

I L'Année ophtalmologique

Quoi de neuf en oculoplastie ?



A. MARTEL

Maître de conférences-praticien hospitalier
CHU de NICE, Université CÔTE D'AZUR.

C'est sans aucun doute dans ce chapitre consacré à l'oculoplastie que vous trouverez la nouveauté de l'année en ophtalmologie ! Jusque-là considérée comme impossible, la première greffe d'œil a été réalisée aux États-Unis. Au-delà de cette prouesse chirurgicale, nous discuterons l'avenir d'une telle technique et ses limitations. Puis, de manière plus habituelle, nous ferons le point sur les nouveautés en pathologie orbito-palpébro-lacrymale avec un inévitable focus sur le teprotumumab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne.

Une première mondiale : la greffe d'œil

Vouloir greffer un œil n'est, en réalité, pas nouveau. Depuis une décennie, plusieurs articles émanant principalement de chirurgiens plasticiens américains se sont intéressés à la greffe d'un œil. Dans ces articles, les techniques décrites (au

laboratoire d'anatomie sur cadavre) apparaissent particulièrement complexes, nécessitant, notamment, une craniotomie afin d'anastomoser correctement l'artère ophtalmique et le nerf optique [1]. Il est important de noter que ces articles ne décrivent pas une greffe d'œil isolé, mais plutôt une greffe orbitaire entière à l'intérieur de laquelle se trouve l'œil. Par conséquent, le terme de greffe oculaire pourrait paraître inadapté. Pour mieux comprendre les choses, il vaut mieux considérer qu'il s'agit d'un lambeau libre composite orbitaire, à l'intérieur duquel se trouve l'œil.

En novembre 2023, une équipe new-yorkaise du NYU Langone Health rapportait avoir réalisé la première greffe

d'œil plusieurs mois auparavant, dans le cadre d'une greffe de visage. Un patient de 46 ans avait subi une brûlure du visage particulièrement étendue lors d'un accident du travail survenu sur une ligne à très haute tension. Toute la moitié inférieure du visage était brûlée ainsi que l'orbite gauche. Au niveau ophtalmologique, le tableau était celui d'une subexentération orbitaire (**fig. 1**). Le patient a bénéficié d'une greffe du visage associée à une greffe de l'orbite gauche au cours d'une intervention d'une durée de 21 h.

Les détails techniques de l'intervention ont été publiés après l'annonce officielle de la réussite de la greffe (l'article a été soumis après avoir réalisé la greffe chez



Fig. 1 : Première greffe d'œil. À gauche, brûlure faciale sévère responsable d'un tableau de subexentération orbitaire gauche. À droite, résultat final après greffe de visage partielle et greffe oculaire. À noter que le patient est en ptosis complet avec la paupière soulevée manuellement sur la photographie.

le patient, concurrence oblige...) [2]. Cet article, publié dans la revue américaine *Plastic and Reconstructive Surgery*, montre que l'exploit de cette équipe new-yorkaise n'est nullement dû au hasard, mais à une préparation intensive au laboratoire d'anatomie et au bloc opératoire au cours des deux dernières années. Les auteurs ont réalisé 22 dissections sur 15 patients décédés. Onze des patients ont été opérés au laboratoire d'anatomie et quatre au bloc opératoire afin de mieux évaluer les besoins médico-techniques en vie réelle. Pour se rapprocher le plus possible des conditions de vie réelle, le dernier patient opéré au bloc était en état de mort encéphalique à cœur battant, permettant de mieux évaluer les saignements et la vascularisation intrinsèque tissulaire. Dans tous les cas, les auteurs réalisaient une greffe de visage couplée à une greffe d'œil (*Face and Whole Eye Transplantation*).

Très brièvement, la technique chirurgicale comportait (pour le donneur et le receveur) les étapes suivantes :

- marquage cutané : visible sur la **figure 2** ;
- dissection cervicale : identification de l'artère carotide externe, de la veine jugulaire interne. La dissection était poursuivie et l'artère et les veines faciales étaient méticuleusement disséquées et respectées ;
- dissection faciale : dissection du nerf facial, dissection de l'artère temporale superficielle sur toute sa longueur ;
- incision intraorale au niveau du sillon gingivo-buccal pour mettre à nu l'os zygomatique ;
- temps osseux : ostéotomies. Les ostéotomies étaient réalisées conformément à la **figure 3** ;
- crâniectomie : cette étape n'était réalisée que chez le donneur. Une incision bicoronale était réalisée puis une crâniectomie frontale associée à une exérèse du toit orbitaire (comme pour une tumeur de l'apex orbitaire finalement). La dissection était poursuivie classiquement par voie sous-durale jusqu'à identification du nerf optique, chiasma optique et artère ophtalmique. Le nerf optique

était sectionné le plus en arrière possible, juste en avant le chiasma optique. Il en était de même pour l'artère ophtalmique. Cela permettait d'obtenir un pédicule optique le plus long possible ;

- chez le receveur, le contenu de l'orbite était retiré (exentération) avec repérage des structures apicales (en pratique, les auteurs n'utiliseront que le nerf optique, voir plus bas) ;

- la greffe composite (visage + œil) était ensuite transférée du donneur vers le receveur ;
- la première étape était d'anastomoser les deux carotides externes au niveau cervical. Ensuite, les auteurs réalisaient les ostéosynthèses osseuses avec vis-plaques. En latéral (*a priori*), l'anastomose des deux nerfs optiques était réalisée. Lors de leur première mon-



Fig. 2 : Marquage cutané de la greffe de visage et oculaire chez le donneur et le receveur. L'orbite gauche sera greffée en même temps que la greffe de visage.

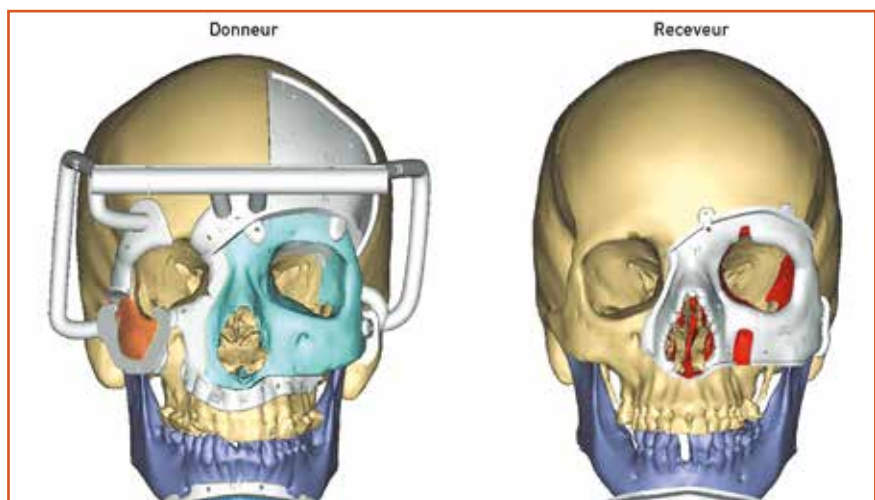


Fig. 3 : Schéma des ostéotomies réalisées chez le donneur et le receveur à l'aide de guides préfabriqués.

I L'Année ophtalmologique

diale, les auteurs auraient également injecté des cellules souches au niveau du nerf optique (non fait bien sûr dans cet article de dissection). Ensuite, l'artère temporale superficielle du receveur était anastomosée à l'apex orbitaire à l'artère ophtalmique du donneur. Les auteurs terminaient les ostéotomies, connectaient les nerfs faciaux entre eux et fermaient les incisions cutanées.

En moyenne, cette transplantation visage/œil prenait 7 h 22 (le jour J, elle a duré 21 h). Dans tous les cas, les auteurs sont parvenus à anastomoser le nerf optique et l'artère ophtalmique avec l'artère temporale superficielle (longueur adéquate, même diamètre).

Cette première mondiale appelle plusieurs questions :

>>> Qu'avons-nous appris ?

Nous avons appris que greffer un œil est... possible ! Au-delà de ce simple constat, nous avons appris, ou plutôt vérifié, plusieurs points capitaux relatifs à la vascularisation orbitaire. Vous aurez noté que les auteurs de cette étude, contrairement à d'autres, n'ont pas anastomosé les deux artères ophtalmiques entre elles. Ici, l'artère ophtalmique était anastomosée à l'artère temporale superficielle. Et la greffe faciale était connectée à l'artère carotide externe. Donc, la greffe orbitaire n'était absolument pas connectée au réseau carotidien interne, mais uniquement au réseau carotidien externe.

De manière intéressante, les auteurs ont constaté une vascularisation orbitaire (par imagerie ICG per opératoire) même en l'absence d'anastomose entre l'artère ophtalmique et l'artère temporale superficielle (donc uniquement *via* l'anastomose carotidienne externe). Cela confirme l'importance du réseau anastomotique entre réseau carotidien interne et externe et que le sang passant dans ces artères peut circuler dans un sens ou dans l'autre de manière indifférente.

Une fois l'orbite sevrée chez le donneur, les auteurs ont immédiatement connecté la greffe orbito-faciale à la carotide externe. Ce geste, réalisé en quelques minutes, a sûrement permis d'éviter une ischémie orbitaire et oculaire. L'anastomose artère ophtalmique-artère temporale superficielle n'était effectuée plus tard (plusieurs heures après) et permettait de sécuriser la vascularisation. Nous constatons également qu'aucune anastomose veineuse intraorbitaire n'a été réalisée. Pourtant, aucune stase veineuse n'a été constatée chez le patient greffé indiquant que le sang veineux s'évacue *via* la veine faciale puis la jugulaire interne.

>>> Quel résultat les auteurs ont-ils obtenu sur le plan ophtalmologique ? Quelles sont les limites ?

Sans surprise, le patient greffé ne voit rien. À l'heure actuelle, aucune anastomose optique ne s'est révélée fructueuse chez l'homme. Il est donc indispensable de poursuivre les recherches dans cette direction. Au-delà de la fonction visuelle, le patient présente un ptosis et une ophtalmoplégie complets (**fig. 1**) ce qui est logique puisque aucune anastomose nerveuse (III-IV-VI) n'a été réalisée. De telles anastomoses ne peuvent être réalisées que par voie intracrânienne, ce qui obligerait à effectuer une craniotomie supplémentaire.

À la question "va-t-on lui corriger son ptosis pour gagner en esthétique ?", la réponse est clairement non. Le patient a, sauf si on m'apporte la preuve du contraire, une anesthésie cornéenne totale (pas d'anastomose du V1), ainsi qu'une absence de Charles Bell (paralysie du III) et une hypotropie sur la photo (**fig. 1**). Le risque de complications cornéennes serait démesuré. Il faudrait procéder à une neurotisation cornéenne dont l'intérêt apparaît plus que limité ici. Par conséquent, le résultat sur le plan ophtalmologique n'est pas transcendant : l'œil ne voit rien, ptosis complet, ophtalmoplégie, anesthésie cornéenne. Une

épipthèse (prothèse faciale) aurait pu donner des résultats esthétiques supérieurs (l'œil serait au moins ouvert et aurait la même couleur que l'œil adelphe). Pourtant, les auteurs ont eu parfaitement raison de réaliser une greffe oculaire, mais uniquement dans cette indication très spécifique de greffe de visage associée ! Quoi qu'il en soit, il faudra regarder avec attention la publication éventuelle d'un article de cette équipe retraçant les examens ophtalmologiques postopératoires réalisés (OCT, ERG, PEV et angiographie) auraient été réalisés) ainsi que le devenir de cette greffe à moyen terme.

>>> "Docteur, peut-on me greffer un œil ? Ils l'ont fait aux États-Unis ?"

Finalement, le seul effet "pervers" de cet article est peut-être de susciter un espoir démesuré chez nos patients. Oui, greffer un œil est techniquement faisable. Mais non, ce n'est pas demain la veille que cette intervention sera reproduite. Il existe plusieurs raisons à cela :

- Compte tenu des "mauvais" résultats sur le plan ophtalmologique, cette greffe ne peut pas être réalisée isolément en raison de sa lourdeur (technique et chirurgicale) et des complications postopératoires comme le risque infectieux sous immunosuppresseurs, etc. Dans cet article, le patient devait de toute façon bénéficier d'une greffe de visage, donc devait nécessiter une anastomose carotidienne externe, etc. Finalement, l'ajout de la partie orbitaire n'a rajouté "que" quelques heures à une intervention "classique" de greffe de visage. Pour retenter une telle opération, il faudrait retenir une indication de greffe de visage chez un patient qui présenterait une perte anatomique et fonctionnelle totale de l'œil. Le patient présenté dans cet article était le "parfait" candidat en raison de sa subexentération par brûlure.

- Partons d'une hypothèse : et si la vue revenait un peu après une telle greffe ? Dans tous les cas, il faudrait peser la balance bénéfices/risques d'un gain

visuel modeste (voire anecdotique) avec la lourdeur d'une telle intervention et la prise d'immunosuppresseurs à vie. En soi, le candidat parfait à une greffe orbitaire serait un patient bénéficiant d'une exentération orbitaire. Cependant, la principale indication d'exentération orbitaire étant tumorale [3], la prescription d'immunosuppresseurs rajouterait, en plus des risques susmentionnés, un risque de récurrence tumorale voire de nouveaux cancers et pourrait par ailleurs limiter l'efficacité de traitements systémiques tels que l'immunothérapie en cas de dissémination métastatique.

● Un autre aspect, non abordé dans l'article, est celui du donneur. Retirer un visage entier et une orbite est extrêmement délabrant et probablement difficile à accepter par la famille du donneur.

En résumé, cette première mondiale est extrêmement riche en enseignements, mais ne doit pas susciter trop d'espairs. Les résultats visuels sont décevants. Le résultat esthétique guère supérieur à celui d'une épithèse. Et le geste opératoire, aussi magnifique soit-il, reste grevé d'une lourdeur extrême. Actuellement, la seule indication d'une greffe oculaire est d'être couplée à une greffe de visage chez un patient présentant une perte fonctionnelle, mais surtout anatomique de son œil (énucléation, exentération préopératoire).

Anti-IGF1-R et orbitopathie dysthyroïdienne (ODT) : où en est-on ?

Le principal "feuilleton" des trois dernières années en oculoplastie continue.

1. Ci-dessous, un bref rappel chronologique des évènements.

>>> **2017 et 2020** : deux essais randomisés publiés dans le New England Journal of Medicine montrent l'efficacité du

teprotumumab (anti-IGF-1R) dans l'ODT active (CAS ≥ 4) en termes de réduction de l'inflammation et de l'exophtalmie (1^{er} essai) [4] et en termes de réduction de l'exophtalmie (2^e essai) [5].

>>> **2020** : en se fondant sur les résultats de ces deux essais cliniques, le teprotumumab a été le premier traitement à obtenir l'autorisation de mise sur le marché (AMM) par la FDA dans l'ODT. Problème : le libellé de l'AMM "oublie" de préciser que la molécule n'a été étudiée que dans l'ODT active. Par conséquent, le teprotumumab est prescrit librement aux États-Unis dans l'ODT active **ET** inactive depuis 2020 !

"Grâce" à cet "oubli", le laboratoire (Horizon Therapeutics) a pu recruter (en dehors d'essais prospectifs randomisés coûteux) des patients traités pour une ODT chronique et inactive. Dans cette étude rétrospective, le teprotumumab se révélait être efficace sur l'exophtalmie ($-3,5$ mm de réduction moyenne) sur une trentaine de patients présentant une ODT inactive (CAS ≤ 3) et séquellaire depuis plus de deux ans [6]. À partir de là, le laboratoire, *via* ses consultants scientifiques habituels, véhicule l'idée selon laquelle le teprotumumab peut être prescrit à tous les stades de l'ODT et que la chirurgie n'est plus nécessaire à la phase chronique.

Problème : dans cette étude, plus de la moitié des patients ont en réalité un CAS = 3, ce qui en Europe les classerait en patients présentant une ODT active. Il est donc très probable que les résultats de cette étude aient été surestimés et largement en faveur du teprotumumab... ce qui sera démontré ! Au congrès européen ESOPRS 2023, à Naples, le laboratoire (sponsor principal du congrès ainsi que du congrès américain ASOPRS, il est bon de le rappeler), annonçait fièrement une extension de l'AMM aux États-Unis du teprotumumab dans l'ODT inactive et séquellaire (sûrement grâce à cette étude). La boucle était alors bouclée.

>>> **2023** : il faut reconnaître au laboratoire la réalisation et la publication d'un essai randomisé contre placebo du teprotumab dans l'ODT inactive fin 2023 [7]. D'emblée, vous l'aurez compris, le teprotumumab n'était pas comparé au gold standard qu'est la chirurgie, mais à un placebo. Dans cet essai, les patients recevaient huit injections de teprotumumab toutes les trois semaines. Les patients inclus devaient présenter une ODT chronique évoluant depuis plus de deux ans avec un CAS ≤ 1 . Le critère de jugement principal était la mesure de l'exophtalmie à six mois.

Au total, 62 patients ont été inclus dont 42 dans le groupe teprotumumab et 20

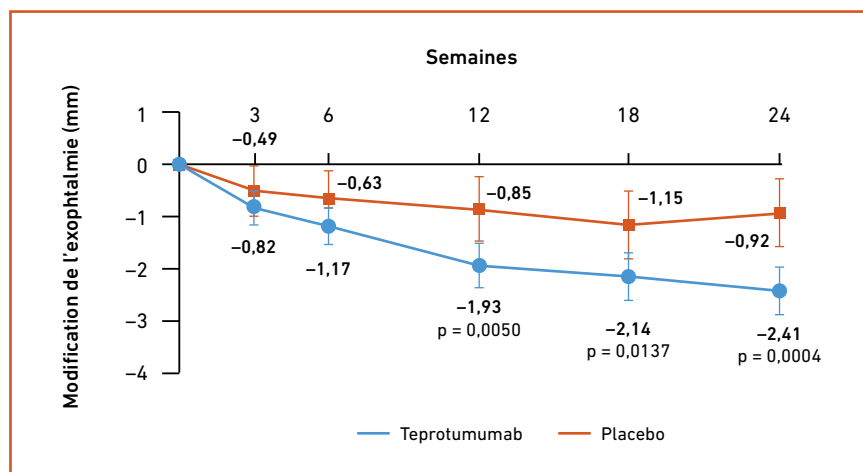


Fig. 4 : Évolution de l'exophtalmie dans le groupe teprotumumab et placebo.

I L'Année ophtalmologique

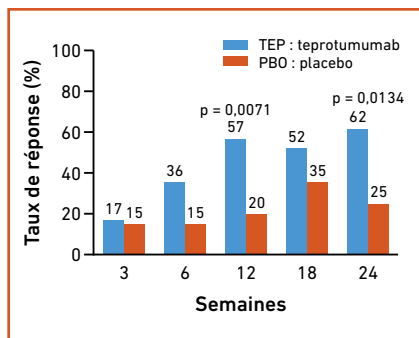


Fig. 5 : Taux de réponse à l'exophtalmie dans le groupe teprotumumab et placebo.

dans le groupe contrôle. À l'inclusion, l'ODT évoluait en moyenne depuis cinq ans, le CAS moyen était de 0,4 et l'exophtalmie moyenne de 24,3 mm. Lors du dernier contrôle, l'exophtalmie avait diminué en moyenne de 2,41 mm dans le groupe teprotumumab *versus* 0,92 mm dans le groupe placebo, soit une différence de 1,49 mm entre les deux groupes ($p = 0.0004$) (fig. 4). Le taux de réponse à l'exophtalmie, définis comme une réduction ≥ 2 mm sans dégradation de l'autre œil, était de 62 % dans le groupe teprotumumab *versus* 25 % dans le groupe placebo ($p = 0.0134$) (fig. 5). Cela signifie qu'environ un tiers des patients sous teprotumumab ne répondaient pas au traitement. Les résultats sur la diplopie étaient décevants : aucune différence n'était retrouvée entre les deux groupes en termes de réduction de la diplopie et de résolution complète de la diplopie.

Concernant les effets secondaires, neuf patients (22 %) dans le groupe teprotumumab ont rencontré des problèmes auditifs, dont une surdité pour deux patients. À trois semaines de la dernière injection, les problèmes auditifs s'étaient améliorés chez 1/3 des patients (résultats à long terme non disponibles). Ce que l'on peut retenir de cette étude, c'est que les résultats sur l'exophtalmie sont, sans surprise, moins bons que dans l'étude rétrospective précédente de 2022 [6] ($-2,41$ mm *versus* 3,5 mm). Cela est dû au fait que les patients avaient un CAS ≤ 1 ce qui correspond à la population généralement éligible à une décompression orbi-

taire. On peut également retenir qu'un tiers des patients avec ODT chronique et traité par teprotumumab ne présenteront pas d'amélioration significative de leur exophtalmie.

>>> **Entre 2020 et 2023 :** il convient de souligner l'explosion des publications scientifiques sur le teprotumumab (fig. 6). Le teprotumumab améliore l'esthétique de l'ensemble du visage, guérit la neuropathie optique compressive, améliore le syndrome sec... Une publication dans le Journal of Neuro-Ophthalmology publie les recommandations d'experts américains qui recommandent l'utilisation du teprotumumab en première intention dans l'ODT active, voire inactive [8].

2. Alors, qu'est-ce qui cloche avec le teprotumumab ?

Tout d'abord, précisons que le teprotumumab est un excellent médicament et probablement le plus sélectif de l'ODT actuellement disponible (plus sélectif que les corticoïdes et les anti-IL-6 notamment). Sans vouloir faire de "l'anti-teprotumumabisme primaire", certaines limites doivent être soulignées [9].

>>> **Le prix :** une injection coûte approximativement 45 000 dollars. Le protocole complet comporte huit injections, soit 360 000 dollars. Le modèle médico-économique du teprotumumab apparaît incertain, ce d'autant que des alternatives thérapeutiques existent tant

à la phase active qu'inactive de la maladie. Précisions cependant que le développement d'autres anti-IGF1-R (comme le VRDN 001, études en cours en France) vont probablement diversifier l'offre de soins et conduire vers une baisse des prix de vente dans le futur (comme les anti-VEGF).

>>> **La philosophie du traitement :** il est intéressant de noter que le teprotumumab est devenu, de facto, le "gold standard" du traitement de l'ODT active et inactive, puisque c'est la seule molécule à avoir l'AMM aux États-Unis. Pourtant, le teprotumumab n'a jamais été comparé aux "gold standard" historiques que sont les corticoïdes dans l'ODT active et la chirurgie dans l'ODT inactive ! Il est donc possible de devenir le traitement de référence sans se comparer aux traitements de référence historiques, ce qui semble relever de l'absurdité.

L'obtention de l'AMM aux États-Unis est conditionnée par la réalisation de deux essais randomisés, qu'ils soient ou non conduits contre placebo. Par ailleurs, la plupart des recommandations expertes ne se fondent que sur les niveaux de preuve des études publiées, donc sur les essais randomisés. Ainsi, les associations américaines et européennes de la thyroïde recommandent depuis 2022 le teprotumumab en première intention dans le traitement de l'ODT active en cas d'exophtalmie et/ou de diplopie (ce qui correspond à peu près à tous les patients...).

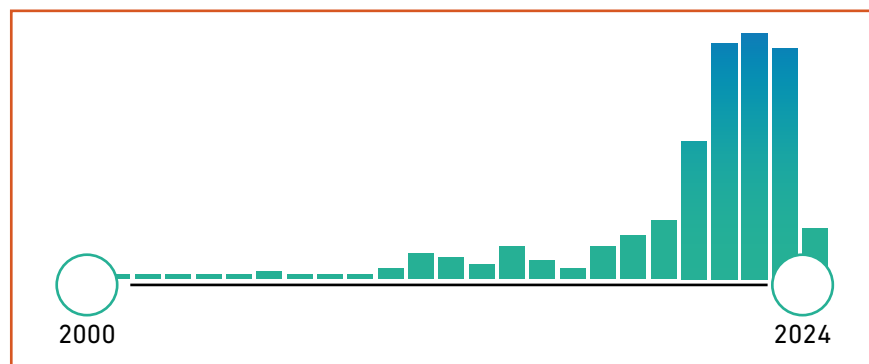


Fig. 6 : Augmentation du nombre de publications sur le teprotumumab depuis 2017. Source : Pubmed, janvier 2024.

Il convient de noter que très peu d'études de haut niveau de preuve sont disponibles avec les corticoïdes ou le tocilizumab, peut-être pour des raisons économiques (molécules déployées dans d'autres pathologies plus rentables que l'ODT pour les anti-IL6).

>>> Les conflits d'intérêts : entre 2020 et 2023, 57 études (hors revues de la littérature) ont été publiées sur le teprotumumab. Sur ces 57 études, 39 (soit 68 %) étaient rédigées par un premier ou dernier auteur qui était consultant pour le laboratoire pharmaceutique commercialisant le teprotumumab (données personnelles communiquées aux ESOPRS 2023).

Notons que ces études sont souvent disponibles en open accès, le laboratoire payant la revue dans laquelle l'article est publié. Notons également que les laboratoires étudiant les anti-IGF1-R (Horizon et Viridian) sont devenus les principaux sponsors des congrès européens (ESOPRS) et américains (ASOPRS) d'oculoplastie. Enfin, notons que le *Journal of Neuro-Ophthalmology* publiait les recommandations américaines sur le traitement de l'ODT. Parmi les 15 signataires de l'article, 10 (66 %) étaient consultants pour le laboratoire distribuant le teprotumumab. Un des auteurs était même codirigeant du laboratoire ! Qui a parlé de conflits d'intérêts ?

>>> Les effets secondaires : le principal effet secondaire du teprotumumab est l'ototoxicité. Il est désormais établi que l'IGF1-R permet la lutte contre l'apoptose des cellules de l'oreille interne.

Dans une étude prospective récente publiée en janvier 2024, les auteurs ont inclus 52 patients traités par huit infusions de teprotumumab et monitorés régulièrement leur audition [10]. À l'inclusion, 32 patients avaient une audiométrie normale. Parmi eux, un patient a développé une ototoxicité unilatérale qualifiée de légère qui n'a pas récupéré malgré l'arrêt du traitement.

À l'inclusion, 20 patients présentaient une anomalie auditive. Parmi eux, la moitié a développé une ototoxicité qualifiée de légère. Plus de la moitié de ces patients présentaient une récupération à l'arrêt du traitement. Au total, une ototoxicité irréversible (minime) était retrouvée chez 10 % des patients de l'étude. Un tiers des patients se sont plaints d'anomalie auditive au cours de l'étude. Les patients qui présentaient une anomalie auditive prononcée à l'inclusion ne présentaient en général aucune récupération. Notons que cette étude était conduite par des consultants du laboratoire.

Il est donc intéressant de comparer ces résultats avec une étude indépendante de l'industrie et prospective conduite par des collègues ORL [11]. Dans cette étude, 35 patients ont été inclus. Après traitement, 25 % des patients rapportaient une perte auditive, 17 %, une sensation d'oreille pleine et 14 % des acouphènes. Parmi les 35 patients, 14 avaient une audiométrie avant/après traitement complète. Plus de 90 % des patients présentaient des modifications de leur audiogramme, principalement sur les fréquences élevées. Ces modifications étaient cependant asymptomatiques dans plus de la moitié des cas. Quelques patients présentaient également une dysfonction acquise de la trompe d'Eustache.

Au total, la prévalence des atteintes auditives est fréquente avec le teprotumumab. Les patients présentant une dysfonction auditive avant traitement présentent un risque accru d'atteinte et d'absence de récupération.

● **La récurrence de l'exophtalmie :** dans un article publié en 2023, les auteurs ont étudié la récurrence de l'exophtalmie chez 119 patients traités par teprotumumab [12]. Il s'agissait d'une étude rétrospective uncentrique conduite sur trois ans, avec un suivi moyen de 10,56 mois après la fin du traitement par teprotumumab. La très grande majorité des

patients (90 %) étaient traités pour une ODT active.

Parmi les 119 patients inclus, 87 % avaient une amélioration de leur exophtalmie à la fin du traitement par teprotumumab. Sur les 78 patients disposants d'un suivi post-traitement, 59 (soit 75 %) ont connu une récurrence partielle de leur exophtalmie. La récurrence moyenne de l'exophtalmie était de 2,43 mm. La récurrence survenait dans les six premiers mois post-traitement pour la moitié des patients et dans entre six et douze mois pour l'autre moitié. Pour 72 % des patients, la récurrence de l'exophtalmie était bilatérale. Malgré cette récurrence, plus de 75 % des patients avaient une exophtalmie moins importante après le traitement par teprotumumab. Le corollaire est que 25 % des patients environ présentaient une exophtalmie plus importante lors de la dernière visite comparativement à la visite d'inclusion avant traitement. Aucun facteur de risque (tabac, durée de la maladie...) n'était corrélé au risque de récurrence de l'exophtalmie.

Cette étude est d'une importance capitale, car elle montre que ¾ des patients traités par teprotumumab connaîtront une récurrence de leur exophtalmie dans l'année suivant l'arrêt du traitement. Ce chiffre de 75 % est, sans surprise, beaucoup plus élevé que le chiffre avancé par Douglass *et al.* dans leur étude randomisée (l'Optic X trial) sponsorisée par l'industrie (taux de récurrence de 26 % seulement, car seules les récurrences > 2 mm étaient comptabilisées et dans un délai de six mois post-traitement seulement) [13].

Plusieurs limites sont à souligner : le suivi moyen n'est que de 10 mois (quid des résultats à deux ou trois ans ?) et les conclusions ne peuvent pas être étendues à l'ODT chronique (seulement 10 % des patients de cette étude).

La conclusion de cet article est assez simple : 75 % des patients traités par

I L'Année ophtalmologique

teprotumumab connaîtront une amélioration de leur exophtalmie, mais 75 % connaîtront également une régression de ce résultat dans l'année suivant l'arrêt du traitement.

Une autre étude publiée en 2023 tentait de comparer le teprotumumab et la chirurgie de décompression orbitaire [14]. Dans cette étude rétrospective unicentrique conduite à Los Angeles, les auteurs ont inclus 139 patients, dont 77 étaient traités par décompression orbitaire, 51 par teprotumumab et 11 par une combinaison de décompression + teprotumumab. Initialement, les patients du groupe décompression avaient une exophtalmie plus importante de 1,3 mm en moyenne comparativement au groupe teprotumumab. De même, 87 % des patients du groupe teprotumumab étaient en phase active contre seulement 12 % dans le groupe décompression. Les résultats étaient évalués à 1 mois (early follow-up) et 11 mois (late follow-up) en moyenne (seulement 8 mois pour le teprotumumab). La réduction moyenne de l'exophtalmie était de 3,5 mm dans le groupe décompression *versus* 2,00 mm dans

le groupe teprotumumab ($p < 0.01$). De manière intéressante, la **figure 7** confirme la régression de l'exophtalmie dans le groupe teprotumumab dans le temps comme précédemment montré. L'oculomotricité était en revanche plus améliorée dans le groupe teprotumumab (amélioration de la motilité de 14° et réduction du score de Gorman) même si la déviation verticale et horizontale (en dioptries) n'était pas statistiquement différente entre les deux groupes. Parmi les 11 patients ayant bénéficié des 2 traitements (décompression + teprotumumab), l'effet des deux traitements apparaissait "mathématiquement additif" suggérant la possibilité de combiner ces traitements. Il existe de nombreuses limitations dans cette étude. Tout d'abord, cette étude compare 2 groupes de populations différents (ODT inactive dans le groupe décompression et ODT active dans le groupe teprotumumab). Par ailleurs, aucune notion n'est faite du rapport graisse/muscle en prétraitement. Une récente étude publiée en 2023 montrait que le teprotumumab serait plus efficace en cas de rapport $< 1,80$ et la décompression serait plus efficace en cas de rapport $> 1,80$ [15].

3. En conclusion : que vaut le teprotumumab dans l'ODT chronique ?

Le teprotumumab a été présenté comme efficace dans l'ODT chronique. Ce n'est pas faux. Mais si on compare le teprotumumab au traitement de référence qu'est la décompression orbitaire, il n'y a pas match. Le teprotumumab ne réduit l'exophtalmie que d'environ 2 mm et la différence n'était que de 1,48 mm avec le placebo dans l'essai de 2023 (ce qui fait cher du mm d'exophtalmie gagné : environ 243 000 dollars le mm !). Dans l'essai de 2023, un tiers des patients traité par teprotumumab n'étaient pas considérés comme répondeurs. Enfin, l'effet du teprotumumab tend à s'estomper dans la première année post-traitement, contrairement à la décompression orbitaire. L'efficacité du teprotumumab sur les troubles oculomoteurs est décevante et n'est pas cliniquement significative. En d'autres termes, le teprotumumab ne fait statistiquement pas mieux que la décompression orbitaire et le placebo en termes de diplopie. Enfin, les effets secondaires notamment auditifs sont toujours prévalents. En conclusion, la décompression orbitaire a encore de beaux jours devant elle.

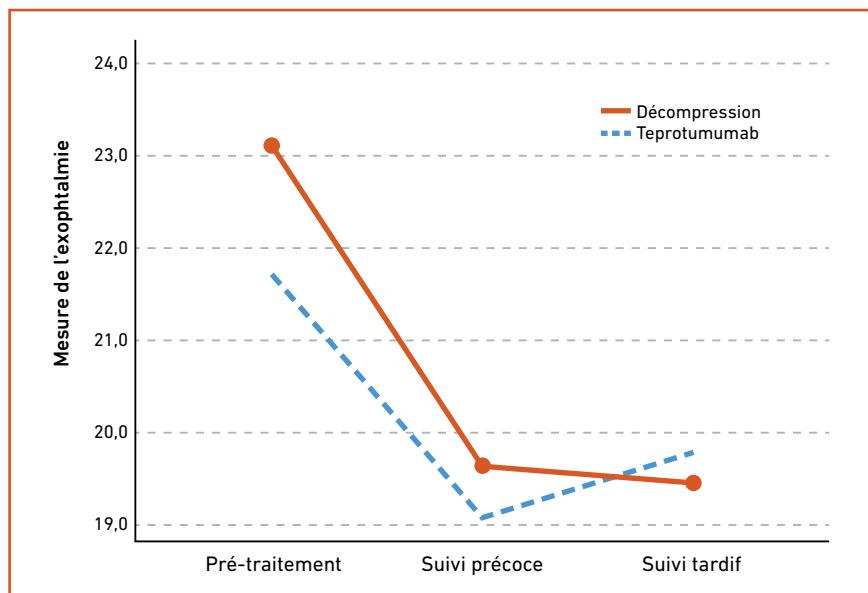


Fig. 7 : Résultats sur l'exophtalmie dans le groupe décompression et teprotumumab lors du suivi précoce (un mois) et tardif (en moyenne huit mois). On note une récurrence de l'exophtalmie dans le groupe teprotumumab, qu'on ne retrouve pas dans le groupe décompression.

Autres nouveautés en pathologie orbitaire

Le syndrome d'ischémie orbitaire compressif externe : quèsaco ?

Dans cette étude, les auteurs font le point sur le syndrome d'ischémie orbitaire par compression externe, autrefois appelée "rétinopathie du samedi soir" [16]. Ce syndrome survient lorsqu'une compression orbitaire externe est appliquée sur l'orbite d'un patient. Les auteurs distinguent deux cas de figure : les compressions externes survenant dans un contexte "récréatif" chez des patients alcoolisés et drogués *versus* les compressions externes "iatrogènes" tels que celles rencontrées en chirurgie rachidienne lorsque le patient est positionné

en décubitus ventral. Dans tous les cas, le patient est totalement inconscient, une compression externe est appliquée sur l'orbite et l'hypotension artérielle pourrait favoriser la survenue de ce syndrome.

D'un point de vue physiopathologique, la compression externe provoque une stase veineuse à l'origine d'un infarctus orbitaire avec notamment occlusion de l'artère centrale de la rétine (OACR), voire ischémie choroïdienne. Lors de la levée de la compression, le release cytokinique (syndrome d'ischémie-reperfusion) et la stase veineuse provoquent un volumineux œdème péri orbitaire.

Les patients se présentent en général en quasi-cécité (acuité souvent réduite à de simples perceptions lumineuses, voire moins), déficit pupillaire afférent relatif, tableau d'OACR au fond d'œil et syndrome orbitaire aspécifique (œdème palpébral, exophtalmie, ophtalmoplégie).

Le principal diagnostic différentiel est la neuropathie optique postérieure, mais cette dernière ne s'accompagne pas de signes orbitaires.

Aucun traitement n'est consensuel, une canthotomie-cantholyse peut être réalisée pour réduire la pression intraorbitaire. Le pronostic visuel est catastrophique. Dans cet article, les auteurs rapportent 46 cas de syndrome d'ischémie orbitaire par compression externe, dont 10 dans un contexte récréatif et 36 iatrogènes. Cet article est intéressant, car il met en lumière une complication qui se doit d'être connue et prévenue aussi efficacement que possible par nos collègues chirurgiens du rachis notamment.

Mais surtout, cet article montre à quel point il faut éviter d'exercer une compression trop importante sur une orbite. En pratique, l'utilisation d'un pansement compressif en fin de chirurgie orbitaire pourrait occasionner ce syndrome d'ischémie orbitaire (bien que jamais

rapporté dans la littérature). Aussi, la compression doit être contrôlée et le pansement retiré dans la journée.

Nouveautés en pathologie palpébrale

Blépharoplastie : excision cutanée seule versus excision cutanée + orbitulaire ?

La blépharoplastie est une intervention fréquemment réalisée à visée fonctionnelle et/ou esthétique. Pourtant, certaines controverses persistent. En particulier, il n'y a pas de consensus concernant l'excision du muscle orbitulaire pré septal associée à l'exérèse du dermatochalasis. D'un côté, les partisans de l'exérèse cutanée seule affirment que la résection de l'orbitulaire pourrait altérer significativement la surface oculaire et serait responsable d'un aspect creusé de la paupière supérieure. De l'autre côté, retirer une partie de l'orbitulaire permettrait d'obtenir une paupière moins proéminente, d'ascensionner le sourcil, sans atteinte significative de la surface oculaire.

Les auteurs ont conduit une étude prospective incluant 24 patients, 12 dans le groupe exérèse cutanée seule et 12 dans le groupe exérèse cutanée + orbitulaire [17]. D'un point de vue technique, les auteurs retiraient environ 3-5 mm d'orbitulaire préseptal et réalisaient un triangle d'exérèse temporal pour majorer l'effet de l'orbiclectomie en latéral. Les auteurs ont étudié la densité nerveuse cornéenne, la sécheresse oculaire (Break up time – BUT – et Shirmer) et la position du sourcil à une semaine, un mois et un an postopératoire.

Les résultats montrent que les plexus nerveux cornéens sont diminués à une semaine dans les deux groupes, mais retrouvent des valeurs normales à un mois et un an. On observait une diminution de la surface des glandes de Meibomius à court et long terme dans

les deux groupes, sans modification du BUT et du Shirmer.

Enfin, une ascension significative de la partie centrale et latérale du sourcil (environ 6 mm) était retrouvée à partir du 1^{er} mois postopératoire et confirmé à un an, uniquement dans le groupe résection de l'orbitulaire.

Une autre étude a été conduite sur 26 patients bénéficiant également d'une blépharoplastie sans ou avec orbiclectomie [18]. L'orbiclectomie était également préseptale, mais localisée plus en inférieur comparativement à l'article précédent. Deux patients présentaient une lagophtalmie dans le groupe orbiclectomie, de résolution spontanée. À deux semaines, on retrouvait une diminution de l'électromyographie dans les deux groupes. À six mois et un an, aucune différence n'était constatée dans les deux groupes comparativement aux mesures préopératoires.

En conclusion, l'orbiclectomie n'altère ni la fermeture palpébrale ni la sécheresse oculaire comparativement à la blépharoplastie avec excision cutanée seule. *In fine*, la position du sourcil et l'épaisseur de la paupière supérieure sont les principaux paramètres à prendre en considération lorsqu'une orbiclectomie est envisagée au cours d'une blépharoplastie.

“Eye-sparing” chirurgies pour les carcinomes basocellulaires (CBC) avec extension orbitaire antérieure.

Avant 2005, un CBC envahissant l'orbite antérieure était traité par exentération orbitaire. En 2005 et 2010, deux études rapportaient des résultats favorables dans les CBC compliqués d'envahissement orbitaire antérieur en conservant le globe oculaire (eye-sparing surgeries) (**Fig. 8**). À un an, le taux de récurrence locale était entre 5 % et 16 % dans ces études [19].

L'Année ophtalmologique



Fig. 8 : Photos du haut : volumineux carcinome basocellulaire infiltrant envahissant l'orbite antérieure, y compris le sac lacrymal. Photos du bas : exérèse large avec marges de 1 cm, reconstruction par greffes de tarse et lambeau frontal permettant de conserver l'œil.

Une étude rétrospective australienne rapportait huit cas de récurrence locale après chirurgie conservatrice du globe oculaire pour des CBC compliqués d'envahissement orbitaire antérieur [20].

Plusieurs enseignements sont à retenir :

- Sans surprise, la quasi-totalité des CBC était infiltrante et localisée au niveau du canthus interne.
- Les récurrences survenaient entre trois et 12 ans, avec un délai médian de 6,5 ans.
- Il y avait une nette discordance entre la paucité de l'examen clinique (rétractions à minima, ptosis) et l'envahissement orbitaire à l'IRM.
- La quasi-totalité des patients a été traitée par exentération orbitaire avec des suites favorables sur le plan oncologique. Une limite de cet article est l'absence de détail concernant les marges de résection lors de la chirurgie initiale (R0 ou R1 ?). Deux patients avaient bénéficié de radiothérapie adjuvante initialement, ce qui laisse présumer que ces patients étaient en exérèse R1. Cet article est intéressant et permet de nous aider dans la prise en

charge de ces CBC infiltrants et envahissant l'orbite antérieure :

- Toute décision de traitement doit être prise en RCP +++ (médico-légal) ;
- une chirurgie conservatrice du globe est licite uniquement en cas d'atteinte orbitaire antérieure. Cependant, le patient doit être informé des risques (syndrome sec, malpositions palpébrales, diplopie, épiphora) nécessitant souvent des retouches chirurgicales et pouvant entraver significativement la qualité de vie ;
- ces chirurgies conservatrices doivent être réalisées dans des centres spécialisés avec des exérèses larges, un contrôle extemporané des marges et avec des anatomopathologistes rompus à la pathologie ophtalmologique (évaluer l'envahissement de la graisse orbitaire n'est pas aisé) ;
- une radiothérapie orbitaire adjuvante doit être discutée en RCP et évaluée au cas par cas en se basant sur les marges de résection, l'histologie et le nombre de récurrences ;
- le suivi est complexe. L'examen clinique est volontiers pris en défaut. Une IRM orbitaire injectée doit être réalisée au minimum 1/an. En général, la durée de la surveillance est limitée à cinq ans. Cette étude nous incite à poursuivre cette surveillance jusqu'à 10 ans.

Nouveauté en voie lacrymale : les stents remplaceront-ils bientôt la DCR ?

La sténose primaire du canal lacrymo-nasal (CLN) est une pathologie fréquente. Il est habituellement admis que la recanalisation du CLN est impossible et nécessite un bypass que représente la dacryocystorhinostomie (DCR). Depuis plusieurs années, des systèmes de dacryoplastie au ballonnet suivis d'une intubation siliconnée ont été développés notamment dans le cadre des larmoiements à voie lacrymale perméable ou en cas de sténose partielle du CLN. Cependant, les résultats ne sont pas exceptionnels, et la resténose est fréquente lors de l'ablation de la sonde lacrymale. Par analogie aux angioplasties coronariennes, Mohammad Javed Ali (Inde) a exploré pour la première fois la réalisation d'une dacryoplastie au ballonnet suivi d'un stenting du CLN sur cinq cadavres humains [21]. Dans un premier temps, une dacryoplastie au ballonnet était réalisée. Un stent coronarien actif composé de sirolimus, d'une largeur de 2 mm et d'une longueur de 8 ou 12 mm était ensuite déployé dans le CLN (**fig. 9 et 10**). L'auteur rapporte une technique simple, une bonne position du stent et une absence de mobilité de ce dernier dans le CLN. Cette étude a le mérite de démontrer la faisabilité d'une "angioplastie" du CLN à l'image de ce qui est réalisé en cardiologie interventionnelle.

L'utilisation d'un stent actif composé de sirolimus permettrait de réduire l'inflammation locale et la sténose lumenale du stent. Selon l'auteur, l'utilisation de ballonnets et stents coronariens pourrait être moins coûteuse qu'une DCR classique. Cependant, cette étude souffre de plusieurs limitations. Tout d'abord, le comportement du stent dans le CLN au long cours chez l'homme est inconnu et la sténose du stent impossible à évaluer. De même, sa migration au cours d'un mouchage n'a pas été évaluée. Aucun des cadavres utilisés dans cette étude n'avait de sténose du CLN.

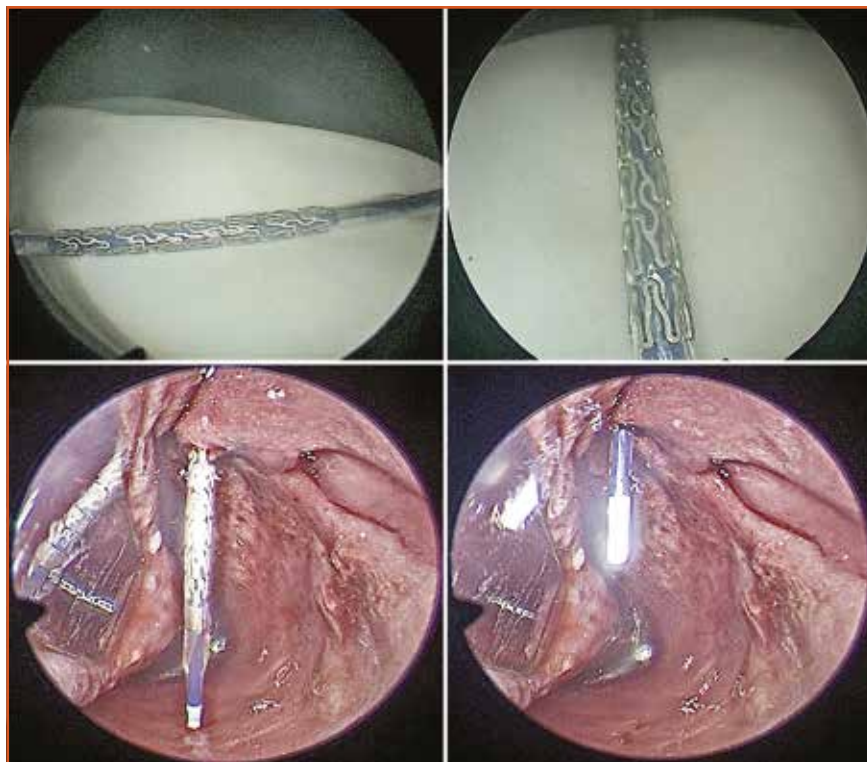


Fig. 9 : Positionnement du stent coronarien dans le CLN avec contrôle endoscopique endonasal.

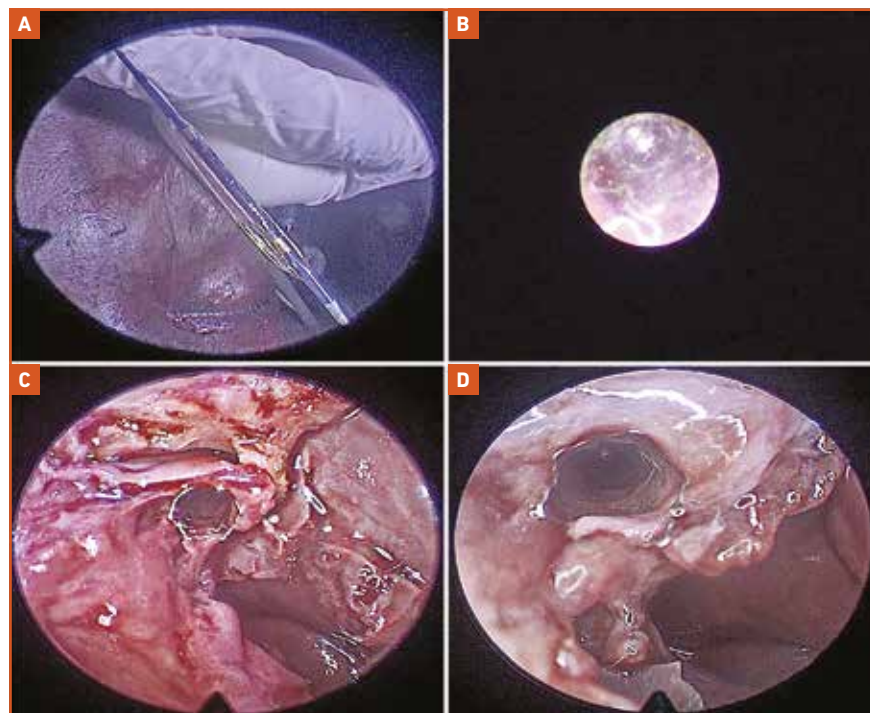


Figure 10 : Le stent (A) est inséré dans le CLN. Son bon positionnement est vérifié par dacryo-endoscopie (B) et par voie endonasale (C et D).

Le risque infectieux n'est pas abordé. Enfin, même si cette technique venait à être utilisée chez l'homme, il est peu probable que son taux d'efficacité atteigne celui de la DCR (>90 %). Il est donc probable que la DCR ait encore de beaux jours devant elle.

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIDSON EH, WANG EW, YU JY *et al.* Total Human Eye Allotransplantation: Developing Surgical Protocols for Donor and Recipient Procedures. *Plast Reconstr Surg*, 2016;138:1297-1308.
2. BRYDGES HT, ONUH OC, CHAYA BF *et al.* Combined Face and Whole Eye Transplantation: Cadaveric Rehearsals and Feasibility Assessment. *Plast Reconstr Surg Glob Open*, 2023; 11:e5409.
3. MARTEL A, BAILLIF S, NAHON-ESTEVE S *et al.* Orbital exenteration: an updated review with perspectives. *Surv Ophthalmol*, 2021;66:856-76.
4. SMITH TJ, KAHALY GJ, EZRA DG *et al.* Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017; 376:1748-1761.
5. 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.
6. UGRADAR S, KANG J, KOSSLER AL *et al.* Teprotumumab for the treatment of chronic thyroid eye disease. *Eye (Lond)*, 2022;36:1553-1559.
7. DOUGLAS RS, COUCH S, WESTER ST *et al.* Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab*, 2023;109:25-35.
8. 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;42:334-933.
9. MARTEL A. [Teprotumumab for the treatment of thyroid eye disease: The Holy grail, really?]. *J Fr Ophtalmol*, 2023;46:567-570.
10. DOUGLAS RS, PARUNAKIAN E, TOLENTINO J *et al.* A Prospective Study Examining Audiometry Outcomes Following Teprotumumab Treatment for Thyroid Eye Disease. *Thyroid*, 2024;34:134-137.

L'Année ophtalmologique

11. KAY-RIVEST E, BELINSKY I, KOZLOVA A *et al.* Prospective Assessment of Otologic Adverse Events due to Teprotumumab: Preliminary Results. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2023;168:1164-1169.
12. ROSENBLATT TR, CHIOU CA, YOON MK *et al.* Proptosis Regression After Teprotumumab Treatment for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023.
13. DOUGLAS RS, KAHALY GJ, UGRADAR S *et al.* Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment: OPTIC-X Study. *Ophthalmology*, 2022;129:438-449.
14. HUBSCHMAN S, SOJITRA B, GHIAM S *et al.* Teprotumumab and Orbital Decompression for the Management of Proptosis in Patients With Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023.
15. TING MA, OZZELLO DJ, TOPILOW NJ *et al.* Differential effects of teprotumumab treatment based on fat-to-muscle ratio in patients with thyroid eye disease. *Orbit*, 2023;42:418-425.
16. GHIAM BK, LIU BJ, ECHEGARAY JJ *et al.* External Compressive Ischemic Orbitopathy: A Rising Clinical Entity. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023;39:548-557.
17. DERICIOĞLU V, ŞAN B, SEVİK MO *et al.* Skin-Only Versus Skin-Plus-Orbicularis Resection Blepharoplasty: An Elaborated Analysis of Early- and Long-Term Effects on Corneal Nerves, Meibomian Glands, Dry Eye Parameters, and Eyebrow Position. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023;39:479-486.
18. KRAJEWSKA-WĘGLEWICZ L, DOROBK M. The evaluation of the skin-muscle and only-skin upper blepharoplasty featuring surface electromyography: a single-masked, randomized split-face prospective study. *Int Ophthalmol*, 2023;43:3979-3987.
19. MARTEL A, LASSALLE S, PICARD-GAUCI A *et al.* New Targeted Therapies and Immunotherapies for Locally Advanced Periocular Malignant Tumours: Towards a New « Eye-Sparing » Paradigm? *Cancers (Basel)*, 2021;13:2822.
20. TONG JY, MARTIN PA, TUMULURI K *et al.* Recurrence Following Globe Sparing Excision for Basal Cell Carcinoma with Anterior Orbital Invasion. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023;39: 374-380.
21. ALI MJ. Nasolacrimal Duct Coronary Stent Recanalization (NCR): First Cadaver Experience and Its Potential as an Alternative to DCR. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*, 2023;39:558-562.

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