

Ophthalmologie^{MC}

Conférences scientifiques

COMPTE RENDU DES CONFÉRENCES
SCIENTIFIQUES DU DÉPARTEMENT
D'OPHTALMOLOGIE ET
DES SCIENCES DE LA VISION,
FACULTÉ DE MÉDECINE,
UNIVERSITÉ DE TORONTO

L'orbitopathie thyroïdienne : Ce que l'ophtalmologiste général devrait savoir

PAR NANCY TUCKER, M.D.

L'orbitopathie thyroïdienne peut avoir des effets dévastateurs sur les milliers de patients qui en sont atteints chaque année. La frustration que ressentent les malades et les médecins face à cette maladie provient du fait qu'ils doivent lutter contre elle alors qu'ils ne disposent, à ce jour, que de peu d'options thérapeutiques valables et qu'ils ignorent encore beaucoup sur elle. Quelques progrès ont toutefois été réalisés au cours des dernières décennies, tant dans la compréhension de la physiopathologie de cette maladie, que dans les options thérapeutiques. Ce numéro d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* donne une vue d'ensemble de l'orbitopathie thyroïdienne et décrit les progrès thérapeutiques récents susceptibles d'aider l'ophtalmologiste généraliste à aborder ce groupe de patients difficile-stimulant.

On a utilisé de nombreux termes pour décrire la constellation de manifestations oculaires qui peuvent apparaître chez les patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne; mais il n'existe pas d'accord universel sur le terme qui la décrirait le mieux. Ophtalmopathie de Graves, ophtalmopathie infiltrante, maladie thyroïdienne de l'œil, ophtalmopathie thyroïdienne, orbitopathie thyroïdienne, orbitopathie dysthyroïdienne, ophtalmopathie endocrinienne, exophtalmie endocrinienne et exophtalmie maligne, figurent parmi les termes que l'on a utilisés. L'auteur de cet article préfère employer orbitopathie thyroïdienne puisque l'on sait que cette maladie peut survenir dans d'autres circonstances que dans la maladie de (Basedow) Graves, que les patients qui en sont atteints peuvent être euthyroïdiens et que l'orbite est le site primaire concerné.

La plupart des malades atteints d'orbitopathie thyroïdienne ont une maladie de Graves. Toutefois, d'autres affections thyroïdiennes peuvent être associées à la même constellation de manifestations oculaires, dont la thyroïdite chronique de Hashimoto, le cancer de la thyroïde et l'hyperthyroïdie primaire. Près de 40 % des patients atteints de la maladie de Graves ont ou vont développer une orbitopathie thyroïdienne; mais on peut détecter des modifications orbitaires sub-cliniques à l'échographie ultrasonique ou au scanner (CT), dans pratiquement tous les cas. Parmi les malades atteints d'orbitopathie thyroïdienne, près de 80 % sont cliniquement hyperthyroïdiens et 20 % sont cliniquement euthyroïdiens¹. La plupart des patients atteints d'orbitopathie de Graves euthyroïdienne présenteront quelques signes, détectables en laboratoire, d'hyperthyroïdie subclinique². D'une manière générale, les patients atteints de la maladie de Graves euthyroïdienne auront tendance à développer une orbitopathie moins sévère³.

L'orbitopathie apparaît, en général, dans les 18 mois qui suivent le diagnostic de la maladie thyroïdienne; mais il n'est pas rare qu'elle apparaisse simultanément. Il est difficile de prévoir quand elle va commencer : elle peut précéder le diagnostic ou survenir plusieurs années après le début de la maladie de Graves. L'orbitopathie thyroïdienne est, habituellement, une maladie qui progresse lentement, qui peut se développer de manière fluctuante avant de se stabiliser et, finalement, disparaître. Elle peut durer de 6 mois à plusieurs années.

Etiologie

L'orbitopathie thyroïdienne est plus fréquente chez la femme que chez l'homme (le ratio est de 8 contre 1) et survient, habituellement, entre 30 et 50 ans. La prévalence est plus élevée chez les fumeurs. On a montré, récemment, que non seulement les fumeurs ont plus de chances de développer une orbitopathie thyroïdienne, mais que leur orbitopathie tend à



FACULTY OF MEDICINE
University of Toronto



Département
d'ophtalmologie et des
sciences de la vision

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Jeffrey Jay Hurwitz, M.D., Rédacteur
Professeur et président
Martin Steinbach, Ph.D.
Directeur de la recherche

The Hospital for Sick Children
Elise Heon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Mount Sinai Hospital
Jeffrey J. Hurwitz, M.D.
Ophtalmologiste en chef

**Princess Margaret Hospital
(Clinique des tumeurs oculaires)**
E. Rand Simpson, M.D.
Directeur, Service d'oncologie oculaire

St. Michael's Hospital
Alan Berger, M.D.
Ophtalmologiste en chef

**Sunnybrook and Women's College
Health Sciences Centre**
William S. Dixon, M.D.
Ophtalmologiste en chef

**The Toronto Hospital
(Toronto Western Division and
Toronto General Division)**
Robert G. Devenyi, M.D.
Ophtalmologiste en chef

Département d'ophtalmologie
et des sciences de la vision
Faculté de médecine
Université de Toronto
60 Murray St.
Bureau 1-003
Toronto (Ontario) M5G 1X5

Le contenu rédactionnel d'*Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est déterminé exclusivement par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto.

être plus sévère et à répondre moins bien aux stéroïdes ou à l'irradiation. Le mécanisme qui relie le tabagisme à l'orbitopathie thyroïdienne demeure spéculatif. Il est possible que la baisse de l'immunosuppression chez les fumeurs permette une plus grande expression des processus immunitaires, ou que l'hypoxie orbitaire qui en résulte, le thiocyanate et la stimulation adrénergique de la glande thyroïde associée à la nicotine y contribuent.

Il existe également une prédisposition génétique et une association HLA (Antigène Leucocytaire Humain) dans l'orbitopathie thyroïdienne. On constate, en effet, une prévalence accrue du HLA-B8 et du HLA-DR3 chez les patients atteints de la maladie de Graves et du HLA-DR5 chez les patients atteints de la thyroïdite chronique de Hashimoto. L'association avec le HLA n'a pas de valeur prédictive pour le développement de l'orbitopathie chez les patients atteints de la maladie de Graves. Du fait de la nature auto-immune sous-jacente de l'orbitopathie thyroïdienne, les patients qui en sont atteints peuvent présenter d'autres troubles immunitaires, spécifiques à un organe ou généralisés. Enfin, une irradiation antérieure du cou, une « myasthénia gravis », une kératite limbique supérieure constituent des facteurs de risque de l'hyperthyroïdie de Graves⁴.

L'orbitopathie thyroïdienne est une maladie auto-immune, mais la nature précise de ce processus auto-immun, à l'origine des anticorps mis en cause et du ciblage spécifique de la glande thyroïde, de l'orbite et de la peau de la région pré-tibiale, chez les sujets atteints de la maladie de Graves, est encore mal compris et repose encore largement sur des hypothèses. Plusieurs anticorps ont été isolés et 3 d'entre eux peuvent être dosés en routine : l'anticorps anti-microsomial, l'anticorps anti-thyroglobuline et l'anticorps anti récepteur de la TSH (thyréostimuline). On ne sait pas avec certitude si ces anticorps jouent un rôle important dans la pathogenèse de cette maladie oculaire ou si ce ne sont que de simples marqueurs du processus inflammatoire auto-immun de l'orbite. De même, bien qu'on ait pu isoler ces anticorps sur la plupart des patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne, on ne les retrouve pas chez tous ces patients et, souvent, il n'y a pas de corrélation entre le niveau d'anticorps et l'évolution clinique ou la sévérité de cette maladie de l'œil.

La plupart des patients ne nécessitent pas de dosage d'anticorps. En général, les patients que l'on soupçonne d'être atteints d'orbitopathie thyroïdienne devront être soumis aux tests standards d'exploration de la fonction thyroïdienne (TFTs), pour détecter une hyperthyroïdie. Le dosage immunoradiométrique de l'hormone thyro-stimulante (TSH) permet de séparer, de façon fiable, les états « normaux » thyroïdiens des états « hyper » et « hypo » thyroïdiens. C'est le TFT de première intention le plus utile chez les patients atteints de maladies thyroïdiennes. L'une des stratégies que suivent les laboratoires qui réalisent ce test, consiste à doser d'abord la TSH. Si le résultat est bas, on peut poser le diagnostic d'hyperthyroïdie et si le résultat est élevé, on posera le diagnostic d'hypothyroïdie. Pour chacun de ces deux scénarios, on peut distinguer la forme visible

de la maladie, de sa forme subclinique, en dosant la T4 (thyroxine) libre. Bien que cette approche progressive soit scientifiquement valable, au plan pratique, toutefois, – pour éviter les délais et les inconvénients d'une approche en deux temps – la plupart des cliniciens demandent, en routine, que la T4 libre et la TSH soient dosées en même temps.

Si la TSH est normale, on dit que les patients sont euthyroïdiens. Un patient euthyroïdien présentant des signes cliniques évidents et cohérents avec une orbitopathie thyroïdienne, n'a pas besoin de subir de nouveaux tests de laboratoire; le diagnostic d'orbitopathie euthyroïdienne pouvant être établi sur des bases cliniques. Mais si les signes d'une possible orbitopathie thyroïdienne sont subtiles ou atypiques, de nouvelles investigations seront indiquées pour confirmer le diagnostic. Il sera, ainsi, utile de prescrire un scanner B orbitaire pour déterminer la taille du muscle et de même qu'un titrage des anticorps thyroïdiens. Des anticorps anti-récepteur de la TSH seront présents chez 85 à 95 % des patients souffrant d'une hyperthyroïdie de Graves non traitée. Cependant, dans la population de patients que l'on examine habituellement, (c'est-à-dire les patients atteints d'orbitopathie euthyroïdienne), on ne retrouve les anticorps anti TSH que dans 50 % des cas, les anticorps anti-microsomaux, que dans 60 % des cas et les anticorps anti-thyroglobuline que chez 30 % des patients⁵. Par conséquent, si le fait que ces résultats soient positifs permet de confirmer un diagnostic de maladie thyroïdienne auto-immune, le fait qu'un résultat soit négatif ne l'exclut pas.

Ces anticorps et d'autres encore, sans doute, peuvent être responsables des manifestations cliniques de l'orbitopathie thyroïdienne. Il est très probable qu'ils agissent en activant les lymphocytes T et B présents dans les tissus orbitaires ainsi que dans la glande thyroïde. La modification la plus précoce semble en être une inflammation des tissus conjonctifs endomysiaux situés au sein des muscles extra-oculaires. Les lymphocytes T et B vont alors entraîner une activation et une prolifération des fibroblastes par l'intermédiaire d'un mécanisme qui n'est pas encore complètement compris mais qui est, probablement, régulé par les cytokines. Une fois stimulés, les fibroblastes de l'endomysium vont produire des glucosaminoglycanes et du collagène, ce qui va entraîner l'apparition d'un œdème et d'une fibrose.

Les manifestations cliniques

Les manifestations cliniques de l'orbitopathie thyroïdienne relèvent de la triade : inflammation, œdème et fibrose, présente dans divers tissus orbitaires, dont les muscles extra-oculaires, le muscle de Müller, l'aponévrose capsulopalpébrale, le muscle releveur et, dans une moindre mesure, la graisse orbitaire et la glande lacrymale. L'atteinte des muscles extra-oculaires est la plus significative. Les structures suivantes ne sont pas particulièrement, affectées par l'infiltration inflammatoire directe : il s'agit des insertions tendineuses des muscles extra-oculaires, des méninges du nerfs optique et du globe oculaire lui même.

Figure 1 : Orbitopathie thyroïdienne, avec exophtalmie et kératite lagophthalmique cornéenne inférieure.



Les modifications observées au niveau des paupières

L'orbitopathie thyroïdienne est la cause la plus commune de rétraction palpébrale supérieure qui peut être provoquée soit par l'action exagérée, de nature adrénergique, du muscle de Müller, soit par une fibrose et un raccourcissement fonctionnel du muscle releveur. En présence d'une rétraction minimale d'une paupière, un diagnostic erroné de ptose de la paupière opposée peut facilement être posé. La rétraction de la paupière supérieure que l'on observe dans la maladie de Graves, s'accompagne d'un érythème temporal caractéristique. La rétraction de la paupière inférieure peut provenir de modifications semblables au niveau de l'aponévrose capsulopalpébrale. L'exophtalmie accentue l'aspect cosmétique de la rétraction des paupières supérieures et inférieures.

L'atteinte du tissu mou

Un examen attentif de ces patients peut révéler la présence d'un œdème palpébral, d'un chémosis conjonctival et d'une congestion des vaisseaux conjonctivaux et épiscléaux situés sous les insertions des muscles extra oculaires. L'inflammation, l'hypertrophie et les modifications fibreuses des muscles extra oculaires peuvent provoquer des troubles de la motilité et une diplopie. D'autres signes inflammatoires tels que l'œdème palpébral ou périorbitaire, le chémosis conjonctival et l'érythème, ainsi que le gonflement de la glande lacrymale, sont observés fréquemment.

L'exophtalmie

L'exophtalmie contribue à la kératite lagophthalmique et à la rétraction palpébrale (Figure 1). L'orbitopathie thyroïdienne constitue la cause la plus fréquente d'exophtalmie, tant unilatérale que bilatérale, chez l'adulte. Habituellement, l'exophtalmie est bilatérale, mais elle peut être asymétrique. L'orbitopathie thyroïdienne se traduit par une exophtalmie axiale : le déplacement du globe oculaire dans n'importe quelle autre direction évoque un autre diagnostic. Un déplacement du globe oculaire vers l'avant intervient lorsque le volume du muscle et du tissu conjonctif situés en

arrière de l'œil augmente, élevant ainsi la pression aux confins de l'orbite osseuse. L'exophtalmie est partiellement limitée par le septum orbitaire et par l'attache postérieure des muscles extra-oculaires au niveau de l'apex. Lorsque la pression qui s'exerce au sein des tissus rétro-bulbaires dépasse les forces qui s'opposent à l'exophtalmie, une complication rare peut survenir, la subluxation du globe, en avant des paupières.

L'atteinte du muscle extra-oculaire

L'anomalie la plus fréquente de la motilité oculaire est constituée par une limitation du mouvement de l'œil vers le haut, due à une fibrose du muscle inférieur droit qui provoque une diplopie lorsque le regard se déplace vers le haut (Figure 2). Le deuxième muscle le plus fréquemment atteint, au plan clinique, est le droit médian, suivi par le complexe droit supérieur / releveur et, pour finir, par le droit latéral. Toutefois, n'importe quel muscle seul ou association de muscles peuvent produire cet effet. La diplopie est provoquée par une fibrose des muscles oculaires qui empêchent l'extension complète lorsque les muscles antagonistes se contractent. S'il existe des antécédents de diplopie variable et notamment si cette dernière est associée à une ptose variable, liée à la fatigue, une « myasthénia gravis » doit être envisagée. La « myasthénia gravis », qui est également une maladie auto-immune, survient plus fréquemment chez les patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne que dans la population générale.

L'élévation de la pression intraoculaire mesurée pendant que le regard des patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne se déplace vers le haut, a fait l'objet de controverse. Lorsqu'une restriction du muscle droit inférieur intervient, la pression intraoculaire peut augmenter de ≥ 6 mm de Hg par rapport au regard de base, lorsque le regard se déplace vers le haut. L'augmentation de la pression intraoculaire que l'on observe lorsque le regard se porte vers le haut est un phénomène normal que l'orbitopathie thyroïdienne exagère. Chez les patients présentant une forme sévère, infiltrée, de la maladie, on constate une augmentation de la pression lorsque le regard se déplace vers le haut, par rapport aux témoins normaux ou aux patients atteints d'une forme modérée de la maladie. Mais, souvent, cela ne constitue pas un signe précoce de la maladie, car cela se produit rarement chez les patients qui présentent des signes oculaires minimes⁶.

L'atteinte de la cornée

L'atteinte de la cornée, due à une kératite lagophthalmique, peut résulter d'une exophtalmie, d'une rétraction de la paupière supérieure, d'une rétraction de la paupière inférieure, d'une lagophthalmie ou d'une combinaison de tous ces phénomènes. On peut également constater un dysfonctionnement primaire de la glande lacrymale dans l'orbitopathie de Graves. Bien que cela ne soit encore qu'une hypothèse, on dispose de certaines preuves qui montrent que la composition des protéines des larmes est modifiée chez les patients souffrant d'orbitopathie thyroïdienne. Cette modification

Figure 2 : Limitation du mouvement extra-oculaire vers le haut



peut être due à une baisse de la production de larmes ou à une modification générale de la composition des larmes⁷. La kératite lagophtalmique peut aller d'une très faible coloration ponctuée inférieure à une kératite sévère et même à une ulcération de la cornée.

La neuropathie optique

La neuropathie optique avec perte visuelle, que l'on observe chez les patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne, a une prévalence inférieure à 5 %⁸. La neuropathie optique représente, toutefois, la cause la plus fréquente de cécité secondaire à l'orbitopathie thyroïdienne. Elle débute souvent de manière insidieuse et peut être masquée par d'autres symptômes. Elle est plus fréquente chez les personnes âgées (entre 50 et 70 ans), chez les sujets de sexe masculin et chez les patients souffrants de diabète. La neuropathie optique est habituellement bilatérale, mais dans près d'un tiers des cas, elle peut être unilatérale⁹.

La plupart des cas de neuropathie optique sont dus à une compression du nerf optique par les muscles extra-oculaires hypertrophiés au niveau de l'apex orbitaire. Les patients atteints de neuropathie optique compressive présentent une atteinte plus symétrique des muscles extra-oculaires, que la plupart des malades atteints de maladies thyroïdiennes¹⁰. Bien que les patients atteints de neuropathie optique présentent habituellement une exophtalmie, une neuropathie optique peut survenir sans qu'il y ait d'exophtalmie significative chez les patients dont la cloison orbitaire limite efficacement le déplacement antérieur du globe oculaire, en dépit de l'augmentation de la pression rétro bulbaire. Il arrive, très rarement, que la neuropathie optique intervienne sans qu'il y ait d'hypertrophie musculaire significative. Dans ces cas, l'hypothèse est qu'il s'agit d'un nerf optique court qui est étiré ou que le nerf optique est comprimé par la graisse orbitaire environnante¹¹. Ces cas sont tellement rares qu'une neuropathie optique survenant en l'absence d'hypertrophie musculaire ou d'exophtalmie, devrait faire l'objet d'une étude minutieuse, car elle n'est pas liée à des causes thyroïdiennes.

Bien que des antécédents de baisse de la vision devraient être soigneusement recherchés, il est important de savoir qu'une neuropathie optique peut survenir

dans un nombre significatif de patients (18 %) dont l'acuité visuelle s'étend de 20/20 à 20/25. On pourra constater la présence d'un défaut pupillaire afférent dans 35 % des cas; d'un disque anormal (soit enflé, soit pâle) dans seulement 52 % des cas et de défauts du champ visuel dans 66 % des cas⁹. Le test de vision des couleurs de Farnsworth – Munsell (aux 100 teintes) est un indicateur sensible de dysfonctionnement du nerf optique, alors que les tests de dépistage pseudo-isochromatique (les tables d'Ishihara, par exemple) identifient rarement un défaut acquis au niveau des couleurs, à moins que la neuropathie optique ne soit sévère⁹.

La prise en charge.

La prise en charge des patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne se divise en 4 catégories générales :

- Il y a, tout d'abord, les patients qui présentent des signes évoquant une orbitopathie thyroïdienne, mais chez qui le diagnostic n'avait pas été soupçonné auparavant.
- Le second groupe comprend les patients dont on sait qu'ils sont atteints de la maladie de Graves et qui sont référés par l'endocrinologue avant de commencer le traitement à l'I¹³¹.
- Puis vient le groupe de patients dont on sait qu'ils sont atteints d'une orbitopathie thyroïdienne et qui sont suivis durant leur phase active / instable.
- Il y a enfin le groupe de patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne dont l'état est stabilisé.

Patients non diagnostiqués

Les tableaux cliniques dans lesquels la possibilité d'une orbitopathie thyroïdienne est souvent négligée, comprennent une irritation des yeux, un larmolement et une très légère rétraction de la paupière dans l'orbitopathie thyroïdienne précoce. Les signes que l'on observe à l'examen comprennent une légère rétraction de la paupière supérieure ou inférieure, qui peut être unilatérale ou bilatérale, une ptose unilatérale, une très légère exophtalmie, une diplopie démarrant à l'âge adulte, une kératopathie lagophtalmique inférieure ou une ptose unilatérale modérée. La ptose unilatérale n'est pas un signe d'orbitopathie thyroïdienne, mais les patients présentant une rétraction unilatérale discrète de la paupière se présentent le plus souvent en se plaignant d'une ptose palpébrale du côté opposé. Il est important de rester très vigilant chez les patients d'âge moyen (30 à 50 ans), qui ne portent pas de lentilles de contact et qui se présentent avec une ptose unilatérale d'apparition récente. En effet, dans ce tableau clinique, une rétraction de la paupière supérieure serait beaucoup plus fréquemment à l'origine de l'asymétrie qu'une ptose unilatérale.

Dans le groupe de patients présentant une orbitopathie thyroïdienne « possible », d'autres signes discrets, décelés à l'examen, peuvent aider à confirmer le diagnostic : par exemple, le signe de Von Graefe [asymétrie oculo-palpébrale] (retard du mouvement vers le bas de la paupière supérieure, quand le regard se déplace lentement vers le bas), le signe de Griffith (retard du mouvement de la paupière inférieure quand

le regard se porte vers le haut), le signe de Stellwag (clignement rare et incomplet), le signe de Kocher (rétraction spasmodique de la paupière supérieure pendant la fixation), le signe de Rosenbach (tremblement des paupières fermées doucement), le signe de Gifford (difficulté d'éversion de la paupière supérieure) et le signe de Grove (résistance à la traction vers le bas de la paupière supérieure). Pour apprécier le signe de Grove, on demande au patient de regarder vers le bas; puis on saisit les cils palpébraux supérieurs et on détermine la résistance à la traction vers le bas. Le signe de Grove est positif quand on ressent un niveau de résistance significatif, ce qui indique que le muscle releveur est probablement atteint.

Si l'exploration fonctionnelle de la thyroïde donne des résultats normaux chez des patients soupçonnés d'avoir une orbitopathie thyroïdienne, une recherche d'anticorps thyroïdiens peut être utile. Si ces derniers ne peuvent pas en démontrer la présence, une échographie ultrasonique orbitaire, pratiquée par un échographiste expérimenté est très utile. La plupart des patients atteints de la maladie de Graves, même ceux qui n'ont aucun signe oculaire visible, montreront, aux ultrasons, des signes manifestes d'atteintes des muscles extra-oculaires¹². Dans ce cas, les ultrasons sont plus sensibles que le scanner (CT) ou que l'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour détecter la plus petite hypertrophie musculaire. Il peut également être utile de différencier les formes évolutives et non évolutives de la maladie.

Si la suspicion d'orbitopathie thyroïdienne est fondée sur une exophtalmie unilatérale, avec augmentation de la résistance à la rétropulsion, un CT ou une IRM seront indiqués pour éliminer la présence d'une tumeur orbitaire. Un scanner CT sera également utile pour distinguer une orbitopathie thyroïdienne d'une pseudo-tumeur orbitaire inflammatoire. Ce que l'on observe de plus caractéristique au scanner CT, dans l'orbitopathie thyroïdienne, c'est une hypertrophie fusiforme des muscles extra-oculaires, habituellement bilatérale, symétrique, très nettement délimitée et respectant les insertions tendineuses. Le modèle d'hypertrophie musculaire observé sur le CT est comparable à celui que l'on observe en clinique. Le muscle droit inférieur est le plus fréquemment concerné, suivi par le droit médian, le droit supérieur et le droit latéral. Au contraire, la myosite / pseudo-tumeur orbitaire, affecte le plus fréquemment le muscle droit médian (57 %), suivi par le droit latéral (36 %)¹³. Elle est plus probablement unilatérale, affecte un seul muscle et atteint les tendons de manière visible à l'échographie ultrasonique ou au CT. Toutefois, faire la différence au CT, entre l'hypertrophie d'un muscle myositique et celle d'un muscle thyroïdien, peut s'avérer difficile parce que le gonflement des tendons, dans la myosite, n'est pas un élément constant et parce que de nombreux muscles peuvent être affectés¹⁴.

Patients ayant fait l'objet d'un diagnostic

Le second groupe de patients que les ophtalmologistes voient couramment, comprend les patients

envoyés par un endocrinologue pour un examen de l'œil, avant de démarrer le traitement à l'I¹³¹. Le problème, avec ces patients, c'est de savoir s'ils ont, ou non, une maladie préexistante de l'œil et si les stéroïdes leur seraient recommandés ou non. Ce point a pris de l'importance, à la suite d'une publication parue dans le *New England Journal of Medicine*, en 1998¹⁵. On avait montré, au préalable, en 1992, que par rapport à d'autres formes de traitements anti-thyroïdiens, le traitement à base d'I¹³¹ avait plus de chances de déclencher un début d'orbitopathie thyroïdienne ou d'en provoquer l'exacerbation¹⁶. Cette probabilité était d'environ 15 % par rapport à 3 % avec le propothiouracile. Au sein de l'ensemble du groupe des 15 %, les sujets les plus atteints étaient ceux qui avaient une orbitopathie thyroïdienne préexistante (28% contre 8 %). Par la suite, Bartelena et col. signalèrent, en 1998, que la prédnisone pouvait prévenir totalement le risque accru d'orbitopathie thyroïdienne associé à l'I¹³¹. On a donc recommandé de soumettre les patients présentant une orbitopathie thyroïdienne préexistante, à un traitement prophylactique à base de stéroïdes¹⁶. Néanmoins, les chirurgiens oculoplasticiens semblent divisés sur le fait de recommander cette prophylaxie à base de stéroïdes. Certains d'entre eux pensent, en effet, que le bénéfice que l'on pourrait retirer en empêchant la progression de l'orbitopathie thyroïdienne ne compense pas les risques potentiels d'effets secondaires liés à la prédnisone. L'opinion de l'auteur de cet article est en faveur d'une couverture stéroïdienne mise en œuvre pendant les 2 semaines qui précèdent le traitement à l'I¹³¹, puis réduite progressivement, pendant les 3 semaines qui suivent ce traitement, chez les patients présentant une orbitopathie thyroïdienne préexistante.

Orbitopathie thyroïdienne évolutive

Le troisième et plus important groupe de patients vus par les ophtalmologistes généralistes est constitué de patients dont on sait qu'ils sont atteints d'une orbitopathie thyroïdienne. Le rôle de l'ophtalmologiste consistera à surveiller ces patients, pour le cas où leur orbitopathie thyroïdienne se compliquerait de manière sérieuse (neuropathie optique et kératite lagophtalmique par exemple) et à leur dispenser des conseils et un traitement approprié qui leur permettra de gagner du temps jusqu'à ce que leur maladie se stabilise. La plupart de ces patients resteront évolutifs pendant 12 à 18 mois (bien que ceci soit tout à fait variable), puis se stabiliseront et pourront même s'améliorer. Au cours de cette phase évolutive, les patients se sentent souvent frustrés devant le manque d'empressement apparent de leur ophtalmologiste à démarrer un traitement efficace, alors que la sévérité de leur maladie continue de progresser. L'ophtalmologiste devra donc expliquer à ces patients leur orbitopathie thyroïdienne et sa stratégie de prise en charge globale. L'importance du tabagisme devra être expliquée aux patients. On peut dire, pour résumer, que le tabagisme est le facteur le plus important qui permet de déterminer si un patient atteint de la maladie de Graves va développer une orbitopathie.

En pratique, si on les compare aux non fumeurs, les fumeurs ont 4 fois plus de chances de développer une orbitopathie, 4 fois plus de chances de voir leur orbitopathie s'aggraver avec l'I¹³¹ et moins de chances de répondre au traitement (prédnisone ou irradiation)¹⁷. Outre le fait qu'il faille encourager les patients à arrêter de fumer, la stratégie de prise en charge générale de l'orbitopathie thyroïdienne, au cours de sa phase évolutive consistera essentiellement à faire en sorte que les patients se sentent aussi bien que possible jusqu'à ce que leur maladie se stabilise et qu'une intervention chirurgicale réparatrice définitive puisse être planifiée. Il n'en demeure pas moins que les patients devront être étroitement surveillés et traités si des complications menaçant leur vue surviennent

Du BoTox pour la rétraction de la paupière supérieure

Les symptômes de la kératite lagophthalmique liés à une exophtalmie, de la rétraction palpébrale et de la lagophthalmie peuvent, habituellement, être maîtrisés en utilisant un lubrifiant oculaire. Dans le cas où la rétraction de la paupière supérieure contribue aux symptômes de la lagophthalmie et gêne les patients, le recours au BoTox devra être envisagé. Le BoTox peut être injecté suivant une approche antérieure ou postérieure. L'auteur de cet article préfère l'approche postérieure car elle pense que l'action du BoTox dans l'orbicularis devrait être minimisée. Si le tonus de l'orbicularis diminuait, la kératite lagophthalmique et la lagophthalmie pourraient s'aggraver. Cela pourrait poser un problème, si la rétraction de la paupière supérieure ne répond pas bien, mais que la paralysie partielle du 7° nerf crânien est induite. « J'injecte postérieurement, entre le centre et le tiers extérieur de la paupière, juste sous la conjonctive. Je démarre habituellement avec 5 à 10 unités et j'augmente la dose, si nécessaire, pour obtenir la hauteur palpébrale désirée ». Le patient doit comprendre le risque que ferait courir un excès de correction et la ptose qui en résulterait. Par ailleurs, les patients présentant une rétraction palpébrale supérieure ne répondent pas tous au BoTox. Les patients qui ont le moins de chances de répondre sont ceux qui présentent une fibrose significative du muscle releveur et du muscle de Müller. Toutefois, les résultats sont habituellement excellents et les patients se sentent encouragés car ils sentent que l'on fait quelque chose pour eux, alors qu'ils attendent la fin de la phase active.

Des stéroïdes pour la diplopie

Une diplopie survenant au cours de la phase évolutive peut également être handicapante. Si cette diplopie est associée à une orbitopathie thyroïdienne congestive significative, l'essai de stéroïdes constitue un bon choix. Un traitement bref de stéroïdes à forte dose (60 mg de prédnisone par jour, pendant 5 jours, par exemple), permettra, habituellement, à l'ophtalmologiste de déterminer si la prédnisone peut être utile. S'il n'obtient pas de réponse pendant ces 5 jours, il pourra stopper, sans risque, la prédnisone à forte dose, sans avoir à la réduire progressivement. S'il constate un certain bénéfice, il pourra poursuivre cette posologie 1 à 2 semaines de

plus, jusqu'à ce qu'il obtienne le bénéfice maximum. La posologie de la prédnisone sera alors réduite lentement sur plusieurs semaines, voire plusieurs mois. Les patients devront être mis au courant des effets secondaires de la prédnisone ainsi que des effets indésirables potentiels tels que le diabète, l'hypertension, l'ostéoporose et la nécrose avasculaire de la hanche. Sur le court terme, les patients ressentiront, plus vraisemblablement, un surcroît d'énergie, des troubles du sommeil, une augmentation de l'appétit et un gain de poids. Il est rare qu'une psychose due aux stéroïdes intervienne par la suite.

Chez les patients qui répondent bien à la prédnisone, le traitement devra être réduit lentement. Cela pourra prendre plusieurs semaines, voire, le plus souvent, plusieurs mois. Si cette diminution progressive est rendue impossible par la récurrence des symptômes, aux faibles doses, ou par des complications dues à la prédnisone, il faudra alors envisager un traitement par irradiation. Les patients s'alarment souvent lorsqu'on leur parle d'irradiation. Ils croient que cela va les rendre malades et qu'ils vont perdre leurs cheveux. L'ophtalmologiste peut aider à rassurer les patients en leur expliquant que le risque que représente la prise de prédnisone à long terme est de loin supérieur à celui que représente une irradiation à faible dose. Le traitement standard prévoit 2.000 rads (administré à raison de 200 rads par séance, pendant 10 séances étalées sur une période de 2 semaines). Quand les patients comprennent que cette dose n'est généralement associée qu'à une sécheresse oculaire transitoire et à des risques minimes de cataracte, ils deviennent plus ouverts à cette alternative. Dans la plupart des cas d'orbitopathie thyroïdienne, l'irradiation n'est pratiquée qu'une fois. Toutefois, dans les cas sérieux, on peut recourir à l'irradiation, au début, pour les orbitopathies thyroïdiennes sévères congestives, puis ensuite, plus tard, pour les neuropathies optiques compressives. Dans ce cas, les complications dues à l'irradiation provoquées par les 2.000 rads supplémentaires vont s'ajouter aux complications provoquées par les 2.000 rads du traitement initial. Avec 4.000 rads, les patients développeront probablement une cataracte et seront exposés à un léger risque de rétinopathie et / ou de neuropathie optique dues à l'irradiation. Ces complications, plus sérieuses, deviendront encore plus probables avec 6.000 rads.

Irradiation : Le traitement par irradiation orbitaire ne produit pas de résultats immédiats. En effet, on constate, en général, une absence d'effets notables au cours des deux premières semaines, une aggravation fréquente de la situation, entre la troisième et la quatrième semaine mais une amélioration graduelle entre la cinquième et la sixième semaine. Cette amélioration se poursuit sur une période allant jusqu'à trois mois. Compte tenu de ce schéma, il est sage d'ajouter la prédnisone au traitement, au cours du premier mois, puis d'en diminuer la posologie, lentement, au cours des semaines suivantes. L'amélioration au niveau de la diplopie et de l'exophtalmie est variable et s'observe sur environ 50 % des patients. L'efficacité du traitement par irradiation, dans les cas d'orbitopathie thyroïdienne modérée, a été

récemment remise en question¹⁸. Toutefois, de nombreux chirurgiens oculoplasticiens croient qu'il peut être efficace s'il est pratiqué judicieusement, sur des patients choisis. D'une manière générale, les patients qui présentent une forme inflammatoire aiguë de la maladie et qui ont bien répondu à la prédnisone font partie du même groupe que les patients qui présentent une forme inflammatoire aiguë de la maladie et qui répondront à l'irradiation.

Neuropathie optique : Dans la prise en charge des patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne évolutive, le plus important est de ne jamais cesser de suspecter une neuropathie optique. Certains patients sont plus enclins que d'autres à développer une neuropathie optique compressive. Comme on pourrait l'imaginer, les patients qui présentent une orbitopathie thyroïdienne congestive significative, avec une restriction des mouvements extra-oculaires et une exophtalmie, sont des patients à risque. Il existe, toutefois, un nombre significatif de patients sans orbitopathie sévère, qui sont également à risque. On peut, en effet, citer, parmi les facteurs de risque, l'âge avancé, le sexe masculin et le diabète. Si l'on soupçonne une orbitopathie thyroïdienne, il faudra rechercher une anomalie du champ visuel. Un scanner CT, plus particulièrement concentré sur des vues coronales de l'apex orbitaire, est également utile pour détecter une rétraction apicale. Ce signe est presque toujours présent et confirme largement le diagnostic de neuropathie optique congestive thyroïdienne. Une surveillance étroite de l'acuité visuelle et du champs visuel sera utile pour déterminer si la neuropathie optique s'améliore ou progresse. Si elle est détectée et traitée à temps, elle constitue une cause réversible de perte de vision. D'une manière générale, plus la vision devient opaque, plus vite les patients évolueront vers une perte de vision irréversible. Un déficit visuel modéré et stable peut être observé pendant des semaines, voire des mois, sans effets indésirables. Toutefois, la neuropathie optique pouvant se compliquer par une perte visuelle sévère et de progression rapide, il importera donc d'instaurer un traitement dès que le diagnostic sera posé.

Bien que l'on dispose, en cas de neuropathie optique compressive, de trois options de traitement (stéroïdes, irradiation et décompression orbitaire), il n'existe pas de consensus sur la meilleure façon de prendre en charge cette affection. Certains centres recommandent l'irradiation et même la chirurgie, comme traitement de première intention. Mais la majorité recommande d'essayer les stéroïdes pour commencer. « Ma propre stratégie thérapeutique est la suivante : si le patient répond bien à la prédnisone, mais si le bénéfice qu'il en retire ne se maintient pas lorsque l'on en réduit la posologie, ou si les effets indésirables de la prédnisone font leur apparition, l'irradiation est alors recommandée ». Il est toutefois important de bien garder présent à l'esprit que ce n'est qu'au bout de 6 semaines après l'irradiation que les effets bénéfiques commenceront à être ressentis. Par conséquent, en cas de perte visuelle significative, une restauration plus rapide de la vision est nécessaire pour éviter que la perte visuelle soit permanente et que l'irra-

diation puisse ne pas être appropriée. Si l'on ne constate aucune amélioration de la vision avec la prédnisone, ou si la perte visuelle demeure significative, en dépit d'une certaine amélioration, il faudra alors recourir rapidement à une chirurgie orbitaire de décompression. La décompression orbitaire, dans le cas d'une neuropathie optique, est en général, une décompression au niveau des trois parois : il faudra faire particulièrement attention à la décompression des alvéoles ethmoïdes situés le plus en arrière. L'amélioration de la vision peut prendre plusieurs jours et une amélioration soutenue peut n'intervenir qu'au bout de plusieurs semaines après une décompression orbitaire réussie. Si la perte visuelle intervenue avant la décompression n'est pas d'installation ancienne, la plupart des patients bénéficieront d'une récupération totale de leur vision. Une récupération incomplète de la vision, en dépit d'une chirurgie de décompression adaptée, est plus rare. Dans ces cas, une irradiation d'appoint constitue une option.

L'orbitopathie thyroïdienne non évolutive

Une fois que l'orbitopathie thyroïdienne a été stabilisée, une chirurgie réparatrice peut être planifiée pour les patients qui présentent une exophtalmie, une diplopie ou une rétraction palpébrale persistantes. Il s'agit là du groupe de patients thyroïdiens que les chirurgiens oculoplasticiens voient le plus couramment. À ce stade, les patients sont beaucoup faciles à traiter : ils ont, en effet, acquis une meilleure compréhension de leur maladie et leurs attentes sont plus réalistes. Ils sont à présent heureux d'être parvenus enfin à ce stade où des programmes de réparation chirurgicale peuvent leur être proposés.

La réparation chirurgicale est un processus progressif. Chez les patients présentant une exophtalmie, une diplopie et une rétraction palpébrale significatives, la première intervention chirurgicale aura pour objectif la décompression. Elle sera suivie par une correction chirurgicale du strabisme, puis par une correction de la rétraction des paupières supérieure et/ou inférieure et, pour finir, par une blépharoplastie, si indiquée. Bien entendu, toutes ces interventions chirurgicales ne seront pas nécessaires pour tous les patients. En général, un intervalle d'environ 6 semaines est laissé entre chaque intervention et la plupart des chirurgiens oculoplasticiens n'effectuent les décompressions qu'au rythme d'une à la fois. L'avantage de cette approche progressive, c'est qu'elle minimise le nombre total d'interventions chirurgicales et de révisions nécessaires pour obtenir le résultat final désiré.

La décompression orbitaire peut mettre en jeu 1, 2 ou 3 parois orbitaires, selon la sévérité de l'exophtalmie. De même, la décompression de la graisse orbitaire peut être faite seule ou en même temps que la décompression osseuse. En général, la décompression graisseuse permettra de diminuer l'exophtalmie de 1 à 3 mm de plus (2 mm en moyenne). La chirurgie du strabisme met en œuvre une récession plutôt qu'une résection des muscles extra-oculaires. Beaucoup de chirurgiens préfèrent des sutures ajustables chez les patients thyroïdiens.

La correction de la rétraction palpébrale inférieure nécessite l'utilisation de matériel d'épaississement. Les greffes autogènes, comme celles du tarse palpébral supérieur, du cartilage de l'oreille, de la voûte palatine ou de la cloison des fosses nasales constituent un bon choix. En ce qui concerne les tissus des banques, tels que la sclérotique conservée en banque, il faudra prévoir de prendre une taille supérieure, dans la mesure où la contraction est plus prononcée avec du matériel autologue. La correction de la rétraction palpébrale inférieure est plus difficile, si l'exophtalmie n'a pas été traitée convenablement. Dans ce cas, il est important de ne pas procéder à un resserrement horizontal sans un soutien vertical adéquat, étant donné que la paupière inférieure peut être repoussée sous le globe oculaire (comme lorsqu'on resserre une ceinture sous un ventre bedonnant). La correction de la rétraction palpébrale supérieure ne nécessite pas de matériel d'épaississement. On peut exciser la partie postérieure du muscle de Müller et/ou détacher la partie antérieure de l'aponévrose du releveur. La blépharoplastie chirurgicale constitue la dernière étape. Les principes généraux de la chirurgie s'appliquent; il est, toutefois, important de bien réaliser que les tissus adipeux sont souvent plus vasculaires et plus fibreux. Il faudra veiller à ne pas être trop agressif lorsqu'on retire de la peau, dans la blépharoplastie de la paupière inférieure, parce que ces patients peuvent présenter un risque accru de rétraction palpébrale inférieure, notamment dans les cas d'exophtalmie résiduelle préexistante.

Conclusions

Les approches non chirurgicales et chirurgicales de l'orbitopathie thyroïdienne décrites plus haut ne doivent être considérées que comme des référentiels : en effet, les cas sont éminemment variables et chacun d'entre eux doit être abordé de manière individuelle. Il n'existe aucun consensus général quant à la meilleure démarche non chirurgicale ou chirurgicale. Étant donné que notre compréhension de cette maladie auto-immune augmente, nous disposerons, vraisemblablement, de traitements plus spécifiques dans le futur. D'ici là, cet article fournit un cadre pour aider à prendre en charge les patients atteints d'orbitopathie thyroïdienne.

Nancy Tucker, M.D., est une médecin au Département d'ophtalmologie, à l'hôpital Mount Sinai, Division de plastiques oculaires.

Références

1. Spector RH, Carlisle JA. Minimal thyroid ophthalmopathy. *Neurology* 1987;37:1803.
2. Kalman K, Leovey A, Kelenhegyi C, et al. Euthyroid infiltrative ophthalmopathy: Clinical immunological characteristics. *Acta Med Hung* 1989;46:101.
3. Prummel MF, Wiersinga WM, Mourits MP, et al. Effect of abnormal thyroid function on the severity of Graves' ophthalmopathy. *Arch Intern Med* 1990;150:1098.
4. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid disease after treatment of Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1991;325:599.
5. Gorman CA. Thyroid function testing: A new era. *Mayo Clin Proc* 1988;63: 1026.
6. Spierer A, Eisenstein Z. The role of increased intraocular pressure on upgaze in the assessment of Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 1991;98:1491.
7. Khalil HA, deKeizer RJW, Kijlstra A. Analysis of tear proteins in Graves' ophthalmopathy by high performance liquid chromatography. *Am J Ophthalmol* 1988;106:186.
8. Henderson J. Optic neuropathy of exophthalmic goiter (Graves' disease). *Arch Ophthalmol* 1958;59:471.
9. Neigel AM, Rootman J, Belkin RI, et al. Dysthyroid optic neuropathy: The crowded orbital apex syndrome. *Ophthalmology* 1988;95:1515.
10. Trobe J. Optic nerve involvement in dysthyroidism. *Ophthalmology* 1981; 88:488.
11. Anderson RL, Tweeten JP, Patrinely JR, et al. Dysthyroid optic neuropathy without evidence of extraocular muscle involvement. *Ophthalmic Surg* 1989;20:568.
12. Shammas HJ, Minckler DS, Ogden C. Ultrasound in early orbitopathy. *Arch Ophthalmol* 1980;98:277.
13. Patrinely JR, Osborn AG, Anderson RL, Whiting AS. Computed tomographic features of nonthyroid extraocular muscle enlargement. *Ophthalmology* 1989;96:1038.
14. Rothfus WE, Curtin HD. Extraocular muscle enlargement: A CT review. *Radiology* 1984;151:677.
15. Bartalena L, et al. Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves ophthalmopathy. *N Engl J Med* 1998;338:73-8.
16. Tallstedt L, Lundell G, Topping O, et al. Occurrence of ophthalmopathy after treatment of Graves hyperthyroidism. *N Engl J Med* 1992; 326(26):1733-8.
17. Utiger RD. Cigarette smoking and the thyroid. *N Engl J Med* 1995; 333(15): 1001-2.
18. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study of orbital radiotherapy for Graves' ophthalmopathy. *Ophthalmology* 2001;108(9):1523-34.

La D^{re} Tucker déclare qu'elle n'a aucune divulgation à faire en association avec le contenu de cette publication.

Les avis de changement d'adresse et les demandes d'abonnement pour *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* doivent être envoyés par la poste à l'adresse C.P. 310, Succursale H, Montréal (Québec) H3G 2K8 ou par fax au (514) 932-5114 ou par courrier électronique à l'adresse info@snellmedical.com. Veuillez vous référer au bulletin *Ophthalmologie – Conférences Scientifiques* dans votre correspondance. Les envois non distribuables doivent être envoyés à l'adresse ci-dessus. Poste-publications #40032303

La version française a été révisée par le professeur Pierre Lachapelle, Montréal.

L'élaboration de cette publication a bénéficié d'une subvention à l'éducation de

Novartis Ophthalmics

© 2006 Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, seul responsable du contenu de cette publication. Édition : SNELL Communication Médicale Inc. avec la collaboration du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto. ^{MD}Ophthalmologie – Conférences scientifiques est une marque déposée de SNELL Communication Médicale Inc. Tous droits réservés. L'administration d'un traitement thérapeutique décrit ou mentionné dans *Ophthalmologie – Conférences scientifiques* doit toujours être conforme aux renseignements d'ordonnance approuvés au Canada. SNELL Communication Médicale se consacre à l'avancement de l'éducation médicale continue de niveau supérieur.