



UNIVERSITÉ DE LILLE

UFR3S-MÉDECINE

Année : 2025

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**Radiothérapie orbitaire dans l'orbitopathie basedowienne modérée
à sévère : Efficacité et toxicité, expérience lilloise**

Présentée et soutenue publiquement le 06 octobre 2025 à 16h
au *Pôle Recherche*
par **Lamia CHARIKH**

JURY

Président :

Madame la Professeure *Marie-Christine VANTYGHEM*

Assesseurs :

Monsieur le Docteur *Vasily SMIRNOV*

Directeurs de thèse :

Monsieur le Professeur David PASQUIER

Madame le Docteur Miriam LADSOUS

AVERTISSEMENT

L'université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

ABREVIATIONS	1
LISTE DES FIGURES, ANNEXES ET TABLEAUX	2
Partie I : INTRODUCTION	3
1. Généralités	3
2. Physiopathologie et histoire naturelle de l'orbitopathie basedowienne	3
2.1. Physiopathologie : Cascade inflammatoire et mécanismes orbitaires	3
2.2. Phases évolutives de l'orbitopathie basedowienne : Courbe de Rundle	6
3. Manifestations cliniques et outils d'évaluation	7
3.1. Présentation clinique	7
3.2. Signes cliniques d'alerte et complications	8
3.3. Évaluation de l'activité clinique inflammatoire	9
3.4. Évaluation de la sévérité de l'atteinte orbitaire (<i>Classification EUGOGO</i>)	10
3.5. Évaluation de l'impact sur la qualité de vie	10
4. Aspects radiologiques de l'orbitopathie basedowienne	10
4.1. Scanner orbitaire	10
4.2. IRM orbitaire	11
4.3. Modalités innovantes	13
5. Prise en charge de l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère	13
5.1. Mesures thérapeutiques communes	13
5.1.1. Facteurs de risques et moyens de prévention	13
5.1.2. Traitements locaux	14
5.2. Prise en charge médicamenteuse de l'OB modérée à sévère	15
5.2.1. Glucocorticoïdes intraveineux	15
5.2.2. Mycophénolate mofétil	17
5.2.3. Tocilizumab	18
5.2.4. Teprotumumab	19
5.2.5. Rituximab	22
5.2.6. Autres traitements utilisés dans l'orbitopathie basedowienne	23
5.3. Radiothérapie orbitaire	24

5.4.	Prise en charge chirurgicale de l'orbitopathie basedowienne	27
5.4.1	Décompression orbitaire	28
5.4.2	Chirurgie oculomotrice	28
5.4.3	Chirurgie palpébrale	29
6	Qualité de vie : Évaluation et implication thérapeutique	29
7	Neuropathie optique dysthyroïdienne	30
Partie II : Objectif de l'étude		31
Partie III : Matériels et méthodes		32
Partie IV : Résultats		40
Partie V : Discussion		49
Partie VI : Conclusion		59
Annexes et tableaux		60
Références		71
Résumé		76

LISTE DES ABREVIATIONS

ATA/ETA : American Thyroid Association / European Thyroid Association

CAS : Clinical Activity Score

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CTLA-4 : Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen-4

EUGOGO : European Group on Graves' Orbitopathy

GO-QOL : Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire

IFN γ : Interferon-gamma

IGF1 : Insulin-like growth factor

IL : Interleukine

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

NOSPECS : Acronyme pour : 0: No signs or symptoms, 1: Only signs, no symptoms 2: Soft tissue involvement, 3: Proptosis, 4: Extraocular muscle involvement, 5: Corneal involvement, 6: Sight loss

OB : Orbitopathie basedowienne

OR : Odds Ratio

PPAR γ : Peroxisome Proliferator – Activated Receptor gamma

RAPD : Relative Afferent Pupillary Defect

RO : Radiothérapie orbitaire

TDM : Tomodensitométrie

TEP-IRM : Tomographie Par Émission de Positons couplée à l'imagerie par résonance magnétique

TGF- β : Transforming Growth Factor beta

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

TRAb : Thyrotropin Receptor Antibodies

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

VISA : Vision, Inflammation, Strabismus, Appearance

LISTE DES FIGURES, TABLEAUX ET ANNEXES

Figures

Figure 1 : Physiopathologie de l'OB

Figure 2 : Courbe de Rundle

Figure 3: Atlas EUGOGO

Figure 4 : TDM orbitaire après décompression orbitaire chirurgicale.

Figure 5 : IRM orbitaire coronale T1 (a) et T2 avec suppression de la graisse (b).

Figure 6 : Résultats des critères secondaires d'efficacité du teprotumumab dans l'essai de Smith et al.

Figure 7 : Flow chart représentant les patients recueillis grâce aux requête DIM/ ConSore

Figure 8 : Plan dosimétrique de radiothérapie orbitaire (IMRT) chez un patient traité au COL.

Figure 9: Evolution du CAS de M1 à M12

Figure 10 : Évolution de l'exophtalmie de M1 à M12

Figure 11 : Évolution de la diplopie de M1 à M12

Figure 12: Évolution de la réponse globale de M1 à M12.

Tableaux

Tableau1 : Description de la population d'étude – Caractéristiques des patients avant RO

Tableau 2 : Description de la population d'étude – caractéristiques cliniques de l'OB

Tableau 3 : Caractéristiques de la radiothérapie orbitaire

Tableau 4 :Évolution des critères de jugement primaire individuels et combinés.

Tableau 5 : Evolution des critères de jugement secondaire

Tableau 6 : Evolution de la neuropathie optique après la RO.

Annexes

Annexe 1 : CAS - Score d'Activité Clinique

Annexe 2 : Score de sévérité selon l'EUGOGO

Annexe 3 : Questionnaire GO-QOL (Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire)

Annexe 4: Algorithme de prise en charge de première ligne de l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère – EUGOGO 2021

Annexe 5 : Algorithme de prise en charge de l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère, seconde ligne de traitement – EUGOGO 2021

Annexe 6 : Algorithme de prise en charge de la neuropathie optique dysthyroïdienne – EUGOGO 2021

Partie I : Introduction

1. Généralités :

L'orbitopathie basedowienne est une affection auto-immune touchant les tissus orbitaires, représentant la manifestation extrathyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow, elle peut également survenir, de façon plus rare, chez des patients atteints de thyroïdite auto-immune avec hypothyroïdie ou euthyroïdie.

Son incidence est relativement faible, estimée entre 0,5-0,9 cas pour 100 000 habitants/an chez les hommes et 2,6-3,3 cas pour 100 000 habitants/an chez les femmes. L'âge de survenue suit une distribution bimodale avec deux pics d'incidence autour de 40 et 60 ans. ^(1,2)

Elle constitue la principale cause non traumatique d'exophtalmie et altère significativement la qualité de vie en raison de ses répercussions fonctionnelles pouvant compromettre le pronostic visuel, esthétique et psychosocial. ⁽³⁾

2. Physiopathologie et histoire naturelle de l'orbitopathie basedowienne

2.1. Physiopathologie : Cascade inflammatoire et mécanismes orbitaires

L'étiopathogénie de la maladie de Basedow est incomplètement élucidée, néanmoins, plusieurs facteurs semblent être impliqués, principalement, les facteurs génétiques tels que les gènes codant pour le TSH-R, la thyroglobuline, HLA-DR β -Arg74 ou encore CTLA-4 ainsi que les facteurs épigénétiques comme l'hyperméthylation de gènes codant pour le TSH-R. Enfin, les facteurs environnementaux sont fréquemment évoqués, comme l'apport iodé, le tabagisme, certaines infections, le stress émotionnel ou le traitement par alemtuzumab. ⁽⁴⁾

Les mécanismes immunopathogéniques responsables de l'atteinte orbitaire et de l'hyperthyroïdie dans la maladie de Basedow sont, supposés, similaires et reposent sur une activation auto-immune dirigée contre les récepteurs TSH-R et IGF-1R, exprimés à la fois au niveau thyroïdien et dans les tissus orbitaires.

Par ailleurs, les principales manifestations cliniques de l'atteinte orbitaire résultent de trois grandes altérations pathologiques, détaillées ci-dessous, induites par des remaniements tissulaires impliquant principalement les fibroblastes orbitaires (Figure 1).

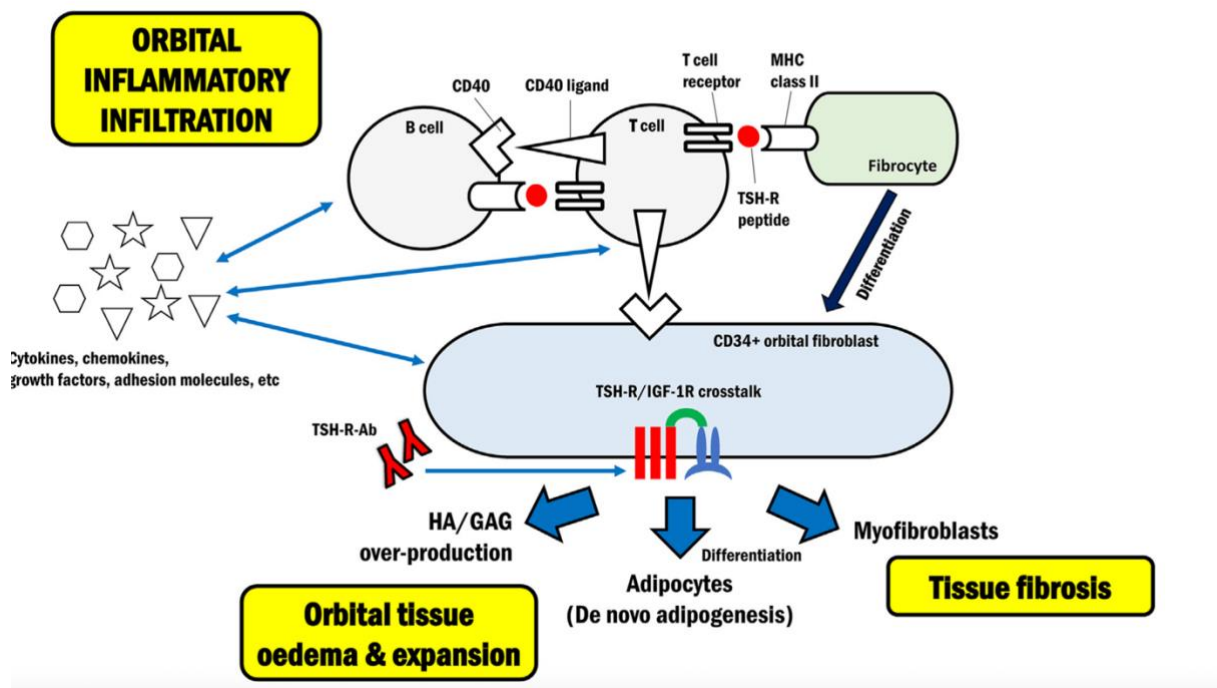


Figure 1 : Physiopathologie de l'OB ⁽⁵⁾

A. Inflammation des tissus orbitaires :

La phase inflammatoire de l'orbitopathie basedowienne est dominée par l'infiltration orbitaire par des cellules mononucléées, principalement des lymphocytes T CD4+ comprenant les sous-populations Th1, Th2 et Th17 :

- Les Th1, qui sont majoritaires durant la phase active, produisent des cytokines pro-inflammatoires (l'IFN- γ , l'IL-2 et le TNF- α) impliquées dans l'activation des fibroblastes orbitaires.
- Les Th2, qui prédominent dans la phase chronique, contribuent à la production d'autoanticorps et à la fibrose.
- Les Th17, qui ont été récemment identifiés, produisent l'IL-17A, une cytokine à la fois pro-inflammatoire et pro-fibrosante qui stimule les fibroblastes à synthétiser du collagène, et d'autres médiateurs inflammatoires. Le taux d'IL-17A est positivement corrélé à l'activité et à la sévérité clinique de l'OB.

Parallèlement, les lymphocytes B interviennent comme des cellules présentatrices d'antigènes, notamment du TSH-R, aux lymphocytes T via les molécules du CMH de classe II. Cette interaction lymphocytaire (B-T) est renforcée par la costimulation des voies CD40–

CD40L, conduisant à la production d'autoanticorps dirigés contre les récepteurs TSH-R ainsi que IGF-1R.

Les fibroblastes orbitaires sont les cibles principales de cette cascade inflammatoire, sous l'influence de divers stimuli, notamment des cytokines, de l'interaction CD40-CD40L, des facteurs de croissance et de la coactivation *TSH-R/IGF-1R*, ils produisent des cytokines pro-inflammatoires et des chimiokines (IL-6, IL-8, CCL2, RANTES, PGE2), favorisant la migration et l'infiltration des lymphocytes ainsi que des monocytes. Il en résulte ainsi une stimulation bidirectionnelle entre lymphocytes et fibroblastes, entretenant un état inflammatoire dans le tissu orbitaire.

B. Œdème et expansion tissulaire orbitaire

Sous l'effet des médiateurs inflammatoires, les fibroblastes synthétisent également une grande quantité de glycosaminoglycanes (GAG), notamment l'acide hyaluronique. L'accumulation de ces derniers provoque un œdème musculaire inflammatoire important.

En outre, une sous-population de fibroblastes orbitaires (Thy1⁻) se différencie en adipocytes sous l'effet de PPAR γ , des prostaglandines, de l'IL-1 β et du TSH-R contribuant à une adipogenèse de novo responsable d'une expansion du tissu adipeux rétro-orbitaire.

Cette hypertrophie conjointe des tissus adipeux et musculaires aboutit à une majoration de la pression dans la cavité osseuse orbitaire, avec pour conséquences :

- Une compression du nerf optique, à l'apex orbitaire,
- Une exophtalmie, par refoulement antérieur du contenu orbitaire.

C. Fibrose et remodelage irréversible des tissus orbitaires,

Une autre sous-population de fibroblastes (Thy1⁺) se différencie en myofibroblastes sous l'influence du TGF- β . Ces cellules produisent des composants de la matrice extracellulaire, notamment du collagène, conduisant à un épaississement et à une rigidité des muscles extraoculaires. Cette fibrose est responsable notamment des troubles oculomoteurs (strabisme, diplopie) et de la rétraction palpébrale. Ce processus est alimenté par des fibrocytes CD34⁺ d'origine médullaire qui expriment des protéines thyroïdiennes (TSH-R, TPO, NIS) et peuvent présenter des antigènes aux lymphocytes T, et se différencier en fibroblastes puis en

myofibroblastes ou adipocytes. Leurs interactions avec les fibroblastes résidents et les lymphocytes accentuent la fibrose et la chronicité de la maladie. ^(4,6)

Enfin, le stress oxydatif induit par les espèces réactives à l'oxygène (ROS) constitue un mécanisme important dans la physiopathologie de l'OB. Ce phénomène est notamment accentué par le tabagisme. En effet, des études *in vitro* ont montré que les niveaux de ROS étaient significativement plus élevés dans les fibroblastes orbitaires de patients atteints d'OB comparativement aux témoins. Les ROS favorisent la prolifération des fibroblastes pathologiques, ainsi que la sécrétion des cytokines pro-inflammatoires et de GAG, contribuant ainsi à l'entretien de cet environnement inflammatoire orbitaire. ⁽⁴⁾

2.2. Phases évolutives de l'OB: Courbe de Rundle

L'OB est une pathologie évoluant sur plusieurs années, généralement entre 2 et 3 ans. La progression clinique de l'OB suit généralement un schéma décrit initialement par Rundle et Wilson (Fig.2), caractérisé par plusieurs phases successives. La maladie débute par une phase active dominée par des poussées inflammatoires congestives et marquée par l'apparition et l'aggravation des signes cliniques, suivie d'une phase en plateau où l'inflammation commence à décroître et tend à se stabiliser. Enfin, la phase inactive, qui correspond à une régression de l'activité inflammatoire qui survient habituellement dans un délai de 18 à 24 mois, laissant fréquemment persister des séquelles, avec une possible réactivation tardive de la maladie, bien que cela reste rare. ^(2,4)

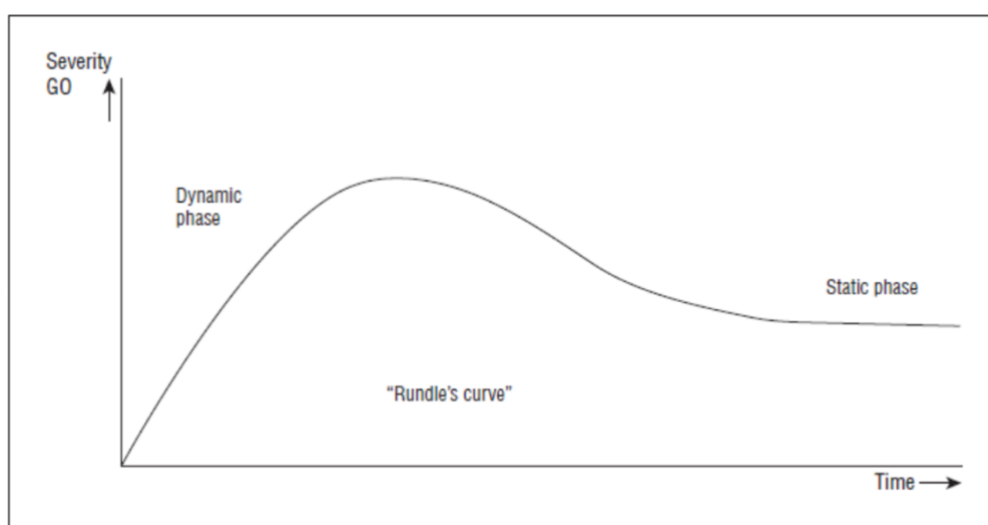


Figure 2 : Courbe de Rundle

3. Manifestations cliniques et outils d'évaluation

3.1.Présentation clinique

Le diagnostic de l'OB est essentiellement clinique. Sa présentation initiale est variable, parfois insidieuse. Les signes cliniques sont polymorphes, souvent bilatéraux, parfois asymétriques. Certains signes sont, néanmoins, particulièrement évocateurs :

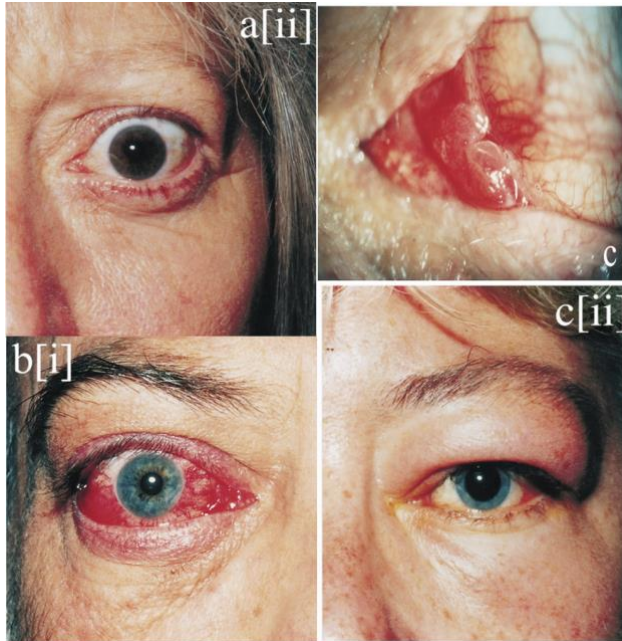


Figure 3: Atlas EUGOGO : (A) Exophtalmie ; (B) Érythème palpébral ; (C) Inflammation de la caroncule et de la plica ; (Cii) Œdème palpébral/péri-orbitaire sévère

- **Atteinte palpébrale** : la rétraction de la paupière supérieure, présente dans 90% des cas, est considérée comme le signe clinique le plus fréquent. Elle est définie par une ouverture palpébrale supérieure à 10 mm (signe de Dalrymple). Elle peut être inaugurale, survenir de façon isolée ou s'accompagner d'un élargissement de la fente palpébrale et d'une lagophtalmie.
- **Atteinte conjonctivale et orbitaire superficielle** : une hyperhémie conjonctivale, un chémosis et un œdème de la caroncule sont fréquemment observés à l'inspection et à la lampe à fente. Le patient peut également rapporter une sensation de sable, un larmoiement ou une photophobie.
- **Atteinte oculomotrice** : l'infiltration inflammatoire des muscles oculomoteurs entraîne une limitation de la motilité, et touche préférentiellement le muscle droit inférieur entraînant une limitation du regard vers le haut, pouvant induire une diplopie

binoculaire, considérée comme le symptôme le plus invalidant, elle est présente chez 40 à 60 % des patients. L'atteinte motrice peut être transitoire au cours de la phase active ou séquellaire avec un strabisme de type restrictif.

Elle est évaluée à l'aide de plusieurs outils complémentaires, parmi lesquels :

- Le test de Lancaster qui permet de cartographier les limitations oculomotrices et de montrer une hyperaction de l'antagoniste controlatéral.
- Le score de Gorman qui reste un outil clinique simple basé sur le retentissement fonctionnel de la diplopie, il est noté de 0 à 3 :

0- Aucune diplopie,

1- Diplopie intermittente : présente par moments, notamment au réveil ou en cas d'asthénie.

2- Diplopie inconstante, survenant uniquement dans certaines positions du regard.

3- Diplopie constante, présente dans toutes les positions du regard, gênante dans les activités de la vie courante.

- **Exophtalmie** : Présente chez 40 à 90 % des patients, elle correspond à une protrusion anormale du globe oculaire mesurée à l'aide de l'exophtalmomètre de Hertel (> 20 mm ou écart > 2 mm entre les deux yeux). Il existe une variabilité interindividuelle liée notamment à l'origine ethnique, au morphotype facial et à la profondeur de l'orbite. L'exophtalmie est axiale, bilatérale, symétrique dans 70 % des cas, très rarement unilatérale. ⁽⁷⁾

3.2. Signes cliniques d'alerte et complications :

A. Neuropathie optique dysthyroïdienne :

Il s'agit de la complication la plus redoutée survenant dans environ 5 à 8 % des cas. Elle doit être évoquée devant certains signes d'alerte dont une baisse récente de l'acuité visuelle, une dyschromatopsie dans l'axe rouge-vert, une altération du champ visuel de type scotome central ou déficit concentrique, œdème papillaire ou pâleur papillaire au fond d'œil, ou encore une hypertonie oculaire^(1,7)

La neuropathie optique résulte d'une compression du nerf optique au niveau de l'apex orbitaire, en raison de l'hypertrophie des muscles oculomoteurs. Cette atteinte semble inversement

corrélée à l'exophtalmie puisque la compression du nerf optique serait plus probable si l'anatomie de l'orbite ne permet pas d'élargir l'espace rétro-bulbaire par une protrusion en avant du globe oculaire. Par ailleurs, elle peut également résulter de phénomènes ischémiques liés à un étirement du nerf optique, en particulier en cas d'exophtalmie importante, suspecté en imagerie lorsque celui-ci a un aspect rectiligne.⁽⁷⁾

B. Atteinte cornéenne :

L'exposition prolongée de la cornée, souvent liée à une ouverture palpébrale excessive, peut entraîner, dans les formes sévères, une ulcération profonde, voire une perforation cornéenne, détectables à l'examen à la lampe à fente.

C. Hypertonie oculaire :

Une altération du champ visuel peut également révéler un véritable glaucome secondaire. Une hypertension oculaire est retrouvée 2 à 5 fois plus fréquemment chez les patients atteints d'OB que dans la population générale. Les mécanismes incriminés seraient une gêne au retour veineux et/ou une indentation du globe oculaire par des muscles fibrosés.⁽⁷⁾

3.3. Évaluation de l'activité clinique inflammatoire :

Le CAS, initialement décrit par Mourits puis adapté par le groupe EUGOGO, est aujourd'hui l'outil clinique de référence pour évaluer l'activité inflammatoire de l'OB (Annexe 2). Il repose sur une cotation simple, binaire, de sept signes cliniques, et un score ≥ 3 définit une maladie active.

Parmi ses avantages figurent sa facilité d'utilisation puisqu'il repose uniquement sur des critères cliniques, ainsi que sa capacité modérée à prédire la réponse aux traitements immunomodulateurs. Cependant, ce score ne permet pas d'apprécier l'intensité des manifestations cliniques.^(1,8)

3.4. Évaluation de la sévérité de l'atteinte orbitaire (Classification EUGOGO) :

Elle a été proposée en 2008 par le groupe EUGOGO, un consortium multidisciplinaire de cliniciens experts dans la prise en charge de l'OB issus de plusieurs centres européens fondé en 2006. Cette classification repose sur des critères cliniques simples. Son utilisation a été validée par plusieurs études tant en pratique quotidienne qu'en recherche, et distingue trois formes d'OB : légère, modérée à sévère, et menaçant la vision (Annexe 3.).^(1,9)

Par ailleurs, d'autres systèmes de classification, comme VISA, NOSPECS, permettent également la quantification standardisée de l'atteinte oculaire.

3.5.Évaluation de l'impact sur la qualité de vie

L'OB peut avoir un impact majeur sur la qualité de vie, tant sur le plan fonctionnel que sur le plan psychosocial. Selon les recommandations de l'EUGOGO, cet impact doit être évalué de manière standardisée à l'aide d'outils validés tel que le GO-QoL (Annexe 1).^(1,3)

4. Aspects radiologiques de l'orbitopathie basedowienne

L'imagerie orbitaire peut être utile dans le diagnostic différentiel, l'évaluation de la sévérité, et la prise en charge multidisciplinaire des patients atteints d'OB. Selon les recommandations de l'EUGOGO et de l'ATA/ETA, elle est indiquée en cas d'exophtalmie asymétrique ou euthyroïdienne, de suspicion de neuropathie optique, ainsi que dans le bilan préopératoire d'une chirurgie de décompression orbitaire.

Les examens de référence sont la TDM et l'IRM qui permettent une évaluation de l'expansion tissulaire orbitaire incluant l'hypertrophie des muscles extraoculaires, l'augmentation du compartiment graisseux intra-orbitaire et l'éventuel encombrement de l'apex orbitaire.^(1,10)

4.1.Scanner orbitaire :

Le scanner orbitaire sans injection présente l'avantage d'être peu onéreux et facilement accessible ; il permet, entre autres :

- L'évaluation des structures osseuses, du comblement de l'apex orbitaire, ainsi que la planification d'une éventuelle chirurgie de décompression.

- La distinction entre les formes d'exophtalmie à prédominance musculaire et graisseuse (expansion du compartiment adipeux intra-orbitaire), bien que ces deux formes soient souvent intriquées.
- La visualisation d'un élargissement du muscle oblique supérieur, impliqué dans la rétraction palpébrale.



Figure 4 : TDM orbitaire après décompression orbitaire chirurgicale montrant un élargissement bilatéral des muscles oculomoteurs en coupe axiale (a), (b) coupe coronale (11)

L'acquisition doit comporter des coupes fines (≤ 2 mm) et reconstruites dans le plan coronal permettant l'analyse de l'élargissement des muscles oculomoteurs, et le plan axial qui permet l'évaluation du comblement de l'apex orbitaire. L'atteinte musculaire est caractéristique, le muscle droit inférieur étant le plus fréquemment atteint, suivi du droit médial, et se présente sous forme d'une hypertrophie d'aspect fusiforme, épargnant les insertions tendineuses.

La TDM orbitaire présente, toutefois, plusieurs inconvénients. En effet, elle ne détecte pas les signes de l'activité inflammatoire. De plus, elle expose le patient aux rayonnements ionisants. Par ailleurs, l'usage de produits de contraste iodés est déconseillé chez les patients présentant une maladie de Basedow en raison du risque d'aggravation de l'hyperthyroïdie. ^(11,12)

4.2. IRM orbitaire

L'IRM est la méthode privilégiée pour l'évaluation de l'activité inflammatoire dans l'OB. Contrairement à la TDM, elle permet une meilleure résolution des tissus mous et identifie l'œdème musculaire en séquences pondérées T2, STIR, permettant de distinguer la phase active œdémateuse, de la phase chronique fibrotique, et ce même chez les patients à faible score clinique. Elle est, cependant, plus coûteuse et longue, et définit également moins bien les parois osseuses.

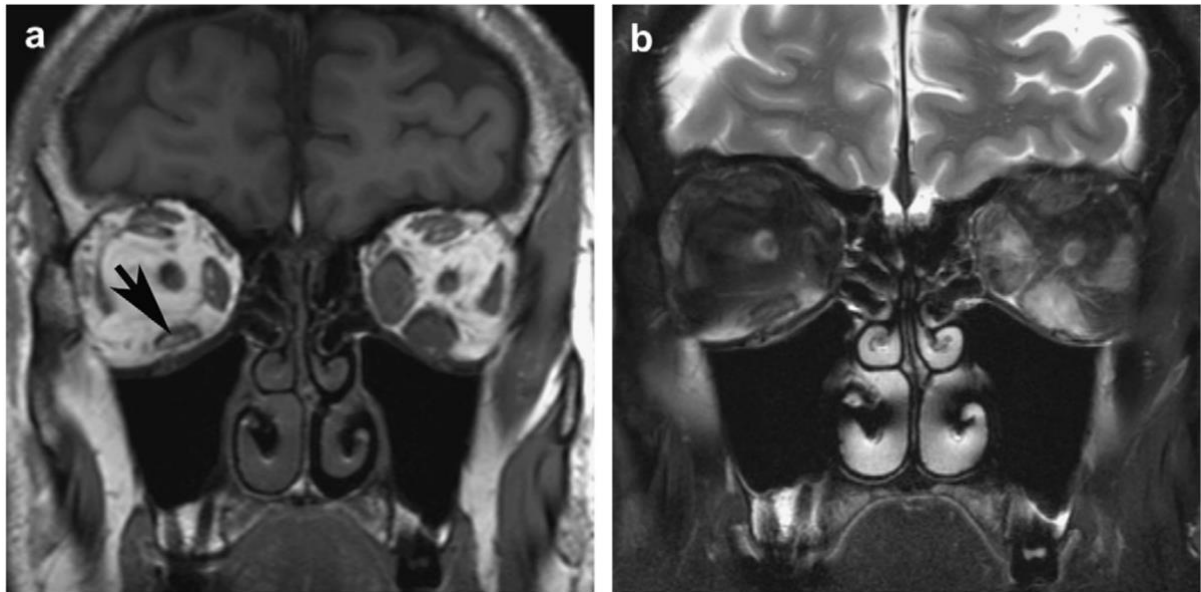


Figure 5 : IRM orbitaire coronale T1 (a) et T2 avec suppression de la graisse (b).

L'IRM orbitaire pourrait aider à :

- Quantifier l'activité inflammatoire réelle lorsque l'activité clinique est ambiguë avec un CAS < 3 et des signes fonctionnels ou morphologiques évocateurs ; elle permet notamment de détecter une inflammation musculaire non visible cliniquement.
- Évaluer la pertinence et prédire la réponse d'un traitement anti-inflammatoire.

Cependant, le coût et la disponibilité limitent l'utilisation de l'IRM dans la pratique quotidienne.

Les stratégies IRM utilisées pour évaluer l'activité inflammatoire sont :

- **Les séquences qui évaluent la teneur en eau**, plus élevée en phase œdémateuse active qu'en phase fibreuse se traduisant par un hypersignal T2, la séquence STIR permet, en

plus, de supprimer la graisse et ainsi mieux visualiser l'hypersignal inflammatoire, et la DWI qui détecte la restriction de la diffusion d'eau, reflet de l'inflammation.

- **La T2 ratio**, est une méthode semi-quantitative permettant de mesurer l'intensité du signal corrélée à l'activité clinique.
- **L'IRM avec rehaussement dynamique** qui vise à évaluer la microcirculation, mais reste limitée aux centres spécialisés en raison de sa complexité technique et de la durée d'examen.
- **T1 sans injection de Gadolinium**, utile pour l'évaluation morphologique de base.

Un atout supplémentaire qu'offre l'IRM est l'absence d'irradiation ionisante. ^(11,12)

4.3.Modalités innovantes :

Des techniques combinées, telles que la TEP-IRM, ont été étudiées pour leur potentiel à combiner simultanément une analyse fonctionnelle et morphologique. Cependant, leur utilisation est limitée à la recherche, en raison de leur complexité technique, de leur coût ainsi que de la durée d'acquisition. ⁽⁸⁾

5. Prise en charge de l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère

5.1.Mesures thérapeutiques communes

5.1.1 Facteurs de risque et moyens de prévention

L'OB résulte à la fois de prédispositions innées, non modifiables, et de facteurs acquis, souvent modifiables, et dont la prise en charge adaptée peut contribuer à améliorer l'évolution de la maladie. En effet, elle tend à être plus sévère chez l'homme, avec une apparition généralement plus tardive que chez la femme. Sur le plan génétique, les études n'ont pas fourni de données concluantes permettant de différencier de manière fiable les patients atteints de maladie de Basedow avec ou sans OB. ⁽²⁾

Par ailleurs, parmi les facteurs exogènes, le tabagisme constitue le principal facteur de risque identifié. En augmentant la production de radicaux libres, il multiplie le risque de développer une OB (rapport de risque : 7,7 chez les fumeurs contre 1,9 chez les non-fumeurs), favorise des formes plus sévères et accroît de façon dose-dépendante la probabilité de diplopie ou d'exophtalmie. De plus, il réduit l'efficacité des traitements et retarde l'amélioration clinique. Le sevrage tabagique constitue donc une mesure préventive essentielle. Par ailleurs, la

dysthyroïdie a un impact négatif sur l'OB, le maintien strict de l'euthyroïdie, en évitant les fluctuations de la TSH, constitue donc un élément essentiel à la prévention. De plus, le taux sérique élevé d'anticorps anti TSH-R représente également un facteur de risque indépendant et un marqueur pronostique fortement corrélé à l'activité et à la sévérité de l'OB. Les traitements par antithyroïdiens de synthèse ou par thyroïdectomie entraînent le plus souvent une diminution progressive des TRAb, évolution qui pourrait avoir un effet bénéfique sur l'atteinte oculaire.^(1,2)

De plus, il a également été démontré que l'irathérapie comporte un risque faible mais réel de déclencher ou d'aggraver une OB, probablement en raison d'une libération d'antigènes responsable d'une stimulation auto-immune. Une prophylaxie par corticoïdes est alors recommandée chez les patients à risque, car elle réduit significativement ce dernier.

L'OB s'accompagne d'un excès de stress oxydatif. De ce fait, grâce à ses propriétés antioxydantes et immunorégulatrices, une supplémentation en sélénium d'une durée de 6 mois est recommandée chez les patients présentant une OB légère et récente permettant ainsi d'améliorer l'atteinte oculaire et de réduire le risque de progression. En revanche, son intérêt n'est pas démontré dans les formes modérées à sévères ou inactives.^(2,8)

Enfin, l'hypercholestérolémie est un facteur de risque émergent dans l'OB. Des études suggèrent que l'utilisation de statines pourrait réduire la probabilité de développer une OB, probablement grâce à leur effet anti-inflammatoire, bien que la part liée à la baisse du cholestérol reste à préciser. Un essai randomisé de phase II mené en Italie, a évalué l'impact de l'ajout d'atorvastatine à la corticothérapie intraveineuse chez des patients présentant une OB modérée à sévère et active avec hypercholestérolémie. Les résultats ont montré une amélioration significative du critère composite d'évaluation de l'OB à 24 semaines dans le groupe recevant l'association atorvastatine/corticoïdes par rapport à la corticothérapie seule (51% versus 28% de répondeurs). Ces données suggèrent que les statines, au-delà de leur effet hypocholestérolémiant, pourraient avoir un rôle anti-inflammatoire et antifibrosant intéressant. De ce fait, le contrôle de l'hypercholestérolémie par statines devrait être envisagé chez les patients atteints d'OB.^(2,13)

5.1.2. Traitements locaux

Des mesures simples, locales et hygiéno-diététiques peuvent compléter le traitement et contribuer à soulager des symptômes qui altèrent la qualité de vie. Parmi elles :

- L'utilisation des larmes artificielles, complétée si besoin par des collyres lubrifiants neutres non médicamenteux, des gels ou des pommades pour soulager la sécheresse oculaire.
- L'occlusion nocturne des paupières à l'aide de ruban adhésif ou grâce au port d'un bandeau serré maintenant un pansement imbibé de vaseline sur l'œil, en cas de lagophthalmie.
- L'injection de toxine botulique dans le muscle releveur de la paupière pour réduire l'ouverture palpébrale, lorsque c'est nécessaire.
- La surélévation légère de la tête pendant le sommeil pour limiter l'œdème
- Le port de lunettes teintées et de lubrifiants pour atténuer la photophobie souvent liée au syndrome de l'œil sec
- L'occlusion sélective ou l'utilisation de prismes « press-on » de Fresnel pour améliorer la diplopie

Ces mesures, associées à une surveillance attentive ainsi qu'une supplémentation en sélénium, sont suffisantes chez la majorité des patients présentant des formes légères, la maladie évoluant spontanément vers une rémission complète ou partielle dans le temps.^(1,8)

5.2. Prise en charge médicamenteuse de l'OB modérée à sévère.

5.2.1. Glucocorticoïdes intraveineux

Utilisée depuis les années 1950 dans le traitement de l'OB et très largement étudiée, la corticothérapie demeure aujourd'hui le traitement de première intention pour les formes modérées à sévères et actives, comme le recommandent le groupe EUGOGO et l'ATA/ETA. Elle est principalement indiquée lorsque les signes inflammatoires orbitaires prédominent, en l'absence d'exophtalmie ou de diplopie marquée. Son efficacité repose sur ses propriétés à la fois immunosuppressives en modulant la migration, la survie et la répartition des leucocytes, ainsi qu'en inhibant l'activité des lymphocytes B et T et le recrutement des monocytes/macrophages et anti-inflammatoires, par la réduction de la libération des médiateurs inflammatoires et la diminution de la production de glycosaminoglycanes par les fibroblastes orbitaires activés.^(1,8)

La corticothérapie IV pulsée, introduite à la fin des années 1980, constitue aujourd'hui la voie privilégiée, en raison d'un meilleur effet immunosuppreur. En effet, l'un des rares essais randomisés contre placebo a montré l'efficacité du traitement par méthylprednisolone

intraveineuse versus placebo.^(14,15) De plus, l'essai mené par Kahaly et al. a rapporté une réponse favorable chez 77 % des patients traités par voie intraveineuse, contre 51 % avec la voie orale, chez des patients atteints de formes actives modérées à sévères, en plus d'une réduction significative des anticorps anti TSH-R. L'amélioration de la qualité de vie et la réduction de la sévérité des manifestations oculaires étaient également plus marquées dans le groupe IV, avec notamment une réduction de l'exophtalmie d'au moins 2 mm chez 60 % des patients contre 40 % dans le groupe oral.⁽¹⁶⁾ Néanmoins, d'autres études ont montré que les effets sur la diplopie et l'exophtalmie demeuraient souvent limités.⁽⁸⁾ Les signes inflammatoires et la neuropathie optique répondent particulièrement mieux à la corticothérapie intraveineuse pulsée, avec un moindre recours à des traitements complémentaires ou à la chirurgie de décompression orbitaire à 6 mois de suivi. Par ailleurs, le risque d'échec ou de rechute persiste et prédomine dans la forme orale.⁽¹⁾

Concernant la forme intraveineuse, l'essai randomisé de Bartalena et al. a comparé trois doses cumulatives de méthylprednisolone (2,25 g, 4,98 g et 7,47 g) et a objectivé que la dose la plus élevée avait montré une efficacité supérieure sur le CAS et la motilité oculaire à 12 semaines, sans impact significatif sur l'exophtalmie ni la diplopie. Ce bénéfice était toutefois transitoire, avec une disparition des différences entre groupes à 24 semaines. Par ailleurs, aucune différence significative n'a été observée concernant les rechutes après corticothérapie ou le recours à la chirurgie de réhabilitation. De plus, hormis les événements indésirables majeurs qui étaient légèrement plus fréquents avec la dose la plus élevée, la tolérance globale restait similaire entre les groupes.⁽¹⁷⁾

Bien que la réponse aux glucocorticoïdes IV soit généralement rapide, elle peut parfois se manifester plus tardivement, au cours de la seconde moitié du protocole. C'est pourquoi le groupe EUGOGO recommande de poursuivre la cure complète de 12 semaines chez les patients répondeurs partiels. En revanche, toute aggravation des signes ophtalmologiques en cours de traitement doit conduire à envisager une stratégie de seconde ligne.⁽¹⁾ Par ailleurs, plusieurs études suggèrent qu'une association précoce de la corticothérapie avec d'autres thérapeutiques telles que la radiothérapie orbitaire ou certains immunosuppresseurs non stéroïdiens comme le mycophénolate ou la cyclosporine renforce l'efficacité tout en réduisant la dose de corticoïdes nécessaire.^(8,15)

Dans les formes très sévères, l'administration de fortes doses uniques de méthylprednisolone IV (500 à 1 000 mg) est préconisée. Cependant, il est fortement déconseillé d'administrer ces

doses sur plusieurs jours consécutifs, ni de dépasser une dose totale cumulée de 8 g de méthylprednisolone, en raison du risque accru d'effets secondaires graves, notamment hépatiques (hépatites fulminantes), cardiovasculaires ou psychiatriques.⁽¹⁾

Globalement, la voie intraveineuse présente un meilleur profil de tolérance que la voie orale. Les effets secondaires sont plus fréquents et plus marqués avec la corticothérapie orale, probablement en raison de l'exposition prolongée aux corticoïdes.^(1,16) Selon Zang et al., la morbidité est estimée à 6,5 %, et la mortalité à 0,6 %, principalement liée à des complications hépatiques ou cardiovasculaires. Par ailleurs, les patients traités oralement ont présenté une prise de poids, hypertension, et des caractères cushingoïdes tandis que dans le groupe traité en thérapie pulsée, les effets indésirables étaient plus rares et consistaient essentiellement en symptômes transitoires lors ou après la perfusion à type de palpitations, bouffées vasomotrices et dyspepsie transitoire.⁽¹⁸⁾

En pratique, le protocole recommandé par l'EUGOGO consiste à administrer 0,5 g de méthylprednisolone par voie IV une fois par semaine pendant 6 semaines, suivi de 0,25 g/semaine pendant encore 6 semaines, pour une dose cumulée totale de 4,5 g. Ce traitement doit être réalisé sous surveillance dans un centre spécialisé, après avoir exclu tout risque infectieux, hépatique ou cardiovasculaire. Les contre-indications absolues incluent : hépatite virale récente, insuffisance hépatique sévère, pathologie cardiovasculaire grave ou troubles psychiatriques. Un diabète ou une hypertension doivent être équilibrés avant de débiter le traitement. Il est également recommandé de mettre en place une protection osseuse, et d'envisager un traitement par inhibiteur de la pompe à protons si besoin.⁽¹⁾

5.2.2. Mycophénolate mofétil,

Le mycophénolate possède des propriétés immunosuppressives et antiprolifératives en inhibant l'inosine monophosphate déshydrogénase, entraînant un appauvrissement en nucléotides de guanosine dans les lymphocytes T et B, bloquant ainsi leur prolifération, ce qui se traduit par une diminution de la production d'anticorps et une inhibition de la prolifération des fibroblastes. En raison de ces propriétés, un essai randomisé a évalué l'adjonction du mycophénolate au protocole de corticothérapie IV recommandé par l'EUGOGO chez des patients atteints d'OB active, modérée à sévère. Il s'agit de l'essai MINGO, qui a rapporté des résultats nuancés. En effet, aucune différence significative n'a été observée à 12 semaines avec 49 % de réponses en monothérapie contre 63 % avec l'association. En revanche, à 24 semaines, l'association était

significativement plus efficace (71 % vs 53 %), le bénéfice était maintenu à 36 semaines. Les taux de rechute restaient cependant comparables entre les deux groupes.⁽¹⁹⁾⁽¹⁸⁾ Concernant la tolérance, aucun excès d'effets indésirables n'a été rapporté et aucune infection grave ni décès liés au traitement n'ont été observés. En pratique, ces résultats ont conduit le groupe EUGOGO à recommander l'association mycophénolate/corticothérapie IV comme traitement de première ligne dans l'OB modérée à sévère. Toutefois, l'ATA/ETA estime que des essais supplémentaires sont nécessaires avant de confirmer définitivement la place de cette stratégie dans l'arsenal thérapeutique.^(1,8)

5.2.3. Tocilizumab

Le tocilizumab est un anticorps monoclonal humanisé anti-IL6, il se lie spécifiquement aux récepteurs de l'IL 6, qui est une cytokine pro-inflammatoire dont le rôle est bien établi dans la pathogenèse de l'OB, notamment dans l'infiltration inflammatoire et l'expansion des tissus rétro-orbitaires. Il est, par ailleurs, initialement indiqué dans la prise en charge des maladies auto-immunes inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde. De plus, il est recommandé en seconde ligne par le groupe EUGOGO et l'ATA/ETA pour les formes modérées à sévères, actives et réfractaires aux corticoïdes.^(1,8)

L'étude observationnelle prospective de Pérez et al., menée sur 18 patients atteints d'OB active ($CAS \geq 4$) et résistants à la corticothérapie, a évalué l'administration du tocilizumab à la dose de 8 mg/kg en 4 perfusions mensuelles avec un suivi allant de 9 à 27 mois, montrant une diminution significative du CAS, avec une baisse moyenne de 5,89 points, ainsi qu'une amélioration de la motilité oculaire et de la diplopie. Ces données suggèrent qu'en cas de réponse favorable au traitement, une chirurgie de décompression orbitaire ou de strabisme pourrait potentiellement être évitée.⁽²⁰⁾

Ces résultats n'ont été que partiellement confirmés par un essai randomisé, en double aveugle contre placebo. En effet, l'essai de Pérez et al., a mis en évidence une amélioration significative sur le score composite de l'EUGOGO, en particulier des signes inflammatoires des tissus mous orbitaires ainsi qu'une baisse du CAS. En revanche, l'effet sur l'exophtalmie restait modéré avec une réduction moyenne de 1,5 mm versus 0 mm dans le groupe placebo à 16^{ème} semaine qui n'était plus significative à la 40^{ème} semaine. De plus, aucune amélioration significative sur la diplopie n'a été objectivée, ces résultats soulèvent des incertitudes quant à l'impact du tocilizumab sur le recours à la chirurgie à long terme.⁽²¹⁾ Cependant, il convient de souligner

que ces études ont été réalisées sur de petits effectifs, et uniquement chez des patients réfractaires aux corticoïdes. Plus récemment, les résultats préliminaires de l'essai italien multicentrique TOGO (NCT04876534), premier à comparer le tocilizumab à la corticothérapie intraveineuse dans l'OB modérée à sévère et active, suggèrent une supériorité du tocilizumab, notamment en termes d'inactivation de la maladie, de réduction de l'exophtalmie, d'amélioration de la diplopie et de la qualité de vie.

Par ailleurs, une méta-analyse de Abumohssin et al., comparant les principales biothérapies de l'OB, a montré que le tocilizumab induisait une réduction du CAS significativement plus importante que le teprotumumab ou le rituximab. Concernant l'exophtalmie, le tocilizumab et le teprotumumab semblaient être plus efficaces que le rituximab.⁽²²⁾

Les effets indésirables associés au tocilizumab étaient le plus souvent modérés et transitoires principalement d'origine hématologique, infectieuse et hépatique n'ayant généralement pas nécessité l'arrêt du traitement.^(8,21)

Enfin, une amélioration significative de l'acuité visuelle a été rapportée dans l'étude de Perez et al., avec notamment un cas de neuropathie optique compressive, s'étant amélioré dès la première perfusion tant au niveau de l'acuité visuelle que le champ visuel.⁽²⁰⁾ Néanmoins, à ce jour, une dizaine de cas ou séries de cas ont rapporté l'utilisation du tocilizumab dans la neuropathie optique dysthyroïdienne, les résultats restent globalement hétérogènes, et les effectifs bien trop petits pour tirer des conclusions solides. Des études plus larges sont nécessaires pour évaluer son potentiel thérapeutique dans cette indication.⁽²³⁾

5.2.4. Teprotumumab

Le teprotumumab est un anticorps monoclonal humain inhibiteur de l'IGF1-R, qui est coexprimé avec le TSH-R à la surface des fibroblastes orbitaires, permettant de freiner la cascade inflammatoire activée par le complexe TSH-R/IGF-1R, limitant ainsi l'expansion adipeuse rétro-orbitaire et le processus fibrosant associé. Initialement développé pour des indications oncologiques, le teprotumumab représente, aujourd'hui, une option thérapeutique prometteuse dans la prise en charge de l'OB.⁽²⁴⁾

Cliniquement, la particularité du teprotumumab réside dans son efficacité démontrée sur l'exophtalmie et la diplopie, validée par deux essais cliniques menés contre placebo chez des patients atteints de formes actives de moins de 9 mois, selon un protocole de huit perfusions

toutes les trois semaines sur 6 mois, à raison de 10 mg/kg pour la première, puis 20 mg/kg toutes les trois semaines. D'abord, l'essai de Smith et al., atteignait le critère de jugement principal, soit une amélioration combinée d'au moins 2 points du CAS et de 2 mm de l'exophtalmie chez 69 % des patients sous teprotumumab contre seulement 20 % dans le groupe placebo, ces effets étaient visibles dès la 6^{ème} semaine, avec, en plus, une amélioration significative de la diplopie. Ensuite, ces données ont été confirmées par l'essai OPTIC mené par Douglas et al., qui a montré une réduction significative de l'exophtalmie avec une moyenne de -2.82 mm dans le groupe traité par teprotumumab et de -0.54 mm sous placebo. Par ailleurs, une imagerie orbitaire réalisée chez 6 patients traités par teprotumumab a révélé que cette réduction de l'exophtalmie pouvait s'accompagner d'une réduction du volume musculaire extraoculaire, du tissu graisseux orbitaire, ou des deux.^(24,25)

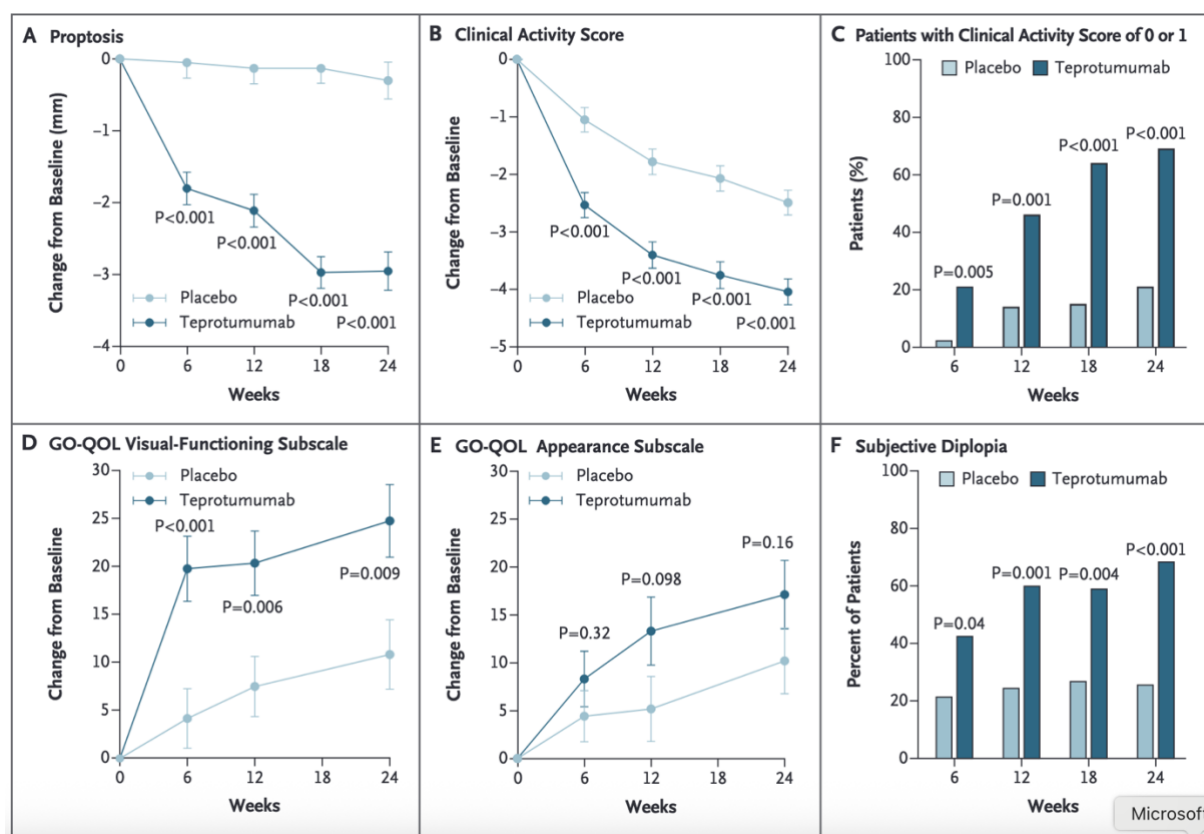


Figure 6 : Résultats des critères secondaires d'efficacité (exophtalmie, CAS, diplopie, GO-QOL) au cours du suivi chez les patients traités par teprotumumab versus placebo dans l'essai de Smith et al.

Une étude conduite par Kahaly et al., a évalué l'efficacité du traitement par teprotumumab à long terme, jusqu'à 120 semaines, à partir des trois principaux essais cliniques, les données montrent que les bénéfices se maintiennent au-delà de 72 semaines, de plus, chez les patients

ayant présenté une rechute secondaire, une majorité conservait une amélioration persistante à la 99^{ème} semaine, avec seulement 15% des patients qui ont recours aux traitements complémentaires à type de corticoïdes systémiques et/ou chirurgie réparatrice dont 2,8 % de décompression orbitaire. Ces bénéfices s'accompagnaient d'une amélioration significative de la qualité de vie. ⁽²⁶⁾

Ces résultats ont été consolidés par l'essai d'extension OPTIC-X en évaluant le retraitement par teprotumumab chez les non-répondeurs initiaux de l'étude OPTIC, qu'ils aient reçu ce dernier ou le placebo. Les patients retraités ont montré une efficacité quasi-similaire à celle observée dans l'étude initiale, de plus, il est intéressant de noter que la durée médiane de la maladie dans ce groupe était de 12,9 mois, suggérant un potentiel intérêt du traitement pour les formes plus tardives, bien que le nombre de patients reste limité. ⁽²⁷⁾

Plus récemment, l'essai clinique mené par Douglas et al., a appuyé ces données en évaluant l'effet du teprotumumab chez les patients ayant une forme chronique de la maladie, évoluant depuis plus de deux ans et non active, en montrant une amélioration significative de l'exophtalmie avec une réduction moyenne de -2,41 mm contre -0.92 mm seulement sous placebo, ainsi que 62 % de réduction d'au moins 2 mm versus 25 % dans le groupe placebo. En revanche, l'effet sur la diplopie n'était pas statistiquement significatif, en raison d'un faible nombre de patients symptomatiques à l'inclusion, ce qui limitait la puissance statistique sur ce critère. ⁽²⁸⁾

Enfin, le profil de tolérance était globalement favorable, les principaux effets secondaires rapportés au cours de ces études étant des crampes musculaires, en particulier au niveau des membres inférieurs (18 %), des atteintes auditives (10 %) incluant entre autres l'hypoacousie, acouphènes et une hyperglycémie (8 %), principalement chez les patients à risque préexistant. La majorité de ces effets étaient de grade 1 ou 2, réversibles, et rarement responsables d'un arrêt du traitement. ⁽²⁹⁾

Les résultats des essais menés par Smith et al.⁽²⁵⁾, ainsi que Douglas et al.⁽³⁰⁾, ont permis d'obtenir l'approbation du teprotumumab par la FDA en 2020, ce qui en fait le premier traitement validé pour l'OB. Dans la continuité, les dernières recommandations de l'ATA/ETA le placent comme traitement de première intention, lorsqu'il est disponible, chez les patients présentant une OB modérée à sévère, avec une exophtalmie marquée et/ou diplopie, ⁽⁸⁾ tandis que le groupe EUGOGO le réserve à une seconde ligne. ⁽¹⁾ Il est, toutefois, important de

souligner qu'aucune étude comparative avec les corticoïdes intraveineux, traitement de référence actuellement, n'a été réalisée. Des essais comparatifs, seraient nécessaires afin de mieux définir la position de ce traitement dans la stratégie thérapeutique. Par ailleurs, des études de coût-efficacité seraient également utiles, notamment pour évaluer son impact sur la réduction du recours à la chirurgie réparatrice.

Bien que la neuropathie optique dysthyroïdienne soit un critère d'exclusion des essais initiaux, plusieurs études suggèrent que le teprotumumab pourrait réduire les volumes musculaires et graisseux orbitaires.^(24,29) En effet, une étude observationnelle rétrospective multicentrique menée par Sears et al., a rapporté une amélioration rapide de la vision, du RAPD et de l'exophtalmie chez des patients résistants aux traitements conventionnels et inopérables, dès deux semaines de traitement.⁽³¹⁾

Sur le plan réglementaire, le teprotumumab n'a obtenu l'autorisation de mise sur le marché en Europe qu'en avril 2025. En France, il n'est pour l'instant accessible que dans le cadre d'une autorisation d'accès compassionnel, l'accès précoce ayant été refusé en février 2025.

5.2.5. Rituximab

Le rituximab est un anticorps monoclonal chimérique humain/murin dirigé contre l'antigène CD20 des lymphocytes B, utilisé depuis une quinzaine d'années dans le cadre de l'orbitopathie basedowienne. Deux principaux essais randomisés, en double aveugle mais de petite taille, ont évalué son efficacité. D'abord, l'essai américain mené par Stan et al.⁽³²⁾ comparant le rituximab au placebo à la dose totale de 2 g, n'a montré aucun bénéfice significatif, notamment sur le CAS. À l'inverse, l'essai italien mené par Salvi et al.,⁽³³⁾ mené en comparaison avec la corticothérapie IV, a montré que le rituximab administré soit à faible dose (0,5 g) soit à 2 g, a permis une réduction significative du CAS (de $4,4 \pm 0,7$ à l'inclusion à $0,6 \pm 0,3$ à 24 semaines) et une inactivation chez l'ensemble des patients, contre environ 69 % chez les patients sous corticothérapie IV (7,5 g au total). De plus, aucun patient du groupe rituximab n'a rechuté après un an de suivi, tandis que 30 % des patients sous corticothérapie IV ont présenté une réactivation de l'OB. Ces résultats discordants s'expliquent probablement par des différences à l'inclusion, la population de l'étude américaine présentant davantage de facteurs de mauvais pronostic dont l'âge, sexe masculin, durée de maladie plus longue, TRAb plus élevés. En revanche, dans les deux essais, le rituximab a peu ou pas d'effet sur l'exophtalmie et la diplopie et semble être à l'origine d'effets secondaires sévères tels que le syndrome de relargage des cytokines, bien que

les effets soient souvent bénins.

Enfin, les dernières recommandations du groupe EUGOGO placent le rituximab en seconde ligne thérapeutique après échec de la corticothérapie IV, en l'absence de neuropathie optique.⁽¹⁾ Tandis que les recommandations de l'ATA/ETA le considèrent comme une alternative thérapeutique chez certains patients, en particulier ceux qui présentant une atteinte inflammatoire prédominante.⁽⁸⁾

5.2.6. Autres traitements utilisés dans l'orbitopathie basedowienne

L'azathioprine est un agent antiprolifératif utilisé dans les maladies auto-immunes principalement pour son rôle d'épargne cortisonique, notamment dans l'OB modérée à sévère où le groupe EUGOGO la recommande en seconde ligne en association avec la corticothérapie orale en s'appuyant notamment sur l'essai randomisé CIRTED.^(1,34) Dans cet essai, tous les patients ont reçu une corticothérapie orale puis étaient répartis en quatre groupes (azathioprine, placebo, et avec ou sans radiothérapie orbitaire). En analyse en intention de traiter, l'étude a montré une amélioration du critère composite clinique à la limite de la significativité (OR = 2,56 ; p = 0,05) dans le groupe recevant l'azathioprine, ainsi qu'une réduction du taux de rechute après l'arrêt des corticoïdes. Par ailleurs, même en considérant les patients perdus de vue comme des échecs thérapeutiques, l'analyse post hoc a renforcé l'effet bénéfique constaté de l'azathioprine (OR : 6,83 ; p=0,008). Cependant, le grand nombre de perdus de vue surtout dans le groupe sous azathioprine entraînant un biais d'attrition, constitue une limite majeure de l'étude.⁽³⁴⁾

La ciclosporine est un autre agent immunosuppresseur qui agit en inhibant la voie de la calcineurine et en réduisant la sécrétion d'IL-2 par les lymphocytes T, et elle est également recommandée par l'EUGOGO en seconde ligne, mais toujours en association avec une corticothérapie orale.⁽¹⁾ En effet, utilisée seule, elle n'apporte pas de bénéfice supplémentaire par rapport aux corticoïdes (taux de réponse 22% vs 66 %).⁽³⁵⁾ En revanche, le traitement combiné s'est révélé plus efficace, comme l'ont confirmé deux essais randomisés, le premier a directement comparé une bithérapie ciclosporine–corticoïdes oraux à une monothérapie de corticoïdes⁽³⁶⁾, tandis que le second a introduit la ciclosporine chez des patients qui ne répondaient pas aux corticoïdes. Dans les deux cas, l'association a permis une amélioration plus marquée des signes cliniques et une réduction des rechutes. Toutefois, la ciclosporine est associée à des effets indésirables neurologiques, rénaux et cardiovasculaires importants,

limitant son utilisation en pratique. (35)

Enfin, d'autres agents ont été testés dans l'OB tels que l'immunoglobuline IV, les analogues de la somatostatine, le méthotrexate, les inhibiteurs du TNF α , ou encore l'atorvastatine, mais leur place reste mal définie, car les données disponibles sont limitées et suggèrent une efficacité modeste voire absente, ou un profil de tolérance défavorable. (8)

5.3. Radiothérapie orbitaire :

La RO est l'une des options thérapeutiques de l'OB, principalement pour ses effets sur les manifestations inflammatoires et les troubles oculomoteurs. Historiquement, son efficacité a été initialement démontrée dans l'essai de Donaldson en 1973 avec une amélioration clinique modérée à excellente chez 65 % des patients. Dans les dernières recommandations du groupe EUGOGO, la RO est indiquée en association à la corticothérapie dans les formes modérées à sévères et actives, en particulier lorsque la diplopie est prédominante⁽¹⁾, tandis que les recommandations de l'ATA/ETA réservent son utilisation aux échecs de la corticothérapie lorsque la diplopie persiste avec une limitation de la motilité oculaire (8,37).

Par ailleurs, le mécanisme immunomodulateur de la RO n'est pas complètement élucidé, il semble qu'au-delà de son effet anti-inflammatoire non spécifique, elle exerce une action ciblée sur des cellules radiosensibles, en particulier les lymphocytes et les fibroblastes présents dans les tissus orbitaires(38).

Les résultats des études sur la RO sont variables, en partie, à cause de la grande hétérogénéité méthodologique et d'un nombre limité d'essais cliniques. Cependant, elle semble particulièrement efficace sur les signes inflammatoires et la motilité oculaire, notamment lorsqu'ils sont récents, avec peu d'effet sur l'exophtalmie.

D'abord, les essais randomisés de Prummel et al.(38), portant sur les formes légères et de Mourits et al.(39), ont comparé la RO au placebo. En effet, dans l'essai de Mourits, à 6 mois, le critère de succès était atteint chez 60 % des patients traités par RO contre 31 % des patients sous placebo. Ce bénéfice provenait essentiellement de l'amélioration significative de la motilité oculaire observée sous RO (82 % contre 32 %). De son côté, l'essai de Prummel montrait, à 12 mois, une réponse clinique globale chez 52 % des patients sous RO contre 27 % des patients du groupe placebo, avec une tendance similaire à l'amélioration prédominante de la motilité oculaire : le gain moyen d'amplitude des mouvements oculaires dans la direction la plus déficitaire atteignait 5,5° sous RO contre 2,4° sous placebo. Toutefois, la RO ne permettait

pas de prévenir la progression de l'OB, les taux d'aggravation restant comparables dans les deux groupes. Toutefois, la RO réduisait significativement le recours à des traitements supplémentaires. Enfin, aucune des deux études n'a mis en évidence d'effet significatif sur l'exophtalmie. À l'inverse l'essai de Gorman et al.,(40) n'a montré aucun bénéfice significatif de la RO, mais son protocole en crossover avec possiblement une irradiation croisée de l'œil témoin compromet la démonstration d'un éventuel effet thérapeutique.

Par ailleurs, plusieurs études rapportent un temps de latence de quelques semaines à plusieurs mois avec une efficacité prolongée de la RO. L'étude de Sisti et al., décrit une amélioration progressive du taux de réponse, atteignant un pic d'environ 80 % entre 61 et 72 mois. Néanmoins, cette amélioration tardive pourrait, en partie, refléter l'évolution spontanément régressive de l'OB.(41,42)

Deux essais randomisés Marcocci et al.(43); Ng et al.(44) ont montré une efficacité supérieure de l'association de la RO à la corticothérapie, suggérant un effet synergique. Une méta-analyse de Viani et al. a également montré, en plus, que l'association de RO et corticothérapie intraveineuse était plus efficace que la combinaison avec des corticoïdes oraux.(45) En revanche, aucun essai randomisé n'a montré que l'association radiothérapie orbitaire et corticothérapie IV était plus efficace que la corticothérapie IV seule, ce qui ne permet pas de conclure à un bénéfice additionnel de la RO, d'autant plus que la corticothérapie IV est elle-même plus efficace que la voie orale.(45) Certaines études suggèrent, néanmoins, que la RO, du fait de sa durée d'action prolongée, pourrait faciliter le sevrage aux corticoïdes, et réduire les doses cumulées contribuant ainsi à limiter leur toxicité et à prévenir les récives. Cependant, une étude rétrospective menée par Oeverhaus et al.(46), a rapporté un taux de réponse globale significativement plus élevé dans le groupe recevant un traitement combiné (77 %) que le groupe traité corticothérapie IV seule (53 %).(37,47,48)

Les essais randomisés Mourits et al.(39) et Prummel et al.(38) n'ont pas montré une réduction significative du recours à la chirurgie réparatrice après RO, notamment pour corriger la diplopie persistante ou l'exophtalmie. L'étude de Gorman et al. a rapporté un taux global de chirurgie de rattrapage de 50 %, dont 19 % de décompressions orbitaires.(40) En revanche, certaines données issues de méta-analyses suggèrent que la RO pourrait écourter la phase active permettant ainsi un recours plus précoce et potentiellement plus efficace à la chirurgie, notamment de décompression orbitaire.(45,47) L'étude rétrospective de Matthiesen et al.

rapporte un taux de recours à la chirurgie post radiothérapie orbitaire de 68,9 % avec un délai médian de 3 mois.(49)

Le protocole thérapeutique de référence repose sur le schéma décrit initialement dans l'étude de Donaldson et consiste en une dose totale de 20 Gy délivrée en 10 fractions (2 Gy/fraction) à raison de 5 séances par semaine. ⁽¹⁾L'objectif principal de la RO est de cibler l'inflammation des muscles oculomoteurs jusqu'à leur insertion et la graisse rétro-orbitaire correspondant à l'ensemble du cône rétro-orbitaire qu'on appelle le volume clinique cible, tout en épargnant les structures radiosensibles (cristallin, hypophyse). Initialement, la radiothérapie conventionnelle (3D-CRT) a été la technique de référence utilisée dans les essais évaluant la radiothérapie dans l'OB ; cependant, des techniques plus récentes telles que la radiothérapie conformationnelle par modulation d'intensité (IMRT) avec guidage quotidien par l'imagerie sont maintenant employées, permettant une couverture améliorée du volume cible avec une meilleure épargne des tissus sains. Par ailleurs, des protocoles alternatifs tels que l'hyperfractionnement ou les protocoles à doses réduites ont été proposés, plusieurs études, dont l'essai randomisé de Kahaly et al. ont suggéré que ces régimes pouvaient offrir une efficacité comparable, et une meilleure tolérance au traitement.(37,50)

Sur le plan pratique, les séances de RO durent, selon la technique, en moyenne entre 5 et 20 minutes, le patient y est installé dans la position définie lors du scanner de centrage réalisé en amont, et qui permet de délimiter le volume cible et d'adapter les faisceaux d'irradiation.

La radiothérapie orbitaire est généralement bien tolérée. À court terme, les effets indésirables incluent principalement une sécheresse oculaire (7 à 35 % des cas) et une douleur orbitaire transitoire dans environ 10 % des cas, généralement observée durant la première semaine de traitement. Des cas exceptionnels d'ulcère de cornée ont été décrits, en lien avec les premières techniques utilisées, devenues obsolètes. Une alopécie temporale localisée est également observée, en particulier chez des patients traités par IMRT (16% des cas). (37)

À plus long terme, la cataracte constitue la complication la plus fréquente (1 à 10 %), mais son lien de causalité avec la radiothérapie reste difficile à établir en raison de multiples facteurs confondants (âge, corticothérapie prolongée, diabète). Dans l'étude de Marquez et al., 12 % des patients ont développé une cataracte après radiothérapie, dans un délai médian de 11 ans.(42)

Le risque de rétinopathie radique est faible (<3 %) et concerne surtout les patients ayant une HTA, ou un diabète mal équilibré. Le risque de cancer radio-induit est extrêmement faible, d'un point de vue théorique, il varie de 0,3 à 1,4 % justifiant une surveillance prolongée notamment chez les patients jeunes. (37) Ce risque est très probablement inférieur à ces valeurs théoriques compte tenu des doses et volumes irradiés faibles dans cette indication ; dans d'autres indications des données récentes sont en faveur d'un risque quasiment nul pour des doses de l'ordre de 20 Gy chez l'adulte.

Ainsi, selon les recommandations de l'EUGOGO, les contre-indications absolues sont la grossesse, la rétinopathie diabétique et l'hypertension artérielle non contrôlée. Le diabète sans rétinopathie et un âge < 35 ans constituent des contre-indications relatives.(1,47,48)

La RO est recommandée par l'ATA/ETA comme option préventive ou adjuvante dans la neuropathie optique dysthyroïdienne, en particulier chez les patients à haut risque. Cette recommandation repose sur deux grandes études observationnelles rétrospectives. D'abord, Shams et al.(51) rapporte une absence de survenue de neuropathie optique sous traitement combiné, contre 17 % avec les corticoïdes seuls, tandis que Gold et al. a montré que 94 % des patients traités corticothérapie orale combinée à la radiothérapie ont évité une chirurgie de décompression en phase aiguë, par ailleurs, parmi 104 patients inclus, 11 patients n'ont pas reçu de corticothérapie associée et aucun d'eux n'a eu recours à une décompression orbitaire en urgence.(52) Néanmoins, la radiothérapie orbitaire peut provoquer un œdème transitoire des tissus orbitaires, susceptible d'aggraver la neuropathie optique, même sous traitement concomitant par corticoïdes intraveineux, comme décrit par Hersh et al. (23,47)

5.4. Prise en charge chirurgicale de l'orbitopathie basedowienne

La chirurgie de réhabilitation garde une place incontournable dans la prise en charge globale de l'OB, et ce malgré les progrès thérapeutiques semblant agir de façon plus efficace sur la phase active. Ses indications sont à la fois fonctionnelles et esthétiques, et elle est généralement envisagée après un délai d'au moins 6 mois de stabilisation de la maladie et d'obtention de l'euthyroïdie. Par ailleurs, il arrive, de façon plus rare, qu'une chirurgie soit réalisée en phase active, notamment la décompression orbitaire dans des situations sévères dont la kératopathie d'exposition sévère, la neuropathie optique dysthyroïdienne résistante aux bolus de corticoïdes intraveineux, ou encore chez certains patients partiellement répondeurs aux traitements médicamenteux et très inflammatoires.

La prise en charge chirurgicale suit une démarche séquentielle, on commence par la décompression orbitaire, puis vient la correction des troubles oculomoteurs, et enfin la chirurgie palpébrale et esthétique.⁽⁸⁾

5.4.1. La décompression orbitaire

Son objectif est de rétablir l'équilibre entre le contenant et le contenu de l'orbite, perturbé par l'augmentation du volume musculaire et graisseux. Pour ce faire, deux stratégies sont possibles, la première consiste à réduire le contenu par exérèse de graisse intra-orbitaire intraconale et une partie extraconale. Cette technique reste toutefois insuffisante pour corriger les exophtalmies sévères. La seconde approche consiste à augmenter le contenant par résection partielle d'une ou plusieurs parois orbitaires (interne, inférieure ou externe), le plus souvent par voie transconjonctivale. Souvent, les deux techniques sont associées pour optimiser le résultat et limiter les risques. À noter que, la réduction de la protrusion n'est pas immédiate et ne peut réellement être appréciée qu'après 6 mois environ. En moyenne, elle est d'environ 2 mm pour la seule paroi interne, 3 à 5 mm pour deux parois (interne et inférieure), et 1 à 2 mm supplémentaires avec la paroi externe. Dans les formes sévères, la décompression à trois parois (médiale, inférieure et latérale) est privilégiée, avec une réduction significative de 4,5 à 7,5 mm, mais un risque accru de complications. Il y a néanmoins d'assez grandes variations au sein de chaque série. Enfin, les complications les plus fréquentes de cette chirurgie sont la diplopie, aggravée ou nouvelle (18 à 29 % en moyenne), l'hypoesthésie faciale transitoire par atteinte du nerf infra-orbitaire, et la sinusite, surtout après les procédures endoscopiques. Plus rarement, on peut observer une fuite de LCR ou, de façon exceptionnelle, une atteinte de l'acuité visuelle. De plus, l'obtention d'une symétrie postopératoire reste un défi majeur.^(7,53)

5.4.2. Chirurgie oculomotrice

La chirurgie oculomotrice n'est envisagée qu'après une stabilité d'au moins 6 mois. Son but est de restaurer un champ de vision binoculaire simple aussi large que possible, au minimum en position primaire et vers le bas. Ainsi, le principe consiste à reculer les muscles droits restreints, ils sont libérés de leur insertion puis réinsérés plus en arrière, selon la correction souhaitée, par voie transconjonctivale. Des sutures ajustables peuvent être utilisées, permettant d'être modifiées après le réveil du patient en fonction de son ressenti, et dans certains cas, les tendons musculaires peuvent être allongés à l'aide de tissus de donneurs ou de sutures spécifiques. Pour les strabismes plusieurs interventions sur différents muscles peuvent être nécessaires.

Globalement, le taux de succès varie de 57 à 86 %, selon les muscles impliqués et les critères retenus dans les études. Cependant, cette chirurgie peut modifier la statique palpébrale, parfois importante et nécessitant un traitement complémentaire, les reculs musculaires pouvant aggraver l'exophtalmie et le recul du droit inférieur provoquant fréquemment une rétraction de la paupière inférieure. (7,53)

5.4.3. Chirurgie palpébrale

Étape finale de la réhabilitation chirurgicale, elle vise d'abord à corriger les rétractions palpébrales et à améliorer la fermeture des paupières, puis à traiter les aspects esthétiques. D'abord, la rétraction palpébrale supérieure modérée peut bénéficier d'une mullerectomie par voie conjonctivale et si elle est sévère, on peut proposer un recul ajustable du complexe releveur-Müller. Dans l'attente de la chirurgie, une injection de toxine botulique dans le muscle releveur peut être proposée, même en phase active, permettant un abaissement de 2 à 3 mm renouvelable tous les quatre mois. Pour ce qui est de la paupière inférieure, une rétraction inférieure de 2 mm est corrigée par une excision des rétracteurs, par voie conjonctivale.

Les séquelles esthétiques, quant à elles, doivent être prises en charge en dernier recours et avec prudence, la résection de l'excès cutané et la résection graisseuse de la paupière supérieure seront minimales pour éviter de majorer l'effet de protrusion oculaire. Enfin, la lipoptose palpébrale résiduelle inférieure sera réséquée par voie conjonctivale, la voie cutanée sous-ciliaire, faisant augmenter le risque de rétraction palpébrale.(7,53)

6. Qualité de vie : Évaluation et implication thérapeutique

La qualité de vie constitue un paramètre clé dans la prise en charge de l'OB, en raison de son impact esthétique, fonctionnel et psychosocial, souvent prolongé. En effet, de récentes études nationales danoises ont montré une surmortalité par suicide chez les patients atteints de d'OB, ainsi qu'une augmentation de mortalité globale, en particulier chez les jeunes patients.(54)

Selon Wickwar et al., il existe une corrélation étroite entre le score d'activité clinique et les scores de qualité de vie (GO-QoL).⁽³⁾ Parmi les options thérapeutiques, la radiothérapie orbitaire a fait l'objet de peu d'études incluant la qualité de vie, néanmoins l'essai mené par Prummel et al., n'a pas montré d'effet significatif sur la qualité de vie globale, bien qu'une amélioration modeste de la fonction visuelle ait été observée.(38) En revanche, la corticothérapie

intraveineuse et la décompression orbitaire, sont associées à des améliorations durables sur les dimensions psychosociales⁽³⁾. Plus récemment, les biothérapies représentent un progrès notable. En effet, le teprotumumab est le seul traitement ayant démontré une amélioration significative des deux dimensions du GO-QoL (fonction visuelle et apparence), avec un gain allant jusqu'à +15 points par rapport au placebo. En revanche, bien que le tocilizumab améliore significativement le score d'activité clinique, son impact sur la qualité de vie reste modeste.⁽²¹⁾

7. Neuropathie optique dysthyroïdienne

La neuropathie optique compressive est l'une des complications les plus redoutées de l'OB car elle engage directement le pronostic visuel. Elle constitue une urgence thérapeutique et peut résulter soit de la compression du nerf optique par l'hypertrophie des muscles oculomoteurs à l'apex orbitaire, soit, plus rarement, d'un étirement du nerf secondaire à une exophtalmie marquée. Le traitement de première intention repose sur une corticothérapie intraveineuse à forte dose : des bolus de 500 à 1000 mg de méthylprednisolone sont administrés pendant trois jours consécutifs, ou de préférence, pour des raisons de sécurité, un jour sur deux au cours de la première semaine, cette cure peut, si nécessaire, être répétée une seconde semaine, sous surveillance étroite et avec une réévaluation précoce dès deux semaines. En cas de réponse insuffisante, ou lorsqu'il s'agit d'une neuropathie optique liée à l'étirement du nerf, une chirurgie de décompression en urgence doit être envisagée. En effet, un petit essai randomisé mené par Wakelkamp et al., a d'ailleurs montré que la corticothérapie intraveineuse donnait de meilleurs résultats que la décompression chirurgicale primaire : 83 % des patients opérés ont ensuite nécessité des bolus additionnels de méthylprednisolone intraveineuse, contre seulement 44 % dans le groupe traité médicalement^(9,55) Enfin, en postopératoire, la persistance d'une activité inflammatoire doit faire discuter la poursuite de la corticothérapie, une RO ou encore le recours à d'autres traitements immunomodulateurs.

Partie II : Objectif de l'étude

L'OB modérée à sévère est une affection rare mais représente un véritable défi thérapeutique. En effet, selon le modèle évolutif décrit par Rundle, elle tend à évoluer spontanément vers une phase de stabilisation, mais souvent au prix de répercussions fonctionnelles et esthétiques majeures, avec un retentissement important sur la qualité de vie des patients. L'objectif des traitements est donc de modifier cette évolution naturelle, en réduisant la durée de la phase active et en limitant la survenue de séquelles irréversibles.

Parmi les options thérapeutiques disponibles, la radiothérapie orbitaire occupe, selon les recommandations actuelles, une place de seconde intention, en association avec la corticothérapie, principalement en cas d'échec des bolus intraveineux de corticoïdes, et plus particulièrement lorsque l'inflammation des tissus mous ou les troubles oculomoteurs prédominent. Toutefois, bien que son profil de tolérance soit bien établi, notamment du fait des faibles doses délivrées, son efficacité reste controversée. De plus, l'émergence des biothérapies, et notamment du teprotumumab, accentue encore cette incertitude. En effet, ces nouvelles approches questionnent la place réelle de la radiothérapie orbitaire dans la stratégie de prise en charge actuelle.

C'est dans ce contexte que nous avons mené notre étude, qui vise à effectuer un état des lieux de la pratique de la radiothérapie orbitaire, à partir de l'expérience conjointe du centre Oscar Lambret, centre principal de la région où cette modalité est pratiquée, et du CHU de Lille qui assurent une part importante de la prise en charge de l'orbitopathie basedowienne dans la région Hauts-de-France. À travers cette étude, notre objectif est d'évaluer l'efficacité et la tolérance de la radiothérapie orbitaire dans l'OB modérée à sévère, afin de mieux préciser sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle.

Partie III : Matériels et méthodes

1. Conception de l'étude et critères d'inclusion :

Nous avons mené une étude observationnelle, rétrospective et monocentrique, portant sur 61 patients atteints d'OB modérée à sévère et active, ayant bénéficié d'une RO au Centre Oscar Lambret de Lille entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 mars 2024.

Nous avons inclus tous les patients, hommes ou femmes, atteints d'OB, quel que soit leur âge, leurs antécédents médico-chirurgicaux ou les traitements associés, dès lors qu'ils avaient reçu une RO pour cette indication.

Il n'y avait pas de critères de non-inclusion si ce n'est la non-réalisation complète des séances de RO et l'absence de tout suivi ophtalmologique ou endocrinologique documenté.

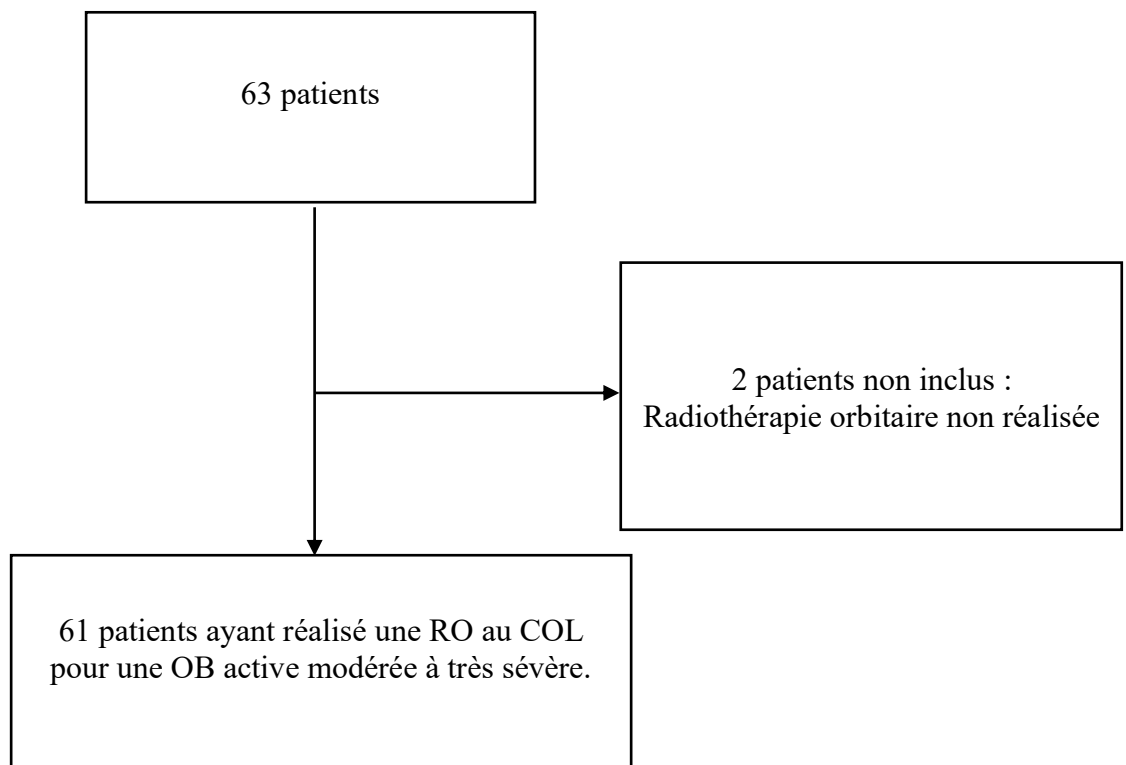


Figure 7 : Flow chart représentant les patients recueillis grâce aux requête DIM/ ConSore

2. Constitution de la population d'étude :

La cohorte a été constituée à partir, d'une part, d'une extraction réalisée par le service DIM du

Centre Oscar Lambret, basée sur le codage CIM-10 H06.2 (exophtalmie thyrotoxique), ayant permis d'identifier les patients diagnostiqués durant la période étudiée et d'autre part, d'une requête via la plateforme ConSoRe, combinant ce code diagnostic avec la réalisation d'au moins une séance de radiothérapie, ayant permis de recenser 63 patients traités entre janvier 2015 et mars 2024.

Secondairement, un travail de vérification manuelle des dossiers informatisés a été réalisé pour confirmer la réalisation des séances de radiothérapie orbitaire. Cette vérification a été croisée avec la liste des patients suivis pour une OB au sein du service d'endocrinologie du CHU de Lille, transmise par le Dr Ladsous. Deux patients ont été exclus car ils n'avaient finalement pas reçu de radiothérapie.

Finalement, 61 patients ont été retenus pour l'analyse. Parmi eux, trois patients n'étaient pas connus du CHU de Lille, leur prise en charge ayant été réalisée dans d'autres établissements du Nord. Ils ont néanmoins été conservés dans la cohorte sur la base des informations disponibles au Centre Oscar Lambret. Les 58 autres patients bénéficiaient d'un suivi, au moins partiel, endocrinologique et/ou ophtalmologique au CHU de Lille, et la majorité de leurs dossiers avait été discutée, au moins une fois, en réunion de concertation pluridisciplinaire (RCP) thyroïde organisée par ce dernier.

3. Le recueil des données et critères d'évaluation :

Le recueil des données a été réalisé à partir des dossiers médicaux informatisés disponibles via les logiciels SILLAGE (CHU de Lille) et DxCare (Centre Oscar Lambret). Les informations provenaient des comptes rendus de consultations et d'hospitalisation d'ophtalmologie, endocrinologie et de radiothérapie.

Pour chaque patient, nous avons recueilli :

- Les caractéristiques épidémiologiques,
- Les données cliniques et radiologiques initiales,
- Les paramètres immunobiologiques (TSH/ TRAb),
- Les traitements spécifiques de la maladie de Basedow,
- Les lignes thérapeutiques antérieures de l'OB ainsi que le recours à la chirurgie,

- Les modalités précises de la RO

Le suivi post-thérapeutique a été évalué rétrospectivement à M1 (< 2 mois), M3 (2–4 mois), M6 (5–8 mois) et M12 (> 8 mois).

L'évaluation de l'OB a été réalisée en baseline, puis à chaque point de suivi selon :

Critères cliniques :

Dans le cas d'une atteinte bilatérale, l'œil le plus sévèrement atteint a été retenu pour l'analyse.

- Score d'activité clinique (CAS) : utilisé lorsqu'il était mentionné. Sinon, il était estimé à posteriori à partir des données cliniques disponibles, en privilégiant le document le plus détaillé lorsqu'il en existait plusieurs. Ce score est évalué sur 7 points, correspondant aux items suivants : douleur spontanée rétro- ou péri-oculaire, douleur à la mobilisation du globe, rougeur palpébrale, rougeur conjonctivale, chémosis, œdème palpébral et œdème caroncule.
- Diplopie : cotée selon le score de Gorman, soit lorsqu'il était mentionné dans les comptes rendus, soit à partir des descriptions cliniques. Pour rappel, le score comprend quatre niveaux :
 - 0 : absence de diplopie
 - 1 : diplopie intermittente, généralement liée à la fatigue ou au réveil
 - 2 : diplopie inconstante, présente uniquement dans certaines directions du regard
 - 3 : diplopie constante, présente dans toutes les directions du regard,
- Exophtalmie : exprimée en millimètres selon la mesure de l'exophtalmomètre de Hertel. Seule la valeur de l'œil le plus atteint a été retenue, l'absence d'aggravation de l'œil controlatéral a été vérifiée, sans que sa valeur ne soit systématiquement rapportée.
- Neuropathie optique : notée lorsqu'elle était présente à l'inclusion puis évaluée, et également recherchée à chaque temps de suivi, chez les patients sans atteinte initiale, à partir de l'évolution de l'acuité visuelle (convertie en logMAR), le champ visuel automatisée de Humphrey (normal / altéré), du fond d'œil (normal / œdème papillaire / atrophie papillaire/ pâleur papillaire), ou du recours à une décompression orbitaire.
- Autres paramètres cliniques : comprennent la pression intraoculaire ; atteinte cornéenne (normal / kératite / ulcère / perforation) ; les troubles oculomoteurs définis comme une limitation de la mobilité dans au moins une direction (élévation, abduction...), si

présents initialement évalués comme suit : aggravation, persistant, amélioration partielle, disparition), lagophtalmie et rétraction palpébrale (présentes/absentes).

Critères paracliniques :

- **Biologique** : dosage de la TSH, les anticorps anti-récepteur de la TSH (TRAb) ont été exprimés en multiples de la valeur seuil du laboratoire (ULN).
- **Radiologique** : IRM ou TDM orbitaires, avec recherche d'un épaissement musculaire ou de signes inflammatoires (hypersignal des muscles orbitaires).

Suivi évolutif post-radiothérapie

Le suivi comprenait également la précision des nouvelles lignes thérapeutiques instaurées après la RO, ainsi que les gestes chirurgicaux réalisés en cas de séquelles : décompression orbitaire, chirurgie des muscles oculomoteurs ou palpébrale.

La tolérance de la RO a été évaluée à chaque temps de suivi, selon les critères du CTCAE version 5.0.

A noter que certains paramètres cliniques dont la lagophtalmie, la pression intra-oculaire, l'atteinte cornéenne ont été recueillies mais n'ont pas été inclus dans l'analyse statistique.

a. Critères de jugement :

Le critère de jugement primaire de notre étude est composite et repose sur les critères de l'EUGOGO modifiés. Nous avons défini un succès si deux critères ou plus parmi les quatre critères suivants étaient remplis

1. Une diminution du CAS de 2 points ou plus ;
2. Une réduction de l'exophtalmie de 2 mm ou plus selon l'exophtalmomètre de Hertel, sans aggravation de l'œil controlatéral ;
3. Une amélioration d'au moins un niveau de la diplopie selon le score de Gorman ;
4. Une disparition du signal inflammatoire musculaire à l'IRM orbitaire (chez les patients présentant un hypersignal inflammatoire musculaire au départ).

Nous avons considéré la meilleure réponse parmi celles obtenues entre l'évaluation réalisée 2 à 4 mois après le début de la RO (ci-après dénommée M3) et l'évaluation réalisée 5 à 8

mois après le début de la RO (ci-après dénommée M6), y compris en cas d'échec à un autre temps d'évaluation ou de données manquantes à l'un de ces deux temps.

Si aucun critère ou un seul critère était rempli, nous avons conclu à un échec. Nous avons également conclu à un échec si un autre traitement était instauré pour contrôler l'OB après la réalisation de la RO (à l'exclusion de la corticothérapie dite « concomitante » et des chirurgies des séquelles orbito-palpébrales).

Les critères d'évaluation secondaires comprenaient :

- Une diminution du CAS de 2 points ou plus ;
- Une réduction de l'exophtalmie de 2 mm ou plus selon l'exophtalmomètre de Hertel, sans aggravation de l'œil controlatéral ;
- Une amélioration d'au moins un niveau de la diplopie selon le score de Gorman ;
- Une disparition du signal inflammatoire musculaire à l'IRM orbitaire (chez les patients présentant un hypersignal inflammatoire musculaire au départ).
- Variation de la valeur moyenne du CAS.
- Obtention d'un CAS < 3 chez les patients initialement en phase active (avec CAS $\geq$ 3).
- Evolution de l'exophtalmie (en mm).
- Évolution de la diplopie, uniquement chez les patients qui en présentaient au départ.
- Evolution des troubles de la motilité oculaire.
- Evolution de l'hypersignal inflammatoire musculaire à l'IRM orbitaire, pour les patients ayant bénéficié d'un examen de contrôle.
- Fréquence et sévérité des effets indésirables,
- Le recours à une chirurgie des séquelles en phase stable de la maladie, avec précision du type d'intervention.
- Apparition d'une neuropathie optique, évolution d'une neuropathie optique préexistante et nombre de patients ayant eu recours à une décompression orbitaire après la RO.

Pour définir le taux de succès, nous avons considéré la meilleure réponse parmi celles obtenues entre l'évaluation réalisée à M3 et l'évaluation réalisée à M6, y compris en cas d'échec à un autre temps d'évaluation ou de données manquantes à l'un de ces deux temps.

Les patients ayant reçu une nouvelle ligne de traitement entre M3 et M6 ont été exclus de l'analyse du taux de succès pour chacun des critères.

b. Déroulement de la radiothérapie orbitaire

La RO était initialement réalisée en technique 3D conformationnelle, puis, depuis 2019, exclusivement en IMRT sur accélérateur Halcyon. Le traitement se déroulait à raison de 2 Gy par séance, cinq jours par semaine, pendant deux semaines consécutives, soit 20 Gy au total.

Un scanner de centrage est systématiquement réalisé, avant de débiter les séances, pour la localisation. Les patients sont installés en décubitus dorsal et immobilisés à l'aide d'un masque crânien thermoplastique afin de garantir la stabilité. Les volumes cibles et les organes à risque sont ensuite précisément délimités.

Le volume cible clinique comprend les muscles droits extra-oculaires épaissis et le tissu adipeux rétro-orbitaire, bilatéralement si nécessaire. Une marge de sécurité permet de définir le volume cible planifié. Les organes à risque contournés comprennent les cristallins, cornées, glandes lacrymales, nerfs optiques, chiasma, hypophyse, tronc cérébral, hippocampes et oreilles internes. A noter que, l'IMRT, grâce à sa modulation de l'intensité, permet de concentrer la dose prescrite sur les zones pathologiques tout en réduisant l'irradiation des structures critiques (par exemple cristallins < 10 Gy), offrant ainsi une meilleure épargne tissulaire. `

Un suivi par un oncologue-radiothérapeute, est systématiquement assuré, avec une consultation environ quatre mois après la fin du traitement, puis un contrôle annuel pour évaluer surtout la toxicité à long terme.

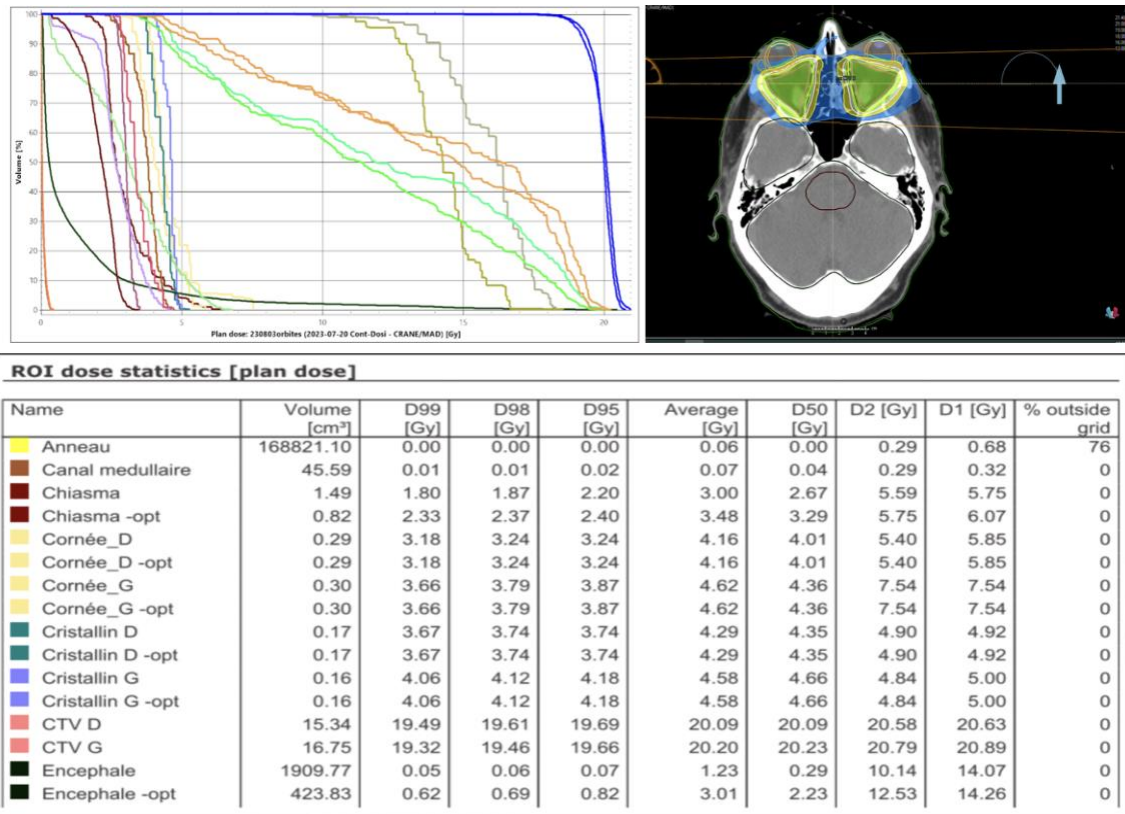


Figure 8 : Plan dosimétrique de radiothérapie orbitaire (IMRT) chez un patient traité au COL. (A) histogrammes dose-volume, (B) distribution de dose sur une coupe axiale, (C) paramètres dosimétriques des OAR et volumes cibles.

4. Considérations statistiques

Les caractéristiques des patients et de la maladie à l'inclusion ont été décrites à l'aide de statistiques descriptives : les variables catégorielles présentées sous forme de fréquences et pourcentages, et les variables continues présentées sous forme de médiane (étendue ou intervalle interquartile) ou de moyennes (écart-type) selon la distribution. Les données manquantes ont été rapportées pour chaque variable.

Une approche similaire a été utilisée pour décrire l'évolution des différents critères au fil du temps. La proportion de patients considérés comme succès à M3 ou M6 a été estimée avec son intervalle de confiance à 95 %.

Nous avons réalisé une analyse de régression logistique univariée afin d'examiner l'association entre les caractéristiques initiales et le risque de présenter un échec clinique par rapport à un

succès à M3–M6. Les résultats de la régression logistique sont exprimés en odds ratios (OR) avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95 % et les valeurs p correspondantes.

Toutes les analyses ont été effectuées avec un seuil de significativité bilatéral de 5 %.

Toutes les analyses statistiques ont été réalisées à l'aide du logiciel Stata (version 19).

5. Aspects éthiques

Les données ont été recueillies à partir des dossiers médicaux hospitaliers, sans interaction directe avec les patients. L'étude a reçu l'autorisation de la Commission des Études Cliniques du Centre Oscar Lambret (réf. CEC-2025-003), qui a confirmé qu'aucun avis d'un comité d'éthique indépendant n'était requis. Ce travail est conforme à la Méthodologie de Référence MR004 de la CNIL (« Commission Nationale Informatique et Libertés »). Aucun patient ne s'est opposé à l'utilisation de ses données médicales à des fins de recherche.

Partie IV : Résultats

1. Caractéristique de la population étudiée :

Nous avons rassemblé une cohorte de 61 patients ayant bénéficié d'une RO au Centre Oscar Lambret entre le 1^{er} janvier 2015 et le 31 mars 2024 pour une OB modérée à sévère et active. La population de notre étude était majoritairement féminine, avec 43 femmes sur 61 patients (70,5 %) contre 18 hommes (29,5 %), soit un sex-ratio femme/homme de 2,4.

La moyenne d'âge était de 55 ans ($\pm 13,3$). L'âge du plus jeune était de 25 ans et celui du plus âgé était de 92 ans. Trois patients ont reçu la RO avant l'âge de 35 ans : un patient de 25 ans traité en 2015, un de 31 ans en 2016 et un de 33 ans en 2019.

Concernant le statut tabagique, 19 patients (31,1 %) n'avaient jamais fumé, 20 (32,8 %) étaient d'anciens fumeurs et 22 (36,1 %) étaient fumeurs actifs.

Parmi les comorbidités associées, un diabète était présent chez 8 patients (13,1 %) et une pathologie cardiovasculaire, incluant surtout l'HTA et la cardiopathie ischémique, chez 24 patients (39,3 %).

Avant la RO, la durée d'évolution de la maladie de Basedow était en moyenne de 26,2 mois. Elle était récente (≤ 18 mois) chez 35 patients sur 59 (59,3 %), d'évolution intermédiaire (> 18 et < 24 mois) chez 4 patients (6,8 %) et chronique (≥ 24 mois) chez 20 patients (33,9 %).

Sur le plan biologique, la majorité des patients, soit 43 sur 57 (75,4 %), étaient en euthyroïdie. En revanche, 6 patients (10,5 %) étaient encore en hyperthyroïdie et 8 (14 %) avaient évolué vers une hypothyroïdie iatrogène. Le taux moyen de TSH était de 2,43 $\mu\text{UI/mL}$. Concernant les anticorps anti-récepteur de la TSH, leur concentration moyenne était environ 5,5 fois supérieure à la normale à l'inclusion. Ils étaient détectables chez 38 patients sur 48 (79,2 %).

Sur le plan de la thérapeutique à visée thyroïdienne reçue avant la RO, 44 patients (72,1%) ont été traités par antithyroïdiens de synthèse, 5 patients ont bénéficié d'une irathérapie (8,2 %) et 9 patients soit 14,8% ont subi une thyroïdectomie totale.

À l'inclusion, l'examen ophtalmologique retrouvait un CAS médian de 3 [0–6], avec un CAS ≥ 3 chez 41/61 patients soit 67,2 %. La diplopie concernait 54 patients soit 88,5 % de la cohorte.

L'exophtalmie avait une valeur moyenne de 20,8 mm ($\pm 2,8$). Des troubles de la motilité oculaire étaient présents chez 60/61 patients soit 98,4 %, tandis qu'une neuropathie optique dysthyroïdienne était diagnostiquée chez 19/61 patients soit 31,1 % de la cohorte. Par ailleurs, une lagophtalmie était notée chez 10 des 23 patients pour lesquels cette donnée était disponible. La rétraction palpébrale, évaluée chez 40 patients, était présente dans 35 cas (57,4 %). La pression intraoculaire avait une médiane de 21 mmHg (14,0–36,7 mmHg). Enfin, une atteinte cornéenne, principalement une kératite ponctuée superficielle (KPS), était retrouvée chez 17/60 patients soit 28,3 % de la cohorte (Tableaux 1 et 2).

2. Caractéristiques de la radiothérapie orbitaire :

Le délai entre la découverte de l'OB et le traitement par RO était en moyenne de 13,3 mois ($\pm 11,1$). Il était de courte durée (≤ 9 mois) chez 27 patients sur 59 (45,8 %) et de longue durée (> 9 mois) chez 32 patients (54,2 %).

La RO était majoritairement réalisée en deuxième ligne, chez 48 patients soit 78,7 % de la cohorte. Elle était plus rarement utilisée en première ligne, chez 8 patients (13,1 %), dont une patiente ayant reçu une seule dose de corticothérapie IV interrompue pour intolérance, et en troisième ligne, chez 5 patients (8,2 %). Sur la période étudiée, la technique 3D-CRT a été la plus utilisée lors des premières années, avec 23 patients (37,7 %), tandis que la radiothérapie en IMRT s'est imposée à partir de 2019, représentant 38 traitements (62,3 %). (Tableau 3)

Parmi les 53 patients ayant bénéficié de la radiothérapie orbitaire en deuxième ou troisième ligne, la quasi-totalité des patients, soit 50 patients représentant 82 %, ont bénéficié d'une corticothérapie intraveineuse en première ligne de traitement pour l'OB, 3 ont reçu uniquement des corticoïdes oraux, et un patient une association de corticoïdes intraveineux et de mycophénolate. La dose cumulée moyenne de corticoïdes (équivalent prednisolone) était de 5676 mg (± 2066). En deuxième ligne, avant la RO, 3 patients avaient été traités par tocilizumab et 2 par rituximab. Enfin, 4 patients avaient bénéficié d'une décompression orbitaire préalable pour une neuropathie optique, et un patient pour une exophtalmie majeure.

Sur les 56 patients pour lesquels l'information était disponible, un peu plus de la moitié soit 29 patients ont reçu une corticothérapie au moment de la RO, soit administrée de façon concomitante, dans 17 cas (30,4 %) ou débutée de façon successive au décours immédiat des séances de RO dans 12 cas (21,4 %). Par ailleurs, la voie d'administration était intraveineuse

chez 11 patients (19,6 %) et orale chez 18 (32,1 %). Enfin, la dose cumulée moyenne, exprimée en équivalent prednisolone, était de 993 mg, avec une variabilité importante selon la modalité d'administration : environ 1296 mg en moyenne pour les traitements intraveineux et 771 mg pour les traitements oraux. (Tableau 3)

3. Résultats en termes d'efficacité de la radiothérapie orbitaire :

Les évolutions des paramètres ophtalmologiques individuels après la radiothérapie, aux différents temps d'évaluation, sont présentées dans les tableaux 4 et 5.

A. Score d'activité clinique :

Le score d'activité clinique (CAS) était disponible chez l'ensemble des 61 patients à l'inclusion, avec une médiane à 3 (0–6). Une OB active ($CAS \geq 3$) était retrouvée chez 41 patients, soit 67,2 %, tandis que 20 patients, soit 32,8 % avaient un $CAS < 3$, mais présentaient tous une inflammation musculaire confirmée à l'IRM orbitaire.

À M3, 50 patients, correspondant à 82 % de la cohorte, avaient pu être réévalués. La médiane du CAS passait alors à 2 (0 – 5), restait stable à M6 où 40 patients étaient évalués, puis diminuait à 1 (0 – 3) à M12, avec 45 patients réexaminés, soit 73,8 % de la cohorte.

Une diminution d'au moins deux points du CAS était obtenue chez 28/50 patients à M3, soit 56 %, et chez 17 des 40 patients à M6, soit 42,5 %. Le taux de succès sur ce critère atteignait donc 55,9 %, soit 33 patients sur 59. À M12, le CAS avait diminué d'au moins 2 points chez 27 des 47 patients, soit 57,4 %.

Enfin nous nous sommes spécifiquement intéressés aux patients ayant initialement une OB active ($CAS \geq 3$). Une inactivation clinique de la maladie, correspondant à l'obtention d'un $CAS < 3$, était observée chez 22/32 patients à M3, soit 68,8 %, et chez 15/27 patients à M6, soit 55,6 %. Le taux de succès sur ce critère atteignait donc 69,2 %, soit 27/39. À M12, 22 patients sur 32, soit 62,9 %, restaient inactifs (Fig.9).

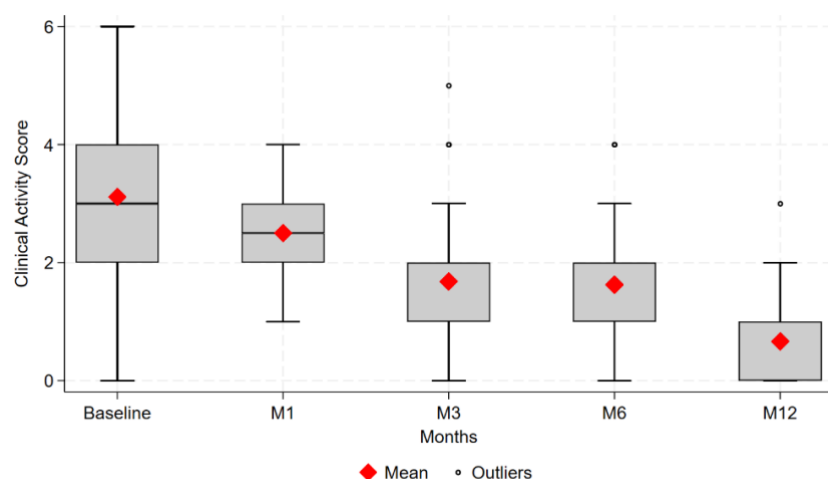


Figure 9: Evolution du CAS de M1 à M12

B. Exophtalmie

L'exophtalmie était documentée chez 58 patients. Elle était en moyenne de 20,8 mm à l'inclusion avec un minimum de 15 mm et un maximum de 28 mm. À M1, 11 patients disposaient d'une mesure, la moyenne était de 22,2 mm. À noter que cette valeur plus élevée est expliquée par le fait que seuls les patients les plus sévères ont été évalués de façon aussi précoce, avec en particulier une patiente présentant une exophtalmie maligne mesurée à 28 mm, compliquée d'un abcès de cornée ayant conduit à une décompression orbitaire chirurgicale un mois après la RO. À M3, parmi les 43 patients évalués, l'exophtalmie moyenne était évaluée à 20,6 mm. À M6, chez 32 patients, la moyenne se maintenait à 20,9 mm. Enfin, à M12, la moyenne d'exophtalmie a diminué à 20,3 mm chez 31 patients (Fig.10).

Une diminution d'au moins de 2 mm d'exophtalmie a été obtenue chez 2 patients sur 11 à M1. Elle était observée chez 12/42 patients soit 28,6 % à M3 et chez 7/33 patients soit 21,2 % à M6. Le taux de succès sur ce critère atteignait donc 27,5 % soit 14/51 patients. Enfin, à M12, 6/34 patients soit 17,6 % répondaient à ce critère, parmi ceux-ci 8 patients ont reçu une ligne thérapeutique supplémentaire à M6 et 1 patient à M12.

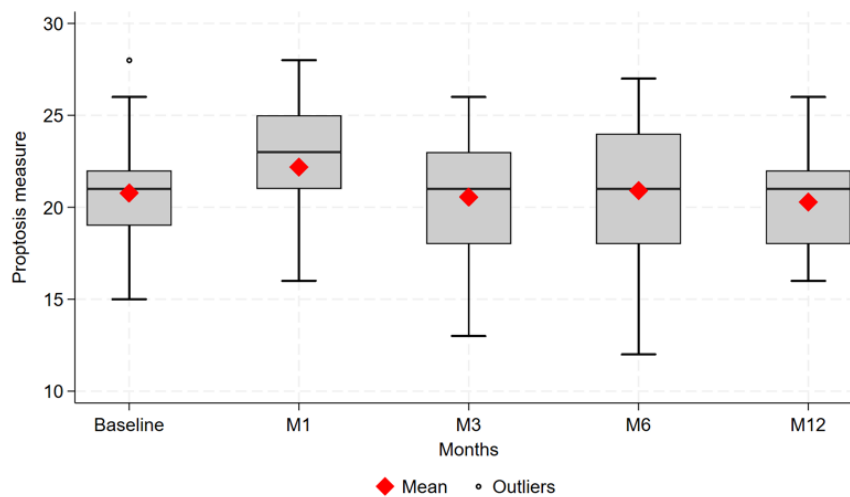


Figure 10: Évolution de l'exophtalmie de M1 à M12

C. Diplopie :

En ce qui concerne la diplopie, elle était constante chez 15/61 patients (24,6 %), inconstante chez 19 (31,1 %), intermittente chez 20 (32,8 %). A noter que 7 patients (11,5 %) étaient indemnes de diplopie (score de Gorman =0) et n'ont donc pas été inclus dans l'évaluation ultérieure. À M3 post-radiothérapie, parmi les 45 patients évalués, 11,1 % ne présentaient plus de diplopie, tandis que 37,8 % présentaient une forme constante, 17, 8 % une forme inconstante et 33,3 % une forme intermittente. À M6, sur 39 patients suivis, 23,1 % n'avaient plus de diplopie, 35,9 % avaient une diplopie constante, 17,9 % une forme inconstante et 23,1 % une forme intermittente. À M12, parmi les 43 patients évalués, la répartition restait globalement similaire 23,3 % patients sans diplopie, 32,6 % avec une forme constante, 23,3 % une forme inconstante et 20,9 % une forme intermittente (Fig.11).

L'amélioration de la diplopie d'au moins un niveau a été atteint chez 11/45 soit 24,4 % à M3, et 11/39 à M6 soit 28,2 %. Le taux de succès sur ce critère atteignait donc 28,8 %, soit 15 patients sur 52. Enfin, à M12, une amélioration était maintenue chez 11/ 43 soit 24,4 % .

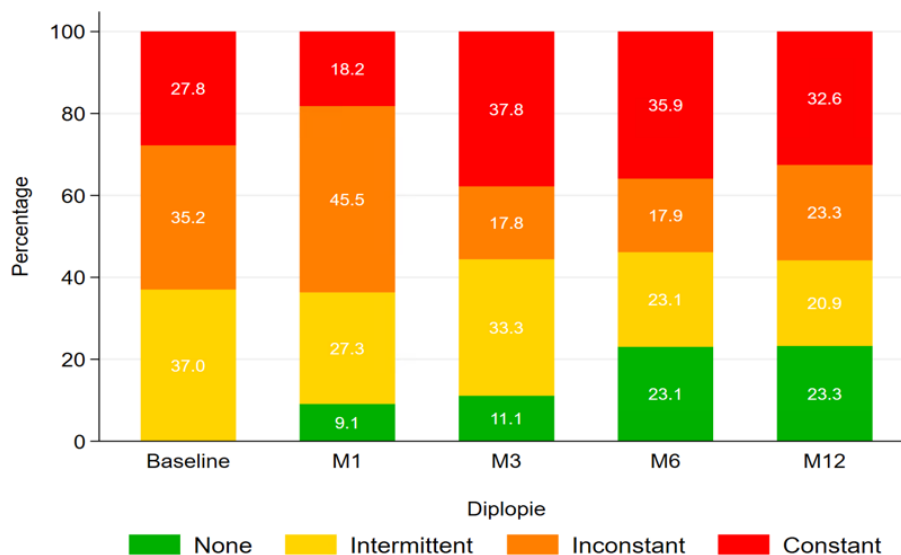


Figure 11 : Évolution de la diplopie de M1 à M12

D. Critère de jugement combiné principal :

Entre ce qui concerne le critère de jugement combiné principal, il a été atteint chez 14/45 (31 %) à M3, et 8/35 (22,9 %) à M6. **Le taux de succès atteignait donc 34 %, soit chez 18 des 53 patients évalués.** A 12 mois, cette proportion diminuait encore, avec 11 réponses sur 37 patients, soit 29,7 % des patients. Il convient de souligner que 13 patients avaient eu recours à une autre ligne thérapeutique dont 4 à M3 et 8 à M6 qui ont été considérés comme des échecs, et 1 à M12 (Fig.12).

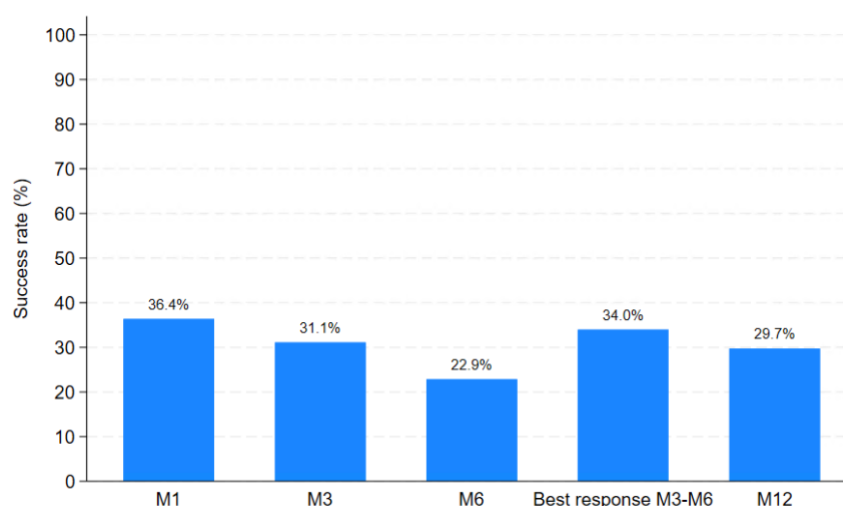


Figure 12: Évolution de la réponse globale de M1 à M12.

E. Autres critères de jugement secondaires :

○ Limitation de la motilité oculaire

Une limitation de la motilité oculaire était présente chez la quasi-totalité des patients (60/61) à l'inclusion, à l'exception d'un seul pour qui la donnée était manquante. À M3, parmi les 48 patients réévalués, 23 (47,9 %) présentaient une amélioration partielle et un seul avait une résolution complète (2,1 %), 4 patients présentaient une aggravation (8,3 %), tandis que les autres restaient stables. De même, à M6, les résultats restaient globalement similaires, sur 42 patients évalués, 17 (40,5 %) montraient une amélioration partielle et 2 (4,8 %) une récupération complète, Près de la moitié présentaient une atteinte persistante, et une aggravation observée chez 3 d'entre eux (7,1 %).

Si on considère la meilleure réponse entre M3 et M6, l'analyse des 58 patients montrait qu'un peu plus de la moitié (53,4 %) avaient bénéficié d'une amélioration partielle et seulement 5,2 % d'une résolution complète. La limitation persistait chez 22 patients (37,9 %) et s'aggravait chez 2 (3,4 %). Cette évaluation s'est effectuée indépendamment du recours à une nouvelle ligne de traitement.

Enfin, à M12, parmi les 48 patients évalués, 21 (43,8 %) présentaient une amélioration partielle, 8 (16,7 %) avaient une résolution complète des troubles, et 19 (39,6 %) conservaient une persistance des anomalies. Aucun cas d'aggravation n'a été observé à ce stade.

- Évaluation radiologique de l'OB

Une IRM orbitaire avait été réalisée chez 36 patients (59 %), le plus souvent en cas de CAS < 3, elle montrait dans tous les cas un épaississement d'un ou plusieurs muscles et, dans 32 cas sur 34 (94,1 %), un hypersignal inflammatoire musculaire. Une TDM orbitaire avait été effectuée chez 3 patients n'ayant pas bénéficié d'IRM montrant également un épaississement musculaire. Par ailleurs, une IRM de réévaluation était disponible uniquement chez 15 patients dont un ayant eu une réévaluation à M3 et M12 ; une disparition du signal inflammatoire musculaire a été observée dans un cas à M3 et 2/6 patients à M6, soit 3 patients sur 7 ayant répondu au critère radiologique entre M3 et M6. Enfin, 2/7 patients présentaient une disparition de l'hypersignal inflammatoire musculaire à M12.

- Neuropathie optique dysthyroïdienne :

Parmi les 19 patients présentant une neuropathie optique avant la radiothérapie, la totalité avait au préalable bénéficié du protocole standard de corticothérapie intraveineuse à fortes doses, dont la dose cumulée était de 7268 mg d'équivalent prednisolone, et 4 avaient également eu recours à une chirurgie de décompression orbitaire. À l'inclusion, l'acuité visuelle moyenne était de 0,2 logMAR. Le champ visuel de Humphrey était altéré chez 10 patients sur 13 évalués (76,9 %). Une anomalie du fond d'œil était retrouvée chez 5/18 patients (2 œdème papillaire et 3 pâleur/atrophie papillaire). Au suivi, une amélioration, souvent partielle, du champ visuel était notée chez 5/9 patients à M3, 4/6 patients à M6 et 6/8 à M12. L'examen du fond d'œil ainsi que l'acuité visuelle étaient globalement stables sans modifications notables par rapport à la baseline. Par ailleurs, 3 patients ont eu recours à une décompression orbitaire après la RO dont un à M1 et 2 à M6. À noter qu'aucune neuropathie optique de novo n'a été observée chez les patients qui en étaient initialement indemnes (Tableau 6).

- Chirurgie des séquelles

Au total, 38/61 patients soit 62 % ont eu une indication de chirurgie de réhabilitation après la RO dans les mois suivant la RO. Ces gestes concernaient principalement la correction du strabisme et des troubles oculomoteurs séquellaires, suivie de la correction de la rétraction palpébrale, et plus rarement une chirurgie pour exophtalmie. La majorité des gestes a été réalisés après M12, où 29 patients ont été opérés (19 pour strabisme ou troubles oculomoteurs, 13 pour rétraction palpébrale et 8 pour exophtalmie). À noter qu'une chirurgie isolée avait été

réalisée dès M1 dans un contexte d'urgence et ne relevait donc pas d'une correction séquellaire à proprement parler, il s'agissait d'une exophtalmie maligne compliquée d'abcès cornéen. Par ailleurs, chez 4 patients, l'indication chirurgicale a été posée en RCP dès M3 pour des rétractions palpébrales particulièrement invalidantes, mais réalisées plus de 6 mois après la RO.

F. Étude des facteurs influençant la réponse au traitement

L'analyse univariée n'a mis en évidence aucun facteur significativement associé à la réponse à la RO. En effet, l'âge ($p = 0,63$), le sexe ($p = 0,89$; OR = 1,09) et la présence d'un diabète ($p = 0,74$) n'étaient pas liés au pronostic. De même, ni la durée d'évolution de la maladie de Basedow ($p = 0,74$), ni celle de l'OB ($p = 0,62$) n'influaient sur les résultats. Concernant le tabagisme, une tendance paradoxale était observée, les fumeurs actifs (OR = 0,33) et anciens (OR = 0,46) semblant présenter un risque moindre d'échec que les non-fumeurs, mais cette différence n'atteignait pas la significativité statistique ($p = 0,37$). Enfin, l'administration concomitante de corticoïdes n'avait pas d'impact sur les résultats ($p = 0,67$; OR = 0,78).

G. Étude de la toxicité de la radiothérapie orbitaire :

Au cours du suivi, 24 patients, soit 39,3 % ont présenté une toxicité liée au traitement. Dans la grande majorité des cas, il s'agissait d'effets bénins de grade 1, dominés par le syndrome de l'œil sec. Un seul patient a développé une épidermite de grade 2 pendant RO, avec une bonne évolution sans récurrence ni nouvelle toxicité lors des évaluations ultérieures. Ces effets indésirables apparaissaient précocement, au moment des séances ou dans les jours qui suivaient. À M1, aucune toxicité n'a été observée. À M3, 4 patients soit 7,7 % de la cohorte présentaient encore des manifestations de grade 1. À partir de M6 et jusqu'à M12, aucun patient ne présentait de toxicité. Sur le plan technique, une toxicité a été rapportée chez 6 des 23 patients traités par 3D-CRT soit 26,1 % de la cohorte, et chez 18 des 38 patients traités par IMRT, soit 47,4 %. La différence restait toutefois non significative ($p = 0,09$).

Partie V : Discussion

1. Efficacité :

Dans notre étude, près d'un tiers des patients (34 %) seulement ont répondu de façon favorable à la RO selon notre critère combiné modifié de l'EUGOGO, avec un recours à une autre ligne de traitement chez 13 patients, un résultat qui est en accord avec plusieurs travaux publiés sur la RO. En effet, dans l'essai CIRTED⁽³⁴⁾, mené chez des patients atteints d'OB modérée à sévère et traités préalablement par prednisolone, la RO n'a pas montré de bénéfice significatif par rapport au placebo (OR ajusté = 0,89 ; $p = 0,80$). Par ailleurs, un autre essai randomisé conduit par Gorman⁽⁴⁰⁾ et portant sur des patients atteints d'OB bilatérale légère à modérée randomisés pour recevoir une RO dans un œil et une irradiation fictive dans l'autre, n'a pas mis en évidence de différence significative entre l'œil traité et l'œil non traité, à 6 mois. Néanmoins, il convient de souligner que certains patients présentaient une atteinte chronique, évoluant parfois depuis plus de 16 ans, et qu'un effet local de la RO sur l'orbite controlatérale ne peut être totalement écarté. À l'inverse, les essais contrôlés contre placebo de Mourits (39) et de Prummel (38) mettaient bien en évidence un bénéfice plus important, avec respectivement 60 % vs 31 % de patients répondeurs dans la première étude, et 52 % vs 27 % dans la seconde, mais ces essais portaient sur des populations différentes, avec des atteintes souvent moins sévères que dans notre série. En effet, il convient de noter qu'un tiers de nos patients présentaient une neuropathie optique dysthyroïdienne, qui constitue un critère d'exclusion de la plupart des essais cliniques. Par ailleurs, nos résultats apparaissent assez comparables à ceux obtenus avec la corticothérapie intraveineuse dans certaines études, notamment dans les résultats préliminaires de l'essai clinique TOGO (NCT03263715) qui compare le tocilizumab à la corticothérapie IV (50 vs 14 % de patients répondeurs). De même, dans l'essai de Bartalena⁽¹⁷⁾ évaluant trois doses cumulées de méthylprednisolone IV (dose faible, 2,25g), (dose intermédiaire ; 4,98 g) et (dose forte, 8g), la réponse globale était de 35 % dans le groupe « dose intermédiaire ». En revanche, nos résultats restent bien inférieurs à ceux rapportés dans les essais récents évaluant des biothérapies contre placebo, notamment le tocilizumab (93,3 % vs 58,8 % de répondeurs)⁽²¹⁾ et le teprotumumab (69 % vs 20 % de répondeurs)⁽²⁵⁾, même si la comparaison reste limitée par des méthodologies différentes et par une durée d'évolution plus courte de l'OB chez les patients inclus dans ces essais.

L'analyse des critères de réponse de façon individuelle permet de nuancer ces résultats. En

effet, l'action anti-inflammatoire de la RO apparaît marquée, avec une baisse du CAS d'au moins 2 points obtenue dans plus de la moitié des patients de notre cohorte (55,9 %) et une inactivation de la maladie atteignant 69,2 % de nos patients initialement actifs. Cette efficacité sur le versant inflammatoire avec inactivation de l'OB est rapportée par plusieurs études sur la RO. En effet, l'étude rétrospective de Marquez et al.⁽⁴²⁾, menée chez des patients avec une durée moyenne de suivi de 7,2 ans, dont 80 % avaient été adressés pour une atteinte inflammatoire évolutive des tissus mous, a montré une amélioration significative de ces atteintes, qui était observée dans 89 % des cas, avec une réponse apparaissant en moyenne 6 mois après la radiothérapie. Dans l'étude rétrospective de Johnson et al., comparant trois groupes traités par des doses cumulées de RO différentes, le taux d'inactivation atteignait 80 % sans différence significative entre les groupes. Ce résultat s'explique par la forte radiosensibilité des lymphocytes T, considérés comme les principaux effecteurs de l'OB.⁽⁵⁶⁾ Par ailleurs, la durée moyenne d'évolution de l'OB dans cette étude était de 5 mois, ce qui conforte l'hypothèse de l'importance d'instaurer la RO à un stade précoce de la maladie. Néanmoins, les principaux essais sur la RO menés contre placebo ne mettaient pas en évidence cet effet à prédominance anti-inflammatoire sur les tissus mous, en effet, dans l'essai Mourtis et al.⁽³⁹⁾ l'activité de la maladie, mesurée par le CAS, diminuait dans les deux groupes (RO / Placebo) sans différence significative à 6 mois, mais plus rapidement après RO. En revanche, dans l'essai de Gorman et al.,⁽⁴⁰⁾ dans lequel l'absence d'effet sur les signes inflammatoires est expliquée entre autres par une population d'inclusion présentant pour certains une forme chronique, pour laquelle il est difficile d'obtenir des effets significatifs sous RO.

Par ailleurs, nos résultats sont comparables à ceux obtenus dans l'essai randomisé de Bartalena et al.⁽¹⁷⁾. Dans cet essai, le meilleur compromis entre efficacité et tolérance était observé dans le groupe « dose intermédiaire », où le taux d'inactivation atteignait 65 %, laissant suggérer une propriété anti-inflammatoire comparable à la RO. Ainsi, l'étude prospective de Grassi et al.⁽⁵⁷⁾, menée entre 2001 et 2010, a évalué l'efficacité de la RO chez 35 patients avec une OB active et ne pouvant recevoir de corticoïdes en raison de contre-indications, avec une amélioration significative du CAS passant de $4,4 (\pm 1,3)$ à l'inclusion à $3,6 \pm 1,1$ à 6 mois et diminuant jusqu'à $3 \pm 0,8$ à 12 mois, avec une proportion de patients présentant une réduction du CAS de 83 % à 6 mois. Ces éléments rejoignent nos observations et renforcent l'idée que la RO peut trouver sa place en première ligne dans ce profil de patients.

Fait intéressant, l'efficacité de la RO sur le versant inflammatoire de l'OB dans notre cohorte

se rapproche des effets retrouvés dans les études sur les biothérapies. C'est notamment le cas de l'essai de Perez Moreira et al.⁽²¹⁾, qui comparait le tocilizumab au placebo chez des patients corticorésistants, à la 16^e semaine, une inactivation a été obtenue chez 86,7 % des patients traités par tocilizumab contre 35,2 % dans le groupe placebo. De la même manière, l'essai de Smith et al.⁽²⁵⁾ a comparé le teprotumumab au placebo en première intention chez des patients présentant une OB modérée à sévère et active. À la 24^e semaine, un CAS compris entre 0 et 1 a été obtenu chez 69 % des patients du groupe traité, contre 21 % dans le groupe placebo. Cependant, en l'absence de groupe contrôle dans notre étude, on ne peut exclure que l'évolution favorable soit en réalité liée à l'évolution naturelle de la maladie, telle que la décrit la courbe de Rundle, plutôt qu'à une réelle efficacité de la RO. Par ailleurs, cette inactivation est un objectif important car elle permet d'envisager, plus tôt, une chirurgie de réhabilitation, et de corriger plus rapidement les séquelles.

En second lieu, concernant les troubles de l'oculomotricité, depuis l'essai clinique de Mourits et al.⁽³⁹⁾ qui a montré un effet bénéfique de la RO sur la limitation de la motilité oculaire, davantage de patients présentant ces symptômes sont orientés vers la RO, en pratique clinique. En effet, Mourits et al., a démontré dans son essai que la RO avait surtout un impact sur la motilité oculaire et la diplopie. Ainsi, la motilité oculaire s'est améliorée chez 82 % des patients (14 sur 17) après RO, contre seulement 27 % (4 sur 15) dans le groupe ayant reçu une irradiation fictive. Concernant la diplopie, 9 patients sur 12 qui en présentaient dans toutes les directions sont passés à une diplopie limitée aux regards extrêmes, et 2 sur 5 ont vu leur diplopie disparaître complètement. En revanche, dans le groupe placebo, ces améliorations n'étaient observées que chez 1 patient sur 4 et 1 sur 11, respectivement. La même tendance a été observée dans l'essai de Prummel et al.⁽³⁸⁾ qui portait sur un effectif plus important. Néanmoins, dans notre cohorte, le bénéfice sur la motilité oculaire reste modéré, avec une amélioration partielle ou complète observée chez 58,6 % des patients. En parallèle, la diplopie s'est améliorée d'au moins un grade du score de Gorman chez seulement 28,8 % des patients, avec une tendance à la disparition progressive de la diplopie (Fig. 11). Par ailleurs, la proportion de diplopie constante (grade 3) semble augmenter avec le temps, phénomène qui est probablement lié au faible effectif, à la variation du nombre de patients vus à chaque temps du suivi et au fait que les patients ayant les troubles les plus sévères, et qui répondent le moins bien au traitement, sont vus plus fréquemment et de façon plus prolongée que les patients qui évoluent favorablement. Par ailleurs, l'effet modeste observé dans notre série reste en accord avec certaines séries publiées. C'est notamment le cas de l'étude rétrospective de Ferries et al.⁽⁵⁸⁾,

qui a évalué la diplopie chez 27 patients présentant une diplopie en position primaire ou un champ binoculaire significativement réduit, et qui n'a pas mis en évidence d'amélioration significative. Les auteurs suggéraient que cette absence de réponse pouvait s'expliquer par un effet potentiellement pro-fibrosant de la RO, le délai relativement long de prise en charge dans leur cohorte ne semblant pas avoir influencé les résultats. Il convient toutefois de rappeler que les méthodes d'évaluation de la diplopie et de la motilité oculaire diffèrent d'une étude à l'autre, ce qui limite la comparabilité directe des résultats.

Enfin, concernant l'exophtalmie, seulement 27,5 % des patients de notre cohorte ont obtenu une diminution ≥ 2 mm, avec une tendance globalement stable des valeurs au cours du suivi (tab. 5, Fig. 10). A noter qu'une patiente a présenté une aggravation initiale à M1 expliquée par une situation d'exophtalmie maligne compliquée d'un abcès de cornée ayant conduit à une décompression orbitaire un mois après la RO. Ainsi, nos résultats s'accordent avec des données de la littérature où l'effet de la RO sur l'exophtalmie est décrit comme limité, notamment l'essai de Mourtis et al.(39), où, 6 mois après traitement, la différence entre le groupe RO et le groupe placebo n'était pas significative, avec une variation moyenne de $-0,2$ mm. En effet, il s'agit de la manifestation clinique sur laquelle les thérapeutiques disponibles semblent le moins agir. Ainsi, l'essai de Bartalena et al. sur la corticothérapie IV n'a pas mis en évidence d'amélioration significative de l'exophtalmie dans aucun des trois groupes (dose cumulée faible, intermédiaire et forte)⁽¹⁷⁾, tandis que, l'essai de Pérez a mis en évidence une différence significative mais modérée de l'effet du tocilizumab par rapport au placebo, différence qui disparaissant à la 40^e semaine(21). Plus récemment, seul le teprotumumab a montré un effet très significatif sur l'exophtalmie. En effet, dans l'essai de Douglas et al.⁽²⁴⁾, comparant le teprotumumab au placebo chez des patients présentant une OB modérée à sévère, le critère de jugement principal était une diminution de l'exophtalmie d'au moins 2 mm. À la 24^e semaine, la proportion de patients répondeurs était significativement plus élevée avec le teprotumumab qu'avec le placebo (83 % vs 10 %). Par ailleurs, la variation moyenne de l'exophtalmie était de $-2,82$ mm sous teprotumumab contre $-0,54$ mm sous placebo. Dans la continuité, l'étude OPTIC-X ⁽²⁸⁾, qui évaluait notamment l'efficacité du teprotumumab chez des patients initialement inclus dans le groupe placebo de l'essai OPTIC avec une durée médiane d'évolution de 12,9 mois contre 6 mois dans l'étude OPTIC, a montré que 89,2 % devenaient répondeurs sur l'exophtalmie après traitement par teprotumumab (variation moyenne : $-3,5 \pm 1,7$ mm). Ces résultats suggèrent que le teprotumumab peut également être efficace dans les formes d'évolution plus tardive.

Sur le plan radiologique, 36 patients ont bénéficié d'une IRM à l'inclusion, le plus souvent dans un contexte de signes inflammatoires cliniques peu marqués avec des troubles oculomoteurs prédominants. Cependant, seulement 15 patients ont eu une réévaluation au cours du suivi, montrant le plus souvent une persistance d'un hypersignal inflammatoire musculaire, malgré des signes inflammatoires cliniques qui semblent régresser avec un CAS généralement < 3 . Or, les études rapportent une corrélation positive entre le CAS et l'hypersignal musculaire en séquences T2, avec une diminution ou disparition après traitement de ce dernier, ce qui en fait un marqueur utile chez les patients au profil « borderline » pour étayer la décision thérapeutique^(1,11). Néanmoins, la persistance des signes inflammatoires radiologiques est décrit dans la littérature notamment dans l'étude de Just et al.(59), qui a examiné l'aspect en IRM des muscles oculomoteurs avant et après RO, illustrant bien ce phénomène. En effet, ils ont rapporté que les temps T2 élevés, indicateurs d'une maladie active, diminuaient après la RO, mais augmentaient de nouveau après l'arrêt du traitement. Toutefois, il convient de noter que notre analyse radiologique a été limitée par le manque d'accès aux images et de certains comptes rendus, ce qui n'a pas permis de suivre précisément l'évolution de l'intensité et de l'étendue de l'hypersignal musculaire, ni de mesurer l'épaisseur des muscles oculomoteurs. De plus, l'absence de réévaluation systématique, dans notre série, laisse probablement suggérer que celle-ci est réservée aux patients présentant des troubles persistants.

Dans notre étude, la majorité des patients (82 %) ont reçu une corticothérapie IV en première ligne thérapeutique de leur OB. Par ailleurs, une corticothérapie a été administrée de façon concomitante à la RO dans la moitié des cas (51,8 %), sous forme orale dans 21,4 % des cas et intraveineuse dans 30,4 %, afin d'en optimiser l'efficacité. En effet, deux principaux essais ont décrit un effet synergique du traitement combinant la corticothérapie et la RO. D'abord, l'étude de Bartalena et al.(60) a inclus 48 patients présentant une OB modérée à sévère, mais seulement 24 ont été randomisés : 12 patients ont reçu une corticothérapie orale (prednisone, dose initiale 80 mg/j, sevrage après 5 mois) et 12 autres ont été traités par RO (20 Gy) associée à la même corticothérapie orale. L'efficacité du traitement a été évaluée par l'index ophtalmologique (IO) dérivé du score NOSPECS, et une différence significative a été retrouvée entre les deux groupes, un succès a été observé chez 83 % des patients sous bithérapie (diminution de l'IO de 4,8) contre 33 % chez ceux sous corticothérapie seule (diminution de l'IO de 3,2). Dans la deuxième étude dirigée par Marcocci et al.⁽⁶¹⁾, 30 patients ont été randomisés et assignés soit à une bithérapie associant corticothérapie orale (prednisone, dose initiale 100 mg/j, sevrage après

5 mois) et RO, soit à la RO seule (20 Gy). La diminution de l'IO était à nouveau significativement plus importante dans le groupe bithérapie que dans le groupe RO seule ($-3,39$ vs $-1,85$; $p = 0,043$). Ces deux études confirment que l'association corticothérapie orale/RO est particulièrement efficace sur les atteintes des tissus mous et les troubles oculomoteurs récents. Par ailleurs, un autre essai de Marcocci et al.⁽⁴³⁾ a comparé l'efficacité et la tolérance de la corticothérapie orale ou IV combinée à la RO. Les deux traitements ont montré des effets favorables dans la majorité des cas, mais la proportion de répondeurs était significativement plus élevée dans le groupe corticothérapie IV (36/41, 87,8 %) que dans le groupe corticothérapie orale (26/41, 63,4 %). De plus, la corticothérapie intraveineuse était mieux tolérée que la corticothérapie orale. Dans notre cohorte, en revanche, nous n'avons pas pu mettre en évidence d'amélioration significative de la réponse globale en cas de corticothérapie concomitante, qu'elle soit orale ou intraveineuse. La taille limitée de notre effectif ne permet pas d'exclure un tel bénéfice. De la même façon, nous n'avons identifié aucun facteur influençant significativement la réponse à la RO.

Enfin, la RO administrée en complément de la corticothérapie intraveineuse dans la neuropathie optique dysthyroïdienne a permis de maintenir une stabilité de la fonction visuelle, avec un recours limité à la décompression orbitaire (3/19) soit 15,8 %. Nous n'avons, par ailleurs, observé aucune survenue de neuropathie optique de novo pour les patients qui en étaient initialement indemnes. Cette observation rejoint les données de la littérature, en effet, Gold et al.⁽⁵²⁾ rapportent que 94 % des patients de leur série présentant une neuropathie optique n'ont pas nécessité de décompression orbitaire urgente après RO combinée à la corticothérapie orale, tandis que Shams et al.⁽⁵¹⁾, montrent qu'aucun cas de neuropathie optique n'était observé sous traitement combiné corticoïdes et RO contre 17 % sous corticoïdes seuls. Ainsi, nos résultats renforcent l'idée que la RO exerce un rôle préventif vis-à-vis de la progression de la neuropathie optique dysthyroïdienne.

2. La chirurgie de réhabilitation

Près de deux tiers des patients de notre cohorte (62 %) ont eu une indication de chirurgie de réhabilitation après la RO, principalement des chirurgies oculomotrices. Ces interventions ont été réalisées le plus souvent à 1 an ou plus après la RO, une fois que ces atteintes étaient stabilisées. De ce fait, nos résultats rejoignent ceux de l'essai de Mourits et al.,⁽³⁹⁾ dans lequel seuls 25 % des patients traités par RO ont pu éviter une chirurgie de strabisme, avec un nombre

total de chirurgies restant comparable entre les groupes. L'étude montrait toutefois un recours plus rapide à la chirurgie dans le groupe RO, lié à une inactivation plus rapide de la maladie comparativement au groupe placebo. De plus, une tendance similaire est rapportée par Matthiesen et al., avec un taux global de chirurgie de réhabilitation de 68,9 %, également dominé par les interventions oculomotrices(49). D'autres séries rapportent, en revanche, des taux moindres, autour de 30 %. Ainsi, dans l'étude rétrospective de Gold et al.(52), évaluant la RO associée à une corticothérapie orale, 36,7 % des patients considérés comme répondeurs, défini par la stabilisation de la neuropathie optique sans recours à la décompression orbitaire urgente, ont bénéficié d'une chirurgie correctrice, le plus souvent pour un strabisme (23,5 %). Ces différences pourraient s'expliquer, entre autres, par l'expérience clinique et chirurgicale variable des équipes. Dans l'ensemble, ces données confirment bien que la RO joue surtout un rôle dans le contrôle de l'inflammation orbitaire et l'amélioration de la motilité oculaire, sans toutefois se substituer à la chirurgie. Se pose également la question d'introduire la RO le plus précocement possible dans la prise en charge des formes sévères d'OB. Néanmoins dans notre étude, nous n'avons pas pu mettre en évidence de différence significative selon le délai de mise en place de la RO après le diagnostic de l'OB.

De la même manière, l'essai de Bartalena⁽¹⁷⁾ sur la corticothérapie IV, bien que la question du recours à la chirurgie de réhabilitation n'ait pas été spécifiquement étudiée, confirme bien le rôle de la corticothérapie dans l'inactivation de l'OB, permettant ainsi d'envisager plus précocement les corrections chirurgicales nécessaires. Plus récemment, le teprotumumab a montré des effets encourageants sur la diplopie et l'exophtalmie, laissant espérer une réduction des séquelles et du recours à la chirurgie réhabilitative. Néanmoins, il reste indispensable de disposer d'études à long terme pour mieux apprécier son véritable impact sur la place de la chirurgie. En effet, une étude rétrospective de Davis et al.(22,63) a rapporté que près de la moitié des patients traités par teprotumumab (46,7 %) présentaient une récurrence ou une aggravation de la diplopie, survenant le plus souvent dans l'année suivant l'arrêt du traitement. Ce risque de récurrence, associé à une possible modification de l'alignement oculaire, remet en question la pertinence du délai classiquement recommandé de 6 mois avant de considérer un patient comme stable pour une chirurgie correctrice du strabisme. De ce fait, chez les patients ayant reçu du teprotumumab, il semble donc plus prudent d'évaluer les bénéfices et les risques d'une telle intervention.

3. Toxicité

Aucune toxicité sévère n'a été observée dans notre étude, ce qui constitue un avantage majeur de la RO. En effet, dans notre cohorte de patients, un tiers a présenté des toxicités précoces locales légères, essentiellement une sécheresse oculaire ou un larmolement, rarement persistantes jusqu'à 4 mois. Ce profil de tolérance favorable est largement retrouvé dans la littérature sur la radiothérapie orbitaire dans l'OB, y compris dans les séries avec un recul prolongé, où les complications rapportées sont rares et généralement réversibles.

En effet, en ce qui concerne la toxicité précoce, l'effet indésirable le plus fréquent de la RO reste la sécheresse oculaire, qui est décrite dans 7 à 35 % des cas selon les séries.⁽³⁷⁾ Ainsi, dans l'étude rétrospective de Li et al.⁽⁶⁴⁾, menée chez 116 patients atteints d'OB et traités par IMRT en première intention locale à raison de 20 Gy en 10 fractions sur deux à trois semaines, les complications aiguës observées étaient le plus souvent légères et transitoires et elles comprenaient notamment une rougeur oculaire intermittente (7,8 %), une perte de cheveux temporale (16,4 %), une raréfaction ou une chute des cils (19,8 %), ainsi qu'une pseudo-progression transitoire des symptômes de l'OB (12,9 %).

Par ailleurs, concernant la cataracte, aucun cas n'a été imputé à la RO dans l'année qui a suivi le traitement dans notre série. Toutefois, la cataracte constitue la toxicité tardive la plus fréquente de la radiothérapie orbitaire.⁽³⁷⁾ En effet, dans l'étude de Marquez et al., après un suivi médian de 11 ans, 12 % des patients ont développé une cataracte, mais cette survenue était avant tout liée à l'âge et à la durée du suivi.⁽⁴²⁾ De même, dans l'étude Wakelkamp et al., la prévalence de la cataracte est comparable entre patients irradiés et non irradiés (29 % vs 34 %)⁽⁶⁵⁾, confirmant que des facteurs tels que l'âge avancé, le diabète et la durée de suivi prolongée constituent les principaux confondants, rendant l'imputabilité directe à la RO difficile. De plus, dans notre étude, limitée à la première année suivant la RO, il n'est pas possible d'évaluer correctement un tel risque.

Le risque de tumeurs radio-induites est extrêmement faible, en particulier dans le cadre de cette indication nécessitant une dose et des volumes irradiés faibles. L'âge au moment du traitement apparaît comme déterminant.⁽³⁷⁾ En effet, aucune des grandes séries publiées qui portent sur les complications tardives de la radiothérapie orbitaire n'a rapporté de cas de cancer radio-induit, avec des suivis médians allant jusqu'à près de 30 ans ^(42,65,66). Ainsi, l'âge inférieur à 35 ans constitue toutefois une contre-indication à la RO. Il convient de souligner que dans notre

cohorte, trois patients âgés de moins de 35 ans ont été traités, entre 2015 et 2019, par une RO devant une OB corticorésistante, l'un d'eux ayant de plus présenté un bronchospasme sévère survenu sous rituximab, ce qui a limité les alternatives thérapeutiques.

De ce fait, la bonne tolérance de la RO constitue un véritable atout, en comparaison à d'autres options thérapeutiques. En effet, la corticothérapie orale /IV expose à des effets indésirables métaboliques, cardiovasculaires, hépatiques et psychiatriques parfois graves, avec une mortalité de 0,6 % selon Zang et al.⁽¹⁸⁾. De même, les biothérapies émergentes comme le tocilizumab ou le teprotumumab ne sont pas dépourvues de toxicités à court terme. En effet, l'étude de Kahaly et al.⁽²⁹⁾, en se basant sur l'analyse des deux principaux essais cliniques comparant le teprotumumab au placebo^(24,25), rapporte des effets indésirables principalement métaboliques, en particulier des épisodes d'hyperglycémie chez 8 % des patients traités par teprotumumab contre 1 % dans le groupe placebo, nécessitant parfois l'introduction d'une insulinothérapie, ainsi que des troubles auditifs observés chez 10 % sous teprotumumab contre 0 % dans le groupe placebo. Quant à l'essai de Pérez et al.⁽²¹⁾, sur le tocilizumab, il rapporte des complications de type infections sévères, atteintes hépatiques et réactions anaphylactiques, avec un total de 58 effets indésirables chez les patients traités par tocilizumab, contre 33 dans le groupe placebo à 40 semaines, dont 2 ayant présenté une toxicité sévère à type d'élévation des transaminases et de pyélonéphrite, survenues parmi les 15 patients traités par tocilizumab. Enfin, le recul concernant la toxicité à long terme de ces nouvelles molécules reste limité.

Limites de notre étude :

Les limites de notre étude sont liées principalement à son caractère rétrospectif, monocentrique et sans groupe contrôle. De plus, le recueil des données est exposé à un biais d'information, expliqué par un suivi non standardisé en raison de la diversité des atteintes de l'OB faisant donc orienter l'évaluation approfondie et le suivi rapproché vers les manifestations prédominantes. Une autre limite de notre étude, réside dans le caractère qualitatif du recueil des données, notamment la motilité oculaire et le champ visuel, ce choix nous a, certes, permis de recueillir un maximum d'informations tout au long du suivi des patients, car ce type d'informations étaient souvent disponibles pour la majorité des patients, mais il reste moins standardisé que les méthodes quantitatives utilisées dans d'autres études. Enfin, beaucoup de données sont manquantes, une partie des patients n'ayant été suivie que partiellement entre le CHU et le Centre Oscar Lambret.

Partie VI : Conclusion

Nous avons mené une étude observationnelle rétrospective portant sur 61 patients atteints d'orbitopathie basedowienne modérée à sévère et active, suivis conjointement au CHU de Lille et au Centre Oscar Lambret entre 1^{er} janvier 2015 et 31 mars 2024. Notre cohorte était composée majoritairement de femmes, avec un âge moyen de 55 ans, et un peu plus d'un tiers des patients étaient fumeurs. Conformément aux recommandations du groupe EUGOGO et de l'ATA/ETA, la RO a été utilisée le plus souvent en deuxième ligne, après l'échec de la corticothérapie intraveineuse seule, avec un délai médian de 13,3 mois après le diagnostic d'OB. Cette étude nous a permis de faire un état des lieux de l'expérience lilloise avec cette approche thérapeutique, en particulier au cours de la première année suivant le traitement.

D'abord, nos résultats confirment son intérêt, notamment grâce à un excellent profil de tolérance et une efficacité globale certes modérée mais réelle sur l'inflammation orbitaire et à moindre degré sur la motilité oculaire. En effet, la RO permet, en partie, de modifier l'histoire naturelle de la maladie en raccourcissant la phase inflammatoire et en stabilisant précocement les atteintes oculomotrices, même de façon partielle, permettant ainsi un passage plus rapide et dans de meilleures conditions vers la chirurgie de réhabilitation. Cet effet serait d'autant plus optimal si la RO est introduite plus précocement dans la prise en charge des OB sévères. Néanmoins, l'effet sur la diplopie et l'exophtalmie reste limité.

Ainsi, nous pouvons conclure de cette étude, que la RO conserve une place dans la stratégie thérapeutique actuelle de l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère et active, notamment chez les patients polypathologiques et fragiles chez lesquels les alternatives thérapeutiques sont limitées et qui présentent une atteinte inflammatoire ou une limitation modérée de la motilité oculaire. En effet, bien que les biothérapies, en particulier le teprotumumab, aient montré des résultats prometteurs, en particulier sur l'exophtalmie et la diplopie, leur recul reste encore insuffisant, tant concernant leur impact sur la toxicité à court et long terme que sur le recours à la chirurgie de réhabilitation à distance. Enfin, des études comparatives multicentriques seront nécessaires pour mieux définir la place respective de ces différentes approches thérapeutiques.

Annexes et tableaux

GO-QUESTIONNAIRE- français

☐ initial

☐ follow-up

Date

Les questions suivantes ne concernent que la maladie de vos yeux (ophtalmopathie thyroïdienne).

Vos réponses doivent être en rapport avec les symptômes de votre maladie durant la dernière semaine.

Pendant la dernière semaine combien vos activités décrites ci-dessous ont été limitées due à l'ophtalmopathie thyroïdienne?

Crochez le symbole x dans la cage correspondante à votre réponse. Les cages correspondent aux réponses décrites ci-dessus. Mettez un seul x à chaque question.

	Oui très limitées	Oui peu limitées	Non pas limitées du tout	
1) Vélo (Je ne suis pas cycliste ☐)	☐	☐	☐	
2) Conduire (je ne conduis pas ☐)	☐	☐	☐	
3) Marche à la maison	☐	☐	☐	
4) Marche à l'extérieur	☐	☐	☐	
5) Lire	☐	☐	☐	
6) Regarder la télévision	☐	☐	☐	
7) Loisir favoris / divertissements par exemple.	☐	☐	☐	
8) Pendant la dernière semaine avez vous senti des difficultés pour satisfaire une envie à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	☐	☐	☐	Score

Les questions suivantes concernent l'ophtalmopathie thyroïdienne en général.

	Oui trop	Oui peu	Non pas du tout	
9) Est-ce que vous avez l'impression que votre aspect extérieur a changé à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	☐	☐	☐	
10) Avez-vous l'impression qu'on vous regarde instamment dans la rue à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	☐	☐	☐	
11) Avez-vous l'impression que les gens expriment des sentiments négatifs à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	☐	☐	☐	
12) Croyez-vous que l'ophtalmopathie thyroïdienne influence sur votre estime de soi?	☐	☐	☐	
13) Avez-vous l'impression d'être socialement isolé à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	☐	☐	☐	
14) Croyez-vous que l'ophtalmopathie thyroïdienne joue un rôle sur votre capacité de se faire des nouveaux amis?	☐	☐	☐	
15) Evitez-vous de vous faire photographier par rapport à votre disposition précédemment l'ophtalmopathie thyroïdienne?	☐	☐	☐	
16) Essayez-vous de "camoufler" votre aspect extérieur à cause de l'ophtalmopathie thyroïdienne?	☐	☐	☐	Score

*Annexe 1 : Questionnaire GO-QOL (Graves' Ophthalmopathy Quality of Life questionnaire)
Outil validé d'évaluation de la qualité de vie de l'OB comprenant deux sous échelles fonctionnelle et psychosociale.*

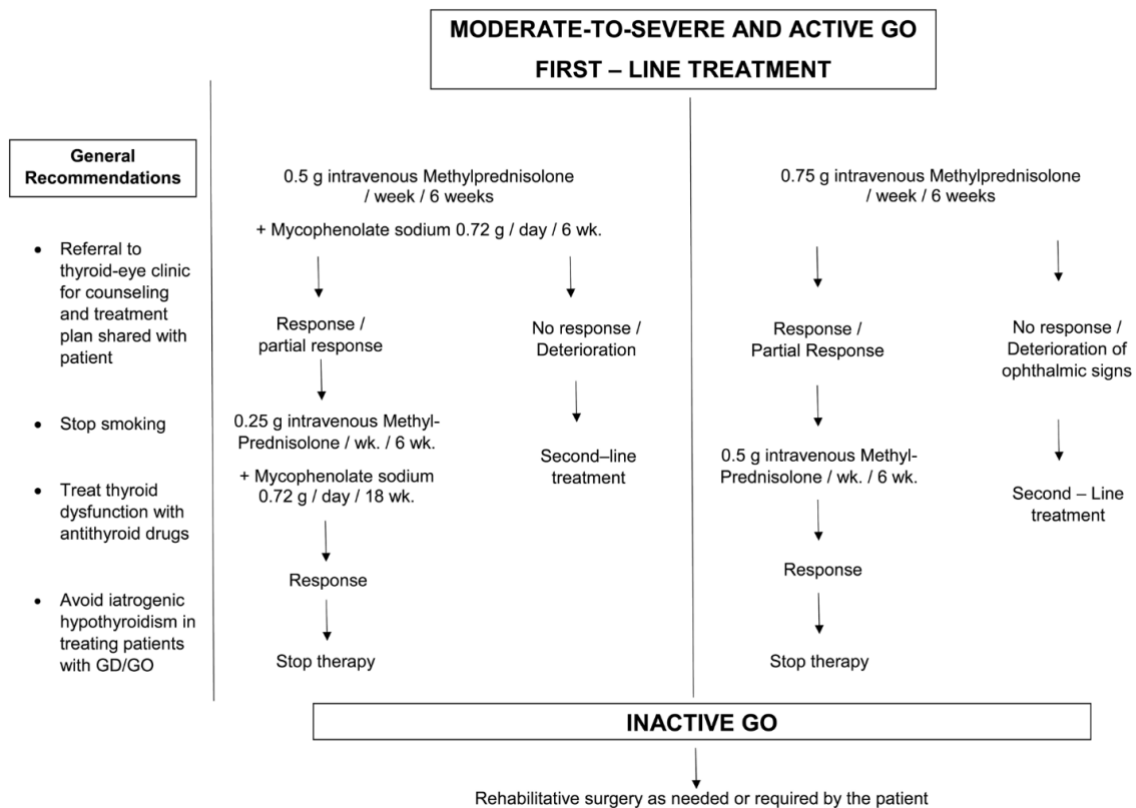
Score d'activité clinique (CAS) – Mourits et al, 1989

1. Douleur rétrobulbaire spontanée
 2. Douleur à la mobilisation des globes vers le haut ou bas
 3. Érythème palpébral
 4. Œdème palpébral
 5. Hyperhémie conjonctivale
 6. Chémosis
 7. Inflammation caronculaire ou pli semilunaire
 - *OB active* = $CAS \geq 3$
 - *OB inactive* = $CAS < 3$
-

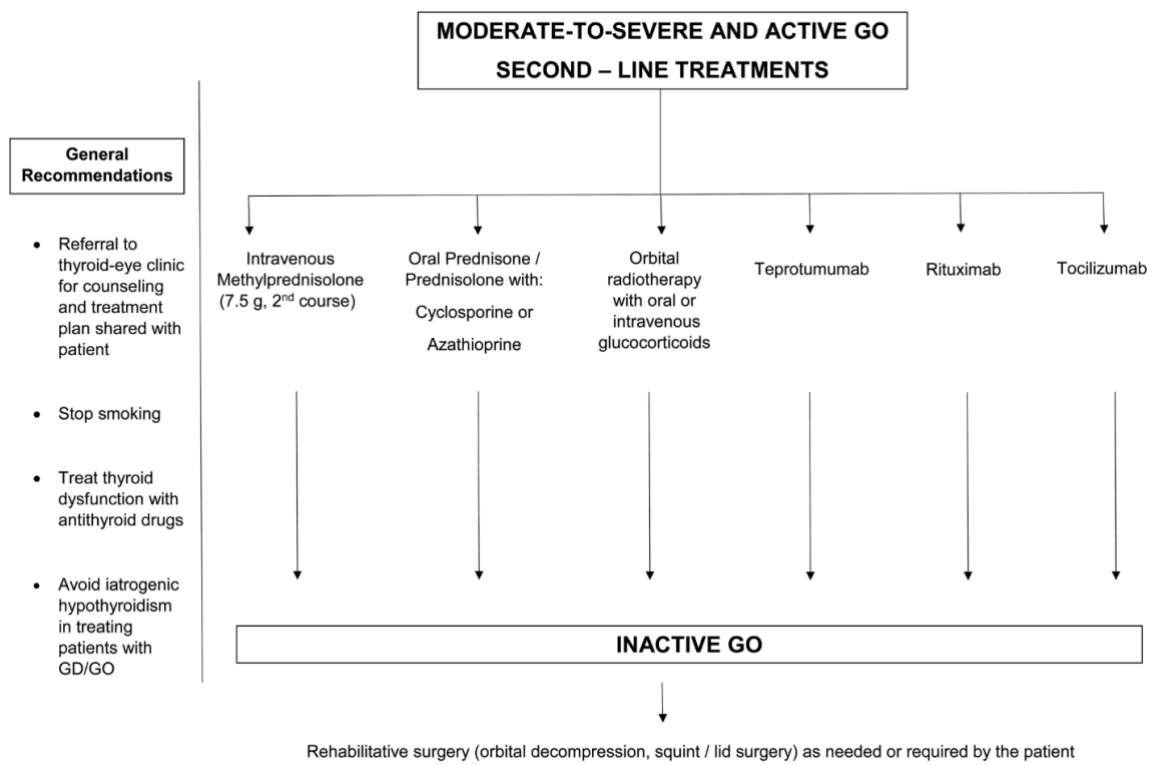
Annexe 2 : CAS - Score d'Activité Clinique

	<i>Atteinte minime</i>	<i>Atteinte modérée à sévère</i>	<i>Menace du pronostic visuel</i>
Rétraction palpébrale	<2mm	≥2mm	
Tissu mous	Faible atteinte	Atteinte modérée-sévère	
Exophtalmie	< 3 mm Par rapport aux normes pour le sexe et l'ethnie	≥ 3 mm Par rapport aux normes pour le sexe et l'ethnie	Subluxation
Diplopie	Absente ou très occasionnelle	Inconstante ou permanente	Blocage oculaire
Exposition cornéenne	Soulagée par lubrifiants		Complication sévère d'exposition
Neuropathie optique	Absente	Absente	Présente, plis choroïdiens
Qualité de vie	Arrêt du tabac, sélénium	Traitement immunosuppresseur	Traitement agressif ± chirurgical

Annexe 3 : Score de sévérité selon l'EUGOGO.(1)



Annexe 4 : Prise en charge de première ligne de l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère – EUGOGO 2021



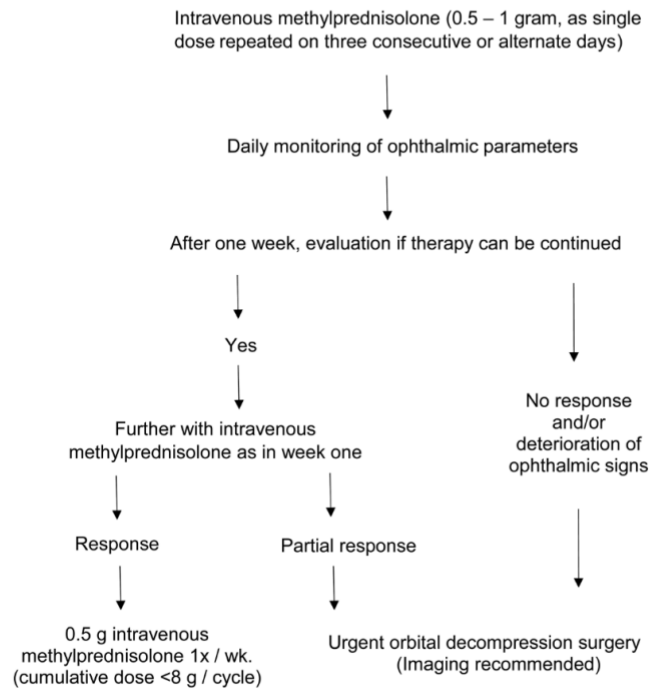
Annexe 5 : *Algorithme de prise en charge de l’orbitopathie basedowienne modérée à sévère, seconde ligne de traitement – EUGOGO 2021(1)*

SIGHT - THREATENING GO (Optic Neuropathy)

General recommendations

- Immediate referral to thyroid-eye clinic
- Stop smoking
- Avoid radioactive iodine treatment
- Stabilize thyroid dysfunction with antithyroid drugs
- Avoid iatrogenic hypothyroidism in treating patients with GD/GO

Specific Management



Annexe 6: Algorithme de prise en charge de la neuropathie optique dysthyroïdienne – EUGOGO 2021.(1)

Caractéristiques de la population d'étude	N (%)
Age (année)	
Moyenne	55 (13.3)
Médiane	54
Q1; Q3	48; 63
Min; Max	25; 92
Sexe	
Homme	18 (29,5 %)
Femme	43 (70,5 %)
Tabac	
Non fumeur	19 (31,1%)
Ancien fumeur	20 (32,8%)
Fumeur actif	22 (36,1 %)
Diabète	
Non	53 (86,9%)
Oui	8 (13,1%)
Maladies Cardiovasculaires	
Non	37 (60,7%)
Oui	24 (39,3%)
Durée de MB (mois)	
Moyenne (DS)	26,2 (40,9)
Mediane	15
Q1; Q3	11; 26
Min; Max	3, 300
n/manquant	59/2
Durée de OB (mois)	
Moyenne (DS)	13,3 (11,1)
Mediane	10
Q1; Q3	6; 17
Min; Max	3; 60
n/manquant	48/13
Thyroidectomie	
Non	52 (85,2 %)
Oui	9 (14,8 %)
ATS	
Non	17(27,9 %)
Oui	44(72,1 %)
IRAthérapie	
Non	56 (91,8 %)
Oui	5 (8,2 %)
Taux de TSH (UI/ml)	
Moyenne (DS)	2,43
Mediane	1,73
Q1; Q3	0,86; 2,78
Min; Max	0,0; 18
n/manquant	45/16
Equilibre thyroïdien	
Euthyroidie	43 (75,4 %)
Hypothyroidie	8 (14,0 %)
Hyperthyroidie	6 (10,5 %)
n/manquant	57/4
Taux de TRAb (ULN)	
Moyenne (DS)	5,5 (9,5)
Mediane	2,1
Q1; Q3	1,4; 4,1
Min; Max	0,4; 53
n/manquant	40/21
TRAb (positif/negative)	
Negatif	10 (20,8 %)
Positif	38 (79,2%)
n/manquant	48/13

Tableau 1 : Description de la population d'étude – Caractéristiques des patients avant RO

Caractéristiques Clinique de l'OB	N (%)
CAS	
Moyenne (DS)	3.1 (1.3)
Médiane	3
Q1; Q3	2; 4
Min; Max	0; 6
n/manquant	61/0
CAS ≥ 3 (oui/non)	
Non (CAS < 3)	20 (32.8%)
Oui(CAS ≥ 3)	41 (67.2%)
Exophtalmie (mm)	
Moyenne (DS)	20.8 (2.8)
Médiane	21
Q1; Q3	19; 22
Min; Max	15; 28
n/manquant	58/3
Diplopie (Score de Gorman)	
Absente	7 (11.5%)
Intermittente	20 (32.8%)
Inconstante	19 (31.1%)
Constante	15 (24.6%)
Lagophtalmie	
Non	13 (21.3%)
Oui	10 (16.4%)
Non documenté	38 (62.3%)
Rétraction palpébrale	
Non	5 (8.2%)
Oui	35 (57.4%)
Non documenté	21 (34.4%)
Limitation de la motilité oculaire	
Oui	60 (98.4%)
Non documenté	1 (1.6%)
Atteinte cornéenne	
Non	43 (71.7%)
KPS	17 (28.3%)
n/manquant	60/1
Pression intraoculaire (mmHg)	
Moyenne (DS)	21.5 (4.3)
Mediane	21.0
Q1; Q3	19.0; 24.0
Min; Max	14.0; 36.7
n/manquant	43/18
Neuropathie optique	
Non	42 (68.9%)
Oui	19 (31.1%)

Tableau 2 : Description de la population d'étude – caractéristiques cliniques de l'OB

Caractéristiques de la RO	N (%)
Ligne de traitement	
1 ^{ère} ligne	8 (13,1%)
2 ^{ond} ligne	48 (78,7 %)
3 ^{ème} ligne	5 (8.2%)
Type de RO	
3D-CRT	23 (37.7%)
IMRT	38 (62.3%)
Corticothérapie associée à la RT	
Concomitant	17 (30.4%)
Successive	12 (21.4%)
Not administered	27 (48.2%)
n/manquant	56/5
Voie d'administration de la corticothérapie	
Intraveineuse (IV)	11 (19.6%)
Orale (PO)	18 (32.1%)
Non administrée	27 (48.2%)
n/manquant	56/5
Dose cumulée de corticoides PO/IV (mg)	
Moyenne (DS)	993 (748)
Mediane	672
Q1; Q3	500; 1280
Min; Max	48; 3000
n/manquant	26/3
Dose de corticoides IV (mg)	
Moyenne (DS)	1296 (797)
Mediane	1000
Q1; Q3	750; 1500
Min; Max	500; 3000
n/manquant	11/0
Dose de corticoides PO (mg)	
Moyenne (DS)	771 (649)
Mediane	672
Q1; Q3	336; 672
Min; Max	48; 2240
n/manquant	15/3

Tableau 3 : Caractéristiques de la radiothérapie orbitaire

Critère	M1 (<2 mois)	M3 (2-4 mois)	M6 (5-8 mois)	Meilleure réponse à M3 or M6	M12 (>8 mois)
Reduction CAS ≥ 2 points					
Succès	3 (30.0%)	28 (56.0%)	17 (42.5%)	33 (55.9%)	27 (57.4%)
Echec	7 (70.0%)	22 (44.0%)	15 (37.5%)	18 (30.5%)	7 (14.9%)
Echec: initiation de 2^{onde} ligne de traitement		0(0.0%)	8 (20.0%)	8 (13.6%)	13 (27.7%)
n/manquant	10/51	50/11	40/21	59/2	47/14
Diminution exophtalmie ≥ 2 mm					
Succes	2 (18.2%)	12 (28.6%)	7 (21.2%)	14 (27.5%)	6 (17.6%)
Echec	9 (81.8%)	30 (71.4%)	18 (54.5%)	29 (56.9%)	15 (44.1%)
Echec: initiation de 2^{onde} ligne de traitement		0(0.0%)	8 (24.2%)	8 (15.7%)	13 (38.2%)
n/manquant	11/50	42/19	33/28	51/10	34/27
Réduction de la diplopie ≥ 1 grade					
Succès	4 (36.4%)	11 (24.4%)	11 (28.2%)	15 (28.8%)	11 (24.4%)
Echec	7 (63.6%)	34 (75.6%)	20 (51.3%)	29 (55.8%)	21 (46.7%)
Echec: initiation de 2^{onde} ligne de traitement		0(0.0%)	8 (20.5%)	8 (15.4%)	13 (28.9%)
n/ missing/NA ⁽¹⁾	11/43/7	45/9/7	39/15/7	52/2/7	43/9/7
Disparition hypersignal à l'IRM					
Succes	-	1	2	3	2
Echec: initiation de 2^{onde} ligne de traitement			4	4	5
n/ manquant/NA ⁽²⁾	0/32/29	1/30/29	6/26/29	7/24/29	7/25/29
Critère de jugement principal					
Succes	4 (36.4%)	14 (31.1%)	8 (22.9%)	18 (34.0%)	11 (29.7%)
Echec	7 (63.6%)	31 (68.9%)	19 (54.3%)	27 (50.9%)	13 (35.1%)
Echec: initiation de 2^{onde} ligne de traitement		0(0.0%)	8 (22.9%)	8 (15.1%)	13 (35.1%)
n/ manquant	11/50	45/16	35/26	53/8	37/24

Tableau 4 :Evolution des critères de jugement primaire individuels et combinés

- (1) L'évaluation de la diplopie n'était pas applicable chez les 7 patients qui n'avaient pas de diplopie à l'inclusion
(2) L'évaluation de l'hypersignal inflammatoire musculaire à l'IRM orbitaire n'était pas applicable chez 29 patients : les 2 patients sans hypersignal musculaire à l'IRM à l'inclusion et les 27 patients sans IRM initiale ou avec des informations manquantes (Hypersignal musculaire/ Épaississement musculaire)

CRITERE	M1 (<2 mois)	M3 (2-4 mois)	M6 (5-8 mois)	Meilleure réponse à M3 or M6 ⁽¹⁾	M12 (> 8 mois)
SCORE D'ACTIVITE CLINIQUE (CAS)					
Moyenne (DS)	2.5 (0.8)	1.7 (1.3)	1.6 (1.2)	1.3 (1.0)	0.7 (0.8)
Mediane	2.5	2.0	2.0	1.0	1.0
Q1; Q3	2.0; 3.0	1.0; 2.0	1.0; 2.0	1.0; 2.0	0.0; 1.0
Min; Max	1.0; 4.0	0.0; 5.0	0.0; 4.0	0.0; 4.0	0.0; 3.0
n/manquant	10/51	50/11	40/21	59/2	45/16
INACTIVATION : CAS < 3					
CAS < 3	5 (50.0%)	22 (68.8%)	15 (55.6%)	27 (69.2%)	22 (62.9%)
CAS ≥ 3	5 (50.0%)	10 (31.2%)	6 (22.2%)	6 (15.4%)	0 (0%)
Echec : Initiation d'une seconde ligne de traitement avant evaluation		0(0.0%)	6 (22.2%)	6 (15.4%)	10 (31.2%)
n/ manquant / NA	10/31/20	32/9/20	27/14/20	39/2/20	32/9/20
EXOPHTALMIE (mm)					
Moyenne (DS)	22.2 (3.8)	20.6 (3.0)	20.9 (3.5)	20.3 (2.8) ⁽¹⁾	20.3 (2.5)
Mediane	23.0	21.0	21.0	20.0	21.0
Q1; Q3	21.0; 25.0	18.0; 23.0	18.0; 24.0	18.0; 22.0	18.0; 22.0
Min; Max	16.0; 28.0	13.0; 26.0	12.0; 27.0	12.0; 26.0	16.0; 26.0
n/manquant	11/50	43/18	32/29	53/8	31/30
Evaluation de la motilité oculaire					
Aggravation		4 (8.3%)	3 (7.1%)	2 (3.4%)	0 (0.0%)
Persistance	9 (75.0%)	20 (41.7%)	20 (47.6%)	22 (37.9%)	19 (39.6%)
Amélioration partielle	3 (25.0%)	23 (47.9%)	17 (40.5%)	31 (53.4%)	21 (43.8%)
Résolu		1 (2.1%)	2 (4.8%)	3 (5.2%)	8 (16.7%)
n/manquant	12/49	48/13	42/19	58/3	48/13

Tableau 5 : Evolution des critères de jugement secondaire

	En baseline	A M1 (<2 mois)	A M3 (2-4 mois)	A M6 (5-8 mois)	A M12 (>8 mois)
Acuité visuelle (LogMar)					
Moyenne (DS)	0.2 (0.2)	0.2 (0.2)	0.2 (0.3)	0.2 (0.1)	0.2 (0.2)
Mediane	0.2	0.3	0.1	0.2	0.1
Q1; Q3	0.0; 0.3	0.0; 0.3	0.0; 0.3	0.2; 0.3	0.0; 0.3
Min; Max	0.0; 0.7	0.0; 0.3	0.0; 1.0	0.0; 0.3	0.0; 0.9
n/manquant	19/0	5/14	0.2 (0.3)	9/10	14/5
Champ visuel					
Anormal	10 (76.9%)	2	6 (4 AP*)	5 (4 AP*)	6 (6 AP*)
Normal	3 (23.1%)	1	3	1	2
n/manquant	13/6	3/16	9/10	6/13	8/11
Fond d'oeil					
Normal	12 (66.7%)	4 (80.0%)	8 (72.7%)	6 (75.0%)	9 (75.0%)
Oedème papillaire	2 (11.1%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
Pâleur/ atrophie papillaire	3 (16.7%)	1 (20.0%)	2 (18.2%)	2 (25.0%)	1 (8.3%)
Non documenté	1 (5.6%)	0 (0.0%)	1 (9.1%)	0 (0.0%)	1 (8.3%)
n/manquant	18/1	5/14	11/8	8/11	12/7
Décompression orbitaire					
Non	15 (78.9%)				
Oui	4 (21.1%)	1	0	2	0
n/manquant	19/0				

Tableau 6 : Evolution de la neuropathie optique après la RO. *Incluant les améliorations partielles

Références

1. Bartalena L, Kahaly GJ, Baldeschi L, Dayan CM, Eckstein A, Marcocci C, et al. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol.* 1 oct 2021;185(4):G43-67.
2. Bartalena L, Piantanida E, Gallo D, Lai A, Tanda ML. Epidemiology, Natural History, Risk Factors, and Prevention of Graves' Orbitopathy. *Front Endocrinol.* 30 nov 2020;11:615993.
3. Bello OM, Druce M, Ansari E. Graves' ophthalmopathy: the clinical and psychosocial outcomes of different medical interventions – a systematic review. Open Access.
4. Smith TJ, Hegedüs L. Graves' Disease. Longo DL, éditeur. *N Engl J Med.* 20 oct 2016;375(16):1552-65.
5. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy.
6. George J K. Pathophysiology of thyroid-associated orbitopathy. Disponible sur: <https://doi.org/10.1016/j.beem.2022.101620>
7. 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.* déc 2013;36(10):874-85.
8. Burch HB, Perros P, Bednarczuk T, Cooper DS, Dolman PJ, Leung AM, et al. Management of thyroid eye disease: a Consensus Statement by the American Thyroid Association and the European Thyroid Association. *Eur Thyroid J.* 1 déc 2022;11(6):e220189.
9. 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.* mars 2008;158(3):273-85.
10. Lun AY, Le Bras M, Scharbarg E, Morcel P, Hadjadj S, Lebranchu P, et al. L'orbitopathie basedowienne: diagnostic, épidémiologie et principes de traitement. *Rev Médecine Interne.* avr 2022;43(4):242-51.
11. Wibke MF. Neuroimaging of Graves' orbitopathy.
12. J.Civrný. MRI in the assessment of thyroid-associated orbitopathy activity. *Clinical Radiology.* août 2022;
13. Lanzolla G, Sabini E, Leo M, Menconi F, Rocchi R, Sframeli A, et al. Statins for Graves' orbitopathy (STAGO): a phase 2, open-label, adaptive, single centre, randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* nov 2021;9(11):733-42.
14. Van Geest RJ, Sasim IV, Koppeschaar HPF, Kalmann R, Stravers SN, Bijlsma WR, et al. Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur J Endocrinol.* févr 2008;158(2):229-37.

15. Barbesino G, Salvi M, Freitag SK. Future Projections in Thyroid Eye Disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 8 août 2022;107(Supplement_1):S47-56.
16. Kahaly GJ, Pitz S, Hommel G, Dittmar M. Randomized, Single Blind Trial of Intravenous versus Oral Steroid Monotherapy in Graves' Orbitopathy.
17. Bartalena L, Krassas GE, Wiersinga W, Marcocci C, Salvi M, Daumerie C, 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.* 1 déc 2012;97(12):4454-63.
18. Zang S, Ponto KA, Kahaly GJ. Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy: Efficacy and Morbidity. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2011;96(2):320-32.
19. Kahaly GJ, Riedl M, König J, Pitz S, Ponto K, Diana T, et al. Mycophenolate plus methylprednisolone versus methylprednisolone alone in active, moderate-to-severe Graves' orbitopathy (MINGO): a randomised, observer-masked, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* avr 2018;6(4):287-98.
20. Pérez-Moreiras JV, Álvarez-López A, Gómez EC. Treatment of Active Corticosteroid-Resistant Graves' Orbitopathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* mars 2014;30(2):162-7.
21. Perez-Moreiras JJ. Efficacy of Tocilizumab in Patients With Moderate-to-Severe Corticosteroid-Resistant Graves Orbitopathy: A Randomized Clinical Trial.
22. Abumohssin AG, Alshareef RA, Aljohani S, Alqutub A, Alqutub A. Comparative efficacy and safety of rituximab, tocilizumab, and teprotumumab in Graves' orbitopathy: a systematic review and meta-analysis. *Eye.* juill 2025;39(10):1901-32.
23. Pelewicz-Sowa M, Miśkiewicz P. Dysthyroid optic neuropathy: emerging treatment strategies. *J Endocrinol Invest.* 18 févr 2023;46(7):1305-16.
24. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 23 janv 2020;382(4):341-52.
25. Smith TJ. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. 2017.
26. Kahaly GJ, Subramanian PS, Conrad E, Holt RJ, Smith TJ. Long-Term Efficacy of Teprotumumab in Thyroid Eye Disease: Follow-Up Outcomes in Three Clinical Trials. *Thyroid®.* 1 juill 2024;34(7):880-9.
27. Douglas RS, Kahaly GJ, Ugradar S, Elflein H, Ponto KA, Fowler BT, et al. Teprotumumab Efficacy, Safety, and Durability in Longer-Duration Thyroid Eye Disease and Re-treatment. *Ophthalmology.* avr 2022;129(4):438-49.
28. Douglas RS, Couch S, Wester ST, Fowler BT, Liu CY, Subramanian PS, et al. Efficacy and Safety of Teprotumumab in Patients With Thyroid Eye Disease of Long Duration and Low Disease Activity. *J Clin Endocrinol Metab.* 21 déc 2023;109(1):25-35.
29. Kahaly GJ, Douglas RS, Holt RJ, Sile S, Smith TJ. Teprotumumab for patients with active thyroid eye disease: a pooled data analysis, subgroup analyses, and off-treatment follow-up results from two randomised, double-masked, placebo-controlled, multicentre trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* juin 2021;9(6):360-72.
30. Douglas RS, Kahaly GJ, Patel A, Sile S, Thompson EH, Perdok R, et al. Teprotumumab for the Treatment of Active Thyroid Eye Disease. *N Engl J Med.* 23 janv 2020;382(4):341-52.

31. Sears CM, Wang Y, Bailey LA, Turbin R, Subramanian PS, Douglas R, et al. Early efficacy of teprotumumab for the treatment of dysthyroid optic neuropathy: A multicenter study. *Am J Ophthalmol Case Rep.* sept 2021;23:101111.
32. Stan MN, Garrity JA, Carranza Leon BG, Prabin T, Bradley EA, Bahn RS. Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):432-41.
33. Salvi M, Vannucchi G, Currò N, Campi I, Covelli D, Dazzi D, et al. Efficacy of B-Cell Targeted Therapy With Rituximab in Patients With Active Moderate to Severe Graves' Orbitopathy: A Randomized Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 2015;100(2):422-31.
34. Rajendram R, Taylor PN, Wilson VJ, Harris N, Morris OC, Tomlinson M, et al. Combined immunosuppression and radiotherapy in thyroid eye disease (CIRTED): a multicentre, 2 × 2 factorial, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* avr 2018;6(4):299-309.
35. Prummel MF. Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 16 nov 1989;
36. Kahaly G, Schrezenmeier J, Krause U, Schweikert B, Meuer S, Muller W, et al. Cyclosporin and prednisone v . prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur J Clin Invest.* oct 1986;16(5):415-22.
37. Beige A, Boustani J, Bouillet B, Truc G. Management of Graves' ophthalmopathy by radiotherapy: A literature review. *Cancer/Radiothérapie.* juin 2024;28(3):282-9.
38. Prummel MF. A Randomized Controlled Trial of Orbital Radiotherapy Versus Sham Irradiation in Patients with Mild Graves' Ophthalmopathy. 2003.
39. Mourits MP, Van Kempen-Harteveld ML, García MBG, Koppeschaar HP, Tick L, Terwee CB. Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *The Lancet.* avr 2000;355(9214):1505-9.
40. Gorman CA, Garrity JA, Fatourehchi V, Bahn RS, Petersen IA, Stafford SL, et al. A Prospective, Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Study of Orbital Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy. *Ophthalmology.* avr 2020;127(4):S160-71.
41. Sisti E, Menconi F, Leo M, Profilo MA, Mautone T, Mazzi B, et al. Long-term outcome of Graves' orbitopathy following high-dose intravenous glucocorticoids and orbital radiotherapy. *J Endocrinol Invest.* juin 2015;38(6):661-8.
42. Marquez SD, Katkuri S, Donaldson SS. LONG-TERM RESULTS OF IRRADIATION FOR PATIENTS WITH PROGRESSIVE GRAVES' OPHTHALMOPATHY.
43. Marcocci C, Bartalena L, Tanda ML, Manetti L, Dell'Unto E, Rocchi R, et al. Comparison of the Effectiveness and Tolerability of Intravenous or Oral Glucocorticoids Associated with Orbital Radiotherapy in the Management of Severe Graves' Ophthalmopathy: Results of a Prospective, Single-Blind, Randomized Study.
44. Ng C, Yuen H, Choi K, Chan M, Yuen K, Ng T. Combined orbital irradiation and systemic steroids compared with systemic steroids alone in the management of moderate-to-severe Graves' ophthalmopathy: a preliminary study.

45. Viani GA, Boin AC, De Fendi LI, Fonseca EC, Stefano EJ, Paula JSD. Radiation therapy for Graves' ophthalmopathy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arq Bras Oftalmol.* oct 2012;75(5):324-32.
46. Oeverhaus M, Witteler T, Lax H, Esser J, Führer D, Eckstein A. Combination Therapy of Intravenous Steroids and Orbital Irradiation is More Effective Than Intravenous Steroids Alone in Patients with Graves' Orbitopathy. *Horm Metab Res.* oct 2017;49(10):739-47.
47. Sobel RK, Aakalu VK, Vagefi MR, Foster JA, Tao JP, Freitag SK, et al. Orbital Radiation for Thyroid Eye Disease. *Ophthalmology.* avr 2022;129(4):450-5.
48. Tanda ML, Bartalena L. Efficacy and Safety of Orbital Radiotherapy for Graves' Orbitopathy. *J Clin Endocrinol Metab.* nov 2012;97(11):3857-65.
49. Matthiesen C. THE EFFICACY OF RADIATION THERAPY IN THE TREATMENT OF GRAVES' ORBITOPATHY. 2012.
50. Kahaly GJ, Rösler HP, Pitz S, Hommel G. Low- Versus High-Dose Radiotherapy for Graves' Ophthalmopathy: A Randomized, Single Blind Trial. 85(1).
51. Shams PN, Ma R, Pickles T, Rootman J, Dolman PJ. Reduced Risk of Compressive Optic Neuropathy Using Orbital Radiotherapy in Patients With Active Thyroid Eye Disease. *Am J Ophthalmol.* juin 2014;157(6):1299-305.
52. Gold KG, Scofield S, Isaacson SR, Stewart MW, Kazim M. Orbital Radiotherapy Combined With Corticosteroid Treatment for Thyroid Eye Disease-Compressive Optic Neuropathy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* mars 2018;34(2):172-7.
53. Baeg J, Choi HS, Kim C, Kim H, Jang SY. Update on the surgical management of Graves' orbitopathy. *Front Endocrinol.* 6 févr 2023;13:1080204.
54. Ferløv-Schwensen C, Brix TH, Hegedüs L. Death by Suicide in Graves' Disease and Graves' Orbitopathy: A Nationwide Danish Register Study. *Thyroid.* déc 2017;27(12):1475-80.
55. Wakelkamp IMMJ, Baldeschi L, Saeed P, Mourits MP, Prummel MF, Wiersinga WM. Surgical or medical decompression as a first-line treatment of optic neuropathy in Graves' ophthalmopathy? A randomized controlled trial. *Clin Endocrinol (Oxf).* sept 2005;63(3):323-8.
56. Johnson KTM, Wittig A, Loesch C, Esser J, Sauerwein W, Eckstein AK. A retrospective study on the efficacy of total absorbed orbital doses of 12, 16 and 20 Gy combined with systemic steroid treatment in patients with Graves' orbitopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* janv 2010;248(1):103-9.
57. Grassi P, Strianese D, Piscopo R, Pacelli R, Bonavolontà G. Radiotherapy for the treatment of thyroid eye disease—a prospective comparison: Is orbital radiotherapy a suitable alternative to steroids? *Ir J Med Sci* 1971 -. août 2017;186(3):647-52.
58. Ferris JD, Dawson EL, Plowman N, Adams GGW, Fells P, Lee JP. Radiotherapy in thyroid eye disease: The effect on the field of binocular single vision. *J Am Assoc Pediatr Ophthalmol Strabismus.* avr 2002;6(2):71-6.
59. Just M, Kahaly G, Higer HP, Rösler HP, Kutzner J, Beyer J, et al. Graves ophthalmopathy: role of MR imaging in radiation therapy. *Radiology.* avr 1991;179(1):187-90.
60. Bartalena L, Marcocci C, Chiovato L, Laddaga M, Lepri G, Andreani D, et al. Orbital Cobalt Irradiation Combined with Systemic Corticosteroids for Graves' Ophthalmopathy:

Comparison with Systemic Corticosteroids Alone*. J Clin Endocrinol Metab. juin 1983;56(6):1139-44.

61. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. J Endocrinol Invest. nov 1991;14(10):853-60.
62. Weissmann T, Lettmaier S, Donaubauer AJ, Bert C, Schmidt M, Kruse F, et al. Low- vs. high-dose radiotherapy in Graves' ophthalmopathy: a retrospective comparison of long-term results. Strahlenther Onkol. oct 2021;197(10):885-94.
63. Davis james B. Stability of Ocular Alignment After Teprotumumab Therapy in a Cohort of Patients With Thyroid Eye Disease and Baseline Diplopia. déc 2024;
64. Li YJ, Luo Y, He WM, Li P, Wang F. Clinical outcomes of graves' ophthalmopathy treated with intensity modulated radiation therapy. Radiat Oncol. déc 2017;12(1):171.
65. Wakelkamp IMMJ, Tan H, Saeed P, Schlingemann RO, Verbraak FD, Blank LECM, et al. Orbital irradiation for Graves' ophthalmopathy. Ophthalmology. août 2004;111(8):1557-62.
66. Marcocci C, Bartalena L, Bogazzi F, Bruno-Bossio G, Lepri A, Pinchera A. Orbital radiotherapy combined with high dose systemic glucocorticoids for Graves' ophthalmopathy is more effective than radiotherapy alone: results of a prospective randomized study. J Endocrinol Invest. nov 1991;14(10):853-60.

AUTEUR(E) : Nom : CHARIKH

Prénom : Lamia

Date de soutenance : 06 octobre 2025

Titre de la thèse : Radiothérapie orbitaire dans l'orbitopathie basedowienne modérée à sévère : Efficacité et toxicité, expérience lilloise

Thèse - Médecine - Lille 2025

Cadre de classement : Endocrinologie

DES + FST/option : Endocrinologie-Diabétologie-Nutrition

Mots-clés : Orbitopathie basedowienne, maladie de Basedow, radiothérapie orbitaire.

Résumé : Contexte : L'orbitopathie basedowienne représente la manifestation extrathyroïdienne la plus fréquente de la maladie de Basedow entraînant l'inflammation des tissus orbitaires. La radiothérapie orbitaire, utilisée depuis longtemps en deuxième ligne après échec de la corticothérapie IV, reste d'efficacité discutée, d'autant plus que l'émergence des biothérapies a contribué à accentuer cette incertitude. **Objectif du travail :** Évaluer l'efficacité et la tolérance de la RO dans l'OB modérée à sévère, afin de mieux préciser sa place dans la stratégie thérapeutique actuelle. **Matériels et méthodes** Étude rétrospective monocentrique portée sur 61 patients atteints d'OB modérée à sévère et active, la première année suivant le traitement par RO réalisée au COL. Le critère principal de jugement était composite (CAS, exophtalmie, diplopie, IRM). Les critères secondaires concernaient l'évolution clinique, la tolérance, la neuropathie optique et le recours aux chirurgies réhabilitatives. Le succès était défini entre 3 et 6 mois, l'échec par absence de réponse ou recours à une nouvelle ligne thérapeutique. **Résultats :** Entre M3 et M6, le critère principal de succès a été atteint chez 34 % des patients. Une diminution CAS chez 55,9 % des patients avec un CAS < 3 obtenu chez 69,2% initialement actifs, 3/7 ont présenté une disparition de l'hypersignal musculaire à l'IRM. Une amélioration de la diplopie chez 28,8 % et de la motilité oculaire chez 58,6 %, une réduction d'au moins 2 mm de l'exophtalmie chez 27,5 %. 13 recours à une nouvelle ligne thérapeutique, 4 patients ont eu recours à une décompression orbitaire. Absence de survenue de neuropathie optique de novo. Les toxicités précoces, toutes bénignes, concernaient 39,3 % des patients. Enfin, 62 % ont nécessité une chirurgie de réhabilitation en phase inactive, principalement oculomotrice. **Conclusion :** La RO conserve une place dans la stratégie thérapeutique de l'OB modérée à sévère et active. Elle se distingue par un excellent profil de tolérance et une efficacité marquée sur l'inflammation orbitaire, plus modérée sur la motilité oculaire. Elle représente ainsi une option particulièrement intéressante chez les patients fragiles ou polyopathologiques, pour lesquels les alternatives thérapeutiques restent limitées

Composition du Jury :

Président : Madame le Professeur Marie-Christine VANTYGHM

Assesseurs : Monsieur le Docteur Vasily SMIRNOV

**Codirecteurs de thèse : Monsieur le Professeur David PASQUIER
Madame le Docteur Miriam LADSOUS**