



Orbitopathie Basedowienne

le point de vue de l'endocrinologue

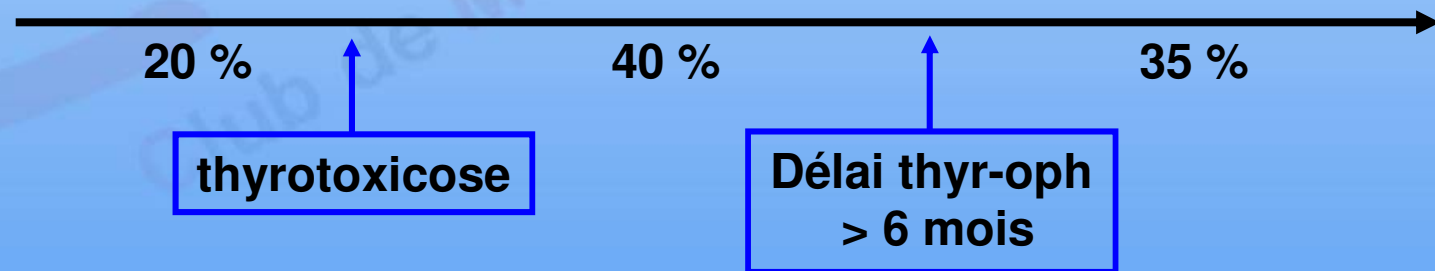
Dr Laurence Du Pasquier Fediaevsky
Service d'ophtalmologie
CHNO des Quinze-Vingt



3^{ème} journée du CMIO: 18/09/2015

Lien entre orbitopathie dysthyroïdienne et processus auto-immun thyroïdien

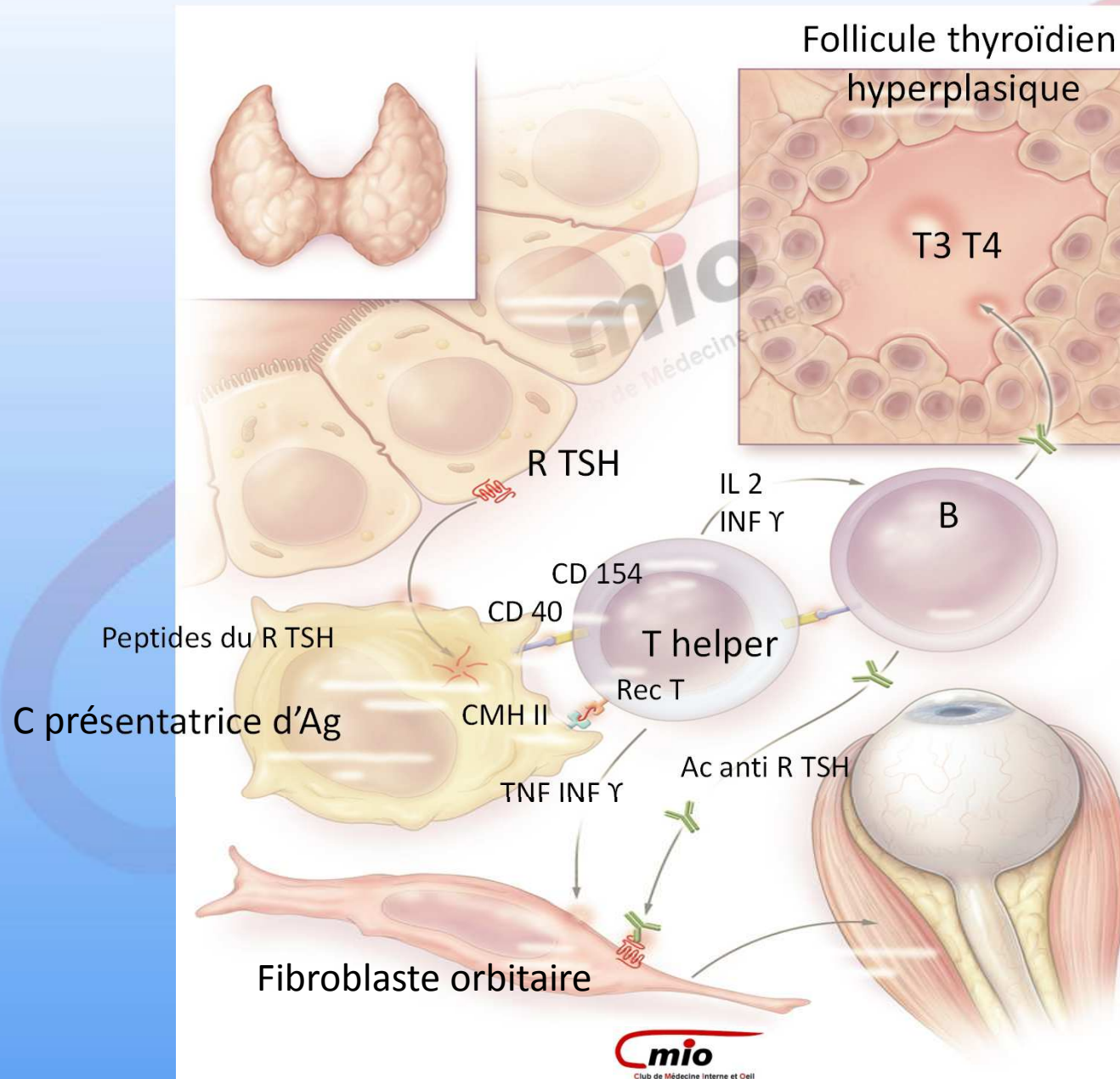
- 95 % des ophtalmopathies Basedowiennes sont associées à un PAI thyroïdien
- 90 % Basedow - 10 % Hashimoto
- Atteinte orbitaire retrouvée chez 50 % des MB

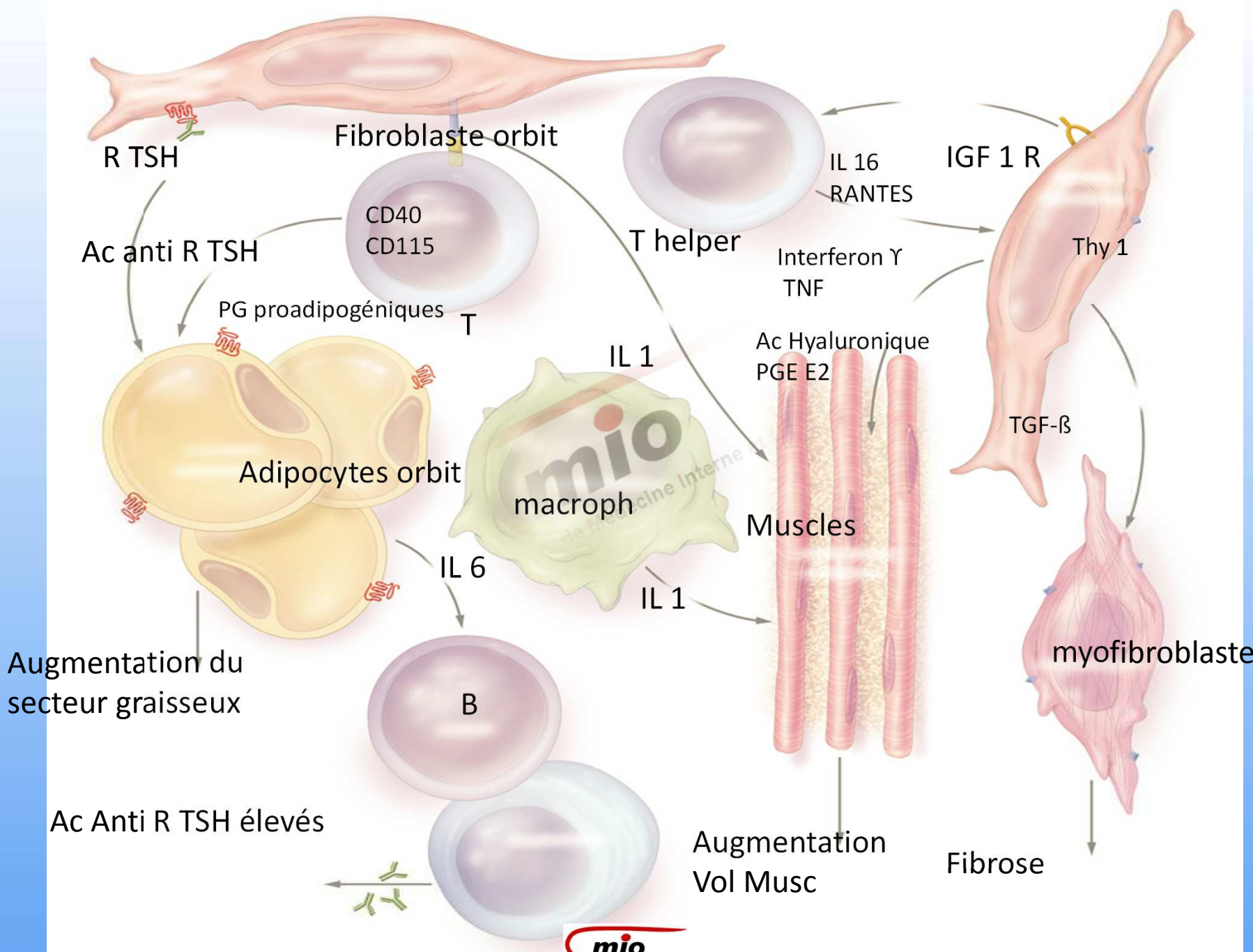


Epidémiologie de l'orbitopathie Basedowienne (OB)

- Prévalence de la maladie de Basedow
 - 19 pour 1000 femmes
 - 1,6 pour 1000 hommes
- Registre Danois 1992-2009 : OB sévère à modérée chez 5 % des maladies de Basedow
- Facteurs de risque d'OB sévère à modérée: **tabac +++**, taux élevé des Ac dirigés contre le récepteur de la TSH, âge élevé, diabète, sexe masculin, **hypothyroïdie iatrogène**, **irathérapie**

Initiation du processus auto-immun dirigé contre le Rec TSH (Bahn NEJM 2010;362:726)





Choix du traitement de l'hyperthyroïdie en cas d'OB

- **Le traitement de l'hyperthyroïdie fait partie du traitement de l'atteinte ophtalmologique :**
 - Evolution de l'ophtalmopathie avec le contrôle de l'hyperthyroïdie :
 - amélioration 65 %,
 - stabilité 20 % ,
 - détérioration 15 %
- **ATS : traitement de première intention**
- **Eviter les fluctuations du bilan thyroïdien et surtout le passage en hypothyroïdie**

Traitement radical de l'hyperthyroïdie en cas d'OB : Thyroïdectomie

- Effet favorable sur l'ophtalmopathie par ablation de la source antigénique ?
- Eviter un passage en hypothyroïdie – Eviter la chirurgie en phase active de l'OB

Irathérapie

- Effet défavorable sur l'ophtalmopathie
Selon les publications apparition ou aggravation de l'OB dans 15 à 33 % (*Bartalna NEJM 1998 Tallstedt NEJM 1992*)
- Effet délétère du tabac et de l'hypothyroïdie
- Implication de l'augmentation des Ac anti R-TSH
- Indication à une corticothérapie lors de l'irathérapie si OB active (*Bartalna NEJM 1998*)
- Éviter un passage en hypothyroïdie
 - OB modérées à sévères - CAS<3 et LT4 post ira =>aucune aggravation (*Perros JCEM 2006*)

Evaluation ophtalmologique

Atlas d'évaluation des signes d'activité - EUGOGO

Erythème conjonctival



Evaluation de la sévérité de l'ophtalmopathie

	Atteinte T mous	Exo - phtalmie	diplopie	cornée
Légère	+ RP < 2 mm	19 – 20 < 3 mm	intermittente	tt local efficace
Modérée à sévère	++ à +++ RP ≥ 2 mm	21 – 23 ≥ 3 mm	Regard I ou II	
Grave	Atteinte du Nerf Optique			ulcère

Score d'activité clinique

- 1 – Douleur spontanée
- 2 – Douleur aux mouvements oculaires extrêmes
- 3 – Œdème palpébrale en phase inflammatoire
- 4 – Rougeur palpébrale
- 5 – Rougeur conjonctivale en phase inflammatoire
- 6 – Chémosis
- 7 – Inflammation de la caroncule ou de la plica

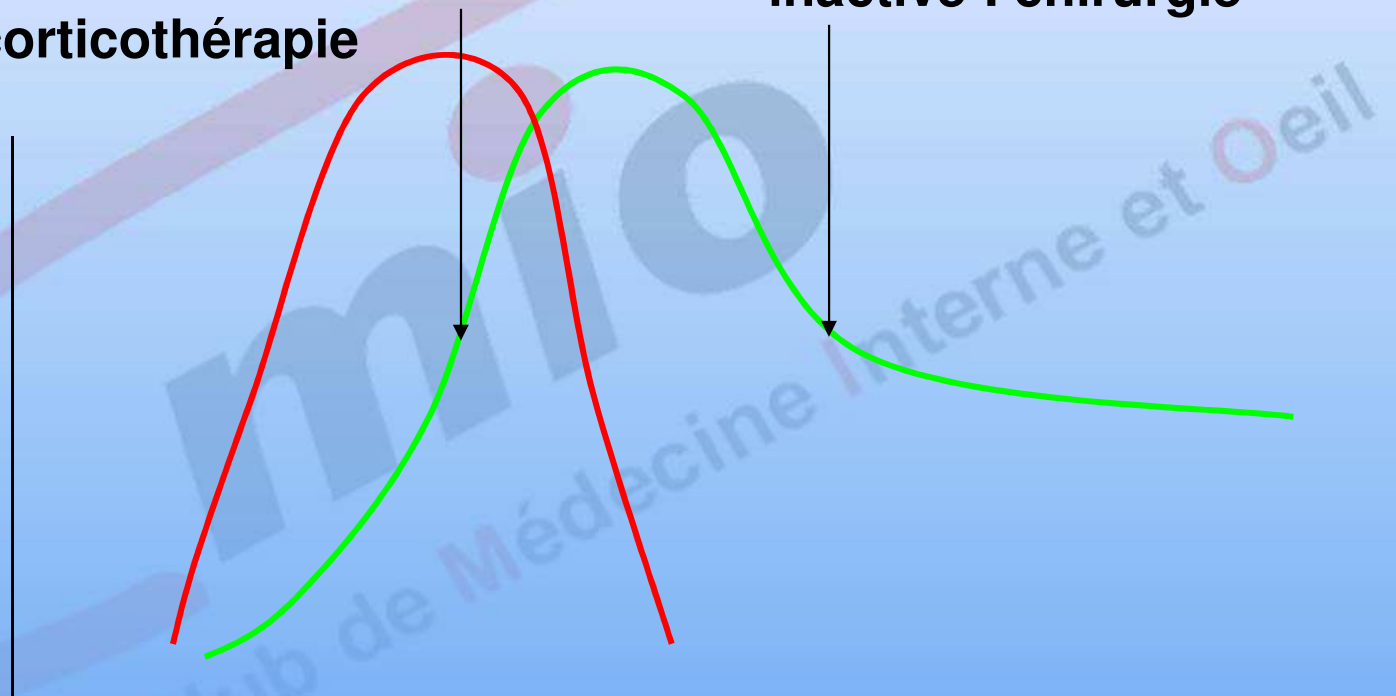
OD active pour un SAC $\geq 3/7$

- 8 – Augmentation de 2 mm ou plus de l'exophtalmie dans un délai de 1 à 3 mois
- 9 – Diminution significative de la motilité oculaire (8°) dans un délai de 1 à 3 mois
- 10 – Diminution de l'acuité visuelle dans un délai de 1 à 3 mois

Relation temporelle entre activité et sévérité de l'orbitopathie

Atteinte modérée à sévère en phase active : corticothérapie

Atteinte modérée à sévère en phase inactive : chirurgie



Evolution temporelle spontanée

Corticothérapie par voie générale

- Comparaison Cs – IV / Cs – orale
- Essais randomisés n = 262
 - Taux de réponse = 82 % vs 53 %
 - EI = 43 % vs 73 %

Intravenous Glucocorticoids for Graves' Orbitopathy : Efficacy and morbidity Zang JCEM 2011

**Consensus Eugogo 2008 : traitement
par Cs – IV pour les atteintes actives
modérées à sévères,
bolus 1x /semaine**

Efficacité clinique

- Inactivation de l'orbitopathie Basedowienne
 - 60 à 80 % des cas
- Amélioration de l'oculo-motricité
 - 45 à 65 % des cas
- Amélioration de l'exophtalmie > 2 mm
 - Non significative
- Diminution de la rétraction de paupière > 2 mm
 - Non significative

Effets indésirables

- Mortalité : 0,6 %
 - Accidents cardio-vasculaires
- Morbidité : 6,5 %
 - Diabète
 - Décompensations psychiatriques
 - Toxicité hépatique
 - hyp : hépatite auto-immune – 1%
- Eviter de dépasser une dose cumulative de 8 gr
- S Zang et al JCEM 96 : 320-332,2011

Survenue de Neuropathie Optique et de Rechutes

	Traitement		
	Faible dose	Dose moyenne	Forte dose
Survenue de Neuropathie Optique :			
pendant le traitement	3	3	0
après la fin du traitement	0	1	3
Rechute de l'OB après la fin du traitement chez les patients améliorés	6/15 (40 %)	4/19 (21 %)	9/27 (33 %)

Bartalena JCEM 2012

Traitement de l'ophtalmopathie : radiothérapie orbitaire

- A utiliser en phase active
- Efficacité nette sur l'atteinte musculaire, les phénomènes inflammatoires
- Effet différé (plusieurs semaines)
- Effet synergique et complémentaire de l'association radiothérapie - corticothérapie
- 60 % de répondeurs
- Risque d'aggravation des rétinopathies

Série de 91 patients traités aux Quinze Vingt

- 2005 – 2011
- 91 patients traités par bolus (49 avec relais oral)
- Prise en charge conjointe oph-endoc
 - Inactivation de l'orbitopathie : 72 %
 - Amélioration de l'atteinte oculo-motrice : 53 %
 - Pas d'effet significatif sur l'exophtalmie ni sur la rétraction palpébrale
 - Rechutes à la fin du traitement : 27 %
 - Neuropathie en cours de traitement : 3 %
- Résultats similaires étude princeps de Bartalena (2012)

The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option

Daniel El Fassi, Claus H Nielsen, Hans C Hasselbalch and Laszlo Hegedüs
European Journal of Endocrinology 2006 ; 154 : 623–632

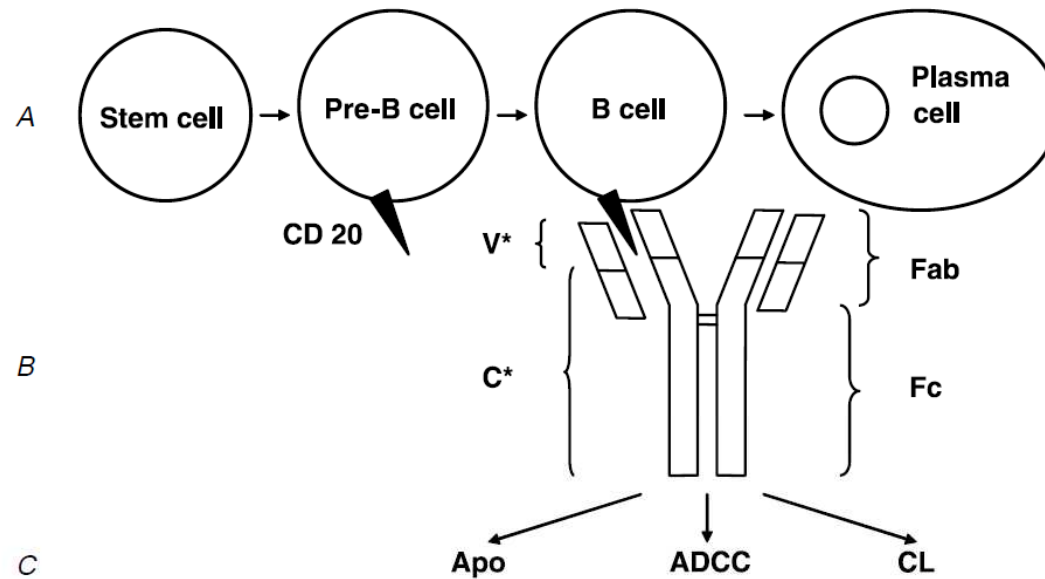


Figure 1 RTX: a monoclonal chimeric anti-CD20 antibody. (A) The expression of the B cell-specific surface molecule CD20 (black triangular shapes) at different stages of B cell development. (B) Murine variable heavy and light chain regions (V*) are cloned onto human heavy and light chains forming the constant region (C*) of the chimeric IgG1 κ monoclonal antibody RTX. The V* form a part of the antigen-binding region (Fab) recognizing CD20. The fully human Fc regions are responsible for effector mechanisms. (C) The effector mechanisms of RTX, resulting in B cell depletion, are apoptosis (Apo), antibody-dependent cellular cytotoxicity (ADCC) and complement-mediated lysis (CL).

Essai randomisé

Randomized controlled trial of Rituximab in patients with Graves' ophthalmopathy

MN Stan et al Mayo Clinic (JCEM 2014)

Essai randomisé en double aveugle, comparaison de 2 perfusions réalisées à 15 j d'intervalle de RTX (1000 mg x 2) ou perfusion placebo
N = 25 - Orbitopathie Basedowienne active (SAC > 3) modérée à sévère
Refus ou échec de la corticothérapie, pas de radiothérapie préalable

Pas de différence pour le SAC moyen ni pour le taux d'échec défini par une diminution < 2 points du SAC ou nécessité de traitement supplémentaire

Evaluation à 24 puis 52 semaines

Effets indésirables modérés à sévères : 5 sous RTX vs 1 sous placebo

Compression du NO: 2 cas dans le groupe RTX

Essai randomisé

Efficacy of B-cell targeted therapy with Rituximab in patients with active moderate to severe Graves' orbitopathy : a randomized controlled study
M Salvi Milan (JCEM 2015)

Essai randomisé en double aveugle

RTX (2000 mg pour les 6 premiers patients puis 500 mg) ou
methylprednisolone (7,5gr)

N = 32 - Orbitopathie Basedowienne active (SAC>3) modérée à sévère

A 24 semaines l'amélioration concernait 100 % des patients traités par
RTX et 69 % des patients traités par CS-IV ($p < 0,001$)

Pas d'effet sur l'exophtalmie, la rétraction palpébrale, le score de Gorman
Pas de récurrence après RTX / 5 réactivations après CS-IV

Effets indésirables modérés à sévères : 3 patients dans le groupe CS-IV
vs 2 patients dans le groupe RTX = aggravation brutale de l'œdème
orbitaire avec compression du NO réversibles

Rituximab à faible dose (100 mg x 2) en cas d'OB résistante à la corticothérapie en 3^{ème} ligne thérapeutique

De 2011 à 2014 :

210 patients traités par MP-IV pour OB active modérée à sévère.

85 patients (40 %) : pas de réponse ou récurrence

- cs orale + radiothérapie (n=61)
- cs orale (n=24)

14 patients actifs : RTX

Amélioration du SAC et arrêt de la corticothérapie orale pour 12/14

Pas de Pb de tolérance - Pas de récurrence à 12 mois

Disparition d'un cas de myxoedème pré-tibial ancien

Sélénium et OB modérée

- Rationnel : effet anti-oxydant
- Essai prospectif randomisé – 6 mois de tt puis 6 mois de suivi – 104 patients
- Sélénium : 100 µg bid
- Amélioration du score de QdV, SAC, RPS, score de diplopie de Gorman

Marcocci et al, NEJM 2011

Ce qu'il faut retenir :

- ➔ L'orbitopathie Basedowienne nécessite une prise en charge multidisciplinaire
- ➔ Un diagnostic et un traitement précoces améliorent le pronostic
- ➔ Stratégies thérapeutiques nouvelles ?