

Le dossier – Exophtalmies dysthyroïdiennes

Physiopathologie et traitements médicaux des orbitopathies dysthyroïdiennes

RÉSUMÉ: L'orbitopathie est la complication extrathyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow. Elle constitue une pathologie potentiellement grave, nécessitant une prise en charge pluridisciplinaire guidée par les niveaux d'activité clinique et de sévérité. Nous nous proposons ici de déterminer les facteurs physiopathologiques, épidémiologiques et les principes de traitement médicamenteux de l'orbitopathie basedowienne.



A. YAN LUN
CHD LA ROCHE-SUR-YON,
Centre Hospitalier Côte de Lumière,
SABLES-D'OLONNE.

L'orbitopathie basedowienne (OB) correspond à la complication extrathyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow (MB) et peut évoluer schématiquement en deux phases : d'abord une phase inflammatoire au cours de laquelle des complications sévères peuvent survenir (neuropathie optique, ulcères cornéens, etc.) ; et, secondairement, une phase de fibrose séquellaire au cours de laquelle des chirurgies réparatrices peuvent être considérées.

Il s'agit d'une affection auto-immune qui est associée dans 90 % des cas à une MB, et constitue la première cause d'exophtalmie chez l'adulte. Le diagnostic repose sur la reconnaissance de signes oculaires avec nécessité d'évaluer sévérité et activité clinique. Il s'agit d'une atteinte potentiellement cécitante qu'il faut donc savoir diagnostiquer. En dehors du pronostic visuel, il s'agit d'une pathologie qui altère fréquemment la qualité de vie des patients du fait de l'impact fonctionnel et esthétique. La prise en charge d'une OB dans les formes modérées à sévères est nécessairement pluridisciplinaire.

■ Pathogénie

Les mécanismes physiopathologiques de l'OB demeurent incomplètement élucidés et associent à la fois des facteurs auto-immuns, génétiques et environnementaux. Ils ont pour conséquence une atteinte des tissus orbitaires, et plus particulièrement les compartiments graisseux et musculaires.

Dans le cadre de la MB, les auteurs s'accordent pour dire qu'il existe une réaction auto-immune complexe avec perte de la tolérance immunitaire envers certains auto-antigènes exprimés par la thyroïde et les fibroblastes orbitaires : *Thyroid-Stimulating Hormone Receptor* (TSH-R) et *Insulin-like Growth Factor 1 Receptor* (IGF-1-R). Cela induit une activation des lymphocytes T qui active à leur tour les lymphocytes B ; ces derniers étant à l'origine d'une synthèse d'auto-anticorps anti-TSH-R (*TSH receptor antibody, Trab*). Un titre élevé de ces anticorps est associé à un risque plus important de développer des complications extrathyroïdiennes, comme l'OB. Elle est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes.

L'infiltration des muscles oculomoteurs par les lymphocytes T, la production de cytokines proinflammatoires (*Tumor Necrosis Factor*, TNF, Interféron, Interleukine 2...) et la stimulation des lymphocytes B qui produisent les auto-anticorps Trab, ont pour conséquence la production accrue de collagène et de glycosaminoglycans (GAG) (acide hyaluronique et sulfate de chondroïtine), ainsi que la prolifération des fibroblastes orbitaires et leur différenciation en adipocytes, conduisant à une hypertrophie cellulo-graisseuse orbitaire [1]. La co-expression par les fibroblastes orbitaires des récepteurs à la TSH et des récepteurs à l'IGF1 induit des réponses synergiques de prolifération cellulaire, majorant la production des GAG (*fig. 1*).

■ Données épidémiologiques

Dans la très grande majorité des cas (90 %), l'orbitopathie dysthyroïdienne

est en lien avec une MB [2]. Elle peut également survenir en cas d'hypothyroïdie ou d'euthyroïdie, en lien avec une thyroïdite auto-immune chronique (maladie d'Hashimoto) dans environ 5 à 10 % des cas. L'OB concernerait au total 13 % des patients avec une MB. L'incidence de l'OB est estimée à 16 pour 100 000 femmes par an, contre 2,9 pour 100 000 hommes par an [3]. Le pic de survenue se situerait entre 40 et 60 ans pour les femmes comme pour les hommes [4]. Enfin, les formes modérées représentent la majorité des présentations cliniques de l'OB (environ 65 % des cas), alors que les formes menaçantes sur le plan visuel concerneraient seulement 2 % des patients [5].

Certains facteurs de risque ont pu être identifiés comme le stress, le passage en hypothyroïdie, de même que l'IRAthérapie qui favorisent le développement et l'aggravation de l'OB. Le rôle du tabac a été largement démontré comme facteur

aggravant l'OB, et diminue de façon certaine l'efficacité des traitements immunosuppresseurs [6].

■ Tableaux cliniques

L'OB évolue sur plusieurs mois voire années, classiquement en deux phases : une phase dite inflammatoire (active) qui dure en moyenne 12 à 18 mois, avec possibilité de poussées congestives rythmées par des périodes de rémissions spontanées, suivies d'une phase séquellaire (cicatricielle) en lien avec le développement d'une fibrose des muscles orbitaires.

La présentation clinique de l'OB regroupe de nombreux signes : certains en lien avec les signes adrénérergiques secondaires à l'hyperthyroïdie (rétraction palpébrale), et d'autres en lien avec l'OB elle-même (diplopie et/ou hyperhémie conjonctivale). Dans certains cas, les tableaux sont plus sévères et exposent les patients à des complications menaçant le pronostic visuel. Ainsi, il convient de préciser de façon systématique deux éléments essentiels qui orienteront la prise en charge thérapeutique : d'une part, la sévérité de l'OB (minime, modérée à sévère, ou menaçant le pronostic visuel) et, d'autre part, le score d'activité clinique.

Il existe plusieurs scores permettant de grader la sévérité de l'OB, le plus utilisé, en Europe, étant le score de l'EUGOGO (*EUropean Group On Graves' Orbitopathy*) en trois stades (*tableau I*). Le score d'activité clinique ou *Clinical Activity Score* (CAS) permet d'évaluer le caractère inflammatoire ou non de l'orbitopathie selon sept items (chaque item valant un point) au cours de la consultation initiale. Ces sept items initiaux sont complétés par trois items évalués au cours du suivi (*tableau II*) : le score d'activité clinique peut donc atteindre 10 au cours des examens suivants. L'OB est considérée comme active, c'est-à-dire inflammatoire, lorsque le

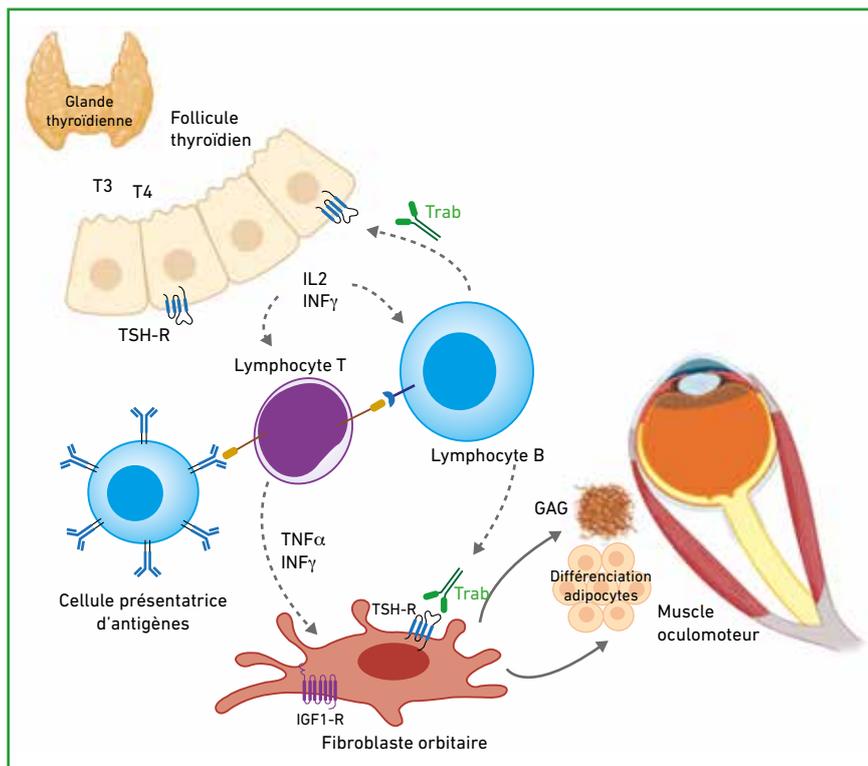


Fig. 1 : Mécanismes physiopathologiques de l'orbitopathie basedowienne. Illustration réalisée à l'aide du logiciel Biorender.

Le dossier – Exophtalmies dysthyroïdiennes

Menace du pronostic visuel	Atteinte modérée à sévère	Atteinte minimale
Atteinte du nerf optique et/ou ulcère de cornée	Rétraction palpébrale \geq 2mm	Rétraction palpébrale $<$ 2mm
	Atteinte de tissus mous orbitaires modérée à sévère	Atteinte des tissus mous orbitaires minimale
	Exophtalmie \geq 3mm au-delà des normes pour le sexe et l'ethnie	Exophtalmie $<$ 3mm au-delà des normes pour le sexe et l'ethnie
	Diplopie constante	Absence de diplopie ou atteinte intermittente
		Kératite répondant aux topiques

Tableau I : Score de l'EUGOGO en 3 stades.

Signes inflammatoires subjectifs	
Douleur rétrobulbaire spontanée	1
Douleur à la mobilisation bulbaire	1
Signes inflammatoires objectifs	
Rougeur palpébrale	1
Hyperhémie conjonctivale	1
Œdème palpébral	1
Œdème conjonctival (chémosis)	1
Œdème de la caroncule et/ou des plis semi-lunaires	1
Signes de progression (lors des contrôles)	
Augmentation de l'exophtalmie de $>$ 2 mm en 1-3 mois	1
Diminution de la motilité oculaire de $>$ 8° en 1-3 mois	1
Diminution de l'acuité visuelle de $>$ 1 dixième en 1-3 mois	1

Tableau II : Score d'activité clinique comprenant 7 items évalués à l'examen initial (signes inflammatoires subjectifs et objectifs), et 3 items complémentaires relevés au cours du suivi.

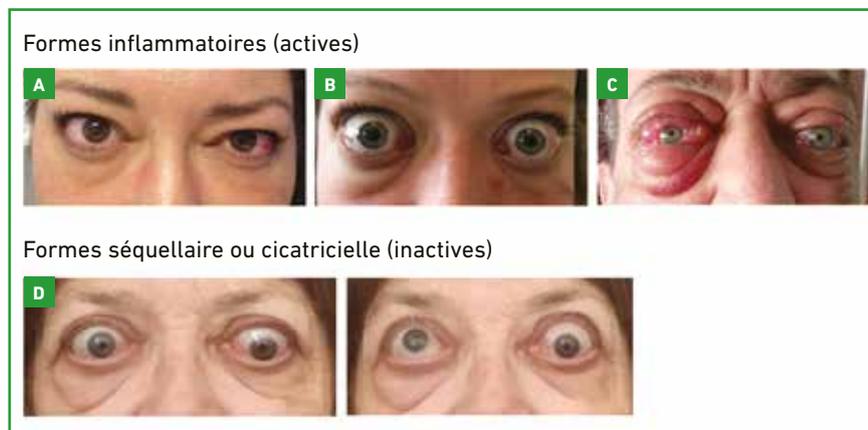


Fig. 2 : Illustration de différents stades d'orbitopathie basedowienne (OB). A : OB mineure active ; B : OB modérée à sévère active avec exophtalmie marquée et exposition cornéenne. C : OB menaçante active avec neuropathie optique droite et chémosis majeur empêchant l'occlusion palpébrale. D : OB modérée à sévère inactive avec diplopie par rétraction du muscle droit inférieur gauche, mise en évidence à l'examen clinique par l'élévation du regard (photo de droite). Photos issues du service d'Endocrinologie du CHU de Nantes.

score est \geq 3/7. Des examens complémentaires (scanner ou IRM orbitaire) peuvent donner de plus amples informations pour juger de l'activité de l'OB. Les différentes formes cliniques de l'OB sont illustrées sur la **fig. 2**.

Prise en charge thérapeutique

Le diagnostic et l'évaluation d'éventuelles complications doivent relever d'une prise en charge pluridisciplinaire associant à la fois l'ophtalmologue et l'endocrinologue, avec une participation si besoin d'un chirurgien spécialisé dans les pathologies orbitaires. La prise en charge intègre des mesures générales et des mesures spécifiques guidées par l'état actif ou inactif de l'OB ainsi que sa sévérité. Les urgences ophtalmologiques nécessitant une prise en charge sans délai sont la neuropathie optique (baisse d'acuité visuelle récente et inexplicée et/ou modification de la vision des couleurs) et/ou la subluxation oculaire et/ou le risque d'ulcération cornéenne : dans ces situations de menace visuelle, le groupe d'experts recommande une corticothérapie à fortes doses intraveineuse dont les modalités ne seront pas détaillées dans cet article. En cas d'échec, une décompression chirurgicale en urgence doit être envisagée.

1. Mesures générales

Certaines mesures thérapeutiques sont communes à tous les patients présentant une OB. Il convient de restaurer l'euthy-

roïdie de manière stable et durable puisque de nombreuses données sont en faveur de l'effet délétère de la dysthyroïdie sur l'évolution de l'OB (hyperthyroïdie, mais aussi hypothyroïdie) [7]. Les antithyroïdiens de synthèse sont à privilégier en première intention du fait de la rémission possible de la MB.

Il est largement démontré que le tabac contribue à la progression rapide de l'OB ainsi que son aggravation. Il est donc essentiel d'informer le patient de ces risques et fournir en conséquence une aide au sevrage (consultation dédiée tabacologique au besoin). L'effet du tabac semble dose-dépendant et plus prononcé chez la femme. Il augmente le risque de récurrence et de résistance au traitement pour la MB et l'OB. Le tabagisme actif et/ou passif doit donc être pris en charge dès le diagnostic de MB, même en l'absence d'OB pour diminuer le risque d'apparition de celle-ci.

D'autres mesures symptomatiques doivent être systématiquement proposées : la protection solaire par le port de verres teintés (prévention de la photophobie et protection cornéenne), la surélévation de la tête du lit pour lutter contre l'œdème palpébral, la lubrification cornéenne par instillation de larmes artificielles, etc.

2. Traitements médicamenteux de première intention

Les traitements médicamenteux doivent être proposés en fonction du niveau d'activité clinique de l'OB et de son degré de sévérité. Seules les formes actives (CAS ≥ 3), ou parfois peu active, mais modérées à sévères et d'apparition récente, justifient d'un traitement médicamenteux. Une orbitopathie inactive doit faire discuter la prise en charge chirurgicale d'éventuelles séquelles.

>>> Orbitopathie minime

Le sélénium est un oligoélément ayant des effets antioxydants, qui peut être

utilisé dans le cadre de l'OB minime active, sous la forme de sélénite de sodium à raison de $100 \mu\text{g} \times 2/\text{jour}$ pendant une durée de six mois (non remboursé par la Sécurité sociale française). Ce traitement a un effet bénéfique sur l'inflammation de surface (érythème conjonctival, œdème palpébral principalement) et la qualité de vie, comme le montre une étude multicentrique randomisée en double aveugle contre placebo, menée en 2011 [8].

>>> Orbitopathie modérée à sévère

Le traitement de l'OB active modérée à sévère repose sur la corticothérapie intraveineuse à fortes doses : elle est classiquement administrée sous forme de bolus intraveineux hebdomadaires avec une phase d'attaque de 500 mg de méthylprednisolone pendant six semaines, suivie d'une phase d'entretien de 250 mg pendant six semaines, soit une dose cumulée de 4,5 g sur douze semaines au total. Ce protocole, préconisé par l'EUGOGO, a été validé lors d'études prospectives de doses [9]. Le groupe d'experts préconise en première intention l'administration de ce cycle de corticothérapie I.V en association avec le mycophénolate mofetil (MMF), dans les OB modérées à sévères, conformément aux dernières guidelines parues en 2021 dans l'*European Journal of Endocrinology* [10].

Le MMF est un puissant immunosuppresseur largement utilisé dans le cadre des traitements antirejet et des maladies auto-immunes : il s'agit d'un inhibiteur sélectif, non compétitif, réversible de l'inosine monophosphate. Une étude chinoise comparant le MMF ($500 \text{ mg} \times 2/\text{jour}$ pendant 24 semaines) et la corticothérapie IV ($500 \text{ mg}/\text{jour}$ pendant trois jours consécutifs sur deux semaines puis $60 \text{ mg}/\text{jour}$ *per os* pendant huit semaines puis diminution progressive), dans le cadre de l'OB modérée à sévère, a montré un bénéfice clinique en faveur du MMF [11].

Il a également été démontré que l'association de la corticothérapie I.V (dose cumulée de 4,5 g) et du MMF (720 mg par jour pendant 24 semaines), était plus efficace en comparaison à la corticothérapie seule [12], ayant donc conduit à recommander cette association en première intention dans la prise en charge des OB modérées à sévères (cf. Guidelines 2021 citées ci-dessus).

Il est également possible d'envisager d'emblée en première intention une corticothérapie I. V seule, mais à plus fortes doses, avec une dose cumulée de 7,5 g *versus* 4,5 g habituellement (750 mg par semaine pendant six semaines, puis 500 mg par semaine pendant six semaines) en présence d'une OB avec diplopie constante ou non, d'exophtalmie sévère ou d'infiltration majeure des parties molles [10].

La réévaluation au terme des six premiers bolus permet de définir les patients cortico-résistants (absence d'amélioration, voire d'aggravation) pour lesquels seront proposés d'emblée des traitements de seconde ligne. Autrement, en cas de bonne réponse clinique, les bolus hebdomadaires sont poursuivis pour une durée totale de traitement de 12 semaines selon les modalités expliquées ci-dessus. En cas de cortico-dépendance (nécessité de prolonger la corticothérapie du fait d'une récurrence précoce à la diminution ou à l'arrêt du traitement), un second cycle de corticothérapie I.V peut être proposé.

3. Traitements médicamenteux de seconde ligne

Il est possible d'envisager un nouveau cycle de corticothérapie I.V. comme seconde ligne de traitement, sans dépasser 8 g en dose cumulée (généralement 7,5 g), du fait des risques d'hépatotoxicité et de complications cardiovasculaires. Les contre-indications à la corticothérapie sont les hépatites, les cardiopathies sévères, l'hypertension artérielle ou le diabète mal équilibrés (*fig. 3*).

Le dossier – Exophtalmies dysthyroïdiennes

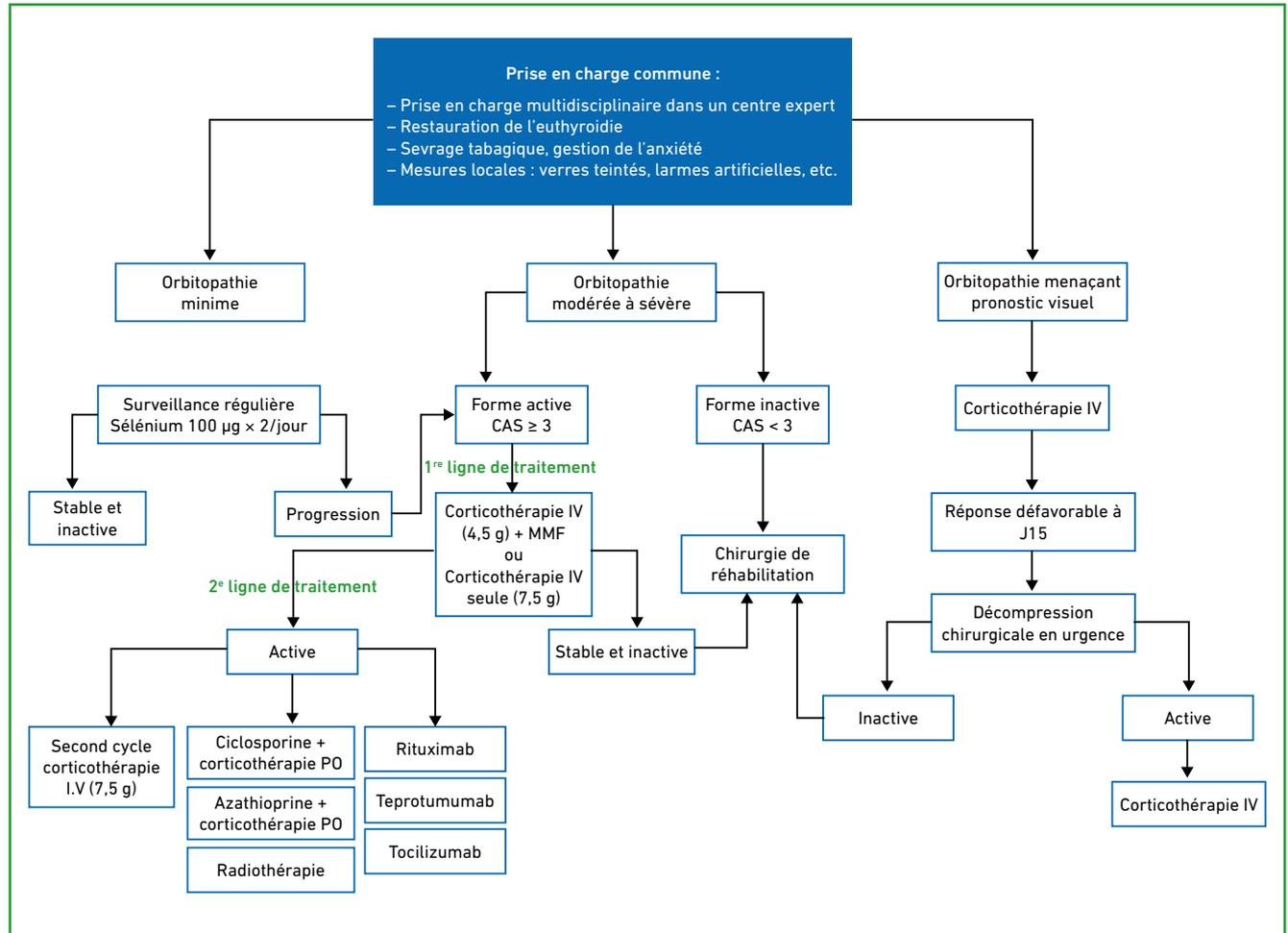


Fig. 3 : Proposition d'arbre décisionnel de la prise en charge thérapeutique de l'orbitopathie basedowienne. "CAS" : Clinical Activity score, "MMF" : Mycophénolate mofetil.

D'autre part, de nouvelles lignes de traitements immunomodulateurs ont été étudiées et présentent des résultats prometteurs dans le cadre de l'OB modérée à sévère (fig. 4 et tableau III résumant les différents traitements de seconde ligne).

>>> Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal dirigé spécifiquement contre le CD20 présent à la surface des lymphocytes B impliqués dans l'activation des fibroblastes et l'infiltration de la graisse rétro-orbitaire. L'administration du rituximab permet une déplétion franche, immédiate et prolongée des lymphocytes B. On compte deux études randomisées

analysant l'efficacité du Rituximab qui semblent contradictoires à première vue : le rituximab (500 mg ou 2000 mg administrés) est plus efficace que les glucocorticoïdes intraveineux dans l'étude prospective italienne [13], alors qu'il ne semble pas plus efficace que le placebo dans l'étude prospective américaine avec 2000 mg administrés [14]. L'analyse de ces deux populations traitées permet d'identifier le contexte favorable à l'efficacité du rituximab, à savoir l'utilisation précoce après apparition des premiers signes d'OB. De plus, une méta-analyse publiée en 2018 comptant 293 patients plaide en faveur de l'efficacité du rituximab avec peu d'effets indésirables constatés [15].

On peut identifier, comme l'a montré une étude française publiée en 2020 [16], certains facteurs de réponse au traitement : le rituximab semble d'autant plus efficace que l'activité inflammatoire initiale est importante, confortant ainsi les conclusions d'études antérieures. À l'inverse, le tabagisme et le tonus oculaire élevé constituent des facteurs de risque de mauvaise réponse au traitement. La posologie du rituximab n'est pas consensuelle dans cette indication. Les principaux effets indésirables du rituximab sont l'hypotension, le prurit, la fièvre transitoire, les complications locales à l'injection et les phénomènes d'hypersensibilité.

Le dossier – Exophtalmies dysthyroïdiennes

Molécule	Cible	Données cliniques	Résultats sur le critère de jugement principal	Effets indésirables
Rituximab	Lymphocyte B	2 études randomisées : versus corticothérapie [13] (N = 32) ou placebo [14] (N = 25)	Réduction du CAS ≥ 2 à 6 mois : bénéfice de l'utilisation précoce	Prurit, fièvre, complications au point d'injection, hypersensibilité
Tocilizumab	IL6	1 étude randomisée contre placebo [17] (N = 32)	Réduction du CAS ≥ 2 à 6 mois dans 93,3% des cas (58,8 % dans le groupe placebo)	Perturbation du bilan hépatique, cas isolé de pyélonéphrite
Teprotumumab	IGF1-R	Étude phase II [18] OPTIC Study [19]	Réduction du CAS ≥ 2 ∇ exophtalmie de 2 mm	Déséquilibre glycémique, diarrhées
Ciclosporine	IL2	Étude randomisée contre corticothérapie [21] (N = 36)	Critère composite (protrusion, acuité visuelle...etc.) : meilleure réponse en association avec la corticothérapie	Toxicité rénale, hépatique, Hypertension artérielle
Azathioprine	Anti prolifératif	Étude randomisée [22] (N=126)	Efficacité en association avec la corticothérapie orale	Infections modérées
Etanercept	TNF α	Étude pilote [24] (N=10)	Réduction du CAS chez 60% des patients traités.	Complications locales au point d'injection, allergies
Adalimumab		Étude rétrospective [23] (N=10)	Critère inflammatoire composite (chemosis, œdème et rougeur palpébrale, hyperhémie conjonctivale) : 6 sur 10 améliorés.	

Tableau III : Tableau récapitulatif des différents traitements médicamenteux de seconde ligne dans le cadre de l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère. "IL6" : Interleukine 6, "IGF1-R" : Insuline-like Growth Factor Receptor, "IL2" : Interleukine 2, "TNF α " : Tumor Necrosis Factor, "CAS" : Clinical Activity Score.

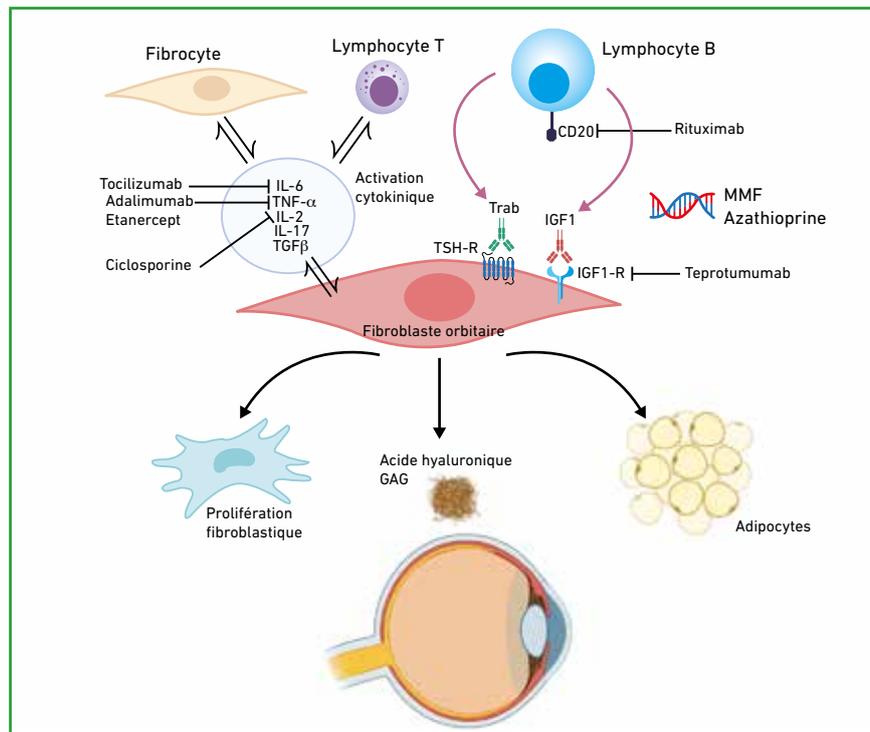


Fig. 4 : Mécanismes physiopathologiques dans le cadre de l'OB et les différents niveaux d'actions des thérapeutiques médicamenteuses. Illustration réalisée à l'aide du logiciel Biorender.

>>> Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal anti-Interleukine 6 récepteur : il intervient dans l'inhibition de la production cytokinique à l'origine de l'activation des fibroblastes orbitaires. Une étude randomisée contre placebo a permis de montrer une diminution significative du CAS d'au moins deux points chez 93,3 % des sujets dans le groupe tocilizumab, et une réduction de l'exophtalmie de 1,5 mm en comparaison avec le groupe placebo, chez des patients corticorésistants présentant une OB modérée à sévère [17] : le tocilizumab était administré à hauteur de 8 mg/kg toutes les quatre semaines, pendant trois mois. Il y avait peu d'effets indésirables constatés au cours de l'étude, hormis un cas isolé de pyélonéphrite aiguë et de cytolyse hépatique modérée.

>>> Teprotumumab

Le teprotumumab est un anticorps monoclonal dirigé contre les récepteurs IGF1,

d'expression accrue au niveau des fibroblastes, responsables de l'accumulation des GAG au sein de la graisse orbitaire. Une étude de phase II publiée en 2017 dans le *NEJM* [18], a permis de montrer une réduction significative du CAS (≥ 2), et de l'exophtalmie (≥ 2 mm) chez des sujets présentant une OB active modérée à sévère, en comparaison avec le groupe placebo. L'amélioration de l'exophtalmie était d'autant plus significative que la protrusion initiale était grande. Les principaux effets indésirables du traitement étaient le déséquilibre hyperglycémique des patients diabétiques et les diarrhées secondaires à l'injection. Le traitement était administré en intraveineux à 10 mg/kg en dose initiale, puis 20 mg/kg toutes les trois semaines pour un total de huit cures.

De façon plus récente, une étude randomisée contre placebo, l'*OPTIC study*, publiée en 2020 dans le *NEJM*, a également permis de confirmer l'amélioration de la protrusion oculaire (≥ 2 mm) chez les patients traités [19].

Les effets à long terme du teprotumumab restent à préciser, compte tenu par exemple des résultats d'une étude parue en 2022 indiquant que 15 % des patients traités avaient présenté des troubles neurosensoriels auditifs, dont 45 % de façon durable [20]. Il a également été rapporté un cas d'encéphalopathie amyloïde et de maladie inflammatoire intestinale. À l'heure actuelle, il s'agit d'un traitement uniquement disponible aux États-Unis depuis 2020, après validation et autorisation de l'Agence américaine du médicament (*US Food & Drug Administration*).

>>> Ciclosporine

La ciclosporine est un agent immunosuppresseur qui inhibe la calcineurine, protéine phosphatase qui, dans les circonstances habituelles, active la transcription du gène codant pour l'interleukine 2 au sein des lymphocytes T. D'anciennes études ont montré l'efficacité de ce traitement en association

avec la corticothérapie orale à fortes doses [21], dans le cadre de l'OB modérée à sévère, en termes d'amélioration globale oculaire et de diminution du risque de rechute ultérieure.

Les principaux effets indésirables constatés sont la toxicité rénale et hépatique, les gingivorragies et l'hypertension artérielle. Ce traitement peut être discuté dans le cadre de l'OB active modérée à sévère dans les situations de corticorésistance ou de réponse partielle à la corticothérapie.

>>> Azathioprine

L'Azathioprine est un agent antiprolifératif dont le mécanisme d'action est similaire au MMF. Il a démontré son efficacité en association avec une corticothérapie orale dans une étude randomisée ayant inclus 126 patients, malgré une tolérance clinique faible [22]. Néanmoins, des analyses *post-hoc* ont permis de montrer une réduction du risque de récurrence de l'OB après l'arrêt de la corticothérapie orale, permettant ainsi de considérer favorablement l'azathioprine comme traitement d'épargne cortisonique.

>>> Anti-TNF

Le TNF est une cytokine reconnue pour participer à l'activité inflammatoire de l'OB. Certaines molécules ont été étudiées comme l'adalimumab, qui a permis d'obtenir une amélioration clinique chez six patients sur dix inclus, comme le montre une étude rétrospective publiée en 2014 [23]. L'etanercept a également montré une réduction significative du CAS chez 60 % des sujets dans une autre étude publiée en 2005 [24].

>>> Radiothérapie

Enfin, la radiothérapie orbitaire peut également être considérée pour la prise en charge de l'OB en cas de corticodépendance ou résistance, plus particulièrement en présence de troubles oculomoteurs et/ou diplopie. Elle peut

être associée à une corticothérapie *per os* ou intraveineuse pour une plus grande efficacité.

BIBLIOGRAPHIE

1. NAIK VM, NAIK MN, GOLDBERG RA *et al.* Immunopathogenesis of thyroid eye disease: emerging paradigms. *Surv Ophthalmol*, 2010;55:215-226.
2. BARTLEY GB. The epidemiologic characteristics and clinical course of ophthalmopathy associated with autoimmune thyroid disease in Olmsted County, Minnesota. *Trans Am Ophthalmol Soc*, 1994;92:477-588.
3. LERAY B, IMBERT P, THOUVENIN D, BOUTAULT F *et al.* Diagnosis and treatment of dysthyroid orbitopathy: A multidisciplinary disease. *J Fr Ophtalmol*, 2013;36:874-885.
4. PERROS P, ŽARKOVIĆ M, AZZOLINI C *et al.* PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. *Br J Ophthalmol*, 2015;99:1531-1535.
5. TANDA ML, PIANTANIDA E, LIPARULO L *et al.* Prevalence and natural history of graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013;98:1443-1449.
6. STAN MN, BAHN RS. Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc*, 2010;20:777-783.
7. BARTALENA L. Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2012;26:371-379.
8. MARCOCCI C, KAHALY GJ, KRASSAS GE *et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med*, 2011;364:1920-1931.
9. BARTALENA L, KRASSAS GE, WIERSINGA W *et al.* Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2012;97:4454-4463.
10. 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:G43-67.

Le dossier – Exophtalmies dysthyroïdiennes

11. YE X, BO X, HU X *et al.* Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2017;86:247-255.
12. KAHALY GJ, RIEDL M, KÖNIG J *et al.* Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018;6:287-298.
13. SALVI M, VANNUCCHI G, CURRÒ N *et al.* Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:422-431.
14. STAN MN, GARRITY JA, CARRANZA LEON BG *et al.* Randomized controlled trial of rituximab in patients with Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab*, 2015;100:432-441.
15. SHEN WC, LEE CH, LOH EW *et al.* Efficacy and safety of rituximab for the treatment of graves' orbitopathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy*, 2018;38:503-510.
16. DELTOUR JB, D'ASSIGNY FLAMEN M, LADSOUS M *et al.* Efficacy of rituximab in patients with Graves' orbitopathy: a retrospective multicenter nationwide study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol [Internet]*, 2020;258:2013-21.
17. PEREZ-MOREIRAS JV, GOMEZ-REINO JJ, MANEIRO JR *et al.* Efficacy of tocilizumab in patients with moderate-to-severe corticosteroid-resistant graves orbitopathy: A randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*, 2018;195:181-190.
18. SMITH TJ, KAHALY GJ, EZRA DG *et al.* Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 2017;376:1748-1761.
19. 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.
20. BARTALENA L, MARINÒ M, MARCOCCI C *et al.* Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: moving problems from eyes to ears? *J Endocrinol Invest*, 2022;45:1455-1457.
21. PRUMMEL MF, MOURITS MP, BERGHOUT A *et al.* Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med*, 1989;321:1353-1359.
22. RAJENDRAM R, TAYLOR PN, WILSON VJ *et al.* Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 x 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2018;6:299-309.
23. AYABE R, ROOTMAN DB, HWANG CJ *et al.* Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalm Plast Reconstr Surg*, 2014;30:415-419.
24. PARIDAENS D, VAN DEN BOSCH WA, VAN DER LOOS TL *et al.* The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye Lond Engl*, 2005;19:1286-1289.

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