



**HAL**  
open science

# Prise en charge thérapeutique de l'orbitopathie Basedowienne

Coralie Baldin

► **To cite this version:**

Coralie Baldin. Prise en charge thérapeutique de l'orbitopathie Basedowienne. Sciences pharmaceutiques. 2022. dumas-03836855

**HAL Id: dumas-03836855**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03836855>**

Submitted on 2 Nov 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 - NoDerivatives 4.0  
International License

**THÈSE D'EXERCICE**  
**DU DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES**  
**DE PHARMACIE HOSPITALIÈRE**  
***PHASE D'APPROFONDISSEMENT***

Soutenue le 21 Octobre 2022

Par Mme BALDIN Coralie

Née le 17 Octobre 1992 à Toulon

Conformément aux dispositions du décret n°2019-2020 du 04 octobre 2019

----oOo----

**TITRE :**

**PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE  
L'ORBITOPATHIE BASEDOWIENNE**

----oOo----

**JURY :**

Président: Pr. HONORE Stéphane

Membres: Dr. BORNET Charléric  
Dr. MATHIAS Fanny  
Dr. HACHE Guillaume

27 Boulevard Jean Moulin – 13385 MARSEILLE Cedex 05  
Tel. : 04 91 83 55 00 – Fax : 04 91 80 26 12

**ADMINISTRATION :**

<i>Doyen :</i>	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE
<i>Vice-Doyens :</i>	M. Jean-Paul BORG, M. François DEVRED, M. Pascal RATHELOT
<i>Chargés de Mission :</i>	Mme Pascale BARBIER, Mme Alexandrine BERTAUD, M. David BERGE-LEFRANC, Mme Manon CARRE, Mme Caroline DUCROS, M. Philippe GARRIGUE, M. Guillaume HACHE, M. Thierry TERME
<i>Conseiller du Doyen :</i>	M. Patrice VANELLE
<i>Doyens honoraires :</i>	M. Patrice VANELLE, M. Pierre TIMON-DAVID,
<i>Professeurs émérites :</i>	M. José SAMPOL, M. Athanassios ILIADIS, M. Philippe CHARPIOT, M. Riad ELIAS
<i>Professeurs honoraires :</i>	M. Guy BALANSARD, M. Yves BARRA, Mme Claudette BRIAND, M. Jacques CATALIN, Mme Andrée CREMIEUX, M. Gérard DUMENIL, M. Alain DURAND, Mme Danielle GARÇON, M. Maurice JALFRE, M. Joseph JOACHIM, M. Maurice LANZA, M. Patrick REGLI, M. Jean-Claude SARI
<i>Chef des Services Administratifs :</i>	Mme Chloé SIMON
<i>Chef de Cabinet :</i>	Mme Aurélie BELENGUER
<i>Responsable de la Scolarité :</i>	Mme Nathalie BESNARD

**DEPARTEMENT BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE**

Responsable : Professeur Philippe PICCERELLE

**PROFESSEURS**

BIOPHYSIQUE	M. Vincent PEYROT M. Hervé KOVACIC M. François DEVRED
GENIE GENETIQUE ET BIOINGENIERIE	M. Christophe DUBOIS
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Philippe PICCERELLE

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOPHYSIQUE	Mme Odile RIMET-GASPARINI Mme Pascale BARBIER Mme Manon CARRE M. Gilles BREUZARD Mme Alessandra PAGANO
GENIE GENETIQUE ET BIOTECHNOLOGIE	M. Eric SEREE-PACHA Mme Véronique REY-BOURGAREL
PHARMACIE GALENIQUE, PHARMACOTECHNIE INDUSTRIELLE, BIOPHARMACIE ET COSMETOLOGIE	M. Pierre REBOUILLON M. Emmanuel CAUTURE Mme Véronique ANDRIEU Mme Marie-Pierre SAVELLI
BIO-INGENIERIE PHARMACEUTIQUE ET BIOTHERAPIES PHARMACO ECONOMIE, E-SANTE	M. Jérémy MAGALON Mme Carole SIANI Mme Muriel MASI

## ENSEIGNANT CDI

ANGLAIS	Mme Angélique GOODWIN
---------	-----------------------

## A.H.U.

PHARMACOTECHNIE	Mme Mélanie VELIER
-----------------	--------------------

## DEPARTEMENT BIOLOGIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Françoise DIGNAT-GEORGE

## PROFESSEURS

BIOLOGIE CELLULAIRE	M. Jean-Paul BORG
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Françoise DIGNAT-GEORGE Mme Laurence CAMOIN-JAU Mme Florence SABATIER-MALATERRE Mme Nathalie BARDIN M. Romaric LACROIX
MICROBIOLOGIE	M. Jean-Marc ROLAIN M. Philippe COLSON
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Nadine AZAS-KREDER

## MAITRES DE CONFERENCES

BIOCHIMIE FONDAMENTALE, MOLECULAIRE ET CLINIQUE	M. Edouard LAMY Mme Alexandrine BERTAUD Mme Claire CERINI Mme Edwige TELLIER M. Stéphane POITEVIN Mme Sandra GHAYAD
HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Aurélie LEROYER Mme Sylvie COINTE
MICROBIOLOGIE	Mme Anne DAVIN-REGLI Mme Véronique ROUX M. Fadi BITTAR Mme Isabelle PAGNIER Mme Sophie EDOUARD M. Seydina Mouhamadou DIENE
PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE, HYGIENE ET ZOOLOGIE	Mme Carole DI GIORGIO M. Aurélien DUMETRE Mme Magali CASANOVA Mme Anita COHEN
BIOLOGIE CELLULAIRE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE	Mme Anne-Catherine LOUHMEAU Mme Alexandra WALTON

## A.H.U.

HEMATOLOGIE ET IMMUNOLOGIE	Mme Amandine BONIFAY
----------------------------	----------------------

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

PRATIQUE OFFICINALE	Mme Emmanuelle TONNEAU-PFUG
---------------------	-----------------------------

## DEPARTEMENT CHIMIE PHARMACEUTIQUE

Responsable : Professeur Patrice VANELLE

## PROFESSEURS

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine BADENS
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. David BERGE-LEFRANC
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	M. Pascal RATHELOT M. Maxime CROZET
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE	M. Patrice VANELLE M. Thierry TERME

## MAITRES DE CONFERENCES

BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE, BIOLOGIE CELLULAIRE	Mme Anne FAVEL M. Quentin ALBERT
CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION	Mme Catherine DEFOORT M. Alain NICOLAY Mme Estelle WOLFF Mme Elise LOMBARD Mme Camille DESGROUAS M. Charles DESMARCHELIER M. Mathieu CERINO
CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Duje BURIC M. Pascal PRINDERRE
CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE MINERALE ET STRUCTURALE	Mme Sandrine ALIBERT Mme Caroline DUCROS M. Marc MONTANA Mme Manon ROCHE Mme Fanny MATHIAS
CHIMIE ORGANIQUE PHARMACEUTIQUE HYDROLOGIE	M. Armand GELLIS M. Christophe CURTI Mme Julie BROGGI M. Nicolas PRIMAS M. Cédric SPITZ M. Sébastien REDON
PHARMACOGNOSIE, ETHNOPHARMACOLOGIE	Mme Valérie MAHIOU-LEDDER Mme Sok Siya BUN Mme Béatrice BAGHDIKIAN M. Elnur GARAYEV

## MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES A TEMPS PARTIEL (M.A.S.T.)

CHIMIE ANALYTIQUE, QUALITOLOGIE ET NUTRITION CHIMIE PHYSIQUE - PREVENTION DES RISQUES ET NUISANCES TECHNOLOGIQUES	M. Cyril PUJOL
DROIT ET ETHIQUE	Mme Laurie PAHUS
GESTION PHARMACEUTIQUE, PHARMACOECONOMIE ET ETHIQUE PHARMACEUTIQUE OFFICINALE, DROIT ET COMMUNICATION PHARMACEUTIQUES A L'OFFICINE ET GESTION DE LA PHARMAFAC	Mme Félicia FERRERA
DISPOSITIFS MEDICAUX	Mme Valerie MINETTI-GUIDONI

**DEPARTEMENT MEDICAMENT ET SECURITE SANITAIRE**

Responsable : Professeur Benjamin GUILLET

**PROFESSEURS**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Stéphane HONORÉ
PHARMACODYNAMIE	M. Benjamin GUILLET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	M. Bruno LACARELLE M. Joseph CICCOLINI
TOXICOLOGIE GENERALE	Mme Caroline SOLAS-CHESNEAU

**MAITRES DE CONFERENCES**

PHARMACIE CLINIQUE	M. Florian CORREARD Mme Marie-Anne ESTEVE
PHARMACODYNAMIE	M. Guillaume HACHE Mme Ahlem BOUHLEL M. Philippe GARRIGUE
PHYSIOLOGIE	Mme Sylviane LORTET
TOXICOLOGIE ET PHARMACOCINETIQUE	Mme Raphaëlle FANCIULLINO Mme Florence GATTACECCA Mme Anne RODALLEC M. Nicolas FABRESSE
TOXICOLOGIE GENERALE	M. Pierre-Henri VILLARD

**A.H.U.**

PHYSIOLOGIE / PHARMACOLOGIE	Mme Anaïs MOYON M. Vincent NAIL
-----------------------------	------------------------------------

## CHARGES D'ENSEIGNEMENT A LA FACULTE

Mme Valérie AMIRAT-COMBRALIER, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Pierre BERTAULT-PERES, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Marie-Hélène BERTOCCHIO, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Martine BUES-CHARBIT, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Nicolas COSTE, Pharmacien-Praticien hospitalier  
Mme Sophie GENSOLLEN, Pharmacien-Praticien hospitalier  
M. Sylvain GONNET, Pharmacien titulaire  
Mme Florence LEANDRO, Pharmacien adjoint  
M. Stéphane PICHON, Pharmacien titulaire  
M. Patrick REGGIO, Pharmacien conseil, DRSM de l'Assurance Maladie  
Mme Clémence TABELLE, Pharmacien-Praticien attaché  
M. Badr Eddine TEHHANI, Pharmacien – Praticien hospitalier  
M. Joël VELLOZZI, Expert-Comptable

Mise à jour le 13 décembre 2021



LE DOYEN  
F. DIGNAT-GEORGE

**« L'Université n'entend donner aucune approbation, ni improbation aux opinions émises dans les thèses. Ces opinions doivent être considérées comme propres à leurs auteurs. »**

---

# REMERCIEMENTS

---

A mon directeur de thèse, Monsieur **Charléric BORNET**,

Je vous remercie de m'avoir accueillie dans votre service, de m'avoir proposée ce sujet de thèse et de m'avoir accompagnée, conseillée et encouragée tout au long de ce travail qui n'aurait pu voir le jour sans votre soutien.

A mon président du jury, Monsieur **Stéphane HONORE**,

Pour l'honneur que vous me faites de présider ma thèse, veuillez recevoir mes remerciements les plus sincères.

A Madame **Fanny MATHIAS**,

Je vous remercie de me faire l'honneur d'être présente aujourd'hui dans mon jury de thèse.

A Monsieur **Guillaume HACHE**,

Merci d'avoir accepté et de me faire l'honneur d'être aujourd'hui dans mon jury de thèse. Je vous remercie également pour ce que vous m'avez apporté lors de mon externat et pour votre bienveillance.

A Monsieur **Thomas CUNY**,

Pour votre disponibilité, votre investissement, vos conseils et vos encouragements quant à la rédaction de ce travail, veuillez recevoir mes sincères remerciements.

A Monsieur **Jérémy ANDRIEU**,

Je te remercie pour ton soutien sans faille, pour la force que tu m'as donné pour la réalisation de cette thèse et pour tout l'amour que tu me donnes au quotidien. L'avenir nous appartient. A ce que le futur nous réserve de plus beau mon amour. Je t'aime.

A ma Maman, Madame **Gina BALDIN ROTOLO**,

Je te remercie pour tout l'amour, toutes les valeurs et l'éducation que tu m'as donnés. Merci de m'avoir fait devenir la personne que je suis aujourd'hui et dont je suis fière. Merci de m'avoir toujours soutenue, épaulé et encouragé dans mes choix, dans ma vie, dans mon parcours scolaire et universitaire. Merci d'avoir toujours été à mon écoute, de m'avoir toujours donné de la force quels que soit les épreuves et les obstacles, d'avoir toujours cru en moi quels que soit mes doutes et juste d'avoir toujours été là pour moi. Je n'en serai jamais arrivé là sans toi. Merci la vie pour avoir une maman aussi formidable, aimante et disponible que toi. Je t'aime #teamtus.

A mon Frère, Monsieur **Loic BALDIN**,

Merci pour ton soutien indéfectible, merci de m'avoir toujours poussé à me dépasser et à croire en moi. Merci de m'avoir montré le chemin de la réussite, je suis tellement fière de toi et admirative. Le travail paie toujours. Je suis chanceuse d'avoir un grand frère comme toi et je suis heureuse de la magnifique relation que nous avons depuis toujours. Je t'aime #teamtus.

A mes grands-parents, **Angèle et Antoine ROTOLO**,

Je vous remercie pour tout l'amour que vous avez pu me donner, pour toute la confiance que vous avez toujours eue en moi et à tous les bons souvenirs que vous m'avez laissés. J'espère que vous êtes fière de votre petite Coralie. Je pense fort à vous en ce jour. Je vous aime.

A **Johan FRANCES**,

Merci d'être présent aujourd'hui pour moi, ça me touche beaucoup.

A **mes amis de toujours**,

**Lisa** et **Moe**, les working nomads merci pour votre bonne humeur, votre joie de vivre, et les bons moments passés ensemble lilou. L'unstoppable **Julie**, merci pour ton soutien dans les périodes de révisions et pour toutes les soirées qu'on a pu faire pour tout décompresser^^. **Kpa** mon frerot merci de m'avoir supporté depuis tant d'années et d'avoir toujours cru en moi, villa bivona for ever. **Maxime** ma fripouille merci pour tes heures d'écoute quand j'avais besoin de parler, merci pour ces moment cours, lycée, soirées et rigolade. **Dede** de la night, merci pour ta joie de vivre et ton pouvoir de me déstresser, zen attitude, rien ne vaut de stresser. Bref, merci pour votre soutien, vos encouragements et votre confiance sans faille, mais surtout, pour toutes les conneries qu'on a pu vivre et faire ensemble. Vous me manquez. Je vous aime.

A ma team de **CC de pharma, Inès, Bruno, Thibault, Ludivine et Clémentine**,

Merci pour ces super années sur les bancs de la fac pour les présents et autour de l'apéro pour les autres.

A ma **Inès**, ma sœur de cœur, d'immeuble et de TP #teamBinomeForever #teamChameau. Des années, de la PACES à l'internat, qui n'auraient pas été les mêmes sans toi. A **Ludivine**, l'improbabilité de se retrouver en pharma après la bio et à toutes nos soirées. A **Clem** et aux moments girly partagés. A **Bruno** et tous les moments où j'ai squatté chez toi. A **Thibault**, le no-stress et à nos soirées trop arrosées (pour moi^^). Merci les copains pour ces années, ces soirées, ces histoires que l'on ne peut pas raconter et ces photos que l'on ne peut pas montrer. Cœur sur vous.

A ma co-externe et amie **Olivia**, merci pour cet externat de qualité.

A ma team de **CO-INTERNES**,

- A ma team d'Oncopharma,

Laurie, merci pour ton amitié, tes conseils et ton écoute tmtc, tes moments de stress et de folie, qu'est-ce qu'on a pu rigoler avec nos deux boys Arnaud et Bruno, 823 !!!!!

- A ma first team de la Conception, la team Roule libre – Canule de Guedel,

Merci pour ce semestre incroyable, pour avoir été une équipe soudée et bienveillante, pour les moments dégantés mais aussi studieux qu'on a pu passer ensemble, les coups de gueule, les coups de stress et les fameuses urgences métabo. Grosse dédicace à Anne Violette, Laurie, Célia, Maurine, Benjamin, Alexis et Erwan, je vous aime.

- A la pharmatouze, Manon, Maya, Roxane, Juliette et JB notre best assistant,

Mon équipe girly de Sainte Marguerite, merci pour ce terrible semestre les filles, best équipe de filles ever. Love you.

- A ma 2<sup>ème</sup> team de la Conception,

Emma, Mathilde, Hortense, Lucile, Mathilde 2, Fatima, Bruno et Pierre. Merci pour ces top moments et désolé de vous avoir laissé en fin de semestre. Trotтинette isn't a good choice.

- A mon duo infernal de l'Hôpital européen, Anne Violette et Maya,

Mes deux anciennes co-internes réunies, quoi demander de mieux pour son semestre pré-thèse, merci les filles pour votre bonne humeur, votre aide et votre amitié. Cœur sur vous.

A mon assistant **Paul Rémi PETIT**, et à toute **l'équipe du CLIN**,

Merci Paulo pour ton encadrement, ta gentillesse et ta bonne humeur tout au long de ce semestre et merci à toute la team du CLIN (Rémi, Christine, Caroline, Hélène, Marie-Ange, Aurélie, Agnès et Franck) de m'avoir aussi bien intégré et accueilli.

**A Valérie, Dominique et Stéphanie,**

Merci d'être présents pour partager ce moment unique avec moi qui vient tourner une page de ma vie d'étudiante.

**A mes externes,**

Margaux, Khoulood et Floriane, merci pour l'investissement que vous avez eu lors de vos stages. A bientôt les filles.

**A mes préparateurs,**

Rudy, Romaine, Pascale, Sandrine, Julie, Louis-Eric, Coco, Lolo, Thomas, Alex et l'ensemble des team Timone, Conception, Sud et HE.

**A tatie Angèle et tonton Jean-Max, Pierre et Angèle, Dorian et Pauline, et Hugo,**

Merci d'être présents aujourd'hui, ça me touche beaucoup.

**A toutes les personnes qui ont croisé mon chemin,**

Je ne serai pas celle que je suis sans vous, alors merci.

**« Là où se trouve une volonté, il existe un chemin »  
Winston Churchill**

---

# TABLE DES MATIERES

---

<b><u>Remerciements</u></b> .....	8
<b><u>Table des matières</u></b> .....	14
<b><u>Liste des figures</u></b> .....	17
<b><u>Liste des tableaux</u></b> .....	18
<b><u>Liste des abréviations</u></b> .....	19
<b><u>Partie A : Généralités sur l'orbitopathie de Basedow</u></b> .....	21
<b>I. Introduction et définition de l'orbitopathie basedowienne</b> .....	21
<b>II. Epidémiologie de l'OB</b> .....	22
<b>III. Sémiologie de l'OB</b> .....	24
1. L'anatomie de l'Œil .....	24
2. Les symptômes initiaux .....	25
3. Les symptômes inflammatoires .....	25
4. Les symptômes oculaires .....	25
4.1 Les symptômes oculaires palpébraux .....	25
4.2 Les symptômes oculaires oculomoteurs .....	26
5. L'exophtalmie .....	26
6. Les complications pouvant survenir lors d'une OB .....	28
6.1 Complication cornéenne .....	28
6.2 Neuropathie optique .....	28
6.3 Hypertonie oculaire .....	28
7. Diagnostics différentiels .....	29
<b>IV. Facteurs d'apparitions de l'OB : HLA, Hérité, génétique</b> .....	29
<b>V. Facteurs de risques de gravité</b> .....	30
1. Les facteurs de risques « innés » .....	30
1.1. Le sexe et l'âge .....	30
1.2 L'ethnie .....	30
2. Les facteurs de risques « acquis » .....	31
2.1 Stress .....	31
2.2 Tabac .....	31
2.3 Hyperthyroïdie, Passage en hypothyroïdie et taux d'anticorps TSH-R .....	32
2.4 Prise d'iode radioactif .....	33
2.5 Hypercholestérolémie .....	33
<b>VI. Physiopathologie</b> .....	34
1. Rappel sur la maladie de Basedow .....	34
2. Les phases de la maladie : phase inflammatoire et phase .....	36
3. Les différents phénomènes intervenant dans la physiologie de l'OB .....	38
4. Rôles des divers protagonistes intervenant dans l'OB .....	39

4.1 Acteurs de l'immunité cellulaire et immunité humorale .....	39
4.2 Les fibroblastes orbitaires.....	42
4.3 Acteurs Protéiques/ Récepteurs .....	44
4.3.1. Le TSH-R .....	44
4.3.2. L'IGF-1R .....	44
4.3.3. Complexe TSH-R et IGF-1R .....	45
4.3.4 Les autoanticorps .....	46
5. Les Différentes voies de signalisations .....	46

## **Partie B : Prise en charge de l'orbitopathie Basedowienne** .....49

<b>I. Les différents niveaux d'activité et de sévérité d'OB</b> .....	50
1. Activité de l'OB .....	50
1.1 L'OB active .....	50
1.2 L'OB inactive .....	50
2. Sévérité .....	51
2.1 Légère .....	51
2.2 Modérée à sévère .....	51
2.3 Sévère .....	51
<b>II. Évaluation de l'activité et de la sévérité de l'OB</b> .....	51
1. Scores évaluant l'activité .....	51
1.1 Score CAS (clinical activity score) .....	51
1.2 Score VISA (vision, inflammation, strabismus, appearance) .....	53
2. Scores évaluant la sévérité .....	54
2.1 Classification de l'EUGOGO .....	54
2.2 Score VISA .....	54
2.3 Score NOSPECS .....	55
2.4. GO QoL (Graves ophthalmopathy quality of life) .....	56
<b>III. Signes radiologiques</b> .....	56
1. Tomodensitométrie.....	57
2. Imagerie par imagerie magnétique nucléaire (IRM) .....	58
<b>IV. Mesures thérapeutiques communes</b> .....	58
1. Mesures symptomatiques .....	58
2. Sevrage tabagique .....	59
3. Restauration de l'euthyroïdie : traitements de l'hyperthyroïdie .....	60
3.1 Utilisation d'antithyroïdiens de synthèse ATS.....	61
3.2 Iothérapie par l'iode 131.....	64
3.3 La thyroïdectomie .....	67
4. Restauration de la cholestérolémie .....	68
<b>V. Prise en charge médicamenteuses des OB</b> .....	69
1. Les cibles et les molécules thérapeutiques recommandées et potentielles.....	70
1.1 Les molécules recommandées par l'EUGOGO et leurs cibles thérapeutiques	
1.2 Les autres molécules et cibles potentielles.....	71
2. Prise en charge médicamenteuse de l'OB légère : Utilisation du sélénium .....	71
3. Prise en charge médicamenteuse de l'OB modérée à sévère .....	73

3.1	Première ligne de traitement de l'OB modérée à sévère :.....	73
	a. Les glucocorticoïdes .....	73
	b. Le mycophénolate de sodium (MS) ou mofétil (MMF) .....	77
3.2	Deuxième ligne de traitement de l'OB modérée à sévère .....	79
	3.2.1 Les immunosuppresseurs.....	79
	3.2.1.1 Les glucocorticoïdes IV .....	79
	3.2.1.2 Association glucocorticoïde oral / ciclosporine .....	79
	3.2.1.3. Association glucocorticoïde oral / azathioprine.....	81
	3.2.2 Les thérapies ciblées .....	81
	3.2.2.1 Le rituximab (RTX).....	81
	3.2.2.2 Les molécules émergentes .....	84
	i. Le tocilizumab (TCZ).....	84
	ii. Le téprotumumab (TEPEZZA®) .....	88
4.	Prise en charge médicamenteuse de la neuropathie sévère .....	95
5.	Traitements alternatifs avec une efficacité potentielle dans GO.....	96
<b>VI. La Radiothérapie .....</b>		<b>98</b>
<b>VII. La Chirurgie .....</b>		<b>100</b>
	1. Décompression chirurgicale .....	100
	2. Chirurgie oculomotrice .....	100
	3. Chirurgie palpébrale .....	101
<b>VIII. recommandations d'EUGOGO pour la PEC des OB .....</b>		<b>102</b>
	1. Recommandations d'EUGOGO pour la PEC des OB légères .....	102
	2. Recommandations d'EUGOGO pour la PEC des OB modérées à sévères.....	103
	3. Recommandations d'EUGOGO pour la PEC des neuropathies sévères.....	104
<b><u>Discussion</u> .....</b>		<b>106</b>
<b><u>Conclusion</u> .....</b>		<b>110</b>
<b><u>Bibliographie</u> .....</b>		<b>112</b>
<b><u>Serment de Galien</u> .....</b>		<b>120</b>

# LISTE DES FIGURES

Figure 1: L'œil et ses structures annexes <sup>21</sup> .....	24
Figure 2: Patient présentant une rétraction palpébrale supérieure <sup>22</sup> .....	26
Figure 3: Patient présentant une orbitopathie de Basedow avec un trouble oculomoteur : les yeux ne sont pas dans l'axe, il y a présence d'une atteinte musculaire (myosite) entraînant une vision double (diplopie) <sup>13</sup> .....	26
Figure 4: Patient présentant une exophtalmie bilatérale inflammatoire avec rougeur conjonctivale <sup>13</sup> .....	27
Figure 5: (a) Patient présentant une exophtalmie unilatérale gauche ainsi qu'une rétraction de la paupière supérieure gauche et une hypotonie. (b) Limitation majeure de l'élévation de l'œil gauche <sup>13</sup> .....	27
Figure 6: Patient présentant une exophtalmie prédominante à gauche associée à une rétraction musculaire de la paupière supérieur gauche <sup>13</sup> .....	27
Figure 7: (1) Exophtalmomètre de Hertel ; (2), (3) Mesure de l'exophtalmie d'une patiente avec un exophtalmomètre à deux miroirs <sup>23</sup> .....	28
Figure 8 : Schéma de la production et la régulation d'HT chez un sujet sain versus chez un sujet atteint de MB35	
Figure 9 : Présentation des antigènes aux Lymphocytes T.....	36
Figure 10: Courbe de Rundle caractérisant les différentes phases de l'OB <sup>9</sup> .....	37
Figure 11: Modification de la courbe de Rundle à la suite de la prise de traitements en phase active <sup>38</sup> .....	37
Figure 12: Processus physiopathologiques intervenant dans l'orbitopathie de Basedow.....	38
Figure 13: Schéma de différenciation des Lymphocytes CD4+ (inspiré de Jetten A.M, 2009 <sup>41</sup> ).....	41
Figure 14 : Schéma de l'interaction entre les FO et les cellules immunitaires dans le processus de modification tissulaire de l'orbite <sup>43</sup> .....	42
Figure 15: L'OF au centre des processus d'immunité dans l'OB <sup>44</sup> .....	42
Figure 16 : Diaphonie entre TSH-R et IGF-1R <sup>40</sup> .....	45
Figure 17: Voies de signalisation du TSH-R et de l'IGF-1R dans l'OB et ses symptômes <sup>6,40</sup> .....	47
Figure 18 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'OB (inspiré de Lun A.Y. et al., 2022 <sup>4</sup> ).....	49
Figure 19: Représentation d'un œil sain versus un œil en phase active d'OB <sup>48</sup> .....	50
Figure 20 : Représentation d'un œil sain versus un œil en phase inactive d'OB <sup>48</sup> .....	50
Figure 21 : Schéma représentant certaines cibles et molécules recommandées (entourées en bleu).....	70
Figure 22: Plan de prise de la cure par Glucocorticoïdes <sup>38</sup> .....	75
Figure 23: Evolution du CAS et du taux d'anticorps anti TSH-R pour le groupe RTX et le groupe placebo en fonction du temps <sup>100</sup> .....	82
Figure 24: Analyse du critère principal de l'étude (score CAS) A) Evolution du CAS chez les patients traités par MPiv ou par RTX en fonction du temps ; B) Différence d'évolution du CAS après un traitement par RTX forte ou faible dose en fonction du temps <sup>101</sup> .....	83
Figure 25: Activité de la maladie avant et après traitement par TCZ.....	85
Figure 26: Présentation graphique du score CAS et des taux d'Ac anti TSH-R avant, à 3 mois et à 6 mois de traitement par TCZ <sup>109</sup> pour chacun des 8 patients.....	86
Figure 27: Mécanisme d'action du téprotumumab (Tepezza®) <sup>117</sup> .....	89
Figure 28: Schéma du plan d'administration du téprotumumab <sup>118</sup> .....	90
Figure 29: Zoom sur les résultats obtenu concernant la proptose des patients de l'étude 2 ayant reçu le téprotumumab vs le placebo <sup>120</sup> .....	91
Figure 30: Pourcentage de patients de l'étude 2 ayant un CAS de 0 ou 1 à 24 semaines de traitement par téprotumumab <sup>120</sup> .....	92
Figure 31: Résultats de la chirurgie palpébrale supérieure chez une patiente atteinte d'OB <sup>133</sup> .....	101
Figure 32: Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de l'OB légère <sup>5</sup> .....	102
Figure 33: Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de l'OB active modérée à sévère en 1 <sup>ère</sup> intention <sup>5</sup> .....	103
Figure 34: Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de l'OB active modérée à sévère en 2 <sup>ème</sup> intention <sup>5</sup> .....	104
Figure 35: Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de la neuropathie optique <sup>5</sup> .....	105

---

## LISTE DES TABLEAUX

---

<i>Tableau 1: Score d'activité clinique (CAS) (inspiré de Yan Lun A. et al., 2022<sup>4</sup>).</i>	52
<i>Tableau 2: Score VISA (inspiré de Yan Lun A. et al., 2022<sup>4</sup>).</i>	53
<i>Tableau 3: Classification de l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)<sup>5</sup>.</i>	54
<i>Tableau 4: Score NOSPECS (inspiré de Yan Lun A. et al., 2022<sup>4</sup> et Mouriaux F., 2021<sup>13</sup>).</i>	55
<i>Tableau 5: Classification des stades d'exophtalmie (inspiré de Gravaud M., 2019<sup>25</sup>).</i>	57
<i>Tableau 6: Les antithyroïdiens de synthèse (inspiré du Dorosz<sup>61</sup>).</i>	61
<i>Tableau 7: Récapitulatif des posologies usuelles des ATS chez l'adulte dans l'hyperthyroïdie inspiré de Borson-Charzot F. 2014<sup>60</sup>, du Dorosz<sup>61</sup> et du Thériaque<sup>64</sup>.</i>	63
<i>Tableau 8 : Présentation des valeurs des taux d'Ac anti TSH-R en %, du CAS, des hormones (TSH et T4) ainsi que la mesure de l'exophtalmie en mm aux différentes périodes de l'étude (avant, à 3 mois, à 6 mois de traitement par TCZ)<sup>109</sup>.</i>	86
<i>Tableau 9: Résultats de l'efficacité du téprotumumab sur la proptose des patients atteints d'orbitopathie de Basedow à 24 semaines de traitement<sup>119</sup>.</i>	90
<i>Tableau 10 : Proportion de patients (en %) ayant obtenu une amélioration de leur diplopie à 24 semaines de traitement par TPZ ou placebo dans l'étude 1 et 2<sup>120</sup>.</i>	92
<i>Tableau 11: Supériorité de l'incidence d'effets indésirables chez les patients traités par TPZ que par placebo<sup>119</sup>.</i>	94

---

## LISTE DES ABBREVIATIONS

---

<b>Ac</b> : Anticorps	<b>CREB</b> : De l'anglais c-AMP Response element-binding protein
<b>AAC</b> : Autorisation d'accès compassionnel	<b>DON</b> : Neuropathie optique dysthyroïdienne
<b>ADCC</b> : Cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps	<b>EI</b> : Effets indésirables
<b>ADN</b> : Acide désoxyribonucléique	<b>EUGOGO</b> : European Group on Graves' orbitopathy
<b>Ag</b> : Antigène	<b>FOXOs</b> : Facteurs de transcription caractérisés par un domaine de liaison à l'ADN « forkhead »
<b>AH</b> : Acide hyaluronique (↔hyaluronane)	<b>GAG</b> : Glycosaminoglycanes
<b>AMM</b> : Autorisation de mise sur le marché	<b>GCs</b> : Glucocorticoïdes
<b>AMPc</b> : Adénosine monophosphate cyclique	<b>GO-QoL</b> : De l'anglais Graves ophthalmopathy quality of life
<b>ANCA</b> : Anticorps anticytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles	<b>HAS</b> : Haute autorité de santé
<b>ARNm</b> : Acide ribonucléique messenger	<b>HAS 2</b> : Hyaluronane Synthase 2
<b>ASMR</b> : Amélioration du service médical rendu	<b>HDL</b> : De l'anglais High density proteins
<b>ATS</b> : Antithyroïdiens de synthèse	<b>HMG-CoA réductase</b> : Hydroxyméthylglutaryl-CoA réductase
<b>BCR</b> : Récepteur des lymphocytes B	<b>HT</b> : Hormones thyroïdiennes
<b>BZU</b> : Benzylthiouracile	<b>I<sup>131</sup></b> : Iode 131
<b>Ca</b> : Calcium	<b>IFN</b> : Interféron
<b>CAS</b> : Clinical Score Activity	<b>Ig</b> : Immunoglobulines
<b>CD</b> : De l'anglais cluster of differentiation	<b>IGF</b> : Insulin-like growth factor
<b>CDC</b> : Cytotoxicité due au complément	<b>IGF-1R</b> : Insulin-like growth factor 1 receptor
<b>CD40-L</b> : de l'anglais cluster of differentiation 40 ligand	<b>IH</b> : Indice de Hertel
<b>CEPS</b> : Comité économique des produits de santé	<b>IκBα</b> : De l'anglais nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor
<b>CEEPS</b> : Commission d'évaluation économique et de santé publique	<b>IL</b> : Interleukine
<b>CI</b> : Contre-indication	<b>IOO</b> : Indice oculomoteur
<b>CMH</b> : Complexe d'histocompatibilité : maladie à coronavirus 2019	
<b>CPA</b> : Cellules présentatrices de l'antigène	

**IV** : Intraveineux

**Kg, mg** : kilogrammes, milligrammes

**LB** : Lymphocytes B

**LDL** : De l'anglais Low density proteins

**LED** : Lupus érythémateux disséminé

**LT** : Lymphocytes T

**LT rég** : Lymphocytes T régulateurs

**Ly** : Lymphocytes

**MB** : Maladie de Basedow

**MMF** : Mycophénolate mofétil

**MO** : Moelle osseuse

**MP** : Méthylprednisolone

**MS** : Mycophénolate de Sodium

**mTOR** : Protéine kinase de l'anglais mammalian Target of rapamycin

**Na** : Sodium

**NF- $\kappa$ B** : Facteur de transcription de l'anglais nuclear factor-kappa B

**NO** : Neuropathie dysthyroïdienne

**NOSPECS** : No signs or symptoms, only signs, soft tissue involvement, proptosis, extracellular muscle involvement, corneal involvement, sight loss

**OB** : Orbitopathie de Basedow

**PAR** : Polyarthrite Rhumatoïde

**PEC** : Prise en charge

**PGE2** : Prostaglandine E2

**PI3K** : Phosphoinositide 3-kinase

**PKA** : Protéine kinase A

**PKB** : Protéine kinase B ou Akt

**PLC** : Phospholipase C

**PPAR  $\gamma$**  : Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxyosomes

**PTU** : Propylthiouracile

**RCP** : Recommandations des caractéristiques du produit

**RTO** : Radiothérapie orbitaire

**RTX** : Rituximab

**SC** : Sous Cutanée

**SMR** : Service médical rendu

**STAT-3** : Transcripteur et activateur du signal de transcription 3

**T3** : Triiodothyronine

**T4** : Tétraiodothyronine

**TBAb** : Anticorps bloquants

**TCR** : Récepteur des lymphocytes T

**TCZ** : Tocilizumab

**Th1/Th2** : Ly T helper de type 1 et 2

**TNF  $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale  $\alpha$

**TNS** : Traitements nicotiques de substitution

**TPZ** : Tépezza®

**TRH** : Thyrotropin-releasing hormone

**TS** : Thyroïdectomie subtotale

**TSAb** : Anticorps stimulants

**TSH** : Thyroid-stimulating hormone (thyroestimuline)

**TSH-R** : Thyroid-stimulating hormone receptor (récepteur de la thyroestimuline)

**TT** : Thyroïdectomie totale

**UNCAM** : Union nationale des caisses d'assurance maladie

**VISA** : Vision, Inflammation, Strabisme, Apparence

---

# Partie A :

## Généralités sur l'orbitopathie de Basedow

---

### **I. Introduction et définition de l'orbitopathie Basedowienne**

L'orbitopathie Basedowienne (OB), aussi appelée orbitopathie de Graves, est une pathologie inflammatoire auto-immune de l'orbite<sup>1</sup>. Elle tient son nom du médecin allemand Carl Adolph van Basedow qui fut le premier à décrire une hyperfonction thyroïdienne connue aujourd'hui sous le nom de maladie de Basedow. L'OB est secondaire à une activation réciproque du système immunitaire et des fibroblastes orbitaires<sup>2</sup>. Cette dernière engendre une augmentation du volume des contingents graisseux et des muscles striés de l'orbite avec pour conséquence l'apparition d'un œdème, une réduction de la mobilité de l'œil ainsi qu'un aspect morphologique anormal de celui-ci. Généralement, l'OB se caractérise par des larmoiements, des rougeurs, une exophtalmie, une diplopie et/ou une rétraction palpébrale.

L'orbitopathie survient majoritairement lors d'hyperthyroïdie. Cependant, elle peut également se développer chez un patient n'ayant aucune anomalie thyroïdienne antérieure (syndrome de Means) ou chez un patient atteint d'hypothyroïdie (hypothyroïdie autoimmune d'Hashimoto)<sup>3</sup>.

L'OB représente la manifestation extrathyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow (MB)<sup>1,4,5</sup>. En effet, une grande partie des patients ayant une orbitopathie dysthyroïdienne présentent une MB. Cette dernière est une maladie auto-immune d'origine inconnue. Le récepteur à la thyroïdostimuline (TSH-R) présent à la surface des cellules thyroïdiennes est reconnu comme un antigène (Ag) : ce qui déclenche une réaction immunitaire. Les lymphocytes vont alors produire des autoanticorps anti-récepteurs de la TSH (appelés TRAK), entraînant la stimulation permanente de la thyroïde et donc une production excessive des hormones thyroïdiennes T3 (triiodothyronine) et T4 (thyroxine). Ces anticorps peuvent également interagir avec les fibroblastes orbitaires, puisqu'ils possèdent également à leur surface des TSH-R, et donner lieu à une atteinte oculaire. L'OB résultante est ainsi une complication de la MB. Elle est peu fréquente, complexe et très handicapante. En effet, elle provoque des troubles

majeurs fonctionnels pouvant aller jusqu'à la cécité avec également des manifestations visibles qui peuvent entraîner des conséquences psychologiques importantes<sup>4</sup>. Ces troubles ont un impact fonctionnel et esthétique non-négligeables altérant la qualité de vie du patient<sup>6</sup>.

Cette maladie complexe intéresse de plus en plus les scientifiques et les professionnels de santé dans le monde. Elle représente depuis plusieurs années un défi thérapeutique notamment pour les formes d'OB modérées à sévères. A l'hôpital de la Conception, près d'une vingtaine de patients sont traités pour cette indication malgré sa faible prévalence. Une meilleure compréhension de la physiopathologie donne accès à de nouvelles cibles thérapeutiques. L'évolution récente de la prise en charge de l'OB, avec l'émergence de nouvelles molécules de thérapie ciblée, telles que le tocilizumab et le téprotumumab, a suscité notre intérêt. Le but de ce travail est de réaliser un état des lieux de la prise en charge thérapeutique globale de l'OB incluant un bilan des thérapeutiques disponibles et recommandées, de leur niveau de preuve, d'efficacité et de pertinence.

## **II. Epidémiologie de l'OB**

La maladie de Basedow (MB) toucherait environ 0.5% de la population<sup>7,8</sup>. Selon certaines revues, elle toucherait même 1 à 2 % de la population<sup>8-10</sup>. Son incidence est estimée à 20 à 25 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an<sup>11</sup>. Elle est la principale étiologie de l'hyperthyroïdie. Toutefois, l'hyperthyroïdie peut être également causée par des nodules hypersécrétants (goitre multinodulaire toxique, adénome toxique), par des causes iatrogènes ou bien encore à des thyroïdites diverses à l'origine de thyrotoxicoses transitoires<sup>11</sup>. Elle se manifeste de façon plus courante chez la femme que chez l'homme. Le rapport homme-femme varie selon les études<sup>12</sup>, toutefois, il est souvent estimée à 1 : 5<sup>13,14</sup>. D'autre part, 10 % des patients présentant une maladie de Basedow présentent une autre maladie auto-immune.

La maladie de Basedow est la première cause d'exophtalmie chez l'adulte<sup>15</sup>. D'après l'étude de G.B. Bartley *et al.*<sup>16</sup>, l'orbitopathie dysthyroïdienne est associée, dans 90% des cas, à une hyperthyroïdie, dans 4% des cas à une hypothyroïdie et dans 6% des autres cas à une euthyroïdie dans le cadre d'une maladie d'Hashimoto par exemple, tandis que ces pourcentages sont respectivement de 80%, 10% et 10% dans l'article de S.Morax<sup>17</sup>. Ces éléments reflètent bien le fait qu'une majorité d'orbitopathie est liée à une hyperstimulation de la glande thyroïdienne. La proportion d'apparition d'OB chez les patients Basedowiens au cours de leur vie fluctue

selon les articles. Elle est estimée à 40% dans celui de Y.Wang *et al.*<sup>9</sup>, à 25-50% dans celui de K.Gontarz-Nowak *et al.*<sup>1</sup> et jusqu'à 60% dans celui de J.Delmas<sup>3</sup>. Par ailleurs, pour les patients atteints d'une maladie d'Hashimoto, l'apparition d'orbitopathie est estimée à 2-3% environ<sup>3,14</sup>. Dans environ 3% des cas, l'apparition d'OB est possible jusqu'à 12 mois avant le diagnostic de maladie de Basedow ce qui peut causer un problème de diagnostic différentiel<sup>18</sup>. En effet, face à un patient qui n'a aucun trouble thyroïdien évident mais qui présente une orbitopathie isolée de nombreux diagnostics peuvent être évoqués. Cela peut provoquer une errance thérapeutique, entraîner une prise en charge retardée et donc une perte de chance de rétablissement pour le patient.

Les données sur l'incidence de l'OB sont rares. Une étude a été menée au Minnesota sur une durée de 15 ans (1976-1990) afin d'étudier celle-ci<sup>19</sup>. Sur cette période, 120 nouveaux cas d'OB (légères, modérées à sévères, menaçant la vue) ont été observés. L'incidence de l'OB est alors de 2.9 cas pour 100 000 habitants/an chez l'homme et de 16 cas pour 100 000 habitants/an chez la femme<sup>9,12,18,19</sup>. Plus récemment, dans une étude danoise basée sur un registre de patients d'OB modérée à sévère, d'une durée de 18 ans (1992-2009), le taux d'incidence estimé est de 2,67/100 000 habitants/an pour les femmes et 0,54/100 000 habitants/an pour les hommes alors qu'elle est estimée à 0.05/100 000 habitants par an sans distinction de sexe dans une étude menée entre 2003 et 2005 en Suède<sup>12</sup>. De nouvelles études seraient nécessaires afin d'affiner ces résultats.

Dans la population européenne, la prévalence a été estimée en Europe, en utilisant les données d'une étude récente de l'European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO), entre 90 et 155 / 100 000 habitants tous degrés confondus de la maladie<sup>12</sup>. Une revue d'Août 2022 de C.Yu *et al.* estime la prévalence globale entre 155 à 250/100 000 habitants<sup>7</sup>. Cette maladie serait donc faussement qualifiée de rare<sup>12</sup> car le critère principal permettant de définir une maladie rare est une prévalence inférieure à 50 /100 000 habitants.

L'OB se manifeste en général entre 30 et 50 ans, avec une sévérité plus importante après 50 ans<sup>9</sup>. Chez les hommes, l'OB est plus rare que chez les femmes et va entraîner généralement des formes plus graves. Ces dernières sont d'autant plus graves lorsque l'âge du patient augmente (>65ans)<sup>3</sup>.

D'après plusieurs revues scientifiques, les formes modérées à sévères sont les formes les moins fréquentes<sup>9,18</sup> et représentent actuellement 5 à 6 % des OB<sup>7,12</sup>. Ceci est illustrée par l'étude

menée en 2013 en Italie par M.L.Tanda *et al.* sur 346 patients atteints de maladie de Basedow dans laquelle 74% des patients ne présentaient pas d'OB, 20% présentaient une OB légère et 6% une OB modérée à sévère<sup>12</sup>.

Par ailleurs, les patients atteints d'OB ont une probabilité importante de développer des maladies auto-immunes en particulier la kératite limbique supérieure, le diabète, la myasthénie, la pelade ou encore le vitiligo<sup>18</sup>.

### III. Sémiologie de l'OB

#### 1.L'anatomie de l'œil

L'œil est un des cinq organes des sens et permet la vision qui représente 90% de notre sensorialité. Il est composé d'un globe oculaire mobile inséré dans une cavité, l'orbite osseuse, qui le protège. Le globe oculaire est composé d'une coque, formée de la cornée, de l'uvée de la rétine, qui contient l'humeur aqueuse, le cristallin et le vitré. Il est séparé du plan osseux par des éléments fibreux, adipeux et musculaires. Les annexes au globe sont les paupières qui ont un rôle de protection et de lubrification, les muscles droits (supérieur, médial, inférieur et latéral) et obliques (supérieur et inférieur) qui amarrent le globe aux parois, assurent sa mobilité et permet la synchronisation des yeux, les voies lacrymales et les voies optique sont notamment composées du nerf optique, du chiasma optique et du cortex visuel<sup>20</sup> (cf. figure 1).

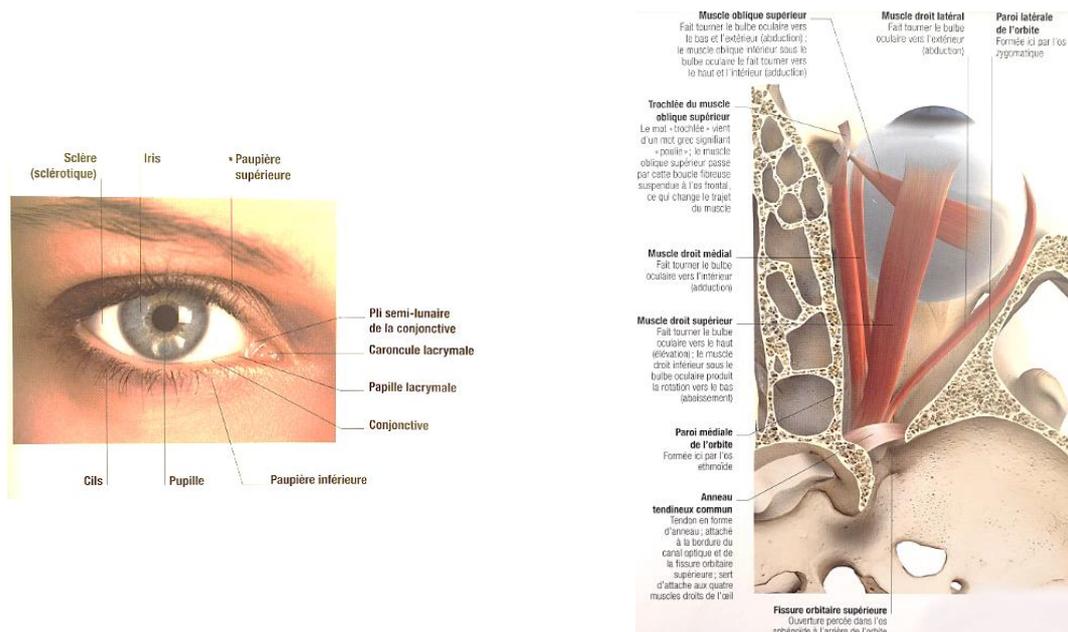


Figure 1: L'œil et ses structures annexes<sup>21</sup>.

## 2. Les symptômes initiaux

Les premiers signes de l'orbitopathie se caractérisent par des larmoiements, une photophobie, une irritation de la conjonctive, une sensation de corps étranger, une diplopie, qui est une vision double d'un objet unique, ou encore une proptose qui se caractérise par le gonflement des yeux. L'ensemble de ces symptômes peut également s'accompagner de douleurs rétro-orbitaires spontanées ou provoquées <sup>18</sup>.

## 3. Les symptômes inflammatoires

Les symptômes initiaux peuvent être accompagnés de symptômes inflammatoires de l'œil. Ces derniers peuvent varier au cours de la journée. Ils englobent les œdèmes palpébraux et les œdèmes de la caroncule, les rougeurs de la conjonctive des paupières et de la caroncule ainsi que le chémosis et l'hyperhémie conjonctivale <sup>18</sup>. Le chémosis est un œdème de la conjonctive qui se caractérise par un bourrelet de forme circulaire situé autour de la cornée et l'hyperhémie conjonctivale est une vasodilatation des capillaires entraînant un œil rouge en particulier à l'insertion tendineuse des muscles oculomoteurs <sup>3</sup>.

## 4. Les symptômes oculaires

### 4.1. Les symptômes oculaires palpébraux

La rétraction palpébrale est le principal symptôme de l'OB. Elle est présente dans 90% des cas d'orbitopathie dysthyroïdienne <sup>17,18</sup>. Elle est due à une hyperstimulation du muscle de Muller et entraîne par suite une fibrose (**cf. figure 2**). Cette rétraction palpébrale peut être évaluée en réalisant la mesure de la distance entre le bord libre des paupières et le limbe sclérocornéen qui est à l'état normal de 2mm<sup>3</sup>. Les autres signes sont : l'affaissement de la paupière inférieure, l'anomalie de la descente de la paupière supérieure lors de la mobilisation du globe vers le bas laissant apparaître la sclère (enveloppe fibreuse et rigide conférant à l'œil sa solidité et sa couleur externe), la lipoptose, l'œdème inflammatoire des paupières, l'augmentation du volume de la graisse orbitaire ainsi que la diminution de la fréquence de clignement<sup>13</sup>.



*Figure 2: Patientte présentant une rétraction palpébrale supérieure <sup>22</sup>.*

#### 4.2 Les symptômes oculaires oculomoteurs

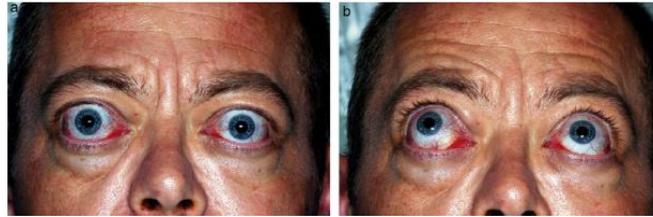
Le signe oculomoteur principal est la myosite (**cf. figure 3**). Elle se caractérise par une diplopie<sup>13</sup> pouvant être transitoire, séquellaire, verticale ou oblique. Elle est retrouvée chez 10 à 15% des patients atteints de maladie de Basedow et chez 60% des porteurs d'orbitopathie dysthyroïdienne. Par ordre de fréquence, le muscle le plus atteint est le muscle droit inférieur puis le muscle droit médial<sup>3</sup>.



*Figure 3: Patient présentant une orbitopathie de Basedow avec un trouble oculomoteur : les yeux ne sont pas dans l'axe, il y a présence d'une atteinte musculaire (myosite) entraînant une vision double (diplopie) <sup>13</sup>.*

#### 5. L'exophtalmie

L'exophtalmie est un signe majeur de l'OB. Toutefois, elle est un peu moins fréquente que la rétraction palpébrale <sup>3</sup>. Elle est définie comme étant une protrusion des globes oculaires en dehors de l'orbite et mesurée à l'aide de l'exophtalmomètre de Hertel. (**cf. figure 4, 5, 6 et 7**).



*Figure 4: Patient présentant une exophtalmie bilatérale inflammatoire avec rougeur conjonctivale <sup>13</sup>.*



*Figure 5: (a) Patient présentant une exophtalmie unilatérale gauche ainsi qu'une rétraction de la paupière supérieure gauche et une hypotonie. (b) Limitation majeure de l'élévation de l'œil gauche <sup>13</sup>.*

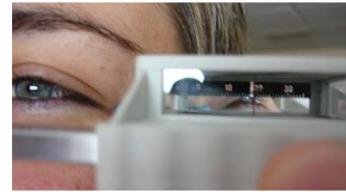


*Figure 6: Patient présentant une exophtalmie prédominante à gauche associée à une rétraction musculaire de la paupière supérieur gauche <sup>13</sup>.*

Elle peut être axiale, bilatérale dans 75% des cas <sup>13</sup>, rarement unilatérale, symétrique ou asymétrique dans 30% des cas<sup>3</sup>. D'autre part, elle est caractérisée par une protrusion supérieure ou égale à 20 mm ou un écart de 2 mm entre les deux yeux.

Cette exophtalmie est le résultat du conflit entre un contenant inextensible, le cadre orbitaire osseux, et l'augmentation du volume du contenu orbitaire (muscles oculomoteurs, graisse orbitaire et paquets vasculonerveux)<sup>3,17</sup>.

En général, la mesure se réalise à l'aide d'exophtalmomètre de Hertel et se caractérise par une mesure supérieure à 21mm <sup>13</sup>. Cependant, elle peut se mesurer via un ophtalmomètre de Luedde ou de Mourits à un prisme.



*Figure 7: (1) Exophthalmomètre de Hertel ; (2), (3) Mesure de l'exophtalmie d'une patiente avec un exophthalmomètre à deux miroirs <sup>23</sup>*

## 6. Les complications pouvant survenir lors d'une OB

### 6.1 Complication cornéenne

L'atteinte cornéenne est très souvent liée à l'exophtalmie et à la rétraction de la paupière supérieure <sup>13</sup>. Elle peut se caractériser par un syndrome d'œil sec, des kératites d'expositions, des abcès voir même des perforations cornéennes<sup>18</sup>. Un examen à la lampe à fente associé plus ou moins à un test à la fluorescéine permet de rechercher ces complications qui sont des signes d'urgences thérapeutiques.

### 6.2 Neuropathie optique

La neuropathie optique est une complication rare mais grave des orbitopathies de Basedow car elle peut modifier le pronostic visuel de façon irréversible <sup>24</sup>. Elle se manifeste dans la plus grande majorité des cas par des anomalies du champ visuel, une dyschromatopsie d'axe rouge vert, une baisse de l'acuité visuelle et ou d'un œdème papillaire<sup>17</sup>. Elle touche environ 4 à 8% des personnes atteintes d'orbitopathie dysthyroïdienne et résulte de la compression mécanique du nerf optique directement par les muscles orbitaires<sup>18</sup>. Elle doit être suspectée dès lors qu'un patient présente une baisse d'acuité visuelle. Sa survenue est insidieuse et une acuité visuelle normale n'exclut pas le diagnostic<sup>17</sup>.

### 6.3 Hypertonie oculaire

Au niveau épidémiologique, l'hypertonie oculaire va se développer 5 fois plus en cas d'orbitopathie dysthyroïdienne que dans la population générale<sup>18</sup>. Elle est présente chez 5 à 15% des patients ayant une OD<sup>13</sup>. Elle peut être liée à une gêne au niveau du retour veineux soit à une échancre du globe oculaire due à la fibrose musculaire<sup>18</sup>.

## 7. Diagnostics différentiels

Il faut bien distinguer l'orbitopathie de Basedow des autres affections oculaires ce qui peut être très délicat.

En effet, l'exophtalmie par exemple, est un symptôme que l'on peut retrouver dans les tumeurs orbitaires, primitives (tumeurs des glandes lacrymales, méningiome, lymphome, sarcome, hémangiome, gliome) ou secondaires (métastase au niveau de l'orbite à la suite d'un cancer du sein, du poumon ou du rein le plus fréquemment). Elle peut se retrouver également dans certaines malformations vasculaires (fistule carotido-caverneuse et fistule artério-veineuse), dans des cas de fortes myopies, dans l'obésité mais également dans la maladie de Cushing<sup>18,25</sup>.

La rétraction palpébrale de la paupière supérieure, quant à elle, peut être un symptôme du syndrome de Parinaud, qui se manifeste par une paralysie dissociée des mouvements oculaires verticaux essentiellement (tumeur pinéale, anomalie du tronc cérébral en particulier du mésencéphale et le tectum). Ce symptôme peut se rencontrer également à la suite de la prise de médicaments sympathomimétiques ou lors de cirrhose hépatique. Enfin, l'atteinte oculomotrice peut être due à des myosite type granulomateuse ou à des myasthénies par exemple<sup>18</sup>.

## **IV. Facteurs d'apparitions de l'OB :**

- HLA, Hérité, génétique

Un taux plus élevée d'antigènes de leucocytes humains (HLA) B8 BW35 DR3 a été retrouvée chez les patients atteints d'OB par rapport au taux retrouvé dans la population normale, ce qui suggère un rôle de prédispositions génétiques<sup>3</sup>. Le rôle des facteurs génétiques dans le développement de l'OB est controversé, mais pourrait jouer un rôle conséquent, comme c'est le cas des facteurs environnementaux, notamment chez les jeunes patients. Beata J-L *et al.* ont montré que le polymorphisme du gène TSHR (allèle A rs179247) était associé à un risque plus faible d'OB chez les patients jeunes atteints de maladie de Basedow<sup>26</sup>. JaeSang Ko *et al.*, quant à eux, ont travaillé sur la protéine de transduction du signal STAT-3 qui est connu pour être impliqué dans le développement de maladies auto-immunes. Certains génotypes de STAT-3 pourraient augmenter le risque d'ophtalmopathies chez les patients ayant une maladie thyroïdienne auto-immune. Des taux plus élevés de cette protéine ont été retrouvés dans les tissus orbitaux des patients atteints d'OB par rapports aux sujets contrôles et son expression

serait positivement régulée par certains effecteurs de la pathogenèse de l'OB<sup>27</sup>. Une autre étude s'est intéressée au taux circulant de miRNA-21rp qui jouerait un rôle dans le développement et donc le diagnostic de l'OB<sup>28</sup>. De nombreuses études évaluent les gènes HLA-DR3, IL-1, IL-23R, CTLA4, PTPN22, TCR beta, PPAR Gamma, les polymorphismes du gène de la molécule d'adhésion intercellulaire 1, les gènes liés à l'adipogenèse mais les résultats sont contradictoires et non univoques en ce qui concerne leur association avec l'OB<sup>12</sup>.

## **V. Facteurs de risques de gravité**

Lors du diagnostic d'une maladie de Basedow et/ou de suspicion d'orbitopathie, il est nécessaire d'évaluer les facteurs de risque du patient et de tout mettre en œuvre pour pouvoir éliminer ou diminuer ces facteurs afin de prévenir au maximum l'apparition ou la progression de l'orbitopathie<sup>5</sup>.

Il existe différents types de facteurs de risques :

→ Les facteurs « innés » : le sexe, l'âge et potentiellement l'ethnie.

→ Les facteurs « acquis » : Le stress, le tabagisme, l'hyperthyroïdie et le passage en hypothyroïdie, la prise d'iode 131 radioactive, le taux d'anticorps anti TSH-R et l'hypercholestérolémie.

### 1. Les facteurs de risques « innés »

#### 1.1 Le sexe et l'âge

Comme vu précédemment, la maladie de Basedow, et par conséquent la survenue d'orbitopathie se développe chez les patients de 30-50 ans environ et plus fréquemment chez les femmes que chez les hommes. Ces derniers présentent des formes d'orbitopathie plus graves que celles développées par les femmes. Par ailleurs plus les hommes sont âgés (>65ans) et plus la maladie se manifeste de façon sévère<sup>3</sup>.

#### 1.2 L'ethnie

L'ethnie semble avoir un impact significatif sur le développement de l'OB chez les patients. En effet, il a été montré que l'OB est plus fréquemment retrouvée chez les caucasiens que chez les

Asiatiques <sup>1</sup> (42% versus 7%) <sup>17</sup>. Les Européens ont alors un risque 6 fois plus élevé que les Asiatiques de développer la pathologie <sup>3</sup>. D'après Gontarz-Nowak K *et al*, les manifestations de la maladie varient également en fonction de l'ethnie. La rétraction de la paupière supérieure et l'atteinte des tissus mous se manifestent plus fréquemment chez les caucasiens alors que l'on retrouve plus couramment une rétraction de la paupière inférieure et une exophtalmie chez les Asiatiques <sup>1</sup>. Selon une étude récente, la prévalence d'OB serait plus élevée chez les Asiatiques (45%) que chez les caucasiens (37%) <sup>29</sup>; d'autres études, quant à elles, n'ont pas réussi à établir un lien entre l'ethnie et le développement de la maladie<sup>1</sup>. En résumé, les données concernant l'implication de l'ethnie dans le développement de l'OB sont contradictoires <sup>1</sup>.

## 2. Les facteurs de risques « acquis »

### 2.1 Stress

Le stress est souvent évoqué comme facteur de risque de développement de la pathologie mais cet élément est très difficilement vérifiable, observable et quantifiable <sup>18</sup>. Il pourrait en effet jouer un rôle dans le développement de l'OB mais ceci n'a pas été démontré par des études. Cependant, il est indispensable de préconiser aux patients atteints d'OB d'avoir une vie saine, équilibrée, stable et sereine.

### 2.2 Tabac

Le tabac est le principal facteur de risque environnemental modifiable. Il entraîne un mauvais pronostic chez les patients atteints d'OB <sup>30</sup> et contribue à la fois au développement de la maladie mais également à sa progression <sup>31</sup>. Il semblerait que les composants de la fumée de cigarettes puissent induire l'adipogenèse et la synthèse de glycosaminoglycanes (GAG) mais les études actuelles ne sont pas suffisantes et des preuves supplémentaires doivent être apportées pour confirmer cette hypothèse <sup>6</sup>. Le tabagisme augmente le risque d'apparition d'OB chez les patients atteints de MB <sup>5</sup> et ce risque est corrélé à la quantité de cigarettes fumées<sup>31</sup>. En effet, la gravité des symptômes orbitaires sera significativement plus importante chez les fumeurs que chez les anciens fumeurs et les non fumeurs<sup>31</sup>. Plus simplement, la sévérité de l'orbitopathie est proportionnelle à la consommation. Cette dernière semble également être associée à une augmentation du volume du muscle extra-oculaire sans augmentation du volume graisseux <sup>6</sup>.

Par ailleurs, la consommation de tabac peut avoir des effets délétères sur le traitement. En effet, il a été montré qu'elle entraînait des résultats retardés et limités du traitement immunosuppresseur dans le cadre de l'OB <sup>1,5,6</sup>.

De ce fait, l'arrêt du tabac, pour ces patients, serait associé à une OB moins sévère ou du moins à une amélioration de la progression de la maladie<sup>5</sup>. Un sevrage doit être proposé et encouragé par l'équipe médicale du patient. Il doit être accompagné dans son sevrage tout au long de sa maladie <sup>6</sup>. L'efficacité des conseils médicaux et pharmaceutiques va entraîner une meilleure observance thérapeutique du patient, un meilleur sevrage tabagique et une diminution des risques associés au tabac.

### 2.3 Hyperthyroïdie, Passage en hypothyroïdie et taux d'anticorps TSH-R

Il est fondamental de prendre en charge l'hyperthyroïdie de Basedow dès la découverte de la MB car elle est corrélée positivement avec le risque de développement d'une OB <sup>1</sup>. Chez les patients atteints de MB, associée ou non à une orbitopathie, le contrôle adéquat et régulier des taux d'hormones thyroïdiennes est essentiel <sup>5</sup>.

Les fluctuations de l'équilibre thyroïdien (hyperthyroïdie, hypothyroïdie) ont un impact négatif sur l'OB <sup>5</sup>. Le rétablissement rapide de l'euthyroïdie est donc crucial <sup>32</sup>. Pour atteindre cet objectif, les antithyroïdiens de synthèse (ATS), qui sont le traitement de première intention de l'hyperthyroïdie de Basedow sont utilisés. Lors de leur initiation, le contrôle des taux d'hormones thyroïdiennes (HT) doit être fréquent afin d'éviter une hypothyroïdie iatrogène qui entraînerait une aggravation de l'orbitopathie. En effet, l'hypothyroïdie se solde par une augmentation de TSH endogène du patient qui va stimuler le TSH-R aux niveaux des cellules musculo-graisseuses rétro-orbitaires et donc déclencher la cascade inflammatoire. Les contrôles du taux d'HT doivent être poursuivis à l'arrêt des ATS car il existe un risque important de récurrences d'hyperthyroïdie <sup>33</sup>. Le rétablissement et le maintien de l'euthyroïdie permettent une stabilisation et donc une amélioration de l'OB.

Dans la maladie de Basedow, le taux sérique élevé d'anticorps anti TSH-R est également un facteur de risque de la survenue de l'OB <sup>1</sup>. Ce facteur est corrélé à l'activité et la sévérité de la pathologie <sup>1,17</sup>. Il prédit une mauvaise réponse aux traitements immunosuppresseurs et est associé à un risque de rechute de la maladie post traitement. Bien que l'analyse de la dilution

de ces anticorps ne soit pas réalisée en routine, celle-ci est prédictive du développement de l'OB et de la réponse au traitement antithyroïdien de l'hyperthyroïdie <sup>5</sup>.

#### 2.4 Prise d'iode radioactif

Dans certains cas, l'hyperthyroïdie peut être traitée de façon plus radicale avec de l'iode radioactif <sup>131</sup>I. Ce traitement peut entraîner une apparition d'OB et/ou provoquer sa décompensation si la pathologie existe déjà <sup>1</sup>.

Dans un essai clinique randomisé contrôlé de 150 patients ayant reçu de l'iode <sup>131</sup>I, 15% ont présenté une OB dont 5% ont nécessité un traitement immunosuppresseur. Toutefois, le développement ou l'aggravation de l'OB associés à la prise d'iode radioactive peuvent être anticipés par la prise simultanée de prednisone orale <sup>5</sup>.

De plus, le développement ou la progression de la pathologie est plus fréquemment rencontré chez les fumeurs traités par de l'iode radioactif <sup>131</sup>I pour leur hyperthyroïdie que chez les non-fumeurs <sup>5,9</sup>.

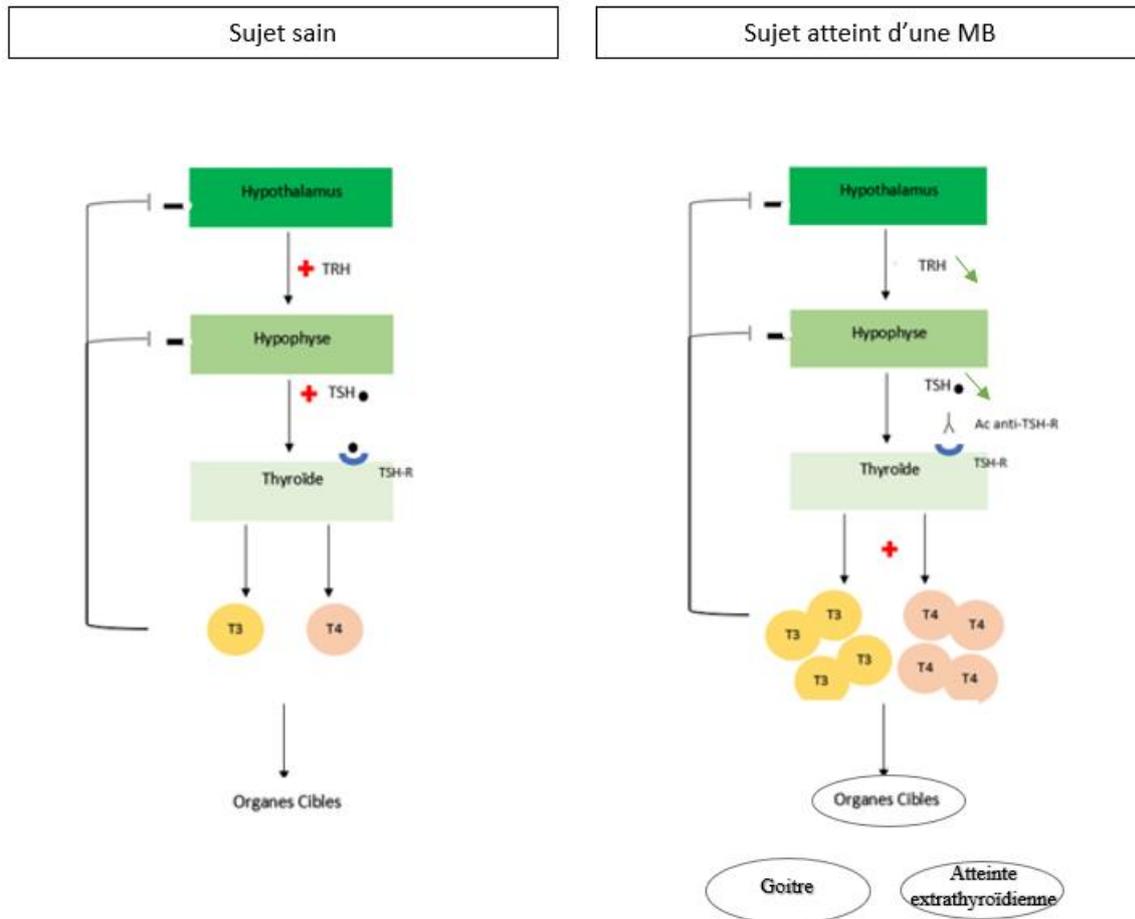
#### 2.5 Hypercholestérolémie

L'hypercholestérolémie est un facteur de risque émergent dans l'OB. En effet, à la suite de deux études rétrospectives, il a été montré que l'utilisation de statines diminuait le risque de survenue d'OB. Un taux de cholestérol total et de LDL élevé en présence d'OB a été rapporté dans une étude transversale et dans une étude rétrospective. Enfin, l'efficacité des glucocorticoïdes IV chez les patients ayant un taux de cholestérol LDL élevé était plus faible. Ces résultats peuvent traduire une action pro-inflammatoire du cholestérol ou être liés à un effet anti-inflammatoire des statines indépendamment du taux de cholestérol. Les études sur ce sujet sont encore peu nombreuses mais un contrôle via l'utilisation des statines peut être envisagé chez les patients atteints de OB <sup>5</sup>.

## VI. Physiopathologie

### 1. Rappel sur la maladie de Basedow

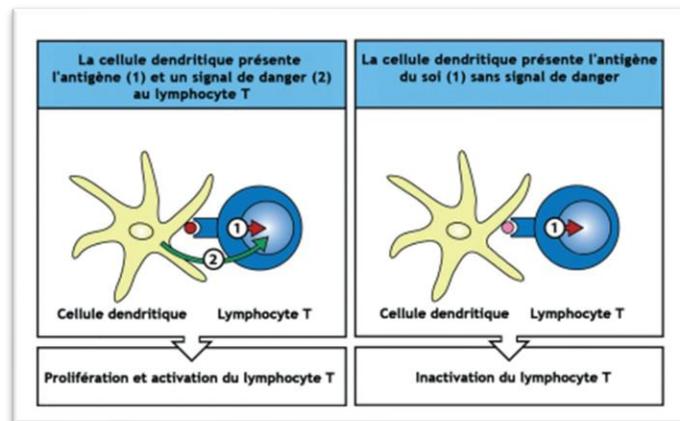
La maladie de Basedow (MB), décrite en 1846, est la principale cause d'hyperthyroïdie et touche majoritairement les femmes. C'est une maladie auto-immune qui se manifeste par un syndrome de thyrotoxicose, par la présence d'un goitre hypervascularisé ainsi que par des manifestations extra-thyroïdiennes (orbitopathie et dermopathie). Sur le plan biologique, elle se caractérise généralement par une augmentation du taux d'hormones thyroïdiennes (HT), triiodothyronine (T3) et thyroxine (T4), et par une diminution accrue du taux de thyrostimuline (TSH). Elle se caractérise également par la présence en grande quantité d'anticorps anti-récepteurs à la TSH (Ac anti TSH-R) et d'anticorps anti-thyroglobuline et anti-thyroperoxydase en moindre mesure. La physiopathologie n'est pas complètement élucidée mais l'origine semble être multifactorielle et déclencherait une réponse immunitaire qui se traduirait par une infiltration lymphocytaire thyroïdienne et par une production d'anticorps anti TSH-R. Ces anticorps anti TSH-R vont prendre la place de la TSH endogène et vont activés les TSH-R se trouvant à la surface des cellules thyroïdiennes de façon permanente. La production excessive et continue d'HT va entraîner un hypermétabolisme et une prolifération des cellules thyroïdiennes aboutissant à la formation d'un goitre<sup>34</sup>. Pour rappel, chez le sujet sain, la production d'HT est sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire situé dans le cerveau<sup>35</sup>. De ce fait, lorsque la quantité d'HT dans le sang est suffisante un rétrocontrôle négatif sur l'hypothalamus et l'hypophyse se met en place permettant l'arrêt de production d'HT et lorsque le taux de T3 et T4 dans la circulation est insuffisant un rétrocontrôle positif se met en place afin de les produire de nouveau et ainsi de suite (**cf. figure 8a**). Par ailleurs, chez le sujet atteint de la MB, le mécanisme de rétrocontrôle n'est plus efficace.



*Figure 8 : Schéma de la production et la régulation d'HT chez un sujet sain versus chez un sujet atteint de MB (inspiré de Haddad V. et Mas R., 2011<sup>36</sup>).*

Pour rappel, dans l'organisme, il existe une tolérance centrale, au niveau du thymus, qui permet d'éliminer les lymphocytes (Ly) autoréactifs c'est-à-dire les Ly qui ont une forte affinité pour les cellules du soi. Le mécanisme de sélection des LB dans la moelle osseuse est analogue à celui des lymphocytes T dans le thymus. Il existe également une tolérance périphérique qui permet, grâce au lymphocytes T régulateurs (LT rég) notamment, d'enrayer une réponse inappropriée des Ly contre les cellules du soi. Ces deux mécanismes de tolérance permettent aux cellules immunitaires de reconnaître les cellules du soi comme non dangereuses et donc de ne pas activer de réaction immunitaire contre elles (**cf. figure 9**). Le dérèglement de ce processus de tolérance, comme c'est le cas dans la MB, peut être produit lors d'une inflammation, lors de mimétisme moléculaire entre des Ag microbiens et ceux du soi, lorsque des auto-Ag séquestrés dans des zones où les Ly ne peuvent pas se rendre (œil, cerveau, testicules et fœtus) sont libérés à la suite d'un traumatisme ou lors de déficit en LT rég. Dans

ces cas des LT auto-réactifs et/ou LB auto-réactifs peuvent être activés et conduire à des processus auto-immuns comme <sup>37</sup>.



*Figure 9 : Présentation des antigènes aux Lymphocytes T*

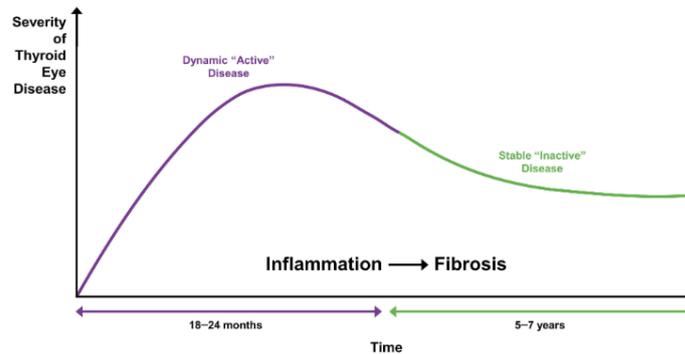
Physiologiquement, les TSH-R se trouvent à la surface des cellules thyroïdiennes mais pas seulement. Ils sont également présents sur d'autres cellules de l'organisme telles que celles de l'orbite appelées fibroblastes orbitaires (FO). De ce fait, une infiltration lymphocytaire se produit également au niveau de l'orbite et les autoanticorps anti TSH-R produits par les patients atteints de MB vont stimuler les TSH-R des FO engendrant une OB.

## 2. Les phases de la maladie : phase inflammatoire et phase séquellaire

L'orbitopathie Basedowienne est une pathologie qui évolue sur plusieurs années, généralement 2 à 3 ans. L'évolution clinique de la maladie suit habituellement le schéma biphasique décrit il y a plus de soixante ans par Francis Rundle <sup>9</sup> (cf. **figure 10**). Les deux phases de ce schéma sont les suivantes :

- Une phase initiale inflammatoire, active et dynamique <sup>38</sup>. Cette phase a une durée d'environ 12 à 18 mois en moyenne. Elle peut durer jusqu'à 18-24 mois. Elle sera composée de poussées congestives entremêlées de rémissions spontanées <sup>4,18</sup>.
- Une phase secondaire séquellaire, stable et chronique. Lors de cette phase une fibrose des muscles oculomoteurs s'installe avec une régression progressive de l'activité et de la sévérité de la maladie en 12 à 18 mois. Cette phase peut être d'une durée plus ou

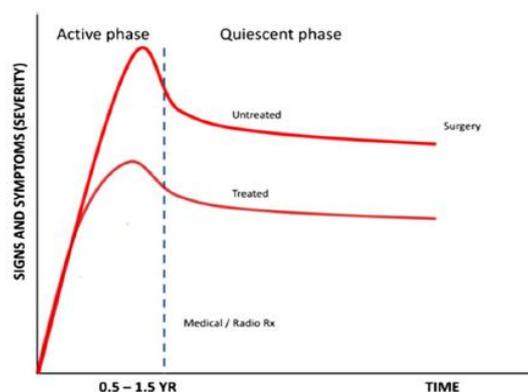
moins longue. Dans la majorité des cas, il n'y a pas de possibilité de retour à l'état antérieur. A ce stade, la seule solution est la chirurgie.



*Figure 10: Courbe de Rundle caractérisant les différentes phases de l'OB<sup>9</sup>.*

La durée et de la sévérité ne sont pas prévisibles. Elles dépendent de chaque patient ainsi que de leurs facteurs de risques.

Le traitement se fait généralement, et dans la mesure du possible, lors de la phase inflammatoire de la maladie. Cela permet de diminuer l'évolution de l'inflammation ainsi que des séquelles fibrotiques qui vont en découler. Ainsi, plus la prise en charge est précoce et plus le risque de développer des séquelles est faible (cf. **figure 11**).



*Figure 11: Modification de la courbe de Rundle à la suite de la prise de traitements en phase active<sup>38</sup>.*

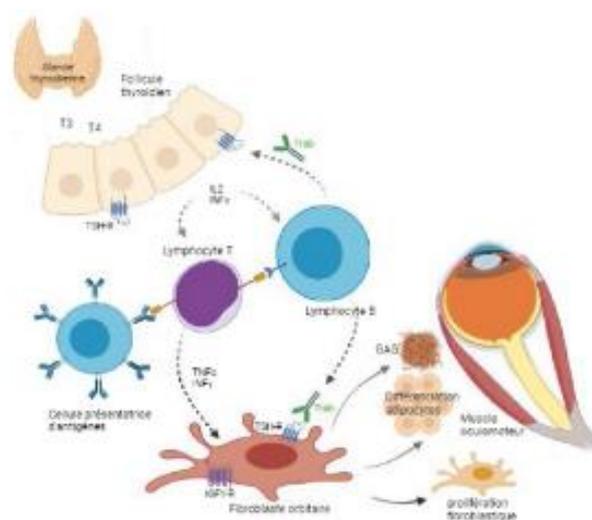
Lorsque l'expansion graisseuse est très importante, il peut être difficile de distinguer la phase active de la phase inactive. Dans ce cas, une intervention chirurgicale peut être proposée sans urgence car les patients se trouvent dans une phase stable. En somme, plus l'apparition de la maladie est soudaine et rapide et plus la détérioration risque d'être rapide associée à des dommages graves et donc un risque d'intervention en urgence plus important<sup>39</sup>.

### 3. Les différents phénomènes intervenant dans la physiologie de l'OB

Les phénomènes principaux intervenant dans l'OB sont (cf. **figure 12**) :

- L'infiltration cellulaire au niveau de l'orbite,
- L'inflammation des tissus mous péri-orbitaire,
- La différenciation des fibroblastes en adipocytes matures et myofibroblastes,
- L'hyperplasie du tissu adipeux orbitaire et expansion du tissu musculaire orbitaire,
- La production excessive de glycosaminoglycanes (GAG) par les fibroblastes orbitaires dont l'acide hyaluronique (HA) particulièrement,
- La production de cytokines pro-inflammatoires et chimio-attractants permettant de perpétuer l'inflammation.

L'ensemble de ces facteurs entraînent un remodelage de l'orbite avec une augmentation du volume des muscles oculomoteurs et de la graisse orbitaire<sup>17</sup>.



*Figure 12: Processus physiopathologiques intervenant dans l'orbitopathie de Basedow*

#### 4. Rôles des divers protagonistes intervenant dans l'OB

La physiopathologie de l'OB est complexe et non complètement élucidée à ce jour. Les informations actuelles sur la physiopathologie de la maladie suggèrent l'intervention d'un certain nombre d'acteurs :

- Des cellules (LT, LB, mastocytes, fibroblastes),
- Des cytokines pro-inflammatoires (IL-2, TNF $\alpha$ , TNF ...),
- Des récepteurs cellulaires tels que TSH-R et IGF-1R,
- Ainsi que des autoanticorps.

##### 4.1 Acteurs de l'immunité cellulaire et immunité humorale

La physiopathologie de l'OB fait suite à une rupture de tolérance rencontrée chez les patients atteints de la maladie de Basedow. De ce fait, l'immunité cellulaire et l'immunité humorale vont jouer un rôle important dans l'OB. Les cellules immunitaires impliquées sont : - les cellules présentatrices de l'antigène (CPA), retrouvées au début de la maladie dans les orbites ; - les monocytes stimulant la production d'AH et la prolifération des FO ; - les lymphocytes T (LT) et les lymphocytes B (LB) qui vont infiltrer les tissus orbitaires et entraîner une inflammation et un remodelage ; -et les fibroblastes orbitaires (FO) <sup>38</sup>.

Le mécanisme d'auto-immunité de l'OB est complexe et n'est pas complètement élucidé mais il semblerait que les CPA (LB, monocytes, macrophages) reconnaissent et présentent les peptides TSH-R via le CMH II au TCR des LT auxiliaires auto-réactifs. Cette présentation entraîne une interaction entre les molécules CD40 (présentent sur les CPA) et CD40 L (présentent sur les LT). Elle est suivie par l'expression de molécules de costimulations par les deux types cellulaires, B7 (pour les CPA) et CD28 (pour les LT), et leurs interactions permettent une activation complète des LT auxiliaires. Les LT activés vont interagir avec les LB lorsque ce ne sont pas eux qui les ont activés. Sous l'influence de l'IL-2 et d'IFN  $\gamma$ , les LB se différencient en plasmocytes et vont produire des anticorps anti TSH-R. Ces derniers vont aller stimuler les récepteurs TSH thyroïdiens et orbitaires.

Les FO vont être activés par les anticorps et vont libérer des chimiokines. Les lymphocytes vont être recrutés par les fibroblastes orbitaires par chimio-attraction et infiltrer le tissu orbitaire. Il semblerait que les LB puissent interagir directement avec les LT via la liaison CD40-CD40L

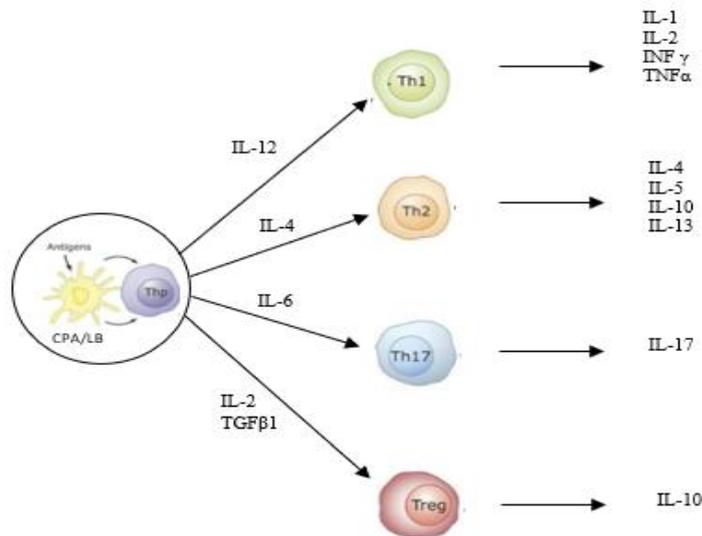
BCR-TCR et les activés. Les LT activés vont produire des cytokines, jouer un rôle dans l'amplification de la réponse des LB et un rôle de progression dans la maladie. Les FO vont également être activés par Les LT activés, via la liaison CD40-CD40L, par les cytokines produites par les CPA et les LT ainsi que par les Ac anti IGF-1R (anticorps anti insulin like growth factor receptor)<sup>40</sup>. De plus, les FO produisent également des molécules inflammatoires.

Les lymphocytes, les CPA et les fibrocytes vont être recrutés par les FO par chimio-attraction et infiltrer le tissu orbitaire. L'infiltration cellulaire est essentiellement médiée par les cellules T CD4+. Le score d'activité clinique serait d'ailleurs corrélé avec le taux de lymphocytes et de macrophages infiltrés <sup>40</sup>.

Les cellules T CD4+ activées dominent l'inflammation et sont classées en différents sous types (cf. figure 13) :

- Les lymphocytes Th1 qui sont les médiateurs de la réponse immunitaire cellulaire. Ils produisent les cytokines pro-inflammatoires IL-1, IL-2, IL-6, IFN  $\gamma$  et TNF  $\alpha$  qui vont entraîner l'activation et la prolifération des FO et la production de façon importante de GAG. Ces cellules sont majoritaires dans la phase active de la maladie <sup>40</sup>.
- Les lymphocytes Th2 qui sont les médiateurs de la réponse immunitaire humorale qui via la production d'IL-4, IL-5, IL-10 et IL-3 vont permettre la production d'anticorps, le remodelage cellulaire et la fibrose. On les retrouve plus tardivement dans le processus de la maladie, souvent dans la phase chronique inactive. Ils joueront un rôle également dans la différenciation des LB et la production d'anticorps anti TSH-R <sup>40</sup>.
- Les lymphocytes Th17 qui ont des propriétés pro-inflammatoires et pro-fibrotiques. Elles interagissent étroitement avec les FO. Leur nombre et le taux de production d'IL-17 semblent être corrélés avec l'activité et la sévérité de la maladie. L'IL-7 favoriserait la sécrétion de cytokines pro inflammatoires IL-6, IL-8, RANTES et renforcerait les fonctions pro-fibrotiques des FO, la différenciation en myofibroblastes et la fibrose qui en découle. Pour rappel, RANTES est une chimiokine pro-inflammatoire qui joue un rôle important dans le recrutement des cellules immunitaires (leucocytes, monocytes et CPA) : elle est exprimée par les FO et par les LT à la suite de leur activation par IL-2 notamment <sup>40</sup>.

- Les lymphocytes T rég (LT rég) qui ont des propriétés immuno-régulatrices et jouent un rôle conséquent dans le contrôle de l'auto-immunité. Mais à ce jour, la corrélation entre le taux de LT rég dans le sang périphérique, l'activité et la sévérité de la maladie n'a pas été démontrée <sup>40</sup>.



*Figure 13: Schéma de différenciation des Lymphocytes CD4+ (inspiré de Jetten A.M, 2009<sup>41</sup>).*

Les cellules T sont alors, via notamment l'induction de la production de cytokines, un facteur d'amplification de la réponse immunitaire et donc de progression de la maladie.

Un cycle d'activation réciproque s'engage et est responsable de la modification des tissus orbitaires <sup>42</sup>. Les LT et LB sont présents dans la majorité des orbites des patients et la quantité de cellules lymphocytaires infiltrées dans l'orbite serait corrélée positivement à l'activité de la pathologie <sup>6</sup>.

Les fibroblastes différenciés vont aussi interagir avec les cellules produisant des chimio-attractants et des cytokines ce qui a pour conséquence de pérenniser l'inflammation, le remodelage des tissus, la fibrose ainsi que la réduction de la mobilité oculaire (**cf. figure 14**).

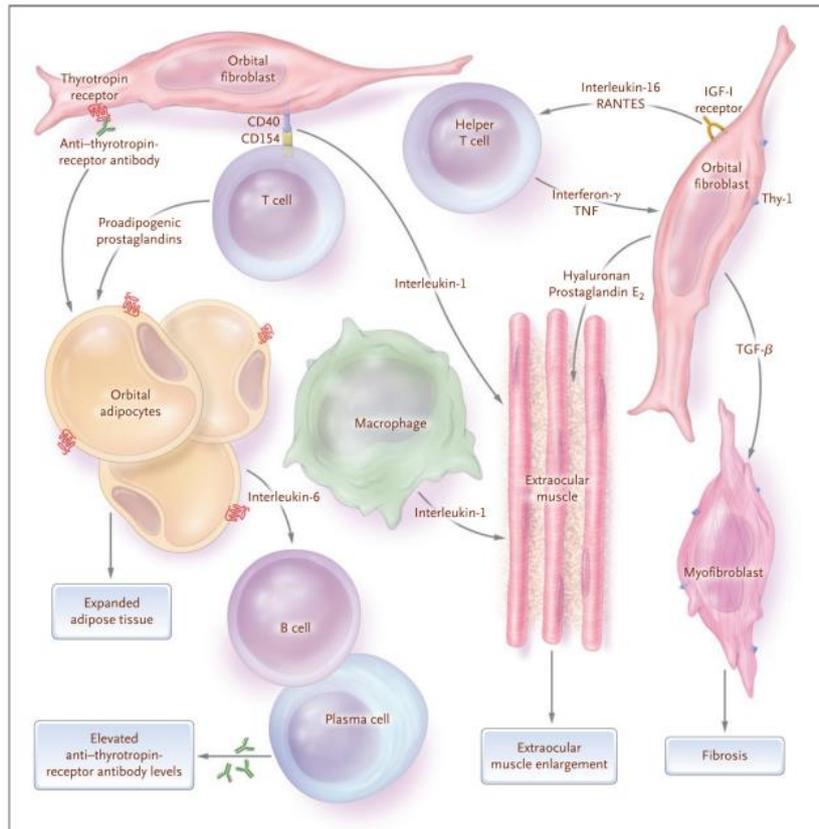


Figure 14 : Schéma de l'interaction entre les FO et les cellules immunitaires dans le processus de modification tissulaire de l'orbite <sup>43</sup>

## 4.2 Les fibroblastes orbitaires

L'acteur cellulaire principal au niveau de l'œil est le fibroblaste orbitaire <sup>4,42,43</sup> (cf. figure 15).

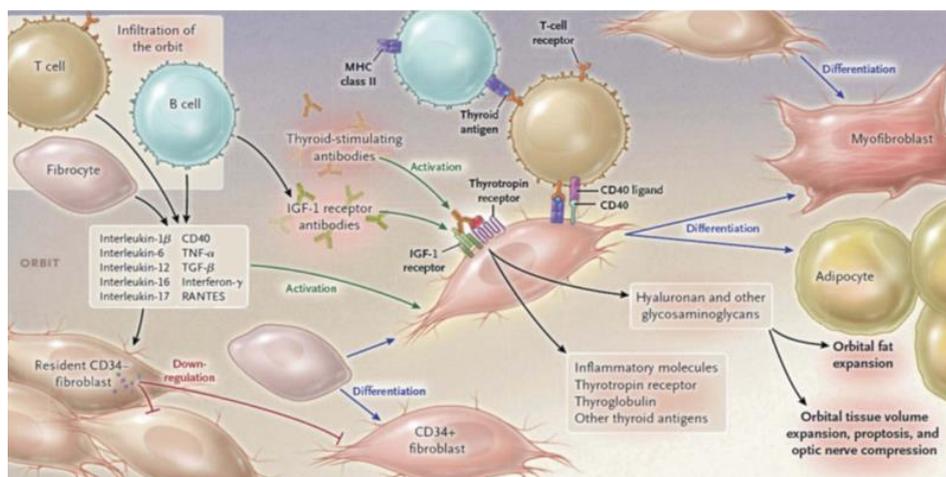


Figure 15: L'OF au centre des processus d'immunité dans l'OB <sup>44</sup>

Les FO ont pour rôle physiologique de synthétiser la matrice extracellulaire du tissu conjonctival et donc de maintenir l'homéostasie du tissu orbitaire.

Le FO va être activé par différents acteurs : les cytokines pro-inflammatoires<sup>38</sup>, les récepteurs membranaires (TSH-R et IGF-1R) activés par leurs autoanticorps, les lymphocytes T et B.

Les FO entraînent la plupart des modifications pathologiques sous l'influence d'un grand nombre de stimuli. L'IFN  $\gamma$  et l'IL-1, entre autres, stimulent les FO ce qui va entraîner la production par ces derniers de cytokines pro-inflammatoires et chimio-attractantes permettant la migration et l'infiltration dans le tissu orbitaire des lymphocytes et des monocytes-macrophages notamment. Les Ly T vont interagir avec les FO via la liaison CD40-CD40L engendrant leur activation et leur prolifération. Une libération de molécules pro-inflammatoires fait suite à ce phénomène (IL-1, IL-6, IL-8, PGE2 ...) ce qui potentialise la maturation des LB, stimule la synthèse d'IL-6 par les FO et active les monocytes. Un cycle d'activation réciproque s'instaure<sup>40</sup>.

Dans l'OB, la population des fibroblastes est hétérogène et peut être classée en fonction de la présence ou l'absence de CD90 qui est une glycoprotéine de surface cellulaire contenant un domaine de type immunoglobuline également appelée antigène thymocyte-1 : les Th1- (exprimant un fort taux de PPAR  $\gamma$ ) et les Th1+. Les Th 1- vont pouvoir se différencier en adipocytes matures sous l'influence d'IL-1, d'IL-6, PPAR ligands et les Th1 + en myofibroblastes essentiellement sous l'influence de TGF- $\beta$ . Il en résulte une augmentation du tissu adipocytaire et musculaire. Un équilibre entre ces deux types cellulaires permet alors le remodelage tissulaire<sup>40</sup>.

Les FO vont également produire de façon excessive des glycosaminoglycanes (GAG) dont l'acide hyaluronique (AH). Ces derniers vont s'accumuler dans la matrice extracellulaire ainsi que dans le tissu adipeux et le tissu conjonctif des fibres musculaire. L'acide hyaluronique est une molécule polysaccharidique hydrophile. Sa présence entraîne une rétention d'eau et donc un gonflement des muscles extra-orbitaires et du tissu conjonctif ce qui va complexifier la circulation veineuse et lymphatique dans l'orbite. La pression orbitaire va augmenter entraînant un avancement de ces globes oculaires vers l'avant, donnant lieu à une proptose appelée aussi exophtalmie. L'inflammation altère la fonction des muscles oculomoteurs et donc la coordination des mouvements des globes oculaires entraînant une double vision<sup>1</sup>.

### 4.3 Acteurs Protéiques/ Récepteurs

Les acteurs protéiques essentiels à la compréhension de la physiopathologie de la maladie sont les récepteurs à la TSH, les récepteurs à l'IGF et les immunoglobulines (autoanticorps).

#### 4.3.1 Le TSH-R

Le récepteur de l'hormone thyroïdienne (TSH-R) est un récepteur hormonal glycoprotéique de la famille des récepteurs couplés à la protéine G. Il est composé de 7 domaines transmembranaires, d'un domaine intracellulaire lié aux sous-unités de la protéine  $G_{\alpha s}$  et  $G_{\alpha q}$  et d'un domaine extracellulaire responsable de la reconnaissance et de la liaison de la TSH endogène ou d'anticorps anti TSH-R. Ce dernier domaine est sujet à des mutations spontanées et ceci pourrait expliquer son implication dans l'auto-immunité et donc dans l'apparition de l'OB<sup>43</sup>. Le TSH-R est considéré comme le principal Ag de la réaction immunitaire de l'OB<sup>40</sup>. Il est présent à la surface des thyrocytes et également à la surface des FO des personnes saines. Cependant, chez les patients atteints d'OB, le TSH-R est surexprimé au niveau de la membrane des FO<sup>1</sup>. La liaison entre les anticorps anti-récepteurs à la TSH et le TSH-R des FO engendre une cascade immunitaire induisant l'infiltration des LB et LT activés ainsi que leur différenciation en myofibroblastes ou en adipocytes<sup>1</sup>.

#### 4.3.2 L'IGF1-R

Il a été découvert qu'un facteur de croissance était aussi impliqué dans la maladie : le facteur de croissance à l'insuline 1 (IGF-1). Weightman *et al.* ont mis en évidence la présence de sites de haute affinité à l'IGF-1 dans l'OB<sup>45</sup>. En effet, son récepteur l'IGF1-R jouerait un rôle dans la maladie et sa progression. Il serait impliqué dans l'augmentation de la production d'acide hyaluronique (GAG) et de cytokines<sup>45</sup>. Tout comme le TSH-R, l'IGF1-R, est surexprimé au niveau de la surface des fibroblastes orbitaires des patients atteints, ainsi que sur les LB et LT infiltrants, les myofibroblastes et les fibrocytes<sup>44,46</sup>. L'IGF1-R est un récepteur tyrosine kinase transmembranaire qui intervient dans la régulation de nombreux gènes essentiels à la croissance et au métabolisme cellulaire et immunitaire<sup>10</sup>. Il est structurellement apparenté au récepteur à l'insuline par sa composition en hétérotétramère lié par des ponts disulfures covalents<sup>43</sup>. Chez les patients atteints de la maladie de Basedow, des autoanticorps anti IGF-1R ont été retrouvés.

L'interaction entre l'auto-anticorps et le récepteur entrainerait la synthèse d'acide hyaluronique dans les FO (et pas dans les orbites saines) et provoquerait la production par les fibroblastes de chémo-attractants (IL-6, RANTES regulated on activation normal T cells expressed pour les cellules T).

#### 4.3.3 Complexe TSH-R et IGF-1R

Ces deux récepteurs sont surexprimés dans l'OB et notamment à la surface des fibroblastes orbitaires. Il est suggéré que l'IGF-1R et les TSH-R forment un complexe physique et fonctionnel<sup>6,40,43</sup>. Il a été mis en évidence par T. Smith *et al.* que les deux récepteurs se colocalisent à la surface des cellules orbitaires<sup>43,45</sup>. Ils se trouvent à proximité l'un de l'autre dans un signalosome, c'est-à-dire un grand complexe de protéines ayant subi un regroupement augmentant la concentration locale ainsi que l'activité de la signalisation des composants individuels, et sont reliés par la  $\beta$ -arrestine qui joue le rôle de protéine chaperonne entre eux<sup>40</sup>. L'activation simultanée de ces deux récepteurs aboutit à une augmentation de la production d'acide hyaluronique (AH) par les FO ; ils agissent donc en synergie. La stimulation du TSH-R active deux voies de transduction du signal, l'une dépendante de IGF-1R (diaphonie entre les 2 récepteurs) et une voie indépendante de l'IGF-1R, engendrant une surproduction d'acide hyaluronique. Il existe donc une diaphonie entre les deux récepteurs c'est-à-dire qu'un ou plusieurs composants d'une des voies de signalisation potentialise l'autre ou bien que certains composants soient communs aux deux voies (cf. **figure 16**).

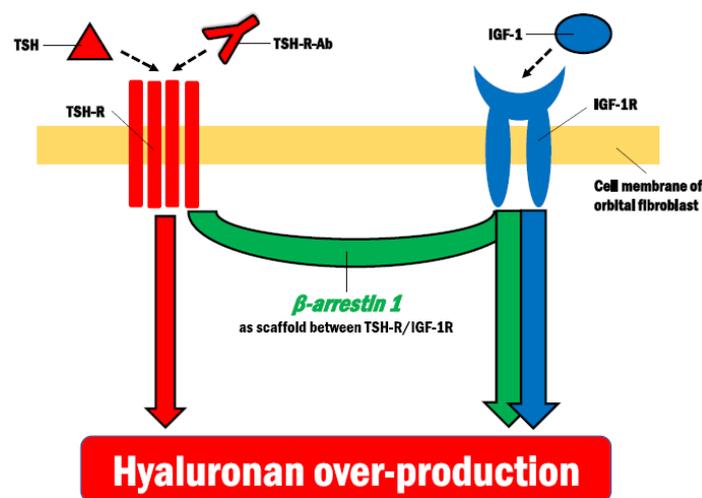


Figure 16 : Diaphonie entre TSH-R et IGF-1R<sup>40</sup>.

La reconnaissance de ce complexe semble être impliquée dans la réactivité du tissu orbital, l'apparition de la maladie et induirait à la fois la différenciation des fibroblastes en adipocytes et la production majorée de GAG notamment d'acide hyaluronique<sup>4,10,38,44</sup>. Ces deux récepteurs ont donc un rôle central dans la cascade immunologique ce qui en fait des cibles thérapeutiques prometteuses<sup>38</sup>.

#### 4.3.4 Les autoanticorps

Un mélange d'anticorps anti-récepteurs à la TSH (TSH-R-Ab) est retrouvé dans le sérum des patients atteints de la maladie de Basedow. Ces anticorps peuvent être classés en trois sous classes fonctionnelles : -les anticorps stimulants (TSAb) qui activent le TSH-R et les voies de signalisation en aval entraînant une croissance non régulée de la thyroïde et de sa production d'hormones<sup>47</sup>, -les anticorps bloquants (TBAb) qui bloquent l'activité du ligand naturel (TSH ou du ligand pathologique TSAbs) et - les anticorps neutres dont la signification clinique est encore incertaine<sup>40,43</sup> mais qui n'induiraient et ne bloqueraient pas la voie de signalisation de l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et seraient capables d'augmenter l'inflammation et l'apoptose cellulaire induite par le stress oxydatif.

Les TSAbs et les TBAbs peuvent être mesurés par des tests biologiques à base de cellules. Cependant, seuls les TSAbs sont des biomarqueurs spécifiques de la MB et de l'OB<sup>47</sup>. Ils sont sensibles, spécifiques, reproductibles et prédiraient de façon fiable la réponse au traitement et seraient bien corrélés à la gravité de l'OB<sup>1,47</sup>. Cela a été mis en évidence notamment dans une cohorte japonaise<sup>47</sup>.

De plus, il semblerait que les patients présentant des autoanticorps anti TSH-R vont aussi développer des autoanticorps anti IGF-1R<sup>44</sup>.

### 5. Les Différentes voies de signalisations

La voie de signalisation activée dépend de la nature du ligand du TSH-R (anticorps ou TSH), de la dimérisation du récepteur ainsi que du type de sous unités activés de la protéine G. Le TSH-R active principalement la voie médiée par la sous unité G $\alpha$ s activant la cascade de signalisation adénylate cyclase/AMP-cyclique (adénosine 3',5'monophosphate cyclique

protéine kinase)<sup>6,45</sup>. L'activation du récepteur par un ligand augmente l'AMPc qui va activer la phosphokinase A et la protéine CREB (cofacteur de transcription liant l'AMPc) qui permettra par suite une augmentation des transcrits d'HAS 2 (hyaluronane synthase 2 inductibles dans les FO). Ce qui entraîne une production importante d'acide hyaluronique.

Il existe également une cascade de signalisation indépendante de l'AMP-c médiée par la TSH et certains anticorps. Dans celle-ci il y a activation de la phospholipase C (PLC) et de la sous unité G $\beta\gamma$  médiée par G $\alpha_q$ . La PLC active PI3K (phosphoinositide 3-kinase) ce qui entraîne la phosphorylation de Akt et part suite l'activation de mTOR. La voie de signalisation PI3K-Akt-mTOR est également activée par l'activation du récepteur d'IGF-1R. Dans les deux cas, la voie de signalisation PI3K-Akt- mTOR va entraîner l'adipogenèse.

L'activation de ces voies métaboliques, en réponse aux anticorps ou aux molécules endogènes, entraîne l'inhibition des FOXOs par phosphorylation via l'activation de PKA et Akt-PKB. Les FOXOs sont des facteurs de transcription qui entraînent une multitude de réponses cellulaires (contrôle du cycle cellulaire, réparation des dommages de l'ADN, détoxification cellulaire des radicaux libres, déclenchement de l'apoptose, etc) et notamment répresseur de l'adipogenèse et de la production d'AH. Leur inhibition favorise donc l'adipogenèse et l'hyperproduction d'AH (cf. figure 17).

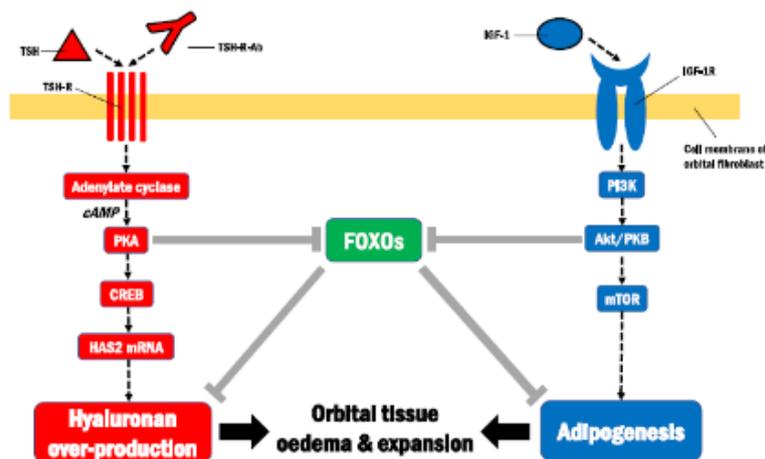


Figure 17: Voies de signalisation du TSH-R et de l'IGF-1R dans l'OB et ses symptômes<sup>6,40</sup>.

Les lymphocytes T activent aussi la voie PPAR gamma : ce qui entraîne la production d'acide hyaluronique dans les fibroblastes. Ils pourraient favoriser l'adipogenèse des FO dans l'OB via le ligand PPAR  $\gamma$  produit par une cyclooxygénase.

Dans l'orbitopathie de Basedow, le nombre de fibrocytes est augmenté. Cette augmentation fait suite à une stimulation par les lymphocytes T helper 17 et sa production d'IL-17. Ils vont produire des cytokines pro-inflammatoires qui vont favoriser la production de la fibrose et de l'AH<sup>6</sup>.

Pour conclure, cette pathologie auto-immune est la complication la plus fréquente de la maladie de Basedow. Elle se traduit par une rupture de tolérance de l'organisme envers le TSH-R et à l'IGF-1R orbitaire auquel il est couplé, et donne lieu à une réaction immunitaire inflammatoire de l'orbite. La maladie se traduit également par une augmentation du volume graisseux et des muscles de l'orbite. Visuellement, cela se manifeste chez le patient par une protrusion des globes oculaires en dehors de l'orbite. L'apparence du patient et sa qualité de vie sont altérées ce qui peut entraîner des troubles psychologiques importants. De plus, des facteurs extérieurs peuvent aggraver la maladie comme c'est le cas du tabac. Cette pathologie est complexe, elle fait intervenir des mécanismes multiples, et nécessite impérativement une prise en charge multidisciplinaire<sup>3,5</sup>. Le diagnostic, la détermination de son activité et de sa sévérité sont indispensables à l'orientation de la prise en charge thérapeutique. Enfin, la meilleure compréhension de la physiopathologie permet d'envisager de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles.

## Partie B :

# Prise en charge thérapeutique de l'orbitopathie Basedowienne

L'orbitopathie Basedowienne peut être diagnostiquée par un médecin généraliste, un endocrinologue ou un ophtalmologue à partir des symptômes décrits par le patient. Il est essentiel qu'un examen clinique complet et approfondi soit réalisé dans tous les cas par un spécialiste ophtalmologue<sup>25</sup> et associé à un bilan complet paraclinique et biologique (recherche de complications et de facteurs de risques, examen ophtalmologique, examen radiologique, bilan thyroïdien et bilan biologique complet). La représentation et la sévérité de la maladie varie considérablement d'un patient à l'autre<sup>7</sup>. Afin d'orienter la démarche thérapeutique, il est nécessaire de déterminer le stade évolutif et la sévérité de l'OB à l'aide de scores spécifiques et de signes radiologiques. La prise en charge sera adaptée au type d'OB (cf. **figure 18**) mais un certain nombre de mesures vont être communes à tous les types d'OB. La complexité de la pathologie entraîne la nécessité d'une prise en charge multidisciplinaire<sup>3,5</sup> regroupant notamment ophtalmologiste, endocrinologue et chirurgien spécialisé.

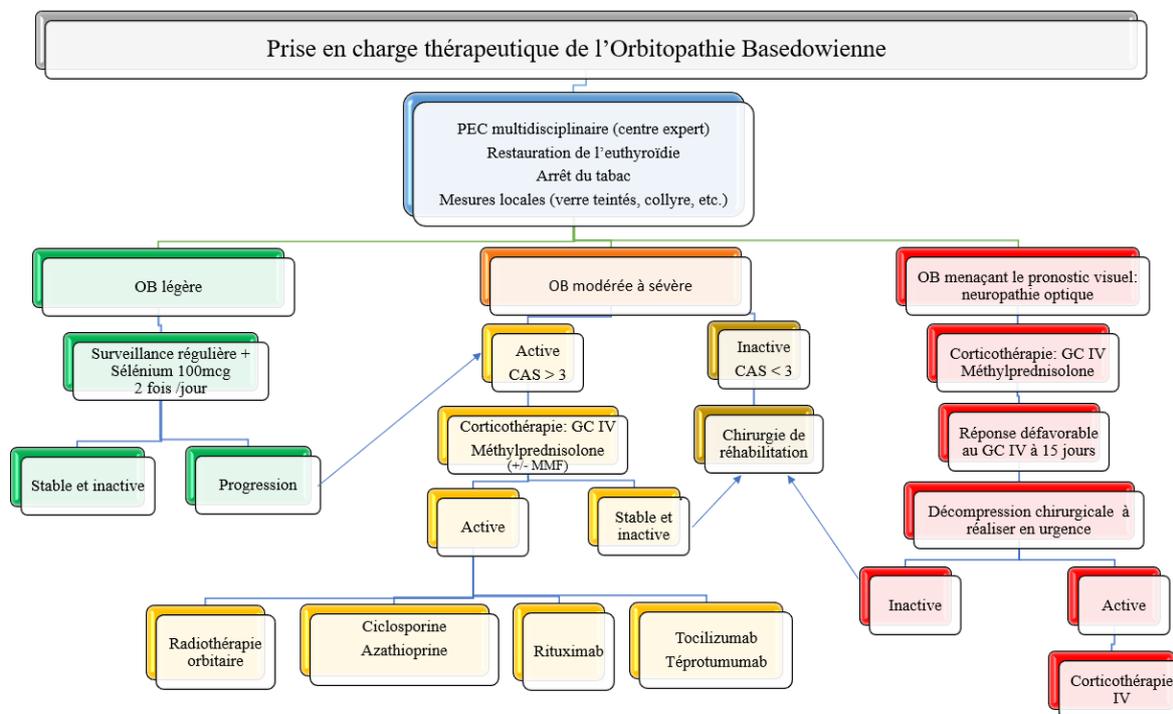


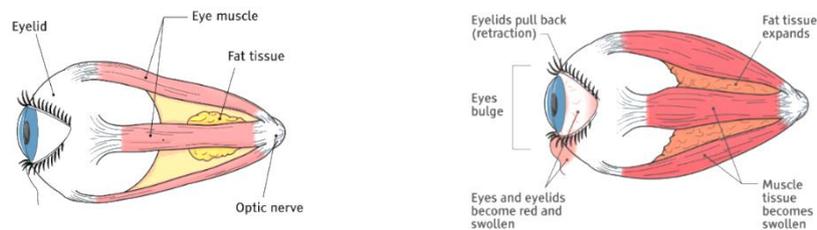
Figure 18 : Arbre décisionnel de la prise en charge de l'OB (inspiré de Lun A.Y. et al., 2022<sup>4</sup>)

# I. Les différents niveaux d'activité et de sévérité d'OB

## 1. Activité de l'OB

### 1.1 L'OB active

La période active de la maladie correspond à la phase inflammatoire, pré-fibrotique, au cours de laquelle de nombreuses complications peuvent survenir. Cette phase a une durée moyenne de 12-18 mois. C'est lors de cette période que le patient peut être traité. Les immunomodulateurs et la radiothérapie peuvent être utilisés lors de phase active précoce afin de limiter les conséquences destructrices de la cascade immunitaire. En cas d'OB menaçant la vue ou en absence de réponses à la corticothérapie la chirurgie de décompression orbitaire est une option à envisager<sup>4</sup>.



*Figure 19: Représentation d'un œil sain versus un œil en phase active d'OB <sup>48</sup>.*

### 1.2 L'OB inactive

La période inactive de l'orbitopathie de Basedow correspond à la phase post inflammatoire qui est la phase stable et fibrotique de la pathologie <sup>10</sup>. C'est durant cette phase que les chirurgies réparatrices sont discutées.



*Figure 20 : Représentation d'un œil sain versus un œil en phase inactive d'OB <sup>48</sup>.*

## 2. Sévérité de l'OB

### 2.1 Légère

L'OB légère se traduit par une rétraction palpébrale et une exophtalmie faible, une minime atteinte des tissus mous, d'une diplopie absente ou intermittente et ou d'une kératite superficielle.

### 2.2 Modérée à sévère

L'atteinte modérée à sévère se traduit par la présence chez le patient d'une rétraction palpébrale, d'une atteinte des tissus mous plus ou moins importante, une exophtalmie et une diplopie permanente.

### 2.3 Sévère

La forme sévère de la pathologie se caractérise par une menace du pronostic visuel lors de neuropathie optique ou d'ulcère cornéen.

## **II. Évaluation de l'activité et de la sévérité de l'OB**

L'activité et la sévérité de l'OB vont conditionner la prise en charge médicamenteuse du patient. Il est donc primordial de pouvoir les évaluer. Pour ce faire, des scores sont utilisés et ont prouvé leur pertinence<sup>25</sup>. Généralement, l'activité est essentiellement déterminée par le score CAS (clinical activity score) et la sévérité est évaluée par classification de l'EUGOGO. Cependant, ils existent d'autres scores qui sont actuellement moins utilisés car moins pertinents. Dans la littérature, l'activité et la sévérité sont toujours présentées de façon très distincte mais ces deux notions, ainsi que les scores qui permettent de les évaluer, semblent étroitement liés.

### 1. Scores évaluant l'activité

#### 1.1 Score CAS (clinical activity score)

Le score d'activité clinique (CAS) a été proposé dès 1989 par Mourits et son équipe pour évaluer l'activité de l'orbitopathie dysthyroïdienne<sup>3</sup>. Ce score traduit une mesure quantitative du degré d'activité de l'inflammation de l'orbite<sup>31</sup>. Par conséquent, il est un bon indice de

prédiction de la réponse au traitement anti-inflammatoire <sup>31</sup>. Il est le meilleur score validé à ce jour mais il présente des limites. En effet, ce score est binaire, c'est-à-dire qu'à chaque item la réponse sera binaire (soit oui soit non)<sup>5</sup> et ne peut donc pas être utilisé pour évaluer la sévérité.

Le score CAS initial est composé de 7 items relatifs <sup>5</sup> aux sept symptômes inflammatoires orbitaires pouvant être retrouvés chez les patients. Un score  $\geq 3$  indique une OB au stade actif inflammatoire et donc la possibilité d'utiliser un traitement. *A contrario*, un score inférieur à 3 traduit une OB inactive.

Trois items ont été ajoutés par la suite donnant lieu à un CAS à dix items (cf. **tableau 1**)<sup>4,31</sup>. Il peut être utilisé pour évaluer la progression récente de l'activité. Dans ce cas, l'OB est active quand le score est supérieur à 4 sur 10<sup>4</sup>.

*Tableau 1: Score d'activité clinique (CAS) (inspiré de Yan Lun A. et al., 2022 <sup>4</sup>).*

<b>Les 7 items initiaux du score CAS</b>	
<b>Signes inflammatoires subjectifs</b>	
• Douleur rétro-orbitaire spontanée	1
• Douleur à la mobilisation orbitaire	1
<b>Signes inflammatoires objectifs</b>	
• Rougeur palpébrale	1
• Hyperhémie conjonctivale	1
• Œdème palpébral	1
• Chémosis	1
• Œdème de la caroncule et / ou des plis semi-lunaires	1
<b>Les 3 items supplémentaires du score CAS élargit à 10 items</b>	
<b>Signes de progression (lors des examens de contrôles)</b>	
• Une augmentation de l'exophtalmie $\geq 2$ mm en 1-3 mois	1
• Une diminution de la mobilité oculaire dans toutes les directions $\geq 8^\circ$ en 1-3mois	1
• Une diminution de l'acuité visuelle supérieure à 1/10 <sup>ème</sup> (ligne 1 du diagramme de Snellen) en 1-3mois	1

## 1.2 Score VISA (vision, inflammation, strabismus, appearance)

La classification VISA (Vision, Inflammation, Strabisme, Apparence) (cf. **tableau 2**), développée à Vancouver au Canada, est introduite dans la littérature ophtalmologique en 2006. Elle permet de classer à la fois la sévérité et l'activité de la maladie en fonction de données subjectives et objectives <sup>39</sup>. Elle est basée sur la composante inflammatoire comprenant l'œdème de la caroncule et des paupières, le chémosis, la rougeur conjonctivale et des paupières et de la douleur rétrobulbaire <sup>6</sup>. L'index inflammatoire est composé de huit items. A chaque item peut être attribué un score de 0 (absence du symptôme) ou 1 (présence du symptôme) ou bien de 0, 1, ou 2 pour 2 des 8 items. Si le patient obtient un index inférieur à 4 sur 10, il sera pris en charge de façon conservatrice. Pour les patients ayant un score supérieur à 5 sur 10 avec des signes de progression du processus inflammatoire, une thérapie sera proposée <sup>1</sup>.

*Tableau 2: Score VISA (inspiré de Yan Lun A. et al., 2022 <sup>4</sup>).*

<i>Symptômes</i>	<i>Score</i>
<i>Œdème de la caroncule</i>	0 : absent 1 : présent
<i>Chémosis</i>	0 : absent 1 : La conjonctive s'étend en arrière du muscle ciliaire de Riolan 2 : La conjonctive s'étend en avant du muscle ciliaire de Riolan
<i>Rougeur conjonctivale</i>	0 : absent 1 : présent
<i>Rougeur palpébrale (des paupières)</i>	0 : absent 1 : présent
<i>Œdème palpébral</i>	0 : absent 1 : présent mais absence d'excès tissulaire 2 : présent provoquant un renflement cutané palpébral (paupière inférieure comprise)
<i>Douleur rétrobulbaire spontanée</i>	0 : absent 1 : présent
<i>Douleur rétrobulbaire lors de mouvements oculaires</i>	0 : absent 1 : présent
<i>Variation diurne</i>	0 : absent 1 : présent

## 2. Scores évaluant la sévérité

### 2.1 Classification de l'EUGOGO

La classification de l'EUGOGO (**cf. tableau 3**) permet d'évaluer et de classer facilement l'OB en trois catégories : légère, modérée à sévère et immédiatement menaçante (en fonction de la présence et du degré de la rétraction de la paupière, de l'atteinte des tissus mous, de la proptose, de la diplopie, de l'exposition cornéenne et de l'atteinte du nerf optique<sup>5</sup>). Cette classification a été validée cliniquement et sur la base de recherches et permet de grader la sévérité de l'OB. Il est le score de sévérité le plus utilisé en Europe <sup>4,18</sup>.

*Tableau 3: Classification de l'European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO)<sup>5</sup>.*

<i>Classification</i>	<i>Caractéristiques</i>
<i>OB légère</i>	Les patients vont présenter une OB ayant un impact mineur sur leur vie quotidienne, impact insuffisant pour justifier de la nécessité d'un traitement immunomodulateur ou chirurgical. Ils présentent un ou plusieurs des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>• Une rétraction mineure de la paupière &lt;2mm</li><li>• Légère atteinte des tissus mous</li><li>• Exophtalmie &lt; 3mm</li><li>• Absence de diplopie ou diplopie intermittente</li><li>• Exposition cornéenne répondant aux lubrifiants</li></ul>
<i>OB modérée à sévère</i>	Les patients vont présenter une OB sans menace immédiate mais l'impact sur leur vie quotidienne, est insuffisante pour justifier de la nécessité d'un traitement immunosuppresseur (si active) ou d'une intervention chirurgicale (si inactive). Ils présentent un ou plusieurs des caractéristiques suivantes : <ul style="list-style-type: none"><li>• Une rétraction de la paupière ≥2mm</li><li>• Une atteinte modérée à sévère des tissus mous</li><li>• Exophtalmie ≥ 3mm</li><li>• Une diplopie constante ou inconstante</li></ul>
<i>OB Immédiatement menaçante</i>	Les patients vont présenter <ul style="list-style-type: none"><li>• Une neuropathie optique ou</li><li>• Une atteinte cornéenne.</li></ul>

### 2.2 Score VISA

On peut noter que la classification VISA, vue précédemment, évalue à la fois l'activité mais également la sévérité de la maladie<sup>49</sup>.

### 2.3. Score NOSPECS

Le score NOSPECS (cf. **tableau 4**) est beaucoup moins utilisé actuellement. Cette classification ne prend pas en compte l'activité de la maladie, la position des paupières est peu présente alors que les atteintes cornéennes sont surreprésentées. Les classes ne représentent pas la progression de la maladie, certains items sont subjectifs<sup>50</sup> et vaguement définis<sup>39</sup>, et ne permettent pas de définir la prise en charge et donc d'orienter la mise en place d'un traitement. Ce score est caractérisé de « sommaire » car il ne permet pas d'avoir suffisamment d'informations sur le patient et sur l'évolution de la maladie entre les visites<sup>39</sup>. Enfin, l'ordre de classement ne correspond pas au fil conducteur de l'ophtalmologue lors de l'examen de son patient<sup>39</sup>, ce qui rend ce score peu maniable.

*Tableau 4: Score NOSPECS (inspiré de Yan Lun A. et al., 2022<sup>4</sup> et Mouriaux F., 2021<sup>13</sup>).*

Classe	Abréviations NOSPECS	Descriptions
0	N No signs or symptoms	Absence de plainte, de signes et de symptômes à l'examen physique
1	O Only signs, no symptoms	Présence de rétraction des yeux à l'examen physique mais absence de symptômes
2	S Soft tissue involvement	Atteinte des tissus mous avec présence d'un gonflement des paupières et/ou d'un chémosis et/ou d'une photophobie
3	P Proptosis	Présence d'une exophtalmie
4	E Extraocular muscle involvement	Apparition d'une restriction de la mobilité oculaire (souvent une diplopie)
5	C Corneal involvement	Apparition d'ulcère de la cornée ou kératite
6	S Sight loss	Diminution de l'acuité visuelle, altération des couleurs (atteinte du nerf optique)

	0	1 point	2 points	3 points
0.Aucun signe	/			
1.Signes palpébraux	/			
2.Atteinte des tissus mous	Absence	Minime	Modérée	Prononcée
3.Exophtalmie (Hertel)	<17mm	17-22.5	23-25	>25mm
4.Trouble oculomoteur	Absence de gêne	Rare - Limitation des directions extrêmes	Fréquent - Limitations des mouvements évidents	Permanent - Globes fixés
5. Kératite/atteinte cornéenne	Absence	Kératite ponctuée	Ulcère	Opacification, nécrose ou perforation cornéenne
6.Neuropathie compressive	Absence	AV 10/10 -4/10	AV 3/10-1/10	AV < 1/10

## 2.4 Go-QOL (Graves ophthalmopathy quality of life)

Pendant longtemps, le concept de qualité de vie lié à la santé n'était pas inclus dans les pratiques cliniques quotidiennes. Ce concept a pris de l'ampleur au fur et à mesure du temps dans la prise en charge des patients et particulièrement chez ceux atteints d'OB. En effet, cette pathologie interfère dans la vie quotidienne des patients et notamment dans les activités telles que la lecture, les interactions avec les écrans, omniprésents dans nos vies actuellement, et les loisirs divers<sup>51</sup>. Elle entraîne également des modifications importantes de l'apparence<sup>52</sup>. Ces modifications peuvent avoir un impact sur l'aspect psychosocial de la vie des patients, entraîner une détresse émotionnelle et un risque accru de suicide<sup>7</sup>. En effet, une étude danoise récente a mis en avant un taux de suicide plus important chez les patients atteints d'orbitopathie dysthyroïdienne<sup>40</sup>. L'évaluation de la qualité de vie et du psychisme des patients atteints est donc indispensable. Elle est recommandée par le groupe européen de l'orbitopathie de Basedow (EUGOGO). Elle fait alors partie intégrante de la prise en charge clinique du patient et se réalise de façon quotidienne<sup>53</sup> à l'aide du questionnaire GO- QoL permettant de quantifier les impacts de l'orbitopathie sur la qualité de vie des patients autant sur le plan physique, mental et social. Ce questionnaire se compose de deux parties avec 8 questions sur la fonction visuelle et 8 questions sur l'apparence<sup>54</sup>. L'essentiel des questions repose ainsi sur la vision au quotidien, la perception de soi et de son apparence, l'impact de la maladie sur l'humeur et la perception en général du bien-être<sup>31</sup>. Les modifications de l'apparence sont les premiers symptômes rapportés par les patients. L'impact fonctionnel et esthétique n'est pas à négliger. C'est pour cela qu'il est très important d'identifier les patients ayant besoin d'un soutien psychologique afin d'éviter un déclin de l'estime de soi et de l'état psychosocial du patient<sup>52,54</sup>.

### **III. Signes radiologiques**

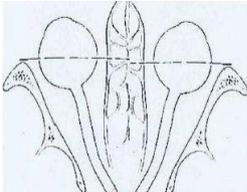
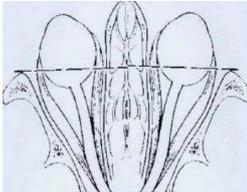
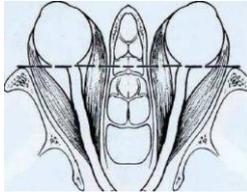
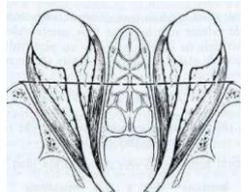
Dans la démarche diagnostic, la réalisation d'examens d'imagerie est essentielle. Ils permettent de confirmer le diagnostic et également d'évaluer l'activité et la sévérité (épaisseur des muscles, état du nerf optique, volume de graisse) de l'OB.

## 1. Tomodensitométrie

Le scanner orbitaire est souvent l'examen de première intention car il est facile d'accès et permet une bonne évaluation des orbites sans injection de produits de contraste iodés à l'aide de coupes axiales et coronales. Il permet également d'apprécier l'épaisseur des muscles, la densité et la localisation de la graisse orbitaire. Cependant, il ne permet pas d'évaluer l'aspect inflammatoire et peut entraîner l'irradiation du cristallin.

L'exophtalmie s'évalue à l'aide de l'indice d'Hertel (IH) et de l'indice oculomoteur (IOO). L'indice de Hertel est la distance entre l'apex de la cornée et la ligne bicanthale. L'IOO est la distance entre l'apex de la cornée et la ligne bicanthale externe sur la longueur totale du globe oculaire rapporté à 100<sup>25</sup>. Grâce à ces indices, l'exophtalmie est classée en 3 stades différents (cf. tableau 5).

*Tableau 5: Classification des stades d'exophtalmie (inspiré de Gravaud M., 2019<sup>25</sup>).*

Normale	Exophtalmie Grade 1	Exophtalmie Grade 2	Exophtalmie Grade 3
IOO < 70	70 < IOO < 100	IOO = 100	IOO > 100
IH < 20mm > de 1/3 du globe oculaire sous la ligne bicanthale	> 2/3 du globe oculaire sous la ligne bicanthale	Tout le globe oculaire est en avant de la ligne bicanthale	L'ensemble du globe et une partie de la graisse intra-orbitaire sont en avant de la ligne bicanthale
			

## 2. Imagerie par résonance magnétique (IRM)

L'IRM va permettre une analyse fine de l'aspect musculaire et graisseux de l'orbite. Elle ne nécessite pas d'injection de produits de contraste iodés sauf en cas de formes très inflammatoires ou certains diagnostics différentiels doivent être éliminés.

Elle est indiquée lors de bilan inflammatoire des formes modérées à sévères, lors d'exophtalmie majorée et gêne visuelle, lors de réévaluation thérapeutique et avant une thyroïdectomie ou une irathérapie (risque de décompensation de l'orbitopathie).

Contrairement au scanner, elle n'entraîne pas d'irradiation sur le cristallin. Elle peut être utilisée lors du diagnostic mais aussi dans la surveillance de l'efficacité thérapeutique. Elle sera un meilleur choix pour évaluer le risque de compression du nerf optique et pour le choix de la chirurgie de décompression car elle permet de calculer le volume du contenu musculaire et graisseux.

Cependant, l'IRM ne peut être utilisée chez les patients ayant des corps étrangers métalliques, un pacemaker, un neurostimulateur, des valves mécaniques d'anciennes générations ni chez les patients claustrophobes.

De plus, c'est une technique d'imagerie qui a un coût élevé, un délai pour son accessibilité plus long.

## **IV. Mesures thérapeutiques communes**

### 1. Mesures symptomatiques

Les mesures symptomatiques et les conseils locaux sont les suivantes :

- Le port de verres teintés afin de prévenir de la photophobie et de protéger la cornée du patient <sup>4,18</sup> qui peut être exposée de façon importante aux agressions extérieures telles que le soleil, le vent ou bien la climatisation<sup>25</sup>.
- Une bonne hygiène palpébrale et conjonctivale via l'utilisation de larmes artificielles et ou de collyres <sup>18</sup> et ou de gel ophtalmique<sup>5</sup>. Cette utilisation peut permettre l'amélioration de l'inconfort visuel.
- Chez la femme, il est recommandé d'éviter le maquillage des paupières <sup>25</sup>.

- Utilisation de vitamine B12 et A en pommades<sup>25</sup>.
- Possibilité de corriger la rétraction palpébrale avec l'injection de toxine botulique dans le muscle releveur<sup>5</sup>.
- Surélévation de la tête de lit<sup>18</sup> pour réduire la congestion périorbitaire<sup>14</sup> notamment le matin<sup>1</sup>.
- Utilisation de prismes lors de diplopie constante.

## 2. Sevrage tabagique

Le tabagisme est une addiction dont il est difficile de se sevrer. Le tabac est un facteur de risque modifiable et de mauvais pronostic pour le développement, la progression et l'aggravation de l'orbitopathie de Basedow. Il est donc indispensable d'intégrer dans la prise en charge du patient un arrêt de la consommation de tabac. L'équipe médicale doit évaluer l'usage du tabac (test de Fagerström ou test de Horn) et la consommation afin d'encourager le patient au sevrage tabagique. Il faut échanger avec le malade et le sensibiliser aux risques que représentent la consommation de tabac et l'intérêt du sevrage tabagique dans sa prise en charge et donc dans ces chances de « guérison ». Des consultations tabacologiques peuvent être mises en place au besoin<sup>4</sup>.

Il faut également évaluer les comorbidités anxieuses et dépressives du patient. En effet, à l'arrêt du tabac, il peut survenir un syndrome dit de sevrage. Un soutien psychologique peut venir consolider la prise en charge du patient. L'entretien motivationnel et l'accompagnement du patient sont importants afin d'éviter les rechutes et faire en sorte que le patient reste compliant et observant.

Afin de sevrer le patient des traitements nicotiques de substitution (TNS) sont proposés. Ils ont pour but de soulager les symptômes occasionnés par le manque de nicotine et donc d'envisager plus sereinement le sevrage. Les TNS vont apporter au quotidien de la nicotine sous des formes différentes de celle de la cigarette en évitant la toxicité de cette dernière. Le dosage des TNS se « calcule » et s'adapte à la quantité consommée par le patient en considérant qu'une cigarette équivaut à 1 mg de nicotine de substitution.

Les différentes formes galéniques de TNS sont les suivantes :

- Les formes transdermiques, à titre de patches ou de timbres, qui permettent une diffusion en continu de la nicotine.

- Les formes orales d'action rapide qui se présentent sous forme de gommes à mâcher, de comprimés, de comprimés sublinguaux ou de pastilles à sucer.
- Les inhalateurs qui sont composés d'un embout buccal et d'une cartouche qui renferme un tampon contenant de la nicotine.
- Les sprays buccaux qui permettent une absorption de la nicotine très rapide. Une pulvérisation correspondra à 1mg de nicotine (maximum 2 pulvérisations par prise, 4 pulvérisations par heures sans dépasser 64 par jour<sup>55</sup>).

La posologie de ces TNS doit être progressivement adaptée au patient afin d'avoir un sevrage efficace. Il faut donc connaître les signes de surdosage et sous-dosage afin d'affiner au mieux le traitement. Les TNS peuvent entraîner des effets indésirables modérés à titre de céphalées, nausées, dysgénésies, stomatites, hypersécrétions salivaires ou bien sécheresses de la gorge ou de la bouche par exemple. Ces effets sont attribués à la nicotine. Cependant, s'ils sont présents, ces effets regraisent en général spontanément et rapidement à la fin du sevrage c'est-à-dire à l'arrêt du traitement.

Certaines plantes (valériane, café vert, avoine...), certaines huiles essentielles ou l'utilisation d'homéopathie (*nux vomica*, *tabacum*) peuvent aussi être envisagées. Dans des cas plus sévères la varénicline et le buproprion pourront être utilisés.

Afin de prévenir les rechutes, un suivi ainsi que des méthodes non médicamenteuses peuvent être associées (gestion du stress, relaxation, méthodes de respiration, activité physique, sophrologie) bien que leurs bénéfices n'aient pas été clairement établis <sup>56</sup>.

### 3. Restauration de l'euthyroïdie : traitements de l'hyperthyroïdie

Afin de traiter l'hyperthyroïdie, 3 méthodes thérapeutiques sont à la disposition du praticien : le traitement médical *via* l'utilisation d'antithyroïdiens de synthèse, l'irathérapie à base d'iode radioactive ou la chirurgie qui consiste à réaliser une thyroïdectomie totale <sup>57</sup>. Le choix du traitement dépend du terrain du patient (allergies, contre-indications), du risque de récurrence, des avantages et inconvénients de chacune des options et de la préférence du patient (fonction de ses craintes et de ses attentes) <sup>58</sup>.

La prescription d'ATS peut être accompagnée :

- D'un repos physique et psychique, au domicile ou à l'hôpital si nécessaire lors de l'initiation du traitement.
- D'une prise de benzodiazépines anxiolytiques (Lexomil® généralement) ou hypnotiques si besoin,
- D'une prise de bêtabloquants non cardiosélectifs afin de prévenir et ou traiter les manifestations cardiovasculaires des hyperthyroïdies<sup>33</sup>. C'est le propranolol qui est le plus souvent prescrit mais le nadolol et le pindolol peuvent également l'être prescrits<sup>59</sup>.

### 3.1 Utilisation d'antithyroïdiens de synthèse ATS

Les antithyroïdiens de synthèse représentent la première ligne de traitement de la maladie de Basedow en France et en Europe<sup>60</sup> et sont utilisés dans cette indication depuis près de 60 ans. L'EUGOGO recommande leur utilisation dans la prise en charge de l'OB quel que soit son activité et sa sévérité<sup>5</sup>.

Les ATS appartiennent à la famille des thionamides<sup>58</sup> et se divisent en deux sous familles : les imidazolines et les dérivés du thiouracile (**cf. tableau 6**).

Le thiamazole (THYROZOL®) et le carbimazole (NEOMERCAZOLE® qui est métabolisé en thiamazole), sont les deux représentants de la famille des imidazolines alors que le benzylthiouracile (BASDENE®) et le propylthiouracile PTU (PROPYLEX®) sont ceux de la famille des dérivés du thiouracile.

*Tableau 6: Les antithyroïdiens de synthèse (inspiré du Dorosz<sup>61</sup>)*

Familles	Dénomination commune internationale (DCI)	Nom de spécialité et forme pharmacologique
<b>Dérivés Imidazolés</b>	Carbimazole	Néo-mercazole® : cp à 5 et 20mg
	Thiamazole	Thyrozol® : cp à 5, 10 et 20mg
<b>Les Thiouraciles</b>	Benzylthiouracile (BZU)	Basdène® : cp à 25mg
	Propylthiouracile (PTU)	Propylex®: cp à 50mg

Les imidazolines ont une demi-vie de 4 à 6h environ et une bonne concentration intra thyroïdienne<sup>60</sup>. Cela permet une prise unique quotidienne du traitement alors que les dérivés thiouraciles nécessitent 3 prises par jour car ils présentent une demi-vie courte (2h) et une forte affinité aux protéines plasmatiques<sup>59</sup>.

Ces ATS vont inhiber la réaction d'oxydation, médiée par la thyroperoxydase, qui permet la transformation des ions I<sup>-</sup> (iodures) en I<sup>+</sup>, ainsi que l'organification c'est-à-dire la formation des monoiodotyrosines (MIT) et diiodotyrosines (DIT) et enfin les réactions de couplage de MIT et DIT en T3 et T4. Ils ont également un effet immunosuppresseur qui entraîne une diminution de la production d'anticorps anti TSH-R. Par ailleurs, le PTU est le seul ATS qui a la capacité de diminuer la conversion périphérique de la T4 en T3<sup>59,60,62</sup>.

La phase d'attaque est la première étape du traitement. C'est lors de celle-ci que les posologies en ATS sont élevées<sup>63</sup>. La durée de cette phase est d'environ 4 à 6 semaines. Après 3-5 semaines de traitement, un dosage de la T4 libre sera réalisé pour suivre l'efficacité du traitement. Le dosage de la TSH n'a pas d'intérêt tant que le patient n'est pas en euthyroïdie. Le traitement est donc poursuivi jusqu'à l'obtention de la normalisation des hormones thyroïdiennes. Suite à la phase d'attaque, une hypothyroïdie iatrogène peut apparaître. Dans ce cas, un traitement par Levothyrox® sera introduit. Environ 8 semaines après l'initiation du Levothyrox®, un dosage de la T4 libre et de la TSH est alors réalisé. En fonction des résultats et de l'amélioration de l'état général du patient, une diminution progressive des posologies pourra être réalisée jusqu'à l'arrêt après 12 à 18 mois de traitement, ce qui constitue la phase d'entretien. Après l'arrêt du traitement, un suivi annuel clinique et biologique est effectué pendant 2 à 3 ans du fait du risque de récurrence. En cas de récurrence, le traitement devra être repris et un traitement chirurgical ou un traitement à l'iode radioactif devra être discuté et envisagé.

Selon les molécules, l'effet antithyroïdien va différer expliquant les différences de posologies entre les ATS (**cf. tableau 7**).

*Tableau 7: Récapitulatif des posologies usuelles des ATS chez l'adulte dans l'hyperthyroïdie inspiré de Borson-Charzot F. 2014 <sup>60</sup>, du Dorosz <sup>61</sup> et du Thériaque<sup>64</sup>)*

	<b>Carbimazole NEOMERCAZOLE®</b>	<b>Thiamazole THYROZOL®</b>	<b>BZU BASDENE®</b>	<b>PTU PROPYLEX®</b>
<b>Phase d'attaque</b>	20 à 60mg/j en 2 à 3 prises /j au repas pendant 1 ou 2 mois	10 à 40mg/j fréquence par jour à adapter (en moyenne 20mg/j)	200 à 600mg/j en 2 à 3 prises par jour pendant 1 à 2 mois	200 à 600mg/j en 2 à 3 prises par jour pendant 1 à 2 mois
<b>Phase d'entretien</b>	5 à 15 mg/j en 2 à 3 prises /j durée de 6 à 18 mois	2.5 à 10mg/j en une prise le matin	100mg/j en 1 à 2prises/j, durée dépendante du B/R (12-18 mois en général)	50 à 200 mg/j pendant une durée minimale de 18mois
<b>Phase d'entretien avec levothyrox®</b>	20 à 60mg/j fréquence par jour à adapter Durée de 6-12 à 24 mois	5 à 20 mg/j en une prise le matin	/	/

Les ATS sont généralement bien tolérés. Néanmoins des effets indésirables bénins comme des rashes cutanés, de l'urticaire et du prurit, de la fièvre, des agueusies rares mais spécifique du carbimazole et du thiamazole <sup>65</sup>, de l'alopecie, des arthralgies, des myalgies et des perturbations mineures de la fonction hépatique peuvent être observées <sup>59</sup>.

Les éruptions cutanées surviennent en général vers la deuxième semaine de traitement et ne nécessitent pas obligatoirement un arrêt du traitement car elles peuvent être transitoires et traitées efficacement à l'aide d'un traitement antihistaminique<sup>60</sup>.

Dans 10% des cas, un trouble hématologique à titre de leucopénie isolée bénigne et transitoire est observé. Dans 0.4% des cas, une agranulocytose pouvant être précédée par une neutropénie progressive ou d'apparition brutale peut survenir au cours des deux premiers mois le plus souvent et serait d'origine immuno-allergique. De ce fait, il est nécessaire de réaliser un hémogramme tous les 7 jours les deux premiers mois du traitement puis régulièrement <sup>61</sup>. En cas de fièvre ou d'infections, le traitement sera arrêté et une NFS sera réalisée en urgence. La

survenue d'une agranulocytose condamne définitivement le recours à tout ATS. Ce risque hématologique est comparable pour les 2 familles d'ATS et semble être dose dépendant<sup>65</sup>.

Plus rarement, les ATS peuvent provoquer des hépatites cholestatiques ou cytolytiques (ex : PTU) avec augmentation des transaminases (ASAT, ALAT) ce qui peut entraîner un arrêt temporaire du traitement et sa réévaluation<sup>60</sup>. De ce fait, une surveillance de la fonction hépatique est recommandée à l'initiation du traitement et après 3 à 4 semaines. Ils peuvent également entraîner des vascularites associées aux anticorps anticytoplasmiques des polynucléaires neutrophiles (ANCA) associées à des atteintes rénales (ex : BZU, surtout en cas de traitement prolongé <sup>60</sup>), des syndromes lupiques (ex : PTU), des dysgueusies ou agueusie, ou encore des névrites, des neuropathies, des chutes de cheveux <sup>61</sup>.

Chez la femme enceinte, lors du premier semestre de grossesse, il est recommandé d'utiliser si possible le propylthiouracile (PROPYLEX®) car aucune embryopathie (atrésie de l'œsophage, malformation diaphragmatique ou cardiaque par exemple) n'a été décrite sous PROPYLEX®. Durant le deuxième et le troisième semestres l'utilisation de carbimazole ou de thiamazole est possible à la plus faible posologie possible accompagnée d'un suivi adapté (échographie de la thyroïde fœtale et néonatale par suite)<sup>66</sup>.

L'utilisation des ATS est contre indiquée en cas d'antécédents d'allergie ou d'agranulocytose à un ATS (sensibilisation croisée dans la moitié des cas), de pathologies hématologiques préexistantes, de cancer thyroïdien TSH-dépendant ou de cholestase pour le THYROZOL®.

### 3.2 Irathérapie par l'iode 131

En Europe, l'iode radioactif I<sup>131</sup> est généralement indiqué dans la prise en charge de l'hyperthyroïdie liée à la maladie de Basedow en cas d'échec d'un traitement bien conduit d'ATS <sup>58</sup>. C'est un traitement sûr et efficace qui est utilisé depuis plus de 60 ans dans le traitement de l'hyperthyroïdie. Il est associé à un taux de rémission élevé<sup>67</sup>. Cependant, dans 15 % des cas son utilisation ne permettra pas d'amélioration de l'hyperthyroïdie<sup>68</sup>. Il peut être proposé en cas de récurrence(s), de goitre très imposant, chez les sujets peu coopérants ou âgés et en première intention en cas de contre-indication aux ATS (allergie) <sup>69</sup>. L'EUGOGO préconise son utilisation chez les patients ayant une OB légère et active associée à une prophylaxie à base de prednisone ou prednisolone afin d'éviter une aggravation de la pathologie inflammatoire oculaire <sup>5</sup>.

L'I<sup>131</sup> permet une irradiation ciblée de la thyroïde. En effet, il est émetteur d'un rayonnement bêta de portée faible qui va entraîner la cytolysse des cellules thyroïdiennes de façon progressive sans effet néfaste pour les autres organes du fait de son accumulation et de sa rémanence<sup>63</sup>. Les premiers signes de l'effet thérapeutique peuvent survenir dès la deuxième semaine post-traitement mais l'effet maximal est obtenu en trois mois environ<sup>58</sup>.

L'irathérapie est un traitement non invasif, peu coûteux, qui se réalise en ambulatoire<sup>70</sup> en milieu hospitalier. L'iode radioactif s'administre par voie orale sous forme de gélule(s) (accompagnée d'un verre d'eau) seul ou en complément d'un traitement par ATS, qui permet la déplétion des hormones thyroïdiennes et la diminution du risque d'exacerbation de l'hyperthyroïdie, ou d'une thyroïdectomie. Il est recommandé de boire une boisson tiède après l'ingestion de la gélule afin de favoriser le passage dans l'œsophage et de créer un milieu favorable à la dissolution dans l'estomac. Il est également recommandé d'associer en co-prescription des inhibiteurs de la pompe à protons ou des antihistaminiques H2.

Le traitement à l'iode radioactif est une thérapie à risque radioactif qui peut entraîner la contamination immédiate du patient et de son entourage<sup>59</sup>. De ce fait, le patient doit en être informé par voie orale et écrite<sup>59</sup> et doit suivre quelques règles de radioprotection<sup>71</sup> simples avant et après le traitement. Il devra être à jeun au moins 3 heures avant la prise de la gélule. Si le patient est une femme en âge de procréer, il faut s'assurer que celle-ci n'est pas enceinte, à l'aide d'un test de grossesse 24 à 72h avant l'administration<sup>58</sup>, et qu'elle possède une contraception efficace qui ne devra pas être arrêtée les 6 mois suivant le traitement<sup>59,71</sup>. Si la patiente est allaitante, l'allaitement devra être interrompu définitivement<sup>63</sup>. Après le traitement et ce pendant environ une semaine, il est recommandé au patient de boire au moins 2 litres d'eau par jour, d'aller aux toilettes souvent pour faciliter et favoriser l'élimination urinaire de l'iode, le patient doit uriner en position assise et doit tirer la chasse d'eau au moins 2 fois après chaque passage. Il doit également avoir une bonne hygiène des mains et prendre une douche tous les jours, limiter les contacts rapprochés et prolongés avec son entourage et notamment les femmes enceintes et jeunes enfants (1 mètre minimum), éviter les embrassades, les rapports intimes, les transports en commun et les lieux de promiscuité afin de limiter l'irradiation de l'organisme et de l'entourage.

La posologie recommandée est de 200 à 800Mbq en une dose<sup>61</sup>. Cette dose peut être renouvelée en fonction du bénéfice risque et de l'état clinique du patient en respectant une dose maximale cumulée de 5000MBq<sup>64</sup>. Selon les recommandations de l'association américaine de la thyroïde, la dose fixe unique et suffisante d'iode<sup>131</sup> est de 10 (370MBq) à 15mCi (555Mbq)<sup>72</sup>. L'activité

maximale nécessaire s'estime en fonction de la cause de l'hyperthyroïdie, de la taille de la thyroïde, de la fixation thyroïdienne ainsi que de l'élimination de l'iode<sup>61</sup>. La majorité des patients évoluent vers une hypothyroïdie définitive qu'il sera nécessaire de compenser à vie par du Levothyrox® qui est une hormonothérapie substitutive. De ce fait, un suivi biologique précoce et prolongé est nécessaire<sup>58,63</sup>. Il sera composé essentiellement d'un dosage de T4 libre toutes les 4 à 6 semaines lors des 3 premiers mois de traitement et adapter par suite en fonction de la clinique. Puis un dosage de T4 libre et TSH dans les 3 à 6 mois suivant le traitement. Et enfin un dosage de TSH seule annuelle afin de prévenir une hypothyroïdie iatrogène. La TSH est dosée en deuxième temps car son taux reste bas quelques semaines après le traitement<sup>63</sup>.

Les médicaments existants sur le marché sont les suivants : le sodium iodure <sup>131</sup> Curiumpharma gélule (laboratoire Cis Bio International) et le Theracap® I<sup>131</sup> gélule (laboratoire Healthcare).

Ces produits ne peuvent être délivrés qu'à des praticiens ayant obtenu une autorisation spéciale et utilisés que par du personnel qualifié. Le sodium iodure <sup>131</sup> se conserve de 2 à 6 semaines après la date et l'heure de calibration indiquées sur le conditionnement extérieur du produit, dans son conditionnement primaire et dans un lieu ayant une température ambiante ne dépassant pas les 25 degrés alors que le Theracap <sup>131</sup>® se conserve 22 jours à compter de la date de fabrication<sup>64</sup>.

L'iode interagit avec un certain nombre de médicaments. Il est donc impératif de prendre connaissance du traitement habituel du patient. Pour cela, une conciliation médicamenteuse peut être réalisée. En fonction du contexte clinique certains médicaments devront être arrêtés. C'est notamment le cas avec les antithyroïdiens de synthèse. Ils devront être arrêtés 2 jours à 1 semaine avant le traitement et jusqu'à plusieurs jours après<sup>64</sup>. En effet, les ATS sont susceptibles de nuire à l'efficacité de l'irathérapie en réduisant l'absorption d'iode, la production de radicaux libres retardant l'arrivée à l'état d'euthyroïdie et augmente le risque d'échec de la thérapie. Cette diminution d'efficacité a été démontré dans la méta-analyse de Walter *et al*<sup>58</sup>. Cependant, il est possible pour les patients fragiles ou très symptomatiques de maintenir le traitement par ATS en augmentant la dose radioactive<sup>58</sup>. L'hormonothérapie thyroïdienne (Levothyrox®) doit être arrêtée entre 2 à 6 semaines avant le traitement<sup>73</sup>. Un traitement par amiodarone, médicament antiarythmique contenant de l'iode et à risque d'induire des hyperthyroïdies induites, doit être arrêté 3 à 6 mois avant le traitement par exemple<sup>64</sup>.

Les contre indications de ce traitement sont : l'hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients, la grossesse et l'allaitement, les patients présentant une dysphagie ou des lésions gastro-duodéno-intestinal ou une sténose œsophagienne<sup>74</sup>.

Les effets indésirables les plus fréquents sont les nausées et les vomissements. Il existe également des cas de manifestations allergiques (probablement dû à la gélatine qui constitue les gélules), une sialadénite (infection bactérienne de la glande salivaire), une hypothyroïdie tardive dont la sévérité est dose dépendante <sup>74</sup>. L'échec de ce traitement se traduit par une hyperthyroïdie persistante 6 à 12 mois après le traitement, mais une deuxième tentative peut être envisagée.

### 3.3 La thyroïdectomie

Dans la prise en charge des hyperthyroïdies liées à la maladie de Basedow, la chirurgie est une option de deuxième intention <sup>58</sup> tout comme l'irathérapie. C'est une chirurgie courante mais délicate<sup>75</sup> qui permet un traitement radical, rapide et très efficace <sup>76</sup>. Les indications sont multiples : jeune âge, désir de grossesse, suspicion de malignité, intolérance aux ATS (allergie, agranulocytose, etc.). Cependant, la principale indication de la chirurgie est l'échec du traitement médical. Dans l'article de M. Bellalkhdhar *et al.* la chirurgie a été indiquée dans 85% des cas après échec des ATS ou de l'iode radioactif <sup>57</sup>. L'objectif de cette méthode est l'éradication de l'hyperthyroïdie. Afin d'éviter les risques d'épisodes de crise aigue thyrotoxique, qui est une complication rare mais redoutée car elle peut mettre en jeu le pronostic vital, le patient doit être en euthyroïdie pour la chirurgie c'est-à-dire que son taux de T4 libre doit être en dessous de la limite supérieure de la normale <sup>58</sup>.

L'avantage de la chirurgie par rapport à l'iode radioactive est le délai d'action. Alors que l'action de l'iode va prendre plusieurs semaines à plusieurs mois, les résultats de la chirurgie sont rapides. Comme vu dans partie I sur les généralités de l'OB, l'iode radioactif peut entraîner l'aggravation d'une orbitopathie Basedowienne. C'est pourquoi l'association américaine de la thyroïde recommande l'utilisation d'ATS ou de chirurgie lors de présence d'une orbitopathie Basedowienne modérée ou sévère<sup>57</sup>.

Il existe actuellement deux méthodes chirurgicales : la thyroïdectomie subtotale (TS) et la thyroïdectomie totale (TT) qui sont des opérations réalisées dans des centre experts. L'étendue du geste chirurgical est alors un sujet de controverse<sup>57</sup>.

La TS est une opération qui consiste en l'ablation des deux lobes de la thyroïde. Toutefois, 3 à 5 grammes de tissu thyroïdien est conservé afin de limiter le risque d'atteinte de la glande parathyroïde supérieure et de la lésion du nerf récurrent qui permet le mouvement du larynx et des cordes vocales<sup>58,59,77</sup>. Cette méthode comporte néanmoins un risque de récurrence<sup>58</sup>.

Par ailleurs, la TT est une chirurgie qui consiste à retirer l'intégralité de la glande thyroïdienne. Grâce à celle-ci, tout risque de récurrence est éliminé. Elle permet également d'obtenir rapidement un résultat sur l'hyperthyroïdie mais pas toujours sur l'auto-immunité. Elle peut entraîner cependant des complications de types lésions du nerf récurrent (appelé également nerf laryngé inférieur), du nerf laryngé supérieur ainsi qu'une hypocalcémie postopératoire attribuable à la dévascularisation de la glande parathyroïde.

La TS a longtemps été la méthode la plus utilisée mais la TT est devenue depuis quelques années la méthode chirurgicale de choix. D'après l'étude de Baraket *et al*, réalisée sur 184 patients ayant eu une TS, seulement 27.4% des patients étaient euthyroïdiens après 15 ans, 3% étaient en hyperthyroïdie et 69.3% en hypothyroïdie. Par ailleurs, la TT exercerait une meilleure influence sur l'OB. En termes de complications opératoires immédiates, il n'existe aucune différence significative entre les 2 techniques. La TT est devenue la technique de choix car elle est efficace, a un risque de récurrence nul et n'entraîne pas d'avantages de complications<sup>58</sup>. La survenue de complications dépendra aussi de l'expérience du chirurgien. En effet, ces deux chirurgies sont difficiles. En général et afin d'être dans les meilleures dispositions possibles, les patients sont traités en préopératoire par des bêtabloquants afin de réduire la vascularisation, le flux sanguin et le saignement post opératoire<sup>78</sup>. La chirurgie thyroïdienne est souvent réalisée par des équipes spécialisées ce qui limite le risque de paralysie des cordes vocales (<1%) et d'atteintes des glandes parathyroïdiennes<sup>75</sup>.

#### 4. Restauration de la cholestérolémie

Afin de restaurer le taux de cholestérol du patient, le médecin lui fait suivre dans un premier temps (pour une durée de 6 mois) des règles hygiéno-diététiques se traduisant par : une limitation d'aliments riches en graisses saturées et en cholestérol (éviter d'utiliser le beurre pour cuisiner, réduire la consommation de charcuterie grasse et éviter la consommation de fromage à chaque repas, privilégier les viandes maigres et la consommation de fibres, diminuer la

consommation de jaunes d'œufs), une augmentation de ceux riches en graisses insaturées telles que les acides gras de type oméga 3 (utilisation d'huile de colza, consommation de poisson gras et de noix régulièrement), une diminution de la consommation d'alcool (moins de 3 verres pour un homme et 2 pour une femme) et une activité physique régulière (par exemple de la marche rapide, 45 min trois fois par semaine, qui permet de réduire le taux sanguin de cholestérol LDL et augmente le taux d'HDL)<sup>79</sup>.

Par ailleurs, le contrôle de l'hypercholestérolémie par des statines chez les patients atteints d'OB pourrait être envisagé. Les statines sont des médicaments hypolipémiants qui inhibent de façon compétitive l'HMG-CoA réductase, enzyme qui est limitante pour la synthèse hépatique du cholestérol. Selon un essai clinique italien (hôpital de Pise) uni-centrique randomisé STAGO de phase II, l'utilisation d'atorvastatine associée à un traitement à base de glucocorticoïdes IV à un stade de la maladie active modéré à sévère améliorerait l'orbitopathie Basedowienne (good clinical practice network : effets de l'atorvastatine dans OB). Des études de phase III sont encore nécessaires afin de confirmer l'utilisation de cette association et de son efficacité <sup>80</sup>.

## **V. Prise en charge médicamenteuse spécifique des OB en fonction de leur forme**

Une fois l'évaluation de la gravité de l'OB et la prise en charge des facteurs de risque de gravité réalisées (atteinte de l'euthyroïdie, sevrage tabagique, etc.), une approche médicamenteuse spécifique doit être envisagée. Pour les formes modérées à sévères, elle doit être mise en place au cours de la phase active de l'orbitopathie de Basedow afin de bloquer le processus inflammatoire à médiation immunitaire, de diminuer les dommages au niveau orbitaire et de réduire le besoin de chirurgie de réadaptation. Plus l'instauration du traitement est précoce plus le bénéfice obtenu est important.

La compréhension de la physiopathologie a permis de déterminer les cibles thérapeutiques potentielles et l'utilisation et/ou le développement de médicaments adéquats notamment pour les formes modérées à sévères d'OB. L'ensemble des thérapeutiques utilisées actuellement pour ces formes (glucocorticoïdes IV en première intention ; ciclosporine, azathioprine, rituximab, tocilizumab en seconde intention) sont des médicaments n'ayant pas d'AMM dans l'indication de l'OB. Ils sont cependant recommandés par l'EUGOGO, recommandations basées sur des publications et des essais cliniques. Ils visent simplement à réduire l'inflammation et les

symptômes de la maladie. Depuis quelques années le tocilizumab (TCZ) a fait son apparition dans la PEC de l'OB. Il agit sur l'inflammation et les symptômes oculaires et semble être efficace.

Depuis janvier 2020, la FDA a donné l'autorisation à l'utilisation du téprotumumab, une nouvelle thérapie ciblée spécifique de la maladie. Elle est la seule molécule à avoir une autorisation dans l'indication d'OB. Elle pourrait entraîner une progression dans la prise en charge des OB modérées à sévère. Cependant, ils existeraient d'autres cibles thérapeutiques et donc d'autres thérapeutiques potentielles.

Au sein de l'hôpital de la Conception, trente patients sont actuellement traités pour une orbitopathie basedowienne modéré à sévère ou menaçant la vue.

### 1. Les cibles et les molécules thérapeutiques recommandées et potentielles dans la PEC de l'OB

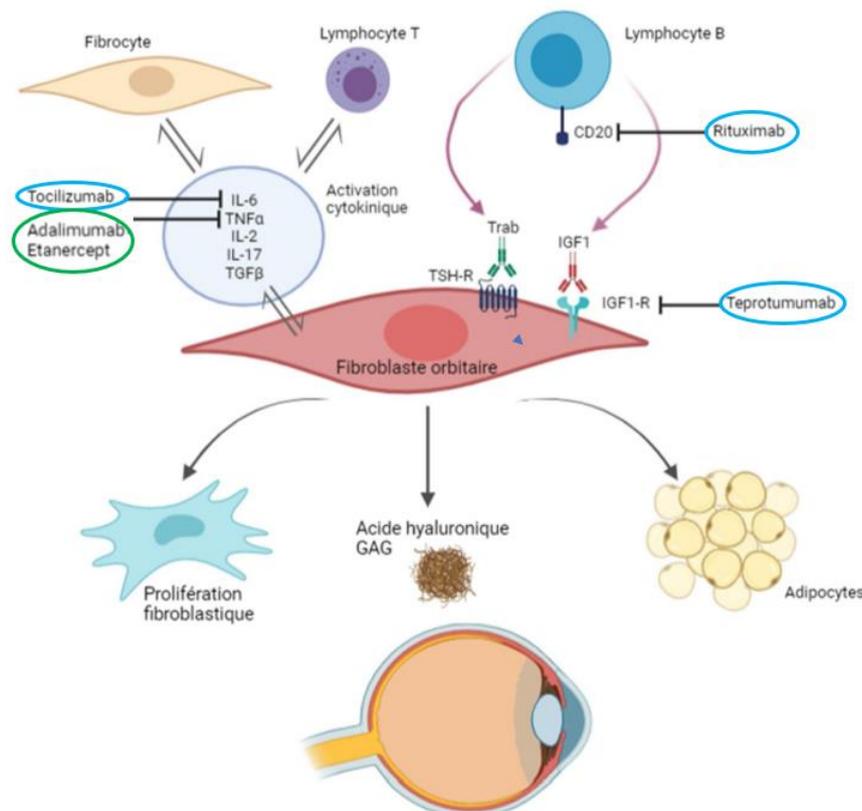


Figure 21 : Schéma représentant certaines cibles et molécules recommandées (entourées en bleu) et potentielles (entourées en vert) <sup>4</sup>.

## 1.1 Les molécules recommandées par l'EUGOGO et leurs cibles thérapeutiques dans la PEC de l'OB

Molécules recommandées par l'EUGOGO <sup>5</sup>	Cibles thérapeutiques associées
Sélénium	Radicaux libres
Glucocorticoïdes	Cellules de l'immunité, cytokines, chimiokines, enzymes, molécules de l'apoptose et de la prolifération cellulaire
Mycophénolate mofétil	LT et LB
Ciclosporine	IL-2
Azathioprine	Base purique, LB, LT
Rituximab	LB via CD20
Tocilizumab	IL-6
Teprotumumab	IGF-1R

## 1.2 Autres molécules et cibles potentielles (liste non exhaustive)

Molécules potentielles pour le traitement de l'OB	Cibles thérapeutiques
Etanercept <sup>4</sup>	Récepteur TNF à la surface cellulaire
Adalimumab <sup>4</sup> Infliximab <sup>42</sup>	TNF $\alpha$
Anakinra <sup>81</sup>	IL-1
Ocrelizumab, ofatumumab <sup>81</sup>	CD20
Abatacept <sup>81</sup>	CD28
Methotrexate <sup>1</sup>	LB-LT
Octréotide (Sandostatine®) <sup>1</sup>	Récepteur à la somastatine
Immunoglobulines <sup>1</sup>	Fragment Fc IgG, complément, cytokines, autoanticorps circulants, molécules de surface des LB et LT, prolifération cellulaire, apoptose etc <sup>82</sup> .

## 2. Prise en charge médicamenteuse spécifique de l'OB légère : utilisation du sélénium

La majorité des patients souffrant d'OB légère vont présenter une rémission spontanée de leurs symptômes oculaires dans un délai approximatif de 6 mois. De ce fait une surveillance de la maladie ainsi que les traitements locaux vus précédemment sont suffisants<sup>5</sup>.

Dans les affections thyroïdiennes auto-immunes, une augmentation du stress oxydatif est rapportée ce qui se traduit par un taux de radicaux libres dans l'organisme supérieur à ses capacités cellulaires anti-oxydantes<sup>83</sup>.

Il a été montré dans l'article de F. Mnif *et al.* que les sujets ayant une maladie de Basedow présentaient un taux de sélénium sanguin plus faible que les patients atteints de thyroïdite d'Hashimoto. D'autres part, il a été observé que le taux sanguin de sélénium de ces deux types de population (patients atteints de maladie de Basedow et de thyroïdite d'Hashimoto) était bien inférieur à celui de la population saine<sup>84</sup>.

Le sélénium est un oligoélément anti-oxydant qui contribue à une fonction thyroïdienne normale<sup>31</sup>. Un essai randomisé et contrôlé par placebo a été réalisé par C. Marrocci *et al.*, en 2011. Dans celui-ci, 159 patients originaires de 5 pays européens différents et atteints d'OB légère ont été inclus. Il a permis de comparer l'efficacité du sélénium (posologie de 100 µg deux fois par jour), de la pentoxifylline et d'un placebo sur les symptômes oculaires de ces patients pendant une durée d'un an (6 mois de supplémentation et 6 mois d'observation post traitement)<sup>85</sup>. L'amélioration des symptômes et de la qualité de vie (c'est-à-dire une amélioration de la rétractions des paupières, du CAS et des scores de qualité de vie<sup>14</sup>) a été supérieure dans le groupe ayant reçu le sélénium (61% contre 36% pour le groupe placebo,  $p < 0.001$ <sup>85</sup>). et la progression de la maladie a été plus faible que dans le groupe ayant reçu le placebo (7% contre 26% pour le groupe placebo)<sup>5,31,85</sup>. Le sélénium permettrait de réduire les symptômes oculaires de l'OB légère et active et d'améliorer la qualité de vie des patients<sup>1,5,83</sup>. Il a été montré également un taux plus faible d'aggravation de l'orbitopathie vers une forme plus sévère d'OB ( $p=0.01$ )<sup>5,85</sup>.

Si le sélénium (sélénite de sodium) n'est pas accessible dans certains pays il peut être remplacé par la séléniométhionine. Les patients vivants dans les pays « carencés en sélénium » peuvent bénéficier en plus d'une supplémentation orale en sélénium. Ce traitement conservateur va améliorer les symptômes notamment inflammatoires avec un faible risque pour le patient<sup>1,31</sup>. Selon une enquête européenne, la supplémentation en sélénium est recommandée par la majorité des cliniciens pour les patients atteint d'une OB légère mais également pour ceux atteint d'une OB modérée à sévère même s'il n'y a encore aucune preuve d'efficacité dans ce cas<sup>5</sup>.

Les effets indésirables sont très faibles avec cette supplémentation. En effet, seul un risque de survenue de diabète de type 2 lors de traitement prolongé a été rapporté, pouvant donner lieu à la réalisation d'une glycémie à jeun avant le début du traitement.

Pour une partie de patients présentant une OB légère, les mesures locales et la supplémentation sélénium seront suffisants. Ils permettront une diminution des symptômes et une meilleure

qualité de vie du patient en attendant la régression de la pathologie. Pour les autres patients, l'OB risque de progresser et une alternative médicamenteuse devra être envisagée.

### 3. Prise en charge médicamenteuse spécifique de l'OB modérée à sévère

A ce stade, le but de la PEC thérapeutique et médicamenteuse est de raccourcir la phase inflammatoire dite « active » et d'améliorer les symptômes oculaires. C'est lors de cette phase que les thérapeutiques immunosuppressives vont être bénéfiques<sup>86</sup>. Plus la mise en place du traitement sera rapide (année suivant l'apparition de la maladie), meilleurs seront les résultats thérapeutiques. Le patient devra être informé de façon éclairée du parcours thérapeutique complexe dans lequel il s'engage ainsi que des avantages et des risques des différents plans thérapeutiques qui pourront lui être proposés.

#### 3.1. Première ligne de traitement de l'OB modérée à sévère

##### a. Les glucocorticoïdes

Le traitement de première intention de l'OB modérée à sévère repose sur une corticothérapie intra-veineuse (IV) à fortes doses. Les actions puissantes immunosuppressives (diminution de l'afflux de macrophages, granulocytes et cellules phagocytaires) et anti-inflammatoires des glucocorticoïdes (diminution de la prolifération lymphocytaire et de l'antigénicité des protéines) en font le traitement de référence de cette forme d'OB.

Pour rappel, les corticoïdes agissent via des mécanismes d'action génomiques et non génomiques. Leurs fixations à leur récepteurs cellulaires vont entraîner :

→ des inhibitions de la transcription de cytokines (ex : IL-1, IL-6), de chémokines (ex : IL-8), d'enzymes, etc.

→ l'activation de la transcription de NF-κB (facteur de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et associé aux facteurs anti-apoptotiques), IκBα (protéine inhibitrice de NF-κB), MIF (facteur inhibiteur de la migration des macrophages), lipocortine (protéine inhibitrice de la phospholipase A2 qui est une enzyme clé dans le processus d'inflammation).

→ et des effets post transcriptionnels permettant la réduction de la demi-vie des ARN messagers des cytokines, enzymes et chémokines (via la transcription de ribonucléases ou la modification de la stabilité des ARNm).

Leurs effets non génomiques sont observés essentiellement à fortes doses et se traduisent par un effet stabilisateur de membranes entraînant une réduction de libération d'enzymes lysosomiales et de médiations de l'inflammation (sérotonine, histamine) une régulation des échanges membranaires (Ca, Na, flux d'AMPc).

Ils agissent donc sur un grand nombre de cellules de l'immunité innée et adaptative (LB, LT, macrophages, cellules dendritiques, fibroblastes, mastocytes, polynucléaire) et de cellules cibles moléculaires (cytokines, chémokines, molécules d'adhérences, enzymes, protéines anti inflammatoires, médiateurs cytotoxiques, molécules de prolifération cellulaire et de l'apoptose)<sup>87</sup>.

Par ailleurs, dans des études *in vitro*, il a été montré que les GCs entraînaient la diminution de production de GAG par les fibroblastes orbitaux. Il a également été observé qu'ils modulaient la sécrétion de certaines cytokines et de certains anticorps, la fonction des LB et des LT ainsi que le trafic des neutrophiles et macrophages au niveau des sites inflammatoires.

La méthylprednisolone IV à fortes doses est administrée généralement en douze perfusions hebdomadaires dont la dose cumulée est de 4.5g. La phase d'attaque de ce protocole se compose de six perfusions de 0.5g de MP à intervalle d'une semaine suivit d'une phase d'entretien composée de six perfusions de 0.25g de MP espacées également d'une semaine<sup>4,5</sup> (**cf. figure 22**). Ce protocole a été préconisé par l'EUGOGO après avoir été validé lors d'études prospectives de doses<sup>4</sup>. Il est généralement très bien toléré et améliore de façon significative la qualité de vie des patients.

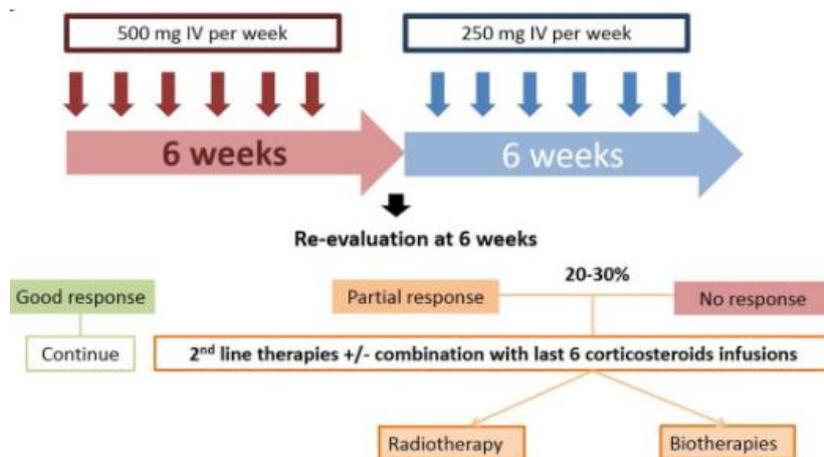


Figure 22: Plan de prise de la cure par Glucocorticoïdes <sup>38</sup>.

En cas de formes plus sévères (diplopie constante/inconstance, exophtalmie sévère ou atteinte sévère des tissus mous), une dose cumulée plus élevée de 7.5g peut être réalisée mais le risque de développer des effets indésirables induits par les corticoïdes est plus élevé. Dans ce cas, la dose maximale par perfusion est de 0.75g. La dose cumulée ne pourra en aucun cas être supérieure à 8g du fait des risques d'hépatotoxicité (insuffisances hépatocellulaires aiguës fatales déjà rapportées) et de complications cardiovasculaires graves pouvant être induits par les fortes posologies de ce traitement <sup>4,5</sup>. La corticothérapie est donc contre indiquée de façon absolue en cas d'hépatites et de cardiopathies sévères. L'hypertension artérielle, le diabète mal équilibré et de troubles psychiatriques sont également des CI à l'utilisation des corticoïdes <sup>4</sup>.

Selon une étude prospective menée entre 2009 et 2015 par Young S.M *et al.* l'administration de glucocorticoïdes à hauteur de 1g/jour, trois jours successifs par mois sur une durée de 6 mois engendrerait une amélioration clinique supérieure par rapport au protocole d'administration habituel. Ce nouveau protocole, en plus de son bénéfice clinique, ne rapporterait pas une quantité significativement plus importante d'effets d'indésirables. Cependant, l'ensemble de ces résultats est à interpréter avec prudence et des études complémentaires doivent être mises en place pour confirmer ces résultats surtout vis-à-vis des doses cumulées<sup>4</sup>.

De façon plus globale, les glucocorticoïdes peuvent avoir pour effets indésirables :

- des troubles métaboliques : rétention hydrosodée, hypertension, hypokaliémie, effets orexigène et diabétogène, faiblesse musculaire, ostéoporose, arrêt de croissance chez l'enfant retard de cicatrisation, etc...
- des troubles endocriniens : risque de syndrome de Cushing, de troubles menstruels ou d'atrophie corticosurrénale etc...

- des troubles digestifs à titre d'ulcères gastro-duodénaux ou d'hémorragies digestives par exemple,
- des troubles psychiatriques (confusion, état maniaque),
- des troubles du sommeil (insomnie),
- et pour finir des risques infectieux (viroses, mycose, infections bactérienne) ou encore de l'acné, du purpura, de l'hypertransaminasémie, augmentation de risque de glaucome et cataracte<sup>61</sup>.

Avant d'initier un traitement par corticothérapie, il est donc nécessaire de réaliser un bilan biologique afin d'exclure tout risque de troubles hépatiques (dosage des enzymes hépatiques ASAT & ALAT, marqueurs d'hépatite virale) et infectieux (numération de globules blancs). Il faut également exclure tout risque de maladie cardiovasculaire. Si le diabète et l'hypertension sont bien contrôlés, ils ne représentent pas une contre-indication absolue au traitement mais ils seront étroitement surveillés durant la durée de la thérapie. Dans tous les cas, un suivi hépatique étroit doit être réalisé pendant le traitement. Cette thérapie doit être associée à une protection osseuse (par biphosphonates), à la prise d'inhibiteurs de la pompe à protons afin de prévenir les risques de complications gastriques, à une surveillance de l'état psychiatrique du patient ainsi qu'à une alimentation peu salée et peu sucrée<sup>42</sup>. Si les effets indésirables induits par les corticoïdes sont plus importants que les bénéfiques pour le patient, les médecins devront choisir une autre alternative médicamenteuse.

Ce traitement doit être réalisé au sein de centres hospitaliers de référence de l'OB où des installations spécialisées sont disponibles. Ces centres sont spécialisés et vont pouvoir prendre en charge les effets potentiellement graves pouvant survenir à la suite de l'administration. Les perfusions de méthylprednisolone sont à passer lentement en perfusion de 1 à 2h sous surveillance stricte.

L'utilisation de méthylprednisolone (MP) a fait ses preuves lors d'un essai clinique prospectif, contrôlé par placebo, en double aveugle et randomisé dans lequel 15 patients ont été inclus. Six patients ont reçu une dose de 500mg de MP IV trois jours consécutifs toutes les 4 semaines pendant 4 mois et 9 ont reçu le placebo. Le taux de réponse au traitement par MP a été de 83% versus 11% pour le placebo<sup>5,88</sup>.

Bien que la glucocorticothérapie par voie orale soit efficace, les glucocorticoïdes sont administrés de façon préférentielle par voie intraveineuse. En effet, la voie orale entraîne des effets indésirables dans près de 50% des cas<sup>14</sup>, particulièrement la survenue de syndrome de

cushing, de diabète, de troubles psychiatriques, gastrique, osseux (nécrose de la tête fémorale et ostéopénie) et infections. La corticothérapie par voie IV a prouvé sa supériorité par rapport à la voie orale dans un essai clinique randomisé de Kahaly *et al.*<sup>89</sup> (77-88% à 51-63% respectivement) et sa moindre toxicité. Du fait d'une survenue plus faible d'effets indésirables, la tolérance de la voie IV est meilleure que celle de la voie *per os* et permet une durée de traitement plus longue<sup>14</sup>.

Par ailleurs, la prise orale de corticoïdes peut être envisagée et utilisée lorsque l'accès aux centres hospitaliers sont difficiles d'accès par les patients (longue distance entre l'hôpital et le domicile par exemple). Elle peut être utilisée également après quelques injections afin de réduire les hospitalisations.

En cas de contre-indication absolue aux glucocorticoïdes IV et *per os*, des injections conjonctivales ou périoculaires locale d'acétate de triamcinolone, peuvent être envisagées<sup>5</sup>. Les injections de ce glucocorticoïde par voie périoculaire permettent d'obtenir un bénéfice sur la réduction de la diplopie et l'œdème des muscles oculaires. L'administration sous conjonctivales, quant à, elle permet une diminution de la rétraction palpébrale<sup>1</sup>.

Malgré le traitement par glucocorticoïdes, 20 à 30% des patients sont non répondeurs ou ont une réponse faible<sup>86</sup>. Cette non réponse s'élèverait même à 30-40% selon une revue d'août 2022<sup>7</sup>. D'autre part, 10 à 20% vont présenter une récurrence avec une dégradation clinique de l'état ophtalmiques à l'arrêt du traitement. L'efficacité du traitement dépend de la variabilité interindividuelle mais ne semble pas être lié aux polymorphismes du récepteur aux GCs. Il est donc nécessaire pour ces patients de passer à un traitement de deuxième ligne.

#### b. Le mycophénolate de sodium (MS) ou mofétil (MMF)

Le mycophénolate mofétil (MMF) est généralement utilisé dans les traitements anti-rejets lors de greffes ou dans certaines maladies auto-immunes pour son puissant effet immunosuppresseur. C'est un inhibiteur sélectif, non compétitif et réversible de l'inosine monophosphate déshydrogénase c'est-à-dire qu'il va inhiber la synthèse *de novo* des nucléotides de type guanine sans s'intégrer à l'ADN. La prolifération des LB et LT étant essentiellement dépendante de la synthèse *de novo* des purines (guanine et adénine), le MMF a un effet cytostatique plus important sur les lymphocytes que sur les autres cellules<sup>90</sup>. Il va entraîner la diminution de la production d'Ac par les LB, l'inhibition de la prolifération des LB

et LT, l'induction de l'apoptose des LT activés et l'inhibition des molécules d'adhésion du recrutement des cellules immunitaires. Il a également une action inhibitrice sur la prolifération et les fonctions des fibroblastes<sup>5</sup>. C'est donc un immunosuppresseur avec un effet antiprolifératif sur les LB, LT et sur les cellules à croissance rapide.

En 2016, un essai monocentrique randomisé a été réalisé en Chine par Xiaozhen Ye *et al.*<sup>91</sup> et publié en 2017. Au total 174 patients atteints d'OB modéré à sévère ont été inclus. La randomisation a été de 1 pour 1 et 87 patients ont reçu 3 perfusions de GC IV de (0.5g par jour sur 3 jours consécutifs par semaine pendant 2 semaines) suivies de GC oraux (60mg par jour pendant 8 semaines suivi d'une diminution de dose de 5mg par semaines pendant 14 semaines) et 87 ont reçu 1g par jour de mycophénolate mofétil pendant 24 semaines. Les résultats de l'étude ont montré que le groupe mycophénolate avait un taux de réponse global supérieur (79 % vs 51% à 12<sup>ème</sup> semaine et 91% vs 68% à la 24<sup>ème</sup> semaine). Il a été observé une inactivation de la maladie dans le groupe mycophénolate à hauteur de 94% par rapport à 69% pour le groupe GC IV/ per os combiné<sup>5,91</sup>. Cependant, le protocole d'administration de GCs ne correspond pas au protocole recommandé par EUGOGO pour l'OB. De ce fait, il est difficile de conclure quant à cette étude.

Une étude observationnelle randomisée et multicentrique (MINGO)<sup>92</sup> a été réalisé en 2018 par Kahaly *et al.* afin d'évaluer l'efficacité du mycophénolate associé aux GCs IV par rapport aux GCs seuls. Dans cette étude, 164 patients atteints d'OB modérée à sévère ont été inclus. Les patients étaient traités soit par méthylprednisolone IV pendant 12 semaines, soit par la combinaison de méthylprednisolone IV pendant 12 semaines et mycophénolate de sodium (MS) 0.72g (Cellcept®, 2 comprimés de 360mg par jour équivalent à 1g de MMF) par jour pendant 24 semaines<sup>93</sup>. Le groupe ayant reçu le traitement combiné (MS ou MMF + GCs IV) a présenté un taux de réponse statistiquement supérieur au groupe ayant reçu les GCs IV seuls à 24 semaines, 71% et 53% de réponse respectivement ( $p=0.026$ ), et un taux de réponse soutenue à 36 semaines, 67% et 45.5% respectivement ( $p= 0.011$ )<sup>5,93</sup>. La bithérapie permet d'obtenir un effet bénéfique sur la qualité de vie des patients<sup>38</sup> (amélioration du score GO-QoL), une amélioration du score CAS et des troubles oculaires (gonflement des paupières et de la caroncule, de la douleur orbitaire, du chémosis, de la rotation et de l'élévation de l'œil)<sup>5,92</sup>.

En synthétisant les résultats obtenus dans ces deux essais randomisés, l'utilisation d'une bithérapie GC + MMF permet d'obtenir un taux de réponse supérieur à 12, 24 et 36 semaines de traitement par rapport à une monothérapie par GCs. De plus, la bithérapie permet d'obtenir de meilleurs résultats sur la douleur et les mouvements oculaires que le MMF seul<sup>5</sup>. C'est

pourquoi l'EUGOGO recommande l'association de mycophénolate de sodium à la méthylprednisolone IV en première ligne de traitement dans l'OB active modérée à sévère.

Les effets indésirables (EI) pouvant être retrouvés à la suite de la prise de MMF sont des troubles hématologiques (neutropénie, anémie, thrombopénies, érythroblastopénie), des troubles digestifs (diarrhées, nausées, vomissements, constipation, candidose, ulcère etc), des infections (infection urinaire, à cytomégalovirus, herpès, zona, candidoses, pneumonie ou sepsis) et un risque accru de lymphomes et autres tumeurs malignes (notamment cutanées). D'autres EI peuvent survenir de façon fréquente tel qu'un syndrome pseudo-grippal, des céphalées, des vertiges, de l'hypertension artérielle, des troubles rénaux ou hépatiques.

Une surveillance clinique et biologique est nécessaire. Une NFS est à réaliser de façon hebdomadaire le premier mois puis tous les 15 jours les 2 mois suivants puis mensuellement.

Actuellement à l'hôpital de la Conception, les patients atteints d'OB modérées à sévères sont traités en première intention par glucocorticothérapie uniquement. Toutefois, l'équipe médicale réfléchit à l'instauration du traitement combinée GCs + MMF (ou MS).

### 3.2 Deuxième ligne de traitement de l'OB modérée à sévère

#### 3.2.1 Les immunosuppresseurs

##### 3.2.1.1 Les glucocorticoïdes IV

Il est possible, lorsque le bilan hépatique et le bilan ophtalmique le permettent, de réaliser une deuxième cure de glucocorticoïdes en commençant par des administrations de 0.75g par semaine et sans dépasser la dose cumulée de 8g par cure.

##### 3.2.1.2 Association glucocorticoïde oral / ciclosporine

La ciclosporine appelée aussi ciclosporine A est un polypeptide cyclique immunomodulateur qui possède des propriétés immunosuppressives et antiinflammatoires<sup>94</sup>. Elle inhibe la voie de signalisation de la calcineurine en diminuant la prolifération des lymphocytes T en les bloquant en phase G0 ou G1 du cycle cellulaire. Son action sur les lymphocytes semblerait être spécifique mais réversible. Elle diminue également la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires notamment l'interleukine 2 (IL-2) et régule positivement la libération des cytokines anti-

inflammatoires<sup>94</sup> (IL-10, IL-4). Il semblerait qu'elle agisse de manière spécifique et réversible sur les lymphocytes<sup>94</sup>. La ciclosporine a commencé à être testée dans le traitement des orbitopathies Basedowiennes dans les années 1980 où elle connut un certain succès sans être retenue comme traitement de référence.

Selon un essai clinique randomisé précoce mené par Kahaly G. et al.<sup>95</sup> en 1986 l'association de prednisolone orale (à 50-100 mg par jour) et de ciclosporine (5 à 7.5mg par kg et par jour) aurait un effet ophtalmique supérieur à l'utilisation des deux molécules en monothérapie<sup>12</sup> et entraînerait une quantité de rechutes de la maladie moins importante comparé à la prednisolone *per os*<sup>1</sup>. Dans cet essai, 40 patients ont été inclus et répartis en 2 groupes de 20. Le 1<sup>er</sup> groupe a reçu de la prednisone à dose décroissante pendant 10 semaines et le 2<sup>ème</sup> a reçu le même protocole que le premier groupe mais associé à la ciclosporine qui elle a été poursuivie durant 12 mois. Une amélioration significative des signes de l'orbitopathie a été observée dans les deux groupes ( $p \leq 0.01$  et  $p \leq 0.001$  respectivement) mais celle du groupe 2 était supérieure à elle du groupe 1 ( $p \leq 0.05$ ). A la suite de l'arrêt de la prednisone, une rechute inflammatoire a été observée chez 9 patients du 1<sup>er</sup> groupe et chez 1 seul du groupe 2. Après douze mois de suivi, 8 rechutes sont survenues dans le groupe 1 contre 1 rechute dans le groupe 2<sup>95</sup>.

Cependant, un essai clinique randomisé en simple aveugle a été mené en 1989 par M.F. Prummel *et al.* Il conclut que pour les atteintes orbitaires Basedowiennes modérées à sévère la prednisone orale est plus efficace que la ciclosporine en monothérapie mais que l'association des deux molécules peut être efficace lors de non-réponse à l'un ou l'autre des traitements en monothérapie. L'essai incluait 36 patients, atteints d'une forme modérée à sévère et euthyroïdiens depuis au moins deux mois. Ils ont été répartis en 2 groupes de 18 patients. Le 1<sup>er</sup> groupe a reçu de la ciclosporine (7.5mg par kg par jour) et le 2<sup>ème</sup> groupe prednisone à dose décroissante (60 à 20mg par jour) pendant 12 semaines. A la fin de cette période 61% des patients du 1<sup>er</sup> groupe versus 22% des patients du 2<sup>ème</sup> groupe ont répondu au traitement ( $p=0.018$ ) c'est-à-dire qu'il y a eu une diminution de l'hypertrophie des muscles orbitaires, une amélioration de la proptose, de l'acuité visuelle et des scores. Cependant, la ciclosporine a été mieux tolérée. Pour les patients non répondeurs, l'association des deux molécules a permis pour plus de 50% des patients une amélioration globale de la maladie<sup>96</sup>.

### 3.2.1.3 Association glucocorticoïde oral / azathioprine

L'azathioprine est une prodrogue de la 6-mercaptopurine. Elle va inhiber la synthèse des bases puriques par analogie de structure. Son action antiproliférative sur les lymphocytes B et T en fait l'un des principaux traitements utilisés lors de transplantation d'organe. Il s'est également avéré nécessaire dans la prise en charge de maladies auto-immunes sévères telles que la polyarthrite rhumatoïde (PAR), le lupus érythémateux disséminé (LED) et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (maladie de Crohn, rectocolite hémorragique). Il a été démontré que l'utilisation de l'azathioprine en monothérapie est inefficace dans l'OB<sup>5</sup>. En effet, aucune amélioration significative n'a été démontré par rapport à l'utilisation d'un placebo<sup>5,31</sup>. Cependant, des études observationnelles ont montré des bénéfices quant à l'association de l'azathioprine à des GCs à faible dose<sup>5</sup>. Rajendram R. *et al.* ont réalisé un essai multicentrique, randomisé, contrôlé et en double aveugle suggérant que l'association de l'azathioprine et de la prednisolone par voie orale améliore la réponse clinique et à long terme par rapport à l'utilisation de GCs seule <sup>97</sup>. Cette association réduirait le risque de rechute de l'OB après l'arrêt de la corticothérapie <sup>1</sup> malgré le fait que l'azathioprine ne soit pas très bien tolérée <sup>97</sup>.

## 3.2.2 Les thérapies ciblées

### 3.2.2.1 Le rituximab (RTX)

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique humain (régions constantes)/murin (chaines légères et lourdes variables) anti-CD20 qui est obtenu par génie génétique par l'intermédiaire de cultures de cellules d'ovaires de hamster chinois <sup>98</sup>. Il agit en se fixant à l'antigène CD20 présent à la surface des lymphocytes pré-B et B matures. C'est le fragment Fab de l'antigène qui se lie à l'Ag CD20 et le fragment Fc qui va pouvoir entraîner la lyse des LB. Cette lyse peut être induite par trois phénomènes : la CDC (cytotoxicité liée au complément) c'est à dire la reconnaissance de l'Ac fixé au CD20 par le complément soit l'ADCC (cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps) c'est-à-dire par la reconnaissance de l'Ac fixé au CD20 par des naturels killers qui par l'intermédiaire de molécules cytotoxiques soit par une induction d'apoptose des LB <sup>99</sup>. Il a l'AMM actuellement pour les leucémies lymphoïdes chroniques, les lymphomes non hodgkiniens, les polyarthrites rhumatoïdes, les granulomatoses avec polyangéite, les polyangéites microscopiques et pemphigus vulgaris<sup>99</sup>. De plus, il est utilisé en dehors du cadre de l'AMM depuis 2004 dans le traitement de l'orbitopathie

de Basedow active modérée à sévère d'apparition récente en deuxième ligne de traitement en cas de résistance aux GCs IV et en absence de neuropathie optique dysthyroïdienne (DON) <sup>5</sup>.

L'essai prospectif de M.N. Stan *et al.*, randomisé et en double aveugle versus placebo a été réalisé aux Etats-Unis en 2015 incluant 25 patients souffrant d'une forme modérée à sévère d'OB. Les patients ont reçu deux perfusions de RTX de 1000 mg chacune (13 patients) ou une solution saline (12 patients) à intervalles de 2 semaines. Au terme de cette étude, une amélioration a été observée chez les deux groupes l'année suivante, mais aucune différence significative ( $p \approx 0.75$ ) n'a été observée entre le rituximab et le placebo en ce qui concerne la réduction du CAS, le taux d'anticorps, le score GO-QoL et la sévérité de l'OB à 24 ou 52 semaines de traitement <sup>14,100</sup> (cf. figure 23).

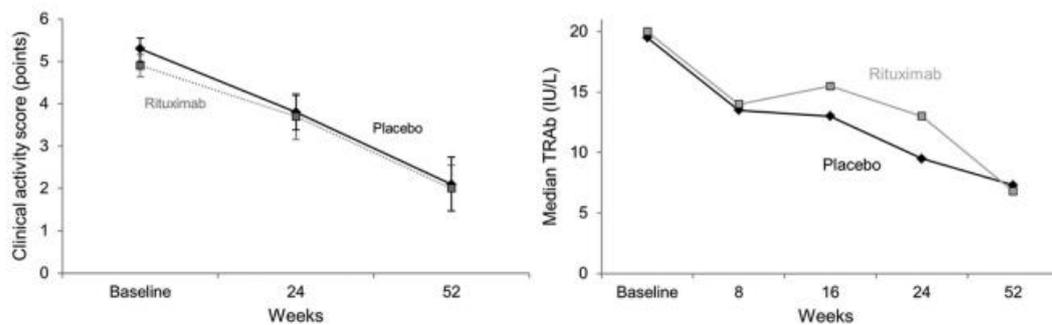


Figure 23: Evolution du CAS et du taux d'anticorps anti TSH-R pour le groupe RTX et le groupe placebo en fonction du temps <sup>100</sup>.

Par ailleurs, une autre étude a été menée en Italie par Salvi *et al.* en 2015 avec des résultats totalement contradictoires avec ceux de l'étude précédente. L'essai, randomisé et mené en double aveugle, a inclus 32 patients atteints d'OB modérée à sévère active afin que 16 d'entre eux puissent recevoir de la méthylprednisolone (cure totale de 7.5g) en IV et que les 16 restant reçoivent du RTX (1000 mg à 2 semaines d'intervalles ou 500 mg en administration unique). Une diminution du CAS a été observée dans les 2 populations mais la réduction observée a été plus importante pour les patients ayant reçu le RTX (diminution observée à la 16, 20 et 24 semaines) (cf. figure 24). La totalité des patients ayant reçu le RTX a montré une amélioration clinique par rapport à 69% patients du groupe MP. Aucun patient traité par RTX n'a eu de rechute alors qu'une réactivation de la maladie a été observée chez 5 patients traités par MP. Enfin, le score de mobilité oculaire était meilleur à 52 semaines pour les patients traités par RTX et seulement 5 d'entre eux ont eu dans leur suivi (76 semaines) recours à une chirurgie de

réadaptation par rapport à 12 sur les 16 patients traités par MP. De part ces résultats, le rituximab semblerait avoir une efficacité thérapeutique supérieure au MP même avec une dose de RTX plus faible<sup>101</sup>.

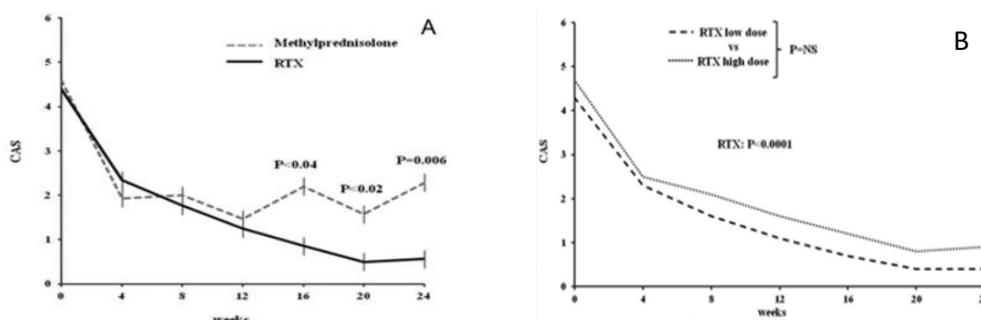


Figure 24: Analyse du critère principal de l'étude (score CAS) A) Evolution du CAS chez les patients traités par MP IV ou par RTX en fonction du temps ; B) Différence d'évolution du CAS après un traitement par RTX forte ou faible dose en fonction du temps<sup>101</sup>.

Les résultats de ces deux essais cliniques randomisés sont contradictoires et ne permettent pas conclure quant à l'efficacité du rituximab dans l'orbitopathie de Basedow. Ces différences observées pourraient être dues à un traitement plus précoce des participants de l'essai italien que de ceux de l'essai américain (durée moyenne de l'OB de 4.5 mois versus 12.2 mois respectivement)<sup>5,14</sup>.

D'autre part, l'utilisation de RTX sur de petites séries de cas de patients réfractaires aux GCs s'est avéré efficace notamment en ce qui concerne la diminution du score CAS<sup>14</sup>. De plus, l'étude prospective non randomisée de G. Vannucchi *et al.* de 2020 incluant 17 patients dont 9 étaient en échec suite à une PEC par GCs IV et 8 nouvellement diagnostiqués a montré qu'une dose de 100mg de RTX serait efficace lors d'atteinte d'OB active modérée à sévère (amélioration du CAS (p=0.001)). Le patient aurait une immunosuppression plus courte, les administrations seraient mieux tolérées et les coûts de traitement diminués. Néanmoins, au cours de cet essai 2 patients ont présenté un DON nécessitant une décompression orbitaire<sup>102</sup>. Des études complémentaires sont nécessaires afin d'affirmer ces résultats.

Une méta-analyse de 4 études contrôlées et randomisées menée par Wan-Chen Shen *et al.* Sur 293 patients atteints d'OB traités par RTX ou GCs (3 études) ou placebo (1 étude) a rapporté les effets indésirables chez certains patients traités par rituximab. Parmi les 4 études, 3 d'entre elles rapportent des démangeaisons de la sphère ORL, des réactions liées à la perfusion, des nausées, de la fièvre ainsi que deux œdèmes orbitaux majeurs et d'apparition rapide (syndrome

de libération de cytokines) liés au traitement par RTX. Ces EI se sont résolus spontanément en diminuant la vitesse de la perfusion de RTX ou en administrant de l'hydrocortisone IV. La dernière étude a rapporté, quant à elle, cinq EI liés à l'administration de RTX à titre d'infections (dont une grave), de vascularite, de DON (résolue par décompression orbitaire en urgence) et de complications gastro intestinales<sup>103</sup>. Il est recommandé par l'EUGOGO de réaliser ce traitement exclusivement au sein de centres expérimentés afin que les effets indésirables potentiellement graves puissent être pris en charge en cas de survenue<sup>5</sup>.

En pratique, actuellement au sein de l'hôpital de la Conception, plus aucun patient atteint d'orbitopathie modérée à sévère n'est traité par rituximab. Néanmoins, celui-ci a été utilisé dans cette indication jusqu'en 2020.

### 3.2.2.2 Les molécules émergentes

#### i. Le tocilizumab (TCZ)

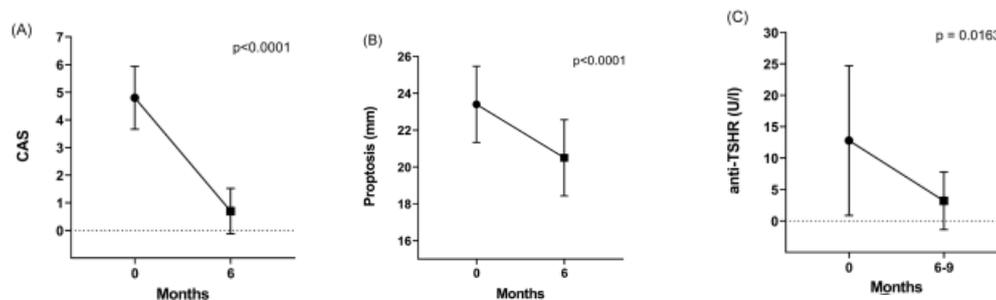
Le TCZ est un anticorps monoclonal humain recombiné anti-IL-6<sup>25</sup>. Il va se lier spécifiquement aux récepteurs solubles et membranaires de l'interleukine 6 qui est une cytokine pro-inflammatoire multifonctionnelle produite par les LT, les LB, les monocytes et les fibroblastes et qui est surexprimée dans le tissu orbitaire des patients atteints d'OB. Cette inhibition aura donc pour objectif de diminuer l'inflammation induite en partie par l'IL-6<sup>104</sup>. L'IL-6 joue un rôle important dans l'induction et le maintien de l'inflammation dans l'OB<sup>105</sup>. Lorsque l'IL-6 se fixe à ses récepteurs, elle va entraîner une cascade de signalisation intracellulaire qui va aboutir à la production et au relargage de médiateurs de l'inflammation. Elle intervient également dans la synthèse des GAG par les FO et dans la multiplication des TSH-R à leur surface. L'IL-6 est donc une bonne cible de traitement dans l'OB. Le TCZ est généralement indiqué dans la PEC des maladies auto-immunes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou l'arthrite juvénile idiopathique systémique<sup>104,105</sup> et plus récemment dans la prise en charge de l'infection à coronavirus 2019 sous certaines conditions.

Dans un essai clinique Espagnol randomisé en double aveugle réalisé par Perez-Moreiras *et al.* en 2018 sur 32 patients atteints d'OB modérées à sévères résistants aux corticoïdes (dont le CAS moyen était de 4 au début de l'étude), il a été montré que le TCZ offrait une amélioration significative de l'activité et de la gravité de la maladie vis-à-vis du placebo<sup>106</sup>. Les patients ont reçu une perfusion de TCZ à une posologie de 8mg par kg de poids corporel ou de placebo aux

semaines 0, 4, 8 et 12. Le suivi de ces patients est réalisé sur 28 semaines post-traitement. Un CAS ayant diminué d'au moins 2 points a été observé chez 93.3% des patients (IC à 95% / 70.1%-98.8%) versus 58.8% pour les patients ayant reçu le placebo<sup>38, 4, 79</sup>. Un CAS < 3 a été retrouvé chez 86.7% [IC62,1%-96,2%] des patients après traitement par TCZ versus 35.2% [IC 17,3%-58,7%] pour le placebo à 16 semaines de traitement<sup>79</sup> (p<0.005). Une réduction de l'exophtalmie et une amélioration de la mobilité de l'œil ont également été observées.

En 2020, une étude rétrospective a été menée par C. Chansin *et al.* sur 18 patients atteints d'OB modérées à sévères résistantes aux corticoïdes. Celle-ci a montré que le TCZ entraînait une amélioration clinique (CAS < 3) et radiologique. Une diminution significative des TRAK a aussi été mise en évidence suggérant une action bénéfique sur la maladie de Basedow<sup>107</sup>.

Une deuxième étude rétrospective, monocentrique, menée sur 10 patients adultes avec une OB modéré à sévère réfractaire au GCs confirme l'efficacité et la sécurité du TCZ. Les patients ont été traités entre juin 2016 et novembre 2020 par perfusion de 8mg/kg de poids corporel tous les mois durant 6 mois puis par injection SC de 162mg par semaine pendant 6 mois puis toutes les 2 semaines sur 6 mois. Une diminution du CAS rapide dès la première injection a été observée ainsi qu'une diminution du taux d'anticorps anti TSH-R après 6-9 mois de traitement<sup>108</sup> (cf. **figure 25**).



*Figure 25: Activité de la maladie avant et après traitement par TCZ*  
 A) CAS avant et à 6mois du TCZ des 10 patients  
 B) Mesure de l'exophtalmie avant et à 6mois du TCZ des 10 patients  
 C) taux d'Ac anti TSH-R avant et à 6-9 mois du TCZ de 9 des 10 patients.

Une étude a été menée au Mexique sur 8 patients ayant une OB active (CAS 3/7) résistants aux GCs. Suite au traitement par TCZ (1 perfusions par mois à 8mg/kg pendant 6 mois) il a été mis

en évidence une diminution du CAS à  $1.1 \pm 6$  ( $p = 0.001$ ), de l'exophtalmie avec une mesure moyenne de  $19.3 \pm 2$  mm et du taux d'Ac anti TSH-R <sup>109</sup> (cf. figure 26 et tableau 8).

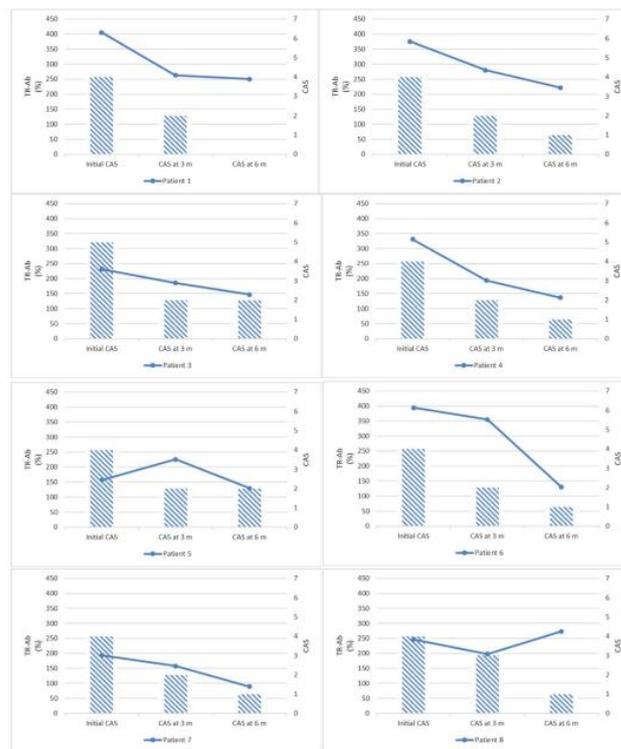


Figure 26: Présentation graphique du score CAS et des taux d'Ac anti TSH-R avant, à 3 mois et à 6 mois de traitement par TCZ<sup>109</sup> pour chacun des 8 patients .

	Initial	3 <sup>e</sup> month	6 <sup>e</sup> month	P
TR-Ab	291.88 ± 96.39	232.5 ± 67.10	172.71 ± 54.01	0.001
CAS	4.12 ± 0.32	2.12 ± 0.31	1.12 ± 0.61	0.001
TSH	3.92 ± 4.02	2.01 ± 1.09	1.72 ± 1.43	0.432
FT4	1.04 ± 0.37	1.04 ± 0.02	1.72 ± 0.34	0.237
	Pre-treatment	Post-treatment		P
Both eyes	21.22 ± 3.2	19.34 ± 2.02		0.02

Tableau 8 : Présentation des valeurs des taux d'Ac anti TSH-R en %, du CAS, des hormones (TSH et T4) ainsi que la mesure de l'exophtalmie en mm aux différentes périodes de l'étude (avant, à 3 mois, à 6 mois de traitement par TCZ)<sup>109</sup>.

Par ailleurs, en 2020, dans une étude de Bennedjâi A. *et al*, 21 patients ont été inclus afin d'étudier l'efficacité du TCZ mais également de le comparer à l'efficacité du RTX. Une réponse au traitement était caractérisée par une diminution du CAS d'au moins 2 points. Le TCZ a été administré à 7 patients et le RTX à 14 patients. La réponse a été atteinte chez 100% des patients ayant reçu le TCZ contre 64 % chez ceux ayant reçu le RTX ( $p=0.17$ ). La diminution du CAS

dans le groupe TCZ était plus important que dans le groupe RTX ( $3.3 \pm 0.5$  points versus  $2.5 \pm 1.9$  points) ( $p=0.07$ ). D'autre part, lors du suivi post traitement, 4 des 14 patients sous RTX ont connu une rechute significative alors qu'il n'y en a eu qu'une seule chez les patients sous TCZ.

Ces résultats suggèrent que le CAS, l'acuité visuelle, la diplopie et la proptose se sont améliorés significativement chez les patients ayant reçu le TCZ et chez les patients ayant reçu le RTX sans supériorité significative d'un traitement par rapport à l'autre<sup>110</sup>.

L'ensemble de ces données suggèrent que le TCZ peut engendrer une amélioration rapide des signes inflammatoires chez les patients atteints d'OB modérées à sévères et actives résistantes aux GCs. Il semblerait qu'il puisse être également une alternative chez les patients présentant une neuropathie optique<sup>111</sup>.

En pratique, à l'hôpital de la Conception, le TCZ représente le traitement de deuxième intention de l'OB. À la suite de tensions d'approvisionnement depuis septembre 2021 liées à l'utilisation mondiale massive du TCZ dans la PEC du Covid-19, le sarilumab a été utilisé en substitution au TCZ pour certains patients. Actuellement, sur les trente patients traités pour une OB modérée à sévère, 4 patients reçoivent du TCZ (3 par voie IV dont une reprise après rechute et 1 par voie SC) et 5 reçoivent du sarilumab SC, soit un total de 9 patients traités par anticorps anti-IL-6. L'efficacité de la voie SC et IV du TCZ est similaire mais la voie SC s'intègre mieux à la vie du patient.

Les EI pouvant être rencontrés avec l'utilisation de TCZ sont les suivants : développement d'infection, réactivation de tuberculose latente, réactivation virale, hypersensibilité, anomalies hématologiques (neutropénie et thrombopénie), céphalées, conjonctivite, hypertension, toux troubles gastro-intestinaux, hépatotoxicité et augmentation des enzymes hépatiques ASAT-ALAT. Lors des études citées ci-dessus, le TCZ a bien été toléré. Quelques effets indésirables ont été rencontrés chez des patients isolés à titre de céphalées<sup>44</sup>, de pyélonéphrite aigue secondaire à une tuberculose latente et d'augmentation des transaminases<sup>9,106</sup>.

D'autre part, le TCZ est un produit coûteux. Au-delà de son efficacité, son coût est un frein à son utilisation en routine ou en première intention dans la prise en charge de l'OB. En effet, chaque seringue préremplie coûte 184 euros hors taxe par unité commune de dispensation<sup>112</sup>. A l'hôpital, ce sont les flacons de 80 mg, 200 mg et 400 mg qui sont utilisés. Ils coûtent respectivement 105, 263 et 526 euros hors taxe par unité commune de dispensation<sup>113</sup>. De ce fait, il est recommandé dans la PEC des OB modérées à sévères gluco-corticorésistantes (donc en seconde intention) sauf pour les patients présentant une CI à la glucocorticothérapie pour

lesquels le TCZ pourra être utilisé en 1<sup>ère</sup> intention. Le TCZ ne présente pas d'AMM pour l'indication d'OB. C'est pourquoi une feuille d'utilisation hors AMM de groupe 3 doit être remplie par le prescripteur permettant in fine son remboursement en sus de la tarification à l'activité (T2A).

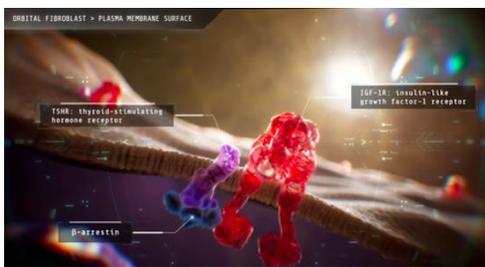
## **ii. Le téprotumumab (TEPEZZA®)**

Le 21 janvier 2020, l'US Food Drug Administration (FDA) a approuvé le téprotumumab (TEPEZZA®) dans le traitement de l'orbitopathie de Basedow aux Etats Unis<sup>1</sup>. Le téprotumumab devient alors le premier traitement biologique officiellement enregistré dans cette indication<sup>1</sup>.

Depuis juin 2022, le TEPEZZA ® (TPZ) a obtenu en France une autorisation d'accès compassionnel (AAC) dont les critères d'octroi sont les suivantes : « ophtalmopathies Basedowiennes (indication de l'AMM aux USA) » et « myxœdème des membres inférieurs et supérieurs dans le cadre de la maladie de Basedow résistant aux traitements locaux »<sup>114</sup>. L'accès compassionnel vise les médicaments non nécessairement innovants, qui ne sont pas initialement destinés à obtenir une AMM mais qui répondent de façon satisfaisante à un besoin thérapeutique non couvert <sup>115</sup>. Un prescripteur hospitalier peut faire la demande d'AAC à l'agence nationale de sécurité du médicament (ANSM) pour un médicament non autorisé et non disponible en France pour un patient spécifique. C'est l'ANSM qui octroi l'autorisation d'utilisation nominative du produit <sup>115</sup>. Les médicaments possédant un AAC, tel que le téprotumumab, sont pris en charge intégralement par l'assurance maladie dès l'octroi de l'autorisation. Le produit est fourni à l'établissement de santé par le laboratoire titulaire des droits d'exploitation. Cet envoi peut être fait à titre gracieux ou le laboratoire peut fixer librement une indemnité. Le financement se réalise en sus du GHS (groupe homogène de séjours). Ce sera le prix d'achat indiqué par l'établissement associé aux taxes qui sera remboursé<sup>115</sup>.

Le téprotumumab a été étudié initialement en vue de traiter les tumeurs solides et hématologiques (cancer du sein, lymphomes, cancer du poumon à petites cellules et sarcomes). Malgré de bons résultats des études de phase I, les recherches pour ces indications ont dû être interrompues pour raison de priorités médicales en 2009. C'est en 2012 le téprotumumab est autorisé à être utilisé en recherche dans le traitement des affections ophtalmiques<sup>116</sup>.

Le téprotumumab est la première thérapie ciblée et spécifique de l'OB<sup>7</sup>. C'est un anticorps monoclonal humanisé anti IGF-1R (cf. **figure 27**). Il reconnaît et se lie, avec une affinité et une spécificité élevée<sup>44</sup>, au domaine de la sous unité  $\alpha$  extracellulaire riche en cystéine de l'IGF-1R<sup>7</sup> ce qui bloque totalement son activation par les ligands endogènes (IGF-1 et IGF-2)<sup>6</sup> et la signalisation qu'ils entraînent. Cette fixation aboutit à l'internalisation et la dégradation de l'IGF-1R. La diminution de la quantité de récepteur à la surface des fibroblastes peut s'approcher des 95%<sup>5</sup>. Le téprotumumab inhibe aussi l'activation des FO via le complexe TSH-R/IGF-1R. Les autoanticorps circulants n'ont plus que très peu de cibles ce qui permet une réduction importante des symptômes de la maladie.



a. Présence de TSH-R et IGF-1R à la surface du fibroblaste orbitaire.



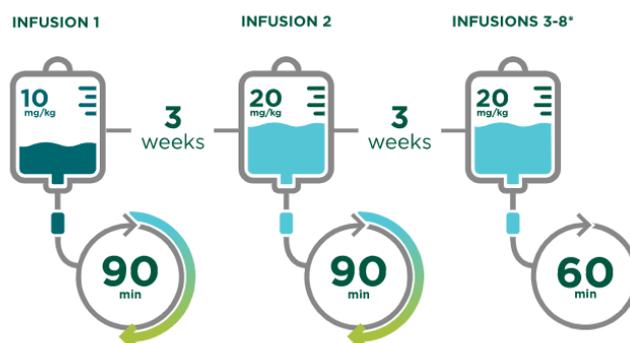
b. En absence de TPZ, les autoanticorps activent leurs récepteurs, TSH-R et IGF-1R, et le complexe qu'ils forment. Ils stimulent l'activation des FO et entraînent la cascade de signalisation aboutissant à terme aux troubles oculaires de la maladie.



c. Le TPZ se fixe sur l'IGF-1R, bloque son activation et la cascade de signalisation qu'il entraîne. Il inhibe l'activation des FO via le complexe TSH-R/IGF-1R. La cascade de signalisation activée par la diaphonie de ce complexe est inhibée.

*Figure 27: Mécanisme d'action du téprotumumab (Tepezza®)<sup>117</sup>*

Le téprotumumab s'administre par perfusion intraveineuse. La cure de téprotumumab est composée de 8 perfusions étalées sur 24 semaines. La posologie recommandée de téprotumumab est de 10mg/kg pour la dose initiale, administrée en 90 minutes afin de juger de la tolérance par le patient du médicament, et sera suivie par une administration de 20mg/kg toutes les trois semaines soit 7 perfusions à 20mg/kg (la première administrée en 90 minutes et les suivantes en 60 minutes<sup>5,118,119</sup>) (cf. **figure 28**).



*Figure 28: Schéma du plan d'administration du téprotumumab<sup>118</sup>*

Deux études, randomisées, en double aveugle, TPZ versus placebo, ont été réalisées afin d'évaluer l'innocuité et l'efficacité du TPZ dans le cadre l'orbitopathie Basedowienne : étude 1 de phase II (NCT01868997) et étude 2 de phase III (NCT03298867)<sup>119</sup> (cf. **tableau 9**).

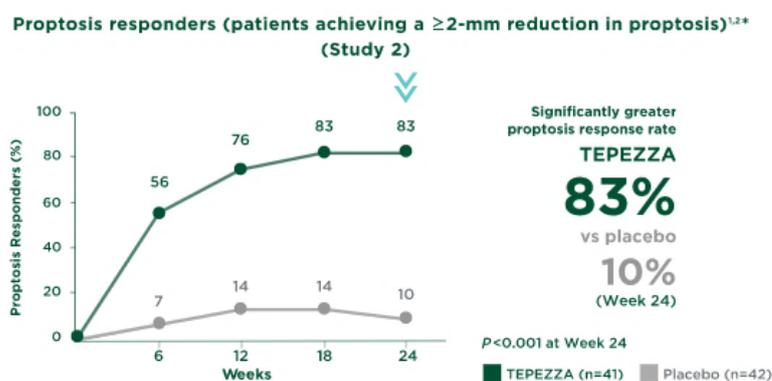
*Tableau 9: Résultats de l'efficacité du téprotumumab sur la proptose des patients atteints d'orbitopathie de Basedow à 24 semaines de traitement<sup>119</sup>.*

	Study 1			Study 2		
	Teprotumumab (N=42)	Placebo (N=45)	Difference (95% CI)	Teprotumumab (N=41)	Placebo (N=42)	Difference (95% CI)
Proptosis responder rate at week 24, % (n) <sup>1</sup>	71% (30)	20% (9)	51% (33, 69)	83% (34)	10% (4)	73% (59, 88)
Proptosis (mm) average change from baseline through week 24, LS Mean (SE) <sup>2</sup>	-2.5 (0.2)	-0.2 (0.2)	-2.3 (-2.8, -1.8)	-2.8 (0.2)	-0.5 (0.2)	-2.3 (-2.8, -1.8)

Les résultats des deux études ont été fusionnés dans le RCP approuvé par la FDA. Au total sur les deux études 170 patients ayant une OB modérée à sévère ( $CAS \geq 4$ ) ont été inclus et randomisés afin de recevoir le TPZ ou le placebo avec un ratio de 1 pour 1 soit un total de 83 patients ayant reçu du TPZ et 87 ayant reçu le placebo. Les patients inclus ne devaient pas avoir eu recours par le passé à un traitement chirurgical dans le cadre d'une maladie oculaire thyroïdienne. L'âge moyen des patients était de 52ans, 73% étaient des femmes, 86% étaient des caucasiens et 26% étaient fumeurs<sup>119</sup>.

L'étude 1 comprenait 87 patients dont 42 ont reçu du TPZ et 45 ayant reçu le placebo. Pour l'étude 2, 41 patients ont reçu le TPZ et 42 ont reçu le placebo. Le critère principal de l'étude était la réduction de l'exophtalmie (proptose) d'au moins 2 mm. Les critères secondaires, quant à eux, étaient la réduction du score CAS ( $\geq 2$  points) , l'amélioration de la diplopie et de la qualité de vie du patient<sup>1</sup>.

Dans l'étude 1, 71 % des patients ayant reçu le TPZ ont présenté une amélioration de la proptose alors que ça a été le cas chez seulement 20% des patients ayant reçu le placebo ( $p < 0.001$ ) à 24 semaines. Dans l'étude 2, une amélioration de la proptose a été observé chez 83 % des patients ayant reçu le TPZ et seulement chez 10% des patients ayant reçu le placebo ( $p < 0.001$ ) à 24 semaines (cf. figure 29).

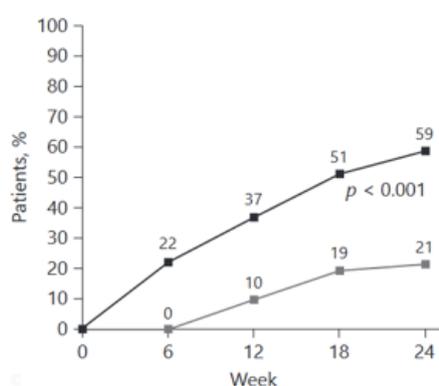


*Figure 29: Zoom sur les résultats obtenu concernant la proptose des patients de l'étude 2 ayant reçu le téprotumumab vs le placebo<sup>120</sup>.*

Les résultats globaux des deux études montrent une amélioration de la proptose associée à une réduction supérieure à 2 mm chez 77% des patients ayant reçu le téprotumumab contre 15% des patients des groupes placebo à 24 semaines de traitement<sup>5</sup> et une réduction moyenne de la

proptose supérieure à 2 mm chez les patients TPZ et inférieure ou égale à 0.5 mm pour les patients ayant reçu le placebo ( $p < 0.001$ )<sup>119</sup>.

L'utilisation du TPZ a permis à 62 % des patients ayant reçu le téprotumumab d'atteindre un score CAS de 0 ou 1. Chez les sujets recevant le placebo, seulement 22% ont obtenu un score CAS égal à 0 ou 1<sup>5</sup>. Par exemple dans l'étude 2, 59% des patients ayant reçu le TPZ ont obtenu un CAS à 24 semaines de 0 ou 1 versus 21 % dans le groupe placebo (**cf. figure 30**).



*Figure 30: Pourcentage de patients de l'étude 2 ayant un CAS de 0 ou 1 à 24 semaines de traitement par téprotumumab<sup>120</sup>.*

Le traitement par téprotumumab a également permis une amélioration de la qualité de vie qui a été mise en lumière par une amélioration significative du score GO-QoL ( $p < 0.0001$ )<sup>1,5,121</sup>.

L'impact du téprotumumab sur la diplopie a été évalué sur les patients ayant une diplopie au début des études 1 et 2 soit sur 125 patients au total (66 ayant reçu le téprotumumab et 59 le placebo). Plus de la moitié des patients sous téprotumumab montrent une amélioration de leur diplopie initiale alors que c'est le cas chez seulement un quart des patients traités par placebo (**cf. tableau 10**).

*Tableau 10 : Proportion de patients (en %) ayant obtenu une amélioration de leur diplopie à 24 semaines de traitement par TPZ ou placebo dans l'étude 1 et 2<sup>120</sup>.*

Parameter	TEPEZZA (n=66)	Placebo (n=59)
Diplopia Responder rate <sup>a</sup> at week 24, % (n)	53% (35)	25% (15)

Les patients de l'étude 1 ont été suivis 51 semaines après la dernière perfusion de TPZ (c'est-à-dire après les 24 semaines de traitement). Au terme des 24 semaines de traitement par TPZ, 30 patients ont présenté une amélioration de leur proptose. A 51 semaines après la dernière perfusion de TPZ, le bénéfice de celui-ci sur la proptose a persisté chez 16 patients (soit 53%). De la même manière, 12 patients sur 18 ont préservé le bénéfice du TPZ sur leur diplopie à 51 semaines post traitement (soit 67%).

À la suite des 24 semaines de traitement par téprotumumab, le suivi des patients des deux études a été réalisé sur 51 semaines et publié. Celui-ci met en avant un maintien des résultats obtenus lors du traitement sur l'exophtalmie chez 67% des patients et chez 69 % sur la diplopie.

Sur les 83 patients traités par téprotumumab, un seul a eu recours à une chirurgie de décompression orbitaire lors de la période de suivi et un seul a vu son orbitopathie se dégrader en neuropathie optique<sup>5</sup>.

Le téprotumumab a donc un effet prometteur sur la réduction du CAS, de la proptose et sur la diplopie<sup>7</sup>. Il semblerait également agir sur les patients atteints d'OB active de longue date<sup>7</sup>.

Un faible taux d'abandon du traitement a été observé durant l'étude : 89% des patients sous TPZ ont terminé leur traitement versus 93% des patients traités par placebo<sup>120</sup>. La survenue d'EI a été plus importante chez les patients sous TPZ que sous placebo (cf. **tableau 11**). Cependant, la tolérance globale du téprotumumab par les patients a été satisfaisante. Des effets indésirables tels que des spasmes musculaires, des nausées, de l'alopécie, des diarrhées, des asthénies et des hyperglycémies ont été notés<sup>1,5</sup> (cf. tableau). Ces effets étaient légers à modérés, dans la plupart des cas, et leurs résolutions ont été spontanées. Toutefois certains patients ont dû avoir recours à un traitement symptomatique afin de contrôler efficacement leurs EI<sup>44</sup>. Dans l'étude 1 de phase II, 5 patients (12%) ont développé des EI graves dont 2 ont été classés comme possiblement lié au TPZ (diarrhée et encéphalopathie de Hashimoto). Dans l'étude 2 de phase III, 2 patients (5%) ont présenté des EI graves. Une réaction à la perfusion qui a été traitée par hydrocortisone et un pneumothorax qui ne semble pas être lié à la prise de TPZ. De plus, aucun décès n'a été recensé à la suite du traitement par TPZ dans les deux études<sup>122</sup>.

Des troubles auditifs tels que des hypoacusies, des autophonies et des acouphènes ont fréquemment été signalés à la suite du traitement par TPZ. Entre 10 à 46 % des patients atteints d'OB et ayant reçu le téprotumumab ont signalés avoir présentés des symptômes auditifs<sup>7</sup>. Les troubles auditifs sont donc des effets secondaires fréquents du traitement par TPZ. Ils attirent l'attention car ils ne disparaissent pas nécessairement à l'arrêt du traitement. L'IGF-1R est

otoprotecteur et joue un rôle important dans le développement et l'homéostasie de l'oreille interne<sup>7,123</sup>. Cet EI pourrait donc être lié à une altération de la voie de IGF-1 et sa survenue pourrait être potentialisée chez les patients ayant une déficience auditive sous-jacente<sup>7,123</sup>. De ce fait, avant de commencer un traitement par téprotumumab, il est judicieux de réaliser une consultation avec un audiologiste ainsi qu'un suivi au cours et après le traitement<sup>123</sup>.

Tableau 11: Supériorité de l'incidence d'effets indésirables chez les patients traités par TPZ que par placebo<sup>119</sup>.

Adverse reactions occurring in ≥5% of patients treated with TEPEZZA with greater incidence than placebo <sup>1</sup>		
Adverse reactions	TEPEZZA N=84, n (%)	Placebo N=86, n (%)
Muscle spasms	21 (25%)	6 (7%)
Nausea	14 (17%)	8 (9%)
Alopecia	11 (13%)	7 (8%)
Diarrhea	10 (12%)	7 (8%)
Fatigue <sup>a</sup>	10 (12%)	6 (7%)
Hyperglycemia <sup>b</sup>	8 (10%)	1 (1%)
Hearing impairment <sup>c</sup>	8 (10%)	0
Dysgeusia (taste disturbance)	7 (8%)	0
Headache	7 (8%)	6 (7%)
Dry skin	7 (8%)	0

Concernant les femmes en âge de procréer, des troubles du cycle menstruel ont été observés chez 23% (5 sur 22 patientes) des patientes sous téprotumumab contre 4% (1 sur 25 patientes) chez celles sous placebo<sup>120</sup>.

Toutefois, trois effets indésirables graves ont été observés suite au traitement par téprotumumab: une réaction d'hypersensibilité à la perfusion, une encéphalopathie amyloïde induite chez un patient (répondant uniquement à la plasmaphérèse suite à l'arrêt du traitement<sup>5,123</sup>) et une colite ulcéreuse. Le TPZ est contre indiqué de ce fait chez les personnes ayant des maladies inflammatoires de l'intestin et également lors de la grossesse car aucune étude n'a été réalisée chez la femme enceinte et qu'un risque de lésions fœtales ne peut être écarté<sup>5</sup>.

Malgré les résultats de ces études et l'approbation par la FDA du téprotumumab dans le cadre de la prise en charge de l'orbitopathie de Basedow, son utilisation est actuellement limitée. En effet, bien que le schéma posologique semble avoir été efficace dans l'indication incriminée,

aucune étude permettant d'évaluer les concentrations et leurs variabilités inter-individuelles ainsi que la fréquence et la durée des perfusions du téprotumumab n'a été réalisée encore à ce jour. De plus, aucune étude comparative entre le téprotumumab et les glucocorticoïdes, qui sont à ce jour le traitement de référence dans la prise en charge de l'OB, n'a encore été menée. L'utilisation en routine de cette molécule semble compliquée du fait du manque de données sur l'efficacité et l'innocuité à long terme<sup>1</sup>. Par ailleurs, l'obtention de l'AAC en France lui permet d'être accessible pour certains patients sous certaines conditions (critères d'octroi).

D'un point de vue médico-économique, le coût du téprotumumab est conséquent. Chaque flacon de 500mg de téprotumumab coûte environ 15 000 euros. Pour un sujet de 70kg, le coût de la cure de 8 perfusions, reviendrait à 345 000 euros environ<sup>7</sup>. Ce montant est à ajouter aux coûts de perfusion, de déplacement du patient, des jours d'arrêt de travail (afin de permettre au patient de venir réaliser son traitement à l'hôpital) ou d'invalidité, d'incapacité à travailler, et du potentiel coût chirurgical, si une chirurgie est nécessaire. L'AAC accordait actuellement en France par l'ANSM au téprotumumab lui permettra d'être pris en charge à 100% par l'assurance maladie. Cependant, si le laboratoire Horizon Therapeutics fait une demande de commercialisation en France pour le TPZ, la HAS statuerait, après analyse des données cliniques et avis de la commission de transparence, sur le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Cela permettra à l'union nationale des caisses d'assurance maladie (UNCAM) de déterminer si le médicament est éligible au remboursement et à la commission d'évaluation économique et de santé publique (CEEPS) ainsi qu'au comité économique des produits de santé (CEPS) de fixer son prix<sup>124</sup>. Du fait que les études aient été menées versus placebo, il est possible d'imaginer que le TPZ obtienne un ASMR IV ou III c'est-à-dire mineure ou modérée, et un SMR faible à modérée mais justifiant cependant le remboursement. Cependant, si le SMR et l'ASMR sont caractérisés comme étant insuffisants, l'utilisation de TPZ à l'hôpital risque d'être compliqué d'un point de vue médico-économique et serait probablement dispensé que dans de rares cas.

#### 4. Prise en charge médicamenteuse de la neuropathie optique sévère

La neuropathie optique est l'une des complications de l'orbitopathie Basedowienne. C'est une complication rare mais grave. Elle concerne environ 3 à 5% des cas d'OB<sup>1,42</sup>. Le diagnostic et le traitement de la NO doivent être le plus précoce possible<sup>18</sup> car dans ce cas le pronostic visuel est engagé. En effet, le nerf optique est comprimé par les muscles oculomoteurs hypertrophiés

de l'apex de l'orbite ce qui altère la circulation de l'information visuelle dans le nerf optique vers le cerveau<sup>14</sup>. Elle constitue une urgence ophtalmologique.

La prise en charge consiste en l'administration en urgence de méthylprednisolone en IV à fortes doses (500 à 1000 mg) sur trois jours consécutifs ou un jour sur deux la première semaine et peut être répétée la semaine suivante si nécessaire<sup>5</sup> associée à une réévaluation ophtalmique rapprochée. En cas d'absence ou de trop faible réponse au traitement par corticoïdes IV avec détérioration de l'acuité visuelle ou des champs visuels à quinze jours, une chirurgie de décompression orbitaire urgente est nécessaire<sup>4,5</sup>.

Un essai randomisé réalisé par I. M. M. J. Wakelkamp *et al.* sur 15 patients atteints d'OB au stade neuropathie optique a été réalisé afin de savoir si la chirurgie pouvait éviter l'utilisation de corticoïdes et donc devenir le traitement de première intention dans la neuropathie sévère. La décompression orbitaire a été réalisée pour 6 patients et le traitement par méthylprednisolone IV pour 9 patients. Les résultats obtenus ont montré que la réalisation de la chirurgie en première intention n'entraînait pas de meilleur résultat que l'utilisation de méthylprednisolone IV. Le traitement par méthylprednisolone à forte dose, étant moins invasif que la chirurgie, et ayant restauré une acuité visuelle normale chez plus de 40% des patients d'une étude rétrospective de 24 patients atteints de DON est donc le traitement de première intention de la neuropathie optique<sup>5</sup>.

## 5. Traitements alternatifs avec une efficacité potentielle dans l'OB

### ○ Les Immunoglobulines

Dans plusieurs maladies auto-immunes, l'utilisation d'un traitement par immunoglobulines intraveineux a engendré une amélioration clinique et une diminution des taux d'autoanticorps spécifiques. Pour essayer de palier aux effets indésirables que peuvent causer les GCs, un essai randomisé a été réalisé sur 40 patients afin de comparer l'efficacité de la prednisolone orale et des Ig IV. L'essai consistait en l'administration de 100mg par jour de MP pour une durée de 20 semaines à 19 patients et en l'administration d'Ig IV à une posologie de 1g par kg de poids corporel pendant jours consécutifs toutes les 3 semaines et cela durant 15 semaines (soit 6 perfusions) à 21 patients. Respectivement 63% et 62% des patients ont été répondeurs avec une amélioration de la proptose, de l'acuité visuelle, de la pression oculaire et d'une diminution de

l'ouverture des paupières. L'efficacité des deux traitements semble similaire mais les Ig IV entraînent moins d'effets indésirables que le traitement par corticoïde oral<sup>125</sup>.

- Les inhibiteurs du TNF- $\alpha$

Dans la physiopathologie de l'OB, les cytokines pro-inflammatoires sont produites en grande quantité. C'est également le cas du facteur de nécrose tumorale TNF- $\alpha$ . De ce fait, les inhibiteurs anti-TNF- $\alpha$  semble être des traitements potentiels de l'OB.

Dans une étude publiée en 2005 et réalisée par D. Paridaens *et al.* sur 10 patients atteints d'une OB récente active légère à modérée/sévère, une amélioration modérée à importante selon les cas et une diminution significative du score CAS ont été montrées chez 6 des patients traités par etanercept SC à raison de 2 injections par semaine pendant 12 semaines<sup>4</sup>. Cette étude suggérait que l'etanercept pouvait diminuer les symptômes de l'OB mais que des essais contrôlés étaient nécessaires afin de confirmer ces résultats et de les comparer aux traitements « usuels » de l'OB<sup>4,126</sup>.

En 2005 un patient atteint d'OB menaçant la vue a été traité par infliximab. OM. Durrani *et al.* ont observé une amélioration de la vision du patient ainsi qu'une diminution de l'inflammation. Ils ont suggéré que l'infliximab pouvait être une alternative thérapeutique dans le traitement de l'OB<sup>127</sup>.

Une étude a été réalisée en 2014 par R. Ayabé *et al.* sur 10 patients en phase inflammatoire d'OB. Une diminution du score CAS a été observée chez 6 des 10 patients traités par adalimumab. Les résultats obtenus lors de cette étude étaient très mitigés mais suggèrent que l'adalimumab pourrait jouer avoir une action positive sur la réduction des symptômes inflammatoires de l'OB<sup>4,128</sup>.

Les anti-TNF- $\alpha$  pourraient être une alternative thérapeutique dans la prise en charge symptomatique de l'OB. Ils entraîneraient moins d'effets indésirables que les corticoïdes cependant leur efficacité n'est pas encore avérée.

- Les analogues de la Somatostatine

Les cellules impliquées dans la physiopathologie de l'OB, telles que les lymphocytes T activés et les fibroblastes orbitaires, présentent à leur surface des récepteurs à la somatostatine. C'est

pourquoi, l'utilisation d'analogues de la somatostatine a été envisagée. L'utilisation de l'octréotide qui est analogue de la somatostatine de longue durée d'action a entraîné une réduction de l'inflammation des tissus mous. Cependant, son action sur les muscles oculomoteurs a été moins efficace qu'un traitement par GCs. Le lanréotide a également eu un effet positif sur l'inflammation de l'orbite et des tissus mous lors d'OB active<sup>1</sup>.

- Le méthotrexate (MTX)

Le méthotrexate est un antagoniste de l'acide folique. Il a pour rôle d'inhiber la réduction de l'acide folique ainsi que la prolifération des cellules tissulaires telles que les LB et les LT. Son action est d'autant plus efficace lors que les tissus sont en prolifération active<sup>110</sup>. Une revue réalisée en 2019 par K.L.Yong *et al.* fait la rétrospection de données cliniques de 72 patients atteints d'OB sévère à menaçant la vue. Trente-trois ont été traités avec de la méthylprednisolone (MP) en monothérapie IV et trente-neuf par une bithérapie associant du MTX oral à la méthylprednisone IV. La bithérapie a montré une amélioration de l'activité de la maladie et de l'acuité vision supérieure à la monothérapie. Cela suggère que le MTX apporte bénéfice au traitement par MP.

De plus, au Caire, une étude comparative interventionnelle, randomisée et réalisée en double aveugle est menée afin d'étudier l'innocuité et l'efficacité des injections périoculaires de méthotrexate par rapport à celle de triamcinolone chez les patients atteints d'orbitopathie actives modérée à sévères<sup>129</sup>.

## **VI. Utilisation de la radiothérapie dans la prise en charge de L'OB**

La radiothérapie orbitaire (RTO) est utilisée depuis les années 1970 dans la PEC de l'OB<sup>130</sup>. Elle est aujourd'hui un traitement alternatif et peut être envisagée dans l'OB lors de cortico-dépendance ou de cortico-résistance<sup>4</sup> et dans les OB actives ( $CAS \geq 3/7$ ) modérées à sévères dont le NOSPECS est de 2 à 5<sup>25</sup>. En effet, la RTO est particulièrement efficace lorsque l'OB est active. Elle a une action anti-inflammatoire et immunosuppressive et va donc agir sur l'inflammation et sur les troubles de la mobilité oculaire.

Généralement, la dose cumulative délivrée est de 20 Gy par orbite répartie en dix séances consécutives de 2 Gy sur une durée de deux semaines<sup>4,5,42</sup>. Elle est délivrée en rétrobulbaire sur les muscles oculomoteurs bilatéraux par un port latéral de façon à ce que l'exposition oculaire

(œil, rétine, glandes lacrymales, chambre antérieure, nerf optique, chiasma) ou intracrânienne (hypophyse, cerveau) soient évitées<sup>14,25</sup>. L'efficacité de cette technique s'expliquerait par la forte radiosensibilité des Ly T et des fibroblastes orbitaires<sup>14,130</sup>. Dans la littérature, un grand nombre d'études rétrospectives ont rapporté une réduction de l'inflammation périoculaire chez 60% des patients atteints d'OB active<sup>14,42,130</sup>. Il a été montré que l'efficacité de la RTO est comparable à celle de GC orale en termes de réduction inflammatoire bien que la RTO ait une efficacité plus durable et que les GCs aient un bénéfice plus rapide<sup>14</sup>. Par ailleurs, d'autres essais ont montré que l'association de RTO aux GCs permet de potentialiser de façon synergique leurs effets<sup>4,5,14</sup>. Une meilleure efficacité et une meilleure tolérance sont observées si des GCs par voie IV sont utilisés dans cette association<sup>4</sup>. D'après l'étude de Kahaly *et al.* la délivrance de 1 Gy par semaine sur une durée de 20 semaines est tout autant efficace que le protocole initial et permet une meilleure tolérance. Une dose cumulée supérieure à 20 Gy n'entraîne aucun bénéfice supplémentaire<sup>25</sup>. Une dose cumulée à 10 Gy semblerait tout aussi efficace que celle à 20 Gy<sup>42</sup> mais de nouvelles études sont encore nécessaires afin d'évaluer les nouveaux schémas d'irradiations<sup>130</sup>. En phase inflammatoire précoce, une dose cumulée de 2.4 Gy peut être proposée<sup>25</sup>.

Les premiers résultats de la RTO peuvent être observés avec une latence de 4 à 6 semaines avec un effet optimal à 3 mois<sup>25</sup>. La RTO est généralement bien tolérée mais quelques cas de cataracte et de syndrome d'œil sec ont été observés. Il existe cependant un faible risque théorique de carcinogénèse ce qui fait que cette méthode est contre indiquée chez les sujet de moins de 35ans dans l'OB<sup>14,42</sup> et chez les personnes qui présentent un risque important de tumeurs radio-induites. La RTO peut entraîner une augmentation de l'incidence de maladies vasculaires rétinienne chez les patients diabétiques ou hypertendus ce qui en fait une contre-indication chez ces populations de patients et donc chez les patients ayant une rétinopathie avérée<sup>4</sup>.

Malgré l'observation de son efficacité en association avec une corticothérapie, une faible toxicité et un faible taux de récurrence et d'échec, la RTO semble délaissée au profit de nouvelles thérapeutiques et conserve sa place en deuxième ligne de traitement car certains essais remettent en cause son efficacité<sup>5</sup>. En effet, deux études contrôlées randomisées n'ont montré aucun bénéfice de la RTO<sup>5,14</sup> et un essai britannique (CIRTED) n'a montré aucun avantage à l'ajout de RTO à une corticothérapie orale chez les patients atteints d'OB active<sup>14</sup>.

## VII. Place de la chirurgie dans la prise en charge de l'OB

Les chirurgies de réhabilitation sont généralement envisagées pour les formes séquellaires fonctionnelles et esthétiques de l'OB c'est-à-dire lors de la phase inactive de la maladie. Elles requièrent une stabilité clinique<sup>7</sup>, thyroïdienne et orbitaire de minimum six mois chez le patient<sup>131</sup>. Par ailleurs, la chirurgie de décompression orbitaire peut être envisagée et pratiquée en cas d'urgence lors de la phase active de la maladie dans le cadre d'une OB sévère menaçant la vue. L'OB touche plusieurs compartiments de l'œil et tous les symptômes ne peuvent être corrigés en une unique opération. Les chirurgies se réalisent alors par étapes successives en démarrant par la chirurgie de l'orbite, puis par la chirurgie des troubles oculomoteurs et enfin par celle des paupières.

### 1. La décompression chirurgicale orbitaire

Le but de la décompression orbitaire est de modifier le rapport contenu/contenant de l'orbite. Pour ce faire, une expansion du volume orbitaire est réalisée par effondrement et la résection d'une ou plusieurs parois orbitaires associée à une ablation de graisse (lipectomie) ou non mais il a été montré que la réalisation d'une lipectomie associée permet une meilleure réduction de l'exophtalmie<sup>5,42</sup>. La décompression orbitaire peut se réaliser par voie endonasale sous neuronavigation, par voie trans-faciale ou trans-conjonctivale. Elle va permettre de soulager durablement la pression exercée sur le nerf optique par les muscles oculomoteurs hypertrophiés, de réduire l'exophtalmie de plusieurs millimètres (4 à 6 en moyenne), de diminuer les risques d'expositions de la cornée ainsi que d'amoindrir l'hypertonie oculaire<sup>18</sup>. Ce geste chirurgical est réalisé sous anesthésie générale, a une durée d'environ une heure et demie et nécessite une hospitalisation de deux jours ainsi qu'une convalescence de quinze jours à domicile<sup>131</sup>. La complication post-opératoire principale est la diplopie qui est souvent transitoire mais qui peut s'avérer définitive<sup>4</sup>. D'autres effets post opératoires personne dépendante peuvent survenir comme des douleurs, des saignements de nez et un trouble de sensibilité des joues et paupières inférieures<sup>131</sup>.

### 2. La chirurgie oculomotrice

La chirurgie oculomotrice a pour objectif de rétablir un parallélisme entre les deux yeux et de supprimer la diplopie et le strabisme principalement dans le regard de face et en position de

lecture<sup>131</sup>. Afin que celle-ci puisse être réalisée, le patient doit avoir une euthyroïdie et des troubles oculomoteurs stables depuis au moins 6 mois<sup>42</sup>. Si une décompression orbitaire a été réalisée au préalable, la chirurgie oculomotrice ne peut d'être exécuter que 6 mois après<sup>4</sup>.

La chirurgie oculomotrice vise à diminuer ou augmenter la « force » d'un (ou plusieurs) muscles en le déplaçant ou le raccourcissant (on parle souvent de recul musculaire avec refixation sclérale). Pour cela, le chirurgien réalise des minuscules points de suture qui peuvent être permanents ou ajustables<sup>132</sup>. L'intervention dure entre 20 minutes et une heure en fonction du nombre de muscles concernés. À la suite de cette opération, les complications sont assez rares mais des troubles palpébraux peuvent survenir telles que les rétractions palpébrales<sup>132</sup>.

### 3. La chirurgie palpébrale

La chirurgie palpébrale représente souvent l'étape ultime de la chirurgie réparatrice de l'OB<sup>25</sup>. Elle vise à réaliser un allongement palpébral supérieur et/ou inférieur dans le but de traiter la rétraction (cf. **figure 31**). Dans le cas où la rétraction de la paupière supérieure serait inférieure à 3 mm une müllérectomie par voie conjonctivale ou cutanée peut être suffisante. Cette technique consiste à ôter le muscle de Müller qui est un petit muscle dont la mission est de soulever la paupière et permet à la paupière de descendre jusqu'à 2 millimètres. Dans le cas où la rétraction est égale ou supérieure à 4 mm, la müllérectomie est insuffisante. Le chirurgien devra réaliser en supplément un recul du muscle releveur de la paupière suivi de sa fixation à la conjonctive ou à l'interposition d'un matériel autogénique ou synthétique ou encore à l'élaboration de sutures ajustables afin de régler la hauteur et la courbure palpébrale après l'opération<sup>133,134</sup>.



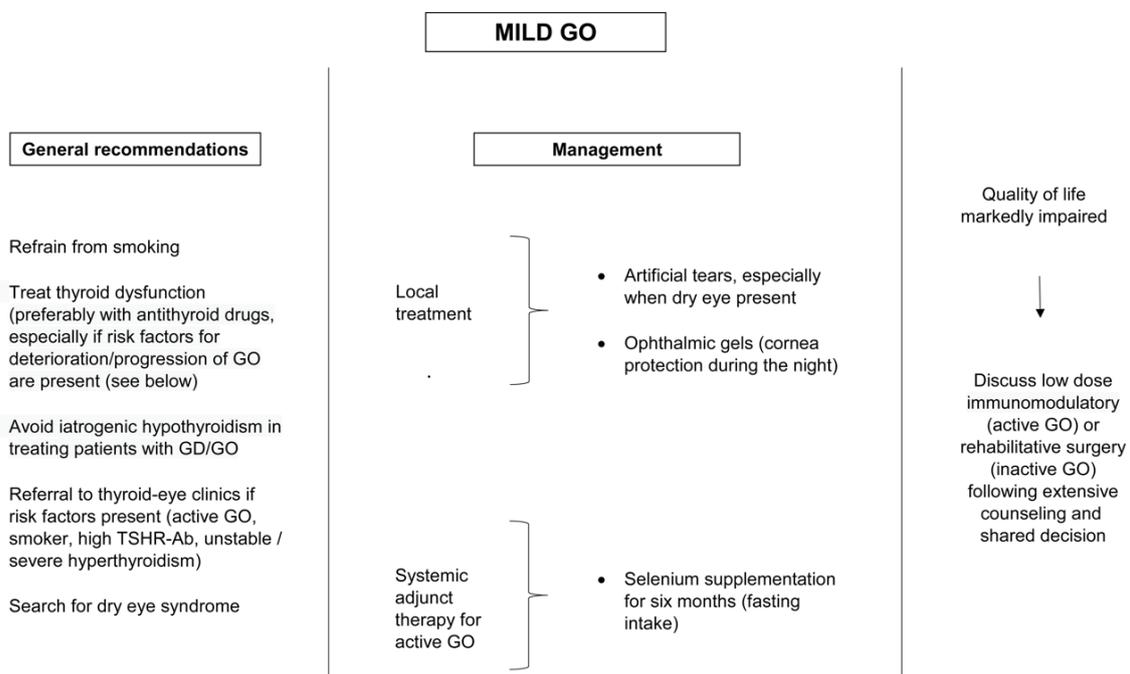
*Figure 31: Résultats de la chirurgie palpébrale supérieure chez une patiente atteinte d'OB<sup>133</sup>*

La rétraction des paupières inférieures peut entraîner la nécessité d'un allongement palpébral soit par simple recul des rétracteurs si la rétraction mineure c'est-à-dire inférieure à 2mm soit avec par interposition de matériel (une greffe de muqueuse palatine ou une greffe de cartilage auriculaire)<sup>133</sup>.

## VIII) Recommandation de l'EUGOGO pour la prise en charge de l'OB

### 1.Recommandations de l'EUGOGO dans la prise en charge de l'OB légère

L'OB légère se résout la plupart du temps de façon spontanée. De ce fait, après un arrêt du tabac et de l'obtention d'un équilibre thyroïdien, des traitements locaux et un suivi du patient sont suffisants. Une supplémentation en sélénium semble bénéfique. Elle améliorerait la qualité de vie des patients et entrainerait une faible progression de la maladie. Lorsque la qualité de vie est fortement altérée un traitement immunomodulateur ou une chirurgie de réadaptation peuvent être discutées par l'ensemble de l'équipe médicale (cf. **figure 32**)<sup>5</sup>.



*Figure 32: Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de l'OB légère<sup>5</sup>.*

## 2. Recommandations de l'EUGOGO dans la prise en charge de l'OB active, modérée à sévère

Le patient atteint d'OB modérée à sévère doit être traité pour sa MB de manière à restaurer son euthyroïdie. Il doit être observant dans le but de maintenir son équilibre thyroïdien et doit arrêter sa consommation de tabac.

Le traitement de première intention recommandée par l'EUGOGO pour l'OB active modérée à sévère repose sur une corticothérapie IV à fortes doses combinée à une prise de mycophénolate de sodium (MS). Dans ce schéma, la dose de MP IV est de 0.75g par semaine durant six semaines associée à 0.72g de MS en prise quotidienne. Si la réponse à ce traitement est partielle ou satisfaisante, le patient recevra 0.25g de MP IV par semaine pendant 6 semaines associé à du 0.72g de MS par jour pendant 18 semaines. La dose cumulée de MP est donc de 4.5g. Si le MS n'est pas disponible du MMF peut être administrée (0.72g de MS équivaut à 1g de MMF).

Toutefois dans les formes les plus sévères, c'est-à-dire pour les patients ayant une sévère inflammation des tissus orbitaires, une sévère proptose et une diplopie fluctuante, la MP peut être utilisée en monothérapie à une dose de 0.75g en prise hebdomadaire pendant 6 semaines et suivi, en fonction de la réponse au traitement, d'une dose de 0.5g de MP IV par semaine durant 6 semaines (cf. figure 33)<sup>5</sup>.

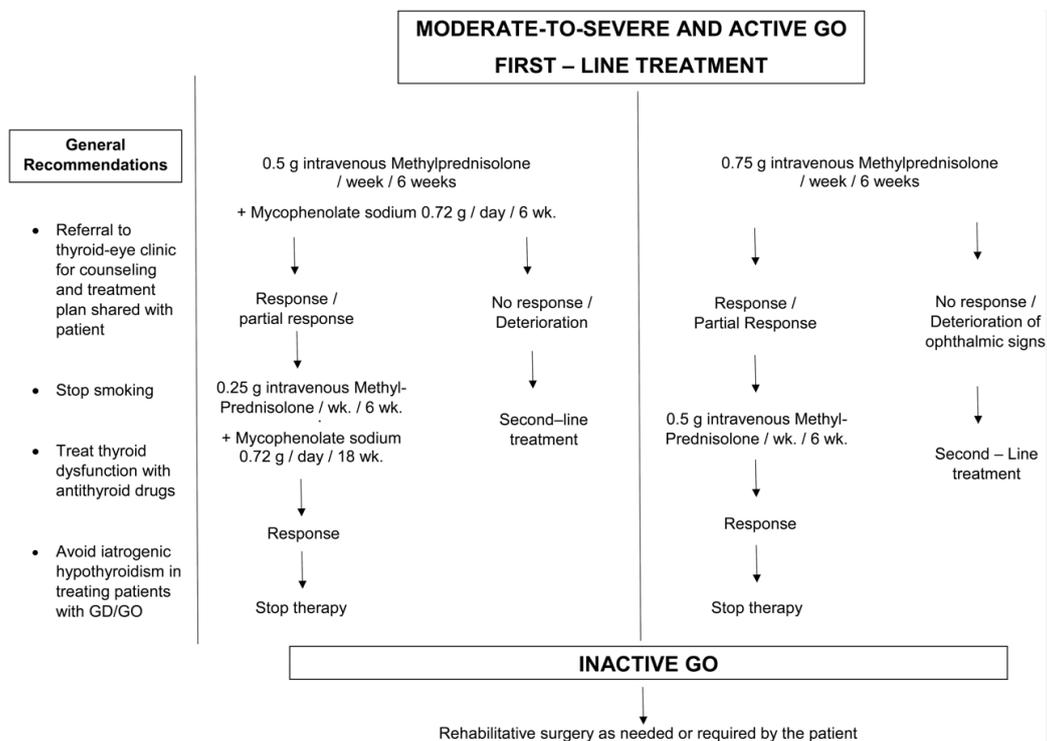
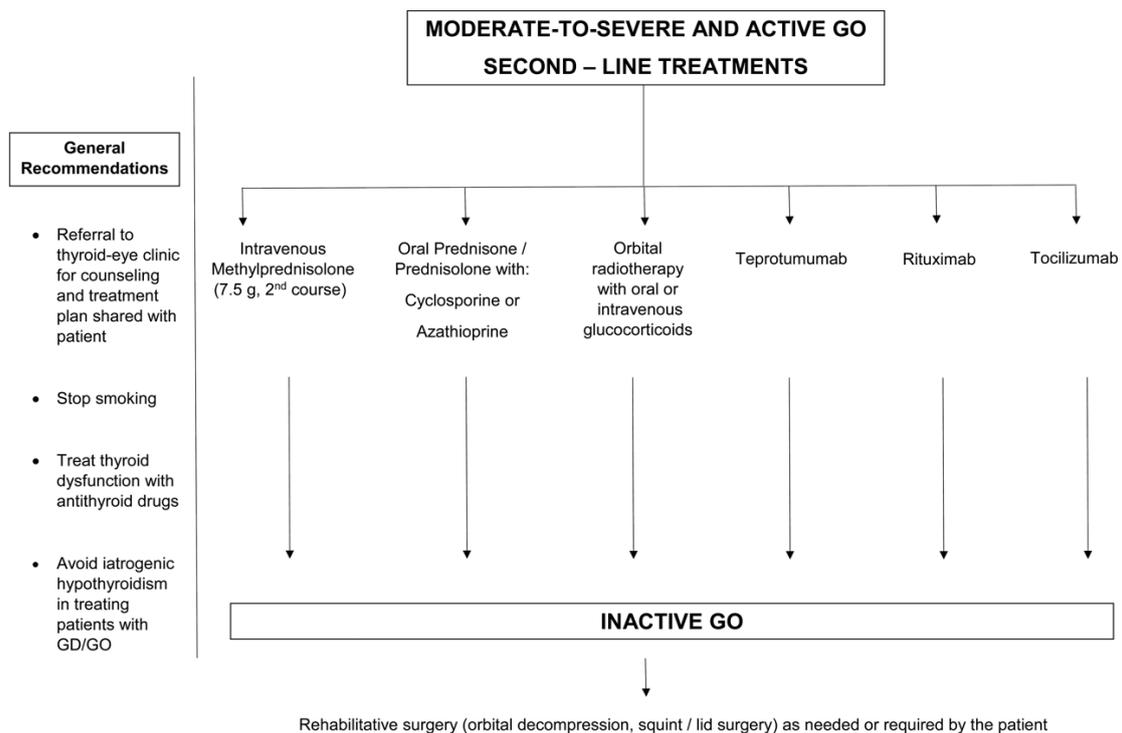


Figure 33 : Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de l'OB active modérée à sévère en 1<sup>ère</sup> intention<sup>5</sup>.

Lors de cortico-résistance, de cortico-dépendance ou d'intolérance aux corticoïdes, un traitement de deuxième intention doit être envisagé. Les traitements recommandés en 2<sup>nd</sup> intention sont : une deuxième cure de MP IV dont la dose cumulée est de 7.5g, une corticothérapie orale associée à de l'azathioprine ou de la ciclosporine, un traitement par rituximab ou par tocilizumab ou par téprotumumab. En cas d'évolution de la maladie en phase inactive, des chirurgies réparatrices peuvent être discutées afin de corriger les séquelles laissées par l'OB (cf. **figure 34**)<sup>5</sup>.



*Figure 34: Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de l'OB active modérée à sévère en 2<sup>ème</sup> intention<sup>5</sup>.*

### 3. Recommandations de l'EUGOGO dans la prise en charge de la neuropathie optique

Le traitement de première intention de la neuropathie optique est la MP IV à fortes doses. La posologie recommandée est de 0.5 à 1g par jour sur 3 jours consécutifs. Cependant, l'administration un jour sur deux est préférée pour des raisons de sécurité, au moins lors de la première semaine. Dans le cas où le patient répond positivement au traitement des doses de 0.5g hebdomadaire pourront être administrées sans dépasser la dose cumulée de 8g.

Par ailleurs, si le patient ne répond pas au traitement et qu'une détérioration de la vision est observée, une chirurgie de décompression orbitaire devra être réalisée en urgence (cf. **figure 35**)<sup>5</sup>.

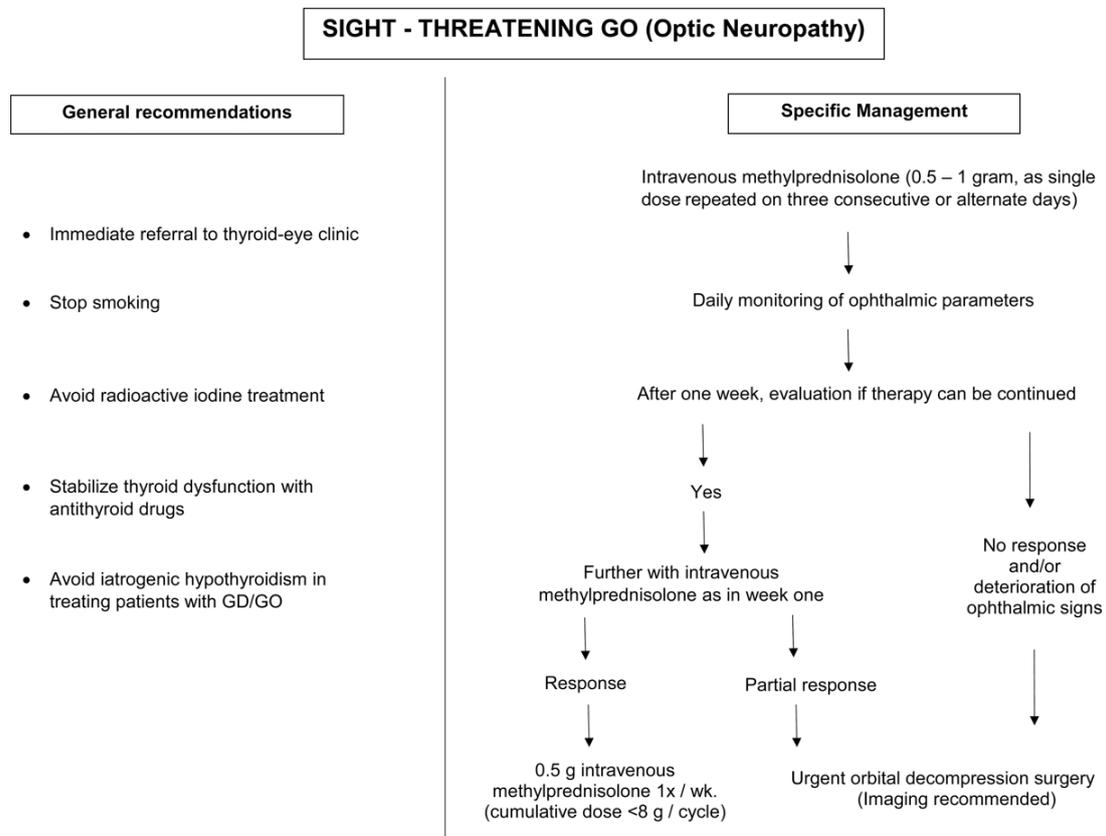


Figure 35: Récapitulatif des recommandations de l'EUGOGO dans la PEC de la neuropathie optique<sup>5</sup>.

---

## DISCUSSION

---

L'orbitopathie de Basedow est une maladie auto-immune et inflammatoire de l'orbite. Elle est peu connue, peu fréquente, handicapante et potentiellement grave puisqu'elle peut entraîner dans les cas les plus sévères une perte de la vue. Elle a un impact fonctionnel et esthétique et entraîne une altération de la qualité de vie des patients. La gravité de sa forme modérée à sévère engendre une mobilisation grandissante de la part du monde scientifique et du monde de la santé quant à sa prise en charge. D'ailleurs, depuis 1999 une organisation multidisciplinaire européenne, l'European Group of Graves' Orbitopathy (EUGOGO), met en œuvre des recommandations dans la prise en charge de cette pathologie. L'EUGOGO est composée d'ophtalmologistes, d'endocrinologues, de spécialistes de sciences fondamentales et de neuroradiologues ayant un haut niveau d'expérience en ophtalmologie et en recherche dans ce domaine. L'une de leurs missions est de promouvoir le développement de nouvelles thérapies et de leurs utilisations dans la pratique clinique<sup>5</sup>. A ce jour, un certain nombre d'essais cliniques et d'études ont été menés un peu partout dans le monde et le sont encore. C'est grâce à cette mobilisation et à la recherche clinique que la PEC de l'OB évolue.

Une fois que le diagnostic d'OB a été posé, le niveau d'activité clinique (évalué par le score CAS) et le degré de sévérité (établi par la classification EUGOGO) qui sont étroitement liés, sont déterminés afin d'orienter la PEC thérapeutique. Des mesures communes à toutes les formes d'OB sont mises en place (mesures locales, restauration de l'euthyroïdie, sevrage tabagique, etc.). La forme légère est la plus fréquente et se résout la plupart du temps spontanément. Au cours de sa phase symptomatique, l'administration de sélénium peut favoriser la réduction de l'atteinte oculaire et améliorer la qualité de vie des patients. Cette supplémentation est également recommandée pour les patients atteints d'OB sévères à modérées par une majorité de cliniciens même si la preuve de son efficacité n'a pas encore été démontrée dans ce stade de la maladie<sup>5</sup>.

Seules les formes actives d'OB (CAS  $\geq$  à 3) vont nécessiter un traitement médical spécifique :

- Dans les formes actives modérées à sévères, les glucocorticoïdes IV à fortes doses, associés ou non à du mycophénolate mofétil ou de sodium, sont le traitement de première intention<sup>5</sup>. L'équipe médicale en charge des patients atteints d'OB à la Conception a choisi jusqu'alors de les traiter uniquement par glucocorticothérapie en traitement de 1<sup>ère</sup> intention mais songent à une éventuelle mise en place du protocole associant les GCs à du MMF ou du MS. Actuellement, 21 patients sont traités par GCs

à la Conception pour une OB. Bien que leur efficacité ait été démontrée, que leurs effets indésirables soient connus et que leur coût soit faible, l'utilisation des GCs a des limites. Leurs EI sont nombreux et la proportion de patients ne répondant pas au traitement est estimée à 20-30 %<sup>86</sup> et atteindrait même 30 à 40 % selon une revue d'août 2022<sup>7</sup>. De ce fait, lors d'intolérances ou de cortico-résistances, l'EUGOGO recommande l'utilisation de traitements de seconde intention tels que le rituximab, le tocilizumab, le téprotumumab et des associations de médicaments (GCs + ciclosporine ou GCs + azathioprine)<sup>5</sup>.

- L'association de ciclosporine ou d'azathioprine à une corticothérapie orale semble aboutir à un effet supérieur à son utilisation en monothérapie et limiter le nombre de rechute. Néanmoins, l'azathioprine n'est généralement pas très bien toléré ce qui peut être un frein à son utilisation<sup>5</sup>.
- Le rituximab est utilisé en dehors du cadre de son AMM depuis 2004 dans le traitement de l'OB active modérée à sévère, d'apparition récente en deuxième ligne de traitement, en cas de résistance aux GCs IV et en l'absence de neuropathie optique. Cependant, les résultats concernant son efficacité sont contradictoires en fonction des essais<sup>5,14</sup>. En pratique, à l'hôpital de la Conception, il n'y a plus aucun patient traité par rituximab dans cette indication depuis 2021.
- Depuis quelques années, le TCZ est devenu un des traitements de deuxième intention dans la PEC thérapeutique de l'OB. Tout comme le rituximab, il est utilisé en dehors du cadre de l'AMM. C'est un médicament coûteux mais qui est pris en charge en sus de la tarification à l'activité (T2A) sur justification, ce qui facilite son utilisation à l'hôpital. Il offre des résultats prometteurs sur l'OB modérée et sévère et serait également efficace sur la neuropathie optique. Concrètement, il entraîne une diminution du score CAS, une baisse du taux d'anticorps anti TSH-R, une amélioration de la mobilité de l'œil et une réduction de l'exophtalmie<sup>109</sup>. Son action demeure néanmoins limitée sur la diplopie et ces EI sont non négligeables. Toutefois, en pratique, il est fréquemment utilisé. En effet à l'hôpital de la Conception, 9 des 30 patients pris en charge pour une OB sont traités par TCZ ou sarilumab (utilisé en substitution au TCZ à la suite de tensions d'approvisionnement en septembre 2021 liées à son utilisation mondiale massive dans la prise en charge du Covid-19).

- Depuis 2020, le téprotumumab (TEPEZZA®) est apparu dans le traitement de l'OB modérée à sévère. Il est la première thérapie ciblée spécifique de la maladie. Il inhibe l'activation de l'IGF-1R, la signalisation qu'il induit et bloque l'activation des FO via le complexe IGF-1R/TSH-R. L'US. Food Drugs Administration a autorisé sa mise sur le marché en janvier 2020<sup>1</sup>. Depuis quelques mois en France, l'ANSM lui a accordé une autorisation d'accès compassionnel (AAC)<sup>114</sup>. Les résultats des essais cliniques menés sur des patients atteints d'OB modérées à sévères sont prometteurs. Il semblerait que le TPZ soit également efficace chez les patients atteints de neuropathie optique ou d'OB chronique actif ou inactive. En effet, un essai clinique de phase IV (NCT04583735) est en cours aux USA afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité du TPZ versus placebo dans l'OB chronique inactive<sup>135,136</sup>. Le TPZ permet d'obtenir de très bons résultats sur la proptose, la diplopie, la diminution du CAS et la qualité de vie<sup>14</sup>. Cependant, ces études sont en nombre limitées et incluent un petit nombre de patients. Il est nécessaire de réaliser de nouvelles études sur un nombre de patients plus conséquent et sur une durée plus longue. Ceci permettrait d'évaluer l'efficacité, la tolérance et les EI du TPZ à long terme ainsi que sa capacité à diminuer les interventions chirurgicales. De plus, les études actuelles ont seulement été réalisées versus placebo. Des études comparatives TPZ versus GCs ou TPZ versus TCZ permettraient de déterminer la place du TPZ dans la PEC de l'OB. A l'hôpital de la Conception, aucun médecin n'a encore réalisé de demande d'AAC pour l'un de ses patients. L'AAC permet actuellement au TPZ d'être intégralement pris en charge par l'assurance maladie. C'est une thérapie onéreuse qui fera probablement l'objet d'une réserve hospitalière. Dans l'éventualité où le laboratoire Horizon Therapeutics fait une demande de commercialisation en France dans le cadre de l'AMM, mais que le TPZ n'obtient pas un SMR et un ASMR suffisants, son utilisation à l'hôpital risque d'être compromis d'un point de vue médico-économique.
- La radiothérapie représente une alternative thérapeutique lorsqu'elle est associée à une corticothérapie. Elle permet une amélioration de l'oculomotricité et de l'inflammation dans l'OB modérée à sévère. De plus, elle est bien tolérée par les patients et entraîne peu d'échecs et de récives. Son efficacité demeure toutefois controversée, c'est pourquoi elle est souvent délaissée au profit d'autres options thérapeutiques<sup>5,14</sup>.
- La chirurgie de réhabilitation reste pour le moment indispensable à la PEC des séquelles fonctionnelles et esthétiques de l'OB et de la neuropathie optique.

L'évolution de la connaissance de la physiopathologie a permis des avancées thérapeutiques dans la PEC de l'OB mais celle-ci n'est pas encore optimale. En effet, le manque d'essais cliniques comparatifs entre les traitements de deuxième ligne et les glucocorticoïdes mais aussi entre les traitements de deuxième ligne entre eux ne permet pas de connaître la place de chaque traitement dans la PEC.

Pour l'instant l'utilisation du TPZ est restreinte car il ne possède pas d'AMM en France mais seulement une autorisation d'accès compassionnel (AAC) nominative. En pratique, les deux traitements médicamenteux les plus utilisés dans la PEC de l'OB sont les glucocorticoïdes en première intention et le TCZ en cas d'intolérance ou d'échec à ces derniers. Pour donner suite à ce travail bibliographique, il serait donc intéressant de réaliser une étude au sein de l'hôpital de la Conception afin d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de l'utilisation du TCZ. Il semble également judicieux de déterminer quel type de patient serait potentiellement éligible à un traitement par TPZ et à un accompagnement thérapeutique. Ce travail pourrait permettre, en lien avec les sociétés savantes, la HAS et l'ANSM, de définir un cadre de restriction dans l'utilisation du TPZ et ainsi de permettre son utilisation pour les patients les plus graves, dans un contexte de maîtrise des dépenses.

Enfin, l'OB est une pathologie complexe à tous points de vue. De ce fait, son diagnostic et sa prise en charge nécessite une ou plusieurs réunions de concertation pluridisciplinaire associant un ophtalmologue, un endocrinologue et un chirurgien au minimum. Le pharmacien hospitalier travaille en collaboration avec l'équipe médicale et participe à la discussion multidisciplinaire concernant la thérapeutique des patients. Il s'assure que le traitement prescrit hors AMM ait été justifié par la réalisation d'une feuille de groupe 3 afin d'obtenir son remboursement par l'assurance maladie et assure également son approvisionnement. Afin d'optimiser la prise en charge de ces patients, la mise en place d'actions thérapeutiques serait judicieuse. En effet, un entretien thérapeutique permettrait de sensibiliser le patient sur la nécessité du sevrage tabagique, de l'équilibre thyroïdien et de l'importance de l'observance. Il permettrait également de lui donner la connaissance nécessaire sur ses traitements, sur leurs effets indésirables et sur la conduite à tenir s'ils surviennent et serait l'occasion de l'impliquer davantage dans son parcours de soin.

---

## CONCLUSION

---

L'orbitopathie de Basedow, principale manifestation extrathyroïdienne de la maladie de Basedow<sup>1</sup>, est une maladie complexe et potentiellement grave. Sa physiopathologie fait intervenir de nombreux acteurs du système immunitaire. Les symptômes qui en résultent sont nombreux et de gravités variables. Les troubles fonctionnels et esthétiques sont importants et engendrent des troubles psychosociaux<sup>7,52</sup>. Du fait de sa complexité et de la grande altération de la qualité de vie des patients, la prise en charge est multidisciplinaire et fait intervenir notamment un ophtalmologue, un endocrinologue, un chirurgien, un radiothérapeute et un pharmacien. Bien que sa prévalence soit faible, l'OB mobilise de plus en plus l'attention des professionnels de santé.

Sa prise en charge comprend une restauration de l'euthyroïdie, un sevrage tabagique, une mise en place de mesures symptomatiques non médicamenteuses mais également la caractérisation de l'activité (CAS) et de la sévérité (classification EUGOGO<sup>5</sup>) de la maladie ophtalmique qui permettent l'orientation de la prise en charge. Pour les formes actives modérées à sévères, un traitement médical est justifié avec en première ligne une corticothérapie IV à fortes doses. Lors de cortico-dépendance ou de cortico-résistance, des traitements de seconde ligne sont considérés : l'association de GC à de la ciclosporine, de l'azathioprine ou de la radiothérapie, du rituximab et plus récemment de nouvelles thérapies telles que le tocilizumab et le téprotumumab<sup>5,7</sup>. Ces dernières permettent une évolution de la prise en charge. Le tocilizumab est de plus en plus utilisé du fait des bons résultats observés lors de son utilisation. Cependant, de nouvelles investigations cliniques sont nécessaires car peu de données comparatives avec les autres thérapeutiques sont disponibles. Les traitements cités ci-dessus permettent une amélioration des symptômes. Ils sont utilisés hors AMM mais sont recommandés par l'EUGOGO.

Le téprotumumab, quant à lui, est le premier à obtenir une autorisation de mise sur le marché par la FDA<sup>119</sup> et une AAC en France<sup>115</sup> dans l'indication de l'OB. Son action est prometteuse selon les essais cliniques réalisés versus placebo. Toutefois, des études supplémentaires sont nécessaires afin d'évaluer son efficacité au long cours, sa capacité à réduire le besoin de chirurgie de réhabilitation et sa place vis-à-vis des autres thérapeutiques utilisées dans la maladie (notamment les GCs et le TCZ). Ce traitement coûteux (dont la cure reviendrait à 345 000 euros) est actuellement pris en charge par l'assurance maladie du fait de son autorisation d'accès compassionnel. Néanmoins, ce statut d'utilisation peut être amené à

évoluer et soulève donc des questionnements économiques. En effet, dans le cas où l'ASMR et le SMR seraient caractérisés comme insuffisants (du fait d'études réalisées seulement versus placebo), le TPZ ne serait pas complètement pris en charge par l'assurance maladie, sa place dans le schéma thérapeutique et son utilisation seraient reconsidérées.

Afin de mieux comprendre la place du tocilizumab et de TPZ des études sont toujours en cours. En effet, une étude comparative TCZ versus MP (NCT 04876534)<sup>122</sup> et une étude de phase IV sur l'action du TPZ sur l'OB chronique inactive (NCT04583735) sont menées actuellement. Bien que les avancées thérapeutiques actuelles soient prometteuses, la meilleure compréhension de la physiopathologie de l'OB permet d'envisager de nouvelles approches thérapeutiques. C'est pourquoi de nouveaux essais cliniques sont réalisés. Actuellement, le sécukinumab 300 mg SC, Ac anti-interleukine 17-A qui a déjà fait ces preuves dans 3 maladies inflammatoires auto-immunes (le psoriasis, le rhumatisme psoriasique et la spondylarthrite ankylosante), fait l'objet d'une étude de phase III (NCT04737330)<sup>123</sup> dans la PEC de l'OB. En effet, l'IL-17A est produite par les lymphocytes Th 17, qui infiltrent l'orbite, et participe à l'activation des FO et à l'expansion du tissu rétrobulbaire ce qui en fait une nouvelle cible thérapeutique prometteuse. Des études sont également menées sur les Ac anti -FcRN (Fraction C récepteur néonatal) dans le cadre de l'OB notamment sur le RNT-1401 SC<sup>137</sup> (étude de phase IIa) et le batoclimab pour lequel plusieurs études sont en cours (NCT 055524571, NCT05517421, NCT05517447)<sup>138</sup>. Des études de phase II sont réalisées également sur le linsitinib<sup>139</sup> (anti IGF-1R) et sur le sirolimus (NCT04598815)<sup>140</sup> et une étude de phase 1 sur des volontaires sains et des patients atteints de maladie thyroïdienne oculaire est menée sur un médicament expérimental, VRBN 001, afin d'évaluer dans un premier temps son innocuité et sa tolérance<sup>141</sup>.

Enfin, il est nécessaire que le pharmacien, en plus d'assurer l'approvisionnement et la dispensation des thérapeutiques utilisées dans l'OB, collabore avec les médecins afin de définir en pratique la place des nouvelles thérapies dans la prise en charge des patients. Cette collaboration permettrait également de déterminer les patients éligibles à un traitement par TPZ et les patients pour lesquels un accompagnement thérapeutique est nécessaire.

---

## BIBLIOGRAPHIE

---

1. Gontarz-Nowak, K., Szychlińska, M., Matuszewski, W., Stefanowicz-Rutkowska, M. & Bandurska-Stankiewicz, E. Current Knowledge on Graves' Orbitopathy. *Journal of Clinical Medicine* 10, (2020).
2. Masson, E. Orbitopathie dysthyroïdienne. *EM-Consulte* <https://www.em-consulte.com/article/825780/orbitopathie-dysthyroïdienne>.
3. Delmas, J. Orbitopathies dysthyroïdiennes. 13 (2020).
4. Lun, A. Y. *et al.* L'orbitopathie basedowienne: diagnostic, épidémiologie et principes de traitement. *La Revue de Médecine Interne* S0248866322000273 (2022) doi:10.1016/j.revmed.2022.01.006.
5. Bartalena, L. *et al.* The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology* 185, G43–G67 (2021).
6. Taylor, P. N. *et al.* New insights into the pathogenesis and nonsurgical management of Graves orbitopathy. *Nature Reviews Endocrinology* 16, 104–116 (2020).
7. Yu, C. Y., Keen, J. A. & Shriver, E. M. Teprotumumab. *Advances in Ophthalmology and Optometry* 7, 383–400 (2022).
8. Maladie de Basedow. *Revue genesis* <https://www.revuegenesis.fr/maladie-de-basedow/>.
9. Wang, Y., Patel, A. & Douglas, R. S. <p>Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm</p>. *TCRM* 15, 1305–1318 (2019).
10. Patel, A., Yang, H. & Douglas, R. S. A New Era in the Treatment of Thyroid Eye Disease. *American Journal of Ophthalmology* 208, 281–288 (2019).
11. Jessica, L. Prise en charge des dysthyroïdies chez l'adulte. 18 (2020).
12. Bartalena, L., Piantanida, E., Gallo, D., Lai, A. & Tanda, M. L. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Frontiers in Endocrinology* 11, (2020).
13. Orbitopathie Dysthyroïdienne, Dr Mouriaux, F, CHU de Rennes, Collège des Ophtalmologistes Universitaires de France, Chapitre 22, Item 242
14. ITEDS. *International Thyroid Eye Disease Society* <https://thyroideyedisease.org/>.
15. Beaudoin, M. A., Meillet, L., Schillo, F. & Borot, S. Une orbitopathie basedowienne corticorésistante à TRAb négatifs. *Annales d'Endocrinologie* 79, 369 (2018).
16. Bartley, G. B. *et al.* Long-term Follow-up of Graves Ophthalmopathy in an Incidence Cohort. *Ophthalmology* 103, 958–962 (1996).
17. Morax, S. & Badelon, I. L'exophtalmie basedowienne. *Journal Français d'Ophtalmologie* 32, 589–599 (2009).
18. Berhouma, M. *et al.* Orbitopathie dysthyroïdienne, Médecine clinique endocrinologie et diabète n°92 (2018).

19. Bartley, G. B. *et al.* The Incidence of Graves' Ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. *American Journal of Ophthalmology* 120, 511–517 (1995).
20. Navarro, D. A. Anatomie et physiologie de l'œil. 31.
21. Dr Roberts, A. *Le grand guide visuel du corps humain.* (Pearson, 2011).
22. Hamédani, M. & Obéric, A. Orbitopathie dysthyroïdienne : du diagnostic au traitement. 6.
23. Delmas, J. Etude comparative entre trois exophtalmomètres et biométries tomодensitométriques. 156.
24. Cherchir, F. *et al.* Neuropathie optique au cours de l'ophtalmopathie Basedowienne : prévalence, conséquences et facteurs associés. *Annales d'Endocrinologie* 82, 398 (2021).
25. Gravaud Hauteclouque, M. Efficacité et toxicité de la radiothérapie orbitaire comme traitement de l'orbitopathie Basedowienne, Université de Strasbourg (2019).
26. Jurecka-Lubieniecka, B. *et al.* Association between Polymorphisms in the TSHR Gene and Graves' Orbitopathy. *PLoS ONE* 9, e102653 (2014).
27. Ko, J. *et al.* Signal transducer and activator of transcription 3 as a potential therapeutic target for Graves' orbitopathy. *Molecular and Cellular Endocrinology* 534, 111363 (2021).
28. Al-Heety, R. A. & Al-Hadithi, H. S. Circulating miRNA-21-5p role in the development of orbitopathy in Graves disease. *Gene Reports* 20, 100793 (2020).
29. Chin, Y. H. *et al.* Prevalence of thyroid eye disease in Graves' disease: A meta-analysis and systematic review. *Clin Endocrinol (Oxf)* 93, 363–374 (2020).
30. González-García, A. & Sales-Sanz, M. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *Medicina Clínica (English Edition)* 156, 180–186 (2021).
31. Genere, N. & Stan, M. N. Current and Emerging Treatment Strategies for Graves' Orbitopathy. *Drugs* 79, 109–124 (2019).
32. Drui, D., Du Pasquier Fediaevski, L., Vignal Clermont, C. & Daumerie, C. Graves' orbitopathy: Diagnosis and treatment. *Annales d'Endocrinologie* 79, 656–664 (2018).
33. Vignal-Clermont, C. et Badelon, I. Maladie de Basedow et ophtalmologie : les points essentiels, réalités ophtalmique, n°195 (2012).
34. Desdoits, F. BK Polyomavirus, thyroïdites auto-immunes et goitre. (Picardie Jules Vernes, 2017).
35. Fougere, É. La maladie de Basedow. *Actualités Pharmaceutiques* 58, 13–15 (2019).
36. Haddad, D. & Mas, R. *Biochimie clinique.* Pharma-Mémo, éditions Vernazobres-Gregó (2011).
37. Tolérance et rupture de tolérance, Inserm, <https://www.inserm.fr/dossier/maladies-auto-immunes/>.
38. Bouzehouane, N., Borson-Chazot, F., Abeillon, J. & Caron, P. Treatment of moderate to severe orbitopathy: Current modalities and perspectives. *Annales d'Endocrinologie* 82, 92–98 (2021).
39. Dolman, P. J. Evaluating Graves' Orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26, 229–248 (2012).

40. Lee, A. C. H. & Kahaly, G. J. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 101620 (2022) doi:10.1016/j.beem.2022.101620.
41. Retinoid-Related Orphan Receptors (RORs): Critical Roles in Development, Immunity, Circadian Rhythm, and Cellular Metabolism. <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1621/nrs.07003> doi:10.1621/nrs.07003.
42. Delmas, J. *et al.* Orbitopathies dysthyroïdiennes (2013), Doi : 10.1016/S0246-0343(13)54363-2.
43. Iyer, S. & Bahn, R. Immunopathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of the TSH receptor. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26, 281–289 (2012).
44. Wang, Y., Patel, A. & Douglas, R. S. Thyroid Eye Disease: How A Novel Therapy May Change The Treatment Paradigm. *Therapeutics and Clinical Risk Management* Volume 15, 1305–1318 (2019).
45. Draman, M. S., Zhang, L., Dayan, C. & Ludgate, M. Orbital Signaling in Graves' Orbitopathy. *Front. Endocrinol.* 12, 739994 (2021).
46. Smith, T. J., Hegedüs, L. & Douglas, R. S. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26, 291–302 (2012).
47. Diana, T., Ponto, K. A. & Kahaly, G. J. Thyrotropin receptor antibodies and Graves' orbitopathy. *J Endocrinol Invest* 44, 703–712 (2021).
48. Early treatment of this disease may help prevent further damage. *TEPEZZA.com*.
49. Dolman, P. J. Grading Severity and Activity in Thyroid Eye Disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 34, S34–S40 (2018).
50. Frueh, B. R. Why the NOSPECS Classification of Graves' Eye Disease Should Be Abandoned, with Suggestions for the Characterization of This Disease. *Thyroid* 2, 85–88 (1992).
51. Choi, Y. J., Lim, H. T., Lee, S. J., Lee, S. Y. & Yoon, J. S. Assessing Graves' ophthalmopathy-specific quality of life in Korean patients. *Eye* 26, 544–551 (2012).
52. Villagelin, D. *et al.* Evaluation of Quality of Life in the Brazilian Graves' Disease Population: Focus on Mild and Moderate Graves' Orbitopathy Patients. *Front. Endocrinol.* 10, 192 (2019).
53. Hoppe, E., Lee, A. C. H., Hoppe, D. & Kahaly, G. J. Predictive Factors for Changes in Quality of Life after Steroid Treatment for Active Moderate-to-Severe Graves' Orbitopathy: A Prospective Trial. *Eur Thyroid J* 9, 313–320 (2020).
54. Wiersinga, W. M. Quality of life in Graves' ophthalmopathy. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism* 26, 359–370 (2012).
55. Nicorettespray 1 mg/dose : nouveau substitut nicotinique en spray buccal. VIDAL <https://www.vidal.fr/actualites/13174-nicorettespray-1-mg-dose-nouveau-substitut-nicotinique-en-spray-buccal.html>.
56. Chevalier, C. & Nguyen, A. Prise en charge du sevrage tabagique. *Actualités Pharmaceutiques* 55, 26–33 (2016).
57. Bellakhdhar, M. *et al.* Traitement chirurgical de la maladie de basedow : A propos de 39 cas. 4.

58. Corvilain, B. *et al.* Treatment of adult Graves' disease. *Annales d'Endocrinologie* 79, 618–635 (2018).
59. Recommandations Hyperthyroïdie. VIDAL  
<https://www.vidal.fr/maladies/recommandations/hyperthyroidie>.
60. Borson-Chazot, F., Caron, P., Glinoeur, D. & Wemeau, J.-L. Choix d'un anti-thyroïdien de synthèse. 8.
61. D. Vital Durand, C. Le Jeune. *DOROSZ Guide pratique des médicaments*. (Maloine, 2017).
62. Reyt, V. & Buxeraud, J. Médicaments des dysfonctionnements thyroïdiens. *Actualités Pharmaceutiques* 57, 1–6 (2018).
63. Orgiazzi, J. Traitement de la maladie de Basedow : problématiques actuelles. *La Presse Médicale* 40, 1155–1162 (2011).
64. Thériaque. [www.theriaque.org](http://www.theriaque.org).
65. Pr.Caulin Charles. *Vidal recos*. (Flammarion, 2016).
66. CRAT - Centre de référence sur les agents tératogènes chez la femme enceinte. [www.lecrat.fr](http://www.lecrat.fr).
67. Charfi, H. *et al.* Efficacité de l'iode radioactif pour le traitement de la maladie de Basedow. *Annales d'Endocrinologie* 82, 407 (2021).
68. Chanson, P. Traitement par iode radioactif dans la maladie de Basedow : peut-on prédire l'évolution et la survenue des complications ? *egora.fr* (2019).
69. HAS Commission de transparence THERACAP 131 gélule. [https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/theracap\\_-\\_ct-7184.pdf](https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2010-01/theracap_-_ct-7184.pdf)
70. Borson-Chazot, P. F. & Morel, D. O. Traitement de l'hyperthyroïdie par l'iode 131. 43 (2016).
71. Institut Régional du Cancer Montpellier, Irathérapie pour Hyperthyroïdie, référence n°809, Juillet 2020.
72. Sellem, A. *et al.* Irathérapie dans la maladie de Basedow: place et efficacité. *Pan Afr Med J* 36, 341 (2020).
73. Résumé des Caractéristiques du Produit Théracap 131. (2012).
74. Résumé des Caractéristiques du Produit Theracap. <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0205294.htm>.
75. La chirurgie de la glande thyroïde, Clinique universitaire Saint Luc, Bruxelles, Janvier 2019.
76. Romdhane, N., Nefzaoui, S., Najahi, L., Hriga, I. & Mbarek, C. Indications du traitement chirurgical dans la maladie de Basedow. *Annales d'Endocrinologie* 82, 413–414 (2021).
77. Cirocchi, R. *et al.* Total or near-total thyroidectomy versus subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goitre in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2015) doi:10.1002/14651858.CD010370.pub2.
78. Nefzaoui, S. *et al.* Le traitement chirurgical de la maladie de Basedow: Étude de 42 cas. 5.

79. Quelles règles d'hygiène de vie et de diététique ? VIDAL <https://www.vidal.fr/maladies/coeur-circulation-veines/cholesterol/regimes-anti-cholesterol.html>.
80. Lanzolla, G. *et al.* Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 9, 733–742 (2021).
81. Bahn, R. Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med. The New England journal of medicine* 362, 726–38 (2010).
82. Mouthon, L., Bussone, G. & Kaveri, S. Indications et mécanismes d'action des immunoglobulines intraveineuses dans les pathologies auto-immunes et inflammatoires systémiques. *La Revue de Médecine Interne* 30, H14–H20 (2009).
83. Almanza-Monterrubio, M., Garnica-Hayashi, L., Dávila-Camargo, A. & Nava-Castañeda, Á. Oral selenium improved the disease activity in patients with mild Graves' orbitopathy. *Journal Français d'Ophthalmologie* 44, 643–651 (2021).
84. Mnif, F. *et al.* Rôle du sélénium dans les dysthyroïdies. *Annales d'Endocrinologie* 81, 225 (2020).
85. Marcocci, C. *et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N Engl J Med* 364, 1920–1931 (2011).
86. Campi, I., Vannucchi, G. & Salvi, M. THERAPY OF ENDOCRINE DISEASE: Endocrine dilemma: management of Graves' orbitopathy. *European Journal of Endocrinology* 175, R117–R133 (2016).
87. Sibilía, J. Les corticoïdes : mécanismes d'action, (2003).
88. Geest, R. J. van *et al.* Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *European Journal of Endocrinology* 158, 229–237 (2008).
89. Kahaly, G. J., Pitz, S., Hommel, G. & Dittmar, M. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90, 5234–5240 (2005).
90. Acide mycophénolique : substance active à effet thérapeutique. (2014).
91. Ye, X. *et al.* Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with active moderate-to-severe Graves' orbitopathy. *Clinical Endocrinology* 86, 247–255 (2017).
92. Kahaly, G. J. *et al.* Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 6, 287–298 (2018).
93. Wan-Chen, S. *et al.* Ophthalmopathie de la maladie Basedow: associer le mycophénolate et le méthylprednisolone augmente l'efficacité. *Pharmacotherapy* 38, (2018).
94. Ciclosporine : substance active à effet thérapeutique. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/ciclosporine-4024.html>.
95. Kahaly, G. *et al.* Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest* 16, 415–422 (1986).

96. Prummel, M. F. *et al.* Prednisone and Cyclosporine in the Treatment of Severe Graves' Ophthalmopathy. *New England Journal of Medicine* 321, 1353–1359 (1989).
97. Rajendram, R. *et al.* Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 × 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 6, 299–309 (2018).
98. TRUXIMA 500 mg sol diluer p perf. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/truxima-500-mg-sol-diluer-p-perf-179132.html>.
99. VIDAL, L'intelligence médicale au service du soin. VIDAL <https://www.vidal.fr/>.
100. Stan, M. N. *et al.* Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 100, 432–441 (2015).
101. Salvi, M. *et al.* Efficacy of B-cell targeted therapy with rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy: a randomized controlled study. *J Clin Endocrinol Metab* 100, 422–431 (2015).
102. Vannucchi, G. *et al.* Efficacy Profile and Safety of Very Low-Dose Rituximab in Patients with Graves' Orbitopathy. *Thyroid* 31, 821–828 (2021).
103. Shen, W.-C. *et al.* Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Graves' Orbitopathy: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacotherapy* 38, 503–510 (2018).
104. Tocilizumab : substance active à effet thérapeutique. VIDAL <https://www.vidal.fr/medicaments/substances/tocilizumab-23176.html>.
105. González-García, A. & Sales-Sanz, M. Treatment of Graves' ophthalmopathy. *Medicina Clínica (English Edition)* 156, 180–186 (2021).
106. Perez-Moreiras, J. V. *et al.* Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 195, 181–190 (2018).
107. Chansin, C. *et al.* Impact positif du tocilizumab sur les paramètres biologiques de la maladie de Basedow : étude rétrospective chez 18 patients traités pour orbitopathie cortico-résistante. *Annales d'Endocrinologie* 81, 225–226 (2020).
108. Moi, L., Hamedani, M. & Ribí, C. Long-term outcomes in corticosteroid-refractory Graves' orbitopathy treated with tocilizumab. *Clin Endocrinol (Oxf)* (2021) doi:10.1111/cen.14655.
109. Ceballos-Macías José, J. *et al.* Tocilizumab in glucocorticoid-resistant graves orbitopathy. A case series report of a mexican population. *Annales d'Endocrinologie* 81, 78–82 (2020).
110. Bennedjai, A. Tocilizumab versus Rituximab in Patients with Moderate to Severe Steroid-resistant Graves' Orbitopathy: Ocular Immunology and Inflammation: Vol 30, No 2. *Ocular immunology and inflammation* 30, (2022).
111. Atienza-Mateo, B. *et al.* Utility of tocilizumab in autoimmune eye diseases. *Expert Opinion on Biological Therapy* 22, 789–799 (2022).
112. RoActemra SC. [https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos\\_produits/roactemra/roactemra-sc.html](https://www.roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/roactemra/roactemra-sc.html).

113. RoActemra IV, solution à diluer pour perfusion. [https://www. Roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos\\_produits/roactemra/roactemra-iv.html](https://www. Roche.fr/fr/pharma/traitements-medicaux-innovants/nos_produits/roactemra/roactemra-iv.html).
114. ANSM. Agence national de sécurité du médicament, spécialité thérapeutique Tépézza, autorisation d'accès compassionnel. [www.ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tepezza](http://www.ansm.sante.fr/tableau-acces-derogatoire/tepezza) (2022).
115. Autorisation d'accès précoce, autorisation d'accès compassionnel et cadre de prescription compassionnelle - Ministère de la Santé et de la Prévention. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/autorisation-de-mise-sur-le-marche/article/autorisation-d-acces-precoce-autorisation-d-acces-compassionnel-et-cadre-de>.
116. Ph.d, D. A. M. C. Teprotumumab-trbw. *New Drug Approvals* (2020).
117. See the mechanism of a breakthrough treatment for this potentially debilitating disorder. *TEPEZZAhcp.com* <https://www.tepezzahcp.com/tepezza-moa/>.
118. See how to dose and administer this breakthrough treatment. *TEPEZZAhcp.com* <https://www.tepezza.com/about-tepezza/how-to-take-tepezza-for-thyroid-eye-disease>.
119. Résumé des caractéristiques du Produit Tépérotumumab référence ID 4547685, Janvier 2020.
120. See long-term data for the first and only FDA-approved treatment for this rare condition. *TEPEZZAhcp.com* <https://www.tepezzahcp.com/tepezza-moa/>.
121. Kahaly, G. J., Douglas, R. S., Holt, R. J., Sile, S. & Smith, T. J. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* 9, 360–372 (2021).
122. Giacometti, J. Tépérotumumab - EyeWiki. *American academy of ophthalmology* [https://eyewiki-aao-org.translate.goog/Teprotumumab?\\_x\\_tr\\_sl=en&\\_x\\_tr\\_tl=fr&\\_x\\_tr\\_hl=fr&\\_x\\_tr\\_pto=sc](https://eyewiki-aao-org.translate.goog/Teprotumumab?_x_tr_sl=en&_x_tr_tl=fr&_x_tr_hl=fr&_x_tr_pto=sc) (2022).
123. Bartalena, L., Marinò, M., Marcocci, C. & Tanda, M. L. Teprotumumab for Graves' orbitopathy and ototoxicity: moving problems from eyes to ears? *J Endocrinol Invest* 45, 1455–1457 (2022).
124. Haute Autorité de Santé. Service médical rendu (SMR) Le médicament a-t-il suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale ? 2 (2017).
125. Kahaly, G., Pitz, S., Müller-Forell, W. & Hommel, G. Randomized trial of intravenous immunoglobulins versus prednisolone in Graves' ophthalmopathy. *Clinical and Experimental Immunology* 106, 197–202 (2003).
126. Paridaens, D., van den Bosch, W. A., van der Loos, T. L., Krenning, E. P. & van Hagen, P. M. The effect of etanercept on Graves' ophthalmopathy: a pilot study. *Eye (Lond)* 19, 1286–1289 (2005).
127. Durrani, O. M., Reuser, T. Q. & Murray, P. I. Infliximab: A Novel Treatment for Sight-Threatening Thyroid Associated Ophthalmopathy. *Orbit* 24, 117–119 (2005).
128. Ayabe, R., Rootman, D. B., Hwang, C. J., Ben-Artzi, A. & Goldberg, R. Adalimumab as steroid-sparing treatment of inflammatory-stage thyroid eye disease. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg* 30, 415–419 (2014).

129. Cairo University. Essais cliniques sur Orbitopathie associée à la thyroïde: Méthotrexate, Acétonide de triamcinolone - Registre des essais cliniques - ICH GCP. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT05429450>.
130. Jaulerry, C. Place de la radiothérapie dans l'orbitopathie dysthyroïdienne. *Journal Français d'Ophtalmologie* 27, 825–827 (2004).
131. Décompression orbitaire | Fiche santé Hospices civils de Lyon. <https://www.chu-lyon.fr/decompression-orbitaire>.
132. La chirurgie oculomotrice - La chirurgie du strabisme - Service d'ophtalmologie | HUG - Hôpitaux Universitaires de Genève. <https://www.hug.ch/ophtalmologie/chirurgie-oculomotrice>.
133. Syndicat National des Ophtalmologistes de France. Chirurgie des paupières. *SNOF* <https://www.snof.org/encyclopedie/chirurgie-des-paupieres>.
134. rétraction des paupières. *Área Oftalmológica Avanzada* <https://areaoftalmologica.com/fr/oftalmologia-dexeus/>.
135. Essais cliniques sur Maladie oculaire thyroïdienne: TEPEZZA, Placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04583735>.
136. Horizon Therapeutics plc Completes Enrollment for Phase 4 Trial of TEPEZZA® (teprotumumab-trbw) in Adults with Chronic/Low Clinical Activity Score (CAS) Thyroid Eye Disease (TED). <https://www.businesswire.com/news/home/20220929005249/en/Horizon-Therapeutics-plc-Completes-Enrollment-for-Phase-4-Trial-of-TEPEZZA%C2%AE-teprotumumab-trbw-in-Adults-with-ChronicLow-Clinical-Activity-Score-CAS-Thyroid-Eye-Disease-TED> (2022).
137. Essais cliniques sur Ophtalmopathie de Graves: RVT-1401 (administré par injection sous-cutanée) - Registre des essais cliniques - ICH GCP. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT03922321>.
138. Essais cliniques sur Maladie oculaire thyroïdienne: Batoclimab, Placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT05517421>.
139. Essais cliniques sur Maladie oculaire thyroïdienne: Linsitinib, Placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT05276063>.
140. Essais cliniques sur Ophtalmopathie de Graves: Sirolimus - Registre des essais cliniques - ICH GCP. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT04598815>.
141. Essais cliniques sur Maladie oculaire thyroïdienne: VRDN-001, VRDN-001, VRDN-001, Placebo - Registre des essais cliniques - ICH GCP. <https://ichgcp.net/fr/clinical-trials-registry/NCT05176639>.

---

## SERMENT DE GALIEN

---

Je jure, en présence de mes maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

- D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.
- En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre, méprisé de mes confrères, si j'y manque.

## **Résumé :**

L'orbitopathie Basedowienne (OB) est la complication extrathyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow et constitue un défi thérapeutique depuis plusieurs années. La physiopathologie de cette maladie, peu fréquente, grave, complexe et handicapante, n'est pas totalement élucidée et sa prise en charge thérapeutique mobilise de plus en plus le monde scientifique et le monde de la santé. Le but de ce travail est de réaliser un état des lieux des connaissances et des avancées récentes en ce qui concerne la prise en charge thérapeutique de cette pathologie.

Le diagnostic de l'OB repose essentiellement sur des symptômes oculaires (rétraction palpébrale, exophtalmie...), sur le bilan biologique et sur l'imagerie orbitaire. L'évaluation du score d'activité clinique et la classification de l'EUGOGO (OB légère, modérée à sévère ou menaçant la vue) sont indispensables et permettent d'orienter la prise en charge. Différents types de traitements sont communs à toutes les formes d'OB tels que les actions locales, la restauration de l'euthyroïdie et le sevrage tabagique. Les formes légères sont souvent spontanément résolues mais les formes actives modérées à sévères (CAS  $\geq 3$ ) nécessitent un traitement médical spécifique. La corticothérapie intraveineuse à forte dose est le traitement de référence mais 30 à 40% des patients y sont résistants. Dans ce cas, ou lors d'intolérances, des traitements de seconde ligne sont proposés comme l'association d'azathioprine ou de la ciclosporine à une corticothérapie orale, le rituximab ou encore des thérapies ciblées émergentes comme le tocilizumab et le téprotumumab. La radiothérapie associée à une corticothérapie peut également être une alternative thérapeutique mais son efficacité est controversée. Enfin, le traitement chirurgical sera souvent nécessaire et interviendra dans la phase séquellaire de la maladie ou en cas d'urgence dans les neuropathies optiques.

Grâce à une meilleure compréhension de la physiopathologie de l'OB, de nouvelles approches thérapeutiques peuvent être envisagées. C'est pourquoi de nouveaux essais cliniques sont en cours sur le sécukinumab, le batoclimab, le linsitinib, le bimatoprost, le RNT-1401 et le VRBN001 par exemple. De plus, du fait de la complexité de la maladie, la prise en charge de ces patients nécessite l'intervention d'un ophtalmologue, d'un endocrinologue, d'un chirurgien et parfois d'un radiothérapeute. Le pharmacien travaille en collaboration étroite avec l'équipe médicale et participe à la réflexion multidisciplinaire concernant la prise en charge thérapeutiques de ces patients. Il a pour rôle d'assurer l'approvisionnement des médicaments et de vérifier la justification des prescriptions afin de garantir leur remboursement. A terme, il pourrait mener des actions d'entretien et de conciliations pharmaceutiques afin d'accompagner au mieux les patients atteints d'OB dans leur parcours de soins.

## **Mots-clés**

Orbitopathie Basedowienne, maladie de Basedow, hyperthyroïdie, corticothérapie, glucocorticoïdes, tocilizumab, téprotumumab.