



Ophthalmologie

Orbitopathie dysthyroïdienne : du diagnostic au traitement

Rev Med Suisse 2013; 9: 66-71

M. Hamédani
A. Obéric

Thyroid associated orbitopathy: from diagnosis to treatment

Mild to moderate forms of orbitopathy are common in auto-immune thyroid diseases, whereas severe forms are rare. Euthyroidism restoration, no smoking, and ocular local lubricants are necessary for all the patients. In case of mild orbitopathy, treatment by selenium is now indicated. Active forms of thyroid orbitopathy are better treated by IV steroids. Surgery is indicated in optic neuropathy resistant to steroids and in sequellar forms of the disease.

Une orbitopathie minime ou modérée accompagne souvent les dysthyroïdies auto-immunes. Les formes graves sont rares. Dans tous les cas, il est essentiel de rétablir l'équilibre thyroïdien, d'arrêter le tabac et d'assurer la protection de la surface oculaire par des agents mouillants. Pour une orbitopathie minime, un traitement par sélénium est désormais proposé. En cas d'inflammation orbitaire, le recours à la corticothérapie par voie veineuse est le traitement de première intention. La chirurgie orbitaire, oculomotrice et palpébrale est réservée aux formes séquellaires, en dehors des neuropathies compressives cortico-résistantes.

INTRODUCTION

L'orbite est la deuxième cible, après la thyroïde, dans les pathologies thyroïdiennes auto-immunes, en particulier la maladie de Basedow. Le terme orbitopathie est plus adapté que l'ophtalmopathie, étant donné que la pathologie touche les muscles oculomoteurs et la graisse orbitaire et non l'œil lui-même.

La pathologie orbitaire pouvant être associée à une hyperthyroïdie dans la majorité des cas, mais également à des hypothyroïdies ou même parfois à une euthyroïdie biologique (syndrome de Means ou Saint-Yves), l'appellation orbitopathie dysthyroïdienne semble la plus adaptée pour désigner cette maladie. La bonne connaissance de la présentation clinique et des approches thérapeutiques permet d'améliorer le pronostic fonctionnel et esthétique.

ÉPIDÉMIOLOGIE

L'orbitopathie est principalement associée à l'hyperthyroïdie, et en particulier à la maladie de Basedow. Il en découle une fréquence nettement (cinq fois) plus importante chez les femmes. Les formes masculines sont plus rares mais souvent plus graves.¹

L'existence d'un facteur génétique, mal connu, explique les formes familiales ou des antécédents familiaux de dysthyroïdie. D'autres maladies auto-immunes, telles que le vitiligo, le diabète juvénile ou la myasthénie, peuvent être associées.

Deux principaux facteurs de risque de l'évolution péjorative de l'orbitopathie sont actuellement reconnus: la consommation de tabac et le passage en hypothyroïdie.

Les formes graves d'orbitopathie sont relativement rares et estimées entre 3 et 5% des cas de maladie de Basedow. Environ 50% des patients présentant une dysthyroïdie ont des symptômes orbitaires, justifiant une évaluation ophtalmologique à la recherche de signes cliniques nécessitant une thérapeutique adaptée. La collaboration entre endocrinologues, internistes et ophtalmologues est essentielle dans cette prise en charge.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les mécanismes précis aboutissant au développement de l'orbitopathie dysthyroïdienne ne sont pas encore bien connus. De nombreuses équipes à travers



le monde tentent de mieux comprendre la physiopathologie afin d'améliorer la prise en charge thérapeutique.

Cependant, certains éléments font actuellement l'unanimité. Nous savons que la cellule cible dans l'orbite est le *fibroblaste*. Chez des patients présentant une prédisposition génétique, sous l'effet de stress, ces fibroblastes orbitaires sont stimulés par des mécanismes d'immunité humorale (anticorps antirécepteur de la thyroïdostimuline (TSH)) et cellulaire intra-orbitaire (cytokines). Cette stimulation provoque plusieurs réactions: libération de glycosaminoglycanes avides d'eau et responsables des réactions inflammatoires au sein des tissus orbitaires (graisse, muscles oculomoteurs), prolifération et différenciation des préadipocytes en adipocytes expliquant l'hypertrophie graisseuse orbitaire et palpébrale, et prolifération des fibroblastes qui aboutiront à la fibrose principalement dans les muscles oculomoteurs. Ces réactions en cascades expliquent les signes cliniques de cette maladie.^{2,3}

Beaucoup de mystères demeurent actuellement. Pourquoi certains muscles sont-ils atteints de façon préférentielle? Comment peut-on expliquer les formes unilatérales? Et les formes sans dysthyroïdie?

Les progrès en recherche fondamentale nous permettront de mieux comprendre cette orbitopathie et d'améliorer notre approche thérapeutique.

PRÉSENTATION CLINIQUE

Les symptômes orbitaires peuvent accompagner ou parfois même précéder la dysthyroïdie clinique. Le patient se plaint de rougeur et d'irritation oculaire, de changement de son regard, de sensation de gonflement des paupières. Il existe parfois des douleurs survenant lors des mouvements oculaires associées ou non à une vision double. Plus rarement, l'orbitopathie peut se révéler par une baisse d'acuité visuelle.

L'examen ophtalmologique, bilatéral et comparatif, recherchera les signes cliniques évocateurs de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

Rétraction palpébrale (figure 1)

Elle est confirmée par l'asynergie oculo-palpébrale dans le regard vers le bas. La paupière supérieure rétractée ne suit pas le globe oculaire dans son mouvement vers le bas. La rétraction est responsable d'une lagophthalmie par malocclusion palpébrale. La rétraction est souvent variable dans le temps, y compris au cours de la consultation, fluctuant avec l'état de stress du patient. Elle est souvent due à une



Figure 1. Rétraction des paupières supérieures

hyperstimulation adrénergique lors de l'hyperthyroïdie, entraînant une contraction du muscle tarsal supérieur (muscle de Muller), et réversible après le traitement de la dysthyroïdie. Elle est par contre stable et non fluctuante à un stade séquellaire de l'orbitopathie, par fibrose du rétracteur de la paupière supérieure.

Infiltration palpébrale

Il ne faut pas confondre l'hypertrophie graisseuse non inflammatoire des paupières avec une tuméfaction inflammatoire. Cela évitera des corticothérapies prolongées chez des patients présentant une simple infiltration graisseuse.

Exophtalmie

Très souvent bilatérale, plus ou moins symétrique (figure 2). Elle est mesurée au mieux par un exophtalmomètre de type Hertel. Le déplacement du globe oculaire est en général axile et non réductible par hypertrophie de la graisse orbitaire et des muscles oculomoteurs de façon variable d'un patient à l'autre. En cas de fibrose des muscles, le déplacement peut ne pas être axile. L'imagerie permettra d'apprécier au mieux cette dystopie oculaire et son mécanisme.



Figure 2. Exophtalmie bilatérale prédominante à gauche, avec infiltration des paupières

Limitations des mouvements oculomoteurs

L'inflammation, puis la fibrose au sein des muscles oculomoteurs, sont à l'origine de la diplopie binoculaire très gênante ressentie par les patients. Cette limitation est appréciée en faisant regarder le patient dans toutes les positions du regard. Elle est mesurée et documentée par le test de Hess-Weiss. Ce test permettra de suivre l'évolution des désordres oculomoteurs et servira de référence pour le traitement chirurgical en cas de fibrose définitive séquellaire.

Le muscle le plus atteint est le muscle droit inférieur, mais la maladie peut toucher tous les muscles oculomoteurs.

Inflammation orbitaire

Il est très important de connaître les signes inflammatoires afin de les dépister et de permettre un traitement précoce et adapté, et de freiner ainsi l'évolution de l'orbitopathie. On cherchera une rougeur oculaire et palpébrale, un œdème conjonctival (chémosis) ou palpébral (figure 3). En l'absence de ces signes inflammatoires, dits préseptaux, la douleur profonde orbitaire, ou la douleur lors des mouvements oculaires, peut témoigner d'une inflammation orbitaire profonde.



Figure 3. Orbitopathie inflammatoire bilatérale avec chémosis

Complications

Souffrance cornéenne

L'exophtalmie ainsi que la rétraction palpébrale supérieure sont à l'origine de malocclusion palpébrale et de kératite d'exposition. En outre, s'il existe une fibrose du muscle droit inférieur, le phénomène de Bell n'existe plus et le retentissement cornéen est d'autant plus sévère, pouvant aller jusqu'à l'ulcération cornéenne.

Compression du nerf optique

L'hypertrophie musculaire au niveau de l'apex orbitaire peut comprimer le nerf optique. Cela se manifeste par une altération de la vision des couleurs (test d'Ishihara) et du champ visuel, un déficit pupillaire afférent et une baisse de l'acuité visuelle. Les patients présentant une neuropathie compressive sont souvent peu exophtalmes. Le traitement est urgent et fait appel aux stéroïdes en bolus intraveineux, parfois à une radiothérapie, et rarement à une décompression orbitaire postérieure. Le pronostic est en général bon en cas de prise en charge précoce et adaptée, sauf s'il existe une participation ischémique, en particulier chez des fumeurs.

INVESTIGATIONS PARACLINIQUES

La documentation photographique est un élément essentiel et objectif dans le suivi des patients atteints d'orbitopathie dysthyroïdienne, comme dans toute pathologie chronique orbitaire. Le visage est photographié de face, puis centré sur les yeux, à jour frisant et dans toutes les directions du regard.

L'examen du *champ visuel* permet de rechercher une atteinte du nerf optique avant toute baisse de l'acuité visuelle. La compression du nerf optique au niveau de l'apex orbitaire est responsable d'une altération du champ visuel, appréciée par un examen cinétique de type Goldmann, ou par un examen automatisé de type Octopus. Une anomalie du champ visuel, associée à une altération de la vision des couleurs, confirme la souffrance du nerf optique et pose l'indication d'un traitement rapide et adapté.

L'imagerie orbitaire a pour but d'apporter des arguments en faveur du diagnostic et de fournir des précisions quant aux tissus affectés par la maladie. Elle recherche également des signes d'inflammation permettant parfois d'orienter le traitement, surtout en l'absence de signe clinique d'inflam-

mation préseptale.

Le scanner orbitaire, avec des coupes axiales, coronales, et sagittales, sans injection d'iode (non indispensable dans cette pathologie liée à la thyroïde), est souvent suffisant. Il permet de confirmer l'exophtalmie souvent bilatérale, de l'évaluer en fonction de son importance (par rapport à la ligne bicanthale externe) en stade I, II, ou III, selon la position du globe oculaire. Il fait la part de l'hypertrophie musculaire et/ou graisseuse. Classiquement, l'épargne du tendon musculaire dans les hypertrophies musculaires est très évocatrice de l'orbitopathie dysthyroïdienne. La recherche des signes inflammatoires est plus aisée sur une imagerie par résonance magnétique (IRM) avec injection de gadolinium (figures 4 et 5).

L'imagerie apprécie également l'état des sinus péri-orbitaires avant une éventuelle décompression orbitaire.

Sur le plan sanguin, un bon critère d'évolutivité de la maladie serait le taux d'anticorps antirécepteurs de TSH circulant. Son dosage est essentiel, au même titre que le bilan hormonal.

TRAITEMENT MÉDICAL

Tout patient atteint d'orbitopathie devrait être encouragé à arrêter de fumer. La consommation de tabac est un facteur péjoratif reconnu dans l'évolution de l'orbitopathie. Parfois, un accompagnement médical s'avère nécessaire.

La prise en charge optimale de la dysthyroïdie est un



Figure 4. Hypertrophie graisseuse (IRM)

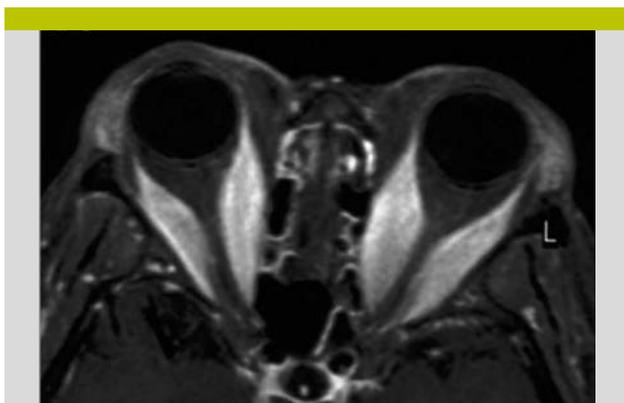


Figure 5. Hypertrophie musculaire avec respect du tendon (IRM)



Figure 6. Orbitopathie inflammatoire bilatérale avant (A) et après (B) radiothérapie

autre élément fondamental. Les *antithyroïdiens de synthèse* constituent le traitement de première ligne. Ce traitement, ainsi que son suivi, sont assurés en médecine interne ou en endocrinologie. Selon l'évolution et le type de pathologie thyroïdienne, une *thyroïdectomie totale* ou un traitement par l'*iode radioactif* peuvent être indiqués. Il est important d'assurer un suivi rapproché ophtalmologique lors d'un traitement par l'iode radioactif du fait du risque de passage en hypothyroïdie, néfaste pour l'orbitopathie. Une couverture par des corticoïdes, associée à une supplémentation adéquate en hormones thyroïdiennes, permet souvent d'éviter une aggravation ophtalmologique.⁴

Tous les patients présentant une irritation oculaire pourront bénéficier d'un *traitement lubrifiant* par collyre et gel dans la journée, et pommade pour la nuit. Cela est particulièrement indiqué chez des patients présentant une rétraction palpébrale ou une exophtalmie avec malocclusion palpébrale.

En cas de diplopie, si la déviation est peu variable, un *traitement prismatique* permet souvent de soulager les patients en attendant une éventuelle chirurgie au stade séquellaire. Cela évite au patient de cacher un œil afin de supprimer la vision double.

La grande nouveauté dans le traitement médical des orbitopathies dysthyroïdiennes est l'introduction d'un traitement par *sélénium*. Des études récentes semblent prouver l'efficacité de ce traitement dans les formes minimales d'orbitopathie. Il s'agit d'un traitement de six mois avec du sodium sélénite 100 µg deux fois par jour.^{5,6}

Les formes inflammatoires d'orbitopathie sont actuellement toujours traitées par des *corticoïdes*. L'élément nouveau est le protocole d'administration adopté actuellement. Des études récentes sont en faveur d'une administration par voie veineuse en bolus, plus efficace que la voie orale. On propose un bolus intraveineux de 500 mg de méthylpred-



Figure 7. Décompression de la paroi latérale de l'orbite droite

La petite flèche montre le globe oculaire droit, la grande flèche la fenestration de la paroi latérale.

nisolone hebdomadaire pendant six semaines, suivi si besoin par six autres bolus hebdomadaires à 250 mg. En cas de neuropathie optique, il est usuel de préférer des bolus de 500 mg à 1 g de méthylprednisolone trois jours de suite. Un nouveau cycle peut être administré une semaine plus tard selon l'évolution. Dans tous les cas, la dose maximale cumulée devrait être inférieure à 8 g.⁷⁻¹⁰

En cas d'échec ou de contre-indication de la corticothérapie, la *radiothérapie orbitaire*, longtemps diabolisée, donne d'excellents résultats sur les formes inflammatoires d'orbitopathie (figures 6A et 6B). Il s'agit d'un traitement à faible dose (20 Grays) appliqué sur deux semaines. Le délai d'efficacité se situe en général entre six et huit semaines. La rétinopathie diabétique proliférante serait la seule vraie contre-indication, car la radiothérapie pourrait avoir une influence négative. La cataracte radio-induite ne constitue



Figure 8. A. Rétraction de la paupière supérieure droite; B. Même patiente après allongement chirurgical



Figure 9. A. Exophtalmie bilatérale avec rétraction des paupières supérieures; B. Même patiente après décompression orbitaire et allongement palpébral

pas une vraie limite à ce traitement.¹¹

Différents traitements immunosuppresseurs ont été essayés dans cette pathologie auto-immune sans apporter un bénéfice statistiquement significatif pour le moment.¹²⁻¹⁴

TRAITEMENT CHIRURGICAL

La chirurgie est en général réservée aux séquelles fonctionnelles et esthétiques. Elle nécessite une stabilité thyroïdienne et orbitaire depuis au moins six mois. Rarement, la chirurgie est pratiquée en urgence afin de soulager le nerf optique.

La correction chirurgicale des séquelles se fait dans un ordre précis.¹⁵

La *décompression orbitaire* a pour but de réduire l'exophtalmie. Elle est basée d'une part sur la réduction de l'hyperthrophie grasseuse (lipectomie), et d'autre part sur l'agrandissement de la cavité orbitaire par décompression osseuse. Le contenu orbitaire peut s'expandre dans les sinus maxillaire (en bas) ou ethmoïdal (en dedans), ou dans la loge temporale (en dehors). Le type de décompression, grasseuse ou osseuse, dépendra du type d'hypertrophie grasseuse ou musculaire. Très souvent, il s'agit d'une décompression mixte. Le nombre de parois orbitaires à décompresser est fonction de l'importance de l'exophtalmie. La voie d'abord orbitaire est très souvent conjonctivale, associée ou non à une cantholyse externe.

La décompression de la paroi latérale par fenestration est une technique récente, élégante et très efficace dans les exophtalmies importantes où la décompression de deux parois est insuffisante (figure 7).

Les complications de cette chirurgie de décompression sont principalement le risque d'apparition ou d'aggravation de diplopie, de sinusite et d'hypoesthésie dans le territoire du nerf infra-orbitaire.

La *chirurgie oculomotrice* a pour but d'assurer un parallé-

lisme entre les deux yeux et de supprimer ainsi la diplopie, principalement dans le regard de face et en position de lecture. Elle consiste très souvent en un recul du ou des muscles fibrosés.

La *chirurgie palpébrale* vise à traiter l'infiltration grasseuse aux niveaux des trois poches inférieures, des deux poches supérieures, et parfois au niveau de la graisse sourcilière. Elle permet également de faire un allongement de la paupière rétractée.

Il existe un ordre logique dans cette chirurgie de réhabilitation. En effet, la décompression orbitaire pouvant modifier les troubles oculomoteurs, elle doit précéder toute chirurgie oculomotrice. D'autre part, il est nécessaire de traiter toute dystopie oculaire et de centrer le plus possible les yeux avant d'envisager un allongement des paupières supérieures.

En pratique, la chirurgie orbitaire précède la chirurgie oculomotrice, qui elle-même précède la chirurgie palpébrale (figures 8A, 8B, 9A, 9B, 10A et 10B).

Ainsi, il faut éviter de traiter précipitamment les poches palpébrales par une simple blépharoplastie, ce qui améliore l'aspect des paupières mais majore l'aspect d'exophtalmie sous-jacente.

CONCLUSION

La bonne prise en charge de l'orbitopathie dysthyroïdienne nécessite une approche multidisciplinaire, faisant appel aux ophtalmologistes, internistes, endocrinologues, radiologues et parfois aux radiothérapeutes. La précocité du traitement assure un meilleur pronostic fonctionnel et esthétique. La chirurgie à un stade séquellaire a pour but



Figure 10. A. Exophtalmie bilatérale prédominante à droite, avec rétraction des paupières supérieures; B. Même patiente après décompression orbitaire de trois parois à droite et deux parois à gauche



d'atténuer les stigmates de la maladie. Les progrès du traitement médical, ainsi que sa mise en route précoce et adaptée, permettront de réduire au maximum ces séquelles. ■

Adresses

Drs Mehrad Hamédani et Aurélie Obéric
Hôpital ophtalmique Jules Gonin
Avenue de France 15, 1000 Lausanne 7
mehrad.hamedani@fa2.ch
aurelie.oberic@fa2.ch

Dr Aurélie Obéric
Cabinet d'ophtalmologie
Rue du Lac 39, 1800 Vevey

Implications pratiques

- > Le traitement par sélénium est actuellement proposé dans les orbitopathies minimes: sodium sélénite 100 µg deux fois par jour pendant six mois
- > En cas d'orbitopathie active, la corticothérapie est le traitement de référence: bolus intraveineux de 500 mg de méthylprednisolone une fois par semaine pendant six semaines. A renouveler selon l'évolution. Ne pas dépasser la dose cumulée de 8 g
- > La chirurgie est réservée aux formes stables et séquellaires, en dehors des neuropathies optiques compressives cortico-résistantes. L'ordre logique est la décompression orbitaire, la chirurgie oculomotrice, puis la chirurgie palpébrale

Bibliographie

- 1 Lazarus JH. Epidemiology of Graves' orbitopathy (GO) and relationship with thyroid disease. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:273-9.
- 2 Smith TJ, Hegedüs L, Douglas RS. Role of insulin-like growth factor-1 (IGF-1) pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:291-302.
- 3 Zarkovic M. The role of oxidative stress on the pathogenesis of Graves' disease. *J Thyroid Res* 2012; 2012:302537.
- 4 * Sadoul JL. Thyroid ophthalmopathy at the time of European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO). *Presse Med* 2011;40:1163-73.
- 5 Drutel A, Archambeaud F, Caron P. Selenium and the thyroid gland: More good news for clinicians. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; epub ahead of print.
- 6 * Marocci C, Kahaly GJ, Krassas GE, et al. Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *New Engl J Med* 2011;364:1920-31.
- 7 Marocci C, Altea MA, Leo M. Treatment options for Graves' orbitopathy. *Expert Opin Pharmacother* 2012;13:795-806.
- 8 Yang M, Perros P. Management plan and delivery of care in Graves' ophthalmopathy patients. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:303-11.
- 9 ** Marocci C, Marino M. Treatment of mild, moderate-to-severe and very severe Graves' orbitopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:325-37.
- 10 * Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, et al. Efficacy and safety of three different cumulative doses of intravenous methylprednisolone for moderate to severe and active Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; epub ahead of print.
- 11 Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and safety of orbital radiotherapy for Graves' orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3857-65.
- 12 Salvi M, Vannucchi G, Currò N, et al. Small dose of rituximab for Graves' orbitopathy: New insights into the mechanism of action. *Arch Ophthalmol* 2012;130: 122-4.
- 13 Yoon JS, Chae MK, Lee SY, Lee EJ. Anti-inflammatory effect of quercetin in a whole orbital tissue culture of Graves' orbitopathy. *Br J Ophthalmol* 2012;96:1117-21.
- 14 Yoon JS, Chae MK, Jang SY, Lee SY, Lee EJ. Anti-fibrotic effects of Quercetin in primary orbital fibroblasts and orbital fat tissue cultures of Graves' orbitopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012;53:5921-9.
- 15 Eckstein A, Schittkowski M, Esser J. Surgical treatment of Graves' ophthalmopathy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012;26:339-58.

* à lire

** à lire absolument