



**HAL**  
open science

# Évaluation de l'impact du tabagisme sur la réponse au traitement de l'orbitopathie de Basedow

Camille Collin

► **To cite this version:**

Camille Collin. Évaluation de l'impact du tabagisme sur la réponse au traitement de l'orbitopathie de Basedow. Médecine humaine et pathologie. 2020. dumas-03531589

**HAL Id: dumas-03531589**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03531589>**

Submitted on 18 Jan 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial - ShareAlike 4.0 International License

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Camille COLLIN**

Le 4 décembre 2020

**EVALUATION DE L'IMPACT DU TABAGISME SUR LA REPONSE AU  
TRAITEMENT DE L'ORBITOPATHIE DE BASEDOW**

Directeur de thèse : Docteur Olivier GILLY

JURY

Président :  
Monsieur le Professeur Éric RENARD

Assesseurs :  
Monsieur le Professeur Serge LUMBROSO  
Monsieur le Professeur Pascal PERNEY  
Monsieur le Docteur Olivier GILLY

Membre invité :  
Monsieur le Docteur Luc JEANJEAN

UNIVERSITE DE MONTPELLIER  
FACULTE DE MEDECINE MONTPELLIER-NIMES

**THESE**

Pour obtenir le titre de  
**DOCTEUR EN MEDECINE**

Présentée et soutenue publiquement  
par

**Camille COLLIN**

Le 4 décembre 2020

**EVALUATION DE L'IMPACT DU TABAGISME SUR LA REPONSE AU  
TRAITEMENT DE L'ORBITOPATHIE DE BASEDOW**

Directeur de thèse : Docteur Olivier GILLY

JURY

Président :  
Monsieur le Professeur Éric RENARD

Assesseurs :  
Monsieur le Professeur Serge LUMBROSO  
Monsieur le Professeur Pascal PERNEY  
Monsieur le Docteur Olivier GILLY

Membre invité :  
Monsieur le Docteur Luc JEANJEAN

**ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020**

**PERSONNEL ENSEIGNANT**

**Professeurs Honoraires**

ALLIEU Yves	CALLIS Albert	JAFFIOL Claude	NAVRATIL Henri
ALRIC Robert	CANAUD Bernard	JANBON Charles	OTHONIEL Jacques
ARNAUD Bernard	CHAPTAL Paul-André	JANBON François	PAGES Michel
ASTRUC Jacques	CIURANA Albert-Jean	JARRY Daniel	PEGURET Claude
AUSSILLOUX Charles	CLOT Jacques	JOURDAN Jacques	PELISSIER Jacques
AVEROUS Michel	COSTA Pierre	LAFFARGUE François	POUGET Régis
AYRAL Guy	D'ATHIS Françoise	LALLEMANT Jean Gabriel	PUJOL Henri
BAILLAT Xavier	DEMAILLE Jacques	LAMARQUE Jean-Louis	RABISCHONG Pierre
BALDET Pierre	DESCOMPS Bernard	LAPEYRIE Henri	RAMUZ Michel
BALDY-MOULINIER Michel	DIMEGLIO Alain	LE QUELLEC Alain	RIEU Daniel
BALMES Jean-Louis	DUBOIS Jean Bernard	LESBROS Daniel	ROCHEFORT Henri
BALMES Pierre	DUJOLS Pierre	LOPEZ François Michel	ROUANET DE VIGNE LAVIT Jean Pierre
BANSARD Nicole	DUMAS Robert	LORIOT Jean	SAINT AUBERT Bernard
BAYLET René	DUMAZER Romain	LOUBATIERES Marie Madeleine	SANCHO-GARNIER
BILLIARD Michel	ECHENNE Bernard	MAGNAN DE BORNIER Bernard	Hélène SANY Jacques
BLARD Jean-Marie	FABRE Serge	MARY Henri	SEGNARBIEUX François
BLAYAC Jean Pierre	FREREBEAU Philippe	MATHIEU-DAUDE Pierre	SENAC Jean-Paul
BLOTMAN Francis	GALIFER René Benoît	MEYNADIER Jean	SERRE Arlette
BONNEL François	GODLEWSKI Guilhem	MICHEL François-Bernard	SOLASSOL Claude
BOURGEOIS Jean-Marie	GRASSET Daniel	MION Charles	THEVENET André
BRUEL Jean Michel	GUILHOU Jean- Jacques	MION Henri	VIDAL Jacques
BUREAU Jean-Paul	HERTAULT Jean	MIRO Luis	VISIER Jean Pierre
BRUNEL Michel	HUMEAU Claude	NAVARRO Maurice	

### **Professeurs Emérites**

ARTUS Jean-Claude	MARES Pierre
BLANC François	MAUDELONDE Thierry
BOULENGER Jean-Philipp	MAURY Michèle
BOURREL Gérard	MILLAT Bertrand
BRINGER Jacques	MONNIER Louis
CLAUSTRES Mireille	MOURAD Georges
DAURES Jean-Pierre	PREFAUT Christian
DAUZAT Michel	PUJOL Rémy
DAVY Jean-Marc	RIBSTEIN Jean
DEDET Jean-Pierre	SCHVED Jean-François
ELEDJAM Jean-Jacques	SULTAN Charles
GROLLEAU RAOUX Robe	TOUCHON Jacques
GUERRIER Bernard	UZIEL Alain
GUILLOT Bernard	VOISIN Michel
LANDAIS Paul	ZANCA Michel

## Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

### PU-PH de classe exceptionnelle

ALBAT Bernard	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
ALRIC Pierre	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
BACCINO Eric	Médecine légale et droit de la santé
BASTIEN Patrick	Parasitologie et mycologie
BLAIN Hubert	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
BONAFE Alain	Radiologie et imagerie médicale
CAPDEVILA Xavier	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CHAMMAS Michel	Chirurgie orthopédique et traumatologique
COLSON Pascal	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
COMBE Bernard	Rhumatologie
COTTALORDA Jérôme	Chirurgie infantile
COUBES Philippe	Neurochirurgie
COURTET Philippe	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
CRAMPETTE Louis	Oto-rhino-laryngologie
CRISTOL Jean Paul	Biochimie et biologie moléculaire
DE LA COUSSAYE Jean Emmanuel	Médecine d'urgence
DE WAZIERES Benoît	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
DELAPORTE Eric	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
DEMOLY Pascal	Pneumologie ; addictologie
DOMERGUE Jacques	Chirurgie viscérale et digestive
DUFFAU Hugues	Neurochirurgie
ELIAOU Jean François	Immunologie
FABRE Jean Michel	Chirurgie viscérale et digestive
FRAPIER Jean-Marc	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
HAMAMAH Samir	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale

HEDON Bernard	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
HERISSON Christian	Médecine physique et de réadaptation
JABER Samir	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
JEANDEL Claude	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
JONQUET Olivier	Médecine intensive-réanimation
JORGENSEN Christian	Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie
KOTZKI Pierre Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
LABAUGE Pierre	Neurologie
LARREY Dominique	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
LEFRANT Jean-Yves	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
LUMBROSO Serge	Biochimie et Biologie moléculaire
MARTY-ANE Charles	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
MERCIER Jacques	Physiologie
MESSNER Patrick	Cardiologie
MONDAIN Michel	Oto-rhino-laryngologie
MORIN Denis	Pédiatrie
PAGEAUX Georges-Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
PUJOL Pascal	Biologie cellulaire
QUERE Isabelle	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
RENARD Eric	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale
REYNES Jacques	Maladies infectieuses, maladies tropicales
RIPART Jacques	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
ROUANET Philippe	Cancérologie ; radiothérapie
SOTTO Albert	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
TAOUREL Patrice	Radiologie et imagerie médicale
VANDE PERRE Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
YCHOU Marc	Cancérologie ; radiothérapie

**PU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

AGUILAR MARTINEZ Patricia	Hématologie ; transfusion
ASSENAT Éric	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
AVIGNON Antoine	Nutrition
AZRIA David	Cancérologie ; radiothérapie
BAGHDADLI Amaria	Pédopsychiatrie ; addictologie
BEREGI Jean-Paul	Radiologie et imagerie médicale
BLANC Pierre	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
BORIE Frédéric	Chirurgie viscérale et digestive
BOULOT Pierre	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
CAMBONIE Gilles	Pédiatrie
CAMU William	Neurologie
CANOVAS François	Anatomie
CAPTIER Guillaume	Anatomie
CARTRON Guillaume	Hématologie ; transfusion
CAYLA Guillaume	Cardiologie
CHANQUES Gérald	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
CORBEAU Pierre	Immunologie
COSTES Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
COULET Bertrand	Chirurgie orthopédique et traumatologique
CYTEVAL Catherine	Radiologie et imagerie médicale
DADURE Christophe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAUVILLIERS Yves	Physiologie
DE TAYRAC Renaud	Gynécologie-obstétrique, gynécologie médicale
DE VOS John	Histologie, embryologie et cytogénétique
DEMARIA Roland	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire

DEREURE Olivier	Dermatologie - vénéréologie
DROUPY Stéphane	Urologie
DUCROS Anne	Neurologie
DUPEYRON Arnaud	Médecine physique et de réadaptation
FESLER Pierre	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
GARREL Renaud	Oto-rhino-laryngologie
GENEVIEVE David	Génétique
HAYOT Maurice	Physiologie
KLOUCHE Kada	Médecine intensive-réanimation
KOENIG Michel	Génétique
LAFFONT Isabelle	Médecine physique et de réadaptation
LAVABRE-BERTRAND Thierry	Histologie, embryologie et cytogénétique
LAVIGNE Jean-Philippe	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
LE MOING Vincent	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
LECLERCQ Florence	Cardiologie
LEHMANN Sylvain	Biochimie et biologie moléculaire
MARIANO-GOULART Denis	Biophysique et médecine nucléaire
MATECKI Stéfan	Physiologie
MEUNIER Laurent	Dermato-vénéréologie
MOREL Jacques	Rhumatologie
NAVARRO Francis	Chirurgie viscérale et digestive
NOCCA David	Chirurgie viscérale et digestive
PETIT Pierre	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PERNEY Pascal	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
PRUDHOMME Michel	Anatomie
PUJOL Jean Louis	Pneumologie ; addictologie
PURPER-OUAKIL Diane	Pédopsychiatrie ; addictologie

TOUITOU Isabelle	Génétique
TRAN Tu-Anh	Pédiatrie
VERNHET Hélène	Radiologie et imagerie médicale

### **PU-PH de 2ème classe**

BOURDIN Arnaud	Pneumologie ; addictologie
CANAUD Ludovic	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option chirurgie vasculaire)
CAPDEVIELLE Delphine	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
CLARET Pierre-Géraud	Médecine d'urgence
COLOMBO Pierre-Emmanuel	Cancérologie ; radiothérapie
COSTALAT Vincent	Radiologie et imagerie médicale
CUVILLON Philippe	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DAIEN Vincent	Ophtalmologie
DORANDEU Anne	Médecine légale et droit de la santé
FAILLIE Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
FUCHS Florent	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale
GABELLE DELOUSTAL Audrey	Neurologie
GAUJOUX Viala Cécile	Rhumatologie
GODREUIL Sylvain	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
GUILLAUME Sébastien	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
GUILPAIN Philippe	Médecine Interne, gériatrie et biologie du vieillissement; addictologie
GUIU Boris	Radiologie et imagerie médicale
HERLIN Christian	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brulologie
HOUEDE Nadine	Cancérologie ; radiothérapie
JACOT William	Cancérologie ; Radiothérapie
JUNG Boris	Médecine intensive-réanimation
KALFA Nicolas	Chirurgie infantile

KOUYOUMDJIAN Pascal	Chirurgie orthopédique et traumatologique
LACHAUD Laurence	Parasitologie et mycologie
LALLEMANT Benjamin	Oto-rhino-laryngologie
LE QUINTREC DONNETTE Moglie	Néphrologie
LETOUZEY Vincent LONJON Nicolas	Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale Neurochirurgie
LOPEZ CASTROMAN Jorge	Psychiatrie d'Adultes ; addictologie
LUKAS Cédric MAURY Philippe	Rhumatologie Chirurgie orthopédique et traumatologique
MILLET Ingrid	Radiologie et imagerie médicale
MORANNE Olivier	Néphrologie
MURA Thibault	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
NAGOT Nicolas	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de la communication
PANARO Fabrizio	Chirurgie viscérale et digestive
PARIS Françoise	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
PASQUIE Jean-Luc	Cardiologie
PELLESTOR Franck	Histologie, embryologie et cytogénétique
PEREZ MARTIN Antonia	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire (option médecine vasculaire)
POUDEROUX Philippe	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
RIGAU Valérie	Anatomie et cytologie pathologiques
RIVIER François	Pédiatrie
ROGER Pascal	Anatomie et cytologie pathologiques
ROSSI Jean François	Hématologie ; transfusion
ROUBILLE François	Cardiologie
SEBBANE Mustapha	Médecine d'urgence
SIRVENT Nicolas	Pédiatrie
SOLASSOL Jérôme	Biologie cellulaire

STOEBNER Pierre	Dermato-vénéréologie
SULTAN Ariane	Nutrition
THOUVENOT Éric	Neurologie
THURET Rodolphe	Urologie
VENAIL Frédéric	Oto-rhino-laryngologie
VILLAIN Max	Ophtalmologie
VINCENT Denis	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement, médecine générale, addictologie
VINCENT Thierry	Immunologie
WOJTUSCISZYN Anne	Endocrinologie-diabétologie-nutrition

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES

#### 1<sup>re</sup> classe :

COLINGE Jacques (Cancérologie, Signalisation cellulaire et systèmes complexes)

#### 2<sup>ème</sup> classe :

LAOUDJ CHENIVESSE Dalila (Biochimie et biologie moléculaire)

VISIER Laurent (Sociologie, démographie)

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - Médecine générale

#### 1<sup>re</sup> classe :

LAMBERT Philippe

#### 2<sup>ème</sup> classe :

AMOUYAL Michel

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine Générale**

CLARY Bernard

DAVID Michel

GARCIA Marc

## **PROFESSEURS ASSOCIES - Médecine**

BESSIS Didier (Dermato-vénéréologie)

MEUNIER Isabelle (Ophtalmologie)

MULLER Laurent (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

PERRIGAULT Pierre-François (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

QUANTIN Xavier (Pneumologie)

ROUBERTIE Agathe (Pédiatrie)

VIEL Eric (Soins palliatifs et traitement de la douleur)

## **Maîtres de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers**

### **MCU-PH Hors classe**

BADIOU Stéphanie	Biochimie et biologie moléculaire
BOULLE Nathalie	Biologie cellulaire
CACHEUX-RATABOUL Valère	Génétique
CARRIERE Christian	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
CHARACHON Sylvie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
FABBRO-PERAY Pascale	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GIANSILY-BLAIZOT Muriel	Hématologie ; transfusion
HILLAIRE-BUYS Dominique	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
PUJOL Joseph	Anatomie
RICHARD Bruno	Médecine palliative
RISPAIL Philippe	Parasitologie et mycologie
SEGONDY Michel	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 1<sup>re</sup> classe**

BERTRAND Martin	Anatomie
BOUDOUSQ Vincent	Biophysique et médecine nucléaire
BOURGIER Céline	Cancérologie ; Radiothérapie
BRET Caroline	Hématologie biologique
COSSEE Mireille	Génétique
GIRARDET-BESSIS Anne	Biochimie et biologie moléculaire
LAVIGNE Géraldine	Hématologie ; transfusion
LESAGE François-Xavier	Médecine et Santé au Travail
MATHIEU Olivier	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie
MENJOT de CHAMPFLEUR Nicolas	Radiologie et imagerie médicale
MOUZAT Kévin	Biochimie et biologie moléculaire
OLIE Emilie	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
PANABIERES Catherine	Biologie cellulaire
PHILIBERT Pascal	Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale
RAVEL Christophe	Parasitologie et mycologie
SCHUSTER-BECK Iris	Physiologie
STERKERS Yvon	Parasitologie et mycologie
THEVENIN-RENE Céline	Immunologie
TUAILLON Edouard	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière

**MCU-PH de 2<sup>ème</sup> classe**

CHIRIAC Anca	Immunologie
DE JONG Audrey	Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire
DU THANH Aurélie	Dermato-vénéréologie
GOUZI Farès	Physiologie

HERRERO Astrid	Chirurgie viscérale et digestive
JEZIORSKI Éric	Pédiatrie
KUSTER Nils	Biochimie et biologie moléculaire
MAKINSON Alain	Maladies infectieuses, Maladies tropicales
PANTEL Alix	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
PERS Yves-Marie	Thérapeutique; addictologie
ROUBILLE Camille	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
SZABLEWSKY	Anatomie et cytologie pathologiques

### **Maîtres de Conférences des Universités - Médecine Générale**

#### **MCU-MG de 1<sup>re</sup> classe**

COSTA David

#### **MCU-MG de 2<sup>ème</sup> classe**

FOLCO-LOGNOS Béatrice

OUDE ENGBERINK Agnès

### **Maîtres de Conférences associés - Médecine Générale**

LOPEZ Antonio

MILLION Elodie

PAVAGEAU Sylvain

REBOUL Marie-Catherine

SERAYET Philippe

## Praticiens Hospitaliers Universitaires

BARATEAU Lucie	Physiologie
BASTIDE Sophie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
DAIEN Claire	Rhumatologie
GATINOIS Vincent	Histologie, embryologie et cytogénétique
GOULABCHAND Radjiv	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
LATTUCA Benoit	Cardiologie
MIOT Stéphanie	Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie
PINETON DE CHAMBRUN	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
Guillaume SOUCHE François-Régis	Chirurgie viscérale et digestive

# **REMERCIEMENTS**

**Aux membres du jury,**

**A Monsieur le Professeur Éric RENARD, président du jury**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse. Merci pour l'enseignement que vous nous transmettez et le soutien que vous nous apportez en tant que coordinateur de DES. Ce fût enrichissant de travailler avec vous en tant que référente de filière.

**A Monsieur le Docteur Olivier GILLY, directeur de thèse**

Merci à toi, Olivier, de m'avoir proposé ce travail de thèse, de m'avoir accompagnée durant tout le processus et d'avoir été disponible pour mes nombreuses questions et nos « points » thèse mensuels. Travailler avec toi dans la bonne humeur est un plaisir aussi bien en pratique clinique dans le service de M.M.E. de Nîmes que dans le cadre de la thèse.

**A Monsieur le Professeur Serge LUMBROSO**

Je vous remercie de me faire l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Soyez assuré de mon profond respect.

**A Monsieur le Professeur Pascal PERNEY**

Vous me faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

**A Monsieur le Docteur Luc JEANJEAN**

Je vous remercie d'avoir accepté de participer au jury de cette thèse. Soyez assuré de toute ma gratitude.

## **A ma famille,**

Maman, Papa, merci pour votre éducation et les valeurs que vous m'avez transmis, qui j'espère feront de moi un bon médecin. Merci pour votre soutien apporté tout au long de mes études, avec son lot de bons et mauvais moments. Merci pour l'amour inconditionnel que vous m'avez donné. Merci maman, pour l'envie de prendre soin des patients et l'empathie que tu m'as transmis à travers ton métier d'infirmière et merci papa d'avoir eu la patience de nous écouter, maman et moi quand nous digressions à table pendant des heures sur la médecine. Je vous aime.

Jérôme, tu es le meilleur grand frère que j'aurais pu espérer avoir. Tu es toujours là pour moi dans mes moments de doute. Merci pour toutes les discussions que nous avons pu avoir. Merci de me suivre dans mes délires un peu loufoques et mes blagues à l'humour piquant. You are the Dude. Marie, merci à toi de prendre soin de mon frère.

Thibaut, merci petit frère de me supporter quand je passe mon temps à te taquiner. Je suis fière de toi et de voir à quel point tu t'épanouis dans ta vie que ce soit au niveau professionnel ou amical.

Mamie, merci à toi pour ton soutien. Merci Papy, même si aujourd'hui tu n'es plus là, pour tes encouragements dans mes premières années d'études.

Merci, à ma Tata Marie-Ange, tu t'es si bien occupée de moi dans mon enfance, merci pour ta bienveillance. Merci Tonton Gilles, Tonton Claude, Sophie, Olivier, Angélique et les enfants de faire partie de ma vie. Vous êtes ma famille de cœur.

Merci à mes deux chats, Meringue et Orson, d'avoir animé mon quotidien et apporté de la vie dans mon appartement pendant mes longues heures de révision ou après mes longues journées passées à l'hôpital.

## **A mes amis,**

शुक्रिया अंशुल, पिछले कुछ महीनों के लिए, जो कि मैंने तुम्हारे साथ गुज़ारे । तहे दिल से तुम्हे शुक्रिया, मेरा साथ देने के लिए, मेरे साथ सभ्य और सावधानी के साथ वर्ताव के लिए। मेरी शोध प्रबंध और लेख के समय, तुमने मुझे प्रेरणा, सामर्थ्य, और साहस दिया । फिर से शुक्रिया, मेरा हमेशा साथ देने के लिए। तुम मेरे लिए एक प्रेरणास्रोत हो। अपनी अद्भुत एवं जीवंत भारतीय संस्कृति से परिचय कराने के लिए, तुमको मेरा आभार। मेरे पास सच मे शब्द नहीं है तुम्हारे अमूल्य समय और उपकार के लिए। मुझे तुम पर गर्व है। तीन हजार ।

Merci à Elodie et Nicolas de m'avoir donné la chance d'être la marraine de votre merveilleuse petite Léa. Merci à Sean et Enola, d'être mes neveu et nièce de cœur. Merci à Sylvie et Daniel pour vos encouragements.

Merci à Marine, ma bichette, pour ces 12 dernières années de précieuse amitié, merci pour ton soutien et ton aide lors de la rédaction et la mise en forme de ma thèse. Je suis si fière toi mon Docteur Boulanger, je te souhaite tout le meilleur dans ta carrière de spécialiste du caillou.

Merci à ma Saulnier, mon nuts, d'être tout simplement là. Merci pour ton écoute. Merci pour nos fous rires. Tu fais partie de mes plus belles rencontres de ma vie dans le sud. On a commencé notre internat ensemble et j'ai hâte de commencer mon clinicat avec toi. Merci à toi, Max, de prendre soin d'elle. Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

Ma Bouboune, merci d'avoir été là dans les moments compliqués. Merci de me faire rire et surtout de rire à mes blagues pourries. J'ai hâte de pouvoir aller retourner boire une bière avec toi en terrasse et de refaire nos brocantes du dimanche matin.

Ma Julie, merci à toi, pour ces deux semestres passés à tes côtés, à rigoler et chanter dans le bureau. Merci de m'avoir expliqué les mystères de la gynécologie. Je me sens très honorée de participer à la cérémonie de ton mariage.

Bertrand et Angèle, merci à vous pour votre sincérité, votre authenticité et votre bonne humeur.

Merci à Berchoux, Coco, Marion, Irma et Loriane pour les sessions dimanches brunch/jeux de société, crêpe party et commentaires de l'amour est dans le pré. Vous me faites tant rire.

Merci à Carole-Anne d'être ma super co-référente de filière.

Merci Manon de m'avoir confié ta précieuse pépite et d'être présente et à mon écoute.

Merci à mes tous mes co-internes d'endocrinologie : Oriane, Jean-Baptiste, Cécile, Sarah, Thierry, Alexandra, Justine, Elena, Paula, Laetitia, Lise et Maëlle.

Merci à mes co-internes du MILAP : Bozonus, Paddy, Chonchon, Laulau le Dino et Pharmavegan. On ne peut pas éliminer que j'ai passé un semestre exceptionnel à vos côtés. Merci pour tous ces fous rires et tout ce travail dans la bonne humeur, nos soirées mojito et empanadas. Merci pour toutes ces photos-souvenirs présentes dans notre beau portofolio MILAP.

Merci à mes co-internes de la première heure, passées chefs maintenant pour la plupart : Caroline ma maman interne, Jeanne, Fanchon, Fanny et Bélinda.

Merci à mes amis de l'externat. Marie mon Lapin, merci pour ton soutien et nos délires, plein de bonheur à votre petite famille à Romain et toi. Morgane ma mouette, je suis si fière de toi. Marc tu es un ami en or, félicitations à Manon et toi. Merci à vous, Gauthier, J-C, Quentin, Jacques, Emeline, Aurélien et Léa.

J'ai également une pensée pour mes amis du lycée et collège, et école primaire : Maxime, Anne-Catherine, Lucie, Alice et Mathilde.

### **Aux équipes médicales et paramédicales,**

Merci pour le travail et la collaboration avec les différentes équipes paramédicales rencontrées tout au long de mes différents stages.

Merci à tous mes chefs de clinique et assistants rencontrés dans les différents stages : Charlotte, Manu, Emilie, Elodie, Perrine, Ubaidah, Noémie et Simon.

Merci à tous les PH et PU-PH, pour votre enseignement au cours de ces dernières années : Dr RAINGEARD, Pr WOJTUCISZYN, Dr TAILLARD, Dr ZAGDOUN, Dr JULIER, Dr COSMA, Dr GUINTRAND, Dr GUEDJ, Dr MENNESSON, Dr SIMORRE, Dr BORLOT, Dr HANTAZ, Dr LE FAHLER, Dr CAZANOVA, Dr SOARES, Dr CARRIE, Dr LEVY, Dr MOUNIE-OZIOL, Dr OZIOL, Dr BOEGNER, Pr SULTAN, Pr AVIGNON, Dr ANAHORY, Dr BRUNET, Dr ZERKOWSKY, Dr SADDIK, Dr DU CAILAR Dr ROUBILLE et le Pr FESLER.

Enfin, merci à tous les patients rencontrés tout au long de mes études, m'ayant permis de grandir dans l'apprentissage de mon métier.

# SOMMAIRE

<b>Sommaire</b> .....	1
<b>Table des abréviations</b> .....	3
<b>PARTIE I : Introduction</b> .....	4
1. Epidémiologie .....	5
2. Facteurs de risque .....	5
3. Diagnostic .....	6
3.1 Signes cliniques .....	6
3.2 Complications .....	8
3.3 Imagerie .....	9
3.4 Scores .....	9
4. Physiopathologie .....	11
4.1 Rôle du système immunitaire .....	12
4.2 Rôle du stress oxydatif tissulaire .....	13
4.3 Rôle du récepteur à la TSH .....	14
4.4 Rôle du récepteur à l'IGF .....	15
4.5 Interaction entre les récepteurs à la TSH et à l'IGF-1 .....	16
4.6 Rôle de la composante fibroblastique .....	17
4.7 Impact du tabac dans la physiopathologie .....	18
5. Stratégie thérapeutique .....	19
5.1 Prise en charge générale .....	20
5.1.1 Le sevrage tabagique .....	20
5.1.2 Autres mesures .....	21
5.2 Phase active .....	21
5.2.1 Prise en charge des formes légères .....	21
5.2.2 Prise en charge des formes modérées à sévères .....	21
5.2.2.1 Traitement de première ligne .....	21
5.2.2.2 Traitement de deuxième ligne .....	22
5.2.2.3 Thérapeutiques en cours de développement .....	23
• Tocilizumab .....	23
• Teprotumumab .....	23
5.3 Prise en charge des formes menaçantes .....	24
5.4 Phase froide .....	24
6. Objectifs de l'étude .....	24
<b>PARTIE II : Article original (version française)</b> .....	26
Résumé .....	27
1. Introduction .....	28
2. Matériel et méthodes .....	29
2.1 Design de l'étude .....	29

2.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	29
2.3	Critères de jugement.....	29
2.4	Méthode de recueil.....	30
2.5	Analyse statistique .....	31
3.	Résultats.....	31
3.1	Description de la population étudiée.....	31
3.1.1	Données générales.....	31
3.1.2	Données cliniques de la population d'étude.....	32
3.1.3	Traitements reçus dans la population d'étude .....	32
3.2	Evaluation du statut tabagique - Prise en charge du sevrage.....	33
3.3	Caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes .....	33
3.4	Traitements reçus dans les deux groupes.....	36
3.5	Critère de jugement principal .....	37
3.6	Critère de jugement secondaire.....	37
4.	Discussion.....	38
5.	Conclusion .....	40
	<b>PARTIE III : Original article (english version)</b> .....	41
	Abstract .....	42
1.	Introduction.....	43
2.	Material and methods.....	44
2.1	Study design .....	44
2.2	Inclusion and exclusion criteria .....	44
2.3	Primary and secondary outcomes.....	44
2.4	Collection method .....	45
2.5	Statistical analysis.....	46
3.	Results .....	46
3.1	Description of the study population .....	46
3.1.1	General data.....	46
3.1.2	Clinical data of study population .....	47
3.1.3	Treatment received in study population.....	47
3.2	Smoking status - Weaning management .....	47
3.3	Clinical and demographic characteristics in both groups .....	48
3.4	Received treatment in both groups .....	51
3.5	Primary outcome.....	52
3.6	Secondary outcome .....	52
4.	Discussion.....	52
5.	Conclusion .....	54
	Références de l'article .....	55
	<b>Bibliographie</b> .....	59
	<b>Annexes</b> .....	67
	<i>SERMENT</i> .....	70

# TABLE DES ABBREVIATIONS

<b>ADN</b> : Acide Désoxyribonucléique	<b>INF-<math>\gamma</math></b> : Interferon- $\gamma$
<b>Akt</b> : Protéine Kinase B	<b>IRA thérapie</b> : Iode Radio-actif thérapie
<b>AMPC</b> : Adénosine Monophosphate Cyclique	<b>IV</b> : Intraveineux
<b>ARNm</b> : Acide Ribonucléique messenger	<b>OB</b> : Orbitopathie de Basedow
<b>ATS</b> : Anti thyroïdien de synthèse	<b>OR</b> : Odds Ratio
<b>CAS</b> : Score d'activité clinique	<b>PI3K</b> : Phosphatidyl inositol 3-OH-kinase
<b>CD4</b> : Cluster of Differentiation 4	<b>P.O.</b> : Per os
<b>CD8</b> : Cluster of Differentiation 8	<b>MB</b> : Maladie de Basedow
<b>CD34</b> : Cluster of Differentiation 34	<b>MFTA</b> : Mitochondrial Transcriptional Factor A
<b>CD90</b> : Cluster of Differentiation 90	<b>NOSPECS</b> : No signs or symptoms, Only signs of lid retraction and stare, Soft tissues involvement, Proptosis of 3 mm or greater, Extraocular muscle involvement, Corneal involvement and sight loss, Secondary optic nerve disease
<b>EUGOGO</b> : European Group On Graves' Orbitopathy	<b>RANTES</b> : Regulated upon Activation Normal T-Cell Expressed and Presumably Secreted
<b>GAG</b> : Glycosaminoglycane	<b>REDcap</b> : Research Electronic Data Capture
<b>Gcs</b> : Glucocorticoïdes	<b>ROS</b> : Reactive Oxygen Species
<b>HLA</b> : Human Leukocyte Antigen	<b>Rx</b> : Radiothérapie
<b>HLA DR</b> : Human leukocyte Antigen - DR isotype	<b>TGF-<math>\beta</math></b> : Transforming growth factor beta
<b>HSP-72</b> : Heat Shock Protein 7	<b>Th-1</b> : T helper -1
<b>ICAM-1</b> : Intercellular d'Adhesion Molecule-1	<b>Th-2</b> : T helper -2
<b>IEGS</b> : Immediate Early Genes	<b>TNF-<math>\alpha</math></b> : Tumor Necrosis Factor - $\alpha$
<b>IGF-1</b> : Insulin-like Growth Factor-1	<b>TRAb</b> : Thyroid stimulating immunoglobulin
<b>IGF-1<math>\alpha</math></b> : Insulin-like Growth Factor-1 $\alpha$	<b>TRAK</b> : TSH-Rezeptor-Antikörper
<b>IGF-1<math>\beta</math></b> : Insulin-like Growth Factor-1 $\beta$	<b>TSH</b> : Thyroid-stimulating hormone
<b>IL-1</b> : Interleukin-1	
<b>IL-1<math>\alpha</math></b> : Interleukin-1 $\alpha$	
<b>IL-6</b> : Interleukin-6	
<b>IL-16</b> : Interleukin-16	

# **PARTIE I : INTRODUCTION**

## 1. EPIDÉMIOLOGIE

L'OB est la manifestation extra thyroïdienne la plus fréquente de la MB. On estime qu'elle est présente chez environ 30 à 50% des personnes atteintes de la MB. Dans 40% des cas, elle est diagnostiquée dans le même temps que le diagnostic de MB. Dans les deux tiers des cas, elle apparaît dans les six mois précédant ou suivant le diagnostic de la dysthyroïdie. Cependant, l'OB n'est pas spécifique de la MB, en effet 5 à 10% des patients atteints ne présentent pas de MB comme dans le Syndrome de Means. Elle peut survenir de façon concomitante à une hypothyroïdie de mécanisme auto-immun ou non.

On observe une incidence de 16 cas pour 100 000 femmes et 2,9 cas pour 100 000 hommes dans la région d'Olmstead, avec deux pics de fréquence : le premier entre 40 et 44 ans, le deuxième entre 60 et 64 ans chez les femmes ; et respectivement entre 45 et 49 ans, 65 et 69 ans chez l'homme. La prévalence est plus forte dans la population caucasienne que la population asiatique (42% contre 7,7%, respectivement).

Au cours des dernières décennies, on note une diminution de la prévalence passée de 67% en 1960 à 37% en 1990. Les deux hypothèses évoquées afin d'expliquer cette diminution sont d'une part la diminution du tabagisme et d'autre part l'augmentation des connaissances sur l'OB (*Lazarus, 2012*).

## 2. FACTEURS DE RISQUE

Les facteurs de risque peuvent être classés en deux catégories : modifiables et non modifiables.

Les facteurs non modifiables correspondent à l'âge et au sexe. Il existe également certains polymorphismes génétiques influant sur l'immunomodulation, l'adipogenèse et son intensité (*Stan & Bahn, 2010*).

Les autres facteurs qui suivent sont dits modifiables. Tout d'abord, la dysfonction thyroïdienne, que ce soit l'hypo- ou l'hyperthyroïdie, peut affecter négativement l'OB avec un OR estimé à 2,8. En effet, l'hypo- ou l'hyperthyroïdie seraient associées à une activation du récepteur de la

TSH, entraînant l'augmentation de l'expression de l'antigène thyroïdien et l'exacerbation de la réaction auto-immune partagée par la thyroïde et la cavité orbitaire (*Prummel et al., 1990*).

Ensuite, l'IRA thérapie est connue comme étant un facteur de risque d'exacerbation de l'OB. L'augmentation d'incidence défavorable est estimée, selon les séries, entre 15 et 39%. Le risque semble moins important en cas de forme inactive. Il existe également un risque de développement de novo d'OB surtout chez les personnes présentant un tabagisme et/ou une hypothyroïdie post IRA thérapie non corrigée. Plusieurs mécanismes sont évoqués, comme l'exacerbation de la réaction auto-immune liée au relargage des antigènes post-cytolyse des cellules thyroïdiennes folliculaires, et l'augmentation du taux de TRAK circulant. L'utilisation prophylactique de prednisolone semble diminuer ce risque (*Stan & Bahn, 2010; Bartalena et al., 2016*).

Les TRAK représentent un facteur de risque, avec un degré d'activité de l'OB proportionnel au taux plasmatique circulant de TRAK. Il n'existe pas de moyen propre pour bloquer leur synthèse. Cependant l'utilisation des ATS au long cours est associée à une diminution de la concentration des TRAK (*Bartalena, 2012*).

Enfin, le tabac est un des principaux facteurs de risque modifiable de développer un orbitopathie de Basedow avec une sévérité proportionnelle à la consommation au diagnostic, ses effets sont détaillés plus bas.

### **3. DIAGNOSTIC**

#### *3.1 Signes cliniques*

Le diagnostic d'OB est clinique. La maladie évolue en deux phases, une dite active et l'autre dite froide. Les signes cliniques sont liés à une inadéquation entre le contenant et le contenu de la cavité orbitaire, du fait d'une infiltration et d'un élargissement des muscles oculomoteurs. L'activité inflammatoire peut être prédominante au niveau de la composante musculaire ou de la composante graisseuse.

Un des premiers signes cliniques de l'OB est l'exophtalmie (ou proptosis). Elle est évaluable et mesurable par un exophtalmomètre de Hertel. Elle est définie par une protrusion du globe

oculaire supérieure à 20 mm, ou à un écart supérieur à 2 mm entre les deux yeux. Elles sont bilatérales dans 80% des cas, et pour 15% des patients unilatérales ou asymétriques. L'expansion des tissus musculaires et adipeux dans l'espace inextensible, que représente la cavité orbitaire, entraîne une augmentation de la pression intra orbitaire, résultant en la compression du contenu orbitaire avec des lésions potentiellement traumatiques de ces tissus. La pression intra orbitaire entraîne la protrusion en avant du globe oculaire. Le proptosis agit donc comme un phénomène naturel de décompression orbitaire. Il est limité par la mobilité du globe en avant. Les patients avec un proptosis minime sont plus à risque de développer une compression du nerf optique.

Les signes palpébraux sont multiples. Une rétraction palpébrale est observée dans 90 % des cas d'OB. Le signe de Dalrymple correspond à une augmentation de la hauteur de la fente palpébrale supérieure à 10 mm ; celle-ci est due à une hyperstimulation sympathomimétique du muscle de Müller, puis à une fibrose de celui-ci à un stade plus avancé. L'asynergie oculo-palpébrale ou signe de Von de Graefe, correspond à une anomalie de la descente de la paupière supérieure lors de la mobilisation du globe vers le bas, laissant apparaître la sclère supérieure. Le signe de Kocher correspond à une hyper activité spasmodique de la paupière conduisant à un élargissement du regard. Un affaissement de la paupière inférieure est également observable, provoquant une exposition de la sclère inférieure ; celle-ci est mesurable en millimètres et est proportionnelle à la sévérité de l'exophtalmie. Une lipoptose avec la présence de hernies graisseuses des paupières peut également être observée.

En cas de rétraction palpébrale trop importante, il peut exister une lagophtalmie correspondant à une inoclusion palpébrale complète à la fermeture des yeux, exposant la cornée et favorisant la survenue des symptômes du syndrome sec oculaire.

Le syndrome sec correspond aux signes d'irritation conjonctivale comme : une sensation de corps étranger, une photophobie, une baisse d'acuité visuelle, une irritation conjonctivale, des douleurs provoquées ou spontanées et un larmoiement. L'exposition cornéenne peut être compliquée d'une kératite d'exposition, avec dans certains cas la présence d'ulcération, d'abcès voire même de perforation. Ces complications peuvent être recherchées à l'aide d'une lampe à fente afin d'examiner le segment antérieur de l'œil.

Les signes inflammatoires sont un indicateur de l'activité de la maladie. Ils correspondent à une hyperhémie conjonctivale, à un œdème de la caroncule, à un œdème palpébral et/ou un chémosis. Ces deux derniers peuvent également être causés par la diminution des drainages veineux et lymphatiques secondaires à leur compression.

Les signes oculomoteurs sont présents dans 40 à 60 % des OB. Ils sont représentés par une diplopie ou une limitation du regard. La restriction progressive de la mobilité débute pendant la phase active de la maladie du fait de l'œdème du corps musculaire. Elle est le plus souvent, à la phase initiale, intermittente puis peut devenir, de façon secondaire, permanente lors de la phase froide. Ce phénomène est en lien avec la présence de dépôts en collagène et acide hyaluronique d'une part, et par la fibrose et l'atrophie musculaire causées par la compression chronique des fibres musculaires d'autre part (*Bahn, 2003; Dolman, 2012a; Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED), 2018*).

### 3.2 Complications

La neuropathie optique est une complication rare mais grave entraînant un engagement du pronostic visuel fonctionnel chez 4 à 8% des patients ayant une OB (*Dayan & Dayan, 2007*). Elle est potentiellement réversible dans 5 à 7 % des cas. Elle est causée par la compression du nerf optique au niveau de l'apex orbitaire en lien avec l'augmentation du volume des muscles oculomoteurs (*Bahn, 2003*). Elle peut également être occasionnée par des phénomènes vasculaires. Elle est plus fréquente chez les sujets de sexe masculin, âgés et diabétiques. Elle intervient essentiellement durant la phase active où sont également présents des signes inflammatoires et congestifs pouvant compliquer le diagnostic de la neuropathie.

Elle s'exprime par des anomalies du champ visuel avec notamment un rétrécissement concentrique (ou scotome para-central). Il peut également exister une dyschromatopsie, ainsi qu'une baisse de l'acuité visuelle. Le fond d'œil peut révéler des anomalies papillaires à type d'œdème, pâleur et atrophie. Il peut également montrer des plis choroïdiens. Les signes radiologiques présents au TDM ou à l'IRM montrent un encombrement du ou des apex orbitaires par les muscles oculomoteurs hypertrophiés avec une compression et parfois même une souffrance du nerf optique.

Une des autres complications possibles est l'hypertonie oculaire, liée à la gêne du retour veineux ou à la déformation du globe oculaire du fait de la fibrose musculaire (*Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED), 2018*).

### 3.3 Imagerie

Les examens d'imagerie nécessaires à l'évaluation de l'OB associent de façon préférentielle un scanner ainsi qu'une IRM orbitaire. L'imagerie permet d'une part de stadifier le degré d'exophtalmie en trois grades. Le Grade I correspond à une exophtalmie de plus des 2/3 du globe en avant de la ligne bi-canthale externe ; dans le grade II, la ligne bi-canthale externe affleure le pôle postérieur du globe ; et dans le grade III, l'ensemble du globe est en avant de la ligne bi-canthale externe.

D'autre part, l'imagerie permet également de mesurer le volume de la graisse orbitaire, des glandes lacrymales et des muscles oculomoteurs, ainsi que le niveau d'encombrement du pôle apical de l'orbite permettant ainsi d'évaluer le risque de compression du nerf optique. L'IRM, elle, permet en plus d'évaluer la présence d'œdème dans les muscles en phase active de la maladie, précisant ainsi le degré d'inflammation et d'infiltration graisseuse. Enfin, l'étude du contingent intra orbitaire, permet de distinguer les formes d'orbitopathies graisseuses des formes musculaires (*Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED), 2018*).

### 3.4 Scores

Plusieurs scores sont utilisés pour évaluer l'activité et la sévérité de l'orbitopathie.

Le score d'activité clinique (**Figure 2**) est utilisé pour déterminer le caractère inflammatoire ou non de l'orbitopathie. Il comporte 7 items. L'orbitopathie est considérée active pour un score supérieur ou égal à 3/7 (*Mourits et al., 1997*).

La classification NOSPECS (**Figure 1**) a pendant longtemps été utilisée pour évaluer la sévérité de l'OB, en se basant sur les signes cliniques inflammatoires, le proptosis et les signes cornéens oculomoteurs. Celle-ci a été au fur et à mesure délaissée du fait d'une évaluation trop subjective lors de la réalisation du score (*Dolman, 2012b*).

**GO activity assessment according CAS**

- 1 Spontaneous retrobulbar pain
- 2 Pain on attempted upward or downward gaze
- 3 Redness of eyelids
- 4 Redness of conjunctiva
- 5 Swelling of caruncle or plica
- 6 Swelling of eyelids
- 7 Swelling of conjunctiva (chemosis)

\* Inactive GO = CAS &lt;3

\* Active GO = CAS ≥3

**Figure 2.** Score d'activité clinique (Bartalena et al., 2016).

La classification NOSPECS (**Figure 1**) a pendant longtemps été utilisée pour évaluer la sévérité de l'OB, en se basant sur les signes cliniques inflammatoires, le proptosis et les signes cornéens oculomoteurs. Celle-ci a été au fur et à mesure délaissée du fait d'une évaluation trop subjective lors de la réalisation du score (*Dolman, 2012b*).

Class	Grade
<b>0</b>	<b>No</b> physical signs or symptoms
<b>I</b>	<b>Only</b> signs [eyelid retraction]
<b>II</b>	<b>Soft</b> tissue involvement [0: absent, a: minimal, b: moderate, c: marked]
<b>III</b>	<b>Proptosis</b> [0: absent, a: minimal, b: moderate, c: marked]
<b>IV</b>	<b>Extraocular</b> muscle signs [0: absent, a: limitation in extremes of gaze, b: evident restriction, c: fixation of globe(s)]
<b>V</b>	<b>Corneal</b> involvement [0: absent, a: stippling, b: ulceration, c: clouding, necrosis, perforation]
<b>VI</b>	<b>Sight</b> loss (optic nerve compression) [0: absent, a: VA: 0.63–0.5, b: VA: 0.4–0.1, c: VA < 0.1 – NLP]

**Figure 1.** Score de NO SPECS (Dolman, 2012a).

Le score de sévérité actuellement le plus utilisé en Europe est le score EUGOGO (**Figure 3**), se basant sur des critères objectifs précis et évaluant en 3 stades la sévérité de l'orbitopathie. Cette stadification permet ainsi de s'orienter vers la stratégie thérapeutique à adopter.

**GO severity assessment according to EUGOGO****\* Mild GO**

Patients whose features of GO have only a minor impact on daily life insufficient to justify immunosuppressive or surgical treatment. They usually have one or more of the following: minor lid retraction (<2 mm), mild soft-tissue involvement, exophthalmos <3 mm above normal for race and gender, no or intermittent diplopia and corneal exposure responsive to lubricants

**\* Moderate-to-severe GO**

Patients without sight-threatening GO whose eye disease has sufficient impact on daily life to justify the risks of immunosuppression (if active) or surgical intervention (if inactive). They usually have two or more of the following: lid retraction  $\geq 2$  mm, moderate or severe soft-tissue involvement, or exophthalmos  $\geq 3$  mm above normal for race and gender, inconstant or constant diplopia

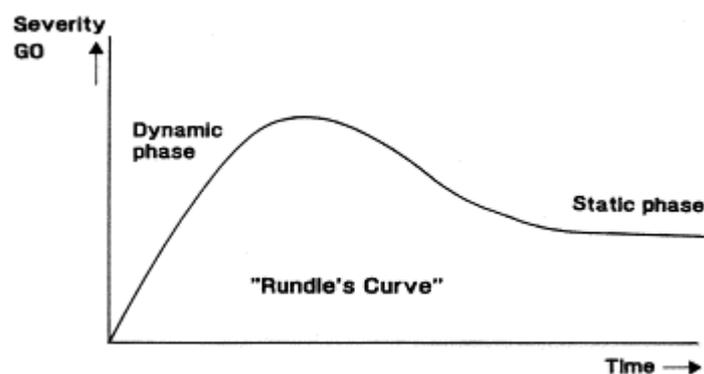
**\* Sight-threatening GO (very severe GO)**

Patients with DON and/or corneal breakdown

**Figure 3.** Score EUGOGO évaluant la sévérité de l'orbitopathie (Bartalena et al., 2016).

## 4. PHYSIOPATHOLOGIE

L'OB correspond à une maladie inflammatoire auto-immune évoluant en deux phases : une première phase dite active d'une durée de 6 à 18 mois et une seconde phase dite froide (**Figure 4**; Hales & Rundle, 1960; Kalmann & Mourits, 2002).



**Figure 4.** Courbe de Rundle représentant l'évolution de la maladie en deux phases (Kalmann & Mourits, 2002).

L'examen histologique du tissu adipeux orbitaire et des muscles extra oculaires révèle un excès de GAG et une présence prédominante de hyaluronanes. Il s'agit de composés hydrophiles polyanioniques, comportant des répétitions de disaccharides avec un volume 75 000 fois supérieur en poids équivalent de collagène. Les épaissements musculaires et adipeux observés au cours de l'OB sont en lien avec cette accumulation de GAG, ayant un fort pouvoir

attractif osmotique causant un œdème au niveau du tissu conjonctif, avec pour résultante une séparation des fibres musculaires (*Bahn, 2003; Bartalena et al., 2003*).

Le processus inflammatoire conduit donc à une augmentation de la synthèse de GAG. L'inflammation semble être en premier lieu initiée par un contingent de cellules lymphoïdes : lymphocytes TCD4 et lymphocytes TCD8 (*Iyer & Bahn, 2012*) promouvant la synthèse fibroblastique des GAG, avec d'une part l'action des cytokines inflammatoires comme IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ , et d'autre part l'implication du récepteur de la TSH et de l'IGF-1 également présents au niveau orbitaire (*Tom J. Cawood et al., 2006; T.J. Smith, 2010*).

L'intrication de ces multiples acteurs rend la physiopathologie complexe et sa connaissance encore imparfaite à l'heure actuelle. L'enjeu de la compréhension des phénomènes impliqués dans l'OB est la découverte de nouvelles thérapeutiques.

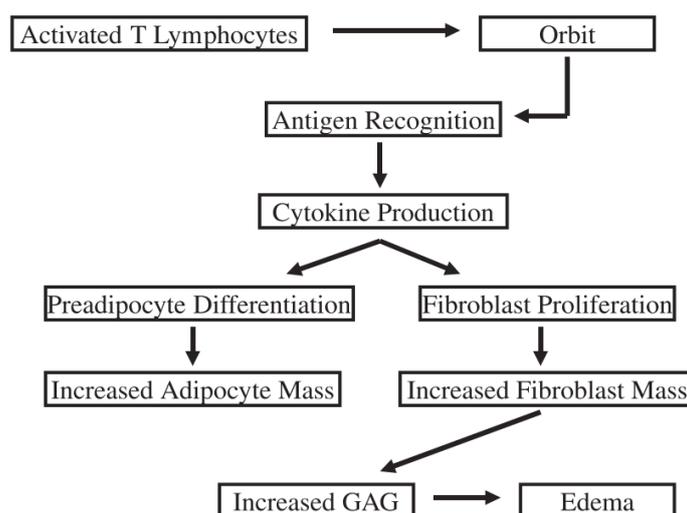
#### 4.1 Rôle du système immunitaire

Au cours du processus inflammatoire, on observe en premier lieu une infiltration diffuse lymphocytaire ainsi que des agrégats lymphoïdes. La population lymphocytaire impliquée comprend majoritairement des lymphocytes T et de façon moins importante des lymphocytes B.

La réponse immune est médiée à la fois par les lymphocytes TCD4 ayant un rôle helper et inducer et à la fois par les lymphocytes T CD8 ayant une action supprimeur et cytotoxique. Les lymphocytes Th-1 interviendraient à une phase précoce de la maladie, tandis que les lymphocytes Th-2 auraient un rôle plus tardif dans le processus inflammatoire. Ces deux types lymphocytaires entraînent par leur fixation à leur tissu cible orbitaire la sécrétion de cytokines et de facteurs de croissance (**Figure 5**), avec notamment l'INF- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$  pour les cellules Th1 (*Bartalena et al., 2003 ; Bahn, 2003*).

On observe également la synthèse de nombreux autres médiateurs de l'inflammation à la fois par les macrophages issus de l'immunité innée et des fibroblastes eux-mêmes, comme IL-6, TGF- $\beta$ , IL-1 $\alpha$ , IL-16 et RANTES (*Bahn, 2003*). Les cytokines induisent également une augmentation de l'expression du HLA de type II, participant à la reconnaissance antigénique par les lymphocytes T au niveau orbitaire et à l'adhésion moléculaire, stimulant ainsi la

prolifération fibroblastique (Bartalena et al., 2003). TNF- $\alpha$  et IL-1 entraînent l'augmentation de l'expression d'ICAM-1 impliquée dans le recrutement des cellules inflammatoires. En outre, IL-1 possède également un rôle propre de promoteur de l'adipogénèse. Par ailleurs, TNF- $\alpha$ , IL-1, INF- $\gamma$  et TGF- $\beta$  participent à l'augmentation de la production fibroblastique en GAG (Figure 5; Cawood et al., 2006). Enfin, IL-6 produit par les cellules Th-1 et fibroblastiques joue un rôle en augmentant l'expression et l'activation du récepteur à la TSH, étant une des cibles cellulaires dans la physiopathologie de l'OB (Bahn, 2003; Iyer & Bahn, 2012).



**Figure 5.** Représentation de la reconnaissance antigénique lymphocytaire T au niveau orbitaire entraînant l'adipogénèse, la prolifération fibroblastique et l'apparition d'œdème avec un élargissement des muscles rétrooculaires (Bartalena et al., 2003).

#### 4.2 Rôle du stress oxydatif tissulaire

L'activation lymphocytaire T et macrophagique entraînent au niveau local la production de ROS, via le système xanthine oxydase/ hypoxanthine. Le stress oxydatif induit par cette production est capable de provoquer des dommages oxydatifs tissulaires au niveau de la membrane phospholipidique et de l'ADN.

On observe au cours de l'OB un dérèglement du métabolisme des ROS. En effet, d'une part les cultures de fibroblastes orbitaires de patients atteints montrent un niveau significativement supérieur en anions superoxydes et H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. D'autre part, il existe une diminution de l'activité des enzymes anti oxydantes, ayant normalement un rôle protecteur sur les dommages cellulaires provoqués par les métabolites issus du système oxydatif (Bartalena et al., 2003; Hospital et al., 2010; Tsai et al., 2011). Le niveau de stress oxydatif semble être proportionnel à

l'activité de la maladie, ainsi on observe une corrélation entre le niveau de dommages oxydatifs de l'ADN et le score d'activité clinique (*Tsai et al., 2009a*).

Enfin, les radicaux libres semblent participer à la prolifération fibroblastique (*Burch, 1997*).

### 4.3 Rôle du récepteur à la TSH

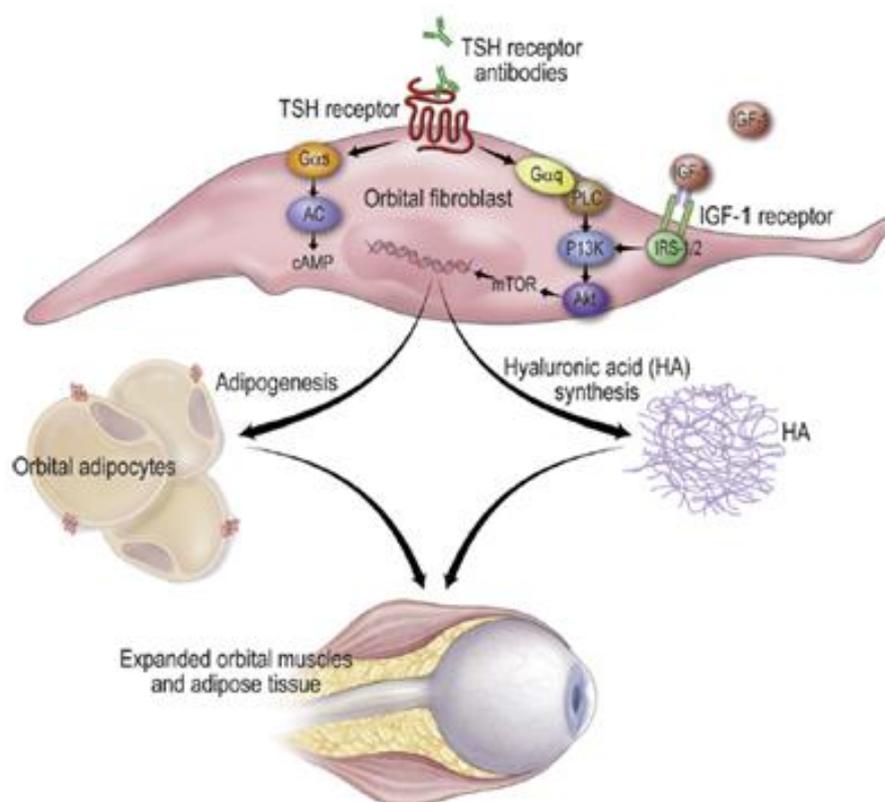
Le récepteur de la TSH semble être la cible primaire dans l'OB (*Iyer & Bahn, 2012*). Celui-ci est présent de façon ubiquitaire au niveau de l'organisme (*Smith, 2010*), et notamment au niveau orbitaire. L'étude de la présence d'ARNm du récepteur de la TSH au niveau de la graisse orbitaire montre un taux plus faible chez les sujets sains indemnes de toute OB (*Feliciello et al., 1993*).

Le récepteur de la TSH est un récepteur hormonal glycoprotéique faisant parti de la famille des récepteurs couplés à la protéine G. Il comporte un domaine extra cellulaire intervenant dans la reconnaissance et la fixation au ligand. Celle-ci entraîne la stimulation du domaine extra cellulaire avec une cascade d'activation. Le clivage de la région charnière du domaine extracellulaire entraîne la division du récepteur en deux sous unités disulfiques : la sous unité A et la sous unité B. La sous unité B reconnaît préférentiellement la sous unité A responsable de l'induction et de l'amplification de la réponse immune conduisant à l'hyperthyroïdie basedowienne au niveau thyroïdien. La sous unité B non clivée permet la modulation de la cascade de la signalisation du récepteur à la TSH.

Il existe plusieurs types de TRAK, ayant un effet stimulateur, inhibiteur ou neutre sur le récepteur à la TSH. Le niveau de TRAK est corrélé à la sévérité et l'activité clinique de la maladie ; en effet plus le titre est élevé, plus le pronostic est mauvais. Les anticorps ayant un effet stimulateur incluent l'anticorps M22 qui possède une forte affinité pour le récepteur à la TSH. Sa fixation au récepteur entraîne la production intracellulaire d'AMPc via l'activité de la PI3K provoquant la phosphorylation de Akt, ayant un effet pro adipogénique. M22 stimule également la sécrétion d'IL-6 (**Figure 6**; *Iyer & Bahn, 2012*).

Par ailleurs, certaines autres cytokines peuvent affecter l'expression du récepteur à la TSH dans les cellules fibroblastiques orbitaires, suggérant un rôle de ces facteurs dans la modulation de l'expression du récepteur (*Bahn, 2003*).

Cette activation et surexpression du récepteur au niveau orbitaire contribue à l'adipogénèse par la production et l'accumulation de l'acide hyaluronique, toutes deux régulées par la hyaluronan synthase de type 1, 2 et 3. L'expression et l'activation du récepteur de la TSH est nécessaire et indispensable pour entraîner la production d'acide hyaluronique au niveau des fibroblastes orbitaires (**Figure 6**; Iyer & Bahn, 2012).



**Figure 6.** Le rôle du récepteur de la TSH dans l'immunopathogénèse de l'OB. Les TRAK circulants reconnaissent le récepteur de la TSH à la surface du fibroblaste entraînant une activation de la cascade PI3K/Akt et AMPc, provoquant l'augmentation de l'adipogénèse et de la synthèse d'acide hyaluronique. La fixation d'IGF1 ou de facteurs de croissance au niveau du récepteur de l'IGF1 entraîne une modulation de ce phénomène. In fine, l'accumulation des adipocytes orbitaires et d'acide hyaluronique provoque une expansion des muscles orbitaires et du tissu adipeux au niveau orbitaire (Iyer & Bahn, 2012).

#### 4.4 Rôle du récepteur à l'IGF

Des récepteurs à IGF-1 sont présents à la surface des fibroblastes (**Figure 6**; Weightman et al., 1993). Ce récepteur contient deux chaînes alpha et deux chaînes beta. Il s'agit d'un hétérotétramère lié par des ponts disulfures. La liaison de l'IGF-1 à son récepteur entraîne une dimérisation puis une autophosphorylation du récepteur avec une activation de la voie PI3K aboutissant au recrutement de l'AKT (**Figure 6**).

La fixation d'IGF1 ou d'autres facteurs de croissance à son récepteur induit la synthèse d'acide hyaluronique et l'accumulation d'hyaluronane dans les cultures fibroblastiques orbitaires (**Figure 6**; *Pritchard et al., 2002*). Enfin, certaines études in vitro suggèrent que l'activation du récepteur participe à l'augmentation de l'expression de certaines cellules du système immunitaire comme les lymphocytes T, IL-16 ou RANTES (*Pritchard et al., 2003; Douglas et al., 2007*).

#### 4.5 Interaction entre les récepteurs à la TSH et à l'IGF-1

Une interaction entre le récepteur de la TSH et le récepteur à l'IGF1 semble très probable. Plusieurs arguments viennent étayer cette hypothèse. Tout d'abord, une étude de 2008 menée par l'équipe de Tsui montre une colocalisation des récepteurs d'IGF-1 beta et des récepteurs à la TSH au niveau de la membrane cellulaire et dans le compartiment périnucléaire et cytoplasmique des fibroblastes, issus de patients ayant une OB. De même, il est mis en évidence une colocalisation du récepteur IGF-1 $\alpha$  et du récepteur de la TSH au niveau périnucléaire. Cependant, l'immunoprécipitation des cellules issues du tissu fibroblastique par les anticorps anti récepteur de la TSH révèle de façon prépondérante la présence des récepteurs IGF-1 beta et des récepteurs de la TSH, tandis que celle des récepteurs IGF-1 $\alpha$  est quasiment indétectable. Ces résultats suggèrent qu'il existe un complexe fonctionnel entre le récepteur IGF-1 $\beta$  et le récepteur à la TSH (*Tsui et al., 2008*).

Par ailleurs, les TRAb de type M22 semblent être impliqués à la fois dans la voie de signalisation du récepteur à la TSH et du récepteur à l'IGF-1. En effet, on sait que la stimulation des fibroblastes orbitaires par les TRAb type M22 augmente la production d'acide hyaluronique via la phosphorylation d'AKT intra cellulaire. L'utilisation de l'anticorps 1H7 (anti récepteur de l'IGF-1) dans les cultures cellulaires inhibe la synthèse d'acide hyaluronique stimulée par la fixation de M22 en bloquant la phosphorylation du complexe AKT. Cette observation suggère que le blocage du récepteur à l'IGF-1 impacte la signalisation de l'activation du récepteur à la TSH au cours de la pathogénèse, et constitue un argument supplémentaire en faveur d'une interaction entre ces deux récepteurs (*Smith & Hoa, 2004; Kumar et al., 2012; Iyer & Bahn, 2012; Wiersinga, 2011; Smith et al., 2012*).

#### 4.6 Rôle de la composante fibroblastique

La fonction primaire du fibroblaste est la synthèse, le remodelage et la dégradation de glycosaminoglycanes nécessaires à la structure du tissu conjonctif. Le processus d'adipogénèse est de façon physiologique finement régulé avec un équilibre entre tous les facteurs de stimulation et d'inhibition. On suppose que lors de l'OB certains facteurs viennent déséquilibrer cette régulation (*Bahn, 2003*).

Les fibroblastes possèdent un large éventail phénotypique tissu-spécifique. Cette hétérogénéité peut contribuer à l'explication des différentes expressions cliniques chez les patients atteints, présentant soit une forme grasseuse soit une forme musculaire. Les fibroblastes orbitaires représentent les cibles auto-immunes dans l'OB par l'infiltration par les lymphocytes T CD8 du tissu orbitaire. Cette reconnaissance en réponse à la stimulation immunitaire via HLA II entraîne notamment une augmentation de l'adipogénèse (**Figure 6**).

Les fibroblastes participent également d'une certaine façon à l'entretien du processus inflammatoire local par l'expression de HSP-72, HLA DR et ICAM-1 intervenant dans le recrutement et l'activation lymphocytaire T au niveau orbitaire, et favorisant la reconnaissance antigénique (*Bartalena et al., 2003*).

Par ailleurs, la classification des fibroblastes repose sur la présence des marqueurs CD90 ou Thy-1. Seuls 30 % des fibroblastes dans le tissu orbitaire normal sont Thy-1 positifs. L'étude in vitro des fibroblastes, issus du tissu grasseux périorbitaire de patients atteints, suggère que le marqueur Thy-1 serait exprimé de façon plus importante. On suppose donc que Thy-1 jouerait un rôle dans l'augmentation de la sécrétion d'acide hyaluronique en réponse au processus immunitaire (*Iyer & Bahn, 2012*).

Enfin, on observe au niveau orbitaire des patients ayant une OB une augmentation de fibroblastes CD34+ dérivant de la graisse brune et porteurs à la fois de récepteur à IGF-1, et exprimant de plus haut taux de récepteur à la TSH. Ce type de fibroblaste présente un potentiel de différenciation en tissu grasseux ou en myofibroblaste (*Douglas et al., 2010; Smith et al., 2012*).

#### 4.7 Impact du tabac dans la physiopathologie

Le lien entre le tabac et l'OB est maintenant décrit depuis la fin des années 1980. Le tabac augmente le risque de développer une ophtalmopathie en cas de MB avec un OR variant de 2 à 20 selon les séries chez les fumeurs réguliers. Le risque est également augmenté pour les anciens fumeurs mais dans une moindre mesure que les fumeurs actifs. La sévérité de la maladie est surtout corrélée à la quantité de tabac consommée au moment du diagnostic. Un sevrage du tabagisme est encouragé dans tous les cas (*Hägg & Asplund, 1987; Bartalena et al., 1989; Shine et al., 1990; Shine et al., 1990; Tellez et al., 1992; Prummel, 1993; Winsa et al., 1993; Shine et al., 1990; Tallstedt & Taube, 1993; Pfeilschifter & Ziegler, 1996; Vestergaard, 2002; Hegedüs et al., 2004; Thornton et al., 2007; Wiersinga, 2012*).

L'implication du tabac dans la physiopathologie de l'OB n'est pas parfaitement claire mais celui-ci semble avoir des conséquences à plusieurs niveaux dans la physiopathologie de la maladie.

Tout d'abord, le tabac aurait une action au niveau du volume des muscles rétro-orbitaires, avec une augmentation de celui-ci et un taux de proptosis plus important (*Regensburg et al., 2011*).

Ensuite, le tabac semble induire une irritation oculaire par la libération des composés toxiques dans la fumée. Ceci pourrait participer en partie aux signes conjonctivaux, sans pour autant expliquer le phénomène d'élargissement des muscles rétro-oculaires (*Hegedüs et al., 2004*).

Par ailleurs, le tabac aurait une implication au niveau immunologique. En effet, il a été observé chez les patients fumeurs une persistance plus longue du taux circulant de TRAK par rapport aux sujets non-fumeurs (*Roos et al., 2019*).

De plus, le tabac du fait de phénomènes de vasoconstriction et de la formation de carboxyhémoglobine entraîne une hypoxie tissulaire. Celle-ci stimule de façon dose-dépendante la production de TNF $\alpha$ , d'INF- $\gamma$  et d'IL-1 au niveau des fibroblastes orbitaires avec pour conséquence une augmentation de la synthèse de GAG. L'effet de l'IL-1 sur les fibroblastes semble être synergique avec le tabac. Par ailleurs, il y aurait également un effet synergique entre le goudron, la nicotine contenue dans le tabac et l'INF- $\gamma$  sur l'expression de HLA-DR dans les fibroblastes (*Metcalfe & Weetman, 1994; Mack, 1999; Ludgate & Baker, 2002; Hegedüs et al., 2004; Cawood et al., 2007; Yoon et al., 2013*).

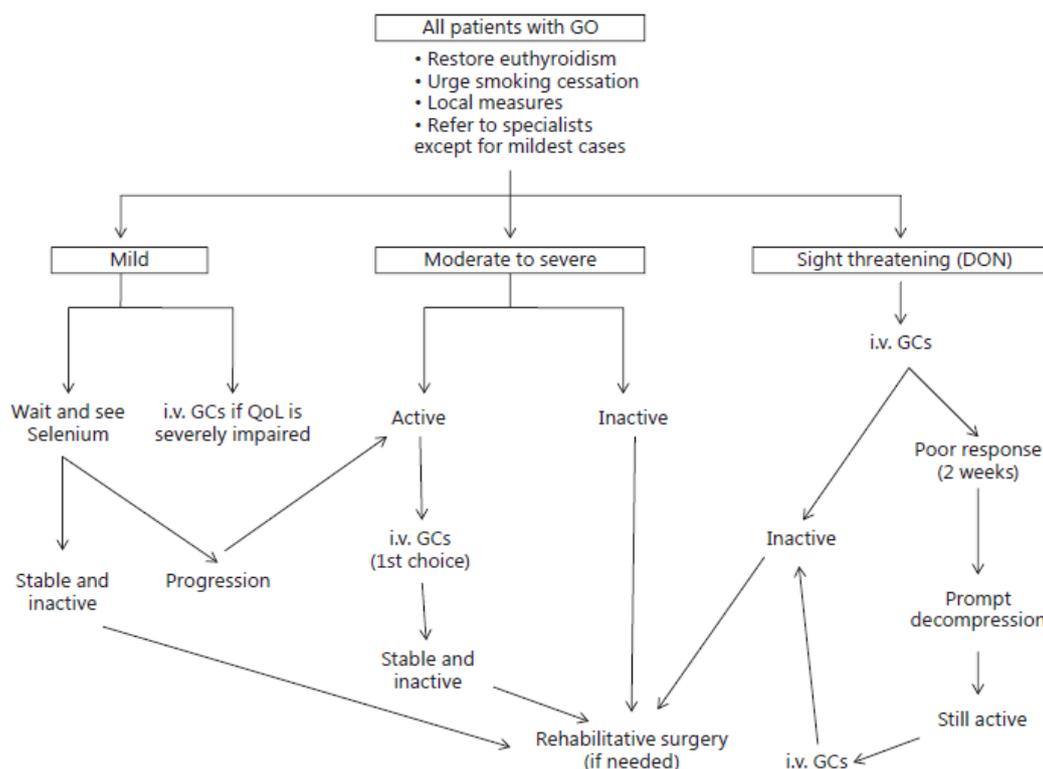
En outre, le tabac par un effet systémique et local entraîne l'augmentation de ROS responsable d'une augmentation du stress oxydatif avec ses conséquences décrites précédemment (*Lu et al., 1999; Tsai et al., 2009b; Yoon et al., 2013*). Le rôle mitochondrial est de maintenir par le biais enzymatique une activité antioxydante afin de limiter les dommages liés au stress oxydatif. Une très récente étude montre que le tabac semble entraîner chez les sujets atteints la diminution de la synthèse de la protéine MFTA. Lors de situations de stress oxydatif, la synthèse de cette protéine augmente afin de garantir le bon fonctionnement du complexe enzymatique mitochondrial. Il existe également une diminution de l'enzyme Paraoxonase de type 1 ayant pour rôle le contrôle de la production d'anion superoxyde. Ces deux mécanismes pourraient expliquer l'augmentation du stress oxydatif en présence d'un tabagisme associé (*Yuksel et al., 2020*).

Enfin, le tabac entraîne une augmentation de l'adipogenèse par la surexpression des IEGS, ayant une fonction gâchette dans l'activation de la cascade transcriptionnelle de la maturation adipocytaire. En effet, les IEGS interviennent à la phase initiale proliférative des préadipocytes par l'activation de facteurs de croissance adipogéniques. Il semble déjà exister une augmentation des IEGS dans l'orbitopathie de Basedow chez les sujets non-fumeurs, mais le tabac exacerberait encore plus l'expression de ces gènes (*Cawood et al., 2007; Lantz et al., 2005; Planck et al., 2014*).

A l'heure actuelle, il n'existe aucune donnée dans la littérature concernant l'impact de la cigarette électronique sur la physiopathologie de l'OB.

## 5. STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Le traitement de l'OB repose sur les recommandations EUGOGO 2008 réactualisées en 2016 (**Figure 7**; *Bartalena et al., 2008; Bartalena et al., 2016*). Une évaluation du grade de l'orbitopathie est nécessaire afin d'initier un traitement adapté. Les grades correspondent à la classification EUGOGO citée précédemment.



**Figure 7.** Management de l'OB en fonction de la sévérité et de l'activité (Bartalena et al., 2016).

## 5.1 Prise en charge générale

### 5.1.1 Le sevrage tabagique

Il est indispensable en premier lieu d'évaluer le statut tabagique. En effet, le sevrage tabagique constitue le traitement de première intention.

Une étude espagnole (De Arriba Palomero et al., 2019) s'est intéressée à l'efficacité de consultations dédiées au sevrage tabagique chez des patients présentant une OB. Il s'agissait d'une étude rétrospective, où les patients bénéficiaient d'une consultation endocrinologique et d'une consultation ophtalmologique pendant lesquelles les risques liés au tabagisme et ses conséquences sur l'orbitopathie étaient détaillés. Le critère de jugement principal s'intéressait à l'évolution du tabagisme avant et après la consultation menée par un endocrinologue, et avant et après la consultation menée par un ophtalmologiste. Bien que l'effectif de 33 patients de l'étude fût faible, il était observé une réduction du tabagisme et des changements d'habitudes significatifs après la consultation réalisée par l'ophtalmologue avec un sevrage chez 14 des 33 patients. Ces résultats suggèrent l'utilité d'une consultation dédiée chez les patients souffrant d'une OB et présentant un tabagisme.

### 5.1.2 *Autres mesures*

L'autre mesure importante concerne la restauration et le maintien d'une euthyroïdie.

En cas d'IRA-thérapie, il peut être discuté l'introduction prophylactique d'une corticothérapie per os à une dose comprise entre 0,3 et 0,5 mg / kg chez les patients à haut risque d'aggraver ou de développer une OB de novo.

## 5.2 *Phase active*

### 5.2.1 *Prise en charge des formes légères*

Le traitement des formes légères, comporte plusieurs mesures. Tout d'abord, les mesures générales citées précédemment doivent être mise en application. Ensuite, un traitement local comprenant des larmes artificielles ou pommades ophtalmiques peut être utilisé.

Par ailleurs, il est recommandé de mettre en place une supplémentation orale par sélénium pour une durée de 6 mois. Lors de sa métabolisation par l'organisme, le sélénium est transformé sous forme de sélénocystéine jouant un rôle important dans le contrôle du cycle oxydatif. Une étude de 2011, contrôlée, randomisée en double aveugle, a démontré une amélioration significative de la qualité de vie et une réduction de la gêne oculaire à 6 mois. Ces effets étaient encore présents à 12 mois d'arrêt du traitement (*Sheck, 2011*).

Enfin, en cas d'altération persistante de la qualité de vie, les patients peuvent être considérés comme ayant une forme modérée à sévère. Un traitement complémentaire peut alors être discuté soit par corticothérapie par voie intraveineuse en cas de phase active, soit par chirurgie reconstructive en cas de phase froide (*Bartalena et al., 2016*).

### 5.2.2 *Prise en charge des formes modérées à sévères*

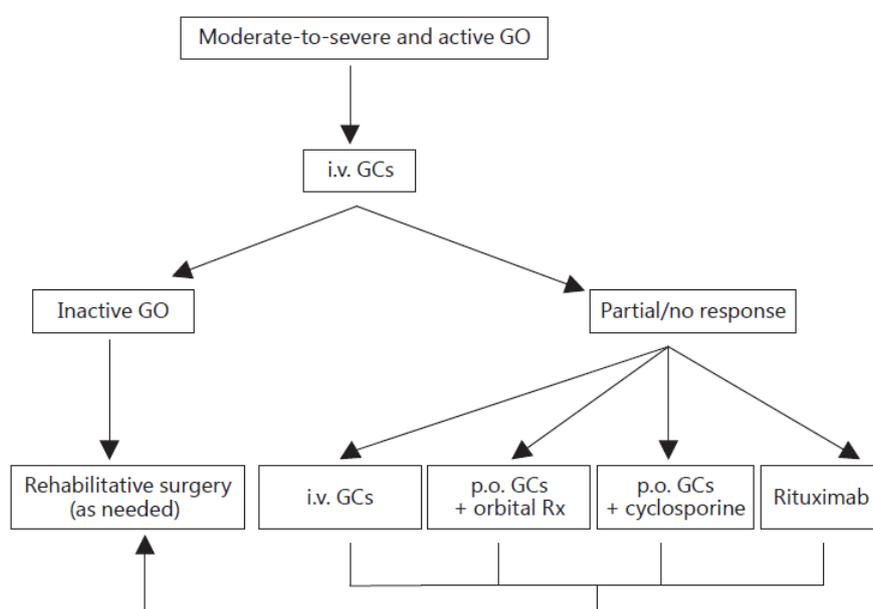
#### 5.2.2.1 Traitement de première ligne

En cas de forme modérée à sévère, un traitement par corticothérapie par voie intraveineuse est indiqué en l'absence de contre-indication. Il n'est pas recommandé de dépasser une dose cumulée de 8g. Le schéma thérapeutique correspond à une injection de corticoïdes par voie IV par semaine pendant un total de 12 semaines. La dose injectée les 6 premières semaines est de

500 mg et diminuée à 250 mg pour les 6 dernières semaines, soit une dose cumulée de 4,5g. Dans les formes les plus sévères une adaptation thérapeutique peut se discuter, avec une dose de 750 mg les 6 premières semaines, suivie d'une dose de 500 mg les 6 dernières.

### 5.2.2.2 Traitement de deuxième ligne

Des traitements de seconde ligne peuvent être discutés en cas de réponse incomplète ou d'absence de réponse avec la persistance d'une activité clinique (**Figure 8**). Tout d'abord, une seconde ligne de corticothérapie par voie IV peut être décidée en cas de bonne tolérance et en l'absence d'une dose cumulée supérieure à 8g.



**Figure 8.** Traitement de deuxième ligne dans les formes modérée à sévère en phase active après absence ou réponse incomplète à l'issue des pulses de corticothérapie (Bartalena et al., 2016).

Ensuite, la radiothérapie orbitaire semble être efficace et améliorer la diplopie. Une dose cumulée de 20 Gy par orbite, fractionnée en 10 fois sur une période de 2 semaines, est le plus souvent utilisée (Bartalena et al., 2016).

Par ailleurs, deux études contrôlées randomisées ont montré que l'utilisation combinée de cyclosporine et de corticoïdes par voie orale avait de meilleurs résultats au niveau oculaire, avec une diminution des récurrences d'orbitopathie que les corticoïdes per os seuls. Le problème de l'utilisation de cette thérapeutique concerne les potentiels effets secondaires de l'utilisation

des cyclosporine comme la toxicité rénale, hépatique, les complications infectieuses et des hyperplasies gingivales (Kahaly *et al.*, 1986; Prummel, 1994).

Le Rituximab est une autre option thérapeutique de 2<sup>ème</sup> ligne. Celui-ci possède une action anti CD20 avec une modulation direct des cellules lymphoïdes B. Il semble être plus efficace en cas d'utilisation précoce qu'en cas d'utilisation tardive. Les doses conseillées dans les recommandations EUGOGO varient entre 500 et 1000 mg. Quelques études ont démontré une efficacité dès la réalisation de bolus de 100 mg (Salvi, 2012; Du Pasquier Fediaevsky *et al.*, 2019). Cependant, il est à noter que l'efficacité est souvent retardée entre 2 et 4 mois après la réalisation du traitement. Les principales complications sont d'ordre allergique et/ou infectieux.

### 5.2.2.3 Thérapeutiques en cours de développement

- *Tocilizumab*

Le tocilizumab est une immunothérapie anti IL-6, directement impliquée dans la pathogénèse de l'OB. Une étude contrôlée randomisée en double aveugle de 2018, a testé l'utilisation du tocilizumab versus placebo dans un groupe de 32 patients résistants à l'utilisation d'une corticothérapie IV. Une baisse d'au moins 2 points du CAS était observée à 16 semaines chez 93,3% des patients recevant du tocilizumab versus 58,8% dans le groupe placebo ( $p=0,04$ , OR 9,8[CI1,3-73,2]). Un CAS < 3 était observé chez 86,7% des patients groupe tocilizumab versus 35,2% des patients du groupe placebo ( $p=0,005$  OR 11,9 [CI 2,1-63,1]; Perez-Moreiras *et al.*, 2018).

- *Teprotumumab*

Le teprotumumab est une téhrapeutique actuellement en cours de développement. Il s'agit d'un anticorps humanisé monoclonal inhibiteur du récepteur à l'IGF-1. Une première étude de phase 2 de 2017, contrôlée randomisée en double aveugle incluant 87 patients, s'est intéressée à l'efficacité et à la sécurité du teprotumumab. Il était observé à 24 semaines une diminution d'au moins 2 points du score d'activité clinique et une réduction d'au moins 2 mm du proptosis chez 69% des patients inclus dans le groupe teprotumumab contre 20% dans le groupe placebo ( $p<0,001$ ), ainsi qu'un effet plus rapide avec une réponse dans le groupe traitement à 6 semaines chez 43% des patients contre 4% dans le groupe placebo ( $p<0,001$ ). L'effet indésirable

principal observé était des hyperglycémies chez des patients diabétiques connus, résolutive après réadaptation des traitements anti-diabétiques (*Smith et al., 2017*).

Une seconde étude de phase 3 parue en janvier 2020 a de nouveau comparé l'utilisation de teprotumumab versus placebo. Il s'agissait d'une étude multicentrique randomisée en double aveugle, menée chez 83 patients chez qui une OB avait été diagnostiquée dans les 9 mois précédents. Les patients présentaient une forme active avec un score d'activité clinique à un minimum de 4, ceux-ci étaient vierge de tout traitement par protocole EUGOGO, rituximab ou tocilizumab. Le traitement était reçu sous forme intraveineuse toutes les 3 semaines pendant 21 semaines au total. A 24 semaines, il était observé chez 84 % des patients du groupe teprotumumab une diminution d'au moins 2 mm du proptosis contre 10% dans le groupe placebo avec un  $p < 0.001$  (*Douglas et al., 2020*). Le teprotumumab représente donc une option thérapeutique d'avenir.

### 5.3 *Prise en charge des formes menaçantes*

En cas de forme menaçante avec un pronostic visuel engagé, celle-ci nécessite de fortes doses de corticothérapie IV de 500 à 1000 mg sur 3 jours consécutifs. Une chirurgie urgente de décompression est envisagée en l'absence d'amélioration clinique dans les 2 semaines. En cas d'amélioration ou de résolution de l'OB après la réalisation de bolus de corticothérapie IV à forte dose, le même protocole standardisé EUGOGO de corticothérapie que dans les OB modérée à sévère doit être poursuivi.

### 5.4 *Phase froide*

La chirurgie reconstructrice se discute chez des patients présentant une forme inactive depuis au moins 6 mois et chez lesquels il persiste une altération de la qualité de vie.

## 6. OBJECTIFS DE L'ETUDE

Quelques études se sont intéressées à l'impact du tabagisme sur le traitement de l'OB. Une première étude de Bartalena en 1998 montrait une diminution de la réponse au traitement par

radiothérapie ou par corticothérapie avec une réponse favorable chez 98% des non-fumeurs contre 68% des fumeurs (*Bartalena, 1998*).

Une seconde étude prospective menée par Eckstein en 2003 mettait en évidence une diminution de la réponse à la corticothérapie et à la radiothérapie dans le groupe fumeurs. L'effet du tabac semblait être dose-dépendant dans les premiers mois de traitement, et il était également observé une réponse au traitement plus lente dans le groupe fumeurs (*Eckstein et al., 2003*).

Enfin, une troisième étude réalisée en 2015 montrait un meilleur taux de réponse chez les non-fumeurs comparé aux fumeurs actifs (73.9 % vs 29 %  $p=0.001$ ) et aux fumeurs sevrés (73.9% vs 16.7%,  $p=0.001$ ). Il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les fumeurs actifs et sevrés. La conclusion de cette étude était que le tabagisme, même sevré, était un facteur de risque indépendant associé à une mauvaise réponse aux corticostéroïdes IV (*Xing et al., 2015*).

Depuis la plus récente étude, d'autres thérapeutiques ont émergé comme le rituximab et le tocilizumab. L'objet de cette étude rétrospective est d'actualiser les connaissances sur l'influence du tabac dans la réponse au traitement de l'OB, l'effet du sevrage tabagique, ainsi que la prise en charge du sevrage tabagique.

## **PARTIE II : ARTICLE ORIGINAL (VERSION FRANÇAISE)**

**EVALUATION DE L'IMPACT DU TABAGISME  
DANS LA REPOSE AU TRAITEMENT DE  
L'ORBITOPATHIE DE BASEDOW**

## **RESUME**

*Introduction* : Le but de cette étude est d'actualiser les connaissances sur l'impact du tabagisme dans la réponse au traitement de l'orbitopathie basedowienne (OB), avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques telles que le rituximab et le tocilizumab, ainsi que la prise en charge du sevrage tabagique dans une étude de vraie vie.

*Matériels et Méthodes* : Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique menée sur les CHU de Nîmes et Montpellier. Les patients inclus devaient avoir une OB traitée par corticothérapie intraveineuse (IV), bolus de rituximab et/ou bolus de tocilizumab. Le critère de jugement principal était la comparaison des durées entre la réalisation du premier bolus de corticothérapie IV et la date de la dernière rémission obtenue entre les groupes fumeurs et non-fumeurs. Le critère de jugement secondaire concernait cette même analyse entre le groupe fumeurs actifs et fumeurs sevrés. Il comportait également l'évaluation du statut tabagique.

*Résultats* : La durée médiane entre la réalisation du premier bolus par voie intraveineuse et l'obtention de la guérison était de 538 jours dans le groupe non-fumeurs pour 420 jours dans le groupe fumeurs, cette différence était non statistiquement significative ( $p=0,47$ ). Cette même durée était de 393 jours dans le groupe fumeurs sevrés pour 433 jours dans le groupe fumeurs, cette différence était non statistiquement significative ( $p=0,95$ ).

Le statut tabagique était évalué chez 78 (83,9%) des 93 patients. Sur ces 78 patients, 47 (60,3%) présentaient au moment du diagnostic d'OB un tabagisme actif. Sur les 47 fumeurs, 6 (12,8%) se sont vu proposer une consultation avec un tabacologue, seulement 2 ont été réalisées.

*Discussion* : Nous n'avons pu obtenir de résultats statistiquement significatifs du fait d'un manque de puissance et de nombreuses données manquantes inhérents au caractère rétrospectif de l'étude. Cependant, nous pouvons observer une prise en charge du sevrage tabagique insuffisante alors même qu'il s'agit du traitement de première intention. Nous insistons sur la durée longue de prise en charge de l'OB.

**Mots clés** : Maladie de Basedow, Orbitopathie de Basedow, Tabagisme, Sevrage tabagique, Rémission, Traitement

## 1. INTRODUCTION

L'Orbitopathie de Basedow (OB) est une maladie inflammatoire auto-immune présente chez 30 à 50 % des patients présentant une Maladie de Basedow (MB) [1]. Elle évolue en deux phases une dite active inflammatoire et l'autre froide séquellaire [2]. La phase inflammatoire fait intervenir de multiples acteurs : le système immunitaire, le récepteur à la TSH, à l'IGF-1 et les fibroblastes, le tout soutenu par le stress oxydatif tissulaire, entraînant la synthèse de glycosaminoglycanes (GAG) au niveau des fibroblastes orbitaires et donc l'augmentation en volume du tissu graisseux et l'élargissement des fibres musculaires orbitaires [2]–[21].

Le tabac est le principal facteur de risque modifiable de développer une OB. Son implication dans la physiopathologie est décrite depuis la fin des années 1980 avec un Odds ratio variant de 2 à 20 chez les fumeurs réguliers. La sévérité de la maladie est corrélée à la quantité de tabac consommée au moment du diagnostic [22]–[32]. L'implication du tabac semble être à plusieurs niveaux : l'induction d'une irritation oculaire par le biais des composés toxiques libérés dans la fumée [30] ; le passage des composés toxiques au niveau sanguin avec un effet systémique ; la stimulation de la synthèse des médiateurs de l'inflammation au sein des fibroblastes via l'induction de phénomènes locaux de vasoconstriction [30], [33]–[37] ; l'augmentation du stress oxydatif tissulaire [37]–[39] ; et l'augmentation de l'adipogénèse via la surexpression de gènes impliqués dans l'initiation de la cascade transductionnelle de la maturation adipocytaire (IEGS) [36], [40], [41].

Le traitement de l'OB repose sur les recommandations de l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) de 2008 réactualisées en 2016 [42],[43]. Le sevrage tabagique constitue le traitement de première intention. Le stade de l'OB conditionne la stratégie thérapeutique à adopter.

Deux études avant la standardisation des protocoles de corticothérapies intra veineuses, menées en 1998 et 2003 par respectivement Bartanella et Eckstein montraient une diminution de la réponse à la corticothérapie et à la radiothérapie dans le groupe fumeurs [44],[45]. L'équipe de Wing en 2015, montrait lors d'une étude prospective que le tabagisme était un facteur de risque indépendant associé à une mauvaise réponse à la corticothérapie par voie intraveineuse [46].

Actuellement, les thérapeutiques basées sur les anticorps mono clonaux ont une place de plus en plus importante dans le traitement de l'OB comme les anti CD20 (rituximab) et les anti IL-6 (tocilizumab) et vont probablement devenir le traitement de référence dans l'avenir avec notamment l'arrivée des anticorps monoclonaux anti récepteur de l'IGF-1 (teprotumumab) [43],[47]–[49].

Le but de cette étude rétrospective est d'actualiser et d'évaluer l'influence du tabac dans la réponse au traitement de l'OB, ainsi que la prise en charge du sevrage tabagique dans une étude de vraie vie.

## **2. MATERIEL ET METHODES**

### *2.1 Design de l'étude*

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur les Centres hospitalo-universitaires (CHU) de Montpellier et Nîmes, France. Les patients inclus avaient tous été pris en charge entre 2008 et 2019, dans les services d'Endocrinologie des deux CHU. La date de début d'inclusion avait été choisie en 2008, date à laquelle les premières recommandations EUGOGO avaient été publiées avec notamment la mise en place du protocole de corticothérapie standardisé par voie intraveineuse étalé sur 12 semaines.

### *2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion*

Les patients inclus devaient avoir diagnostic d'OB traitée soit par corticothérapie par voie intraveineuse, soit par perfusion de rituximab et/ou par perfusions de tocilizumab. Les patients sous tutelle, curatelle ou sauvegarde de justice, mineurs ou les patientes enceintes n'étaient pas inclus.

### *2.3 Critères de jugement*

L'objectif principal était d'évaluer l'impact du tabagisme sur la réponse au traitement de l'orbitopathie de basedow par l'évaluation de la durée entre la réalisation du premier bolus de corticoïdes IV et la dernière date de rémission obtenue. Le critère de jugement secondaire

concernait l'évaluation de la durée entre la réalisation du premier bolus de corticoïdes IV et la date de rémission entre les fumeurs actifs et les fumeurs sevrés. Les autres critères de jugement comprenaient : la comparaison du nombre de patients ayant bénéficié d'un traitement de seconde ligne entre les groupes fumeurs et non-fumeurs ; et entre les groupes fumeurs actifs et fumeurs sevrés ; la prise en charge du sevrage tabagique incluant le nombre de consultation de tabacologie proposé, le nombre de sevrage obtenu en cours de prise en charge et le pourcentage de récurrence.

## 2.4 Méthode de recueil

Les données étaient extraites à partir des comptes rendus obtenus dans les dossiers médicaux informatiques des patients, puis retranscrites dans le logiciel Research Electronic Data Capture (REDCap), correspondant à un logiciel basé sur une plateforme internet sécurisée conçu pour recueillir, stocker et analyser les données issues de la recherche clinique [50],[51].

Les caractéristiques générales des patients étaient recueillies ; démographiques : âge, sexe, IMC ; bilan biologique initial ; bilan morphologique initial (TDM ou IRM orbitaire) ; évaluation ophtalmologique initiale ; prise en charge endocrinologique : existence ou non d'une MB, temporalité par rapport au diagnostic d'OB ; traitement de la MB : antithyroïdiens de synthèse, IRA-thérapie, thyroïdectomie totale.

Le statut tabagique était défini lors de première évaluation présente dans le dossier dans le cadre de la prise en charge de l'OB en fumeur actif, fumeur sevré ou non-fumeur. Les patients inclus étaient divisés en deux groupes selon cette première évaluation : fumeurs et non-fumeurs. Du fait, d'une sévérité plus élevée chez les fumeurs sevrés que les non-fumeurs [28], il avait été décidé d'inclure les fumeurs actifs et sevrés au moment du diagnostic de l'OB dans le groupe fumeurs. Par ailleurs, il avait été renseigné si le patient fumeur actif au moment du diagnostic avait pu obtenir un sevrage au cours de la prise en charge et si oui, quelle méthode avait été utilisée et s'il y avait eu une récurrence du tabagisme. Enfin il avait été évalué si les patients présentant un tabagisme actif s'étaient vu proposer une consultation de tabacologie.

Concernant le traitement, il était regardé si les patients avaient bénéficié d'une prise de sélénium ou de corticothérapie par voie orale au préalable. Le nombre de protocole EUGOGO. Les doses cumulées de corticothérapie IV en cas de corticothérapie réalisées hors protocole

EUGOGO étaient retranscrits. Il était également regardé si un traitement par rituximab et/ou tocilizumab avait été réalisé. Enfin, il était indiqué si les patients avaient bénéficié de radiothérapie et d'une chirurgie de décompression orbitaire.

La rémission était définie cliniquement par la disparition de signes inflammatoires au cours du suivi. Le nombre de récurrence était également renseigné. La récurrence correspondait à la reprise d'une phase clinique active d'OB, après rémission initiale.

## 2.5 *Analyse statistique*

Tout d'abord, a été réalisée une étude descriptive de la population d'étude. Puis, les patients ont été divisés en deux groupes fumeurs et non-fumeurs. Les variables quantitatives ont été décrites par les médianes et moyennes tandis que les variables qualitatives par des pourcentages. Des mesures de liaison ont été réalisées avec des tests de comparaisons de moyennes et de pourcentages. La comparaison des médianes et moyennes a été faite par un test non paramétrique de Wilcoxon. Les comparaisons de pourcentages ont été réalisées par des tests de  $\chi^2$  quand les effectifs attendus étaient supérieurs ou égaux à 5 et des tests de Fisher non paramétriques quand les conditions d'application du  $\chi^2$  n'étaient pas valides. Les tests ont été faits de manière bilatérale avec un risque alpha de 0,05.

## 3. RESULTATS

### 3.1 *Description de la population étudiée*

#### 3.1.1 *Données générales*

93 patients ont été inclus dans l'étude, 52 ont été pris en charge dans le service d'endocrinologie du CHU de Montpellier, 39 dans celui du CHU de Nîmes et 2 dans les deux CHU. La cohorte comprend 74 femmes (79,6%) et 19 hommes (20,4%). L'âge moyen au diagnostic d'OB est de 49,42 années, dont les âges extrêmes vont de 20 à 93 ans.

Un antécédent familial de dysthyroïdie était présent chez 13 patients. Un antécédent personnel de maladie auto immune était retrouvé chez 5 patients. Une maladie de Basedow était associée pour 88 patients : pour 61 d'entre eux le diagnostic de MB était posé avant celui d'OB, 22 au

moment du diagnostic et 5 après. 33 patients étaient en hyperthyroïdie au moment du diagnostic d'OB. Concernant le traitement de la MB : 82 patients avaient été traités par ATS, 5 par IRA thérapie et 36 par thyroïdectomie totale. 41 patients ont eu au moins un épisode d'hypothyroïdie au cours de la prise en charge de l'OB.

Au diagnostic d'OB, la TSH médiane était de 0,05 mUI/L [0-24,68] (Norme : 0,27-4,20), la T3 médiane de 7,40 pmol/L [1,54-50] (Norme : 3,1-6,8), la T4 médiane de 20,7 pmol/L [2,80-100] (Norme : 12-22), le taux de TRAK médian de 9,81 UI/L [0-422] (Norme < 1) et la médiane des anticorps anti TPO à 98,25 UI/L [0-600] (Norme < 34 ou < 50 selon les normes de laboratoire). Les valeurs limites des données de l'étude sont indiquées entre les crochets. Les normes sont indiquées entre parenthèses.

### 3.1.2 *Données cliniques de la population d'étude*

Les signes cliniques au diagnostic sont résumés en annexe (**Tableau A.1**). Au diagnostic, 48 patients avaient bénéficié d'un scanner et 48 d'une IRM. Les différents signes retrouvés à ces différents examens sont répertoriés en annexe (**Tableau A.2**).

### 3.1.3 *Traitements reçus dans la population d'étude*

5 patients ont eu une prémédication par Sélénium et 26 par une corticothérapie per os.

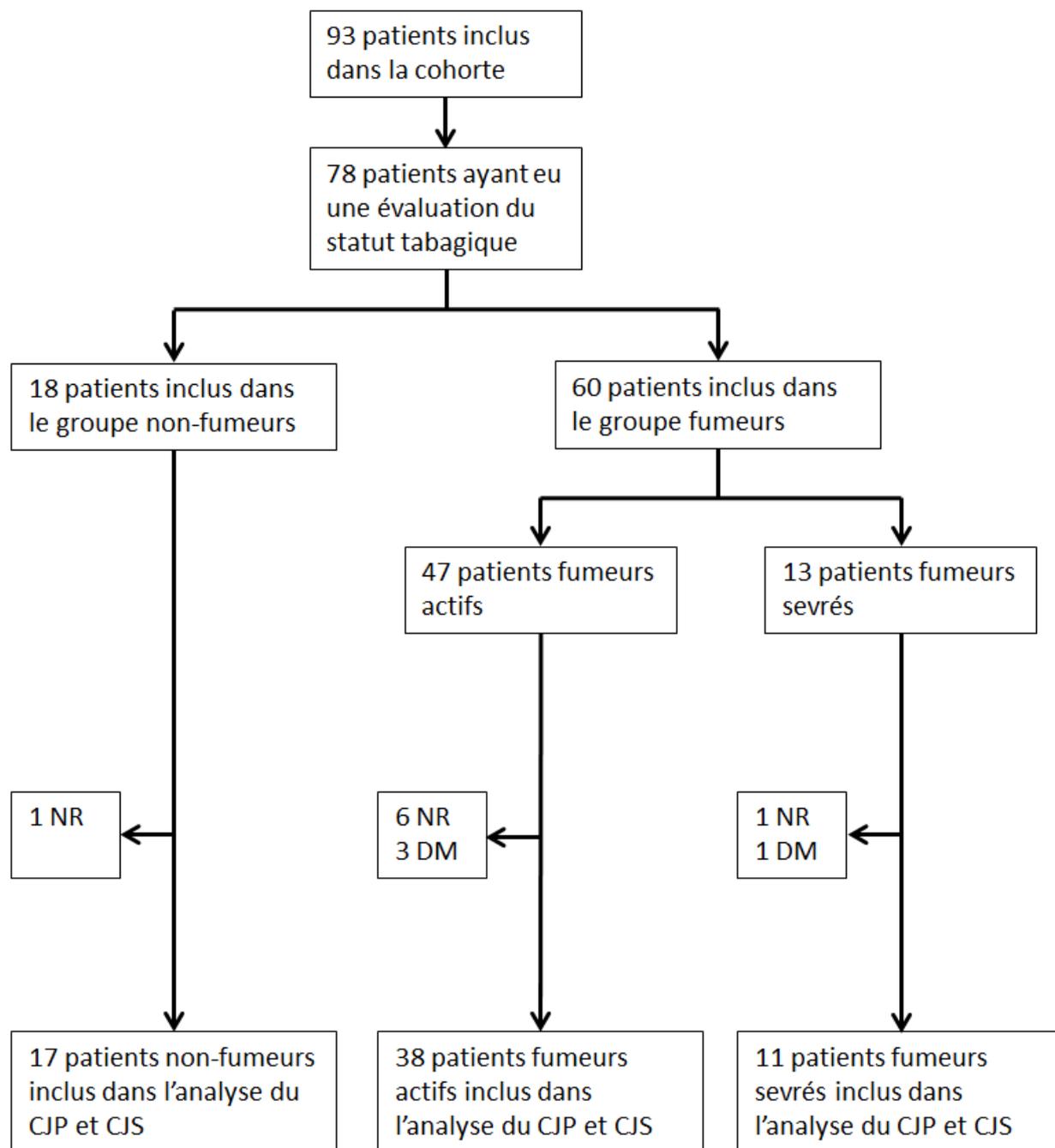
Le nombre moyen de bolus de corticothérapie par voie intra veineuse était de 12 avec une dose moyenne de 4603 mg [300-10500]. Une cure de rituximab a été réalisée chez 19 patients avec une dose de 500 mg. Un protocole par tocilizumab a été initié chez 16 patients avec une dose moyenne cumulée à 2619 mg correspondant à une dose de 8mg/kg. Des séances de radiothérapie ont été réalisées chez 2 patients. Une décompression chirurgicale a été effectuée chez 15 patients. 26 patients ont bénéficié d'une chirurgie reconstructrice. Il a été observé au total 23 récurrences cliniques au cours du suivi. La durée médiane entre la réalisation du premier bolus et la rémission clinique était de 420 jours.

### 3.2 *Evaluation du statut tabagique - Prise en charge du sevrage*

Concernant le statut tabagique, il avait été évalué chez 78 (83,9%) des 93 patients. Sur ces 78 patients, 47 (60,3%) présentaient au moment du diagnostic d'OB un tabagisme actif, 13 (16,7%) un tabagisme sevré et 18 (23,1%) n'étaient pas fumeurs. Sur les 47 fumeurs, 6 (12,8%) se sont vu proposer une consultation avec un tabacologue, seulement 2 ont été réalisées. 25 (53,2%) des 47 patients ont réussi à se sevrer du tabac au moins une fois au cours de la prise en charge, 11 (44%) de ces 25 patients ont au moins rechuté une fois. Les moyens utilisés au sevrage comportaient les patchs nicotiniques pour 8 d'entre eux, la cigarette électronique pour 2 et la gomme à mâcher pour 1 seul patient.

### 3.3 *Caractéristiques démographiques et cliniques des deux groupes*

Une rémission clinique a été obtenue chez 49 (87,5%) personnes dans le groupe fumeurs contre 17 (94,4%) dans le groupe non-fumeurs ( $p=0,67$ , **Figure 1**). Les patients étaient plus jeunes dans le groupe fumeurs avec une médiane d'âge à 46,5 années contre 49 dans le groupe non-fumeurs dans le groupe fumeurs ( $p=0,02$ ). Il n'y avait pas de différence significative entre les deux groupes concernant le sexe et l'IMC. Les patients du groupe non-fumeurs avaient une TSH médiane significativement plus basse que dans le groupe fumeurs à 0,02 mUI/L contre 0,1 mUI/L ( $p=0,02$ ). 36,7% des patients du groupe fumeurs avaient une limitation du regard contre 11,1% dans le groupe non-fumeurs ( $p=0,04$ ). Les patients du groupe fumeurs avaient plus de diplopie verticale et de limitation des mouvements oculomoteurs que le groupe non-fumeurs. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative pour les autres caractéristiques cliniques entre les deux groupes. Un plus grand nombre de récurrences étaient observées dans le groupe fumeurs mais la différence n'était pas statistiquement significative (**Tableau 1**).



**Figure 1.** Flow chart (CJP : Critère de jugement primaire ; CJS : Critère de jugement secondaire ; DM : Données manquantes ; NR : Non rémission).

Caractéristiques	Groupe non-fumeurs (N = 18)	Groupe fumeurs (N = 60)	Valeur p
<b>Démographie</b>			
Âge * <i>Années</i>	49	46,5	0,02†
Sexe <i>Nombre – (%)</i>			
- Femmes	13 (72,2)	48 (80)	0,52
- Hommes	5 (27,8)	12 (20)	0,52
IMC : <i>kg/m<sup>2</sup></i>	23,9	24,2	0,33
<b>Biologie * <i>Nombre</i></b>			
- TSH (mUI/L)	0,02	0,01	0,02†
- T4 (pmol/L)	21,61	18,97	0,05†
- T3 (pmol/L)	9,3	6,9	0,72
- TRAK (UI/L)	9,25	9,9	0,95
- Anticorps anti TPO (UI/L)	72,5	114	0,91
<b>Imagerie initiale <i>Nombre – (%)</i></b>			
Scanner	10 (58,8)	33 (57,9)	0,95
IRM	9 (52,9)	29 (57,9)	0,88
<b>Signes cliniques initiaux</b>			
Grade de l'OB <i>Nombre – (%)</i>			0,73
- Légère	0	2 (10,5)	
- Modérée	1 (25)	8 (42,1)	
- Sévère	3 (75)	9 (47,4)	
Score d'activité clinique * <i>Nombre</i>			
- Œil droit	4	3,5	0,87
- Œil gauche	4	4	1,00
Exophtalmie <i>Nombre – (%)</i>			
- Unilatérale	2 (13,3)	7 (12,5)	1,00
- Bilatérale	12 (80)	44 (78,6)	
- Symétrique	5 (35,7)	7 (12,5)	0,09
- Asymétrique	6 (42,9)	23 (41,8)	
Signes inflammatoires <i>Nombre – (%)</i>			
- Douleur	7 (38,9)	20 (33,3)	0,66
- Hyperhémie conjonctivale	9 (50)	25 (41,7)	0,53
- Œdème de la caroncule	3 (16,7)	3 (5)	0,13
- Œdème palpébral	8 (44,4)	29 (48,3)	0,77
- Rougeur palpébrale	1 (5,6)	1 (1,7)	0,41
- Chémosis	3 (16,7)	9 (15)	1,00
Syndrome sec oculaire <i>Nombre – (%)</i>			
- Irritation conjonctivale	3 (16,7)	4 (6,7)	0,34
- Larmolement	2 (11,1)	10 (16,7)	0,72
- Photophobie	2 (11,1)	11 (18,3)	0,72
- Sensation de corps étranger	2 (11,1)	5 (8,3)	0,66
- Kératite ponctuée superficielle	4 (22,2)	16 (26,7)	1,00
Signes palpébraux <i>Nombre – (%)</i>			
- Asynergie oculo-palpébrale	1 (5,6)	5 (8,3)	1,00
- Rétraction palpébrale	6 (33,3)	22 (36,7)	0,80
- Lipoptose	0	1 (1,7)	1,00
Diplopie <i>Nombre – (%)</i>			
- Verticale	0	17 (28,3)	0,01 †
- Horizontale	0	2 (3,3)	1,00
Limitation des mouvements oculomoteurs <i>Nombre – (%)</i>	2 (11,1)	22 (36,7)	0,04 †
Récidive clinique <i>Nombre – (%)</i>	4 (22,2)	17 (30,4)	0,50

**Tableau 1.** Données démographiques – Biologie – Signes cliniques

*IMC : Indice de masse corporelle ; IRM : Imagerie par résonance magnétique ; N : nombre ; % : Pourcentage calculé sur la population du groupe après exclusion des données manquantes ; \* valeurs médianes ; † valeur  $p < 0,05$ .*

### 3.4 Traitements reçus dans les deux groupes

Tous les patients ont reçu une corticothérapie par voie intra-veineuse, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre les deux groupes entre le nombre de bolus réalisés et la dose moyenne reçue. On observait dans le groupe fumeurs la réalisation de plus de cures de Rituximab et le recours à plus de prescription de corticothérapie per os mais la différence observée n'était pas statistiquement significative. De même, l'utilisation de tocilizumab semblait plus importante dans le groupe non-fumeurs sans que la différence observée soit significative. Le groupe fumeurs avait recours à plus de traitement de seconde ligne que le groupe non-fumeurs, mais encore une fois la différence n'était pas significative. Il n'y avait pas de différence entre le nombre moyen et la dose moyenne de corticoïdes reçus par voie intraveineuse entre les deux groupes (**Tableau 2**).

Traitement Nombre – (%)	Groupe non-fumeurs (N = 18)	Groupe fumeurs (N = 60)	Valeur p
Sélénium	1 (5,6)	4 (6,8)	1,00
Corticoïdes voie orale	2 (11,1)	20 (33,3)	0,07
Rituximab	2 (11,1)	15 (25)	0,33
Tocilizumab	5 (27,8)	11 (18,3)	0,51
Chirurgie de décompression	3 (16,7)	9 (15,5)	1,00
Radiothérapie	0	1 (1,8)	1,00
Nombre de patients ayant un traitement de seconde ligne	8 (44,4)	30 (52,6)	0,37
Corticoïdes voie IV			
- Nombre de bolus moyen :	11,28 [1 ; 16]	12,63 [1 ; 27]	0,58
- Dose moyenne en mg reçue :	4222,22 [500 ; 6000]	4809,32 [300 ; 10500]	0,43

**Tableau 2.** Traitements reçus groupe non-fumeurs et groupe fumeurs

*IV : intra-veineux ; mg : milligrammes ; N : nombre ; % : Pourcentage calculé sur la population du groupe après exclusion des données manquantes ; [minimum ; maximum].*

Il n'y avait pas de différence statistiquement significative concernant les traitements reçus entre les groupes fumeurs sevrés et fumeurs actifs. Cependant, on pouvait observer une tendance au recours plus important de traitements de seconde ligne dans le groupe fumeurs

actifs, et une dose moyenne de corticoïdes reçus par voie intra-veineux plus importante dans le groupe fumeurs sevrés (**Tableau 3**).

Traitement Nombre – (%)	Groupe fumeurs actifs (N = 47)	Groupe fumeurs sevrés (N = 13)	Valeur p
Sélénium	1 (6,5)	1 (7,7)	1,00
Corticoïdes voie orale	13 (27,7)	7 (53,8)	0,10
Rituximab	14 (29,8)	1 (7,7)	0,15
Tocilizumab	10 (21,3)	1 (7,7)	0,43
Chirurgie de décompression	9 (19,6)	0	0,18
Radiothérapie	1 (2,3)	0	1,00
Recours à un traitement de seconde ligne	26 (59,1)	4 (30,8)	0,07
Corticoïdes voie IV			
- Nombre de bolus moyen :	12,48 [3 ; 27]	13,15 [1 ; 27]	0,85
- Dose moyenne reçue (mg) :	4744,57 [300 ; 10500]	5038,46 [500 ; 10500]	0,74

**Tableau 3.** Traitements reçus dans le groupe fumeurs actifs et fumeurs sevrés

IV : intra-veineux ; mg : milligrammes ; N : nombre ; % : Pourcentage calculé sur la population du groupe après exclusion des données manquantes ; [minimum ; maximum].

### 3.5 Critère de jugement principal

La durée médiane entre la réalisation du premier bolus par voie intra veineuse et l'obtention de la guérison était de 538 jours dans le groupe non-fumeurs pour 420 jours dans le groupe fumeurs, cette différence était non statistiquement significative (p=0,47).

### 3.6 Critère de jugement secondaire

Le groupe fumeurs inclus dans l'analyse comportait 11 fumeurs sevrés et 38 fumeurs actifs au diagnostic. La durée médiane entre la réalisation du premier bolus par voie intra veineuse et l'obtention de la guérison était de 393 jours dans le groupe fumeurs sevrés pour 433 jours dans le groupe fumeurs actifs, cette différence était non statistiquement significative (p=0,95).

## 4. DISCUSSION

Cette étude présente comme point fort d'être bicentrique menée sur deux CHU, en vraie vie, permettant ainsi d'évaluer les pratiques actuelles concernant la prise en charge de l'OB et notamment du sevrage tabagique. De plus, notre population semble être assez similaire en terme de démographie comparé aux précédentes études menées sur le sujet [44]-[46].

Cependant, la principale limite est un manque de données conséquent, inhérent au caractère rétrospectif de l'étude. Nous avons eu à faire à de nombreux dossiers incomplets, nous ayant permis d'analyser les critères jugement principal et secondaire chez seulement 66 des 93 patients inclus, et ayant contribué à l'absence de significativité statistique. Paradoxalement, le délai entre la réalisation du premier bolus de corticoïdes par voie intra veineuse et la dernière date de rémission obtenue semblait plus importante dans le groupe non-fumeurs que fumeurs. Ces résultats viennent contraster avec la tendance observée dans la seconde analyse entre le groupe fumeurs actifs et fumeurs sevrés. Le groupe fumeurs semble avoir recours à l'utilisation de plus de traitements de seconde ligne contrairement au groupe non-fumeurs. Dans tous les cas, nous ne pouvons conclure sur les résultats observés du fait de l'absence d'une significativité statistique. Une étude prospective serait nécessaire afin de limiter les biais en lien avec les pertes de données.

Les résultats de notre cohorte montrent un défaut de prise en charge du sevrage tabagique dans l'OB est sous-estimée. En effet, le statut tabagique est renseigné uniquement chez 83,9% des patients alors qu'il s'agit d'une des premières recommandations EUGOGO [42],[43]. Par ailleurs, nous avons pu constater que peu de patients se sont vu proposer une consultation de tabacologie et que peu de moyens d'aide au sevrage étaient utilisés. La moitié des patients fumeurs ont réussi à se sevrer au moins une fois avec pour presque la moitié d'entre eux une reprise du tabagisme. On peut alors se demander s'il n'y aurait pas un intérêt à optimiser la prise en charge de première ligne qu'est le sevrage tabagique. Une récente étude espagnole menée par De Arriba Palomero [52] s'est intéressée à l'efficacité de consultations dédiées au sevrage tabagique chez des patients présentant une OB. Les patients bénéficiaient de consultations endocrinologique et ophtalmologique pendant lesquelles les risques liés au tabagisme et ses conséquences sur l'orbitopathie étaient détaillés. Bien que l'effectif de 33 patients de l'étude fût faible, il était observé une réduction du tabagisme et des changements

d'habitudes significatifs après la consultation réalisée par l'ophtalmologue, avec notamment un sevrage chez 14 des 33 patients. Il est certain que la prise en charge du sevrage tabagique est complexe. Les recommandations françaises [53] actuelles préconisent une évaluation initiale en plusieurs étapes basées notamment sur l'évaluation de la dépendance par le test de Fagerström, des comorbidités anxieuses, et de la motivation à l'arrêt du tabac grâce au modèle de Prochaska et DiClemente. Plusieurs outils sont à disposition pour les professionnels de santé comme le recours à des traitements nicotiques de substitution, la réalisation d'entretiens motivationnels ou l'utilisation de thérapeutiques médicamenteuses. On peut donc imaginer que la mise en place de consultations dédiées au tabagisme chez les patients atteints d'une OB pourrait permettre d'augmenter le nombre de sevrage tabagique. Il est évident que des études prospectives seraient nécessaires afin d'évaluer la mise en place de telles consultations.

Par ailleurs, dans son étude, Xing, s'était intéressé à l'impact du tabagisme passif dans la réponse au traitement de l'OB et avait montré une tendance à une moins bonne réponse même si les résultats obtenus n'étaient pas statistiquement significatifs [46]. Malheureusement, dans notre étude, aucune donnée n'était renseignée sur le tabagisme passif.

Enfin, il est à noter que la plupart des études s'intéressant à l'OB se basent habituellement sur des critères tels que le score d'activité clinique ou l'évolution en taille du proptosis. Du fait de l'absence de telles données renseignées de façon systématique dans les dossiers, nous avons choisi de baser nos critères de jugement principal et secondaire sur la durée médiane entre le début de la corticothérapie par voie intra veineuse et la rémission clinique. Nous avons pu ainsi constater que cette durée est longue, allant d'un an à un an et demi. Le parcours de prise en charge d'un patient atteint d'OB est long avec une durée de traitement entre 1 à 2 ans entre le début des premières thérapeutiques et la réalisation d'une éventuelle chirurgie de reconstruction [54]. A notre connaissance, il n'existe pas de nouvelles données dans la littérature ayant réévalué cette durée de traitement depuis l'avènement des nouvelles thérapeutiques telles que le rituximab, le tocilizumab ou le teprotumumab. Dans tous les cas, il semble important dès le début de la prise en charge, d'informer les patients, de cette durée de traitement importante afin de favoriser l'adhésion et l'acceptation aux différentes thérapeutiques et peut être d'inciter au sevrage tabagique pour les patients concernés.

## 5. CONCLUSION

Il s'agit d'une étude rétrospective menée sur une population de patient atteints d'OB de forme modérée à sévère ayant nécessité la mise en place d'un protocole de corticothérapie par voie intra veineuse, et résistante avec pour la plupart la réalisation de traitements de seconde ligne. Notre faible effectif ne permettait pas de conclure sur le critère de jugement principal. Cependant, nous souhaitons attirer l'attention sur une prise en charge du sevrage tabagique insuffisante et non optimisée, à l'heure de l'arrivée de nouvelles thérapeutiques de plus en plus spécifiques et prometteuses mais demeurant onéreuses. Enfin, nous insistons sur la durée du traitement longue qui devrait être discutée d'emblée avec le patient dans son parcours de prise en charge.

**PARTIE III : ORIGINAL ARTICLE**  
**(ENGLISH VERSION)**

**ASSESSMENT OF SMOKING IMPACT ON THE  
GRAVE'S ORBITOPATHY TREATMENT**

## **ABSTRACT**

*Introduction:* The aim of proposed study is to update the information on the impact of smoking in the response to treatment of Grave's orbitopathy (GO), with the arrival of new therapies such as rituximab and tocilizumab, as well as the management of smoking cessation in a real life study.

*Materials and Methods:* The proposed retrospective bicentric study conducted at the University Hospitals of Nîmes and Montpellier, France. The included patients had to have GO treated by intravenous (IV) corticosteroid therapy, rituximab bolus and/or tocilizumab bolus. The primary endpoint was the comparison of the time between the completion of the first IV corticosteroid bolus and the date of the last remission achieved between the smokers and non-smokers groups. The secondary endpoint was the same analysis between the active smokers group and the quit-smokers group. The assessment of the status of the smoking was also conducted as the part of the study.

*Results:* The median duration between the completion of the first intravenous bolus and the achievement of cure was 538 days in the non-smokers group and 420 days in the smokers group, this difference was not statistically significant ( $p=0.47$ ). The same duration was 393 days in the smokers group who had been weaned for 433 days in the smokers group, this difference was not statistically significant ( $p=0.95$ ).

Smoking status was assessed in 78 (83.9%) of the 93 patients. Of these 78 patients, 47 (60.3%) had active smoking at the time of GO diagnosis. Of the 47 smokers, 6 (12.8%) were offered a consultation with a tobaccologist, only 2 were performed.

*Discussion:* The results of the primary and secondary endpoints are not statistically significant due to a lack of the statistical power and a significant amount of missing data inherent to the retrospective nature of the study. However, we can observe insufficient management of smoking cessation even though it is the first-line treatment. We insist on the long duration of GO's care.

**Keys words:** Grave's disease, Graves's Orbitopathy, Smoking, Smoking cessation, Remission, Treatment

## 1. INTRODUCTION

Graves' Orbitopathy (GO) is an autoimmune inflammatory disease, observed in 30-50% of patients with Graves' Disease (GD) [1]. The GO typically evolves in the two phases, one called active inflammatory and the other known as cold sequelary [2]. The inflammatory phase involves multiple factors: the immune system, the thyroid stimulin hormon (TSH) and insulin frowth factor -1 (IGF-1) receptor, and the fibroblasts, all of these supported by oxidative tissue stress, leading to the synthesis of glycosaminoglycans in the orbital fibroblasts and increased in volume of fat tissue and enlargement of orbital muscle fibers [2]–[21].

Smoking is the central modifiable risk factor for developing the GO. The involvement of smoking in the pathophysiology has been described since the late 1980s with an odds ratio of risk ranging from 2 to 20 in regular smokers. The severity of the disease is commonly correlated with the amount of tobacco consumed by the patients at the time of diagnosis [22]–[32]. The involvement of smoking seems to be multi-layered ; the induction of ocular irritation through the toxic compounds released in the smoke [30], the stimulation of the synthesis of inflammation mediators within fibroblasts via the induction of local vasoconstriction phenomena [30], [33]–[37], increasing tissue oxidative stress [37]–[39], and increasing adipogenesis via overexpression of genes involved in the initiation of the transduction cascade of adipocyte maturation (IEGS) [36], [40], [41], are some of the parameters.

The recent treatments of the GO is based on the year 2008 guidelines of the European Group on the Graves' Orbitopathy (EUGOGO) updated in 2016 [42],[43]. The stage of the GO determines the treatment strategy but smoking cessation remainss the first-line treatment.

Before the standardization of the corticosteroid therapy protocol, two studies conducted in the years 1998 and 2003 by Bartanela and Eckstein et al., respectively, showed a decrease in response to corticosteroid and radiation therapy in the patients involved with the smoking [44],[45]. A prospectice study by Wing's group in the year 2015 showed in a prospective study that smoking was an independent risk factor associated with inadequate response to a intravenous corticosteroid therapy [46].

Currently, therapeutics based on monoclonal antibodies have increasing importance in the treatment of the GO, like the rituximab which is an anti-CD20, and the tocilizumab which is an

anti-Interleukin-6. Further, these treatments will probably become a baseline medication, moreover with the arrival of the teprotumumab which is an monoclonal antibody anti-IGF-1 receptor [43],[47]–[49]. The proposed retrospective study aims to update and evaluate the knowledge of the impact of smoking on the new therapeutics, and the management of smoking cessation in a real-life study.

## **2. MATERIAL AND METHODS**

### *2.1 Study design*

We conducted a retrospective study at the University Hospital Centers (CHU) of Montpellier and Nîmes, France. The data of patients included had all been treated between the years 2008 to 2019, at the Endocrinology departments of both the centers of CHU, France. The inclusion start date was chosen in 2008 when the first EUGOGO recommendations were published<sup>42</sup>, and the 12-week intravenous corticosteroid therapy protocol was implemented.

### *2.2 Inclusion and exclusion criteria*

For the current study, patients had to have a diagnosis of GO; and being treated with intravenous corticosteroid therapy, rituximab infusions and/or tocilizumab infusions. Patients under guardianship, curatorship or legal guardianship, minors, or pregnant patients were not included throughout the data collection.

### *2.3 Primary and secondary outcomes*

The primary and main objective was to assess the impact of smoking on the response to the treatment for the GO; for which we compared the time between the realization of the first intravenous (IV) corticosteroid bolus and the last date of remission obtained between non-smokers and smokers group. The secondary outcome was the same comparison between active smokers and weaned smokers group. The other outcomes included : the comparison of number of patients, who received second treatment line between smokers and non-smokers group; and between active smokers and weaned smokers groups; the management of smoking cessation

was assessed, including the number of tobacco counseling sessions offered, the number of cessation sessions obtained in the course of treatment and the percentage of recidivism.

## 2.4 *Collection method*

The data were extracted from patients' computerized medical records of both the CHU institutes and transcribed into Research Electronic Data Capture (REDCap), a secure web-based software designed to collect, store, and analyze clinical research data [50],[51].

As the general characteristics of the patients were collected: demographics, initial hormonologic analysis, initial morphological reports (orbital computerized tomography scan or magnetic resonance imaging), initial ophthalmological evaluation, endocrinological history of both GD and GO.

In the context of our study, the smoking status of the patient was defined at the first assessment for GO management as an active smoker, a weaned smoker, or a non-smoker. Further, patients were divided into two sets based on the first assessment: smokers and non-smokers. Due to the higher severity of GO in weaned smokers compared to non-smokers [28], the smokers group included present active smokers and past smokers as the time of the diagnosis of the GO. Although for the current smokers, it was also informed if the patient had been able to achieve withdrawal during the medication process, as well if he had recurrence of smoking. The mode of withdrawal of smoking, during the treatment, has also been documented. Finally, it was also assessed whether patients who actively smoke had been offered a tobacco consultation.

As the first step towards the treatment, it was checked whether patients had been given selenium or oral corticosteroids beforehand. The number of EUGOGO protocols, the cumulative doses of IV corticosteroids in the case of corticosteroids outside the EUGOGO protocol were recorded. We also take note of the medication strategy, whether employed treatment was rituximab and/or tocilizumab. And finally, it was indicated whether patients had received radiotherapy and orbital decompression surgery.

Remission was clinically defined by the disappearance of inflammatory signs during the follow-up. The number of recurrences of the inflammation was also provided, where the recurrence was defined as the resumption of an active clinical phase of GO.

## 2.5 *Statistical analysis*

Firstly, a descriptive analysis of the study population was conducted. Then the patients were divided into two groups, smokers and non-smokers. Quantitative variables were described by median and means while qualitative variables by percentages. Linkage measures were performed with tests of mean and percentage comparisons. The comparison of medians and means was done by a non-parametric Wilcoxon test. Percentage comparisons were performed by tests of  $\chi^2$  when expected counts were greater than or equal to 5 and non-parametric Fisher's tests when the application conditions of  $\chi^2$  were not valid. The tests were done bilaterally with an alpha risk of 0.05.

## 3. RESULTS

### 3.1 *Description of the study population*

#### 3.1.1 *General data*

Overall 93 patients were included in the study, 52 were treated in the endocrinology department of Montpellier University Hospital, 39 in the endocrinology department of Nîmes University Hospital and 2 in both hospitals. The cohort consisted of 74 women (79.6%) and 19 men (20.4%); the median age at diagnosis of GO was 49.42 year, for which data ranges from 20 to 93 years in age.

A family history of dysthyroidism was present in 13 patients, and a personal history of autoimmune disease was found in 5 patients. Basedow's disease was associated with 88 patients: for 61 of them the diagnosis of GD was made before the diagnosis of GO, 22 patients at the time of the diagnosis and 5 patients afterwards. 33 patients were in hyperthyroidism at the time of diagnosis of GO. Concerning the treatment of GD: 82 patients had been treated

with ATS, 5 with RAI therapy, and 36 with total thyroidectomy. 41 patients had at least one time of hypothyroidism during GO management.

At the time of the diagnosis of GO, median TSH was 0.05 mIU/L [0-24.68] (Standard: 0.27-4.20), median T3 was 7.40 pmol/L [1.54-50] (Standard : 3.1-6.8), median T4 was 20.7 pmol/L [2.80-100] (Standard : 12-22), median TRAK was 9.81 IU/L [0-422] (Standard < 1) and median TPO antibodies were 98.25 IU/L [0-600] (Standard < 34 or < 50 depending on the norm of labs). The standard range of results is represented with round brackets. The limiting value of the obtained data is depicted by the squared brackets through the results.

### 3.1.2 *Clinical data of study population*

Clinical signs at diagnosis are summarized in appendix (**Table A.1**). At the time of diagnosis, 48 patients had undergone a CT scan and 48 had undergone an MRI scan. The different signs found in these different examinations are listed in the appendix (**Table A.2**).

### 3.1.3 *Treatment received in study population*

5 patients have been premedicated with Selenium and 26 with corticosteroid oral therapy. The average number of boluses of intravenous corticosteroid therapy was 12 with an average dose of 4603 mg [300-10500]. Rituximab was administered to 19 patients at a dose of 500 mg per round. The tocilizumab protocol was initiated in 16 patients with a mean cumulative dose of 2619 mg corresponding to weight-positology of 8mg/kg. Various radiotherapy sessions were performed in 2 patients. Surgical decompression was performed in 15 patients. A clinical cold phase was obtained in 77 patients, 26 patients underwent reconstructive surgery. A total of 23 clinical recurrences were observed during the follow-up. The median time from the initiation of intravenous corticosteroid to clinical remission was 420 days.

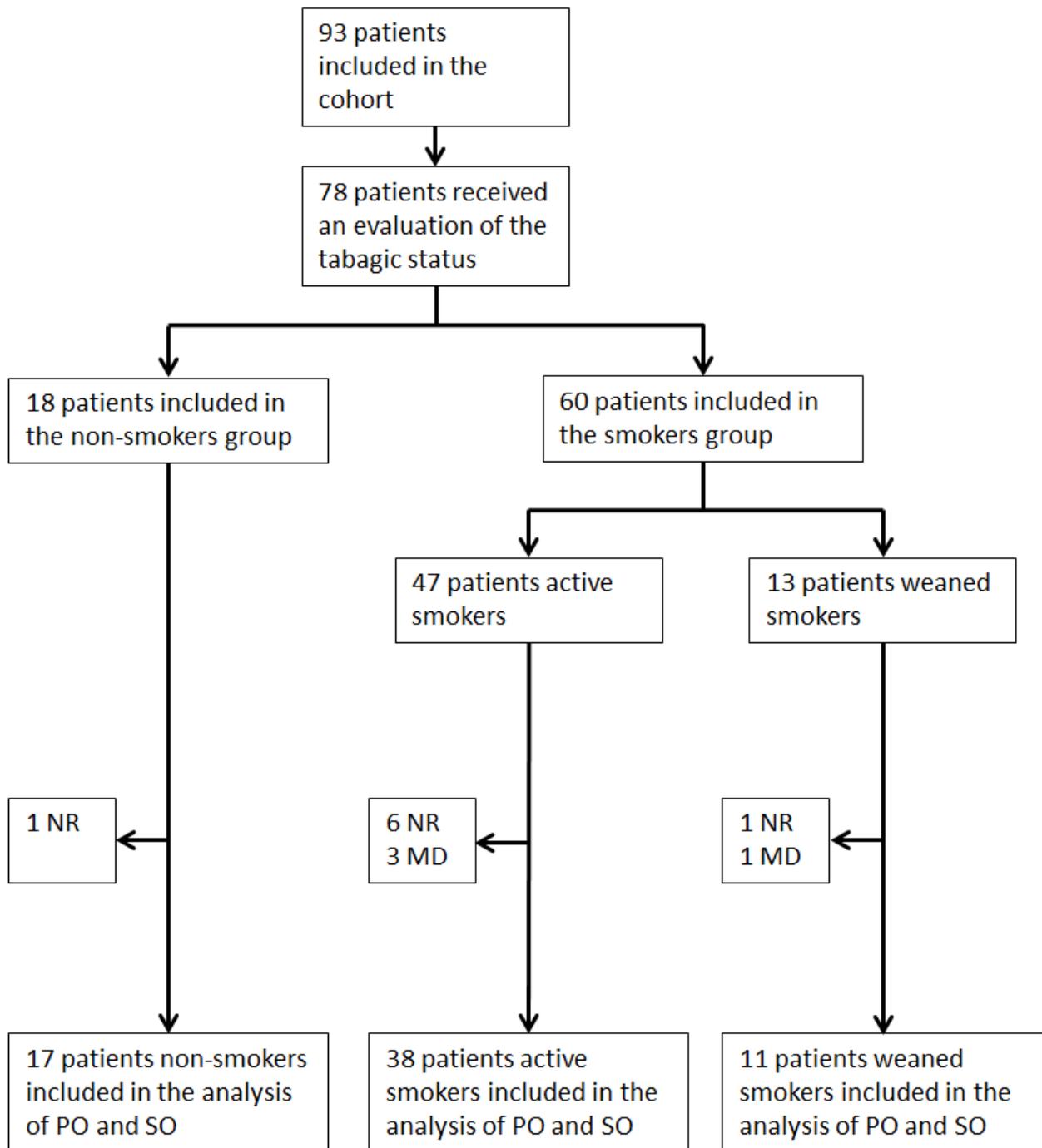
## 3.2 *Smoking status - Weaning management*

Smoking status was assessed in 78 out of 93 patients, consist of 83,9% of the data set. From these 78 patients, 47 (60.3%) had active smoking at the time of GO diagnosis, 13 (16.7%) had quit smoking and 18 (23.1%) were non-smokers. For the 47 active smokers, 6 were offered a consultation with a tobaccologist, only 2 did it. The 25 (53.2%) of the total patients managed to quit smoking at least once during the course of treatment, 11 (44%) of these 25 patients

relapsed at least once. The means used for withdrawal included nicotine patches for 8 of them, electronic cigarettes for 2 and nicotine chewing gum for 1 patient.

### *3.3 Clinical and demographic characteristics in both groups*

A clinical remission was obtained in 49 (87.5%) people in the smoking group versus 17 (94.4%) in the non-smoking group ( $p=0.67$ ; **Figure 1**). Patients were younger in the smokers group with an median age of 46.5 years versus 50 in the non-smokers group ( $p=0.02$ ). There was no significant difference between the two groups in terms of sex and BMI. Patients in the non-smoking group had a significantly lower median TSH than in the smoking group at 0.02 mIU/L versus 0.1 mIU/L ( $p=0.02$ ). 36.7% of patients in the smoking group had a restriction of gaze compared to 11.1% in the non-smoking group ( $p=0.04$ ). Patients in the smokers group had more vertical diplopia and limited eye movement than the non-smokers group. There was no statistically significant difference in other clinical characteristics between the two groups. More recurrences were observed in the smoking group, but the difference was not statistically significant (**Table 1**).



**Figure 1.** Flow chart (NR : No remission ; MD : Missing data ; PO : Primary outcome ; SO : Secondary outcome)

Characteristic	Non-smokers group (N = 18)	Smokers group (N = 60)	P value
<b>Demographic</b>			
Age * Years	51.11	46.67	0.02†
Sexe : <i>Number – (%)</i>			
- Female	13 (72.2)	48 (80)	0.52
- Male	5 (27.8)	12 (20)	0.52
BMI : <i>kg/m<sup>2</sup></i>	24.48	25.81	0.33
<b>Biology * Number</b>			
- TSH (mUI/L)	0.02	0.01	0.02†
- T4 (pmol/L)	21.61	18.97	0.05†
- T3 (pmol/L)	9.3	6.9	0.72
- TRAK (UI/L)	9.25	9.9	0.95
- Antibodies anti TPO (UI/L)	72.5	114	0.90
<b>Initial imaging : Number – (%)</b>			
CT scan	10 (58.8)	33 (57.9)	0.95
MRI	9 (52.9)	29 (57.9)	0.88
<b>Initial clinical signs :</b>			
GO rank : <i>Nombre – (%)</i>			0.73
- Mild	0	2 (10.5)	
- Moderate	1 (25)	8 (42.1)	
- Severe	3 (75)	9 (47.4)	
Clinical activity score * <i>Number</i>			
- Right eye	3.6	3.56	0.87
- Lefet eye	3.6	3.81	1.00
Exophthalmos : <i>Number – (%)</i>			
- Unilateral	2 (13.3)	7(12.5)	1
- Bilateral	12 (80)	44 (78.6)	
- Symmetrical	5 (35.7)	7 (12.5)	0.09
- Asymmetrical	6 (42.9)	23 (41.8)	
Inflammatory signs : <i>Number – (%)</i>			
- Pain	7 (38.9)	20 (33.3)	0.66
- Conjunctival hyperhemia	9 (50)	25 (41.7)	0.53
- Caruncle's edema	3 (16.7)	3 (5)	0.13
- Palpebral edeme	8 (44.4)	29 (48.3)	0.77
- Palpebral redness	1 (5.6)	1 (1.7)	0.41
- Chemosis	3 (16.7)	9 (15)	1.00
Dry eye syndrome : <i>Number – (%)</i>			
- Conjunctival irritation	3 (16.7)	4 (6.7)	0.34
- Lacrimation	2 (11.1)	10 (16.7)	0.72
- Photophobia	2 (11.1)	11 (18.3)	0.72
- Foreign body sensation	2 (11.1)	5 (8.3)	0.66
- Superficial punctate keratitis	4 (22.2)	16 (26.7)	1.0
Palpebral signs : <i>Number – (%)</i>			
- Oculo-palpebral asynergy	1 (5.6)	5 (8.3)	1.00
- Palpebral retraction	6 (33.3)	22 (36.7)	0.80
- Lipoptosis	0	1 (1.7)	1.00
Diplopia : <i>Number – (%)</i>			
- Vertical	0	17 (28.3)	0.01†
- Horizontal	0	2 (3.3)	1.00
Limitation of eye movements : <i>Number – (%)</i>	2 (11.1)	22 (36.7)	0.04†
Clinical recurrence : <i>Number of patients – (%)</i>	4 (22.2)	17 (30.4)	0.50

**Table 1.** Demographics data – Biology – Clinical signs

*BMI: Body mass index; CT-scan: Computerized tomography scanner; MRI: Magnetic resonance imagin; N: Number; %: Percentage calculated on the population of the group after excluding missing data; \* median values; † p value < 0.05*

### 3.4 Received treatment in both groups

All patients from both the group received intravenous corticotherapy, there was no statistically significant difference between the number of injection performed and the average dose received. In the smoking group, more Rituximab cures and more oral route corticosteroid prescriptions were observed, but the difference observed was not statistically significant. Similarly, the use of tocilizumab appeared to be greater in the non-smoking group but again the difference observed was not significant. The smoking group used more second-line treatment than the non-smoking group, but again the difference was not significant. There was no difference in the mean number and mean dose of intravenous corticosteroids received between the two groups (**Table 2**).

Treatment Number – (%)	Non-smokers group (N = 18)	Smokers group (N = 60)	P value
Selenium	1 (5.6)	4 (6.8)	1.00
Corticosteroids oral route	2 (11.1)	20 (33.3)	0.07
Rituximab	2 (11.1)	15 (25)	0.33
Tocilizumab	5 (27.8)	11 (18.3)	0.51
Decompression surgery	3 (16.7)	9 (15.5)	1.00
Radiotherapy	0	1 (1.8)	1.00
Number of patients with second-line treatment	8 (44.4)	30 (52.6)	0.37
Corticosteroids IV route:			
- Average number of injections	11.28 [1 ; 16]	12.63 [1 ; 27]	0.58
- Average dose in received (mg)	4222.32 [500 ; 6000]	4809.32 [300 ; 10500]	0.43

**Table 2.** Received treatment in non-smokers group and smokers group

*IV: intra-veinous; mg: milligrams; N: number; %: Percentage calculated on the population of the group after excluding missing data; [minimum ; maximum]*

There was no statistically significant difference in the treatment received between the weaned and active smoking groups. However, there was a trend towards greater use of second-line treatments in the active smoking group, and a higher average intravenous corticosteroid dose in the withdrawal smoking group (**Table 3**).

Treatment Number – (%)	Active smoker group (N = 47)	Weaned smoker group (N = 13)	P value
Selenium	1 (6.5)	1 (7.7)	1.00
Corticosteroids oral route	13 (27.7)	7 (53.8)	0.10
Rituximab	14 (29.8)	1 (7.7)	0.15
Tocilizumab	10 (21.3)	1 (7.7)	0.43
Decompression surgery	9 (19.6)	0	0.18
Radiotherapy	1 (2.3)	0	1.0
Number of patients with second-line treatment	26 (59.1)	4 (30.8)	0.07
Corticosteroids IV route:			
- Average number of injections	12.48 [3 ; 27]	13.15 [1 ; 27]	0.85
- Average dose in received (mg)	4744.57 [300 ; 10500]	5038.46 [500 ; 10500]	0.74

**Table 4.** Received treatment in weaned smokers group and active smokers group

IV: intra-veinous ; mg: milligrams ; N: number ; %: Percentage calculated on the population of the group after excluding missing data; [minimum ; maximum]

### 3.5 Primary outcome

The median duration between carrying out the first intravenous bolus and obtaining recovery was 538 days in the non-smoking group and 420 days in the smoking group, the difference was not statistically significant ( $p=0.47$ ).

### 3.6 Secondary outcome

The smokers group include in the analysis 11 weaned smokers and 38 active-smokers at the time of the diagnosis. The median duration between the completion of the first intravenous bolus and the achievement of cure was 393 days in the weaned smokers group and 433 days in the smokers group, this difference was not statistically significant ( $p=0.95$ ).

## 4. DISCUSSION

The strength of this study is that it is a bicentric study carried out in two university hospitals, in real life, thus making it possible to evaluate current practices concerning the management of GO and in particular smoking cessation. Moreover, our population seems to be quite similar in terms of demographics compared to previous studies on the subject [44]-[46].

However, the main limitation is a significant lack of data inherent in the retrospective nature of the study. We had to deal with many incomplete records, which allowed us to analyze the primary and secondary endpoints in only 66 of the 93 patients included, and contributed to the lack of statistical significance. Paradoxically, the delay between the first bolus of intravenous corticosteroids and the last remission date obtained appeared to be greater in the non-smokers group than in the smokers group. These results contrast with the trend observed in the second analysis between the active smokers and the weaned smokers group. The smokers group seems to use more second-line treatments in contrast to the non-smokers group. In any case, we cannot conclude on the results observed due to the lack of statistical significance. A prospective study would be necessary in order to limit the bias associated with the loss of data.

The results of our cohort show a defect of the management of smoking cessation in GO is underestimated. Indeed, smoking status is only provided in 83.9% of patients, even though it is one of the first EUGOGO recommendations [42], [43]. Furthermore, we have observed that few patients were offered a tobacco consultation and that few means of helping patients to stop smoking were used. Half of the patients who smoked managed to quit at least once, with almost half of them recidive smoking. This raises the fundamental question of whether there might not be an interest in optimizing the first-line management of smoking cessation. A recent Spanish study conducted by De Arriba Palomero [52] examined the effectiveness of consultations dedicated to smoking cessation in patients with GO. Patients were given endocrinological and ophthalmological consultations during which the risks of smoking and its consequences on Orbitopathy were detailed. Although the number of patients in the study was small, there was a significant reduction in smoking and significant changes in smoking habits after the consultation by the ophthalmologist, including weaning in 14 of the 33 patients. There is no doubt that the management of smoking cessation is complex. Current French recommendations [53] suggest an initial evaluation in several stages based in particular on the evaluation of dependence using the Fagerström test, anxiety comorbidities, and motivation to stop smoking using the Prochaska and DiClemente model. Several tools are available to health professionals, such as nicotine replacement therapy, motivational interviewing and the use of drug therapies. It is therefore conceivable that the implementation of consultations dedicated to smoking in patients with GO could help increase the number of smokers quitting. A prospective studies would be needed to evaluate the implementation of such consultations.

On the other hand, Xing's study looked at the impact of secondhand smoke on response to GO treatment and showed a tendency for a poorer response even though the results were not statistically significant [46]. Unfortunately, in our study, there were no data on passive smoking.

Finally, it should be noted that most studies of GO are usually based on criteria such as the clinical activity score or the evolution in size of the proptosis. Due to the lack of such data systematically documented in the files, we have chosen to base our primary and secondary endpoints on the median time from the initiation of intravenous corticosteroid therapy to clinical remission. We have thus been able to observe that this duration is long, ranging from one year to one and a half years. The treatment course of a patient with GO is long, with a treatment duration of 1 to 2 years between the start of the first treatments and the eventual reconstruction surgery [54]. To our knowledge, there is no new data in the literature that has re-evaluated this treatment duration since the advent of new therapies such as rituximab, tocilizumab or teprotumumab. In all cases, it seems important to inform patients of this important treatment duration from the start of treatment in order to promote adherence and acceptance of the different therapies and perhaps to encourage smoking cessation for the patients concerned.

## **5. CONCLUSION**

This is a retrospective study conducted on a population of patients with moderate to severe GO requiring the implementation of an intravenous corticosteroid therapy protocol, and resistant with mostly second-line treatments. Our small number of patients did not allow us to conclude on the primary endpoint. However, we would like to draw attention to the insufficient and non-optimized management of smoking cessation, at a time when new therapies are becoming more and more specific and promising but still expensive. Finally, we insist on the duration of the long treatment, which should be discussed with the patient from the outset in the course of his or her treatment.

**RÉFÉRENCES DE L'ARTICLE**

- [1] J. H. Lazarus, "Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, no. 3, pp. 273–279, 2012, doi: 10.1016/j.beem.2011.10.005.
- [2] P. J. Dolman, "Evaluating Graves' Orbitopathy," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, no. 3, pp. 229–248, 2012, doi: 10.1016/j.beem.2011.11.007.
- [3] R. S. Bahn, "Clinical review 157 - Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: The cycle of disease," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 88, no. 5, pp. 1939–1946, 2003, doi: 10.1210/jc.2002-030010.
- [4] S. Iyer and R. Bahn, "Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, no. 3, pp. 281–289, 2012, doi: 10.1016/j.beem.2011.10.003.
- [5] T. J. Cawood, P. Moriarty, C. O'Farrelly, and D. O'Shea, "The effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis," *European Journal of Endocrinology*, vol. 155, no. 3, pp. 395–403, 2006, doi: 10.1530/eje.1.02242.
- [6] T. J. Smith, "Pathogenesis of Graves' orbitopathy: A 2010 update T.J.," *Physiol. Behav.*, vol. 33, no. 6, pp. 414–421, 2010, doi: 10.1016/j.physbeh.2017.03.040.
- [7] L. Bartalena, M. L. Tanda, E. Piantanida, and A. Lai, "Oxidative stress and Graves' ophthalmopathy: In vitro studies and therapeutic implications," *BioFactors*, vol. 19, no. 3–4, pp. 155–163, 2003, doi: 10.1002/biof.5520190308.
- [8] V. G. Hospital *et al.*, "Increased oxidative DNA damage , lipid peroxidation , and reactive oxygen species in cultured orbital fibroblasts from patients with Graves ' ophthalmopathy : evidence that oxidative stress has a role in this disorder," no. March, pp. 1520–1525, 2010, doi: 10.1038/eye.2010.31.
- [9] C. C. Tsai *et al.*, "Increased response to oxidative stress challenge in Graves' ophthalmopathy orbital fibroblasts," *Mol. Vis.*, vol. 17, no. September, pp. 2782–2788, 2011, doi: <http://www.molvis.org/molvis/v17/a302/>.
- [10] C. C. Tsai *et al.*, "Oxidative stress in patients with Graves' ophthalmopathy: Relationship between oxidative DNA damage and clinical evolution," *Eye*, vol. 23, no. 8, pp. 1725–1730, 2009, doi: 10.1038/eye.2008.310.
- [11] H. B. Burch, "Superoxide Radical Production Stimulates Retroocular Fibroblast Proliferation in Graves' Ophthalmopathy," *Methods*, pp. 311–316, 1997, doi: 10.1006/exer.1997.0353.
- [12] A. Feliciello, I. Ciullo, G. F. Fenzi, G. Bonavolontà, A. Porcellini, and E. V. Avedimento, "Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue," *Lancet*, vol. 342, no. 8867, pp. 337–338, 1993, doi: 10.1016/0140-6736(93)91475-2.
- [13] D. R. Weightman, P. Perros, I. H. Sherif, and P. Kendall-Taylor, "Autoantibodies to igf-1 binding sites in thyroid associated ophthalmopathy," *Autoimmunity*, vol. 16, no. 4, pp. 251–257, 1993, doi: 10.3109/08916939309014643.

- [14] J. Pritchard, N. Horst, W. Cruikshank, and T. J. Smith, "Igs from Patients with Graves' Disease Induce the Expression of T Cell Chemoattractants in Their Fibroblasts," *J. Immunol.*, vol. 168, no. 2, pp. 942–950, 2002, doi: 10.4049/jimmunol.168.2.942.
- [15] J. Pritchard, R. Han, N. Horst, W. W. Cruikshank, and T. J. Smith, "Immunoglobulin Activation of T Cell Chemoattractant Expression in Fibroblasts from Patients with Graves' Disease Is Mediated Through the Insulin-Like Growth Factor I Receptor Pathway," *J. Immunol.*, vol. 170, no. 12, pp. 6348–6354, 2003, doi: 10.4049/jimmunol.170.12.6348.
- [16] R. S. Douglas, A. G. Gianoukakis, S. Kamat, and T. J. Smith, "Aberrant Expression of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor by T Cells from Patients with Graves' Disease May Carry Functional Consequences for Disease Pathogenesis," *J. Immunol.*, vol. 178, no. 5, pp. 3281–3287, 2007, doi: 10.4049/jimmunol.178.5.3281.
- [17] S. Tsui *et al.*, "Evidence for an Association between Thyroid-Stimulating Hormone and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptors: A Tale of Two Antigens Implicated in Graves' Disease," *J. Immunol.*, vol. 181, no. 6, pp. 4397–4405, 2008, doi: 10.4049/jimmunol.181.6.4397.
- [18] T. J. Smith and N. Hoa, "Immunoglobulins from patients with graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 89, no. 10, pp. 5076–5080, 2004, doi: 10.1210/jc.2004-0716.
- [19] S. Kumar, S. Iyer, H. Bauer, M. Coenen, and R. S. Bahn, "A stimulatory thyrotropin receptor antibody enhances hyaluronic acid synthesis in Graves' orbital fibroblasts: Inhibition by an IGF-I receptor blocking antibody," *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, vol. 97, no. 5, pp. 1681–1687, 2012, doi: 10.1210/jc.2011-2890.
- [20] W. M. Wiersinga, "Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: The result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors?," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 8, pp. 2386–2394, 2011, doi: 10.1210/jc.2011-0307.
- [21] T. J. Smith, L. Hegedüs, and R. S. Douglas, "Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy," *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 26, no. 3, pp. 291–302, 2012, doi: 10.1016/j.beem.2011.10.002.
- [22] E. Hägg and K. Asplund, "Is endocrine ophthalmopathy related to smoking?," *Br. Med. J. (Clin. Res. Ed.)*, vol. 295, no. 6599, pp. 634–635, 1987, doi: 10.1136/bmj.295.6599.634.
- [23] L. Bartalena *et al.*, "More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 12, no. 10, pp. 733–737, 1989, doi: 10.1007/BF03350047.
- [24] B. Shine, P. Fells, O. M. Edwards, and A. P. Weetman, "Association between Graves' ophthalmopathy and smoking," *Lancet*, vol. 335, no. 8700, pp. 1261–1263, 1990, doi: 10.1016/0140-6736(90)91315-2.
- [25] M. Tellez, J. Cooper, and C. Edmonds, "Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin," *Clin. Endocrinol. (Oxf.)*, vol. 36, no. 3, pp. 291–294, 1992, doi: 10.1111/j.1365-2265.1992.tb01445.x.
- [26] B. Winsa, A. Mandahl, F. A. Karlsson, and B. Winsa, "Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking," pp. 8–12, 1993, doi: <https://doi.org/10.1530/acta.0.1280156>.

- [27] L. Tallstedt and A. Taube, "Graves' ophthalmopathy and tobacco smoking," no. 18, pp. 2–5, 1993, doi: 10.1530/acta.0.1290147.
- [28] J. Pfeilschifter and R. Ziegler, "Smoking and endocrine ophthalmopathy: Impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 45, no. 4, pp. 477–481, 1996, doi: 10.1046/j.1365-2265.1996.8220832.x.
- [29] P. Vestergaard, "Smoking and thyroid disorders - A meta-analysis," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 146, no. 2, pp. 153–161, 2002, doi: 10.1530/eje.0.1460153.
- [30] L. Hegedüs, T. H. Brix, and P. Vestergaard, "Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy," *J. Endocrinol. Invest.*, vol. 27, no. 3, pp. 265–271, 2004, doi: 10.1007/BF03345276.
- [31] J. Thornton, S. P. Kelly, R. A. Harrison, and R. Edwards, "Cigarette smoking and thyroid eye disease: A systematic review," *Eye*, vol. 21, no. 9, pp. 1135–1145, 2007, doi: 10.1038/sj.eye.6702603.
- [32] W. M. Wiersinga, "Graves' orbitopathy: Management of difficult cases.," *Indian J. Endocrinol. Metab.*, vol. 16, no. Suppl 2, pp. S150-2, 2012, doi: 10.4103/2230-8210.104026.
- [33] R. A. Metcalfe and A. P. Weetman, "Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: Possible role in thyroid-associated ophthalmopathy," *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, vol. 40, no. 1, pp. 67–72, 1994, doi: 10.1111/j.1365-2265.1994.tb02445.x.
- [34] W. P. Mack, "The Effect of Cigarette Smoke Constituents on the Expression of HLA-DR in Orbital Fibroblasts Derived from Patients with Graves Ophthalmopathy." 1999.
- [35] M. Ludgate and G. Baker, "Unlocking the immunological mechanisms of orbital inflammation in thyroid eye disease," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 127, no. 2, pp. 193–198, 2002, doi: 10.1046/j.1365-2249.2002.01792.x.
- [36] T. J. Cawood, P. Moriarty, C. O'Farrelly, and D. O'Shea, "Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 92, no. 1, pp. 59–64, 2007, doi: 10.1210/jc.2006-1824.
- [37] J. S. Yoon, H. J. Lee, M. K. Chae, S. Y. Lee, and E. J. Lee, "Cigarette smoke extract-induced adipogenesis in Graves' orbital fibroblasts is inhibited by quercetin via reduction in oxidative stress," *J. Endocrinol.*, vol. 216, no. 2, pp. 145–156, 2013, doi: 10.1530/JOE-12-0257.
- [38] R. Lu *et al.*, "Oxygen free radicals in interleukin-1 $\beta$ -induced glycosaminoglycan production by retro-ocular fibroblasts from normal subjects and Graves' ophthalmopathy patients," *Thyroid*, vol. 9, no. 3, pp. 297–303, 1999, doi: 10.1089/thy.1999.9.297.
- [39] C. C. Tsai *et al.*, "Oxidative stress in patients with Graves' ophthalmopathy: Relationship between oxidative DNA damage and clinical evolution," *Eye*, vol. 23, no. 8, pp. 1725–1730, 2009, doi: 10.1038/eye.2008.310.
- [40] M. Lantz *et al.*, "Overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 90, no. 8, pp. 4784–4791, 2005, doi: 10.1210/jc.2004-2275.
- [41] T. Planck *et al.*, "Smoking induces overexpression of immediate early genes in active

- graves' ophthalmopathy," *Thyroid*, vol. 24, no. 10, pp. 1524–1532, 2014, doi: 10.1089/thy.2014.0153.
- [42] L. Bartalena *et al.*, "Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO," *Eur. J. Endocrinol.*, vol. 158, no. 3, pp. 273–285, 2008, doi: 10.1530/EJE-07-0666.
- [43] L. Bartalena *et al.*, "The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy," *Eur. Thyroid J.*, vol. 5, no. 1, pp. 9–26, 2016, doi: 10.1159/000443828.
- [44] L. Bartalena, "Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy," *Ann. Intern. Med.*, vol. 129, no. 8, pp. 632–635, 1998.
- [45] A. Eckstein *et al.*, "Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 87, no. 6, pp. 773–776, 2003, doi: 10.1136/bjo.87.6.773.
- [46] L. Xing *et al.*, "Smoking was associated with poor response to intravenous steroids therapy in Graves' ophthalmopathy," *Br. J. Ophthalmol.*, vol. 99, no. 12, pp. 1686–1691, 2015, doi: 10.1136/bjophthalmol-2014-306463.
- [47] R. S. Douglas *et al.*, "Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease," *N. Engl. J. Med.*, vol. 382, no. 4, pp. 341–352, 2020, doi: 10.1056/NEJMoa1910434.
- [48] T. J. Smith *et al.*, "Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy," *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 18, pp. 1748–1761, 2017, doi: 10.1056/NEJMoa1614949.
- [49] J. V. Perez-Moreiras *et al.*, "Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial," *Am. J. Ophthalmol.*, vol. 195, pp. 181–190, 2018, doi: 10.1016/j.ajo.2018.07.038.
- [50] P. A. Harris, R. Taylor, R. Thielke, J. Payne, N. Gonzalez, and J. G. Conde, "Research electronic data capture (REDCap)-A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support," *J. Biomed. Inform.*, vol. 42, no. 2, pp. 377–381, 2009, doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- [51] P. A. Harris *et al.*, "The REDCap consortium: Building an international community of software platform partners," *J. Biomed. Inform.*, vol. 95, no. December 2018, p. 103208, 2019, doi: 10.1016/j.jbi.2019.103208.
- [52] P. De-Arriba-Palomero, M. Sales-Sanz, E. Fuentemilla, H. R. Won-Kim, F. De-Arriba-Palomero, and F. J. Muñoz-Negrete, "Effectiveness of oral counselling for smoke cessation in Graves orbitopathy patients," *Arch. la Soc. Española Oftalmol. (English Ed.)*, vol. 94, no. 7, pp. 323–330, 2019, doi: 10.1016/j.oftale.2019.03.004.
- [53] Haute Autorité de Santé, "Arrêt de la consommation de tabac : du dépistage individuel au maintien de l'abstinence en premier recours," *Recommandations bonne Prat.*, 2014.
- [54] W. M. Wiersinga and M. F. Prummel, "Graves' ophthalmopathy: A rational approach to treatment," *Trends Endocrinol. Metab.*, vol. 13, no. 7, pp. 280–287, 2002, doi: 10.1016/S1043-2760(02)00622-7.

# **BIBLIOGRAPHIE**

- Bahn, R. S. (2003). Clinical review 157 - Pathophysiology of Graves' ophthalmopathy: The cycle of disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 88(5), 1939–1946. <https://doi.org/10.1210/jc.2002-030010>
- Bartalena, L., Martino, E., Marcocci, C., Bogazzi, F., Panicucci, M., Velluzzi, F., Loviselli, A., & Pinchera, A. (1989). More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*, 12(10), 733–737. <https://doi.org/10.1007/BF03350047>
- Bartalena, Luigi. (1998). Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Annals of Internal Medicine*, 129(8), 632–635. <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed7&NEWS=N&AN=28480819>
- Bartalena, Luigi. (2012). Prevention of Graves' ophthalmopathy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 26(3), 371–379. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.09.004>
- Bartalena, Luigi, Baldeschi, L., Boboridis, K., Eckstein, A., Kahaly, G. J., Marcocci, C., Perros, P., Salvi, M., & Wiersinga, W. M. (2016). The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *European Thyroid Journal*, 5(1), 9–26. <https://doi.org/10.1159/000443828>
- Bartalena, Luigi, Baldeschi, L., Dickinson, A., Eckstein, A., Kendall-Taylor, P., Marcocci, C., Mourits, M., Perros, P., Boboridis, K., Boschi, A., Currò, N., Daumerie, C., Kahaly, G. J., Krassas, G. E., Lane, C. M., Lazarus, J. H., Marinò, M., Nardi, M., Neoh, C., ... Wiersinga, W. M. (2008). Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *European Journal of Endocrinology*, 158(3), 273–285. <https://doi.org/10.1530/EJE-07-0666>
- Bartalena, Luigi, Tanda, M. L., Piantanida, E., & Lai, A. (2003). Oxidative stress and Graves' ophthalmopathy: In vitro studies and therapeutic implications. *BioFactors*, 19(3–4), 155–163. <https://doi.org/10.1002/biof.5520190308>
- Burch, H. B. (1997). Superoxide Radical Production Stimulates Retroocular Fibroblast Proliferation in Graves' Ophthalmopathy. *Methods*, 311–316. <https://doi.org/https://doi.org/10.1006/exer.1997.0353>
- Cawood, T. J., Moriarty, P., O'Farrelly, C., & O'Shea, D. (2007). Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(1), 59–64. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-1824>
- Cawood, T. J., Moriarty, P., O'Farrelly, C., & O'Shea, D. (2006). The effects of tumour necrosis factor- $\alpha$  and interleukin1 on an in vitro model of thyroid-associated ophthalmopathy; contrasting effects on adipogenesis. In *European Journal of Endocrinology* (Vol. 155, Issue

- 3, pp. 395–403). <https://doi.org/10.1530/eje.1.02242>
- Dayan, C. M., & Dayan, M. R. (2007). Dysthyroid optic neuropathy: A clinical diagnosis or a definable entity? *British Journal of Ophthalmology*, *91*(4), 409–410. <https://doi.org/10.1136/bjo.2006.110932>
- De-Arriba-Palomero, P., Sales-Sanz, M., Fuentemilla, E., Won-Kim, H. R., De-Arriba-Palomero, F., & Muñoz-Negrete, F. J. (2019). Effectiveness of oral counselling for smoke cessation in Graves orbitopathy patients. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología (English Edition)*, *94*(7), 323–330. <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2019.03.004>
- Dolman, P. J. (2012a). Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *26*(3), 229–248. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.11.007>
- Dolman, P. J. (2012b). Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *26*(3), 229–248. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.11.007>
- Douglas, R. S., Afifiyan, N. F., Hwang, C. J., Chong, K., Haider, U., Richards, P., Gianoukakis, A. G., & Smith, T. J. (2010). Increased generation of fibrocytes in thyroid-associated ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *95*(1), 430–438. <https://doi.org/10.1210/jc.2009-1614>
- Douglas, R. S., Gianoukakis, A. G., Kamat, S., & Smith, T. J. (2007). Aberrant Expression of the Insulin-Like Growth Factor-1 Receptor by T Cells from Patients with Graves' Disease May Carry Functional Consequences for Disease Pathogenesis. *The Journal of Immunology*, *178*(5), 3281–3287. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.178.5.3281>
- Douglas, R. S., Kahaly, G. J., Patel, A., Sile, S., Thompson, E. H. Z., Perdok, R., Fleming, J. C., Fowler, B. T., Marcocci, C., Marinò, M., Antonelli, A., Dailey, R., Harris, G. J., Eckstein, A., Schiffman, J., Tang, R., Nelson, C., Salvi, M., Wester, S., ... Smith, T. J. (2020). Teprotumumab for the treatment of active thyroid eye disease. *New England Journal of Medicine*, *382*(4), 341–352. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910434>
- Du Pasquier-Fediaevsky, L., Andrei, S., Berche, M., Leenhardt, L., Héron, E., & Rivière, S. (2019). Low-Dose Rituximab for Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy Resistant to Conventional Treatment. *Ocular Immunology and Inflammation*, *27*(5), 844–850. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1453078>
- Eckstein, A., Quadbeck, B., Mueller, G., Rettenmeier, A. W., Hoermann, R., Mann, K., Steuhl, P., & Esser, J. (2003). Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology*, *87*(6), 773–776. <https://doi.org/10.1136/bjo.87.6.773>

- Feliciello, A., Ciullo, I., Fenzi, G. F., Bonavolontà, G., Porcellini, A., & Avvedimento, E. V. (1993). Expression of thyrotropin-receptor mRNA in healthy and Graves' disease retro-orbital tissue. *The Lancet*, *342*(8867), 337–338. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(93\)91475-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(93)91475-2)
- Hägg, E., & Asplund, K. (1987). Is endocrine ophthalmopathy related to smoking? *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*, *295*(6599), 634–635. <https://doi.org/10.1136/bmj.295.6599.634>
- Hales, I. B., & Rundle, F. F. (1960). Ocular changes in graves' disease. *Qjm*, *29*(1), 113–126. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.qjmed.a066862>
- Hegedüs, L., Brix, T. H., & Vestergaard, P. (2004). Relationship between cigarette smoking and Graves' ophthalmopathy. *Journal of Endocrinological Investigation*, *27*(3), 265–271. <https://doi.org/10.1007/BF03345276>
- Hospital, V. G., Yang-ming, N., Yang-, N., Yang-ming, N., Yat-sen, F. S., General, T. V., & Medical, T. (2010). *Increased oxidative DNA damage , lipid peroxidation , and reactive oxygen species in cultured orbital fibroblasts from patients with Graves ' ophthalmopathy : evidence that oxidative stress has a role in this disorder.* *March*, 1520–1525. <https://doi.org/10.1038/eye.2010.31>
- Iyer, S., & Bahn, R. (2012). Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, *26*(3), 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.003>
- Kahaly, G and Schrezenmeir, J and Krause, U and Schweikert, B and Meuer, S and Muller, W and Denneraum, R and Beyer, J. (1986). Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *European Journal of Clinical Investigation*, *16*(5), 415–422. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.1986.tb01016.x>
- Kalman, R., & Mourits, M. P. (2002). Late recurrence of unilateral graves orbitopathy on the contralateral side. *American Journal of Ophthalmology*, *133*(5), 727–729. [https://doi.org/10.1016/S0002-9394\(02\)01390-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9394(02)01390-9)
- Kumar, S., Iyer, S., Bauer, H., Coenen, M., & Bahn, R. S. (2012). A stimulatory thyrotropin receptor antibody enhances hyaluronic acid synthesis in Graves' orbital fibroblasts: Inhibition by an IGF-I receptor blocking antibody. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 97, Issue 5, pp. 1681–1687). <https://doi.org/10.1210/jc.2011-2890>
- Lantz, M., Vondrichova, T., Parikh, H., Frenander, C., Ridderstråle, M., Åsman, P., Åberg, M., Groop, L., & Hallengren, B. (2005). Overexpression of immediate early genes in active Graves' ophthalmopathy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *90*(8), 4784–4791. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-2275>

- Lazarus, J. H. (2012). Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 26(3), 273–279. <https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.005>
- Lu, R., Wang, P., Wartofsky, L., Sutton, B. D., Zweier, J. L., Bahn, R. S., Garrity, J., & Burman, K. D. (1999). Oxygen free radicals in interleukin-1 $\beta$ -induced glycosaminoglycan production by retro-ocular fibroblasts from normal subjects and Graves' ophthalmopathy patients. *Thyroid*, 9(3), 297–303. <https://doi.org/10.1089/thy.1999.9.297>
- Ludgate, M., & Baker, G. (2002). Unlocking the immunological mechanisms of orbital inflammation in thyroid eye disease. *Clinical and Experimental Immunology*, 127(2), 193–198. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.2002.01792.x>
- Mack, W. P. (1999). *The Effect of Cigarette Smoke Constituents on the Expression of HLA-DR in Orbital Fibroblasts Derived from Patients with Graves Ophthalmopathy*. <https://doi.org/10.1097/00002341-199907000-00007>
- Médecine Clinique Endocrinologie & Diabète (MCED). (2018). *Journées Nationales du DES d'Endocrinologie-Diabète et Maladies Métaboliques*, n°92.
- Metcalfe, R. A., & Weetman, A. P. (1994). Stimulation of extraocular muscle fibroblasts by cytokines and hypoxia: Possible role in thyroid-associated ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology*, 40(1), 67–72. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1994.tb02445.x>
- Mourits, M. P., Prummel, M. F., Wiersinga, W. M., & Koornneef, L. (1997). Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clinical Endocrinology*, 47(1), 9–14. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1997.2331047.x>
- Perez-Moreiras, J. V., Gomez-Reino, J. J., Maneiro, J. R., Perez-Pampin, E., Romo Lopez, A., Rodríguez Alvarez, F. M., Castillo Laguarda, J. M., del Estad Cabello, A., Gessa Sorroche, M., España Gregori, E., Sales-Sanz, M., Gomez-Reino, J. J., Maneiro, J., Tome Martinez de Rituerto, M. A., Pampin, E. P., Perez-Moreiras, J. V., Alvarez, A., Lopez, A. R., Troyano, J., ... Maiquez, M. P. (2018). Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *American Journal of Ophthalmology*, 195, 181–190. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.07.038>
- Pfeilschifter, J., & Ziegler, R. (1996). Smoking and endocrine ophthalmopathy: Impact of smoking severity and current vs lifetime cigarette consumption. *Clinical Endocrinology*, 45(4), 477–481. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.8220832.x>
- Planck, T., Shahida, B., Parikh, H., Ström, K., Asman, P., Brorson, H., Hallengren, B., & Lantz, M. (2014). Smoking induces overexpression of immediate early genes in active graves' ophthalmopathy. *Thyroid*, 24(10), 1524–1532. <https://doi.org/10.1089/thy.2014.0153>

- Pritchard, J., Han, R., Horst, N., Cruikshank, W. W., & Smith, T. J. (2003). Immunoglobulin Activation of T Cell Chemoattractant Expression in Fibroblasts from Patients with Graves' Disease Is Mediated Through the Insulin-Like Growth Factor I Receptor Pathway. *The Journal of Immunology*, *170*(12), 6348–6354. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.170.12.6348>
- Pritchard, J., Horst, N., Cruikshank, W., & Smith, T. J. (2002). Igs from Patients with Graves' Disease Induce the Expression of T Cell Chemoattractants in Their Fibroblasts. *The Journal of Immunology*, *168*(2), 942–950. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.168.2.942>
- Prummel, M. F. (1994). Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, *330*(4), 242–248. <https://doi.org/10.1056/NEJM199401273300403>
- Prummel, M. F., & Wiersinga, W. M. (1993). *Smoking and risk of Graves' disease*. <https://doi.org/doi:10.1001/jama.1993.03500040045034>
- Prummel, M. F., Wiersinga, W. M., Mounts, M. P., Koornneef, L., Berghout, A., & Gaag, R. Van Der. (1990). *Effect of Abnormal Thyroid Function Severity of Graves' Ophthalmopathy*. *1*, 4–7. <https://doi.org/doi:10.1001/archinte.1990.00390170124027>
- Regensburg, N. I., Wiersinga, W. M., Berendschot, T. T. J. M., Saeed, P., & Mourits, M. P. (2011). Effect of smoking on orbital fat and muscle volume in Graves' orbitopathy. *Thyroid*, *21*(2), 177–181. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0218>
- Roos, J. C. P., Paulpandian, V., & Murthy, R. (2019). Serial TSH-receptor antibody levels to guide the management of thyroid eye disease: the impact of smoking, immunosuppression, radio-iodine, and thyroidectomy. *Eye (Basingstoke)*, *33*(2), 212–217. <https://doi.org/10.1038/s41433-018-0242-9>
- Salvi, M. (2012). Small Dose of Rituximab for Graves Orbitopathy: New Insights Into the Mechanism of Action. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *130*(1), 122–124. <https://doi.org/doi:10.1001/archophthalmol.2011.1215>
- Sheck, L. (2011). Selenium and the course of mild graves' orbitopathy. *New England Journal of Medicine*, *365*(8), 770. <https://doi.org/10.1016/j.yped.2011.09.019>
- Shine, B., Fells, P., Edwards, O. M., & Weetman, A. P. (1990). Association between Graves' ophthalmopathy and smoking. *The Lancet*, *335*(8700), 1261–1263. [https://doi.org/10.1016/0140-6736\(90\)91315-2](https://doi.org/10.1016/0140-6736(90)91315-2)
- Smith, T.J. (2010). Pathogenesis of Graves' orbitopathy: A 2010 update T.J. *Physiology & Behavior*, *33*(6), 414–421. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2017.03.040>
- Smith, Terry J., Hegedüs, L., & Douglas, R. S. (2012). Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1)

- pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Practice and Research: Clinical Endocrinology and Metabolism*, 26(3), 291–302.  
<https://doi.org/10.1016/j.beem.2011.10.002>
- Smith, Terry J., & Hoa, N. (2004). Immunoglobulins from patients with graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 89(10), 5076–5080. <https://doi.org/10.1210/jc.2004-0716>
- Smith, Terry J., Kahaly, G. J., Ezra, D. G., Fleming, J. C., Dailey, R. A., Tang, R. A., Harris, G. J., Antonelli, A., Salvi, M., Goldberg, R. A., Gigantelli, J. W., Couch, S. M., Shriver, E. M., Hayek, B. R., Hink, E. M., Woodward, R. M., Gabriel, K., Magni, G., & Douglas, R. S. (2017). Teprotumumab for thyroid-associated ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine*, 376(18), 1748–1761. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1614949>
- Stan, M. N., & Bahn, R. S. (2010). Risk factors for development or deterioration of Graves' ophthalmopathy. *Thyroid : Official Journal of the American Thyroid Association*, 20(7), 777–783. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.1634>
- Tallstedt, L., & Taube, A. (1993). *Graves' ophthalmopathy and tobacco smoking*. 18, 2–5.  
<https://doi.org/10.1530/acta.0.1290147>
- Tellez, M., Cooper, J., & Edmonds, C. (1992). Graves' ophthalmopathy in relation to cigarette smoking and ethnic origin. *Clinical Endocrinology*, 36(3), 291–294.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb01445.x>
- Thornton, J., Kelly, S. P., Harrison, R. A., & Edwards, R. (2007). Cigarette smoking and thyroid eye disease: A systematic review. *Eye*, 21(9), 1135–1145.  
<https://doi.org/10.1038/sj.eye.6702603>
- Tsai, C. C., Cheng, C. Y., Liu, C. Y., Kao, S. C., Kau, H. C., Hsu, W. M., & Wei, Y. H. (2009a). Oxidative stress in patients with Graves' ophthalmopathy: Relationship between oxidative DNA damage and clinical evolution. *Eye*, 23(8), 1725–1730.  
<https://doi.org/10.1038/eye.2008.310>
- Tsai, C. C., Cheng, C. Y., Liu, C. Y., Kao, S. C., Kau, H. C., Hsu, W. M., & Wei, Y. H. (2009b). Oxidative stress in patients with Graves' ophthalmopathy: Relationship between oxidative DNA damage and clinical evolution. *Eye*, 23(8), 1725–1730.  
<https://doi.org/10.1038/eye.2008.310>
- Tsai, Chieh Chih, Wu, S. B., Cheng, C. Y., Kao, S. C., Kau, H. C., Lee, S. M., & Wei, Y. H. (2011). Increased response to oxidative stress challenge in Graves' ophthalmopathy orbital fibroblasts. *Molecular Vision*, 17(September), 2782–2788.  
<https://doi.org/http://www.molvis.org/molvis/v17/a302/>

- Tsui, S., Naik, V., Hoa, N., Hwang, C. J., Afifiyan, N. F., Sinha Hikim, A., Gianoukakis, A. G., Douglas, R. S., & Smith, T. J. (2008). Evidence for an Association between Thyroid-Stimulating Hormone and Insulin-Like Growth Factor 1 Receptors: A Tale of Two Antigens Implicated in Graves' Disease. *The Journal of Immunology*, *181*(6), 4397–4405. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.181.6.4397>
- Vestergaard, P. (2002). Smoking and thyroid disorders - A meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*, *146*(2), 153–161. <https://doi.org/10.1530/eje.0.1460153>
- Weightman, D. R., Perros, P., Sherif, I. H., & Kendall-Taylor, P. (1993). Autoantibodies to igf-1 binding sites in thyroid associated ophthalmopathy. *Autoimmunity*, *16*(4), 251–257. <https://doi.org/10.3109/08916939309014643>
- Wiersinga, W. M. (2011). Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: The result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *96*(8), 2386–2394. <https://doi.org/10.1210/jc.2011-0307>
- Wiersinga, W. M. (2012). Graves' orbitopathy: Management of difficult cases. *Indian Journal of Endocrinology and Metabolism*, *16*(Suppl 2), S150-2. <https://doi.org/10.4103/2230-8210.104026>
- Winsa, B., Mandahl, A., Karlsson, F. A., & Winsa, B. (1993). *Graves' disease, endocrine ophthalmopathy and smoking*. 8–12. <https://doi.org/10.1530/acta.0.1280156>
- Xing, L., Ye, L., Zhu, W., Shen, L., Huang, F., Jiao, Q., Zhou, X., Wang, S., Wang, W., & Ning, G. (2015). Smoking was associated with poor response to intravenous steroids therapy in Graves' ophthalmopathy. *British Journal of Ophthalmology*, *99*(12), 1686–1691. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2014-306463>
- Yoon, J. S., Lee, H. J., Chae, M. K., Lee, S. Y., & Lee, E. J. (2013). Cigarette smoke extract-induced adipogenesis in Graves' orbital fibroblasts is inhibited by quercetin via reduction in oxidative stress. *Journal of Endocrinology*, *216*(2), 145–156. <https://doi.org/10.1530/JOE-12-0257>
- Yuksel, N., Yaman, D., Tugce Pasaoglu, O., & Pasaoglu, H. (2020). The Effect of Smoking on Mitochondrial Biogenesis in Patients With Graves Ophthalmopathy. *Ophthalmic Plastic and Reconstructive Surgery*, *36*(2), 172–177. <https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000001514>

# ANNEXES

**Tableau A.1. Signes cliniques du diagnostic**

<b>Signes cliniques</b>	<b>Nombre de patients (%)</b>
OB de forme :	
- Unilatérale	10 (10,7)
- Bilatérale	63 (67,74)
- Symétrique	12 (12,9)
- Non symétrique	34 (36,6)
Douleurs :	
- Orbitaires provoquées	9 (9,7)
- Provoquées dans le regard vertical	3 (3,22)
- Orbitaires spontanées	19 (20,4)
Irritation conjonctivale	7 (7,52)
Larmoiement	12 (12,9)
Photophobie	13 (13,97)
Sensation de corps étranger	7 (7,52)
Kératite ponctuée superficielle	23 (24,7)
Signes inflammatoires :	
- Chémosis	15 (16,12)
- Hyperhémie conjonctivale	36 (38,7)
- Œdème de la caroncule	6 (6,45)
- Œdème palpébral	43 (46,2)
- Rougeur palpébral	3 (3,2)
Signes palpébraux :	
- Asynergie oculo-palpébrale	8 (8,6)
- Lipoptose avec hernies graisseuses	1 (1,1)
- Rétraction palpébrale	33 (35,5)
Signes oculomoteurs :	
- Diplopie	45 (48,4)
- Limitation des mouvements oculomoteurs	27 (29)
Neuropathie optique	1 (1,1)
Altération du champ visuel	3 (3,2)

*OB : Orbitopathie Basedowienne*

**Tableau A.2. Signes radiologiques au scanner et/ou à l'IRM au diagnostic**

<b>Signes radiologiques</b>	<b>Scanner – Nombre (%)</b>	<b>IRM – Nombre (%)</b>
<b>Exophtalmie œil gauche</b>		
- Grade I	9 (18,75)	5 (10,4)
- Grade II	18 (37,5)	13 (27,1)
- Grade III	5 (10,4)	10 (10,8)
<b>Exophtalmie œil droit</b>		
- Grade I	8 (16,7)	5 (10,4)
- Grade II	16 (33,3)	12 (25)
- Grade III	6 (12,5)	8 (16,7)
<b>Infiltration de la loge orbitaire</b>	8 (16,7)	11 (22,9)
<b>Compression du nerf optique</b>		3 (6,25)
<b>Loge orbitaire gauche</b>		
- Epaissement muscle droit supérieur gauche	18 (37,5)	20 (41,7)
- Epaissement muscle inférieur gauche	23 (47,9)	32 (66,7)
- Epaissement muscle droit interne gauche	23 (47,9)	22 (45,8)
- Epaissement muscle droit externe gauche	13 (27,1)	16 (33,3)
- Epaissement muscle grand oblique gauche	13 (27,1)	14 (29,2)
- Epaissement muscle petit oblique gauche	13 (27,1)	11 (37,5)
<b>Loge orbitaire droite</b>		
- Epaissement muscle droit supérieur droit	24 (50)	18 (37,5)
- Epaissement muscle inférieur droit	19 (39,6)	32 (66,7)
- Epaissement muscle droit interne droit	19 (39,6)	23 (47,9)
- Epaissement muscle droit externe droit	14 (29,1)	14 (29,1)
- Epaissement muscle grand oblique droit	12 (25)	14 (29,1)
- Epaissement muscle petit oblique droit	12 (25)	12 (25)

## SERMENT

- *En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.*
  
- *Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.*
  
- *Admis (e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.*
  
- *Respectueux (se) et reconnaissant (e) envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.*
  
- *Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert (e) d'opprobre et méprisé (e) de mes confrères si j'y manque.*



## **RESUME**

*Introduction* : Le but de cette étude est d'actualiser les connaissances sur l'impact du tabagisme dans la réponse au traitement de l'orbitopathie basedowienne (OB), avec l'arrivée de nouvelles thérapeutiques telles que le rituximab et le tocilizumab, ainsi que la prise en charge du sevrage tabagique dans une étude de vraie vie.

*Matériels et Méthodes* : Il s'agit d'une étude rétrospective bicentrique menée sur les CHU de Nîmes et Montpellier. Les patients inclus devaient avoir une OB traitée par corticothérapie intraveineuse (IV), bolus de rituximab et/ou bolus de tocilizumab. Le critère de jugement principal était la comparaison des durées entre la réalisation du premier bolus de corticothérapie IV et la date de la dernière rémission obtenue entre les groupes fumeurs et non-fumeurs. Le critère de jugement secondaire concernait cette même analyse entre le groupe fumeurs actifs et fumeur sevrés. Il comportait également l'évaluation du statut tabagique.

*Résultats* : La durée médiane entre la réalisation du premier bolus par voie intraveineuse et l'obtention de la guérison était de 538 jours dans le groupe non-fumeurs pour 420 jours dans le groupe fumeurs, cette différence était non statistiquement significative ( $p=0,47$ ). Cette même durée était de 393 jours dans le groupe fumeurs sevrés pour 433 jours dans le groupe fumeurs, cette différence était non statistiquement significative ( $p=0,95$ ).

Le statut tabagique était évalué chez 78 (83,9%) des 93 patients. Sur ces 78 patients, 47 (60,3%) présentaient au moment du diagnostic d'OB un tabagisme actif. Sur les 47 fumeurs, 6 (12,8%) se sont vu proposer une consultation avec un tabacologue, seulement 2 ont été réalisées.

*Discussion* : Nous n'avons pu obtenir de résultats statistiquement significatifs du fait d'un manque de puissance et de nombreuses données manquantes inhérents au caractère rétrospectif de l'étude. Cependant, nous pouvons observer une prise en charge du sevrage tabagique insuffisante alors même qu'il s'agit du traitement de première intention. Nous insistons sur la durée longue de prise en charge de l'OB.

**Mots clés** : Maladie de Basedow, Orbitopathie de Basedow, Tabagisme, Sevrage tabagique, Rémission, Traitement