture de cet article, il est difficile de dégager un réel bénéfice du robot *versus* un simple microscope opératoire. Cet article a tout de même le mérite de prouver la faisabilité de la chirurgie orbitaire par robot.

L'Année ophtalmologique

Les nouveautés dans les cavités anophtalmes

1. "Docteur, je vois à travers l'œil que vous m'avez retiré ! " Syndrome de l'œil fantôme : quésaco ?

Le syndrome de l'œil fantôme (SOF) est une complication méconnue et largement sous-estimée de toute chirurgie d'amputation oculaire (éviscération, énucléation, exentération). Le SOF possède trois composantes :
– les douleurs fantômes, définies comme toute douleur ressentie dans ou autour de la cavité anophtalme ;
– les visions fantômes, définies comme toute sensation de voir à travers l'œil retiré ;
– les sensations fantômes, définies comme la sensation d'avoir toujours l'œil en place.

De toutes les composantes du SOF, les visions fantômes sont probablement les plus déstabilisantes pour les patients, si bien que certains d'entre eux refusent volontairement d'en parler de peur d'être considérés comme fous. Il est important de noter que le SOF est un diagnostic d'élimination avec un examen clinique strictement normal.

Nous avons conduit une étude multicentrique et remis en main propre des questionnaires à tous les patients ayant bénéficié d'une chirurgie d'amputation oculaire remontant à plus de 3 mois vus en consultation spécialisée entre 2016 et 2017 [9]. 100 patients ont été inclus dans cette étude. Parmi eux, 24 % avaient été énucléés pour mélanome choroïdien, 20 % pour traumatisme, 20 % pour décollement de rétine douloureux, 12 % pour endophtalmie.

Dans notre étude, 47 % des patients présentaient des douleurs fantômes, 30 % des visions fantômes et 38 % des sensations fantômes. Parmi les patients ayant rapporté des visions fantômes, 80 % étaient des visions élémentaires (point noir, point blanc, formes qui bougent) et 20 % des visions complexes (visages, paysages…) (***fig. 6***).

De manière intéressante, les visions fantômes apparaissaient principalement dans le premier mois postopératoire et avaient tendance à s'estomper dans le temps. En analyse multivariée, les principaux facteurs de risque de vision fantôme étaient : l'association à des douleurs et sensations fantômes, les patients traités pour un mélanome, les patients traités précédemment par protonthérapie avant l'énucléation et un taux important d'anxiété et dépression.

Cette étude est limitée par le fait que seuls 62 % des patients ont rempli le questionnaire et il est probable que ceux ayant expérimenté le SOF aient été plus enclins à répondre. Par ailleurs, aucun examen d'imagerie n'était réalisé afin d'éliminer de potentiels diagnostics différentiels, même si le diagnostic de SOF est clinique. Enfin, les visions fantômes peuvent être confondues avec un syndrome de Charles Bonnet, bien que la majorité de nos patients conservaient une acuité visuelle de l'œil adelphe et que seulement 20 % rapportaient des visions complexes indispensables au diagnostic de Charles Bonnet.

La physiopathologie du SOF est incertaine, mais on peut la rapprocher du syndrome du membre fantôme (théorie de la réorganisation corticale, théorie de la neuromatrice, rôle du système sympathique). Son traitement, quand il est nécessaire, se rapproche de celui du membre fantôme.

Cette étude confirme que le SOF est sous-estimé. Un tiers des patients ont expérimenté des visions fantômes. Il est important d'informer les patients de cette complication et de les rassurer dans la mesure où la plupart des symptômes disparaîtront dans le temps. Nous plaidons pour une définition clinico-radiologique du SOF en intégrant une imagerie orbitaire (IRM, PET-scanner) afin d'éliminer des diagnostics différentiels (névrome, infection latente…) potentiellement curables.

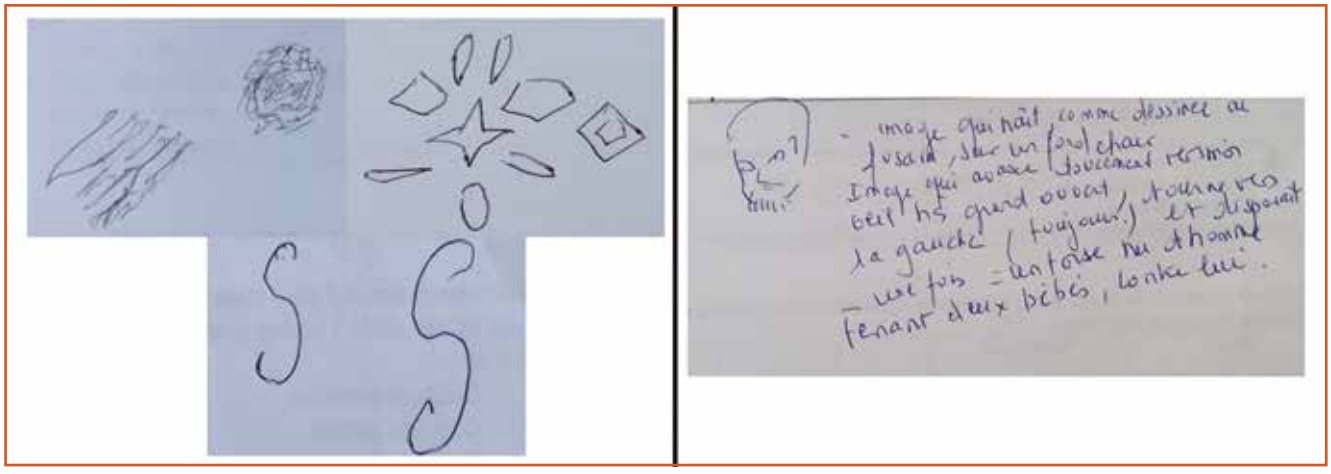

Fig. 6 : Exemples de visions fantômes dessinées par les patients eux-mêmes. **À gauche**, visions élémentaires ; **à droite**, vision complexe.

2. Vers une meilleure compréhension du syndrome de l'énucléé ?

Quelle est la complication la plus fréquente d'une chirurgie d'énucléation ou d'éviscération ? Le syndrome de l'énucléé ou PES (*post-enucleation socket*) syndrome sans le moindre doute ! Initialement décrit en 1982 par Tyers et Collin, ce syndrome associe un creux sus-tarsal (***fig. 7***), une enophtalmie, un ptosis et une laxité palpébrale inférieure.

En se basant sur l'examen clinique, la physiopathologie supposée était une atrophie de la graisse orbitaire secondaire au traumatisme chirurgical et accentuée par la mise en place d'implants orbitaires de petite taille (voire, à fortiori, aucun implant) et par le temps. En 2022, soit 40 ans plus tard, quasiment tout le monde a retenu cette définition strictement clinique. Pourtant, aucune étude basée sur l'imagerie orbitaire n'a réellement constaté d'atrophie graisseuse, mais plutôt une redistribution graisseuse de la portion supérieure de l'orbite vers l'apex en arrière, et de l'apex vers la portion inférieure de l'orbite [10]. Une rétraction secondaire du complexe muscle releveur/droit supérieur a été constatée sur imagerie suite à la redistribution graisseuse en supérieur expliquant la survenue fréquente du creux sus-tarsal.

En 2021, un autre facteur inattendu a été découvert et aggrave le syndrome de l'énucléé : la résorption partielle des implants orbitaires en hydroxyapatite secondaire à une activation ostéoclastique intra-orbitaire. La nouvelle physiopathologie du syndrome de l'énucléé est résumée dans la ***figure 8***.

Œil sec sévère : quand l'oculoplasticien joue un rôle !

Il existe une multitude de traitements de l'œil sec si bien qu'il est parfois difficile de s'y retrouver. Pourtant, lorsque la sécheresse devient sévère avec kératite filamenteuse par exemple, même les plus grands "secologues (spécialistes de la sécheresse oculaire) sèchent". Nous parlons ici de sécheresse **quantitative sévère et réfractaire** secondaire à un syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), une pemphigoïde oculaire cicatricielle (POC), une réaction du greffon contre l'hôte (GVH), un syndrome de Gougerot-Sjögren (SGS) ou une sécheresse post-radique.

Les lentilles sclérales, le sérum autologue ou encore la ciclosporine topique représentent des traitements très efficaces qui ne s'adressent cependant pas à tous les patients et qui peuvent parfois s'avérer insuffisants. En cas d'échec ou

Fig. 7 : Syndrome de l'énucléé. **À gauche**, avant chirurgie d'énucléation pour mélanome choroïdien de l'œil gauche ; **à droite** : résultat à 6 mois postopératoire. Notez le creux sus-tarsal à gauche (**flèche jaune**) malgré l'utilisation d'un implant orbitaire de 20 mm.

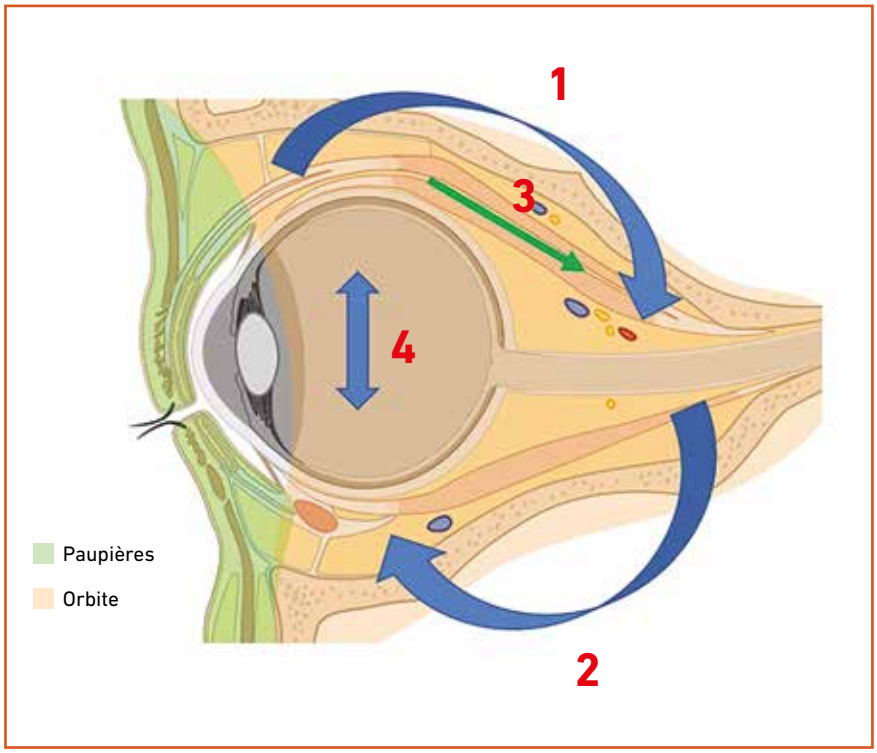

Fig. 8 : Nouvelle physiopathologie du syndrome de l'énucléé basée sur une redistribution graisseuse du haut vers l'arrière (**1**) et de l'arrière vers le bas (**2**) plutôt que sur une atrophie. Une rétraction du muscle releveur et du droit supérieur serait en rapport avec cette redistribution graisseuse (**3**). Une résorption partielle de l'implant orbitaire (**4**), principalement ceux en hydroxyapatite, peut aggraver ce phénomène. Image du Département d'onco-ophtalmoloigie niçois (www.cancerdesyeux.fr).

L'Année ophtalmologique

Fig. 9 : Orbitotomie latérale avec dépose osseuse (photos personnelles). **À gauche :** dissection sous-périostée de l'orbite latérale et supérieure ; **au centre :** utilisation d'une scie oscillante afin de créer deux refends osseux ; **à droite :** ablation du fragment osseux zygomatico-sphénoïdal qui sera repositionné en fin d'intervention.

de résistance à ces traitements, pourquoi ne pas faire appel à l'oculoplasticien ?

1. Allogreffe de glande lacrymale : l'avenir ?

Si la glande lacrymale principale ne fonctionne plus, pourquoi ne pas en changer ? Pour la première fois, cette équipe allemande référente dans le domaine de l'œil sec sévère (l'équipe de Gerd Geerling, Université de Düsseldorf) a publié une étude de faisabilité anatomique microvasculaire de transplantation de la glande lacrymale [11]. La technique chirurgicale était réalisée sur 5 cadavres. L'intervention débutait par une classique orbitotomie latérale avec dépose osseuse, fraisage du sphénoïde puis ouverture de la périorbite (***fig. 9***).

Le pédicule vasculaire (artère et veine) était identifié à la face postérieure de la glande lacrymale (***fig. 10***). En moyenne, un pédicule de 1 cm environ était disséqué. Une suture microvasculaire de l'artère et de la veine était ensuite réalisée (diamètre de l'artère lacrymale = 320 microns environ) et vérifiée à l'aide de l'injection d'hématoxyline (***fig. 10***).

Enfin, la glande lacrymale et son pédicule était explantés et analysés. Sur les 5 cadavres étudiés, l'anastomose microvasculaire a pu être réalisée sur 4 d'entre eux. La durée moyenne de l'anastomose artérioveineuse était de 46 minutes. Aucune des anastomoses n'était sténosée ni ne présentait de fuite. L'analyse histologique de la glande lacrymale ne retrouvait pas d'altération particulière. Même si cette équipe démontre pour la première fois la faisabilité technique d'une transplantation de glande lacrymale, plusieurs challenges se posent :

>>> La fenêtre d'ischémie, correspondant au délai entre le sevrage artériel et la revascularisation, n'a jamais été étudiée pour la glande lacrymale. Par analogie avec la glande parotide, un délai de 90 minutes est vraisemblable. Bien que la durée moyenne d'anastomose était de 46 minutes dans cet article, il est évident qu'il serait bien supérieur dans la vraie vie en raison des saignements peropératoires. Par ailleurs, ce délai nécessite une proximité géographique entre le donneur et le receveur et l'absolue nécessité d'un prélèvement sur donneur à cœur battant, ce qui complexifie la coordination de la greffe.

>>> Aucune anastomose nerveuse n'a été réalisée dans cette étude. Or, le fonctionnement réflexe et émotionnel de la glande lacrymale est sous la dépendance du nerf V1 et parasympathique. Les auteurs relativisent cela en rapportant de nombreux cas de réinnervation spontanée après transplantation de glandes salivaires *via* les ganglions parasympathiques siégeant au sein de la glande transplantée.

>>> Le problème de la communication jusqu'au fornix conjonctival n'a pas été abordé dans cette étude. Il est en effet primordial de connecter les canaux excréteurs au cul-de-sac conjonctival supérieur. Cette étape ne paraît pas être la plus compliquée.

>>> La balance bénéfice/risque n'apparaît pas favorable. L'orbitotomie latérale fait encourir le risque de pénétration du sinus frontal, de pénétration de l'étage

Fig. 10 : Photos issues de l'article. **À gauche,** identification du pédicule lacrymal (rouge : artère ; bleu : veine ; noir : nerf) ; **à droite :** réalisation de l'anastomose artérielle (prolène 10/0).

moyen du crâne en cas de fraisage excessif et d'hématome orbitaire. Compte tenu de la location postérieure du pédicule vasculaire, il s'agit d'une intervention techniquement complexe. En cas d'allogreffe, un traitement immunosuppresseur serait indispensable, ce qui augmente considérablement la morbidité postopératoire de l'intervention. En revanche, une autogreffe de glande lacrymale en cas d'atteinte strictement unilatérale (post-radique par exemple) pourrait être envisagée, même s'il ne s'agit pas du cas le plus fréquent.

>>> La viabilité de la greffe, même après avoir surmonté tous ces obstacles, n'est pas garantie. À la phase précoce, une thrombose ou une fuite vasculaire sont possibles. À moyen terme, la maladie causale (SJS, GVH) peut récidiver au niveau de la greffe. Dans les greffes de glande sous-mandibulaire, la viabilité des greffons est d'environ 80 % à 5 ans.

En résumé, cet article est passionnant mais la greffe de glande lacrymale n'est pas encore pour aujourd'hui. Ni pour demain.

2. Greffe de glandes salivaires accessoires *versus* greffe de glande sous-mandibulaire

La greffe de glandes salivaires accessoires consiste à prélever de la muqueuse labiale ou jugale accompagnée de leurs glandes salivaires. Il s'agit d'une technique chirurgicale simple, réalisable sous anesthésie locale et régulièrement pratiquée par les oculoplasticiens lors de la reconstruction des culs-de-sac conjonctivaux ou de défects post-tumoraux (***fig. 11***).

La greffe de glande sous-mandibulaire est techniquement beaucoup plus complexe et se rapproche d'un lambeau libre : la glande est disséquée avec son pédicule vasculaire et son canal excréteur de Wharton sur plusieurs centimètres puis transplantée dans la région temporale. L'anastomose artério-veineuse est réalisée avec l'artère et la veine temporale superficielle et le canal excréteur est suturé au niveau du cul-de-sac conjonctival supéro-externe.

Dans les deux cas, le principe est de substituer le déficit de larmes par une production salivaire périoculaire. À ce jour, aucune étude n'a réellement défini les critères d'inclusion pour bénéficier d'une technique ou d'une autre.

Dans cette étude rétrospective chinoise publiée dans l'*American Journal of Ophthalmology*, les auteurs ont inclus 61 patients (73 yeux) présentant un syndrome sec sévère avec test de Schirmer < 2 mm et kératite associée et ayant résisté aux traitements médicaux conventionnels de dernière ligne [12]. Les principales étiologies étaient le SSJ, la GVH et la POC. Les patients présentant une atteinte majeure des glandes salivaires associée (SGS notamment) étaient exclus. Les patients étaient répartis en trois groupes :
– groupe A (n = 28) : conjonctivite fibrosante sévère (stade 4 selon la définition du DEWS : *dry eye workshop*) traitée par greffe de glande sous-mandibulaire ;
– groupe B (n = 19) : conjonctivite fibrosante sévère (stade 4 selon définition du DEWS) traitée par greffe de glandes salivaires accessoires ;
– groupe C (n = 14) : patients moins sévères sans conjonctivite fibrosante traités par greffe de glandes salivaires accessoires.

Les principaux résultats sont présentés dans le ***tableau I***. On retrouvait une amélioration statistiquement significative de la plupart des paramètres mesurés dans tous les groupes à 3 mois et à 2 ans. L'amélioration du test de Schirmer et de la kératite était significativement plus importante dans le groupe A. L'amélioration subjective des symptômes était de 94 %, 60 % et 83 % dans les groupes A, B et C respectivement. La greffe de glandes salivaires accessoires était plus efficace dans le groupe C que dans le groupe B, en témoigne le nombre de patients ayant souhaité une opération controlatérale (25 % groupe C *versus* 5 % groupe B). Cette différence peut être expliquée par le fait que la greffe était de moins bonne qualité dans le groupe B (atteinte buccale synchrone de l'atteinte oculaire), ce qui constitue un biais dans l'interprétation des résultats en défaveur du groupe B.

La durée opératoire moyenne était de 6 heures dans le groupe A contre 1 h 30-2 h dans les groupes B et C.

Dans le groupe A, environ la moitié des patients a développé un œdème épithélial responsable d'une baisse d'acuité visuelle en rapport avec l'hypo-osmolarité salivaire (complication classique) ainsi qu'un épiphora qui était traité par debulking de la greffe, gel d'atropine ou toxine botulique.

Fig. 11 : à gauche : prélèvement de muqueuse jugale (la **flèche jaune** montre les glandes salivaires accessoires) ; **à droite :** utilisation de la greffe pour la reconstruction des culs-de-sac conjonctivaux.

L'Année ophtalmologique

	Schirmer	Kératite (score de 0 à 12)	Complications
Groupe A (atteinte sévère + greffe glande sous-mandibulaire)	Pré : 0,36 mm Post : 20,29 mm	Pré : 10,97 Post : 7,55	• Échec par thrombose vasculaire : 5,7 % • Œdème cornéen épithélial microkystique et épiphora : 39,4 % • Obstruction du canal de Wharton : 3 %
Groupe B (atteinte sévère + greffe salivaire accessoire)	Pré : 0,55 mm Post : 3,30 mm	Pré : 11,10 Post : 10,10	• Hypoesthésie transitoire zone de prélèvement : 35 % • Greffon visible/ inesthétique : 10 % • Nécrose partielle de la greffe : 5 %
Groupe C (atteinte modérée + greffe salivaire accessoire)	Pré : 0,89 mm Post : 7,71 mm	Pré : 1,83 Post : 0,71	• Hypoesthésie transitoire zone de prélèvement : 28 % • Greffon visible/ inesthétique : 5,6 %

Tableau I : Résumé des principaux résultats de l'étude. Résultats présentés à 3 mois.

	Avant injection	À M3
Schirmer 1 (mm)	5,14	12,64
Ménisque lacrymal (mm)	0,12	0,21
Break-up time (s)	7,86	12,07
Kératite (score 0 à 6)	3,21	0,86

Tableau II : Résumé des principaux résultats lors de l'injection de PRP dans la région de la glande lacrymale. Tous les résultats sont statistiquement significatifs ($p < 0,05$).

Les auteurs concluent qu'en cas de syndrome sec modéré, la greffe de glandes salivaires accessoires est recommandée en première intention. En cas de sécheresse sévère, la balance bénéfice/risque/coût de chaque traitement doit être évaluée :
– d'un côté, la greffe de glandes salivaires accessoires a probablement été sous-estimée dans cette étude (groupe B, greffon de moins bonne qualité), est techniquement simple, a très peu d'effets secondaires, peut être réalisée en ambulatoire, est peu coûteuse et permet de corriger un symblépharon dans le même temps opératoire ;
– de l'autre côté, la greffe de glande sous-mandibulaire est très efficace, souvent trop d'ailleurs (œdème par hypo-osmolarité salivaire nécessitant d'autres interventions médicales ou chirurgicales), techniquement difficile (5 % d'échec par thrombose vasculaire de l'anastomose), invasive (6 h de chirurgie) et coûteuse (plusieurs jours d'hospitalisation).

3. Intérêt du PRP injecté dans la région de la glande lacrymale

Cette étude rétrospective et comparative égyptienne publiée dans la revue *BMC Ophtalmol* rapporte les résultats de l'injection de PRP (plasma riche en plaquettes) chez 14 patients présentant un SGS [13]. Le PRP est riche en facteurs de croissance, nutriments, vitamines et fibronectine. La principale différence avec le sérum autologue déjà utilisé en pratique clinique est la concentration en plaquettes, beaucoup plus grande dans le PRP (2 fois la concentration plaquettaire sanguine), permettant une plus grande concentration d'EGF (*epidermal growth factor*), de NGF (*nerve growth factor*) et d'IGF (*insuline growth factor*).

Le PRP est préparé à partir d'un simple prélèvement sanguin de 10 mL qui est ensuite centrifugé 2 fois puis activé avec du CaCl2. 1 mL de PRP était ensuite injecté dans la région orbitaire supéro-externe à une profondeur d'environ 4 mm (région de la glande lacrymale). Un seul côté était injecté afin d'avoir un contrôle objectif controlatéral. L'injection était répétée à 1 mois, 2 mois et 3 mois. Les principaux résultats de l'étude à 3 mois sont résumés dans le ***tableau II***.

En accord avec d'autres études de plus faible effectif, les auteurs concluent à une efficacité du PRP dans la sécheresse oculaire sévère. S'il est logique d'observer une augmentation de la phase aqueuse (Schirmer, ménisque lacrymal), l'amélioration du temps de rupture du film lacrymal (BUT) l'est moins. Les auteurs supposent que le PRP a permis une stimulation mucineuse au niveau de la glande lacrymale ou des cellules en gobelet conjonctivales.

Les avantages du PRP sont sa facilité de réalisation, la possibilité d'effectuer l'injection en consultation et celle de répéter le traitement autant que nécessaire. Cependant, en prenant du recul, il convient de préciser que le PRP est largement utilisé en chirurgie esthétique (également en oculoplastie) et médecine du sport, avec des résultats sur des séries de grands effectifs pour le moins mitigés. D'autres études concernant son utilisation dans l'œil sec sont donc indispensables.

En conclusion, l'œil sec n'est pas une fatalité. Lorsque les meilleurs traitements médicaux ne suffisent plus, un traitement chirurgical peut (doit ?) être discuté avec le patient. Les traitements chirurgicaux consistent soit à restaurer une sécrétion lacrymale basale (injection de PRP, greffe de glande lacrymale), soit à compenser le déficit par de la salive (greffe de la glande sous-mandibulaire, greffe de glandes salivaires accessoires) ou par des larmes artificielles (systèmes de réservoirs, peu développés). Il est indispensable d'adresser les patients dans une consultation pluridisciplinaire (ophtalmologiste, interniste, voire oculoplasticien) dédiée afin de discuter des traitements les plus adaptés en fonction de la pathologie de fond sous-jacente.

BIBLIOGRAPHIE

1. Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG *et al.* Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017; 376:1748-1761.
2. 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.
3. Ugradar S, Shi L, Wang Y *et al.* Teprotumumab for non-inflammatory thyroid eye disease (TED): evidence for increased IGF-1R expression. *Eye Lond Engl*, 2021;35:2607-2612.
4. Ugradar S, Kang J, Kossler AL *et al.* Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye Lond Engl*, 2022;36:1553-1559.
5. Mourits MP, Koornneef L, Wiersinga WM *et al.* Clinical criteria for the assessment of disease activity in Graves' ophthalmopathy: a novel approach. *Br J Ophthalmol*, 1989;73:639-644.
6. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*, 2021;185:G43-G67.
7. Douglas RS, Kossler AL, Abrams J *et al.* Expert Consensus on the Use of Teprotumumab for the Management of Thyroid Eye Disease Using a Modified-Delphi Approach. *J Neuroophthalmol*, 2022;42:334-339.
8. Wang Y, Sun J, Liu X *et al.* Robot-Assisted Orbital Fat Decompression Surgery: First in Human. *Transl Vis Sci Technol*, 2022;11:8.
9. Martel A, Baillif S, Thomas P *et al.* Phantom vision after eye removal: prevalence, features and related risk factors. *Br J Ophthalmol*, 2022;106:1603-1609.
10. Rokohl AC, Kopecky A, Trester M *et al.* Post-enucleation socket syndrome-a novel pathophysiological definition. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022;260:2427-2431.
11. Holtmann C, Roth M, Filler T *et al.* Microvascular anastomosis of the human lacrimal gland: a concept study towards transplantation of the human lacrimal gland. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2022.
12. Su JZ, Zheng B, Wang Z *et al.* Submandibular Gland Transplantation vs Minor Salivary Glands Transplantation for Treatment of Dry Eye: A Retrospective Cohort Study. *Am J Ophthalmol*, 2022;241:238-247.
13. Mohammed MA, Allam IY, Shaheen MS *et al.* Lacrimal gland injection of platelet rich plasma for treatment of severe dry eye: a comparative clinical study. *BMC Ophthalmol*, 2022;22:343.

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