



# Orbitopathie Basedowienne : à propos de 82 cas

## Graves' Orbitopathy: Report of 82 cases

Sameh Mbarek<sup>1</sup>, Fatma Abid<sup>1</sup>, Wafa Ammari<sup>1</sup>, Wafa Alaya<sup>2</sup>, Anis Mahmoud<sup>1</sup>, Riadh Messaoud<sup>1</sup>

*1-Service d'ophtalmologie, Centre hospitalo-universitaire Taher Sfar, Mahdia, Université de Monastir, Tunisie / faculté de médecine de Monastir*

*2-Service d'endocrinologie, Centre hospitalo-universitaire Taher Sfar, Mahdia, Université de Monastir, Tunisie / faculté de médecine de Monastir*

### RÉSUMÉ

**Introduction :** La maladie de Basedow (MB) est une affection auto-immune fréquente. L'orbitopathie dysthyroïdienne (OD) est la manifestation extra-thyroïdienne la plus fréquente. Elle est rare mais peut être révélatrice de la maladie.

**Objectif :** Décrire les aspects épidémiologiques, cliniques et thérapeutiques de l'OD.

**Méthodes :** Nous avons mené une étude rétrospective et descriptive portant sur 82 patients ayant une OD. Cette étude a été réalisée dans les services d'Ophtalmologie et d'Endocrinologie de l'Hôpital Universitaire Taher Sfar de Mahdia, entre le 1er Janvier 2010 et le 31 Décembre 2017. Nous avons inclus les patients suivis pour maladie de Basedow associée à une atteinte ophtalmologique.

**Résultats :** L'âge moyen des patients a été de  $36,17 \pm 12,81$  ans. La tranche d'âge la plus touchée a été celle entre 19 et 40 ans. Le sex-ratio (H/F) a été de 0,49. Des antécédents familiaux de dysthyroïdie ont été présents dans 15% des cas. Une maladie auto-immune a été présente dans 4% des cas. Le tabagisme a été retrouvé chez 71% des patients. L'atteinte oculaire a été révélatrice de la maladie chez 21% des patients, simultanée à la thyrotoxicose chez 45% des patients et est survenue après les perturbations hormonales chez 34% des patients. Les signes fonctionnels ont été bilatéraux dans 76% des cas. La protrusion de l'orbite a été le signe clinique le plus fréquent touchant plus de la moitié des cas (55%), suivie de la douleur périorbitaire (11%) puis la diplopie (41%). L'exophtalmie et la rétraction de la paupière supérieure ont été les deux signes cliniques les plus fréquents (93% et 90% respectivement). L'OD a été compliquée de NO dans un oeil (1%), de kératite d'exposition dans un oeil (1%) et de glaucome dans 5 yeux. L'OD a été sévère dans 11% des cas et active dans 7% des cas. La TDM orbitaire a été pratiquée dans 49% des cas et l'IRM dans 43% des cas. L'exophtalmie a été le signe le plus fréquent à l'imagerie. Le traitement de l'hyperthyroïdie a été conservateur par les ATS dans 59% des cas. L'irathérapie a été réalisée dans 35% des cas et la chirurgie dans 6% des cas. Après traitement radical une substitution hormonale a été nécessaire chez 37% des patients. La corticothérapie générale a été indiquée dans 20% des cas. Les immunosuppresseurs ont été prescrits chez un patient.

**Conclusion :** L'OD est une pathologie complexe qui altère la qualité de la vision, mettant parfois en jeu le pronostic visuel. Un diagnostic précoce, un bon choix thérapeutique et un suivi régulier sont les garants de bons résultats, évitant ainsi les séquelles esthétiques et fonctionnelles.

**Mot clés :** Hyperthyroïdie ; Basedow ; Exophtalmie ; Orbitopathie dysthyroïdienne

### SUMMARY

**Introduction:** Graves' disease (GD) is a common autoimmune disorder. Graves'orbitopathy (GO) is its most common extrathyroidal manifestation. It is rare but may reveal the disease.

**Aim:** To describe the demographic, clinical and therapeutic features of GO.

**Methods:** We carried out a retrospective and descriptive analysis of 82 patients with GO. This study was conducted in Ophthalmology and Endocrinology departments of Taher Sfar University Hospital in Mahdia, between January 2010 and December 2017. GD patients diagnosed with GO were included.

**Results:** The mean age was  $36.17 \pm 12.81$  years. Patients aged 19-40 years had the highest rate of GO. The male-to-female ratio was 0.49. Family history of autoimmune thyroid disease was present in 15% and associated autoimmune disease in 4% of cases. Smoking was seen in 71% of patients. The onset of GO was simultaneous with onset of GD in 45%, before in 21% and after the onset of GD in 34% of cases. GO was bilateral in 76% of patients. The most common ocular symptoms were prominent eyes (55% of patients), ocular pain (11%) and diplopia (41%). Proptosis and upper eyelid retraction were the most common clinical signs (93% and 90% respectively). Dysthyroid optic neuropathy was present in one eye, keratitis in one eye and glaucoma in five eyes. Severe disease was noted in 11% and active disease was present in 7% of patients. CT-scan and magnetic resonance imaging scan (MRI) were performed in 48% and 42% of cases respectively. Proptosis was the most common radiological sign. Thyroid dysfunction was managed with anti-thyroid medication only (59%), thyroxine replacement (37%), radioactive iodine (35%) and thyroidectomy (6%). 20% of patients received corticosteroids. One patient required immunosuppressive therapy.

**Conclusion:** GO is a complex disease, which is associated with impaired quality of life and can potentially result in sight-threatening complications. Appropriate diagnosis, convenient therapy and a regular follow-up are necessary to improve results and avoid the aesthetic and functional sequelae.

**Key words:** Hyperthyroidism; Graves' disease; Proptosis; Thyroid associated orbitopathy

### Correspondance

Sameh Mbarek

Service d'ophtalmologie, Centre hospitalo-universitaire Taher Sfar, Mahdia, Université de Monastir, Tunisie / faculté de médecine de Monastir  
samahmbarek@gmail.com

## INTRODUCTION

L'orbitopathie basedowienne (OB) est une pathologie inflammatoire de l'orbite d'origine dysimmunitaire. C'est est la manifestation extra-thyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow (MB) et constitue la première cause d'exophtalmie chez l'adulte [1].

Cliniquement, on retrouve, à des degrés divers, une exophtalmie, des troubles oculomoteurs et des anomalies palpébrales.

Le retentissement de l'OB est parfois majeur et ne doit pas être sous-estimé. Les formes sévères peuvent entraîner une perte de la fonction visuelle par atteinte du nerf optique ou par kératite d'exposition. Les conséquences esthétiques sont le plus souvent évidentes dans ces formes pouvant entraîner une altération importante de la qualité de vie [2].

Les modalités thérapeutiques sont variables et dépendent du stade d'activité et de sévérité de l'atteinte orbitaire. Elles reposent sur une approche multidisciplinaire avec évaluation à la fois ophtalmologique et endocrinologique. Les formes les plus sévères nécessitent une prise en charge ophtalmologique urgente alors que les formes mineures ne requièrent qu'une surveillance et une prévention de l'aggravation des lésions. Le traitement médical de première intention fait appel aux anti-inflammatoires par voie générale et ou locale. Le recours au traitement chirurgical est réservé surtout aux formes compliquées ou aux formes séquellaires.

Nous avons mené une étude rétrospective sur 82 patients présentant une OB dans l'objectif de décrire les caractéristiques cliniques, radiologiques et les modalités thérapeutiques de l'OB.

## MÉTHODES

Il s'agit d'une étude rétrospective portant sur 82 patients ayant des manifestations ophtalmologiques de la MB. Les patients ont été colligés dans les services d'Ophtalmologie et d'Endocrinologie de l'Hôpital Universitaire Taher Sfar de Mahdia entre le 1er Janvier 2000 et le 31 Décembre 2017. Nous avons inclus tous les patients présentant une OB. Le recueil des données de notre travail a été basé sur les dossiers médicaux. Le diagnostic de la MB a été retenu

devant la présence d'une hyperthyroïdie périphérique associée à au moins un des critères cliniques (un goitre vasculaire, une ophtalmopathie, un myxœdème pré-tibial), immunologique (positivité des anticorps anti récepteurs de la TSH) ou scintigraphique (hyperfixation homogène et diffuse du radio-traceur par la thyroïde). Les critères diagnostiques de l'OB sont basés sur les critères de *Barteley et Gorman* [3].

N'ont pas été inclus les patients ayant une hyperthyroïdie non Basedowienne, un lymphome, une inflammation orbitaire spécifique ou une inflammation oculaire idiopathique et les patients pour lesquels des données manquaient dans les dossiers.

Pour chaque patient, ont été relevés l'âge, le genre, les antécédents familiaux de dysthyroïdie, les antécédents personnels de maladie auto-immune, le tabagisme, l'ancienneté de la MB, le traitement reçu, la date d'apparition de l'atteinte oculaire par rapport à la thyrotoxicose et les signes fonctionnels. La meilleure acuité visuelle corrigée (MAVC) a été mesurée à l'échelle Décimale de Snellen. L'examen ophtalmologique a été pratiqué chez tous les patients et a comporté une inspection à la recherche d'une rétraction de la paupière supérieure (RPS), une lipoptose, un œdème palpébral, une dilatation de la caroncule ou une exophtalmie ainsi que leurs caractéristiques sémiologiques. Une étude de la motilité oculaire a été effectuée à la recherche d'une paralysie oculomotrice ou d'une asynergie oculopalpébrale. L'examen à la lampe à fente a précisé l'état de la conjonctive à la recherche d'une hyperhémie conjonctivale ou un chémosis et l'état de la cornée à la recherche d'une kératite. Le tonus oculaire a été mesuré au tonomètre à aplanation Goldmann. L'examen du reflexe photomoteur (RPM) a été fait à la recherche d'un déficit pupillaire afférent relatif (DPAR). L'examen du fond d'œil (FO) a été fait après dilatation pupillaire à l'aide d'une lentille non contact. Il a précisé essentiellement l'état du nerf optique.

Un relevé du champ visuel (CV) en périmétrie automatisée statique a été réalisé chez des patients sélectionnés ayant une baisse de vision inexplicée, une amputation du CV ou une atteinte papillaire à l'examen du FO.

L'imagerie orbitaire a comporté une tomodensitométrie (TDM) et/ou une imagerie par résonance magnétique (IRM) demandées pour des patients sélectionnés. La TDM de l'orbite a permis l'évaluation de la taille des

muscles et leurs aspects tomodynamométriques, de la graisse orbitaire (densité et localisation de l'hypertrophie), du nerf optique, et la gradation de l'exophtalmie par le calcul de l'indice oculo-orbitaire (IOO) (grade I : IOO entre 70% et 100% ; grade II : IOO égal à 100% ; grade III : IOO supérieur à 100%). L'IRM orbitaire sans injection de gadolinium a permis une meilleure analyse des parties molles orbitaires.

L'activité de l'OB, décrite la première fois par *Mourits* et modifiée par le groupe *EUGOGO*, est classée selon le Score d'Activité Clinique CAS composé de 7 items. Si le score est  $\geq 3$ , l'OB est considérée comme active ou inflammatoire [4]. Les critères de sévérité ont été déterminés selon la classification de *NOSPECS* notée de 0 à 6. L'OB est considérée comme minime si le stade est inférieur à 3, modérée s'il est entre 3 et 5 et sévère s'il est supérieur à 5 [5].

Le traitement de l'OB a été basé sur la correction de fonction thyroïdienne par les antithyroïdiens de synthèse (ATS) ou par l'iode radioactif et sur le sevrage tabagique, en collaboration avec les endocrinologues. Dans les formes modérées à sévères, une corticothérapie a été administrée par voie orale maintenue pendant deux à quatre semaines suivies d'une dégression progressive. En cas d'atteinte de la fonction visuelle, la corticothérapie orale a été précédée d'un bolus de méthylprednisolone à la dose de 500 à 1000 mg/jour pendant trois jours successifs. Une injection périoculaire de 40 mg d'acétonide de triamcinolone a été administrée devant une résistance à la corticothérapie. Le recours aux agents immunosuppresseurs a été nécessaire en cas de corticodépendance, corticorésistance, contre-indications ou d'effets indésirables sévères aux corticostéroïdes. La drogue utilisée a été l'azathioprine à la dose de 2,5 mg/kg/jour.

L'analyse des résultats a été faite en utilisant le logiciel SPSS pour Windows dans sa version +21.0.

## RÉSULTATS

L'âge moyen des patients a été de 36,1 ans avec des extrêmes allant de 12 à 72 ans. Le sexe ratio a été de 0,49. L'âge moyen des hommes a été de  $39,48 \pm 15,24$  ans et celui des femmes de  $34,55 \pm 11,22$  ans ( $p=0,101$ ). Le suivi minimum était de 7 mois avec une durée moyenne de 39 mois.

Des antécédents familiaux de dysthyroïdie ont été retrouvés chez 15% des patients. Le statut de tabagisme a été retrouvé chez 71% des patients dont 81% ont été des hommes. Le syndrome de thyrotoxicose a constitué le motif de consultation chez 73% des patients. Plus de la moitié (57%) de ces patients ont consulté au cours de la première année d'installation du syndrome de thyrotoxicose. L'atteinte oculaire a été révélatrice de la maladie chez 21% des patients avec un délai de consultation variant de 3 jours à 4 ans. Elle a été diagnostiquée simultanément avec la thyrotoxicose chez 45% des patients. Elle est survenue après le diagnostic de la MB chez 34% des patients. Plus des deux tiers de ces derniers (68%) ont développé une OB au cours de la première année. L'OB a été bilatérale dans 76% des cas. La protrusion de l'orbite a été le signe fonctionnel le plus fréquemment rapporté (55%), suivie de la douleur périorbitaire (11%) et la diplopie (9%) (Tableau 1). La MAVC initiale a été conservée chez la majorité de nos patients,  $\geq 5/10^e$  dans 81 % des cas. La vision a été  $\leq 1/10$  dans près de 6 % des cas. L'exophtalmie et la RPS ont été les deux signes cliniques les plus fréquents (Figure 1).

**Tableau 1.** Répartition des patients selon les différents signes fonctionnels

Signes fonctionnels	Nombre des patients (N=82)	Pourcentage (%)
Protrusion de l'orbite	45	55
Douleur périorbitaire	9	11
Diplopie	34	41
Sensation de corps étranger	6	7
Œdème palpébral	6	7
Larmoiement	5	6
Photophobie	3	4
Baisse de l'acuité visuelle	3	4
Rougeur oculaire	2	2
Chémosis	1	1



**Figure 1.** Photographie d'un patient âgé de 42 ans présentant une exophtalmie associée à une rétraction bilatérale de la paupière supérieure (signe de Dalrymple).

L'exophtalmie a été objectivée chez 93% des patients. La majorité (52%) ont été âgés entre 18 et 40 ans et 66% ont été des femmes. Elle a été bilatérale dans 63% des cas, axiale et réductible dans tous les cas. L'exophtalmie a été associée à une RPS chez 26% des patients, un œdème palpébral chez 16% des patients et une hyperhémie conjonctivale chez 13% des patients. La RPS a été présente chez 26% des patients. La majorité (30%) ont été âgés entre 18 et 40 ans et 57% ont été des femmes. Elle a été associée à une exophtalmie chez 95% des patients, un œdème palpébral chez 29% des patients, une hyperhémie conjonctivale chez 24% des patients et une asynergie oculo-palpébrale chez 19% des patients. Les autres signes cliniques notés chez nos patients ont été l'œdème palpébral (17%), l'hyperhémie conjonctivale (12%) (Figure 2), l'asynergie oculo-palpébrale (9%) (Figure 3) et la kératite d'exposition (1%) (Tableau 2).

Le stade 3 de la classification *NOSPECS* a été retrouvé chez la majorité (73%) des patients (Tableau 3). Selon cette classification, l'OB a été minime chez 6% des patients, modérée chez 83% des patients et sévère chez 11% des patients. Le tableau 4 résume la répartition des patients selon le score d'activité clinique (CAS) de l'OB.

Le champ visuel (CV) a été pratiqué chez 7 patients pour suspicion d'une atteinte du nerf optique. Il a été normal pour un patient et altéré pour les six autres. L'imagerie orbito-cérébrale a été indiquée dans les situations suivantes : diagnostic positif incertain de l'OB, évaluation de son retentissement, suspicion d'une NO. La TDM a été pratiquée pour 29 patients (35 %) (Figure 4) et l'IRM pour 8 patients (10%) (Figure 5). L'exophtalmie a été le signe le plus fréquent à l'imagerie. L'élargissement des muscles oculomoteurs a été mis en évidence chez 11 patients (13%). Les muscles les plus touchés ont été le droit

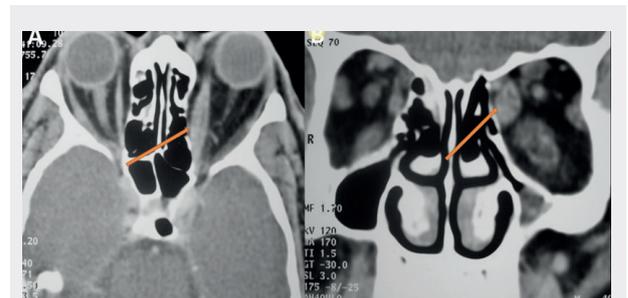
inférieur, le droit interne et le droit supérieur. Les données fournies par l'imagerie sont résumées dans le tableau 5.



**Figure 2.** Photographie du segment antérieur d'une patiente âgée de 17 ans suivie pour maladie de Basedow présentant une hyperhémie conjonctivale.



**Figure 3.** Photographie d'un patient âgé de 35 ans présentant une asynergie oculo-palpébrale de l'œil droit (signe de Von Graefe) secondaire à une orbitopathie basedowienne.



**Figure 4.** Tomodensitométrie orbitaire (A) coupe axiale, (B) coupe frontale, d'un patient âgé de 49 ans indiquée pour l'exploration d'une exophtalmie unilatérale gauche montrant une tuméfaction des muscles oculomoteurs (flèches).



**Figure 5.** Imagerie par résonance magnétique orbitaire, d'un patient âgé 72 ans suivi pour maladie de Basedow compliquée de diplopie montrant une tuméfaction des muscles oculomoteurs avec un hypersignal hétérogène de la graisse orbitaire intra et extraconale (flèches).

**Tableau 2.** Répartition des patients selon les différents signes cliniques

Signes cliniques	Nombre des patients (N=82)	Pourcentage (%)
Exophtalmie	76	93
Rétraction de la paupière supérieure	74	90
Œdème palpébral	14	17
Hyperhémie conjonctivale	10	12
Asynergie oculo-palpébrale	7	9
Hypertonie oculaire	38	46
Troubles de l'oculomotricité	35	42
Hyperhémie palpébrale	3	4
Chémosis	3	4
Glaucome	3	4
Inflammation de la caroncule	1	1
Kératite d'exposition	1	1
Neuropathie optique	1	1

**Tableau 3.** Répartition des patients selon la classification NOSPECS

Stade NOSPECS	Effectif (n=82)	Pourcentage (%)
Stade 0	1	1
Stade 1	2	2
Stade 2	2	2
Stade 3	60	73
Stade 4	8	10
Stade 5	0	0
Stade 6	9	11

**Tableau 4.** Répartition des patients selon le score d'activité clinique

CAS	Effectif (n=82)	Pourcentage (%)
0	58	71
1	14	17
2	4	5
3	4	5
4	2	2

**Tableau 5.** Répartition des patients selon les données de l'imagerie orbitaire

Signes radiologiques	TDM orbitaire (n=40)	IRM orbitaire (n=35)
Exophtalmie	34 (85%)	30 (86%)
Elargissement des muscles oculomoteurs	25 (62%)	26 (74%)
Epaississement des gaines du nerf optique	1 (2%)	0
Augmentation du volume de la graisse intra-orbitaire	20 (5%)	24 (68%)
Inflammation	5 (12%)	2 (3%)

Le traitement de l'hyperthyroïdie a été conservateur par les ATS chez tous les patients. Un traitement radical a été réalisé chez 34 patients (41%) devant l'échec des ATS. Il a consisté en une thyroïdectomie chez 5 patients (15%) et une irathérapie chez 29 patients (85%). Aucun cas d'aggravation de l'OB n'a été rapporté chez ces patients mais une hypothyroïdie a été survenue chez 30 patients (88%) ayant nécessité une substitution hormonale. Tous les patients ont été mis sous agents mouillants. La corticothérapie par voie orale a été prescrite chez 16 patients (19%), précédée par des boli de méthylprednisolone chez 11 patients (13%). Une injection périoculaire de 40 mg d'acétonide de triamcinolone a été réalisée chez deux patients, le premier pour œdème palpébral et le deuxième devant une résistance à la corticothérapie générale. Une injection sous conjonctivale de dexaméthasone a été réalisée chez un patient pour hyperhémie conjonctivale avec congestion en regard des insertions sclérales des muscles droits internes des deux yeux. Un traitement immunosuppresseur par Azathioprine a été prescrit chez un patient devant une exophtalmie résistante à la corticothérapie (Tableau 6). La résolution des signes inflammatoires a été obtenu chez tous les

patients. Un seul patient, traité pour œdème palpébral, a gardé un glaucome cortisonique.

**Tableau 6.** Indications du traitement de l'OB

Traitement reçu (Nombre de patients)	Indication (Nombre de patients)
Prednisone 1 mg/kg/jour (16)	OB modérée (3) OB sévère (8) OB active (5)
Bolus de méthylprednisolone (11)	OB sévère (6) OB active (4) OB sévère + active (1)
Injection périoculaire de 40 mg de triamcinolone (2)	Œdème palpébral (1) Résistance à la corticothérapie générale (1)
Injection sous conjonctivale de dexaméthasone (1)	Hyperhémie conjonctivale (1)
Azathioprine 2,5mg/kg/j (1)	Exophtalmie résistante à la corticothérapie (1)

## DISCUSSION

Notre étude a permis de montrer que l'atteinte oculaire à type d'exophtalmie et de rétraction de la paupière supérieure est une manifestation fréquente de la MB simultanée à la thyrotoxicose dans la plupart des cas (45%) mais révélatrice de la maladie chez 21% des patients. Les complications oculaires mettant en jeu le pronostic fonctionnel (NO, kératite d'exposition, glaucome) sont beaucoup plus rares. Le syndrome de thyrotoxicose a par contre constitué le principal motif de consultation pour la MB chez près des trois quarts des patients (73% des cas).

Sur le plan radiologique, l'hypertrophie des muscles oculomoteurs a été le signe le plus retrouvé suivie de l'exophtalmie.

Sur le plan thérapeutique, le recours à une corticothérapie générale a été nécessaire pour 19% des cas. La résistance à la corticothérapie générale a nécessité la mise sous immunosuppresseurs chez un patient et le recours aux injections péri-oculaires chez deux patients. L'injection sous conjonctivale de corticoïde ont été indiqués dans les cas avec hyperhémie conjonctivale persistante.

En effet, la MB affecte 0,5% de la population [2]. C'est une pathologie auto-immune caractérisée par l'infiltration des tissus exprimant les récepteurs de la TSH (R-TSH) par

des lymphocytes T spécifiques de l'antigène thyroïdien [6]. Ce mécanisme explique la coexistence de maladies auto-immunes chez les patients atteints de la MB. Dans notre étude, trois patients (4%) ont eu une maladie auto-immune associée (myasthénie, psoriasis et vitiligo). Il a été démontré une association entre les allèles du complexe majeur d'histocompatibilité (HLADR3 et HLA-DR4) et la MB et donc une susceptibilité génétique de la maladie [7, 8] retrouvée chez 13% de nos patients. Dans la littérature, les résultats sont hétérogènes et varient entre 9 et 38,6% [9-13]. L'OB est la manifestation extra thyroïdienne la plus fréquente de la MB [1]. Son incidence varie selon l'ethnie et le genre [9,10,14-16].

Dans notre série, l'âge moyen d'apparition de l'OB a été de 36,17 ans et la tranche d'âge la plus touchée a été située entre 19 et 40 ans (54% des patients). Les études ont rapporté des résultats hétérogènes, avec un âge de début variant de 33 à 48 ans [9-13, 17]. Dans notre étude, il n'y avait pas de différence statistiquement significative entre l'âge moyen des hommes et celui des femmes ( $p=0,101$ ) contrairement à d'autres études [10, 12]. Ceci pourrait être expliqué par la variabilité du délai qui met chaque genre entre l'apparition du premier signe clinique et la consultation. Chez l'enfant et l'adolescent ( $\leq 18$  ans), la MB est relativement rare. Elle représente environ 95% des thyrotoxicoses juvéniles [18] et survient principalement chez les patients ayant des antécédents familiaux de maladie thyroïdienne auto-immune ou dans le contexte de maladies auto-immunes associées [19]. Ceci explique la rareté de l'OB chez l'enfant dans la littérature [11,20] et dans notre série (9%).

Une prédominance féminine de l'OB, avec un sex-ratio variant de 0,16 à 0,57, a été rapportée par la majorité des études [10, 11, 13, 17] y compris la nôtre (0,49). Ceci est expliqué par la prédominance féminine dans la MB.

L'installation et l'évolution de l'OB est influencée par des facteurs contrôlables comme le tabagisme. Une corrélation positive a été confirmée entre le tabagisme et l'apparition d'une OB par plusieurs études [9, 21-26]. Le diagnostic de l'OB et la MB est habituellement fait simultanément. Néanmoins, l'OB peut apparaître après l'installation de la MB comme elle peut la précéder. Dans notre étude, l'atteinte oculaire a été révélatrice de la maladie dans 21% des cas, concomitante à la maladie dans 45% et apparue après le diagnostic de MB dans 34% des cas. Dans la

littérature les résultats sont hétérogènes [9, 11, 12, 22-25].

Malgré que la MB soit la première cause d'exophtalmie unilatérale de l'adulte [27], la symptomatologie oculaire est bilatérale dans la majorité des études [9-13]. De même, dans notre série, l'OB a été bilatérale dans 79% des cas. L'exophtalmie, comme dans notre étude (93%), ou la RPS sont les signes cliniques les plus fréquents dans la littérature [10-12, 14]. Les autres signes cliniques dont l'œdème palpébral, l'asynergie oculo-palpébrale ou les troubles oculo-moteurs ont été rares dans notre étude (17%, 9% et 5% respectivement) contrairement à la littérature [11-13].

La NO constitue une complication grave de l'OB car non traitée, elle engendre des déficits permanents du CV. Son mécanisme est multifactoriel. Elle peut être due à une hypertonie oculaire, une compression, une inflammation, une ischémie et/ou une élongation du nerf optique. Les facteurs de risque rapportés sont l'âge avancé, le sexe masculin, le diabète, le taux élevé des anticorps anti R-TSH et le tabagisme [28]. Dans notre étude un seul patient a développé une NO (1%). La littérature a montré des résultats hétérogènes avec des pourcentages variant de 0 à 9,1% [9-11, 13, 29]. L'hypertonie oculaire est fréquente dans notre série (46%) et dans la littérature (41 à 100%) [10, 30] et est retrouvée 2 à 5 fois plus fréquemment dans l'OB que dans la population générale. Les 2 mécanismes incriminés seraient la gêne au retour veineux et/ou une indentation du globe par des muscles fibrosés [2]. La kératite d'exposition n'est pas rare surtout en Europe (13,9%) [13] contrairement à notre étude (un seul patient). Ces trois manifestations constituent des signes de gravité de l'OB, et nécessitent une prise en charge urgente [2, 31].

La TDM ou l'IRM orbitaire, selon «The European Group on Graves' Orbitopathy» (EUGOGO), sont indiquées dans les situations suivantes : diagnostic positif incertain par la clinique et la sérologie, atteinte unilatérale et suspicion de NO [32]. Elle est aussi pratiquée pour évaluer l'atteinte des muscles oculomoteurs, surveiller l'évolution de l'OB, éliminer une pathologie coexistante, programmer une intervention chirurgicale ou évaluer le résultat d'une décompression chirurgicale de l'orbite. Il a été estimé qu'une atteinte orbitaire à l'imagerie est retrouvée chez 80 à 90% des patients basedowiens alors qu'elle n'est retrouvée que dans 40% cliniquement [2]. Dans notre

étude, l'exophtalmie a été le signe le plus fréquemment retrouvé à l'imagerie orbitaire. Ceci rejoint les résultats de la littérature [33]. L'élargissement des muscles oculomoteurs a été mis en évidence chez 11 patients (13%). Les muscles le plus fréquemment touchés ont été le droit inférieur dans 9 cas/11, le droit interne dans 6 cas/11 et le droit supérieur dans 5 cas/11. Ce résultat rejoint celui d'autres études [33, 34].

L'OB est une maladie chronique. Elle suit une évolution biphasique. La phase active peut durer jusqu'à 1 an et demi caractérisée par des poussées et des remissions spontanées. La phase inactive séquellaire est caractérisée par l'installation d'une fibrose entraînant une régression progressive de la maladie en 12 à 18 mois. La récurrence de la phase active après la phase séquellaire est possible [31]. La sévérité et la durée de l'OB restent imprévisibles. Plusieurs séries [9, 10, 12, 13, 17, 35] ont étudié l'activité de l'OB avec des résultats hétérogènes (7% dans notre étude). Ces différences pourraient être expliquées par la prévalence plus importante de tabagisme chez les caucasiens et l'influence des facteurs génétiques et environnementaux. Nous avons utilisé le score NOSPECS pour classer la sévérité de l'OB. Selon ce score, l'OB a été sévère dans 11% des cas, dans notre série. Plus récemment le groupe EUGOGO [22] a proposé une nouvelle classification avec trois stades de sévérité : atteinte menaçant le pronostic visuel, atteinte modérée à sévère et atteinte minimale. Dans la littérature, l'OB sévère a été retrouvée à des pourcentages variant de 1,1 à 8% [9-12, 17, 35].

L'aggravation de l'OB après traitement par iode radio actif a été rapporté [36, 37] mais cet effet est souvent transitoire et peut être prévenue par une corticothérapie [36, 38]. Ceci peut expliquer le résultat de notre étude, vu que tous les patients ont bénéficié d'une corticothérapie lors du traitement par iode radio actif. Le traitement de l'OB dépend de la sévérité de la maladie. Il peut passer des larmes artificielles dans des cas de sévérité minimale à la radiothérapie et la décompression chirurgicale dans des cas plus sévères [31]. Dans notre étude, le traitement n'a été que médical. La prévention des facteurs d'aggravation reste une mesure thérapeutique très importante. Elle consiste essentiellement à l'arrêt de l'intoxication tabagique [25, 39]. Dans les formes à sévérité modérée, un traitement anti-inflammatoire doit être prescrit afin de réduire la durée de la phase inflammatoire, soulager

la douleur, préserver la fonction visuelle, prévenir les complications ophtalmologiques et améliorer la qualité de vie du patient. La corticothérapie est administrée soit per os [36] à la posologie initiale de 0,8 à 1mg/kg par jour pendant 10 à 15 jours puis un sevrage progressif pour une durée totale inférieure à 3 mois, soit par voie I.V. [36, 40]. L'administration par bolus est nettement supérieure à la voie orale [40] ou la voie locale [41] (injection sous conjonctivale ou rétrobulbaire) en ce qui concerne l'efficacité et les effets indésirables. Dans notre série, la corticothérapie par voie orale a été indiquée dans 19% des cas précédée par voie I.V. chez 13% des patients. L'injection sous conjonctivale de corticoïde a été indiquée dans un cas et l'injection latéro-bulbaire de corticoïde dans deux cas. Les immunosuppresseurs sont proposés en cas de résistance ou de contre-indications aux corticoïdes [2]. Dans notre série, l'Azathioprine a été indiquée pour un patient à la dose de 2,5mg/kg/j pour exophtalmie résistante à une corticothérapie par voie I.V. La chirurgie peut être indiquée soit en urgence (c'est le cas de neuropathie optique compressive) soit au stade séquellaire. Elle consiste en une chirurgie réparatrice orbitaire avec décompression orbitaire en cas d'exophtalmie, d'une chirurgie oculomotrice en cas de diplopie ou d'une chirurgie palpébrale en cas de rétraction palpébrale. Selon les recommandations de l'EUGOGO 2016 [39], certaines mesures thérapeutiques sont communes à tous les patients présentant une OB parmi lesquelles la restauration de l'euthyroïdie, le sevrage tabagique, les mesures symptomatiques comprenant le port de verres teintés., la surélévation de la tête du lit, la possibilité de correction d'une rétraction palpébrale par injection de toxine botulique, une hygiène palpébrale et conjonctivale (collyres, larmes artificielles) et des prismes «press-on» si besoin.

## CONCLUSION

L'OB est une affection inflammatoire de l'orbite d'origine dysimmunitaire. Les signes cliniques les plus retrouvés sont l'exophtalmie, la rétraction de la paupière supérieure et les troubles oculo-moteurs. Les signes inflammatoires comme l'hyperhémie conjonctivale et l'œdème palpébral surviennent moins rarement. La neuropathie optique, la kératite et le glaucome sont des complications de l'OB qui menacent la vision et donc nécessitent une attention

particulière. La gravité de l'atteinte est jugée en fonction des scores de sévérité et d'activité de la maladie. L'imagerie orbitaire trouve son indication surtout dans l'évaluation de l'atteinte orbitaire et la surveillance de l'évolution de l'OB. Le traitement de la phase aiguë est basé sur la corticothérapie. Les immunosuppresseurs sont administrés en cas de contre-indications ou de résistance aux corticoïdes.

## Déclaration des conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêts en relation avec cet article.

## RÉFÉRENCES

1. Gillespie EF, Smith TJ, Douglas RS. Thyroid Eye Disease: Towards an Evidence Base for Treatment in the 21st Century. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012;12(3):318-24.
2. Leray B, Imbert P, Thouvenin D, Boutault F, Caron P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une orbitopathie dysthyroïdienne : une affection multidisciplinaire. *J Fr Ophtalmol* 2013;36(10):874-85.
3. Bartley GB, Gorman CA. Diagnostic Criteria for Graves' Ophthalmopathy. *Am J Ophthalmol* 1995;119(6):792-5.
4. Mourits MPh, Prummel MF, Wiersinga WM, Koornneef L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1997;47(1):9-14.
5. Werner SC. Modification of the Classification of the Eye Changes of Graves' Disease. *Am J Ophthalmol* 1977;83(5):725-7.
6. Kahaly GJ, Bartalena L, Hegedüs L, Leenhardt L, Poppe K, Pearce SH. 2018 European Thyroid Association Guideline for the Management of Graves' Hyperthyroidism. *Eur Thyroid J* 2018;7(4):167-86.
7. Brix TH, Kyvik KO, Christensen K, Hegedüs L. Evidence for a major role of heredity in Graves' disease: a population-based study of two Danish twin cohorts. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(2):930-4.
8. Inaba H, De Groot LJ, Akamizu T. Thyrotropin Receptor Epitope and Human Leukocyte Antigen in Graves' Disease. *Front Endocrinol* 2016;7:120.
9. Reddy SVB, Jain A, Yadav SB, Sharma K, Bhatia E. Prevalence of Graves' ophthalmopathy in patients with Graves' disease presenting to a referral centre in north India. *Indian J Med Res* 2014;139(1):99-104.
10. Aduku-Dogbe E, Akpalu J, Abaidoo B. Epidemiology and clinical features of thyroid-associated orbitopathy in Accra. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2017;24(4):183.
11. Lim NCS, Sundar G, Amrith S, Lee KO. Thyroid eye disease: a Southeast Asian experience. *Br J Ophthalmol* 2015;99(4):512-8.

12. Li Q, Ye H, Ding Y, Chen G, Liu Z, Xu J, et al. Clinical characteristics of moderate-to-severe thyroid associated ophthalmopathy in 354 Chinese cases. Soares P, éditeur. PLOS ONE 2017;12(5):e0176064.
13. Perros P, Žarković M, Azzolini C, Ayvaz G, Baldeschi L, Bartalena L, et al. PREGO (presentation of Graves' orbitopathy) study: changes in referral patterns to European Group On Graves' Orbitopathy (EUGOGO) centres over the period from 2000 to 2012. Br J Ophthalmol 2015;99(11):1531-5.
14. Perros P, Hegedüs L, Bartalena L, Marcocci C, Kahaly GJ, Baldeschi L, et al. Graves' orbitopathy as a rare disease in Europe: a European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) position statement. Orphanet J Rare Dis [Internet] déc 2017 [cité 23 sept 2018];12(1). Disponible sur: <http://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-017-0625-1>
15. Bartley GB, Fatourech V, Kadmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmsted County, Minnesota. Am J Ophthalmol 1995;120(4):511-7.
16. Chabchoub G, Mnif M, Maalej A, Charfi N, Ayadi H, Abid M. Étude épidémiologique des maladies autoimmunes thyroïdiennes dans le sud tunisien. Ann Endocrinol 2006;67(6):591-5.
17. Mellington FE, Dayan CM, Dickinson AJ, Hickey JL, MacEwen CJ, McLaren J, et al. Management of thyroid eye disease in the United Kingdom: A multi-centre thyroid eye disease audit Orbit. 2017;36(3):159-69.
18. Lavard L, Ramløv I, Perrild H, Andersen O, Jacobsen BB. Incidence of juvenile thyrotoxicosis in Denmark, 1982-1988. A nationwide study. Eur J Endocrinol 1994;130(6):565-8.
19. Birrell G, Cheetham T. Juvenile thyrotoxicosis; can we do better? Arch Dis Child 2004;89(8):745-50.
20. Eha J, Pitz S, Pohlenz J. Clinical features of pediatric Graves' orbitopathy. Int Ophthalmol 2010;30(6):717-21.
21. Bahn RS. Current Insights into the Pathogenesis of Graves' Ophthalmopathy. Horm Metab Res Horm Stoffwechselforschung Horm Metab 2015;47(10):773-8.
22. Bartalena L, Baldeschi L, Dickinson A, Eckstein A, Kendall-Taylor P, Marcocci C, et al. Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. Eur J Endocrinol 2008;158(3):273-85.
23. Träisk F, Tallstedt L, Abraham-Nordling M, Andersson T, Berg G, Calissendorff J, et al. Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. J Clin Endocrinol Metab 2009;94(10):3700-7.
24. Bartalena L, Piantanida E. Cigarette smoking: number one enemy for Graves ophthalmopathy. Pol Arch Med Wewn 28 2016;126(10):725-6.
25. Thornton J, Kelly SP, Harrison RA, Edwards R. Cigarette smoking and thyroid eye disease: a systematic review. Eye Lond Engl 2007;21(9):1135-45.
26. Vestergaard P. Smoking and thyroid disorders--a meta-analysis. Eur J Endocrinol 2002;146(2):153-61.
27. Wiersinga WM, Smit T, van der Gaag R, Mourits M, Koornneef L. Clinical presentation of Graves' ophthalmopathy. Ophthalmic Res 1989;21(2):73-82.
28. Saeed P, Tavakoli Rad S, Bisschop PHLT. Dysthyroid Optic Neuropathy: Ophthal Plast Reconstr Surg 2018;1.
29. Lee JH, Lee SY, Yoon JS. Risk factors associated with the severity of thyroid-associated orbitopathy in Korean patients. Korean J Ophthalmol KJO 2010;24(5):267-73.
30. Fishman DR, Benes SC. Upgaze intraocular pressure changes and strabismus in Graves' ophthalmopathy. J Clin Neuroophthalmol 1991;11(3):162-5.
31. Strianese D. Update on Graves disease: advances in treatment of mild, moderate and severe thyroid eye disease. Curr Opin Ophthalmol 2017;28(5):505-13.
32. Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ, Mourits MP, Baldeschi L, et al. Clinical assessment of patients with Graves' orbitopathy: the European Group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. Eur J Endocrinol 2006;155(3):387-9.
33. Fidor-Mikita E, Krupski W. Computed tomography imaging of orbits in thyroid orbitopathy 2(1):5.
34. Ben Simon GJ, Katz G, Zloto O, Leiba H, Hadas B, Huna-Baron R. Age differences in clinical manifestation and prognosis of thyroid eye disease. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2015;253(12):2301-8.
35. Tanda ML, Piantanida E, Liparulo L, Veronesi G, Lai A, Sassi L, et al. Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. J Clin Endocrinol Metab 2013;98(4):1443-9.
36. Bartalena L, Pinchera A, Marcocci C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. Endocr Rev 2000;21(2):168-99.
37. Meier DA, Brill DR, Becker DV, Clarke SEM, Silberstein EB, Royal HD, et al. Procedure guideline for therapy of thyroid disease with (131)iodine. J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med 2002;43(6):856-61.
38. Mumtaz M, Lin LS, Hui KC, Mohd Khir AS. Radioiodine I-131 For The Therapy Of Graves' Disease. Malays J Med Sci MJMS 2009;16(1):25-33.
39. Bartalena L, Baldeschi L, Boboridis K, Eckstein A, Kahaly GJ, Marcocci C, et al. The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. Eur Thyroid J 2016;5(1):9-26.
40. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. J Clin Endocrinol Metab 2005;90(9):5234-40.
41. Marcocci C, Bartalena L, Panicucci M, Marconcini C, Cartei F, Cavallacci G, et al. Orbital cobalt irradiation combined with retrobulbar or systemic corticosteroids for Graves' ophthalmopathy: a comparative study. Clin Endocrinol (Oxf) 1987;27(1):33-42.