

UNIVERSITE DE NANTES

---

FACULTE DE MEDECINE

---

Année 2017

N° 100

Thèse pour l'obtention du

## DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

**Discipline : Ophtalmologie**

Présentée et soutenue publiquement

le 19/05/2017.

**Par Jean-Baptiste DELTOUR**

Né le 13 décembre 1986 à Bridgeport

---

**Evaluation de l'emploi et de l'efficacité du rituximab dans  
l'orbitopathie dysthyroïdienne en France : étude rétrospective  
multicentrique de 40 cas.**

---

Président : Monsieur le Professeur Michel WEBER

Directeur de thèse : Monsieur le Docteur Pierre LEBRANCHU

Membres du jury : Madame le Docteur Delphine DRUI  
Madame le Docteur Guylène LE MEUR  
Monsieur le Docteur Bertrand VABRES

## REMERCIEMENTS

### **À Monsieur le Professeur Michel WEBER**

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. Merci de me faire partager votre passion et votre savoir dans le domaine des maladies rétinienne. J'admire votre disponibilité, votre patience et votre esprit de synthèse. Tout au long de ma formation, vous avez su me témoigner votre confiance et je vous en suis extrêmement reconnaissant. Pouvoir poursuivre ma formation dans cette remarquable équipe est un grand privilège.

### **A Monsieur le Docteur Pierre LEBRANCHU,**

Un immense merci Pierre de m'avoir invité puis accompagné dans ce projet de thèse. Ton aide et tes encouragements ont été précieux lorsque nous étions submergés par la quantité de données hétérogènes recueillies. Un grand merci également pour la qualité de ton enseignement, pour ton écoute bienveillante et pour le temps que tu consacres à chaque interne.

### **A Madame le Docteur Delphine DRUI**

Merci Delphine d'avoir mené de front ce projet. Ton efficacité, ton énergie, ta disponibilité, ta bonne humeur et la pertinence de tes réflexions nous ont beaucoup aidés. J'ai été ravi de travailler avec toi et d'apprendre à te connaître. Merci également pour tes conseils dans mes choix de carrière.

### **À Madame le Docteur Guylène LE MEUR,**

Merci Guylène de me faire l'honneur d'accepter de participer à ce jury de thèse. J'ai toujours apprécié ta disponibilité et tes conseils lorsque j'ai pu te solliciter pour des cas pédiatriques compliqués. J'admire la générosité et l'engagement avec lesquels tu exerces l'ophtalmologie.

### **À Monsieur le Docteur Bertrand VABRES,**

Merci Bertrand de me faire l'honneur d'être membre de ce jury. Un grand merci pour ta disponibilité et ton enseignement clinique et chirurgical unique. En espérant que tu puisses trouver dans ce travail quelques informations d'intérêt sur cette thématique qui t'est familière.

### **A Marie d'Assigny, interne d'endocrinologie,**

Merci Marie pour ta participation souriante à cette étude. J'ai beaucoup apprécié travailler à tes côtés. Je suis soulagé qu'avec ce travail, les données péniblement relevées dans les 64 volumineux dossiers prennent enfin un sens !

**A Olivier LEBRETON,**

Un grand merci pour ta disponibilité, ta patience, et ton enseignement chirurgical. J'ai beaucoup appris en te secondant pendant deux semestres. Le cadre rigoureux et logique avec lequel tu m'as appris à traiter chaque situation clinique est un outil précieux. Je risque encore de beaucoup solliciter ton aide dans les deux années à venir et je t'en remercie par avance.

**A Pierre GRIMBERT,**

Merci d'avoir guidé mes premiers pas dans l'univers de la vitrectomie, du pelage de la limitante et de la suture irienne. Ton dynamisme et tes qualités chirurgicales sont un exemple pour beaucoup. La gentillesse extrême avec laquelle tu prends soin de tes patients est pour moi un modèle. Je te suis très reconnaissant.

**A Isabelle ORIGNAC,**

Un grand merci pour ta disponibilité et ta bienveillance qui m'ont accompagné depuis mes tout premiers pas d'interne. Tes connaissances ophtalmologiques et générales m'ont toujours fasciné. Quel bonheur de pouvoir discuter de nos patients et enfants autour d'une tasse de thé !

**A Chloé,**

Merci de m'avoir transmis le virus de l'ophtalmologie dès mon premier semestre au CHU. Tu es une amie et un médecin formidables. J'admire l'humanité et l'investissement avec lesquels tu prends en charge chacun de tes patients. En plus, tes carrots cake sont à tomber.

**A Alex,**

Un grand merci. Tu as toujours su te montrer pragmatique, souriant et disponible. On forme une belle équipe au bloc. Je suis fier de reprendre ton poste et j'aimerais pouvoir apporter autant aux internes que tu as pu le faire.

**A Jonathan, Antoine, Lucy, Elodie et Clémence,**

Merci pour vos précieux conseils et pour ces bons moments passés ensemble

**A Martine BANCHEREAU,** pour avoir guidé mes débuts d'internat avec tant de bienveillance.

**A l'équipe de l'INSERM 1089 : Thérèse, Carolina, Ragnar, Malo, Laurie, Paloma & les autres :** merci de votre gentillesse et de votre compréhension quant à mes lacunes en clonage et en Crispr Cas 9 !

**A mes co-internes d'exception,**

A Alice, Valérie, Caroline et Samy : on forme une bien belle promo ! Que de supers souvenirs durant cet internat et quel bonheur de rejoindre votre bureau en Novembre ! J'espère que l'on saura rester aussi proches dans les années à venir.

A Sonia et Sylvain : je suis ravi que l'on passe notre thèse ensemble ! C'est un plaisir de passer du temps avec vous.

A Mathieu, Lindsay, Dimitri, Manon, JB, Charlène, Paul et Arnaud : merci d'avoir agréablement accompagné mes semestres d'internat.

### **A toi Sophie,**

Tu illumines ma vie. Merci pour ton merveilleux soutien durant ce long parcours d'étudiant. Merci pour ton enthousiasme, tes surprises, nos fous rires à la maison, et pour le reste qui n'appartient qu'à nous. Tu es une femme et une maman formidable. Je t'aime.

### **A mes enfants chéris, Louise et Marius,**

Vos sourires me poussent à donner le meilleur de moi-même.

### **À mes parents,**

Maman, Papa, vous êtes et avez toujours été d'un soutien sans faille. Merci pour votre bienveillance et votre écoute. Vous m'avez toujours porté vers de belles valeurs : générosité, simplicité et travail consciencieux. J'ai tellement de chance de vous avoir !

### **A ma famille de scientifiques (au top) :**

François & Solen, Charles, Amaury et Apolline : c'est toujours une grande joie d'être à vos côtés ! Avoir été choisi comme parrain pour Apolline est pour moi une immense fierté !

Sophie : t'es une petite sœur formidable ! Tu seras toujours cette petite fille blonde que je promenais sur le porte bagage de mon vélo à Rongiteaucha.

Claire & Fabien, Jojo mon filleul, Pierre et Etienne : Merci pour tout, hâte de vous voir plus souvent !

A Mamie, à Tante Edith, merci pour votre bienveillance et pour ces bons moments passés ensemble à Châteauroux ou à Paris.

A mes oncles et tantes : Françoise et Catherine, Edmond & Brigitte, Jean-Luc & Danièle, Patrick & Rosita, Anne & Philippe

A mes cousins et cousines.

### **A me belle famille de littéraires (en or) :**

Mado & Yann : 15 ans déjà que vous m'avez accueilli comme un fils dans votre joyeuse tribu. Je ne pourrais jamais vous remercier assez pour tout ce que vous avez fait pour nous. Vous êtes extraordinaires.

Carole & Thibaut : mon équipe de choc pré-ECN, merci ! A quand le Montenegro bis ?

Marie & Hugues : pour le Montenegro bis, on vous veut avec nous !

François & Pauliana : idem ! Et reviens nous vite sur Nantes coco !

Merci de toute l'affection que vous portez à Louise et Marius.

A Katzie, on ne t'en veut pas, reviens !!

### **A mes amis,**

Gilles, Anaïs et Mika, Paul et Léna, Sarah, Nina, Bastien, Edouard, JBM, Mélanie et Xavier, Naïké, Valentine, Clément, Marie, Anaïs et Benoît, Karine, Coline et Max, Gaëlle et Manu ... pour tous ces bons moments partagés et pour tous ceux à venir.

**Une pensée pour Mamie de Thonon, Papi et Grand-Père, j'aurais tant aimé vous avoir à mes côtés aujourd'hui.**

### **A Léone et Yvan**

**A Arnaud, tu seras toujours auprès de moi.**

# TABLE DES MATIERES

## LISTE DES ABREVIATIONS

INTRODUCTION .....	1
--------------------	---

<b>PARTIE 1 : GENERALITES .....</b>	<b>3</b>
-------------------------------------	----------

A. GENERALITES SUR L'ORBITOPATHIE DYSTHYROIDIENNE .....	3
---	---

1. <i>Physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne</i> .....	3
--	---

2. <i>Facteurs de risque</i> .....	9
------------------------------------	---

3. <i>Epidémiologie</i> .....	11
-------------------------------	----

4. <i>Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de l'orbitopathie dysthyroïdienne</i> .....	11
--	----

B. GENERALITES SUR LE RITUXIMAB .....	24
---------------------------------------	----

1. <i>Mode d'action</i> .....	24
-------------------------------	----

2. <i>Indications actuelles du rituximab</i> .....	25
--	----

3. <i>Effets secondaires</i> .....	26
------------------------------------	----

4. <i>Etat des connaissances sur l'effet du rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne</i> .....	28
---	----

<b>PARTIE 2 : METHODE ET RESULTATS .....</b>	<b>31</b>
--	-----------

A. METHODE .....	31
------------------	----

1. <i>Objectifs de l'étude</i> .....	31
--------------------------------------	----

2. <i>Déroulement de l'étude et centres participants</i> .....	31
--	----

3. <i>Recueil des données</i> .....	32
-------------------------------------	----

4. <i>Analyse des résultats</i> .....	33
---------------------------------------	----

5. <i>Critères de jugement</i> .....	34
--------------------------------------	----

6. <i>Analyse statistique</i> .....	35
-------------------------------------	----

7. <i>Tolérance</i> .....	35
---------------------------	----

B. RESULTATS .....	36
--------------------	----

1. <i>Description des patients traités par rituximab</i> .....	36
--	----

2. <i>Evaluation de l'effet du rituximab</i> .....	43
--	----

3. <i>Evaluation de la tolérance du rituximab</i> .....	53
---	----

4. <i>Détermination des facteurs associés à une bonne réponse au traitement</i> .....	54
---	----

5. <i>Analyse annexe du devenir du groupe traité par rituximab et décompression orbitaire</i> .....	64
---	----

<b>PARTIE 3 : DISCUSSION, LIMITES ET PERSPECTIVES .....</b>	<b>68</b>
A. DISCUSSION.....	68
1. <i>Population traitée</i> .....	68
2. <i>Effets du rituximab</i> .....	73
3. <i>Facteurs associés à la réponse au traitement</i> .....	75
4. <i>Tolérance</i> .....	76
B. LIMITES .....	77
C. PERSPECTIVES .....	78
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>79</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE .....</b>	<b>80</b>
<b>ANNEXES .....</b>	<b>88</b>
ANNEXE 1 : CRITERES DE COTATION DU CAS SELON L'EUGOGO .....	88
ANNEXE 2 : CAHIER D'OBSERVATION.....	92
<b>SERMENT MEDICAL</b>	

## LISTE DES ABREVIATIONS

ETDRS :	échelle d'acuité visuelle logarithmique développé pour l'étude ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)
CD20 :	cluster de différenciation 20
Rtx :	groupe rituximab seul
Rtx+DO :	groupe rituximab et décompression orbitaire concomittante
M0 :	avant l'instauration du rituximab
M3 :	3 mois après l'instauration du rituximab
M6 :	6 mois après l'instauration du rituximab
NA :	<i>not available</i> = donnée manquante
NS :	données non significatives
SD :	<i>standard deviation</i> = écart type
TRab :	anticorps anti-récepteurs de la TSH

# INTRODUCTION

Le terme d'ophtalmopathie dysthyroïdienne désigne les atteintes oculaires associées à un dysfonctionnement auto-immun de la glande thyroïde. L'ophtalmopathie se retrouve principalement dans la maladie de Basedow (85 à 90% des cas) mais elle peut parfois être liée à d'autres atteintes thyroïdiennes : thyroïdite lymphocytaire de type Hashimoto, ou anomalies auto-immunes biologiques sans dysfonction thyroïdienne apparente.

Le tableau clinique classique est marqué par l'association de 3 signes cardinaux :

- une atteinte oculaire : pouvant associer exophtalmie, douleurs orbitaires, rétraction palpébrale supérieure et troubles oculomoteurs.
- un goitre : tuméfaction cervicale secondaire à l'augmentation du volume de la thyroïde
- des signes d'hyperfonctionnement thyroïdien : tachycardie, hypersudation, amaigrissement, insomnie, diarrhées.

Cette maladie fut décrite pour la première fois par Pary en 1825<sup>1</sup>, puis par Graves en 1835<sup>2</sup> et enfin Von Basedow en 1840<sup>3</sup>.

Plusieurs dénominations apparaissent dans la littérature : ophtalmopathie dysthyroïdienne, ophtalmopathie ou orbitopathie basedowienne, « Graves disease » pour les anglo-saxons, ou encore goitre exophtalmique.

Il s'agit d'une pathologie inflammatoire orbitaire non rare à laquelle tout ophtalmologiste peut être confronté en première ligne tant les manifestations endocriniennes peuvent être absentes ou apparaître au second plan.

Souvent très invalidante sur le plan esthétique et fonctionnel, l'orbitopathie dysthyroïdienne est aussi une pathologie potentiellement cécitante nécessitant dans certains cas une prise en charge multidisciplinaire urgente adaptée.

Les modalités de traitement des patients atteints d'orbitopathie dysthyroïdienne ont été codifiées récemment par le groupe d'étude européen EUGOGO<sup>4</sup>. Différents paliers de traitement sont proposés selon le degré d'activité et de sévérité de la maladie.

Dans les formes actives modérées à sévères (que nous définirons plus bas), le traitement de première intention est la corticothérapie intraveineuse en bolus. En cas de réponse insuffisante, plusieurs stratégies de seconde ligne peuvent être envisagées sans consensus : radiothérapie externe, décompression orbitaire, traitement combinant ciclosporine et corticothérapie orale, ou encore perfusion de rituximab.

Le rituximab est un anticorps monoclonal anti-CD20 ayant des indications reconnues dans le traitement des lymphomes non hodgkinien, des leucémies lymphoïdes chroniques et des pathologies inflammatoires comme la polyarthrite rhumatoïde ou la granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener).

Son efficacité dans l'orbitopathie dysthyroïdienne a été rapportée depuis 2006 dans plusieurs séries rétrospectives.

La place du rituximab dans l'arsenal thérapeutique fait aujourd'hui l'objet de débats depuis que deux études prospectives et randomisées ont retrouvé des résultats contradictoires : l'étude de Stan (13 patients traités par rituximab) a montré une absence de bénéfice du rituximab comparé au placebo tandis que l'étude de Salvi (16 patients traités par rituximab) a montré une supériorité manifeste du traitement comparé aux glucocorticoïdes administrés par voie intraveineuse (IV), ce qui a même conduit à un arrêt précoce de l'étude.

Ce projet de thèse rapporte les résultats d'une étude multicentrique rétrospective menée sous l'égide du GRT (groupe de recherche sur la thyroïde) portant sur 40 cas de patients traités par rituximab en France. Il s'agit de la plus grande série rapportée à ce jour.

Ce travail sans groupe contrôle n'a pas les moyens de trancher le débat sur la place du rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne mais il apporte des informations supplémentaires sur son utilisation actuelle, sa tolérance et sur les profils évolutifs des patients traités.

Dans un premier temps, nous rappellerons la physiopathologie, la clinique, l'épidémiologie, les facteurs de risque et les stratégies thérapeutiques employées dans l'orbitopathie dysthyroïdienne. Nous discuterons ensuite des avantages théoriques du rituximab dans cette indication et rapporterons les résultats des différentes études menées sur le sujet.

Dans la seconde partie de ce travail, nous détaillerons les modalités de réalisation de l'étude et nous y présenterons les résultats principaux et secondaires.

Enfin, la troisième partie sera l'objet d'une discussion des résultats, des limites de leur interprétation et des perspectives qu'ils permettent d'envisager.

## **PARTIE 1 : GENERALITES**

### **A. GENERALITES SUR L'ORBITOPATHIE DYSTHYROIDIENNE**

#### **1. Physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne**

##### ***a. Immunologie***

L'orbitopathie dysthyroïdienne résulte de l'ensemble des manifestations inflammatoires touchant l'orbite et les muscles oculomoteurs via une réaction auto-immune complexe. Les cibles immunologiques de cette maladie sont la thyroïde, les fibres musculaires des muscles oculomoteurs et les fibroblastes orbitaires. Le caractère parfois très dissocié entre les signes ophtalmologiques et les signes endocriniens s'expliquerait par une modulation différente des mécanismes dysimmunitaires en fonction du terrain génétique et des facteurs environnementaux comme le tabac.

Les travaux des dernières décennies ont permis d'affiner notre compréhension des mécanismes immunologiques impliqués mais certains points restent encore inexplicables<sup>5</sup>.

Actuellement, les auteurs s'accordent pour dire qu'une perte de la tolérance envers certains auto-antigènes (récepteur de la TSH (thyroid-stimulating hormone) et de l'IGF-1 (insulin-like growth factor-1) induit l'activation de lymphocytes T auto-réactifs infiltrant les muscles oculomoteurs et la graisse. Le rôle des lymphocytes T a été confirmé in vivo par leur présence en grande quantité au niveau de l'orbite pathologique lors de scintigraphies à l'octréoscan<sup>6</sup>. L'importance de l'infiltrat lymphocytaire orbitaire semble d'ailleurs proportionnel à l'activité clinique de l'orbitopathie dysthyroïdienne<sup>7</sup>.

Ces lymphocytes T activent en parallèle des lymphocytes B producteurs d'auto-anticorps comme les TRAb (TSH *receptor antibody*) ou encore les anticorps anti-IGF1 *receptor*. Les

TRAb ciblent un antigène commun au tissu thyroïdien et orbitaire : le récepteur de la TSH. Il existe une corrélation entre le taux de TRAb et la sévérité de l'ophtalmopathie<sup>8</sup>.

L'association des réponses immunitaires humorales et cellulaires entraîne la migration d'autres cellules de l'inflammation comme les macrophages.

Les 2 populations lymphocytaires sont productrices de cytokines pro-inflammatoires de type Th1 (TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ ) qui agissent sur le développement des fibroblastes orbitaires<sup>9</sup>.

De nombreuses études ont montré le rôle central joué par les fibroblastes dans la genèse de l'orbitopathie dysthyroïdienne. Dans un milieu cytokinique Th1, ces derniers surexpriment les récepteurs membranaires de l'IGF<sup>10</sup>. L'activation de ces récepteurs par les auto-anticorps anti IGFR<sup>11</sup> favorise alors la prolifération fibroblastique et la synthèse de glycosaminoglycane et de collagène. L'abondance de glycoasaminoglycanes hydrophiles (dont l'acide hyaluronique en particulier) explique l'œdème occupant la cavité et les muscles orbitaires.<sup>9</sup>

Par ailleurs, sous l'effet des auto-anticorps et des modifications du milieu extracellulaire, les fibroblastes sont plus nombreux à se différencier en préadipocytes puis en adipocytes périorbitaires entraînant ainsi une hypertrophie cellulo-graisseuse.

Dans le temps, la réaction auto-immune va progressivement s'estomper et des phénomènes fibro-cicatriciels prendront alors le pas sur l'inflammation.

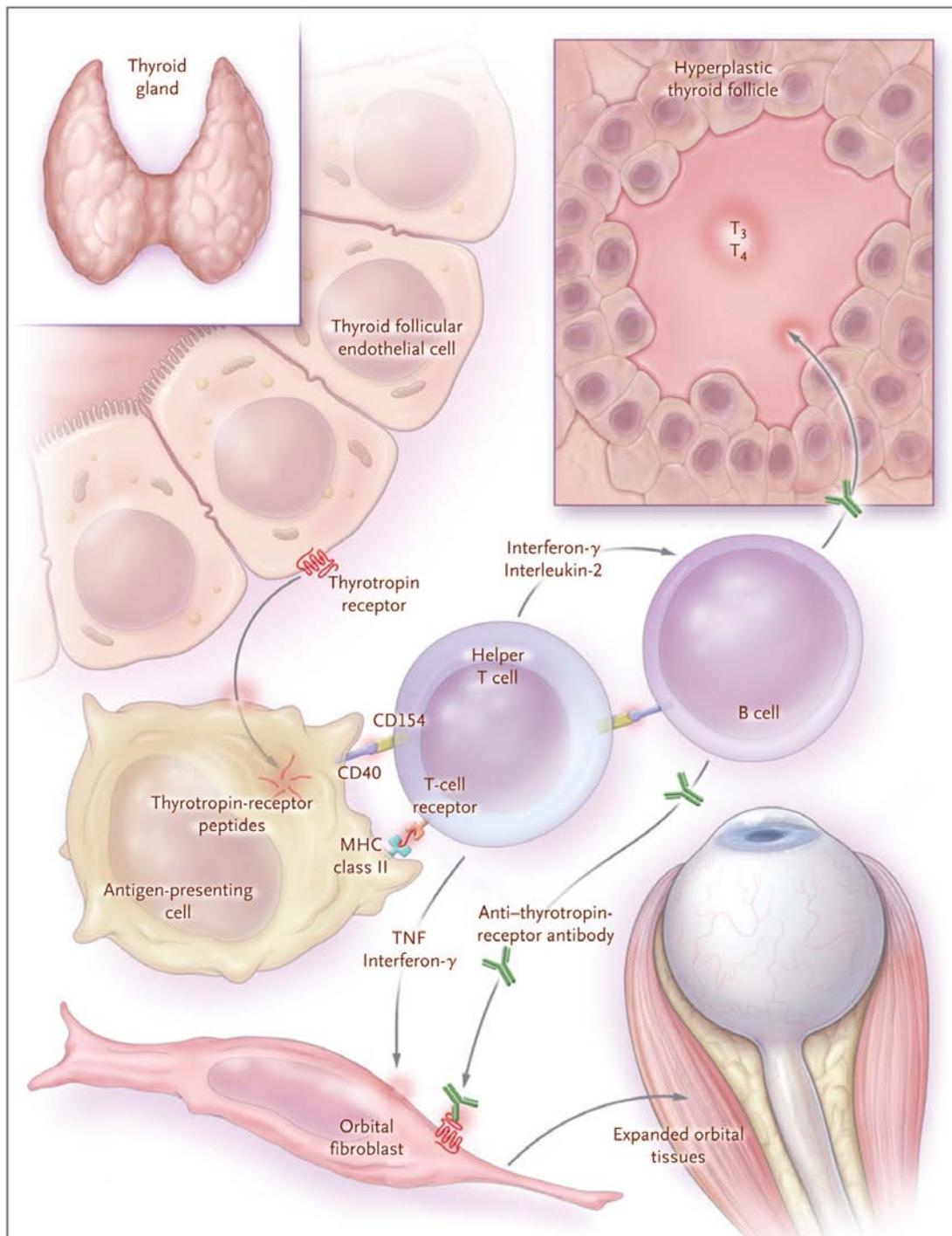


Figure 1 – Schéma illustrant la nature des interactions cellulaires impliquées dans la physiopathologie de l'orbitopathie basedowienne d'après Rebecca S. Bahn, "Graves' Ophthalmopathy," *The New England Journal of Medicine* 362, no. 8 (February 25, 2010),

### b. Histologie

Sur le plan macroscopique, les muscles oculomoteurs touchés par la maladie présentent une hypertrophie souvent importante ayant la caractéristique d'épargner les tendons du muscle (figure 2-A)

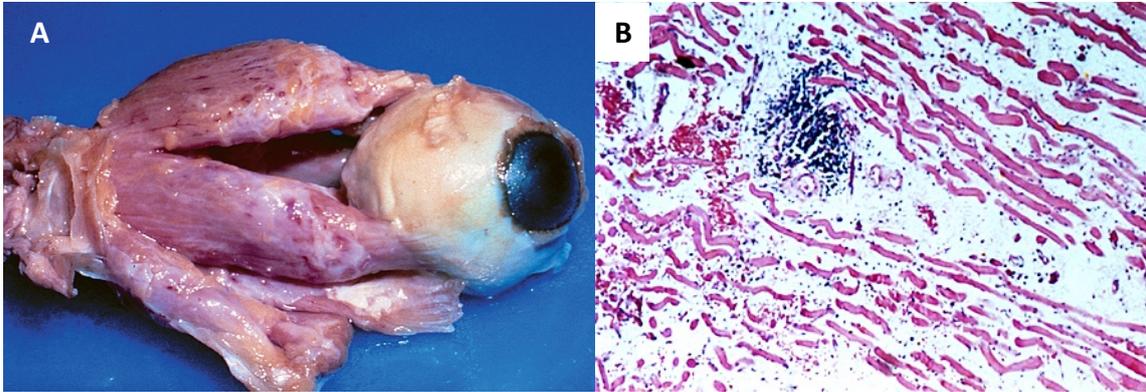


Figure 2 – A ) Muscles oculomoteurs hypertrophiés dans le cas d'une ophtalmopathie basedowienne - Image provenant de Hufnagel TJ, Hickey WF, Cobbs WH, et al. *Ophthalmology* 1984;91:1411. B ) Coupe histologique d'un muscle oculomoteur inflammatoire - Image de Terry F Davies, MD, FRCP, FACE.

L'analyse histologique des muscles hypertrophiés permet de retrouver en phase inflammatoire : un œdème, une diminution de la striation des fibres musculaires, une fragmentation de ces fibres et une infiltration inflammatoire lymphocytaire dominée par des lymphocytes T (figure 2-B)).

Pour la plupart des auteurs, cette image orbitaire lésionnelle immuno-inflammatoire est assez proche de l'atteinte parenchymateuse thyroïdienne observée dans la maladie de Basedow ou dans la thyroïdite de Hashimoto.

Dans les formes anciennes inactivées, les biopsies retrouvent une fibrose musculaire avec déstructuration de l'architecture fibrillaire ainsi qu'une hypertrophie du contingent adipeux orbitaire sans infiltrat inflammatoire.

### c. Physiopathologie

La physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne découle des phénomènes immunologiques et des observations histologiques décrites précédemment.

La conjugaison de l'œdème stromal, de l'infiltrat inflammatoire et de la prolifération des cellules conjonctivales et adipeuses au sein d'une cavité orbitaire rigide explique la protrusion du globe oculaire et les risques compressifs sur le nerf optique ou la veine ophtalmique supérieure.

Une compression du nerf optique peut se manifester par un œdème papillaire, l'apparition de déficit dans le champ visuel et une baisse de l'acuité visuelle qui peut être irréversible si la situation se prolonge.

Le ralentissement du retour veineux explique l'hypertonie oculaire, et les signes congestifs comme la vasodilatation conjonctivale.

L'infiltration des muscles oculomoteurs et du muscle releveur de la paupière expliquent les restrictions oculomotrices, la diplopie binoculaire et la rétraction de la paupière supérieure, signes fréquents et évocateurs de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

L'exophtalmie et la rétraction palpébrale sont responsables d'une exposition cornéenne excessive. L'insuffisance de lubrification de la surface oculaire induit un inconfort important, des douleurs, voire une kératite ou un ulcère pouvant aller jusqu'à la perforation cornéenne.

Enfin, avec le temps, une fibrose se constitue au sein des muscles orbitaires et fixe durablement les lésions.

La physiopathologie peut être résumée par le schéma suivant :

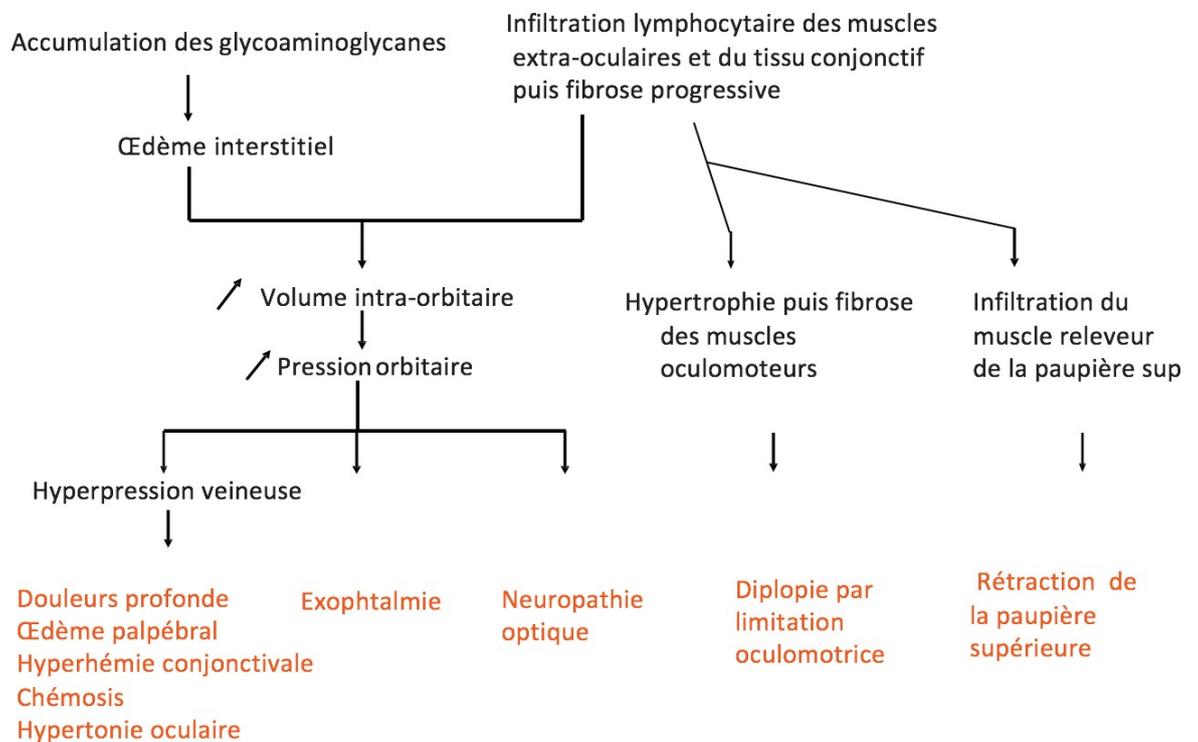
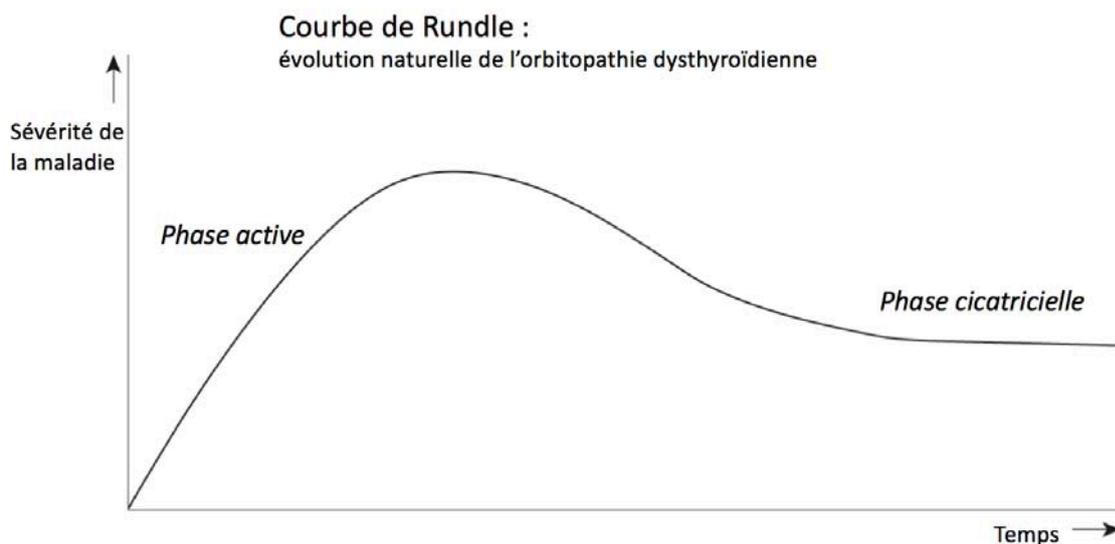


Figure 3- Physiopathologie de l'orbitopathie dysthyroïdienne.

#### d. Evolution naturelle de la maladie

La maladie évolue naturellement selon 2 phases successives décrites par Rundle en 1957<sup>12</sup> :

- la phase active : caractérisée par une inflammation des tissus orbitaires qui conduit à une accumulation de glycosaminoglycanes hydrophiles, à l'augmentation du tissu adipeux et du tissu conjonctif orbitaire et des muscles oculomoteurs<sup>13,14</sup>. La symptomatologie clinique en rapport est riche associant à des degrés divers : douleurs orbitaires, rougeur conjonctivale, exophtalmie, rétraction ou œdème palpébral, strabisme et diplopie par limitation oculomotrice voire baisse d'acuité visuelle par neuropathie optique compressive. Au cours de cette phase de 12 à 18 mois se succèdent des périodes de poussées et de rémissions, sans retour à l'état antérieur dans la plupart des cas.
- la phase cicatricielle : durant laquelle les muscles oculomoteurs se fibrosent de manière séquellaire.



La bonne compréhension de la cinétique de la maladie et l'appréciation de la phase dans laquelle se trouve le patient sont essentiels pour le choix de la thérapeutique la plus opportune.

## 2. Facteurs de risque

### a. Tabagisme

Le tabagisme est le principal facteur de risque modifiable reconnu dans l'orbitopathie basedowienne (odds ratio entre fumeurs et non-fumeurs = 7,7). Chez un patient atteint de la maladie de Basedow, le risque de développer une atteinte orbitaire est directement proportionnel au nombre de cigarettes fumées<sup>15</sup>. Chez les fumeurs, les manifestations de l'orbitopathie sont plus graves et répondent moins bien aux différents traitements immunosuppresseurs<sup>16</sup>. Par ailleurs, le sevrage tabagique semblerait avoir un effet bénéfique sur l'évolution de l'orbitopathie<sup>17</sup>.

L'association du tabagisme est reconnue avec de nombreuses maladies auto-immunes. Cette association pourrait s'expliquer en raison des effets inhibiteurs non spécifiques du tabac sur l'activation des lymphocytes T, la réduction des lymphocytes T *natural killer* et la modulation de l'immunité humorale et cellulaire<sup>18</sup>.

Le lien particulièrement étroit entre le tabagisme et l'orbitopathie dysthyroïdienne suggère l'implication de facteurs additionnels comme un effet direct des toxines de cigarettes<sup>18</sup> ou encore de possibles lésions induites par la chaleur de la fumée transmise dans les sinus ethmoïdaux à travers la lame papyracée.

Des études en imagerie par résonance magnétique ont montré que les sujets tabagiques présentaient une augmentation plus importante du volume de tissu conjonctif orbitaire que les non tabagiques ( $p < 0.001$ )<sup>19</sup>.

Des données *in vitro* corroborent ces observations en suggérant que la fumée de cigarette stimule la production de glycosaminoglycanes et l'adipogenèse<sup>20</sup>.

### b. Génétique

L'importance de la prédisposition génétique dans le développement des dysthyroïdies auto-immunes est clairement établie. Le taux de concordance est élevé entre jumeaux homozygotes (35%) et la prévalence est beaucoup plus importante chez les parents au premier degré de sujets atteints<sup>21</sup>. Il n'existe en revanche aucune preuve d'un risque génétique distinct entre l'atteinte orbitaire elle-même et la dysthyroïdie<sup>22</sup>.

### c. Sexe

L'orbitopathie dysthyroïdienne, de même que l'hyperthyroïdie, est plus fréquente chez les femmes que chez les hommes (odds ratio proche de 5). Cependant, les hommes présentant une orbitopathie développent des formes plus sévères<sup>23</sup>.

### d. Auto-anticorps des récepteurs de la thyrotropine

Des titres élevés d'auto-anticorps dirigés contre les récepteurs de la thyrotropine (TRab) sont retrouvés chez les patients qui présentent les tableaux d'orbitopathie les plus sévères. Des études ont même retrouvé chez des malades atteints de formes plus modérées une corrélation étroite entre les titres d'auto-anticorps et la prévalence, la sévérité et l'évolution de l'orbitopathie<sup>24</sup>.

### e. Déséquilibre de la fonction thyroïdienne

Les patients non équilibrés sur le plan hormonal thyroïdien sont plus à risque de présenter une orbitopathie sévère, particulièrement en cas de passage en hypothyroïdie<sup>17</sup>.

### f. Traitement par iode radioactif

L'irathérapie comme traitement de l'hyperthyroïdie favorise nettement le développement ou l'aggravation d'une orbitopathie. L'explication en serait une libération importante de TRab dans les suites de l'hypothyroïdie massive et brutale induite. Les concentrations maximales d'anticorps sont observées 3 à 5 mois après le traitement<sup>25</sup>. Ce risque d'aggravation de l'orbitopathie doit être prévenu par l'administration préventive d'une corticothérapie per os associée à un traitement hormonal substitutif précoce.

### g. Age

L'âge moyen au moment du diagnostic de l'atteinte orbitaire est d'environ 45 ans. Les manifestations de l'orbitopathie basedowienne sont plus sévères chez les sujets de plus de 60 ans<sup>23</sup>.

### h. Stress

Le stress est décrit par plusieurs auteurs comme un élément significatif dans le développement et l'évolution de l'orbitopathie<sup>21,26,27</sup>.

### **3. Epidémiologie**

La maladie de Basedow touche environ 0,5% de la population et est à l'origine de la majorité des hyperthyroïdies (entre 50 et 80%). Une orbitopathie se manifestera cliniquement chez 20 à 25% des patients atteints de maladie de Basedow. Les études Nord Européennes<sup>28,29</sup> retrouvent pour l'orbitopathie une incidence annuelle allant de 21 à 161 cas pour 100 000 habitants avec un pic de fréquence entre 40 et 60 ans et une nette prévalence féminine (odds ratio proche de 5).

En imagerie par résonance magnétique, des signes caractéristiques d'atteinte orbitaire sont décelables très précocement. Ainsi, une étude portant sur 17 patients sans diagnostic clinique d'orbitopathie a retrouvé pour 12 d'entre eux un élargissement caractéristique des muscles oculomoteurs<sup>30</sup>.

La survenue de l'orbitopathie n'est pas toujours synchrone avec le début de l'hyperthyroïdie : elle la précède pour 20% des patients, survient en même temps pour 40% d'entre eux et se manifeste plus de 6 mois après pour les 40% restant<sup>13,31</sup>.

Les patients qui ne présentent pas encore de déséquilibre du bilan hormonal thyroïdien lors de l'apparition de l'orbitopathie connaissent souvent une longue période d'errance diagnostique<sup>13,32</sup>.

### **4. Caractéristiques cliniques, biologiques et radiologiques de l'orbitopathie dysthyroïdienne**

#### ***a. Signes cliniques***

Le diagnostic de l'orbitopathie dysthyroïdienne est avant tout clinique, conforté par les examens biologiques et radiologiques.

Le tableau complet de l'ophtalmologie dysthyroïdienne associe à des degrés divers une exophtalmie, des modifications palpébrales, des anomalies oculomotrices, des signes inflammatoires congestifs, et des signes de compression neurologique en rapport avec l'excès de tissu dans la cavité orbitaire. Tous les degrés d'atteinte peuvent être rencontrés, du stade infra-clinique aux atteintes majeures avec exophtalmie dite maligne potentiellement cécitante.

Souvent, l'atteinte est asymétrique mais très rarement unilatérale. Dans ce cas, il convient d'éliminer un diagnostic différentiel à type de néoplasie lymphomateuse par exemple.

Sur le plan fonctionnel, les patients rapportent<sup>33</sup> :

- une douleur orbitaire profonde et sourde ( 30% )
- une diplopie ( 17 %)
- un larmoiement ou une photophobie ( 15 à 20 % )
- un trouble visuel (7,5 %).

Le diagnostic d'orbitopathie dysthyroïdienne ne peut être affirmé que lorsque 2 des 3 critères suivants sont présents :

- Dysfonctionnement thyroïdien auto-immun concomitant ou récemment traité (un ou plus des éléments suivants) :
  - o Hyperthyroïdie de la maladie de Basedow
  - o Thyroïdite de Hashimoto
  - o Présence d'anticorps thyroïdiens circulants sans un état coexistant de dysthyroïdie : anticorps anti-récepteur de la TSH (TRabR), anticorps anti-thyroperoxydase ou anti-thyroglobuline
- Signes orbitaires typiques (un ou plus des éléments suivants) <sup>33</sup> :
  - o Rétraction de paupière uni- ou bilatérale (75%)
  - o Asynergie oculo-palpébrale dans le regard vers le bas (50%)
  - o Exophtalmie uni- ou bilatérale (60%)
  - o Strabisme restrictif (40%)
  - o Neuropathie optique compressive (5%)
  - o Œdème/érythème de paupière fluctuant
  - o Chémosis/œdème de la caroncule
- Preuve radiographique d'orbitopathie dysthyroïdienne :
  - o Élargissement uni-/bilatéral fusiforme d'un ou plusieurs éléments suivants
    - Muscle droit inférieur
    - Muscle droit médial
    - Complexe droit supérieur/releveur de la paupière supérieure
    - Muscle droit latéral

L'examen clinique retrouve par ailleurs plus fréquemment :

- une hypertonie oculaire(8,5%) surexposant à terme ces patients au risque de glaucome à angle ouvert (2,5%)<sup>34</sup>. Cette hypertonie est majorée dans le regard vers le haut. Les 2 principaux mécanismes incriminés sont la gêne au retour veineux et ou une indentation du globe par des muscles fibrosés. Certains auteurs ont également évoqué l'implication d'une corticothérapie au long cours, d'une infiltration de l'angle iridocornéen par les mucopolysaccharides ou un effet thyrotoxique direct.
- Un myxoœdème pré tibial (4%) et une acropathie distale par infiltration des tissus mous, associés à un plus mauvais pronostic de l'atteinte orbitaire.

Dans certains cas sévères, l'exophtalmie est telle qu'elle empêche l'occlusion palpébrale et expose alors à un risque de complication cornéenne pouvant aller jusqu'à la perforation et à l'endophtalmie.



*Figure 4 - Photographie d'une patiente suivie dans l'étude. L'examen retrouve une hyperhémie conjonctivale, une rétraction de la paupière supérieure gauche, un oedème ferme de la paupière inférieure gauche, une exophtalmie gauche à 24mm ainsi qu'une exotropie associée à une hypotropie. Des signes d'atteinte inflammatoire du côté droit sont plus discrets sur la photographie mais également présents.*

*b. Echelles de cotation de l'activité et de la sévérité de l'orbitopathie dysthyroïdienne*

Devant cette sémiologie particulièrement riche, deux scores cliniques aujourd'hui consensuels ont été développés afin d'apprécier au mieux l'atteinte orbitaire selon son degré d'activité et de sévérité. Ces scores sont des outils essentiels pour uniformiser les études et guider les choix thérapeutiques.

*i. Score d'activité clinique de la maladie : Clinical Activity Score (CAS) de Mourits<sup>35</sup>*

Le CAS permet de coter sur 7 points l'activité inflammatoire de la maladie sur chaque œil. L'orbitopathie est définie comme active lorsque le score est supérieur ou égal à 3/7. La principale limite de ce score est la part importante de deux critères subjectifs (douleur) qui peuvent être à tort surévalués notamment chez des patients présentant des yeux secs ou en situation de souffrance psychologique.

▫

**Clinical Activity Score (7points)**

- Douleur rétrobulbaire spontanée (1 point)
- Douleur lors des mouvements oculaires vers le haut ou le bas (1 point )
- Rougeur des paupières (1 point)
- Hyperhémie conjonctivale (1 point)
- Œdème palpébral (1 point)
- Inflammation de la caroncule et/ouduplisemi-lunaire(1 point)
- Chémosis (1 point)

Les modalités d'attribution des points concernant les critères cliniques ont été définies très précisément par l'EUGOGO (Annexe 1).

ii. *Score de sévérité de la maladie : classification NOSPEC modifiée par l'EUGOGO<sup>4</sup>*

Cette classification en 3 groupes de sévérité a remplacé en la simplifiant la classification initialement proposée par Werner en 1969 qui fut ensuite modifiée par l'Association américaine de la thyroïde et baptisée par l'acronyme NOSPECS<sup>36</sup>. Elle permet avec un minimum de critères pertinents d'orienter directement la stratégie thérapeutique.

□

**Classification de sévérité de l'orbitopathie dysthyroïdienne d'après l'EUGOGO**

- **Orbitopathie dysthyroïdienne menaçant le pronostic visuel**

(urgence thérapeutique) :

- Neuropathie optique
- Atteinte cornéenne sévère

- **Orbitopathie dysthyroïdienne modérée à sévère :**

- Impact suffisamment important sur la vie quotidienne pour justifier d'une immunosuppression (si active) ou d'une chirurgie (si inactive)
- Signes apparents :
  - Rétraction palpébrale  $\geq 2$  mm
  - Atteinte modérée à sévère des tissus mous orbitaires
  - Exophtalmie  $\geq 3$  mm par rapport à la normale
  - Diplopie inconstante ou constante

- **Orbitopathie dysthyroïdienne légère :**

- Impact mineur sur la qualité de vie ne justifiant pas d'un traitement immunosuppresseur ou d'une intervention chirurgicale
- Signes apparents :
  - Rétraction palpébrale mineure  $< 2$  mm
  - Atteinte légère des tissus mous orbitaires
  - Exophtalmie  $< 3$  mm par rapport à la normale
  - Absence de diplopie ou diplopie intermittente
  - Atteinte cornéenne mineure, répondant au traitement topique par lubrifiants

c. Signes biologiques

Le dysfonctionnement thyroïdien est évalué par les dosages de la TSH et des hormones T3 et T4 libres. Au moment du diagnostic de la maladie de Basedow, une hyperthyroïdie est observée en raison d'anticorps stimulant les récepteurs thyroïdiens à la TSH. Les taux d'hormones thyroïdiennes libre T3 et T4 sont alors augmentés tandis que la TSH est par rétrocontrôle hypophysaire négatif.

Le dosage des anticorps anti récepteurs de la TSH (TRab) confirme le diagnostic de maladie de Basedow. Leur absence justifie un complément d'exploration par le dosage des anticorps anti-thyroperoxydase et anti-thyroglobuline afin de confirmer le caractère auto-immun de la dysthyroïdie.

Lors de la prise en charge de l'hyperthyroïdie par antithyroïdiens de synthèse et / ou traitement substitut (L-Thyroxine) notamment après thyroïdectomie ou irathérapie, le suivi de la TSH permet d'estimer l'équilibre hormonal et d'adapter la posologie des traitements. Le contrôle de la T4 libre est également utile car sa cinétique permet de dépister plus précocement un passage en hypothyroïdie chez les patients traités ou substitués.

Il est à noter que les patients présentant une maladie de Basedow avec une atteinte orbitaire ont des niveaux de TRab plus élevés que les patients n'ayant pas de manifestations orbitaires.

#### d. Signes radiologiques d'orbitopathie dysthyroïdienne

##### *i. Examen tomodensitométrique (TDM)*

A défaut d'IRM, un scanner des orbites apporte de nombreuses informations sur le degré d'atteinte orbitaire. L'examen permet de quantifier le degré d'exophtalmie et l'importance de la graisse orbitaire. L'examen des muscles oculomoteurs en coupe coronale retrouvera classiquement une hypertrophie du corps musculaire épargnant les tendons. Les muscles hypertrophiés sont nettement définis, parfois légèrement hyperdenses. Les muscles droits inférieurs et droits médians sont le plus souvent impliqués. La veine ophtalmique supérieure peut être agrandie en raison d'une compression apicale et le degré de compression du nerf optique peut être apprécié.

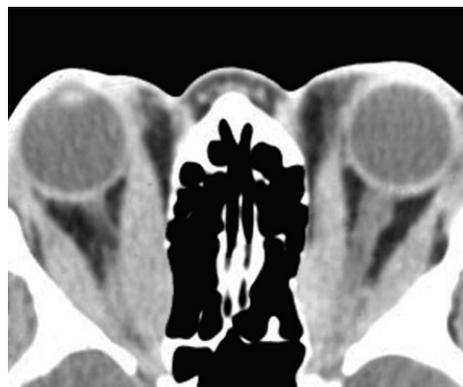
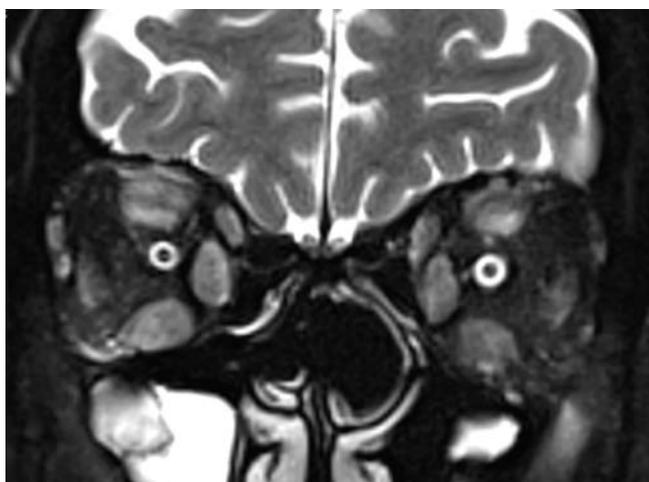


Figure 5- TDM en coupe axiale : élargissement bilatéral du corps des muscles oculomoteurs qui sont légèrement hyperdenses avec compression à l'apex.

## *ii. Imagerie par résonance magnétique (IRM)*

L'IRM est aujourd'hui considérée comme l'examen de référence dans cette pathologie car sa résolution est bien meilleure pour l'analyse des tissus mous. Sur les images en pondération T1, les muscles hypertrophiés sont bien définis avec un signal de même intensité que le muscle normal. En séquence T2, les muscles inflammatoires apparaissent légèrement plus hyperintenses. L'injection de gadolinium permet de mieux souligner les muscles inflammatoires et son analyse est facilitée par l'utilisation d'algorithmes de suppression de la graisse (FAT SAT). L'apparition d'un signal mixte au sein du muscle est souvent le signe d'un remaniement séquellaire fibro-graisseux.



*Figure 6 - IRM orbitaire en coupe coronale, en séquence T2 avec saturation de graisse : hypertrophie et hypersignal T2 franc des muscles droits médiaux, droits supérieurs et droits inférieurs chez une patiente qui sera traitée par rituximab et décompression orbitaire.*

## *e. Principes et modalités de prise en charge de l'orbitopathie dysthyroïdienne*

Les modalités de traitement de l'orbitopathie dysthyroïdienne font l'objet de recommandations récentes du groupe d'étude européen EUGOGO<sup>4</sup>. La prise en charge doit être multidisciplinaire et spécialisée<sup>37</sup>. Elle repose sur l'équilibration de la fonction thyroïdienne<sup>17,38,39</sup>, la suppression des facteurs aggravants comme le tabagisme<sup>15,40,41,42,43,44</sup> et la gestion médico-chirurgicale des complications oculaires.

### *i. Prise en charge des facteurs de risque*

La correction de la fonction thyroïdienne et le sevrage tabagique sont la base de la prise en charge des patients atteints d'orbitopathie basedowienne. Classiquement, un traitement antithyroïdien de synthèse est prescrit pour 18 mois. Aucune molécule n'a montré sa

supériorité par rapport à une autre dans la prévention des manifestations orbitaires. Le sevrage tabagique est un levier de traitement important et il ne faut pas hésiter à orienter les malades vers des consultations spécialisées d'aide au sevrage tabagique. Enfin, les périodes à risque d'hypothyroïdie brutale (thyroïdectomie, irathérapie) doivent être encadrées par une corticothérapie intraveineuse.

#### *ii. Prise en charge des troubles de la surface cornéenne*

L'hygiène palpébrale, l'instillation de collyres mouillants sans conservateurs voire de pommade cicatrisante (vitamine A) ainsi que le port de protections solaires améliorent nettement la qualité de vie des patients exophtalmes.

#### *iii. Prise en charge psychologique*

La souffrance psychologique des patients atteints d'orbitopathie basedowienne est souvent majeure. La maladie peut parfois être défigurante entraînant un isolement social et une perte de l'estime de soi. Il est important de soutenir ces patients avec empathie en leur accordant de la disponibilité car leurs interrogations sont nombreuses et légitimes. Lors de la première consultation, il convient d'informer ces malades de l'évolution naturelle de la maladie et des différents paliers de traitement qui pourront être proposés. Le chemin de la réhabilitation est souvent long car nombre d'options thérapeutiques sont délétères si entreprises trop tôt en phase encore inflammatoire.

#### *iv. Prise en charge médicale de l'inflammation :*

##### ◆ Sélénium

En 2011, une étude récente contrôlée avec placebo a montré l'intérêt d'un traitement antioxydant per os par sélénium, à la dose de 100 mg deux fois par jour pendant six mois dès le stade d'orbitopathie légère. Ce traitement permet d'améliorer la qualité de vie des patients et de réduire la progression de la maladie<sup>45</sup>. Bien que non remboursé, il peut être proposé comme traitement additionnel de toute orbitopathie dysthyroïdienne du fait de son excellente tolérance et de son prix modéré.

##### ◆ Traitement de première ligne : corticothérapie intraveineuse

Le traitement intraveineux par bolus de glucocorticoïdes (méthylprednisolone) est le traitement de référence. Il s'avère plus efficace que la corticothérapie orale dans de nombreuses études et ce, quel que soit le protocole utilisé<sup>16,46</sup>. Les taux de réponse aux

corticoïdes sont d'environ 70 % par voie intraveineuse contre moins de 50 % per os<sup>47</sup>. La voie intraveineuse s'avère par ailleurs mieux tolérée que la voie orale. Cette dernière n'est plus indiquée.

La dose totale recommandée par l'EUGOGO en première intention est de 4,5g de solumedrol sur 12 semaines soit 6 bolus de 500 mg de méthylprednisone pendant 6 semaines, suivis de 6 autres bolus de 250 mg par semaine pendant 6 semaines.

Il existe en revanche un risque d'insuffisance hépatique aiguë par toxicité cumulative directe des glucocorticoïdes sur les hépatocytes (au moins 4 cas rapportés). Ceci contre indique la poursuite du traitement si la dose cumulée dépasse 8 g de méthylprednisolone<sup>48</sup>.

En cas d'échec d'une première ligne de corticothérapie intraveineuse, quatre traitements de seconde intention peuvent être proposés sans que la supériorité de l'un par rapport à l'autre n'ait pu être démontrée dans la littérature : une seconde ligne de corticothérapie intraveineuse, la radiothérapie orbitaire, le rituximab ou encore la ciclosporine associée à une corticothérapie per os. Du fait des niveaux de preuve limités de chacun de ces traitements et de leurs effets indésirables potentiels, le choix thérapeutique doit se faire au cas par cas, idéalement lors d'une réunion de concertation pluridisciplinaire. Il conviendra alors de déterminer l'option offrant la balance bénéfique - risque la plus favorable dans le contexte individuel du patient en considérant ses comorbidités, ses appréhensions et l'impact de la maladie sur sa qualité de vie.

#### ◆ Radiothérapie orbitaire

Assez rarement pratiquée, la radiothérapie peut s'avérer intéressante en seconde intention, en complément de la corticothérapie intraveineuse. Le taux de réponse retrouvé est d'environ 60 %<sup>16</sup> avec une amélioration significative de la diplopie et des troubles oculomoteurs. Les protocoles employés varient selon les auteurs. En général, une dose cumulée de 10 à 20 Gray par orbite fractionnée en dix séances sur une période de deux semaines est appliquée<sup>49</sup>. Les études semblent montrer que la radiothérapie orbitaire externe est un traitement sûr à long terme<sup>50</sup>. Ce traitement fait malgré tout redouter un risque théorique de carcinogénèse en particulier chez les patients jeunes de moins de 35 ans. L'apparition plus précoce d'une cataracte est rapportée mais son traitement chirurgical est le plus souvent aisé. Des complications rétinienne microvasculaires post-radiques sont rares

mais également possibles et le traitement en est décevant. La présence d'un diabète doit ainsi être considéré comme une contre-indication relative à la radiothérapie orbitaire<sup>50</sup>.

◆ Rituximab

L'état des connaissances sur le rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne fait l'objet d'un chapitre à part entière (Section I-B-4)

◆ Ciclosporine associée à une corticothérapie per os

Deux études anciennes contrôlées randomisées ont démontré qu'une bithérapie associant ciclosporine et corticothérapie orale était plus efficace que l'un ou l'autre des traitements pris séparément chez les patients atteints d'orbitopathie dysthyroïdienne active modérée à sévère<sup>51,52</sup>. 60% des patients non répondeurs au traitement par corticoïde per os seul répondaient à l'association des deux thérapeutiques. Les doses utilisées allaient de 60 à 100mg par jour de prednisone en décroissance sur 3 mois et de 5 à 7,5mg/kg de ciclosporine. Ce traitement n'a toutefois pas fait l'objet d'étude randomisée contre le traitement par glucocorticoïdes en intraveineux qui est depuis devenu le traitement de référence. Les effets indésirables les plus courants imputables à la ciclosporine sont une toxicité dose-dépendante hépatique et rénale ainsi que des cas d'hyperplasies gingivales. La toxicité rénale est fréquente et s'associe à des poussées d'hypertension. Du fait de ces complications et de son efficacité modeste, le recours à la ciclosporine est aujourd'hui exceptionnel dans l'orbitopathie basedowienne.

v. *Prise en charge chirurgicale*

D'une manière générale, les traitements chirurgicaux de réhabilitation ne sont à proposer qu'à distance d'une poussée inflammatoire (CAS < 3) et après l'obtention d'un équilibre thyroïdien stable sur plusieurs mois.

La prise en charge comporte quatre grands types d'interventions qui doivent s'envisager selon un ordre chronologique précis : la décompression orbitaire osseuse plus ou moins graisseuse puis la chirurgie oculomotrice puis la chirurgie palpébrale de rétraction des paupières et enfin la chirurgie esthétique du regard.

Le respect de cette séquence chronologique est impératif car elle évite aux différentes interventions de compromettre les résultats des précédentes<sup>53</sup>. Certains auteurs ont

proposé dans certaines situations de réaliser deux types d'interventions en un seul temps avec de bons résultats.<sup>54</sup>

Lorsque la fonction visuelle est menacée à court terme et que la corticothérapie intraveineuse n'est pas rapidement efficace, une chirurgie de décompression orbitaire doit être programmée en urgence.

#### ◆ Chirurgie de décompression orbitaire

Elle est indiquée en urgence dans les situations de neuropathie optique compressive ou d'exposition cornéenne sévère mettant en jeu à court terme le pronostic visuel.

Elle est programmée à froid afin de réduire une exophtalmie et les manifestations en rapport avec un ralentissement du retour veineux orbitaire (hypertonie oculaire, congestion vasculaire...).

Chez certains patients, des manifestations congestives secondaires au ralentissement du retour veineux peuvent persister à distance d'une poussée inflammatoire de la maladie. Dans ces cas trompeurs, le CAS reste faussement élevé du fait des œdèmes et rougeurs conjunctivo-palpébrales purement vasculaires et il convient de proposer une chirurgie de décompression qui permettra la normalisation du retour veineux postérieur.<sup>55</sup>

Avant toute décompression orbitaire, il est indispensable d'effectuer un bilan d'imagerie neuroradiologique comprenant idéalement la réalisation d'un examen tomodensitométrique et d'une IRM (données morphologiques, analyse du contenu musculaire et graisseux).

La chirurgie de décompression vise à réduire la pression intra-orbitaire et l'exophtalmie par l'effondrement d'une ou plusieurs parois orbitaires osseuses. Elle peut être associée à une lipectomie orbitaire pour une meilleure réduction de l'exophtalmie.<sup>56</sup>

Il existe plusieurs voies d'abord qui présentent chacune leurs avantages et leurs inconvénients :

- décompression par voie externe : abord transconjunctival inférieur, caronculaire, palpébral inférieur, ou encore palpébral supérieur.
- décompression par voie endoscopique endonasale.

En moyenne, la décompression d'une paroi permet de gagner de 0 à 4 mm d'exophtalmie, 3 à 6 mm pour deux parois et 6 à 10 mm pour trois parois.<sup>57</sup>

#### ◆ Chirurgie des troubles oculomoteurs

Elle ne s'envisage qu'à distance d'une poussée inflammatoire (6 mois minimum) et après stabilisation des déviations oculomotrices. Le développement d'une fibrose alors même que l'inflammation s'est estompée est source de modification de la motilité oculaire expliquant la nécessité d'une prise en charge à distance.

Il s'agit généralement d'un recul musculaire avec réinsertion sclérale. Le recul est dosé en fonction de l'appréciation du degré de fibrose musculaire et il doit souvent être important (6 à 8 mm)<sup>58</sup>. Le recul est réalisé après un test d'élongation musculaire. Les résections musculaires sont classiquement déconseillées, mais peuvent être discutées au cas par cas en fonction de l'élasticité per-opératoire du muscle.

L'objectif de la chirurgie est la suppression de la diplopie en position primaire et dans le regard vers le bas. Des limitations persistent fréquemment dans les autres directions du regard du fait de la réduction des capacités contractiles des muscles fibrosés.

Une adaptation de prismes peut être proposée en postopératoire en cas de déviation résiduelle.

#### ◆ Chirurgie palpébrale

L'objectif est de corriger la rétraction des paupières par un allongement palpébral.

En paupière supérieure, selon l'importance croissante de la rétraction, peuvent être proposées :

- une myotomie du muscle de Müller par voie conjonctivale pour les formes minimales
- une section des ailerons latéraux du muscle releveur de la paupière supérieure associée ou non à une myotomie du releveur pour les formes modérées
- une section des ailerons avec recul du releveur ± interposition de matériel autogénique ou synthétique pour les formes sévères.

En paupière inférieure, peuvent être proposés :

- un recul ou excision des rétracteurs pour les faibles rétractions.
- un recul ou excision des rétracteurs avec interposition de matériel (cartilage auriculaire ou provenant du tarse) pour traiter les rétractions modérées ou

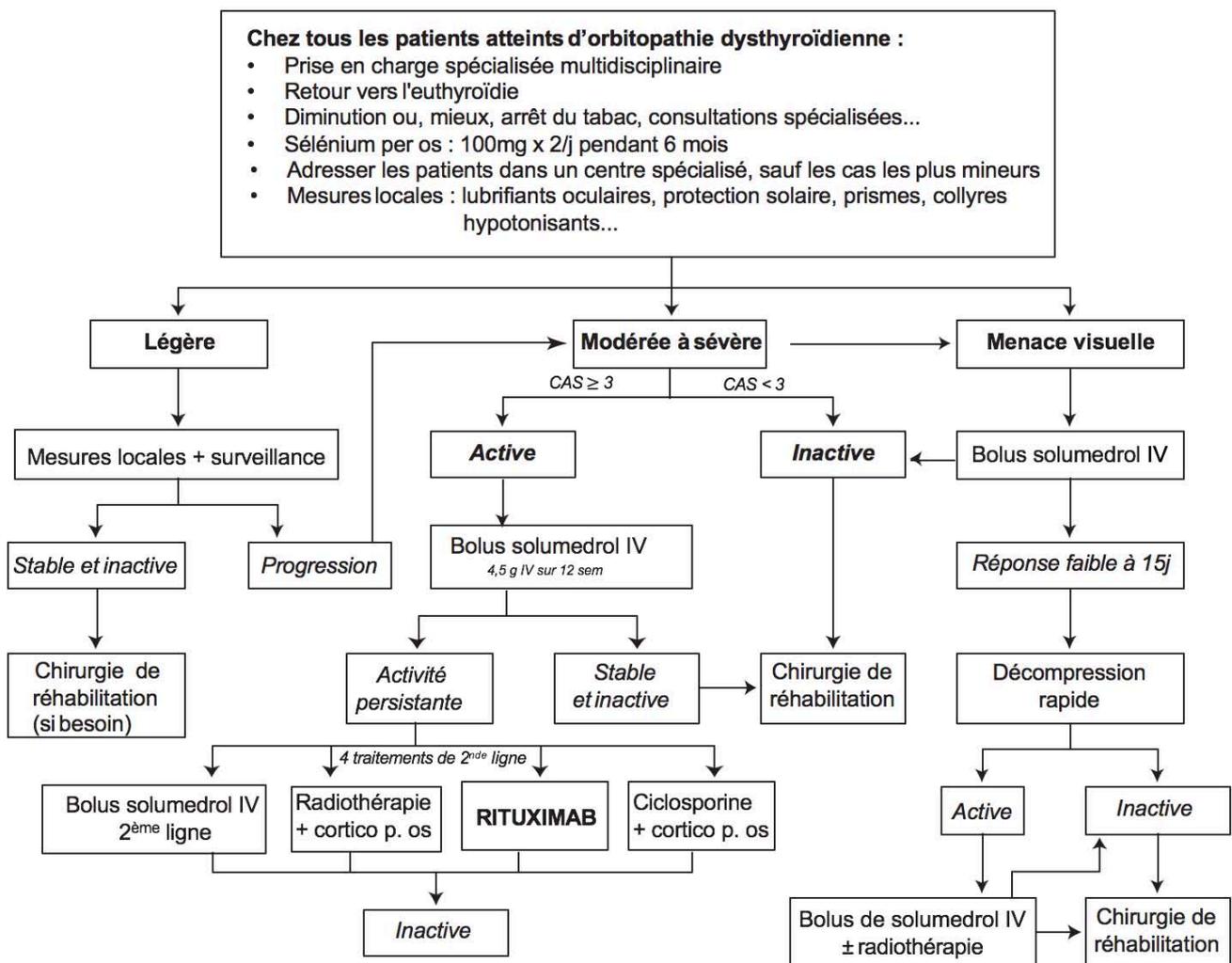
sévères séquellaires de l'orbitopathie ou de la chirurgie oculomotrice (grand recul du droit inférieur).

◆ Chirurgie esthétique du regard

Un geste de blépharoplastie esthétique supérieure ou inférieure ne peut s'envisager qu'au terme du long parcours de réhabilitation visuelle. Pour un résultat optimal, il convient toujours de réaliser la résection cutanée la plus économe possible.

vi. *Stratégie de prise en charge*

Le diagramme suivant résume l'ensemble de la stratégie de prise en charge des orbitopathies dysthyroïdiennes adapté des dernières recommandations de l'EUGOGO. Le choix des thérapies envisagées repose directement sur l'activité et le stade de sévérité de la maladie.



## B. GENERALITES SUR LE RITUXIMAB

### 1. Mode d'action

Le rituximab (MAB THERA®) est un anticorps chimérique humanisé qui se lie spécifiquement via son fragment Fab à l'antigène transmembranaire CD20. Le CD 20 est une phosphoprotéine non glycosylée qui régule les flux intracellulaires de calcium et permet l'activation de la prolifération lymphocytaire B. L'expression du CD20 est spécifique des lymphocytes B. On la retrouve dans plus de 95% des cellules de la lignée B du stade de cellule B immature au stade mature incluant les cellules B mémoires. Elle n'est par contre pas exprimée sur les plasmocytes produisant les anticorps<sup>59</sup>.

L'exposition du fragment Fc du rituximab déclenche différents mécanismes immunitaires conduisant à la lyse des lymphocytes exprimant le CD20. Les différents mécanismes mis en jeu sont :

- une cytotoxicité dépendante du complément, faisant intervenir la liaison du fragment C1q au fragment Fc du rituximab.
- une cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps, via la reconnaissance du fragment Fc par les granulocytes, les macrophages ou les cellules NK.
- l'induction directe de l'apoptose par l'anticorps anti-CD20.

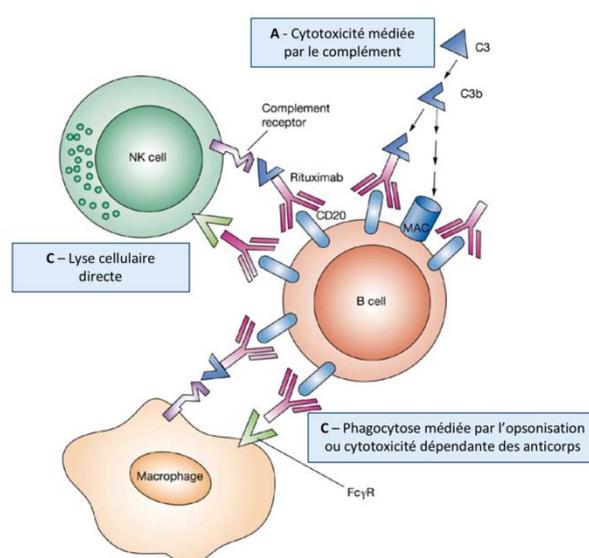


Figure 7–Mécanismes d'action du rituximab (adapté d'après le schéma de Taylor RP dans Nat Clin PractRheumato (2007))

L'administration de 2 perfusions de 1g de rituximab entraîne une déplétion franche, immédiate, et prolongée des cellules B ayant une courte durée de vie plasmatique. Cette déplétion concerne plus de 90% de la population lymphocytaire mature. Elle se prolonge en général de 16 à 19 semaines<sup>60</sup> avec des extrêmes pouvant aller jusqu'à 2 ans après traitement<sup>61</sup>. En revanche, l'administration de rituximab ne semble pas modifier directement la production d'anticorps et conserve de ce fait l'immunité vaccinale. Ceci s'explique par la perte de l'expression du CD20 dans les plasmocytes matures de la moelle osseuse qui ont une longue durée de vie<sup>62</sup>.

L'effet du rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne pourrait principalement résulter du blocage de la présentation de l'antigène par les cellules B après leur lyse induite par l'anticorps anti-CD20. Il en résulterait alors une diminution de l'activation des lymphocytes T orbitaires.

Cependant, l'utilisation du rituximab dans les maladies auto-immunes a soulevé certaines questions qui sont encore aujourd'hui sans réponse. Pourquoi la réponse au traitement ne correspond-elle pas toujours à l'épuisement complet des lymphocytes B? Par quels mécanismes le rituximab pourrait-il affecter indirectement la production d'anticorps ?<sup>63,64</sup>

## 2. Indications actuelles du rituximab

Le rituximab a actuellement l'autorisation de mise sur le marché pour les pathologies suivantes<sup>65</sup> :

- Lymphomes non-hodgkiniens :
  - o *lymphome folliculaire de stade III-IV*:
    - en traitement d'induction, associé à une chimiothérapie
    - en traitement d'entretien chez les patients répondant au traitement d'induction
    - en monothérapie en cas de chimiorésistance ou à partir de la deuxième rechute après chimiothérapie
  - o *lymphome non-hodgkinien agressif diffus à grandes cellules B, CD20 +* :
    - en association à une chimiothérapie "CHOP" (cyclophosphamide, doxorubicine, vincristine, prednisolone)
- Leucémie lymphoïde chronique : en association à une chimiothérapie

- Polyarthrite rhumatoïde : formes sévères et actives, résistantes aux anti-TNF, en association avec le méthotrexate
- Granulomatose avec polyangéite (ex maladie de Wegener) : formes sévères et actives
- Polyangéite microscopique : formes sévères et actives

### **3. Effets secondaires**

Les perfusions de rituximab doivent être administrées sous l'étroit contrôle d'un professionnel de santé expérimenté et dans un environnement où l'ensemble des moyens de réanimation sont immédiatement disponibles. De fait, des effets secondaires graves sont possibles.

#### *a. Réactions liées à la perfusion*

Les effets secondaires les plus fréquemment rapportés avec le traitement par rituximab sont des réactions liées à la perfusion<sup>66</sup>. Les symptômes sont le plus souvent mineurs et surviennent habituellement dans les deux premières heures. Ils associent à divers degrés : fièvre, frissons, difficultés respiratoires, oppression thoracique, troubles gastriques ou éruption cutanée.

Le mécanisme de survenue de ces réactions n'est pas totalement élucidé. On suspecte plutôt une réaction liée à une libération de cytokines qu'une réaction d'hypersensibilité médiée par les IgE<sup>67</sup>. En effet, la majorité des cas apparaissent lors de la première perfusion. L'origine murine de l'anticorps, bien qu'humanisé, expliquerait ce phénomène.

Dans les essais thérapeutiques sur la polyarthrite rhumatoïde, une réaction mineure a été observée chez 23% des patients traités pour polyarthrite rhumatoïde tandis qu'une réaction sévère a été notée chez 0,5% des patients traités. Quelques rares cas de réactions mortelles secondaires à la perfusion ont été rapportés.

Depuis ces événements gravissimes, une surveillance étroite des patients présentant des antécédents cardiaques connus ou des antécédents de réactions cardio-pulmonaires d'une part, ainsi qu'un traitement préventif systématique d'autre part, sont recommandés.

Le traitement préventif repose sur l'administration d'un antipyrétique associé à un antihistaminique per os et à un traitement par glucocorticoïde (100 mg de méthylprednisolone IV 30 minutes avant la perfusion de rituximab).

Il est également préconisé d'initier progressivement la vitesse d'injection intraveineuse lors de la première perfusion (vitesse initiale de 50 mg/h qui pourra être ensuite être augmentée par paliers de 50 mg/h toutes les 30 minutes, jusqu'à un maximum de 400 mg/h).

L'incidence des réactions liées à la perfusion diminue avec le nombre de perfusions. Les réactions décrites sont habituellement réversibles après la diminution de la vitesse ou l'arrêt de la perfusion de rituximab et l'administration d'un antipyrétique, d'un antihistaminique et éventuellement d'oxygénothérapie, d'une réhydratation veineuse ou d'une injection intraveineuse de bronchodilatateurs et de glucocorticoïdes si nécessaire.

En fonction de la sévérité des réactions liées à la perfusion et de leur prise en charge, le traitement par rituximab devra être interrompu ou arrêté définitivement. Dans la plupart des cas, la perfusion peut reprendre à une vitesse deux fois moindre après disparition complète des symptômes.<sup>61</sup>

### **b. Infections**

De par la lymphopénie qu'il induit, le rituximab augmente le risque d'infection et particulièrement celui de réactivation d'une hépatite B. L'augmentation de ce risque est corrélée à la dose et à la durée du traitement et survient de ce fait plus fréquemment chez les patients traités pour lymphomes.<sup>68,69</sup>

Un dépistage du virus de l'hépatite B doit être réalisé chez tous les patients avant l'initiation d'un traitement par rituximab. Le bilan doit inclure au minimum le dépistage de l'AgHBs et de l'Ac anti-HBc. Les patients présentant une hépatite B active ne doivent pas être traités par rituximab. Les patients présentant une sérologie positive pour l'hépatite B (AgHBs et/ou Ac anti-HBc) doivent être adressés à un médecin spécialisé en hépatologie avant l'instauration du traitement et doivent être surveillés et pris en charge conformément aux recommandations médicales actuelles afin de prévenir une réactivation du virus de l'hépatite B.<sup>61</sup>

Une étude récente portant sur plus de 3000 patients atteints de polyarthrite rhumatoïde n'a pas retrouvé de différences sur l'incidence des infections graves dans un groupe traité par méthotrexate et rituximab comparé à un groupe traité par méthotrexate et placebo.<sup>70</sup>

De très rares cas de leucoencéphalopathies multifocales progressives (LEMP) liées au polyomavirus (virus JC) ont été rapportés lors de l'utilisation de rituximab après sa mise sur le marché. La majorité des patients atteints avait reçu du rituximab en association à une chimiothérapie ou lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques dans le cadre d'un LNH ou d'une LLC. Les autres cas décrits sont par ailleurs survenus chez des patients atteints de lupus érythémateux disséminé, dont certains avaient eu une immunosuppression relativement minime, suggérant que le lupus érythémateux disséminé puisse prédisposer à cette affection.<sup>71,72</sup>

### *c. Cancer*

Malgré une crainte légitime de l'augmentation de l'incidence des cancers sous traitement immunomodulateur, cet effet n'a pas pu être mis en évidence dans les études existantes, soit parce que ce risque est négligeable, soit parce que la durée de suivi des études est insuffisante.

## **4. Etat des connaissances sur l'effet du rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne**

En 2006, deux publications<sup>73,74</sup> ont rapporté pour la première fois des cas d'amélioration spectaculaire après traitement par rituximab chez des patients atteints d'orbitopathies dysthyroïdiennes modérées à sévères, actives et résistantes à la corticothérapie intraveineuse.

En 2013, la littérature comprenait déjà 43 cas de patients traités par habituellement deux perfusions de 1g à 15 jours d'intervalle. Les indications étaient principalement les situations d'échec du traitement de première intention par corticothérapie intraveineuse<sup>62</sup>. Chez ces patients, l'activité et la sévérité de l'orbitopathie se sont respectivement améliorées pour 98% et 91% d'entre eux. Les scores d'activité clinique avaient en moyenne diminué de 4,9 à

2/ 7 après 16 semaines<sup>62</sup>. 30% des patients décrits ont présenté des effets indésirables (10 mineurs et 3 majeurs dont un cas de neuropathie optique compressive). L'ensemble des résultats très favorables de ces études non contrôlées ont fait envisager la possibilité d'introduire le rituximab comme traitement de première intention dans les formes d'orbitopathies actives, modérées à graves.

En février 2015, Stan<sup>75</sup> a publié dans le JCEM une étude prospective randomisée contre placebo sur 13 patients traités par rituximab. Les résultats furent très décevants, ne montrant aucune supériorité du traitement contre placebo. Au même moment, Salvi<sup>76</sup> publiait les résultats d'un autre essai prospectif randomisé portant sur 15 patients traités par rituximab, comparés à 16 patients traités par glucocorticoïdes IV. Les résultats furent au contraire très positifs avec une amélioration significative des paramètres cliniques conduisant à un arrêt prématuré de l'étude. Dans son étude, Salvi a même démontré qu'une posologie réduite de rituximab (perfusion unique de 500mg) était aussi efficace que la posologie usuelle (2 perfusion de 1000mg). Ces résultats en apparence contradictoires seront discutés dans la 3<sup>ème</sup> partie de ce travail.

En 2017, nous avons pu répertorier dans la littérature 82 cas d'orbitopathies dysthyroïdiennes traitées par rituximab (tableau). Sur ces 12 études très hétérogènes, le taux de réponse favorable est de 76% (63/83) en conservant les différents critères de jugement des auteurs.

Auteurs	Posologie de rituximab	Nombre de patients	Evolution favorable	CAS moyen avant / après-rituximab
<b>El Fassi et al.</b> <sup>73</sup> <i>Thyroid</i> 2006	375 mg/m <sup>2</sup> de surface corporelle toute les semaines pendant 1 mois	2	2	5.5 / 1.5
<b>Salvi et al.</b> <sup>77</sup> <i>Eur J Endocrinol</i> 2007	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	9	7	4.7 / 1.8
<b>Khanna et al.</b> <sup>78</sup> <i>Ophthalmology</i> 2010;	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	6	6	5.5 / 1.3
<b>Krassas et al.</b> <sup>79</sup> <i>Clin Endocrinol (Oxf)</i> 2010	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	1	0	4.5 / 4.5
<b>Madaschi et al.</b> <sup>80</sup> <i>Endocr Pract</i> 2010	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	1	1	5/0
<b>Silkiss et al.</b> <sup>81</sup> <i>Ophthal Plast Reconstr Surg</i> 2010	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	12	12	5.5 / 0.8
<b>Salvi et al.</b> <sup>82</sup> <i>Arch Ophthalmol</i> 2012;	100 mg IV en dose unique	2	2	5.5 / 2.5
<b>Mitchell et al.</b> <sup>83</sup> <i>Clin Endocrinol</i> 2013	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle pour 3 patients 2 x 500mg à 14 jours d'intervalle pour 6 patients	9	6	6 / 2
<b>E. Suhler et al.</b> <sup>84</sup> <i>JAMA Ophthalmol.</i> 2014 Mai	2 x 500mg ou 2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	10	7	NA
<b>Stan et al.</b> <sup>75</sup> <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2015	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	13	4	4,9 / 1,2
<b>Salvi et al.</b> <sup>76</sup> <i>J Clin Endocrinol Metab</i> 2015	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle pour les 5 premiers patients puis 500mg en une fois pour les 10 suivants	15	15	4.4 / 0,6
<b>Şimşek et al.</b> <sup>85</sup> <i>Turk J Ophthalmol.</i> 2017 Jan	2 x 1 g à 14 jours d'intervalle	1	1	7 / 5
<b>Total</b>		<b>81</b>	<b>63 (76%)</b>	

Tableau 1 – Liste des études ayant évaluées des patients traités par rituximab pour orbitopathie dysthyroïdienne.

## **PARTIE 2 : METHODE ET RESULTATS**

### **A. METHODE**

#### **1. Objectifs de l'étude**

L'objectif principal de notre étude était d'évaluer sur la plus grande cohorte possible les effets du rituximab dans l'orbitopathie basedowienne.

Les objectifs secondaires étaient d'analyser :

- La sécurité de ce traitement
- les caractéristiques cliniques initiales des groupes répondeurs et non répondeurs au rituximab afin d'isoler des facteurs pronostics associés à une meilleur réponse thérapeutique.
- les situations cliniques ayant amené à l'utiliser (indications)

#### **2. Déroulement de l'étude et centres participants**

Avec l'appui du GRT (groupe de recherche sur le thyroïde dirigé par le Pr Philippe Caron), nous avons pu conduire une étude rétrospective, multicentrique, visant à analyser les dossiers de patients traités par rituximab entre janvier 2011 et avril 2016.

Les équipes du CHU de Nantes des services d'ophtalmologie (Dr Lebranchu et Jean-Baptiste Deltour) et d'endocrinologie (Dr Drui et Marie D'Assigny) sont à l'origine du projet et ont centralisé le recueil et l'analyse des données.

La majorité des patients nantais ont été évalués de manière prospective, non interventionnelle, en suivant rigoureusement la grille de recueil établie dès 2014 et en planifiant des consultations de contrôle systématiques à trois et six mois.

Neufs autres centres français ont accepté de participer à l'étude et nous ont fait parvenir les dossiers de leurs patients traités par rituximab pour une orbitopathie dysthyroïdienne. Ces centres que nous remercions chaleureusement sont : La fondation Rotschild à Paris, Lille, Tours, Brest, Lille, Angers, Lyon, Montpellier et Strasbourg.

Bien que non interventionnel, le projet de l'étude a été soumis et validé par le groupe Nantais d'éthique dans le domaine de la Santé (GNEDS).

### **3. Recueil des données.**

Les données médicales de chaque patient ont été transmises de manière anonyme et dans des conditions garantissant leur confidentialité. Ces données nous sont parvenues pour certaines par voie postale, pour d'autres par fax ou encore par e-mail.

Le fichier informatique Excel compilant les données d'intérêt a été sécurisé de manière à respecter la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 modifiée en 2004. Il a été déclaré à la CNIL.

Le recueil se concentrait sur trois périodes d'intérêt : avant le traitement par rituximab (M0), à trois mois (M3) puis à six mois (M6) de traitement.

Les données épidémiologiques recueillies étaient les suivantes : âge au diagnostic de la dysthyroïdie, âge au diagnostic de l'orbitopathie, délai de prise en charge par glucocorticoïdes (en mois) et délai de prise en charge par rituximab (en mois).

Les données endocrinologiques évaluaient le statut tabagique (actif, sevré, absent), l'équilibre thyroïdien (TSH, T4, T3, anticorps anti récepteur de la TSH (TRab)), la dose cumulée de glucocorticoïdes précédemment administrée, un éventuel antécédent de thyroïdectomie ou d'irathérapie, les doses et le protocole d'administration de rituximab employé, la présence d'effet indésirable rapporté.

Enfin, les données des examens ophtalmologiques comprenaient : traitements chirurgicaux précédemment entrepris (décompression orbitaire), la présence de douleur rétrobulbaire spontanée, de douleur lors des mouvements oculaires verticaux, d'une diplopie subjective, la mesure de l'acuité visuelle (convertie en échelle logarithmique), la présence à l'examen à la lampe à fente des signes suivants : rougeur des paupières, hyperhémie conjonctivale, œdème palpébral, inflammation de la caroncule et/ou du plis semi lunaire, chémosis, rétraction palpébrale, atteinte cornéenne, tonus oculaire, examen de l'oculomotricité et présence d'éventuelles limitations motrices, tests de Lancaster éventuels, degré d'exophtalmie mesuré à l'exophtalmomètre de Hertel, présence de signe de neuropathie optique au fond d'œil (œdème papillaire) ou sur les relevés des champs visuels.

Ces éléments permettaient de calculer le score d'activité clinique et le degré de sévérité de la maladie selon les classifications de l'EUGOGO.

L'annexe 2 montre le cahier d'observation tel qu'adressé aux différents centres partenaires.

#### 4. Analyse des résultats

L'analyse a porté sur les patients pour lesquels les données ophtalmologiques et endocrinologiques étaient suffisamment complètes à M0, M3 et M6.

Concernant les indications, le recueil des effets indésirables et les modifications de l'équilibre hormonal (TSH et TRab) au cours du traitement, l'analyse des résultats a porté sur l'ensemble des patients.

Concernant l'appréciation de l'efficacité du rituximab sur les paramètres ophtalmologiques, l'analyse a nécessité de séparer 2 groupes :

- un groupe traité par monothérapie de rituximab (= « **groupe rituximab seul** »), pour lequel les modifications de la sévérité du tableau ophtalmologique peuvent être reliées à l'effet du rituximab.
- un groupe traité par rituximab et décompression orbitaire concomitante (= « **groupe rituximab + décompression** ») pour lequel l'évolution du tableau clinique ne nous permet pas de faire la part entre l'efficacité de la décompression (biais) et l'efficacité du rituximab. La décompression était considérée comme concomitante si elle survenait dans un intervalle inférieur à 6 semaines avant ou 6 semaines après l'emploi du rituximab.

Afin de mieux appréhender les différentes situations cliniques, nous avons caractérisé l'état des patients selon les qualificatifs définis ci-dessous :

- **Cortico-dépendance** : définie comme la réapparition des signes d'activité de l'orbitopathie dysthyroïdienne à la diminution ou à l'arrêt de la corticothérapie.
- **Cortico-résistance** : définie comme l'absence d'efficacité de la corticothérapie intraveineuse sur les signes d'activité de la maladie
- **Atteinte inflammatoire** : lorsque le CAS est supérieur ou égal à 3 (comme défini par l'EUGOGO)
- **Atteinte oculomotrice** : lorsqu'un des critères suivants est retrouvé : diplopie invalidante, limitation oculomotrice à l'examen oculomoteur ou restriction des mobilités sur le test de Lancaster.

- **Atteinte compressive neurologique** : définie lorsqu'un des critères suivants est retrouvé : chute de l'acuité visuelle en dessous de 5/10<sup>ème</sup> sans autre cause ophtalmologique, apparition d'un œdème papillaire, d'un déficit significatif sur le champ visuel ou d'une anomalie des potentiels visuels évoqués (non expliquée par une atteinte cornéenne).
- **Patient répondeur** : un malade était considéré comme répondeur lorsqu'il présentait au cours du suivi de 6 mois une amélioration d'au moins une des trois composantes décrites précédemment sans aucune aggravation des autres paramètres. L'amélioration des paramètres était définie comme suit :
  - amélioration de l'inflammation : réduction du CAS >1 point
  - amélioration de l'oculomotricité : réduction des troubles oculomoteurs (analyse clinique ou test de Lancaster).
  - amélioration des signes de compression neurologique : gain d'acuité visuelle ou amélioration du déficit du champ visuel
- **Patient non répondeur** : un patient était considéré comme non répondeur si son état clinique à 6 mois était stable ou s'il présentait à 3 ou 6 mois l'aggravation d'au moins une des trois composantes (inflammatoire, oculomoteur ou compressive).

## 5. Critères de jugement

Concernant l'objectif principal de l'étude qui était d'apprécier l'efficacité du rituximab, le critère de jugement principal est la proportion de patients répondeurs au traitement à 6 mois.

Ce critère composite a l'avantage d'évaluer la pathologie dans son ensemble (inflammatoire, oculomoteur, déficit neurologique) et il correspond bien au ressenti des patients concernant l'évolution de leur pathologie (« je vais mieux / je vais moins bien »).

Les critères de jugement secondaires étaient, à 3 et 6 mois :

- La réduction du CAS
- l'amélioration de l'acuité visuelle
- la réduction de l'exophtalmie
- la réduction de la tension oculaire
- la réduction des déficits du champ visuel

- la réduction des troubles oculomoteurs
- la réduction des anticorps anti récepteurs de la TSH (TRab)
- l'équilibration de la TSH
- la diminution de la proportion de patients atteinte de forme inflammatoire, de forme oculomotrice ou de forme compressive neurologique

## 6. Analyse statistique

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel en accès libre « R » et également l'aide du logiciel « Xlstat » pour l'analyse en régression logistique. La démarche et les tests employés ont été validés par Mme Brigitte DESSOME, biostatisticienne au CHU de Nantes.

Nous avons utilisé les tests statistiques suivants:

- test de Wilcoxon apparié : pour analyser l'évolution dans le temps (M0, M3 et M6) des variables quantitatives
- test de Mann et Whitney : pour comparer les variables quantitatives des groupes répondeurs et non répondeurs
- test exact de Fisher et test du Khi2 pour comparer les variables qualitatives.
- test de corrélation de Pearson : pour évaluer la corrélation entre les variables quantitatives.
- régression logistique univariée puis multivariée : pour évaluer indépendamment l'influence des différentes variables sur le statut répondeur / non répondeur. Seules les variables significatives avec un  $p < 0,2$  ont été incluses dans le modèle multivarié.

## 7. Tolérance

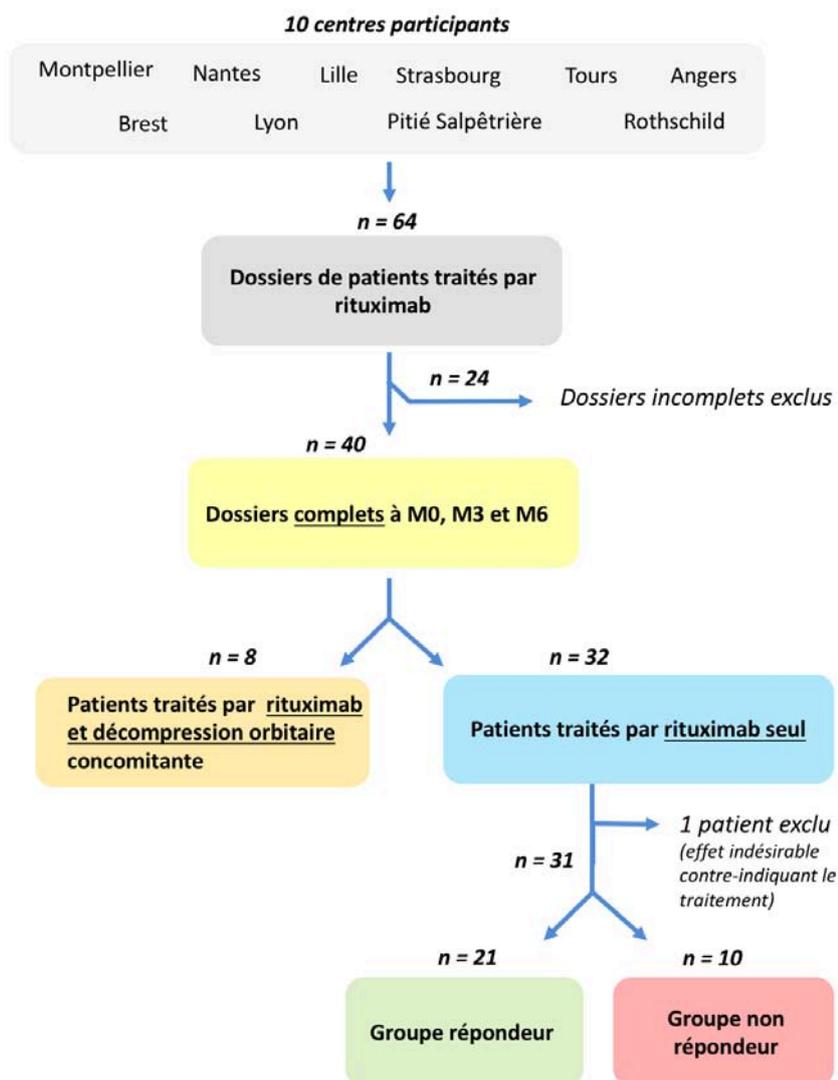
La tolérance du traitement par rituximab avec la survenue ou non d'effet secondaire a enfin été rapportée.

## B. RESULTATS

### 1. Description des patients traités par rituximab

#### a. Flow chart

□



Dans les dix centres participants à l'étude, nous avons pu recueillir 64 dossiers de patients traités par rituximab pour orbitopathie dysthyroïdienne. 24 dossiers ont été exclus en raison de données incomplètes, permettant l'inclusion de 40 patients (63%).

Les principales causes d'exclusion des dossiers reçus étaient :

- l'absence de cotation du CAS
- l'absence de données de suivi à 6 mois

- un nombre trop important de données manquantes empêchant une comparaison avant / après rituximab.

Comme précisé précédemment, pour l'analyse de l'effet clinique du rituximab, les patients ont été séparés en 2 groupes : un groupe traité par rituximab seul (n = 32) et un groupe traité par rituximab et décompression orbitaire concomitante (n= 8). L'analyse de l'efficacité dans les groupes traités par rituximab seul a porté sur 31 des 32 dossiers car une patiente a présenté un effet indésirable contre indiquant la poursuite de l'administration du traitement.

L'analyse des effets biologiques du rituximab (dosage des TRab et de la TSH) a porté sur les 39 patients ayant reçu le traitement de manière complète.

### b. Caractéristiques cliniques des patients avant le traitement par rituximab

Les données cliniques initiales (à M0) des 2 groupes analysées sont synthétisées, dans les tableaux ci-dessous.

4

		Population totale	RTX seul	RTX + DO	p
	n =	40	31	8	
<b>Age</b> (ans)	moy	51,2	51,2	51,7	NS
	SD	10,7	10,8	11,5	
<b>Sexe</b> (n (%))	<b>Homme</b>	13 (33%)	9 (30%)	4 (50%)	NS
	<b>Femme</b>	27 (67%)	22 (70%)	4 (50%)	
<b>Tabac</b> (n (%))	<b>Oui</b>	25 (63%)	19 (63%)	5 (70%)	NS
	<b>Non</b>	13(37%)	11(37%)	2 (30%)	
<b>Thyroidectomie</b> (n (%))	<b>Oui</b>	21 (53%)	13 (42%)	7 (88%)	<b>&lt;0,05</b>
	<b>Non</b>	19 (47%)	18 (58%)	1 (12%)	
<b>Délai orbitopathie-corticothérapie</b> (mois)	moy	8,74	8,87	1,57	0,06
	SD	10,7	25,8	3,3	
<b>Délai corticothérapie - rituximab</b> (mois)	moy	7,35	10,26	3,14	0,1
	SD	23,2	11,5	2,3	
<b>Dose cumulée de solumedrol</b> (g)	moy	7,97	7,97	7,79	NS
	SD	2,7	2,8	2,36	

*Tableau 2 : Caractéristiques des populations analysées.  
moy = moyenne ; SD = écart type ; NS : non significatif  
p = significativité des différences entre les groupes Rtx seul et Rtx+DO.*

Sur le plan épidémiologique, l'âge moyen des patients traités est de 51 ans. On retrouve comme attendu une majorité de femme (65%). La proportion de patients tabagiques est importante : 65% de l'ensemble des patients.

## *ii. Histoire clinique*

51% des patients avaient bénéficié d'une thyroïdectomie avant de recevoir le traitement par rituximab, cette proportion est plus grande dans le groupe ayant reçu le traitement associé à la décompression orbitaire (respectivement 88% vs 42% ;  $p < 0,05$ ).

Le délai entre le diagnostic de l'orbitopathie et la mise en place du traitement était nettement plus court dans le groupe où la décompression était associée au rituximab par rapport au groupe rituximab seul, sans toutefois atteindre un seuil de significativité ( $p = 0,06$  et  $p = 0,1$ ) : respectivement 1,57 mois avant corticothérapie et 3,1 mois avant rituximab en cas de décompression, et 8,87 mois et 10,3 mois en cas de rituximab seul.

Les patients des deux groupes ont en moyenne reçu des doses cumulées de glucocorticoïdes intraveineux proches de 8g (maximum : 13,5g ; minimum : 3g dans le groupe rituximab seul ; maximum : 11,5g et minimum : 6,75g dans le groupe avec décompression). Au-delà d'une dose cumulée de 9g, il existe un risque non négligeable d'hépatopathie. Tous les patients traités étaient en situation de corticorésistance ou de corticodépendance.

		Population totale	RTX seul	RTX + DO	<i>p</i>
	<i>n</i> =	40	31	8	
<b>Acuité visuelle</b> (ETDRS)	moy	67,8	73,8	44,7	<b>&lt;0,01</b>
	SD	26,5	23,7	25,6	
	NA	3	3	0	
<b>Statut d'acuité visuelle</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Normale</b>	22 (59%)	21	0	<b>&lt;0,01</b>
	<b>Basse</b>	15 (41%)	7	8	
	NA	3	3	0	
<b>Statut inflammatoire</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	32 (80%)	23	8	0,1
	<b>Non</b>	8 (20%)	8	0	
<b>Déficit neurologique</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	21 (53%)	12	8	<b>&lt;0,01</b>
	<b>Non</b>	19 (47%)	19	0	
<b>Trouble oculomoteur</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	37 (92%)	27	8	NS
	<b>Non</b>	3 (8%)	3	0	
<b>CAS</b> (/7 points)	moy	3,5	3,29	4,38	0,07
	SD	1,50	1,60	0,74	
<b>Exophtalmie</b> (mm)	moy	22,1	21,8	23,0	NS
	SD	2,4	2,6	1,4	
	NA	15	12	3	
<b>Tonus oculaire</b> (mmHg)	moy	22,1	22,5	21,4	NS
	SD	3,8	4,0	3,1	
	NA	5	5	0	
<b>Trab</b> ( <i>x</i> normale)	moy	23	25,5	16	NS
	SD	40,1	45	15	
	NA	7	5	2	
<b>TSH</b> ( <i>x</i> normale)	moy	1,32	0,74	3,61	0,06
	SD	2,01	1,00	3,26	
	NA	6	5	1	

Tableau 3 : Caractéristiques cliniques des groupes analysés au moment de l'introduction du rituximab.

NA : nombre de données manquantes ; NS : non significatif  
Acuité visuelle basse si  $< 5/10^{\text{ème}}$

### iii. Paramètres cliniques initiaux

Sur le plan clinique, les patients qui ont bénéficié d'une décompression orbitaire concomitante au rituximab présentaient tous des signes de compression des nerfs optiques avec une baisse de l'acuité visuelle inférieure à 5 dixièmes sur l'œil le plus atteint. L'acuité visuelle moyenne était de  $44,7 \pm 25,5$  lettres ETDRS (= 1,6 dixième) pour ce groupe. Dans le groupe traité par rituximab seul en revanche, seuls 22% des patients présentaient une acuité visuelle inférieure à  $5/10^{\text{ème}}$ . L'acuité visuelle moyenne était significativement plus élevée dans ce groupe avec une moyenne de  $73,8 \pm 23,7$  lettres ETDRS (=  $7/10^{\text{ème}}$ ) et une médiane de 85 lettres (=  $10/10^{\text{ème}}$ ).

Dans le groupe rituximab seul, la diversité des tableaux cliniques a été analysée selon la présence ou non des trois atteintes définies précédemment (activité inflammatoire, déficit oculomoteur, compression neurologique).

Le graphique ci-dessous résume la répartition des patients dans chacune de ces catégories.

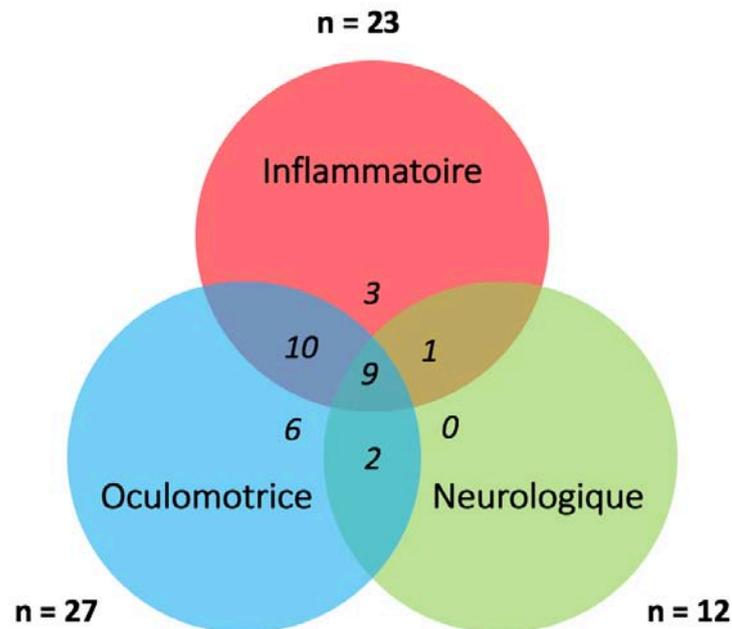


Figure 8 - Répartition des 31 patients du groupe traité par rituximab seul selon leurs formes cliniques avant traitement (activité inflammatoire, déficit oculomoteur, compression neurologique)

On remarque ainsi que :

- 6 patients ont été traités principalement en raison de déficits oculomoteurs invalidants.
- 3 patients ne présentaient qu'une atteinte inflammatoire isolée sans limitation oculomotrice ni signe de compression postérieure.

Les 8 patients du groupe ayant eu une décompression orbitaire associée présentaient un tableau complet avec inflammation active, déficit oculomoteur et signe de compression du nerf optique.

Sur le plan de l'activité inflammatoire, les patients présentaient en moyenne un CAS de 3,53/7. Le groupe rituximab seul (Rtx) présentait plutôt moins de signe d'inflammation que

le groupe rituximab + décompression orbitaire (Rtx + DO) : respectivement  $3,29 \pm 1,60$  vs  $4,38 \pm 0,74$ ).

L'exophtalmie était en moyenne mesurée à 22,5 mmHg et la tension oculaire initiale moyenne était élevée à 22,19 mmHg. Les mesures du tonus oculaire et de l'exophtalmie avant rituximab étaient comparables dans les deux groupes.

Les troubles oculomoteurs rapportés sont en rapport avec des restrictions musculaires. L'analyse plus précise des déviations dans chacun des groupes n'a pas été possible car la quantification de l'oculomotricité n'était pas toujours standardisée d'un centre à l'autre.

#### *iv. Paramètres biologiques initiaux*

Sur le plan biologique, le dosage des anticorps anti récepteurs de la TSH était positif chez tous les patients du groupe Rtx+DO et chez 85% des patient du groupe Rtx. Les taux de TRab n'étaient pas différents entre les deux groupes avec une moyenne de 25 x la normale pour le groupe Rtx et une moyenne de 16 x la normale pour le groupe Rtx+DO.

Concernant le dosage de la TSH avant traitement, seuls 8 des 31 patients du groupe rituximab seul avaient un taux dans les normes. On note par ailleurs des taux de TSH plus élevés chez les patients du groupe Rtx+DO comparativement au groupe Rtx (3,61 vs 0,74 fois la normale,  $p=0,06$ ). Cette différence résulte du fait que 43% (3/7) des patients du groupe Rtx+DO étaient en franche hypothyroïdie (up régulation de la TSH, avec pour ces patients des valeurs > 3 fois la normale) contre 8% (2/26) des patients du groupe Rtx.

#### *c. Modalités du traitement par rituximab*

La dose de rituximab administrée à chaque patient était la dose classiquement admise de 1000 mg IV, répétée une fois à quinze jours pour une dose cumulée totale de 2g.

Tous les centres ont respecté les recommandations de bonne pratique visant à prévenir les risques allergiques à savoir :

- administration d'un antihistaminique per os et de solumedrol IV à la dose d'1mg/kg avant la perfusion de rituximab.
- augmentation progressive du débit de perfusion de rituximab.

#### d. Corrélations entre les paramètres initiaux.

Une corrélation entre les différents paramètres mesurés lors de l'examen initial a été recherchée sur les données de l'ensemble des patients traités (n=39).

Une corrélation négative faible ( $R^2=0,2$ ) mais très significative ( $p=0,008$ ) a été retrouvée entre le CAS initial et la tension oculaire.

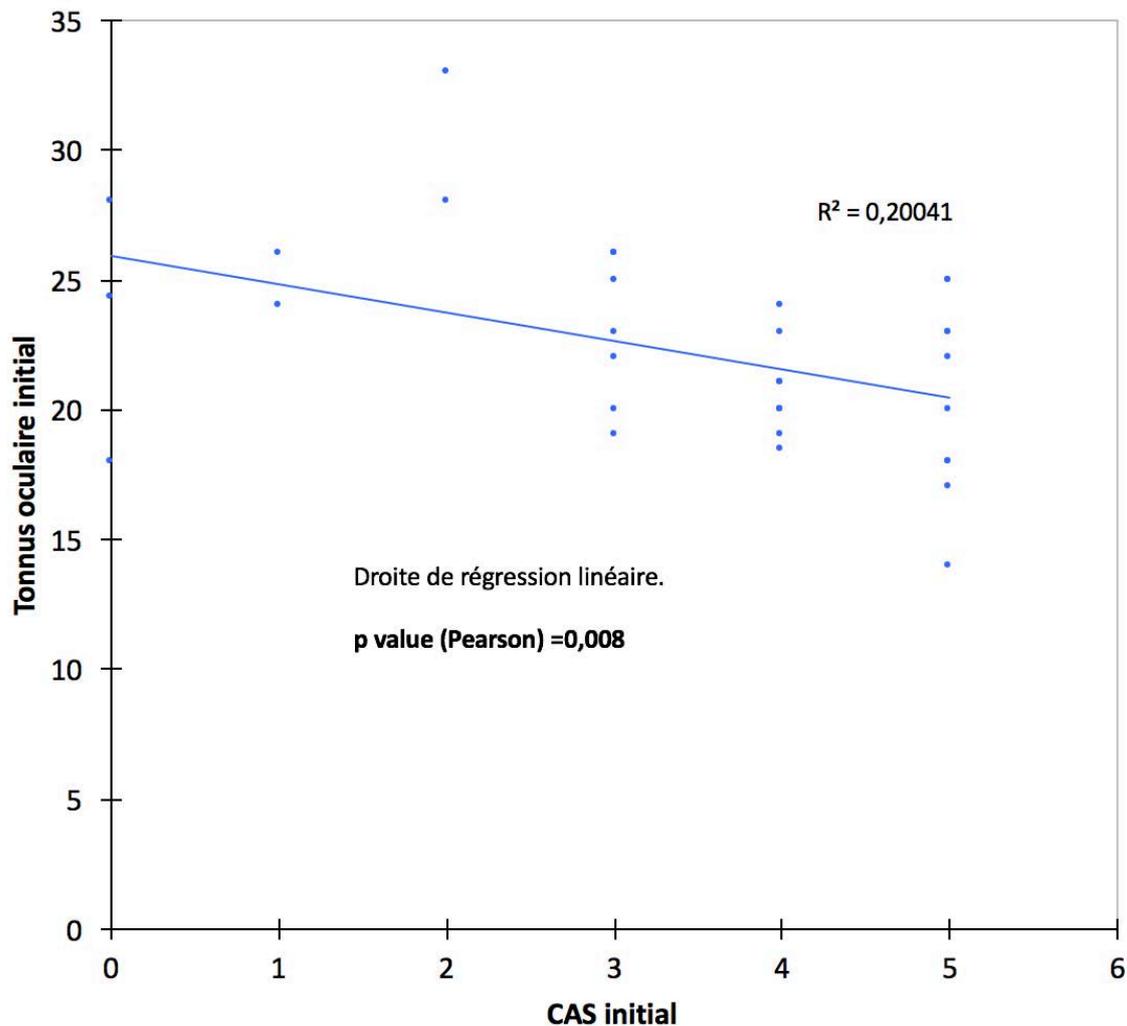


Figure 9 - Corrélation négative entre le CAS et le tonus oculaire avant le traitement par rituximab.

Par ailleurs, il n'a pas été retrouvé de corrélation significative entre le CAS et le sexe ( $p = 0,25$ ), entre le CAS et le statut tabagique ( $p = 0,1$ ), entre le CAS et l'ancienneté de l'orbitopathie ( $p = 0,33$ ), entre le CAS et le niveau d'acuité visuelle ( $p=0,33$ ) ou encore entre le CAS et le dosage de la TSH ( $p = 0,84$ ).

Les analyses n'ont pas non plus retrouvé de corrélation entre :

- le sexe et :
  - le statut tabagique (50% d'homme tabagique versus 56% de femmes tabagiques,  $p=0,86$ ).
  - la durée d'évolution de l'orbitopathie ( $p = 0,63$ ).
  - l'équilibre thyroïdien évalué par la TSH ( $p = 0,45$ ).
- le statut tabagique et :
  - la durée d'évolution de l'orbitopathie ( $p = 0,61$ ).
  - l'équilibre thyroïdien évalué par la TSH ( $p = 0,81$ ).

## 2. Evaluation de l'effet du rituximab

Les modifications des paramètres cliniques mesurés au cours du suivi à 3 et 6 mois sont résumées dans le tableau ci-dessous.

4

		Avant traitement	3 mois	6 mois	<i>p</i> ( $\Delta$ 3 mois)	<i>p</i> ( $\Delta$ 6 mois)
<b>Acuité visuelle (ETDRS)</b>	<i>moy</i>	73,60	77,98	78,57	<b>0,04</b>	0,12
	<i>SD</i>	23,64	15,87	14,89		
	<i>NA</i>	3	5	5		
<b>CAS</b>	<i>moy</i>	3,29	1,93	1,59	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>
	<i>SD</i>	1,60	1,11	1,12		
	<i>NA</i>	0	4	3		
<b>Tonus oculaire (mmHg)</b>	<i>moy</i>	22,45	19,97	19,25	<b>0,04</b>	<b>0,03</b>
	<i>SD</i>	4,01	4,03	4,11		
	<i>NA</i>	5	7	7		
<b>Exophtalmie (mm)</b>	<i>moy</i>	21,84	21,42	20,94	0,62	0,11
	<i>SD</i>	2,59	3,82	3,59		
	<i>NA</i>	12	12	15		
<b>Trab (x normale)</b>	<i>moy</i>	23		12,3		<b>&lt;0,001</b>
	<i>SD</i>	40,2		25,1		
	<i>n</i>	5		5		
<b>TSH (x normale)</b>	<i>moy</i>	1,35		0,95		0,144
	<i>SD</i>	2,05		0,91		
	<i>n</i>	5		5		

Nous passerons en revue de manière plus détaillée chacun des paramètres.

### a. Proportions de patients répondeurs

Dans le groupe traité par rituximab seul, l'évolution a été favorable à 6 mois pour **67,5%** (21/31) des patients. Pour rappel, les patients étaient classés comme répondeurs s'ils présentaient une amélioration durable sur au moins une des 3 composantes cliniques (inflammatoire, neurologique ou oculomotrice) sans aggravation d'un autre paramètre.

### b. Evolution du score d'activité inflammatoire

Dans le groupe traité par rituximab seul, l'inflammation a été réduite de manière très significative dès 3 mois. En 6 mois, le CAS est passé de  $3,39 \pm 1,6$  à  $1,59 \pm 1,12$  (réduction moyenne de - 1,7point,  $p = 0,0003$ ).

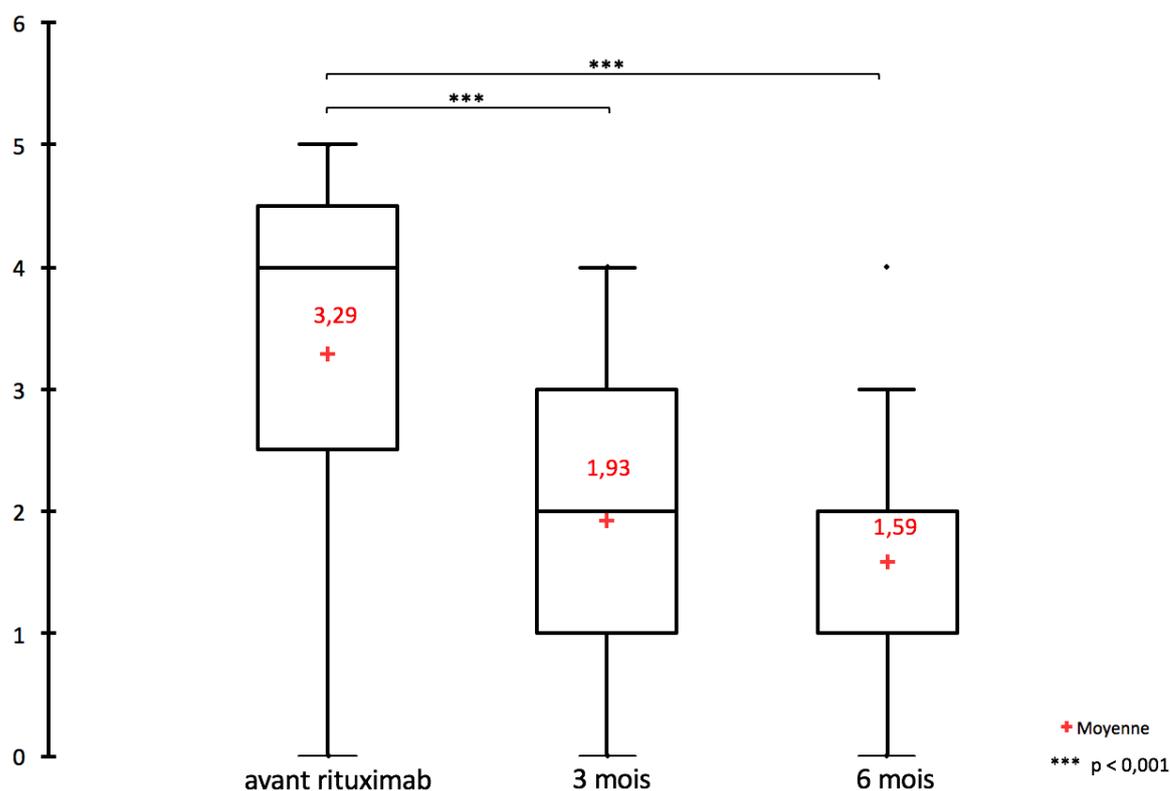


Figure 10 - Evolution du score d'activité clinique (CAS) dans le groupe traité par rituximab seul (n=31)

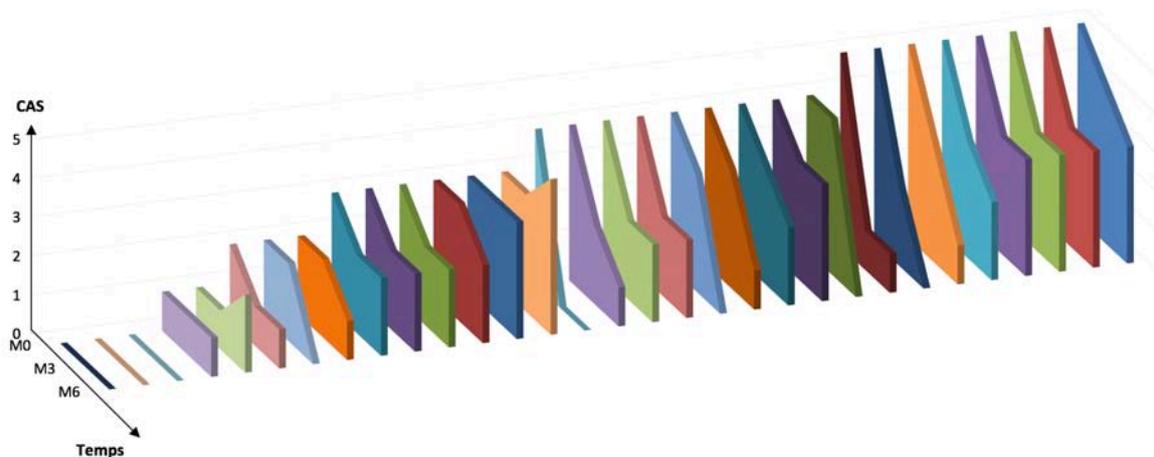


Figure 11 - Représentation pour chacun des 31 patients de l'évolution du CAS dans les 6 mois qui suivent le traitement par rituximab seul.

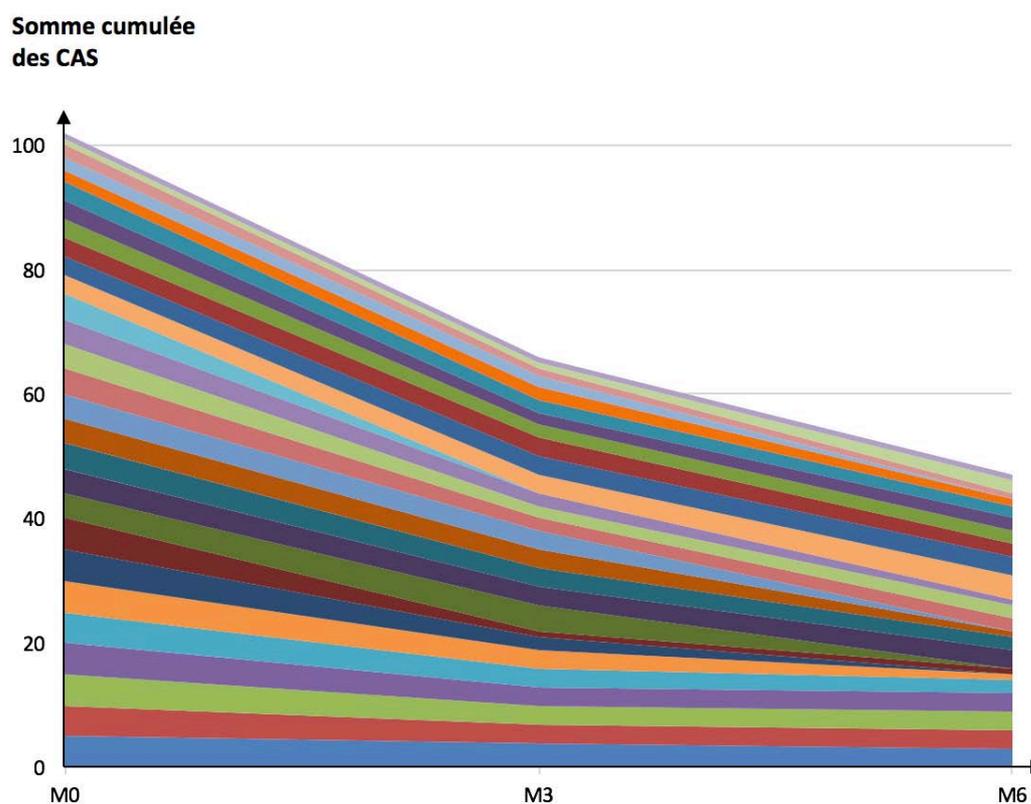


Figure 12 - Représentation de l'évolution de la somme cumulée des CAS dans le groupe traité par rituximab seul.

*c. Evolution de l'acuité visuelle et des déficits du champs visuel*

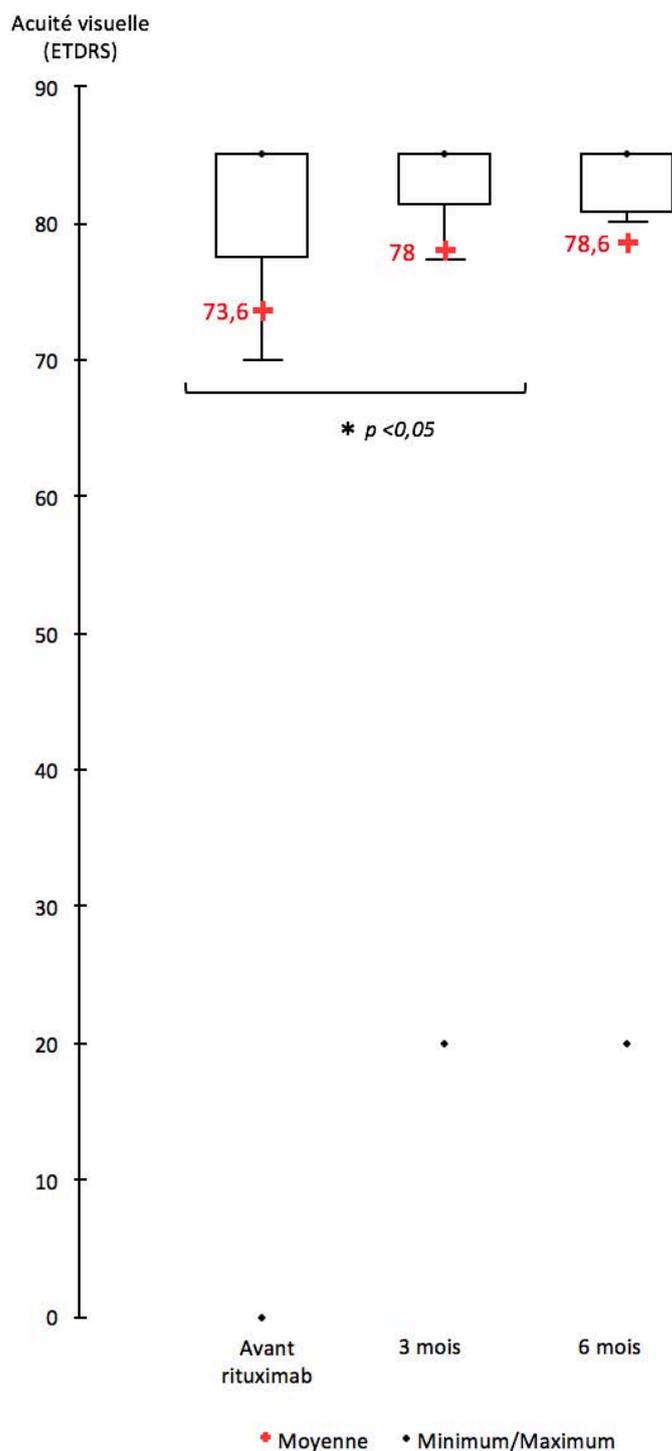


Figure 13- Evolution de l'acuité visuelle (ETDRS) dans le groupe traité par rituximab seul (n=31)

Parmi les 7 patients sur 31 qui avaient une acuité visuelle abaissée ( $< 5/10^{\text{ème}}$ ) dans le groupe rituximab, 5 ont connu une récupération importante de leur acuité visuelle ( $> 5/10^{\text{ème}}$ ). Ainsi, l'acuité visuelle moyenne s'est-elle améliorée à 3 et 6 mois avec un gain moyen d'une ligne ETDRS à 6 mois.

#### d. Evolution de la tension oculaire

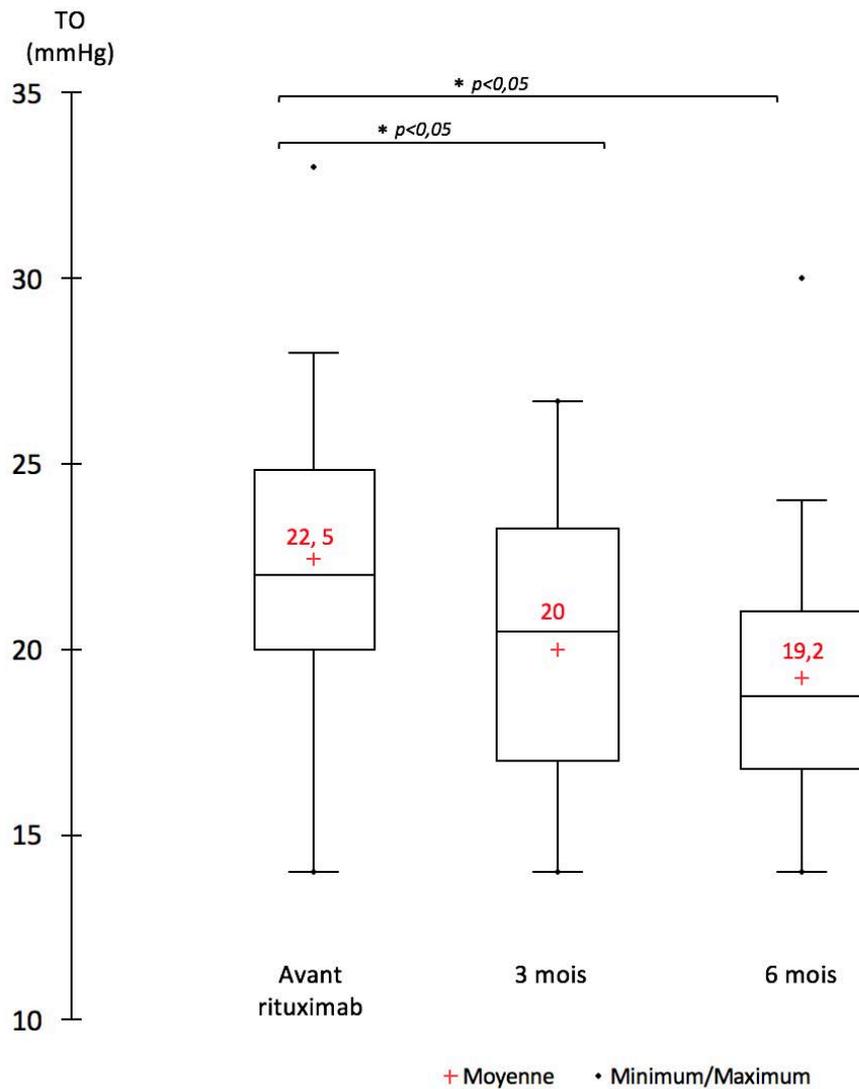


Figure 14 - Evolution de la tension oculaire (mmHg) dans le groupe traité par rituximab seul

A 3 mois puis à 6 mois, la tension oculaire s'est significativement réduite dans le groupe traité par rituximab seul (réduction de -2,5 mmHg ( $p < 0,05$ ) puis -3,3 mmHg ( $p < 0,01$ )). L'administration de traitement hypotonisant en cours de prise en charge rend néanmoins l'interprétation difficile.

L'analyse statistique n'a retrouvé aucune corrélation entre la diminution du tonus oculaire et la réduction du CAS ( $R^2 = 0,00375$ ,  $p = 0,79$ ).

### e. Evolution de l'exophtalmie

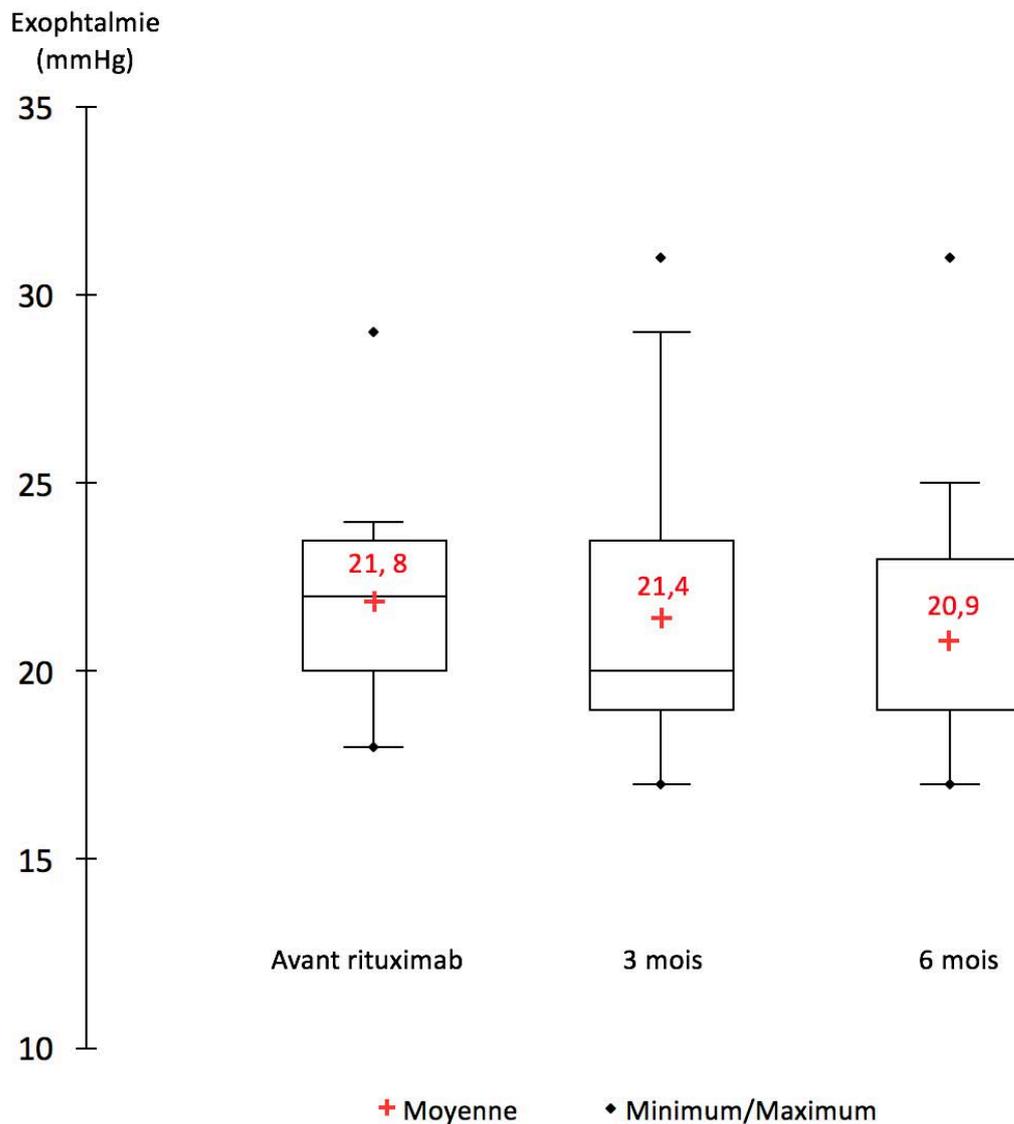


Figure 15- Evolution de l'exophtalmie (mm) dans le groupe traité par rituximab seul

L'exophtalmie ne s'est pas modifiée significativement dans les 6 mois suivant le traitement (tendance à la réduction (-0,9mm,  $p = 0,11$ )).

Il n'a pas été retrouvé de corrélation linéaire entre la variation de l'exophtalmie et la réduction du CAS ( $R^2 = 0,00325$ ,  $p = 0,77$ ).

*f. Evolution de la proportion de patients atteint de forme inflammatoire, de forme oculomotrice ou de forme compressive neurologique*

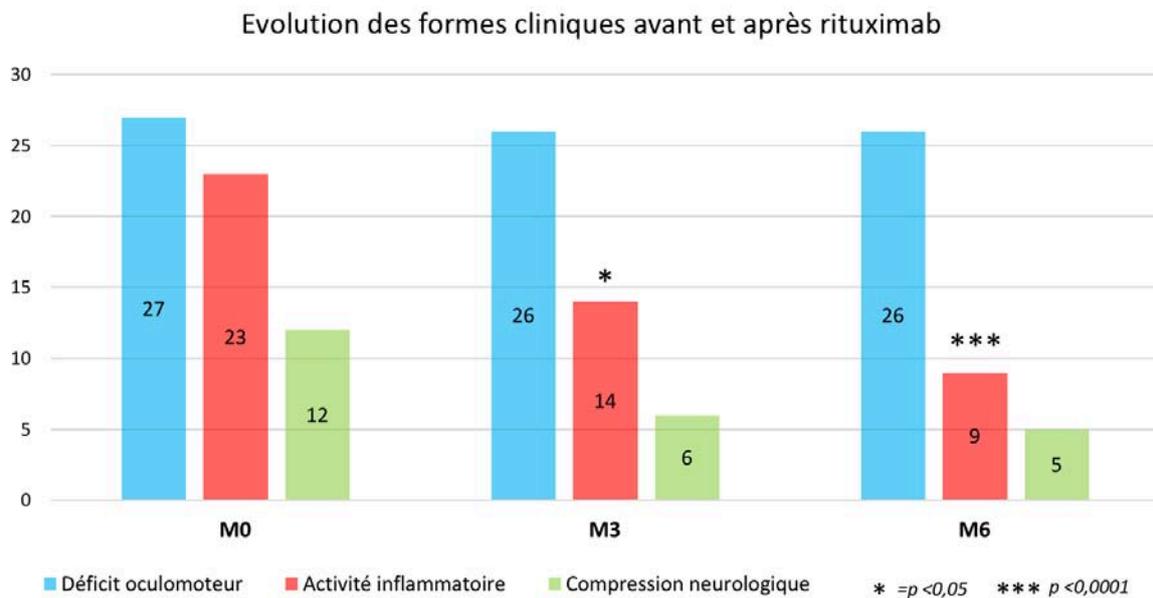


Figure 16 – Nombre de patient présentant une atteinte oculomotrice, inflammatoire et compressive au cours du suivi.

Comme illustré sur ce graphique, les caractéristiques cliniques des patients traités par rituximab seul se sont modifiées après le traitement.

Le nombre de patients présentant des troubles oculomoteurs est resté stable. Seul un patient a vu ses troubles s'améliorer. Pour de nombreux patients, la nature des limitations oculomotrices se sont modifiées au cours du temps parallèlement à la constitution d'une fibrose musculaire rétractile (Figure 17). Le taux important de non-amélioration de ce critère tient probablement au caractère strict de la définition de l'amélioration, qui reposait rétrospectivement sur la disparition de la diplopie. Ce critère « vraie vie » correspond également au ressenti du patient : une diplopie binoculaire est toujours aussi invalidante, même si l'angle s'est réduit.

La proportion de patients présentant des signes de compression neurologique active ou séquellaire (acuité visuelle inférieure à  $5/10^{\text{ème}}$  ou déficit significatif du champ visuel ou œdème papillaire) s'est réduite de 39% à 5% ( $p=0,06$ ).

La proportion de patients ayant une orbitopathie considérée comme active ( $CAS \geq 3$ ) est passée de 74% avant le traitement à 30% à 6 mois du traitement ( $p < 0,0001$ ).

Avant  
corticothérapie  
intraveineuse

Après  
corticothérapie  
intraveineuse

3 mois après  
rituximab

6 mois après  
rituximab

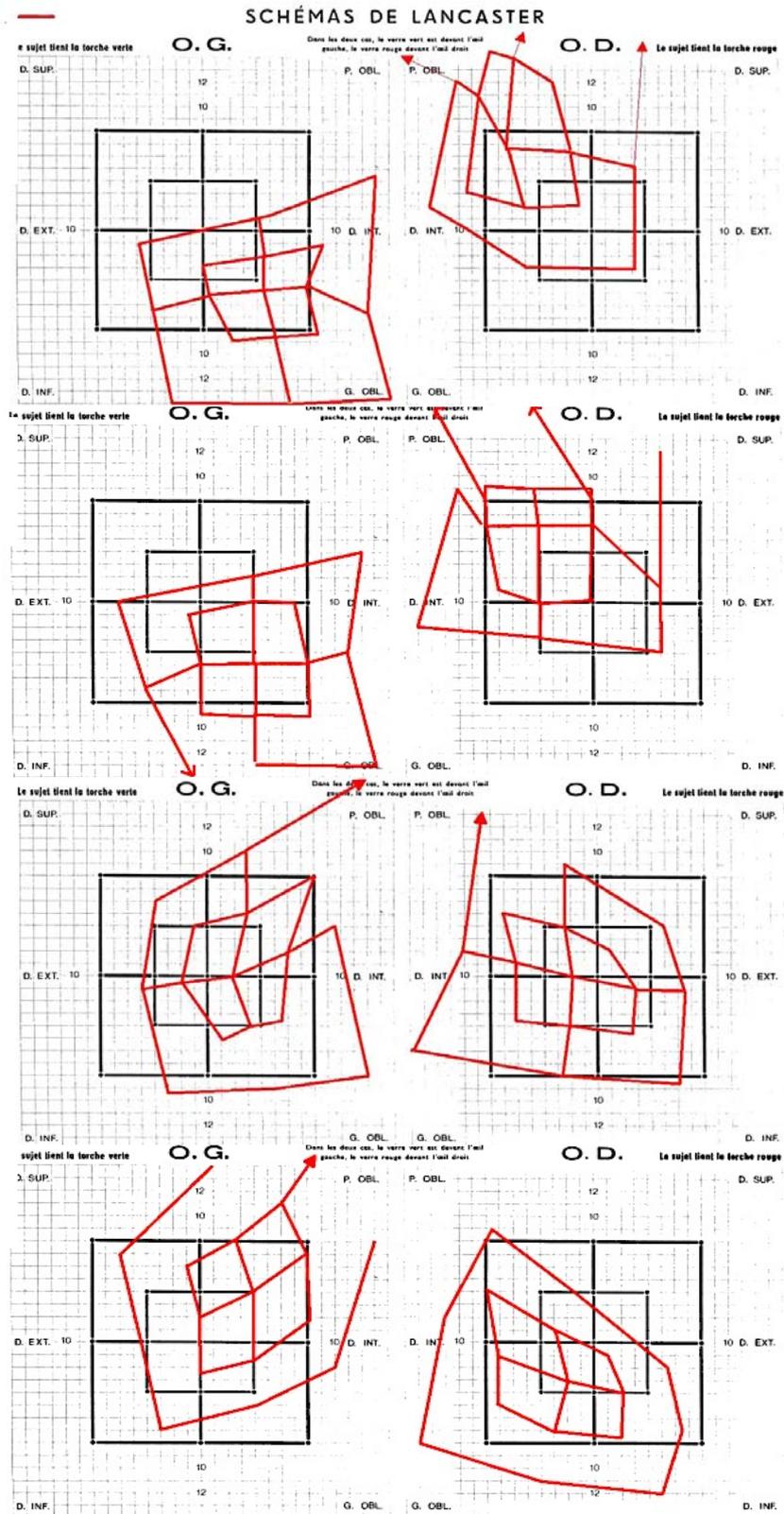


Figure 17 - Evolution de l'oculomotricité chez une patiente traitée par rituximab seul dans un contexte de corticorésistance. On observe initialement une limitation de l'élévation de l'œil gauche par atteinte inflammatoire probable du muscle droit droit supérieur gauche. Après rituximab, l'inflammation clinique va diminuer et il se développera une fibrose musculaire rétractile conduisant à une hypertropie avec réduction de l'abaissement.

*g. Evolution du taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH*

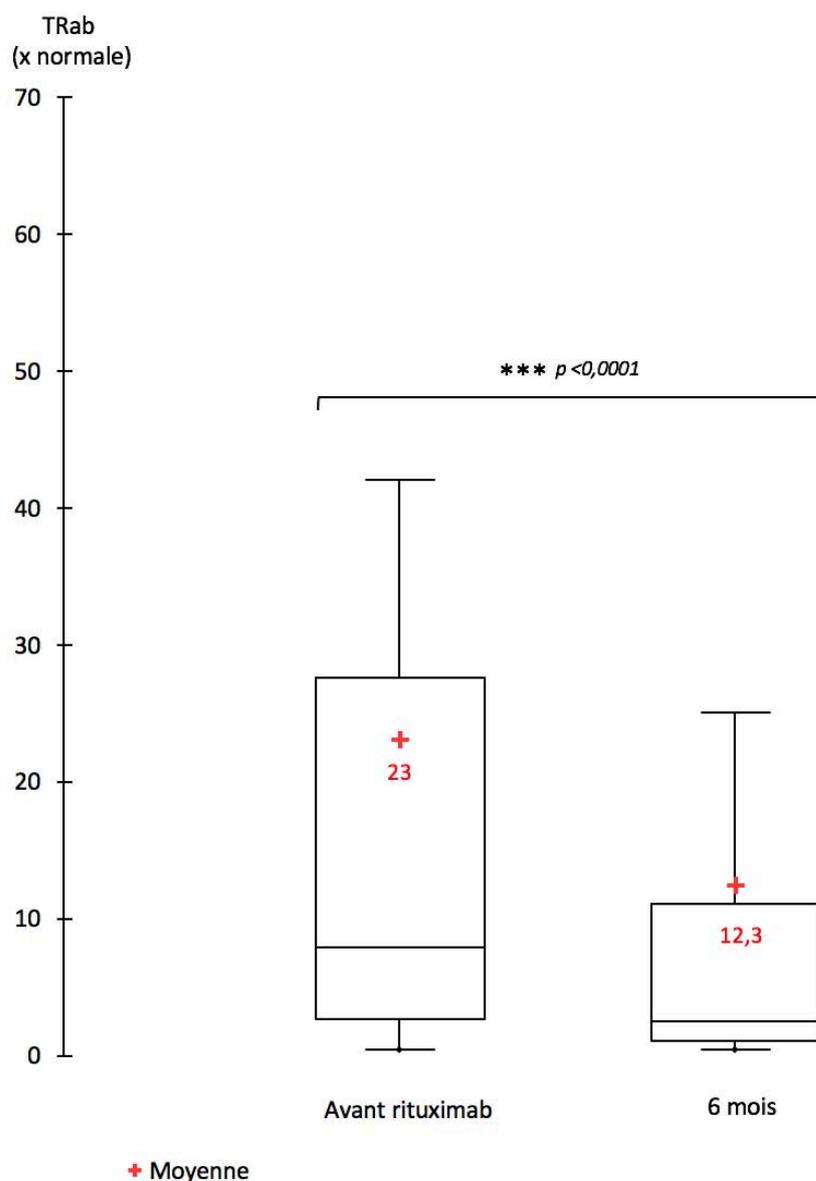


Figure 18 - Evolution du taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH pour les 39 patients traités.

Sur les 39 patients ayant reçu le rituximab, les taux d'anticorps ont chuté de manière fortement significative à 6 mois (réduction de -47% (-10,7 x la normale),  $p < 0,0001$ ). La réduction observée n'était pas plus importante dans le groupe Rtx+DO que dans le groupe Rtx seul.

Il n'a pas été retrouvé de corrélation linéaire entre la réduction du CAS et la réduction du taux de TRab ( $R^2 = 0,04942$ ,  $p = 0,25$ ).

### h. Evolution de l'équilibre thyroïdien sous traitement (dosage de la TSH)

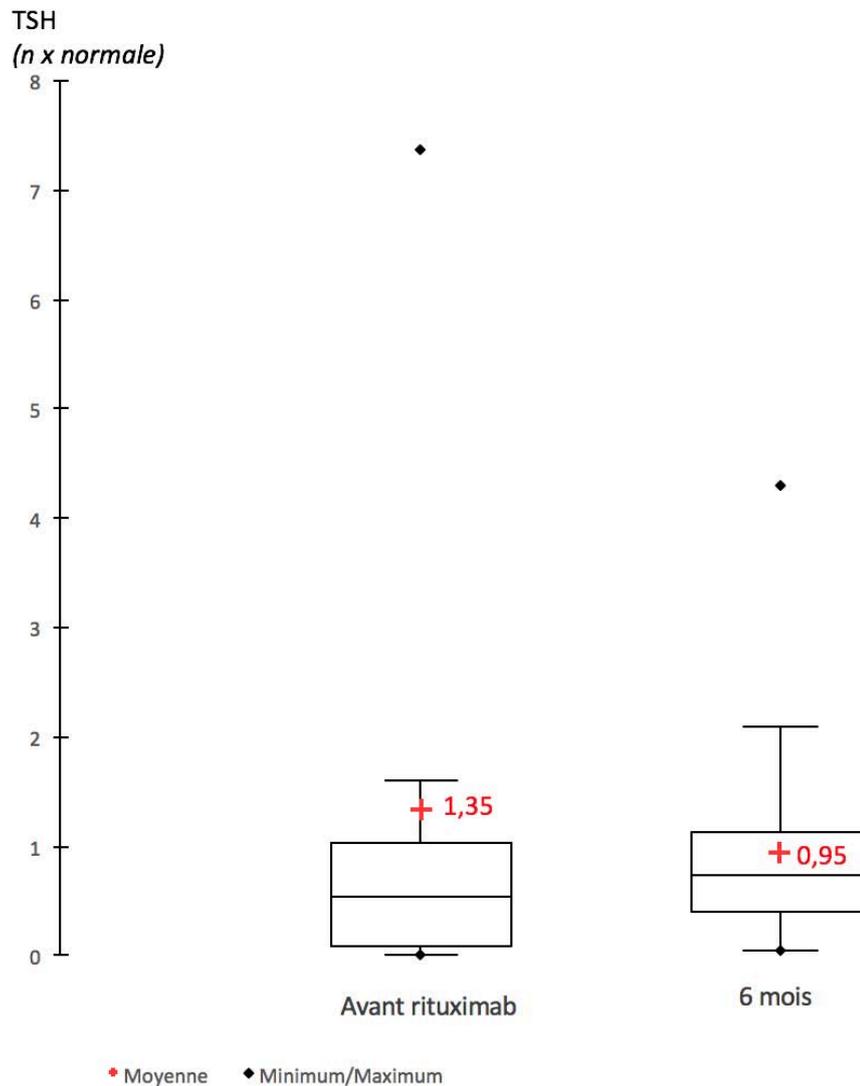


Figure 19 – Evolution de la TSH pour les 39 patients traités.

Les dosages de la TSH à 6 mois après initiation du rituximab n'étaient pas statistiquement différents de ceux évalués initialement ( $p = 0,7$ ). On observe cependant une tendance à l'agrégation des valeurs de la TSH autour de la norme avec des valeurs extrêmes moins marquées, allant dans le sens d'un meilleur contrôle de l'équilibre thyroïdien.

### 3. Evaluation de la tolérance du rituximab

Sur les 40 patients traités, la tolérance du traitement a été excellente pour 39 d'entre eux avec l'absence d'effet secondaire notifié.

Pour une patiente en revanche, un effet secondaire grave à type de libération cytokinique a contre indiqué la poursuite du traitement.

Après avoir reçu 40mg de la première perfusion de rituximab, cette patiente a brutalement présenté une dyspnée modérée, un chémosis d'apparition brutale (empêchant l'occlusion palpébrale) et un effondrement transitoire de l'acuité visuelle (cf. photo).

Les symptômes se sont rapidement amendés dès l'arrêt de la perfusion. La reprise de la perfusion à un débit très réduit a été rapidement interrompue en raison de la réapparition immédiate du chémosis contre indiquant définitivement ce traitement chez la patiente.

Sur le plan clinique, cette patiente de 57 ans présentait une forme d'orbitopathie très active (CAS = 2/7 à droite et 7/7 à gauche) et sévère (neuropathie optique compressive bilatérale) en situation de corticorésistance malgré 11 bolus de solumedrol.

L'évolution a heureusement été favorable après l'administration d'un 12<sup>ème</sup> bolus de solumedrol de 500mg et la réalisation d'une radiothérapie orbitaire en urgence. A 2 mois, il n'y avait plus de signe d'activité (CAS à 0) et l'acuité visuelle était remontée.



Figure 20 - Photographie prise immédiatement après l'arrêt de la perfusion et montrant le chémosis extériorisé (A); Photographie prise quelques heures après l'arrêt de la perfusion montrant la résolution du chémosis (B)

#### **4. Détermination des facteurs associés à une bonne réponse au traitement**

Comme nous venons de le détailler, l'évolution à 3 et 6 mois des patients traités par rituximab seul a été globalement favorable, principalement en termes de réduction de l'inflammation et d'amélioration de l'acuité visuelle.

Il nous a semblé intéressant de comparer les caractéristiques initiales des patients répondeurs (n = 20) et non répondeurs (n=11) afin d'identifier d'éventuels facteurs pronostics de la réponse au rituximab.

Les différents paramètres cliniques et biologiques ont d'abord été testés dans une analyse de régression univariée. Du fait du faible effectif du groupe non répondeur, il s'agit de l'analyse statistique la plus pertinente pour notre étude.

Nous avons ensuite réalisé une analyse en régression logistique multivariée afin de caractériser le degré d'indépendance des variables significatives en analyse univariée. Le manque d'effectif dans le groupe non répondeur est responsable d'une faible puissance de l'analyse multivariée.

### a. Caractéristiques initiales des groupes répondeurs et non répondeurs

Les caractéristiques avant traitement par rituximab des groupes répondeur et non répondeur chez les patients traités par rituximab seul sont résumées dans les deux tableaux ci-dessous.

	<i>n</i> =	Répondeurs	Non répondeurs	<i>p</i>
		20	11	
<b>Age</b> (ans)	moy	52,05	49,75	<i>NS</i>
	SD	11,01	10,88	
<b>Sexe</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Homme</b>	8 (40%)	1 (9%)	<i>0,07</i>
	<b>Femme</b>	12 (60%)	11 (91%)	
<b>Tabac</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	10 (50%)	9 (90%)	<b><i>0,03</i></b>
	<b>Non</b>	10(50%)	1 (10%)	
<b>Thyroidectomie</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	12 (60%)	5 (88%)	<i>NS</i>
	<b>Non</b>	8 (40%)	6 (12%)	
<b>Délai orbitopathie-corticothérapie</b> (mois)	moy	4,5	16,7	<i>0,11</i>
	SD	5,8	42,8	
<b>Délai corticothérapie - rituximab</b> (mois)	moy	12,8	5,6	<i>NS</i>
	SD	13,3	4,6	
<b>Dose cumulée de solumedrol</b> (g)	moy	7,31	9,16	<i>0,14</i>
	SD	2,51	3,06	

Les tests statistiques réalisés sont des tests non paramétriques (Mann et Whitney pour les variables quantitatives et Fisher pour les variables qualitatives).

Nous pouvons faire les observations suivantes :

- L'âge et les antécédents de thyroïdectomie ne semblent pas être des facteurs influençant la réponse au traitement.
- Les hommes semblent mieux répondre au traitement que les femmes mais la différence n'est pas significative au seuil de 5% ( $p=0,07$ ).
- Les patients tabagiques actifs ou sevrés répondent moins bien au traitement que les non tabagiques ( $p=0,03$ ) comme l'illustre la figure.
- Les délais de traitement et la dose cumulée de glucocorticoïde intraveineuse ne sont pas statistiquement différents entre les deux groupes.

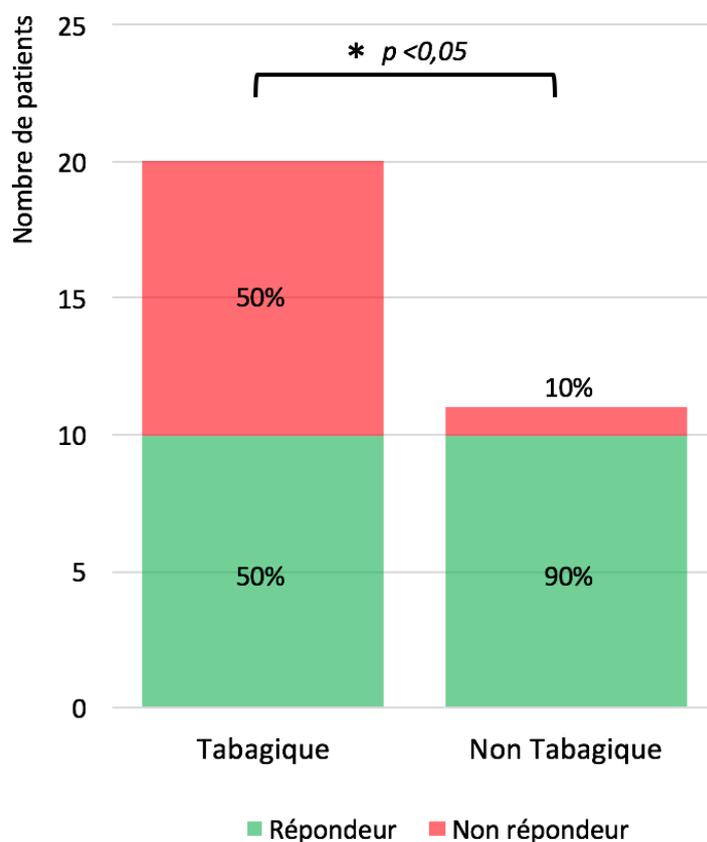


Figure 21 - Répartitions des patients répondeurs selon le statut tabagique dans le groupe rituximab seul.

On peut noter certaines tendances générales dont l'interprétation doit rester prudente : les patients non répondeurs ont généralement été traités par corticothérapie intraveineuse plus tardivement après le diagnostic de leur orbitopathie ; cependant ils ont reçu une dose cumulée de glucocorticoïde un peu plus importante (9,16g versus 7,3g) et le traitement de deuxième ligne par rituximab a dû être introduit plus rapidement après l'échec de la corticothérapie.

		Répondeurs	Non répondeurs	<i>p</i>
	<i>n</i> =	20	11	
<b>Acuité visuelle</b> (ETDRS)	moy	69	80,8	0,14
	SD	28	12,4	
	NA	3	0	
<b>Statut d'acuité visuelle</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Normale</b>	11	10	0,12
	<b>Basse</b>	6	1	
	NA	3	0	
<b>Statut inflammatoire</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	19	4	<0,001
	<b>Non</b>	1	7	
	NA	0	0	
<b>Déficit neurologique</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	9	3	NS
	<b>Non</b>	11	8	
	NA	0	0	
<b>Trouble oculomoteur</b> ( <i>n</i> (%))	<b>Oui</b>	17	11	NS
	<b>Non</b>	3	0	
	NA	0	0	
<b>CAS</b> (/7 points)	moy	4,38	3,29	<0,001
	SD	0,7	1,6	
	NA	0	0	
<b>Exophtalmie</b> ( <i>mm</i> )	moy	22,6	20,8	0,13
	SD	2,7	2,1	
	NA	9	3	
<b>Tonus oculaire</b> ( <i>mmHg</i> )	moy	21,1	25	0,03
	SD	3,1	4,5	
	NA	3	2	
<b>Trab</b> ( <i>UI/mL</i> )	moy	30	26,8	NS
	SD	54,8	40	
	NA	3	2	
<b>TSH</b> ( <i>x normale</i> )	moy	0,42	1,34	0,06
	SD	0,46	1,43	
	NA	3	2	

Tableau 5 – Comparaison des groupes répondeurs et non répondeurs parmi les 31 patients traités par rituximab seul.

Concernant les données de l'examen ophtalmologique, nous pouvons noter que :

- Les patients répondeurs présentaient un score d'inflammation (CAS) significativement plus haut que les patients non répondeurs ( $p < 0,001$ ) (figure 22).
- l'acuité visuelle moyenne était plus basse dans le groupe répondeur (69 lettres ETDRS = 4,8/10) que dans le groupe non répondeur (80,8 lettres ETDRS = 8,2/10) sans que la différence ne soit significative.
- le tonus oculaire moyen avant rituximab était significativement plus élevé dans le groupe non répondeur (25 mmHg versus 21 mmHg ;  $p < 0,05$ ) comme l'illustre la

figure 23. Par ailleurs, 77% (7/9) des patients non répondeurs avaient une tension supérieure à 21 mmHg contre 41% (7/17) des patients répondeurs.

- la prévalence des déficits oculomoteurs ou des signes de compression neurologique n'était pas associée à la réponse thérapeutique.

Globalement, le groupe non répondeur présentait en général une atteinte oculomotrice moins inflammatoire, avec moins d'exophtalmie et une pression intraoculaire plus élevée.

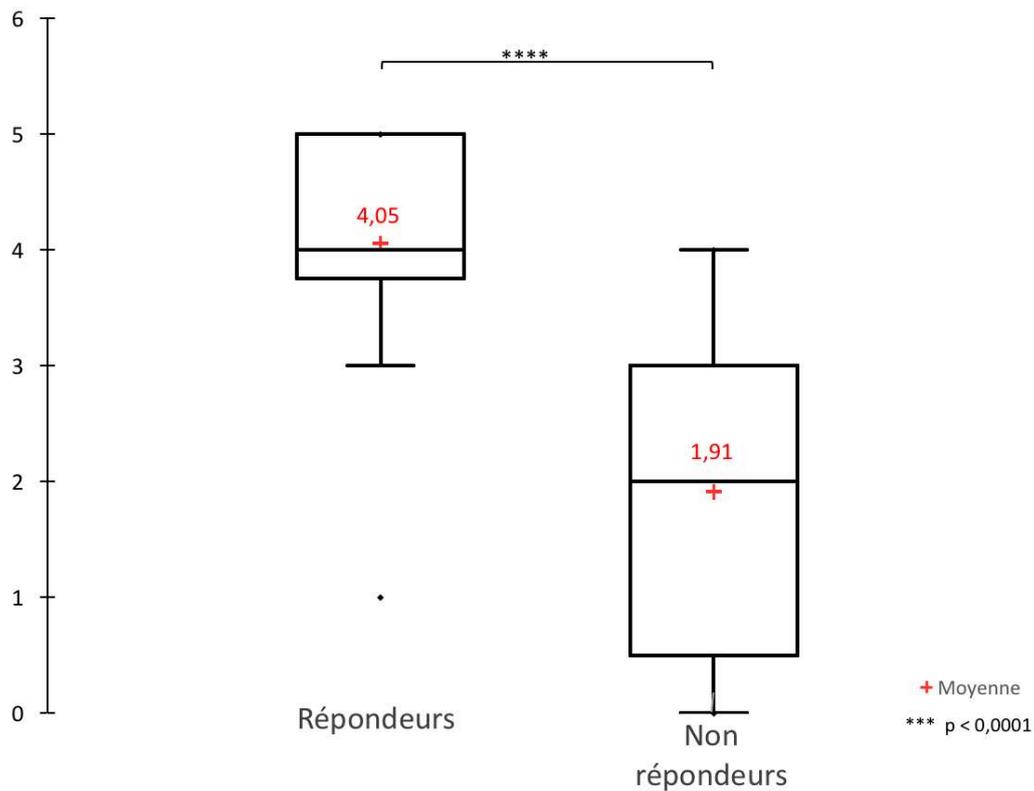


Figure 22 - Représentation des scores d'activité clinique dans les groupes répondeurs et non répondeurs avant rituximab

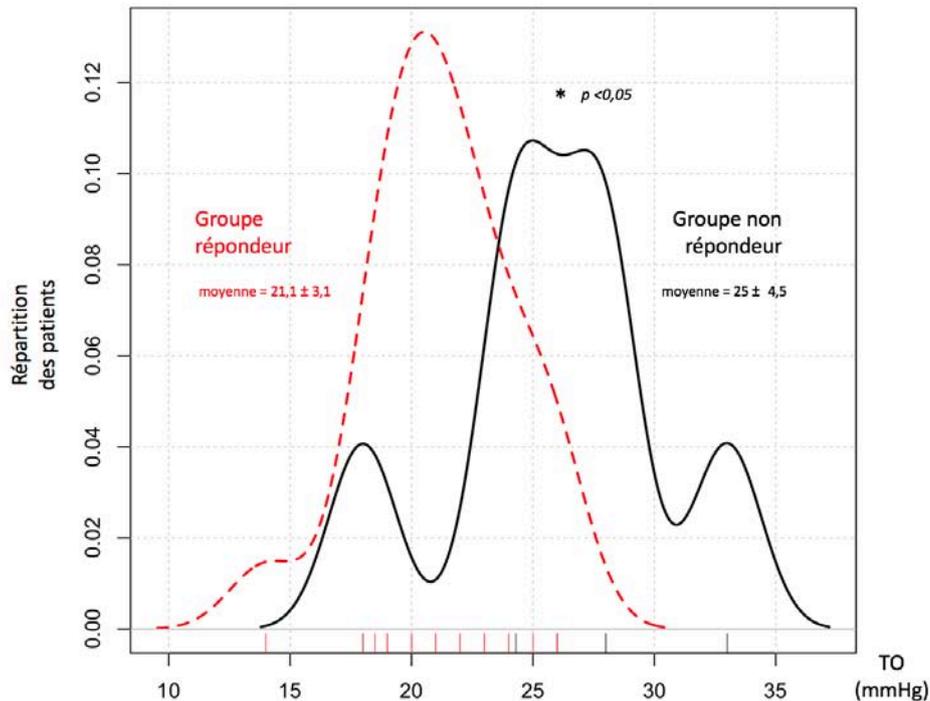


Figure 23 - Courbe de répartition des mesures de tonus oculaire avant rituximab dans les groupes répondeurs et non répondeurs.

Concernant l'influence des paramètres biologiques initiaux sur la réponse au rituximab, nous constatons que :

- le taux d'anticorps anti-récepteurs de la TSH n'était pas un facteur prédictif.
- le taux de TSH était en moyenne plus élevé (traduisant une proportion plus importante d'hypothyroïdie) dans le groupe non répondeur que dans le groupe répondeur ( $1,34 \pm 1,43$  versus  $0,42 \pm 0,46$ ,  $p = 0,06$ ).

### b. Analyse des paramètres associés à la réponse au traitement en régression logistique univariée

L'analyse en régression logistique univariée apporte des informations complémentaires intéressantes sur les paramètres associés à la réponse au traitement :

- elle permet pour chaque variable d'obtenir un odds ratio avec son intervalle de confiance à 95% (tableau 6).

- elle permet de représenter graphiquement l'influence relative des différentes variables sur la réponse au traitement grâce au calcul du coefficient normalisé et de son intervalle de confiance à 95% (figure 24).

Le coefficient normalisé est calculé à partir des odds ratio. Il présente l'avantage d'être indépendant de l'unité utilisée pour chaque variable ce qui permet la comparaison de variables de nature différente, qualitative comme quantitative.

Plus le coefficient normalisé est élevé ( $> 0$ ) et plus la variable est associée à une bonne réponse au rituximab. Inversement, un coefficient normalisé négatif indique une variable associée à une résistance au rituximab. Les valeurs sont statistiquement significatives si les bornes de l'intervalle de confiance à 95% ne comprennent pas 0.

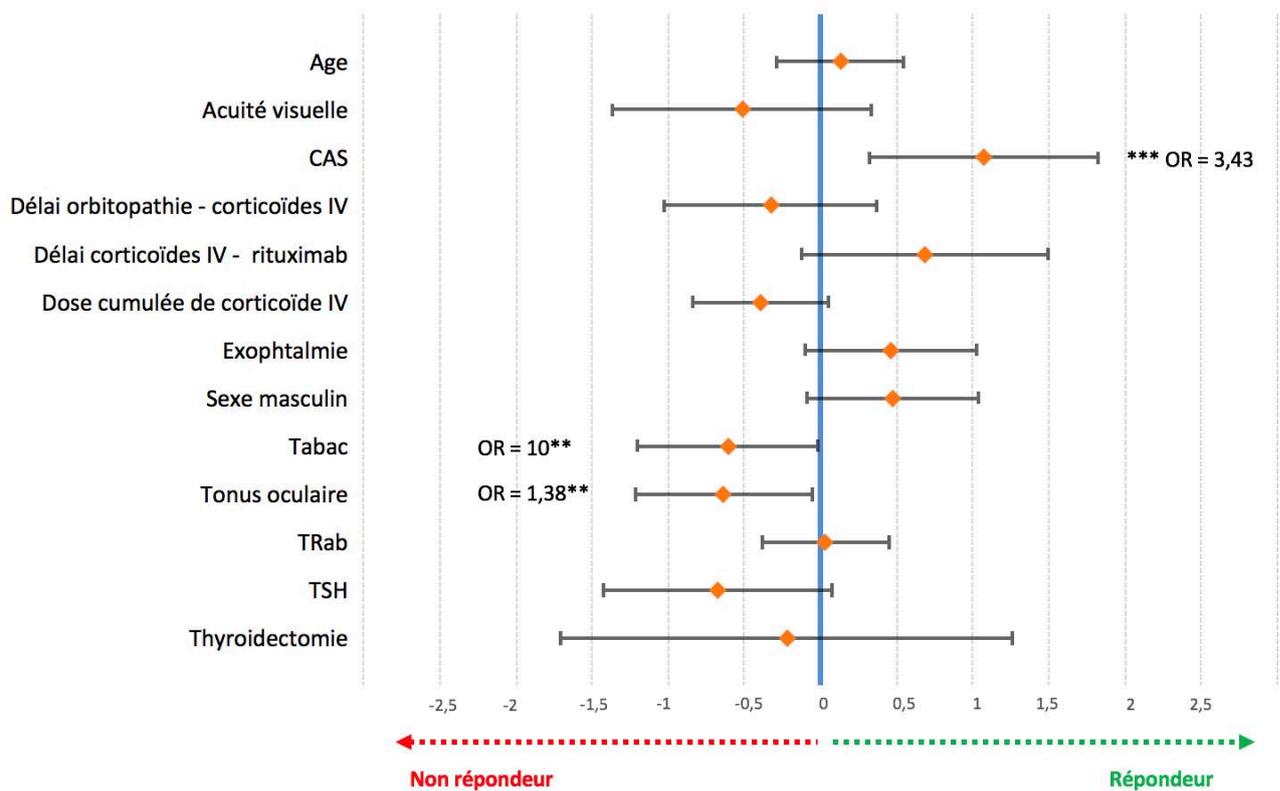


Figure 24 - Représentation des coefficients normalisés des paramètres de l'examen initial et de leur influence sur la réponse au rituximab.

4

	<b>Odds Ratio</b>	<b>Borne inf et sup IC 95%</b>		<b>p</b>
<b>Age</b> <i>(ans)</i>	<b>1,023</b>	0,953	1,098	<i>0,530</i>
<b>Acuité visuelle</b> <i>(ETDRS)</i>	<b>0,959</b>	0,894	1,028	<i>0,234</i>
<b>CAS</b>	<b>3,432</b>	1,441	8,173	<b>0,005</b>
<b>Délai orbitopathie corticoïdes IV</b> <i>(mois)</i>	<b>0,977</b>	0,929	1,027	<i>0,360</i>
<b>Délai corticoïdes IV - rituximab</b> <i>(mois)</i>	<b>1,117</b>	0,981	1,271	<i>0,095</i>
<b>Dose cumulée de corticoïde IV</b> <i>(g)</i>	<b>0,774</b>	0,576	1,039	<i>0,088</i>
<b>Exophtalmie</b> <i>(mm)</i>	<b>1,525</b>	0,908	2,563	<i>0,111</i>
<b>Sexe masculin</b>	<b>6,667</b>	0,708	62,738	<i>0,097</i>
<b>Tabac</b>	<b>0,100</b>	0,011	0,934	<b>0,043</b>
<b>Tonus oculaire</b> <i>(mmHg)</i>	<b>0,726</b>	0,541	0,975	<b>0,033</b>
<b>Trab</b> <i>(x normale)</i>	<b>1,001</b>	0,986	1,033	<i>0,926</i>
<b>TSH</b> <i>(x normale)</i>	<b>0,255</b>	0,055	1,170	<i>0,079</i>
<b>Thyroidectomie</b>	<b>0,800</b>	0,181	3,536	<i>0,769</i>

Tableau 6 : Résultats de l'analyse univariée.

Avec un risque alpha de 5%, l'analyse confirme les trois paramètres cliniques qui semblent statistiquement influencer la réponse au rituximab :

- le CAS :
  - il est fortement corrélé à une bonne réponse au traitement. Une augmentation du CAS de 1 point est associée à une augmentation du taux de réponse au traitement d'un facteur de 3,42.
- le tabagisme :
  - Une consommation tabagique active ou sevrée est un facteur de risque d'échec du rituximab. Un tabagique a 10 fois plus de risque de ne pas répondre au traitement qu'un non tabagique.
- la tension oculaire :
  - Une augmentation d'un point de tension oculaire est associée à un sur-risque d'échec du traitement d'un facteur de 1,38.

Quatre autres paramètres pourraient aussi être associés à une mauvaise réponse au traitement ( $p$  entre 0,1 et 0,05%) mais l'étude manque de puissance pour le confirmer. Il s'agit d'un mauvais contrôle thyroïdien sur le versant de l'hypothyroïdie, d'un délai de traitement plus important entre le diagnostic de l'orbitopathie et l'instauration du traitement par corticoïdes en intraveineux, d'un délai plus court entre le traitement par corticoïdes et le traitement par rituximab, et enfin d'une dose cumulée plus importante de glucocorticoïdes IV.

### c. Analyse des paramètres associés à la réponse au traitement en régression logistique multivariée

Le caractère indépendant des variables semblant influencer significativement la réponse au traitement a été recherché en régression logistique multivariée.

Le modèle d'analyse multivariée a inclus les paramètres pertinents et significatifs en analyse univariée.

Les résultats peuvent être représentés par le graphique suivant.

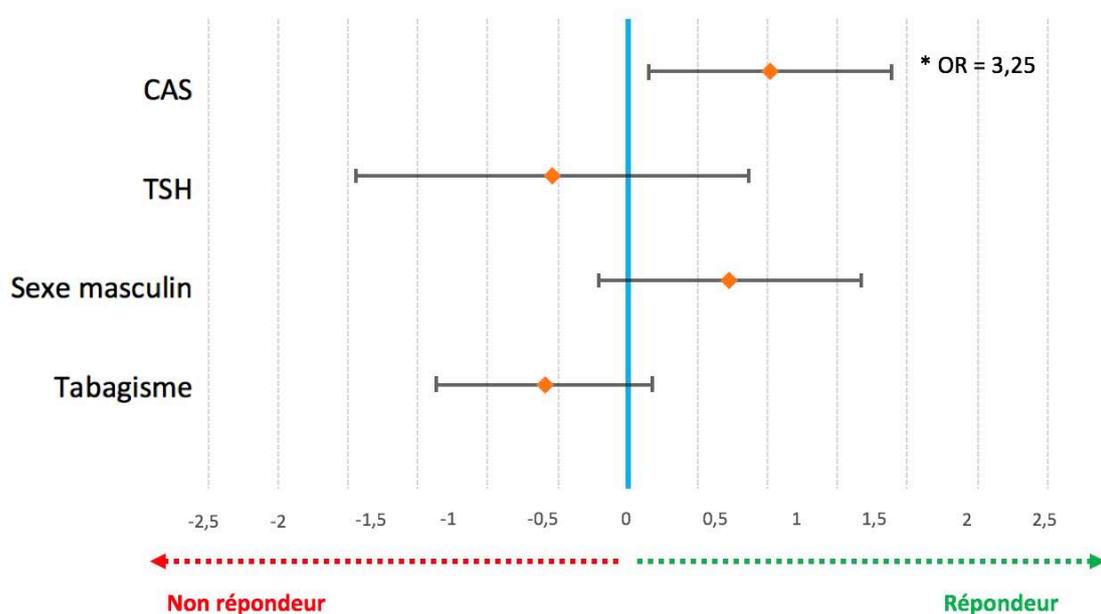


Figure 25 - Influence de chaque paramètre indépendamment des autres sur la réponse au traitement (régression logistique multivariée)

L'analyse multivariée a confirmé qu'un CAS élevé est un facteur de bonne réponse au rituximab indépendamment des autres caractéristiques (sexe, statut tabagique, TSH...)

Pour les autres paramètres, l'indépendance n'était pas significative dans l'analyse statistique mais la puissance de la régression est limitée par le faible nombre de patients non répondeurs.

Ceci renforce la significativité du CAS mais ne permet pas d'exclure le rôle du tabac, du sexe, de la TSH etc ..

## 5. Analyse annexe du devenir du groupe traité par rituximab et décompression orbitaire

Le groupe Rtx + DO a fait l'objet d'une analyse spécifique, en raison du facteur confondant que représente la décompression orbitaire concomitante au rituximab.

Le faible effectif limite l'interprétation des observations.

L'évolution des paramètres mesurés à 3 et 6 mois a été reportée dans le tableau 7.

Huit patients ont pu être analysés, présentant chacun une forme sévère associant signes d'inflammation, limitation oculomotrice et baisse d'acuité visuelle par compression des nerfs optiques. L'administration du rituximab s'est faite dans un contexte d'urgence du fait du pronostic visuel engagé.

5 des 8 patients ont présenté une amélioration de leur acuité visuelle à 6 mois tandis que 3 ont présenté une aggravation après la décompression chirurgicale. Le gain moyen d'acuité visuelle à 6 mois était de 2,1 lignes (évolution de 44,7 lettres (= 1,6 dixième) à 55,3 lettres (= 2,5 dixièmes)).

A 6 mois, le score d'activité clinique a diminué en dessous de 3/7 pour 7 des 8 patients.

La réduction du CAS a été de -1,45 point à 3 mois ( $p=0,06$ ) et de -2,63 points à 6 mois ( $p=0,018$ ).

Les limitations oculomotrices et la diplopie en rapport ne se sont pas améliorées dans les suites du traitement.

De manière non significative, la TSH a diminué tandis que les TRab sont restés stables.

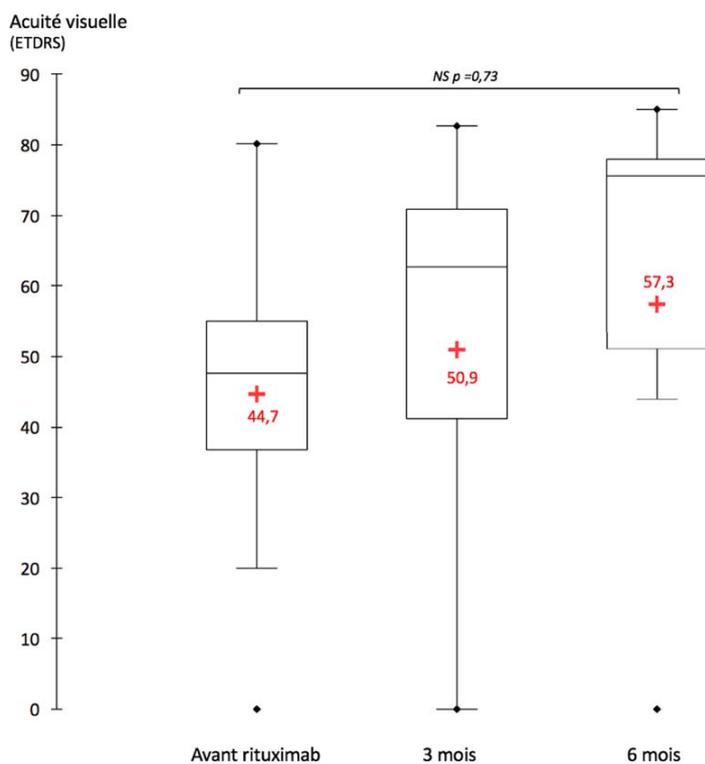


Figure 26 - Evolution de l'acuité visuelle dans le groupe traité par rituximab + décompression orbitaire (n=8)

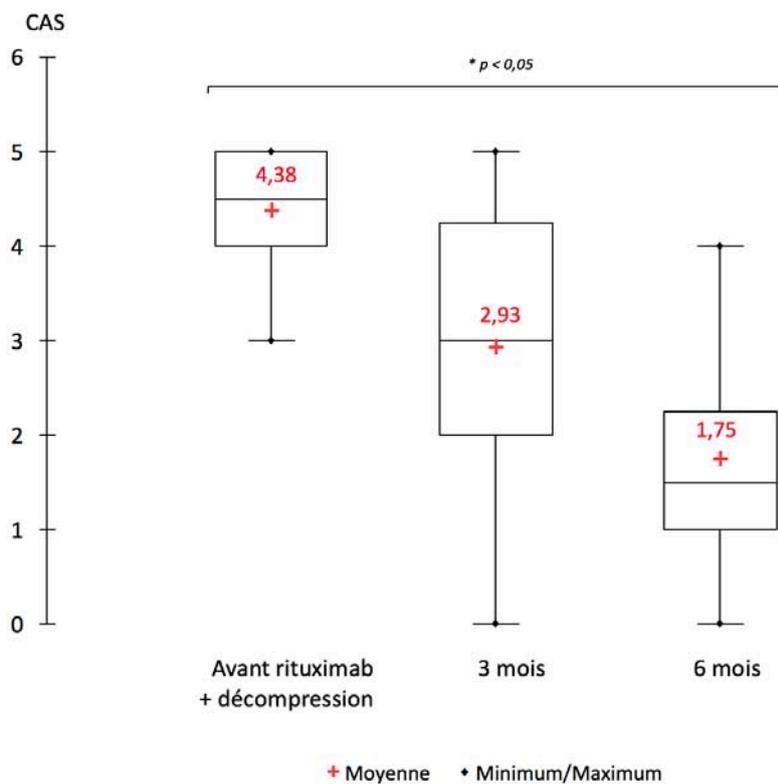


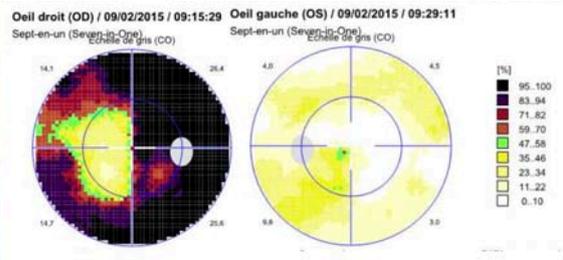
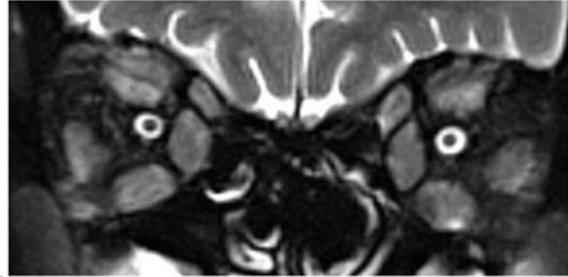
Figure 27 - Evolution du score d'activité clinique (CAS) dans le groupe traité par rituximab + décompression orbitaire (n=8)

4

		Avant traitement	3 mois	6 mois	<i>p</i>
<b>Acuité visuelle (ETDRS)</b>	<i>moy</i>	44,7	50,9	57,3	0,72
	<i>SD</i>	25,5	32,5	35,8	
	<i>n</i>	8	8	8	
<b>CAS</b>	<i>moy</i>	4,38	2,93	1,75	<b>0,018</b>
	<i>SD</i>	0,74	1,74	1,28	
	<i>n</i>	8	7	8	
<b>Tonus oculaire (mmHg)</b>	<i>moy</i>	21,4	21,2	21	0,79
	<i>SD</i>	3,07	1,96	5,53	
	<i>n</i>	8	8	8	
<b>Exophtalmie (mm)</b>	<i>moy</i>	23	20,25	19,75	0,18
	<i>SD</i>	1,41	1,50	2,63	
	<i>n</i>	5	4	4	
<b>Trab (x normale)</b>	<i>moy</i>	16		19,5	0,79
	<i>SD</i>	15		16,5	
	<i>n</i>	7		4	
<b>TSH (x normale)</b>	<i>moy</i>	3,6		1,08	0,22
	<i>SD</i>	3,26		0,61	
	<i>n</i>	7		7	

Tableau 7 : Evolution des paramètres clinico-biologiques dans le groupe traité par rituximab et décompression orbitaire.

□  
**Examen initial :**  
forme résistante aux bolus de solumedrol  
CAS = 5/7 , neuropathie optique  
AV = CLD OD et 5/10<sup>ème</sup> OG



**Examen à 6 mois :** CAS = 2/7 et nette régression des signes de neuropathie optique.  
AV = 10/10<sup>ème</sup> ODG

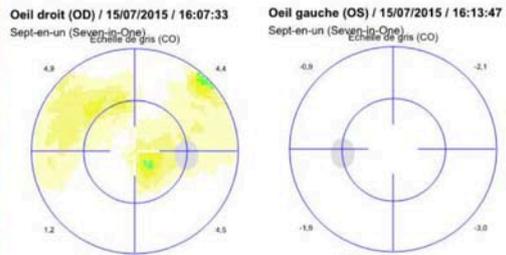


Figure 28 - Illustration du cas d'une patiente atteinte d'une neuropathie optique sévère ayant évolué favorablement après rituximab et décompression orbitaire.

## **PARTIE 3 : DISCUSSION, LIMITES ET PERSPECTIVES**

### **A. DISCUSSION**

La force de notre étude repose sur son caractère multicentrique et sur la taille de l'effectif étudié. Elle constitue à ce jour la plus grande cohorte de patients traités par rituximab dans cette indication. Il s'agit d'une étude « en vie réelle » qui n'a inclus que des patients atteints d'orbitopathie dysthyroïdienne en situation de corticodépendance ou de corticorésistance. Les profils cliniques étaient variés tant en termes de présentation clinique que d'activité de la maladie. Le critère principal étudié (statut « répondeur » ou « non répondeur ») constitue lui aussi un critère de vie réelle, correspondant bien au degré de satisfaction des patients après traitement.

#### **1. Population traitée**

La population que nous avons analysée présente des caractéristiques démographiques proches de celles décrites dans la littérature. L'âge moyen de 51 ans correspond à l'âge moyen de l'étude randomisée de Salvi. De même, nous retrouvons une nette majorité de femme (70%) dans des proportions identiques à celles des études de Stan et Salvi. Ce résultat est attendu puisque 80% des personnes touchées par la maladie de Basedow sont des femmes. Dans le groupe des 8 patients sévères, traités par décompression orbitaire concomitante au rituximab, on note en comparaison une proportion d'homme (50%) plus importante. Ceci va dans le sens des études qui ont montré que les orbitopathies dysthyroïdiennes étaient plus sévères chez les hommes<sup>23</sup>. Par ailleurs, dans notre série, nous avons retrouvé une exposition tabagique chez une majorité des patients (65%). Sachant que la prévalence du tabagisme dans une population du même âge se situe entre 30 et 40%<sup>86</sup>, ceci semble confirmer le rôle défavorable bien connu du tabagisme dans l'orbitopathie<sup>15</sup>. En revanche, parmi les patients traités, les tabagiques ne présentaient pas de formes plus inflammatoires que les non tabagiques ( $p=0,68$ ). Sur le plan biologique, il est intéressant de constater qu'en début de prise en charge par rituximab, seuls 18 des 31 patients avaient un dosage de la TSH dans les normes. Ceci est concordant avec les données de la littérature qui ont montré l'importance du déséquilibre thyroïdien dans l'aggravation d'une orbitopathie<sup>6</sup>. Ces résultats illustrent l'importance d'obtenir une euthyroïdie et ils laissent à penser que des

progrès peuvent être fait sur ce point dans la prise en charge via une amélioration des pratiques.

Les patients traités par rituximab et décompression orbitaire présentaient généralement un tableau clinique d'orbitopathie plus sévère que ceux traités par rituximab seul :

- tous montraient des signes de neuropathie optique compressive et l'acuité visuelle moyenne était de ce fait plus basse que dans le groupe rituximab seul.
- l'activité inflammatoire était plus intense ( CAS = 4,38 vs 3,29).
- les traitements par glucocorticoïdes puis par rituximab avaient été introduits plus rapidement probablement en raison de l'évolution plus sévère de l'orbitopathie.

Sur le plan thyroïdien, on retrouve également des différences entre ces deux groupes. Bien que les taux moyens de TRab soient similaires, la proportion de patients du groupe Rtx + DO présentant un dosage de TRab positif était plus importante que dans le groupe Rtx seul (100% vs 85%). De même, les proportions de patients thyroïdectomisés (88% vs 42%) et de patients avec TSH haute (43% vs 8%) étaient plus importantes que dans le groupe Rtx seul. Ces observations correspondent aux données de la littérature qui ont montré que la positivité des auto-anticorps et les passages en hypothyroïdie sont des facteurs de sévérité de l'atteinte orbitaire<sup>16,23</sup>.

Curieusement, nous avons pu observer que les malades qui présentaient avant traitement les formes cliniques les moins inflammatoires étaient ceux qui avaient une tension oculaire plus élevée. Ceci pourrait s'expliquer par les phénomènes d'indentation du globe oculaire secondaire au développement d'une fibrose musculaire rétractile lorsque l'inflammation a diminué.

Dans notre série, tous les patients ont été traités par rituximab dans le cadre d'une 2<sup>nd</sup>e intention thérapeutique, après échec ou insuffisance d'une corticothérapie IV. Le traitement par bolus de solumedrol avait le plus souvent été poursuivi jusqu'à son maximum puisque la dose cumulée moyenne était de 8g, ce qui correspond à la dose seuil de risque hépatique. Le score d'activité clinique moyen de nos patients était légèrement inférieur à ceux des deux études randomisées de Stan et Salvi : moyenne = 3,29 (3,51 pour les 2 groupes) vs 4,9 et 4,4 pour les études Stan et Salvi (tableau 8). Cependant plus de la moitié des patients de ces études ont reçu le rituximab en 1<sup>ère</sup> intention. Il est ainsi possible que notre étude ait inclus

des patients plus graves, car en situation de corticodépendance ou corticorésistance. Il est également possible que la corticothérapie préalable ait pu diminuer le score d'activité clinique de nos patients, sans toutefois le normaliser. Enfin le CAS moyen a pu également être diminuer par l'utilisation du rituximab dans des formes non inflammatoires cliniquement mais pour laquelle un trouble oculomoteur récent était apparu avec des anomalies typiques d'ophtalmopathie basedowienne à l'IRM (3 patients).

Concernant la durée d'évolution de l'orbitopathie avant l'instauration du premier traitement anti-inflammatoire (corticoïdes ou rituximab), les populations sont très différentes entre notre série et les études randomisées de Stan et de Salvi.

Alors que les patients de Salvi sont pris en charge très précocement après le diagnostic de l'orbitopathie (4,5 mois pour le rituximab avec une majorité de patients n'ayant pas eu de corticothérapie antérieure), ceux de notre série ont reçu leur premier traitement par corticoïdes 8,9 mois plus tard tandis que les patients de Stan avaient une atteinte orbitaire beaucoup plus ancienne (28,9 mois en moyenne avec 70% des patients qui n'avaient reçu aucun traitement antiinflammatoire antérieur). Cette différence fondamentale pourrait expliquer les résultats en apparence contradictoires des études randomisées de Stan et Salvi. Le rituximab semble ainsi très efficace dans les formes récentes et inefficace lorsque les atteintes sont trop anciennes. Les résultats de notre étude vont dans le sens de cette hypothèse puisque pour une population présentant une orbitopathie ayant une durée d'évolution moyenne, nous retrouvons une efficacité intermédiaire entre les résultats de l'étude de Stan et ceux de l'étude de Salvi.

La répercussion du bénéfice du traitement en fonction de la précocité de la prise en charge a été illustrée dans les trois graphiques Figure 29.

Par ailleurs, nous pouvons observer que la prévalence des troubles oculomoteurs semble d'autant plus importante que le délai avant le traitement de l'orbitopathie est important (92% dans l'étude de Stan, 87% dans notre série, 67% dans l'étude de Salvi). Ceci semble normal en regard de l'évolution naturelle de la maladie et des phénomènes de fibroses musculaires qui s'installent lorsque l'inflammation se chronicise.

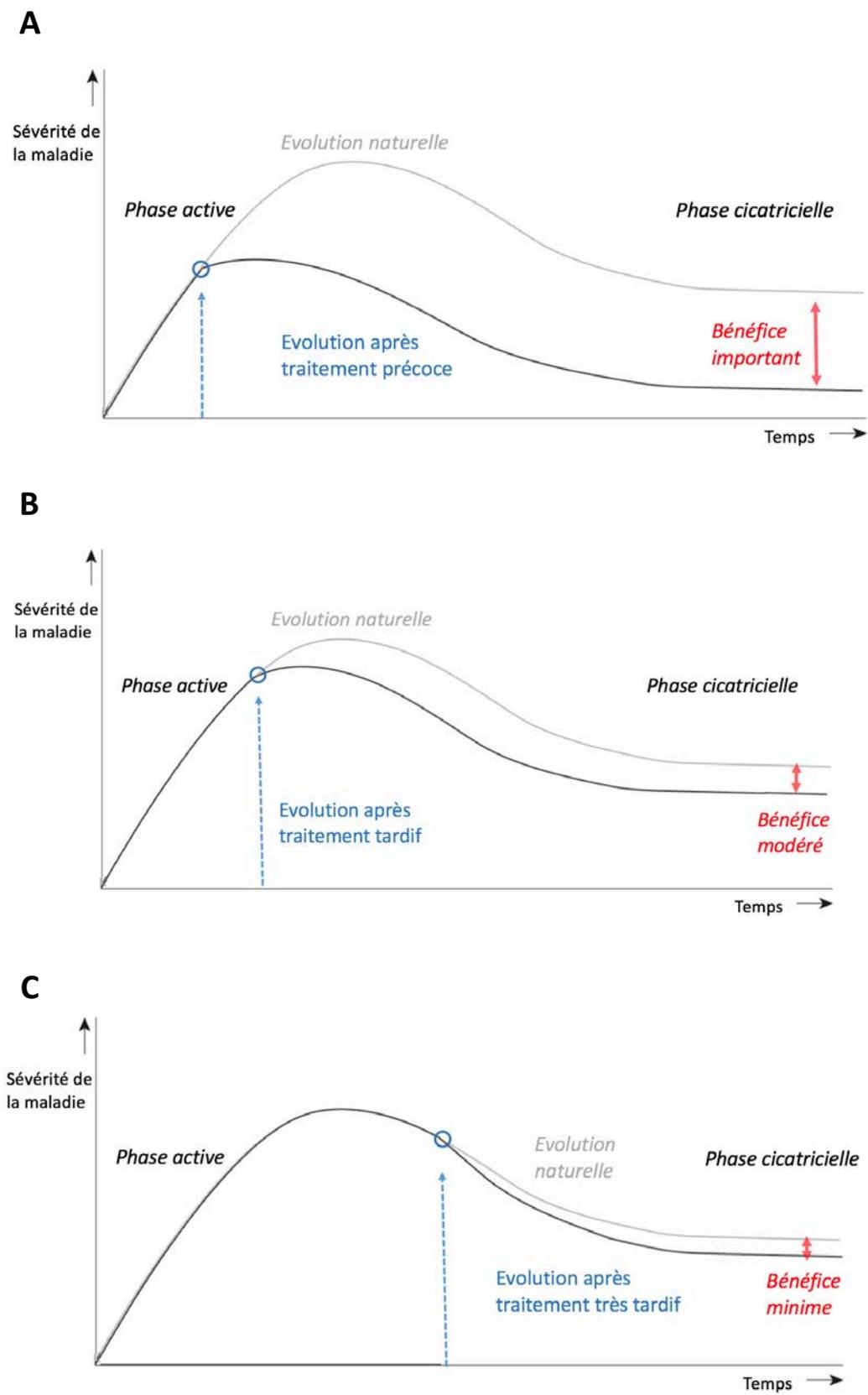


Figure 29 – Illustration de l'importance d'un traitement anti-inflammatoire précoce sur le bénéfice obtenu.

	<b>Notre étude</b>		<b>Stan et al</b>		<b>Salvi et al</b>	
	<b>Rituximab (n=32)</b>		<b>Rituximab (n=13)</b>	<b>Placebo (n=12)</b>	<b>Rituximab (n =15)</b>	<b>Corticoïdes IV (n=16)</b>
<b>Type d'étude</b>	Rétrospective		Contrôlée randomisée		Contrôlée randomisée	
<b>Femmes – n (%)</b>	22 (70%)		9 (69%)	8 (67%)	14(93%)	12 (75%)
<b>Age - an (SD)</b>	51 (11)		58 (13)	62 (11)	52(13)	50 (11)
<b>Tabagique - n (%)</b>	19 (63%)		2(15%)	2(17%)	10(67%)	9 (56%)
<b>Patients pré traités par corticoïdes IV - n (%)</b>	32 (100%)		4(31%)	6(50%)	6(40%)	6 (38%)
<b>Durée d'évolution de l'orbitopathie - mois (SD) -</b>	Avant corticoïde IV : 8,9 (25,8)		Avant corticoïde IV (pour 4 patients) : NA	30,6 (48,4)	Avant corticoïde IV (pour 6 patients) : NA	Avant corticoïde IV : 4,6 (2,6)
	Avant rituximab : 19,1 (27,7)		Avant rituximab : 28,9 (52,8)		Avant rituximab : 4,5 (2,9)	
<b>Délai entre corticoïde et rituximab</b>	10,2 semaines en moyenne		Au moins 4 semaines		Au moins 12 semaines	
<b>Dose de rituximab</b>	2x1000 mg		2 x 1000 mg		2 x 1000 mg (n=5) ou 1x500 mg (n=10)	
<b>CAS (SD)</b>	<b>M0</b>	3,29 (1,6)	4,9 (1,0)	5,3 (1,0)	4,4(0,7)	4,7 (0,7)
	<b>M6</b>	1,93 (1,11)**	3,7 (1,9)	3,8 (1,4)	0,6 (0,3)**	2,3 (0,5)*
			Différence non significative (p=0,75) entre les 2 groupes		Différence significative (p<0,01) entre les 2 groupes	
<b>Acuité visuelle - ETDRS (SD)-</b>	<b>M0</b>	73,6 (23,6)	NA		NA	
	<b>M6</b>	78,6 (14,9) - NS				
<b>Tonus oculaire - mmHg (SD) -</b>	<b>M0</b>	22,5 (4)	NA		NA	
	<b>M6</b>	19,3 (3)**				
<b>Exophtalmie - mm (SD) -</b>	<b>M0</b>	21,8 (2,59)	24,2 (3,3)	23,0 (2,4)	23,5 (3,5)	22,5(3,7)
	<b>M6</b>	20,94 (3,59) - NS	NA (réduction non significative)		NA (réduction non significative)	
<b>Troubles oculomoteurs / Diplopie</b>	<b>M0</b>	27/32 (84%)	12/13 (92%)	10/12 (83,3%)	10/15 (67%)	11/16 (69%)
	<b>M6</b>	mieux pour 4 patients (NS)	mieux pour 1 patient	pas d'amélioration	mieux pour 3 patients (NS)	mieux pour 3 patients (NS)
<b>TRab - x normale (SD) -</b>	<b>M0</b>	23 (40,1)	28,15 (23,4)	19,5 (17,9)	10,7 (9,1)	18,2 (21,7)
	<b>M6</b>	12,3 (25,1)**	23,9 (23,9)*	16,4 (18,1) - NS	4.0 (4,5)**	17.5 (24,3)
<b>TSH - x normale (SD) -</b>	<b>M0</b>	1,35 (2,05)	Aucun patient n'avait une TSH élevée		1,03 (1.07)	0,67 (0.94)
	<b>M6</b>	0,95 (0,91) - NS	NA		NA	

**Tableau 7 : Comparaison entre les caractéristiques de notre étude et de celles de Stan et Salvi.**

## 2. Effets du rituximab

### a. Effets cliniques

Dans notre série, l'administration de rituximab a été suivie d'une amélioration favorable pour 68% des patients traités (contre 78% dans l'ensemble de la littérature). Ce résultat est intéressant car tous ces patients étaient préalablement en situation d'échec du traitement de première intention. Ce niveau d'efficacité est assez comparable au taux de succès décrit avec la radiothérapie (60%)<sup>16</sup>.

L'effet bénéfique observé a principalement porté sur la réduction du score d'activité inflammatoire (CAS moyen passant de 3,29 à 1,96 à 6 mois  $p < 0,01$  pour le groupe traité par rituximab seul). L'acuité visuelle s'est également améliorée pour 5 des 7 patients qui présentaient une baisse de l'acuité inférieure à 5 dixièmes.

Comme dans les études de Stan et Salvi, les troubles oculomoteurs ne se sont dans l'ensemble pas améliorés significativement après le traitement. Il est possible qu'un retour à la normale de l'oculomotricité ne puisse survenir que si l'orbitopathie est traitée suffisamment tôt, c'est à dire avant que la fibrose ne s'installe. Ainsi la proportion de patients atteints de troubles oculomoteurs était moindre dans l'étude de Salvi (environ 70%) que dans notre étude (84%) et dans l'étude de Stan (en moyenne 87%). De même, les patients de Salvi présentaient une meilleure réponse oculomotrice (avec rituximab comme avec corticothérapie) : plus que la thérapeutique anti-inflammatoire, la précocité de la mise en place du traitement pourrait avoir une place essentielle dans l'évolution musculaire.

La réduction de la tension oculaire moyenne dans notre série est d'interprétation difficile car certains patients ont reçu des collyres hypotonisants en cours de prise en charge. Une analyse en régression linéaire n'a d'ailleurs pas montré de corrélation entre la réduction du tonus et la régression du CAS.

Concernant l'exophtalmie, celle-ci n'a pas été significativement modifiée par le rituximab dans notre série comme dans celles de Stan et Salvi. On note logiquement une réduction plus importante de l'exophtalmie dans le groupe traité par décompression orbitaire concomitante (-3,1 mm vs -0,9 mm, NS).

Concernant l'évolution du groupe de 8 patients traités en urgence par rituximab et décompression orbitaire, on peut retenir que ce traitement maximal a permis une

restauration de l'acuité visuelle pour 5 d'entre eux et une réduction de l'inflammation pour 7 d'entre eux. Le geste chirurgical, très délicat dans ces situations, s'est accompagné d'une dégradation définitive de l'acuité visuelle pour 3 des patients. L'implication du rituximab dans l'évolution clinique n'est pas analysable pour ces patients.

### **b. Effets biologiques**

Nous n'avons pas pu montrer formellement que le contrôle thyroïdien était associé à une meilleure réponse au rituximab, cependant une tendance statistique a pu être observée en ce sens dans l'analyse univariée (TSH plus haute dans le groupe non répondeur,  $p=0,08$ ).

Dans notre étude comme dans celles de Stan et Salvi, le taux de TRab a chuté de manière très significative à 6 mois du traitement par rituximab. Le taux de TRab a ainsi chuté de 63% dans l'étude de Salvi ( $p<0,01$ ), de 47% dans notre étude ( $p<0,01$ ) et de 15% dans l'étude de Stan ( $p<0,05$ ). L'importance de la réduction pourrait d'ailleurs être liée à l'efficacité du traitement. Cette chute du taux d'anticorps avait déjà été notée par El Fassi en 2007<sup>87</sup> puis Mitchell en 2013<sup>83</sup>. Ceci vient contredire l'étude biologique de Vanucchi en 2010<sup>60</sup> qui, sur une série de 10 patients, avait conclu à l'absence d'effet du rituximab sur le taux d'anticorps.

La chute des taux de TRab sous rituximab semble secondaire à des mécanismes immunologiques indirects en rapport avec l'amélioration clinique plutôt qu'avec une éventuelle action directe du rituximab sur les lymphocytes. L'absence d'expression du CD20 par les plasmocytes va d'ailleurs dans ce sens.

Une réduction des TRab dans des proportions comparables après corticothérapie intraveineuse avait aussi été notée par El Fassi<sup>87</sup>. Cette réduction n'a pas été constatée à 6 mois dans le groupe contrôle de Salvi mais elle a bien été observée à 1 an ½ en corrélation avec la réduction des signes inflammatoires.

### 3. Facteurs associés à la réponse au traitement

Notre étude a identifié plusieurs paramètres semblant prédire le degré de réponse au traitement. Le score d'activité clinique est celui qui a le plus de poids. Les autres facteurs individualisés ont un rôle moindre et sont pour certains d'entre eux liés. Ceci peut expliquer (en plus de l'effectif limité), qu'indépendamment du CAS, ils ne ressortent pas significativement dans l'analyse multivariée. Les facteurs secondaires retrouvés statistiquement associés à une bonne réponse au traitement sont l'absence de tabagisme et une tension oculaire < 22mmHg.

Concernant le tabagisme, son impact péjoratif sur la réponse aux thérapeutiques immunosuppressives est déjà connue<sup>16,17</sup>. Une fois encore, les résultats de l'étude américaine de Stan sont perturbants sur ce point. Bien que moins sensibles aux traitements, les patients de son étude sont aussi moins tabagiques que ceux de notre série ou que ceux de l'étude de Salvi (respectivement 15% versus 63% et 67%). La moindre exposition au tabac observée chez Stan pourrait s'expliquer par la moindre consommation de tabac chez les femmes américaines par rapport aux femmes françaises ou italiennes. Le hasard pourrait également expliquer cette différence du fait du faible effectif de l'étude.

Concernant la tension oculaire initiale, nous avons retrouvé qu'elle était inversement corrélée au score d'activité clinique, peut-être en raison du phénomène de fibrose postérieure compressive. Partant du fait que le rituximab diminue l'inflammation, il est logique qu'une tension plus élevée en début de traitement soit associée à une moins bonne réponse thérapeutique.

La forte concordance observée entre l'activité inflammatoire et la réponse favorable au rituximab était attendue. Ceci est en accord avec l'excellente efficacité du rituximab chez les patients de Salvi dont le CAS moyen est plus élevé ( $4,4 \pm 0,7$ ). En revanche, le CAS moyen également élevé ( $4,9 \pm 0,95$ ) mesuré chez les patients de Stan pose question. S'agissait-il réellement de formes encore très actives ? Les études ont montré que l'activité inflammatoire de l'orbitopathie diminue naturellement après 18 mois à 2 ans d'évolution. Or, la majorité des patients de Stan avait une orbitopathie diagnostiquée depuis plus de 2 ans, et ils n'avaient pour la plupart jamais eu de traitement par corticoïdes en intraveineux. Ceci soulève les deux questions suivantes :

### Le CAS reflète-t-il réellement l'activité inflammatoire dans les orbitopathies anciennes ?

Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur la décompression orbitaire chirurgicale, certaines orbitopathies anciennes avec fibrose postérieure séquellaire peuvent présenter des signes congestifs antérieurs marqués en l'absence même d'activité inflammatoire immunologique.

### La cotation du CAS a-t-elle été correctement appliquée dans l'étude de Stan?

L'expérience clinique nous a montré que l'évaluation du CAS pouvait parfois s'avérer difficile et qu'il existe des variations inter-observateurs. Ainsi, la présence d'une douleur, d'un chémosis, d'une rougeur conjonctivale et d'un œdème palpébral peuvent aussi bien coter pour 0 que pour 4 points selon que la douleur soit superficielle ou rétro-orbitaire, que le chémosis soit minime (<1/3 de l'ouverture palpébrale) ou important, que la rougeur conjonctivale soit discrète ou franche, et que l'œdème des paupières soit laxé ou tendu. Les détails des paramètres de cotation ont été défini très précisément par l'EUGOGO (Annexe 1) mais une grille de recueil des données comprenant simplement l'intitulé des sept critères peut facilement conduire à une surévaluation du CAS chez un clinicien insuffisamment formé qui attribuera 1 point à chacun des paramètres observés.

## **4. Tolérance**

Dans notre série, très peu d'effets indésirables ont été rapportés dans les suites de l'administration du rituximab. Sur les 40 cas analysés, une seule patiente (2,5%) a présenté un syndrome de libération cytokinique avec chémosis et perte de vision transitoire lors de la première perfusion. Nous n'avons pas recueilli d'effets indésirables mineurs ou modérés ce qui est douteux. Les publications randomisées de Stan et Salvi font quant à elle état de 4 syndromes de libération cytokinique sur le cumul des 28 patients inclus (14%). Parmi ceux-ci, deux cas n'ont pas évolué favorablement après l'arrêt de la perfusion et ils ont nécessité une décompression orbitaire en urgence. Ces études ont par ailleurs relevées des taux d'effets indésirables mineurs ou modérés bien supérieurs à notre série. La proportion de ces effets indésirables à type de myalgies, éruptions cutanées, bronchites ou encore troubles gastro-intestinaux y était proche de 80%.

Les hypothèses qui pourraient expliquer la meilleure tolérance rapportée dans notre série sont :

- le manque probable de report des effets indésirables mineurs ou modérés dans les dossiers que nous avons pu analyser. Les patients suivis de manière prospectives et randomisés sont en effet mieux surveillés et le recueil des effets indésirables même minimes est obligatoire et minutieux.
- le degré d'immunosuppression préexistant plus important chez nos patients qui présentaient en moyenne un CAS moins élevé et qui avaient tous déjà bénéficié d'un traitement par glucocorticoïdes en intraveineux. Le syndrome de libération cytokinique semble en effet survenir chez les patients présentant des formes très inflammatoires.
- le respect stricte des précautions associées à l'administration du rituximab pour les 40 patients analysés : dépistage des infections latentes et vaccinations anti hépatite B, prémédication 1h avant par paracétamol et anti histaminique per os, corticothérapie IV 30 minutes avant la perfusion de rituximab et enfin augmentation progressive du débit administré.

## **B. LIMITES**

La principale limite de notre étude est son caractère non contrôlé. En soi, notre étude ne permet pas de juger de l'effet du rituximab en tant que tel puisque nous ne disposons pas de groupe contrôle qui témoignerait de l'évolution naturelle de la maladie <sup>88</sup>.

La seconde limite de notre série est la présence de données manquantes en rapport avec son caractère rétrospectif. Vingt-quatre dossiers sur soixante-quatre (38%) étaient trop incomplets pour pouvoir être analysés de manière pertinente. Cette proportion importante s'explique en partie par la multiplicité des paramètres cliniques et biologiques nécessaires à l'évaluation de cette pathologie. Il en résulte une perte d'information et de puissance statistique non négligeable. Néanmoins, notre analyse statistique a été menée rigoureusement et les données manquantes ont été prises en compte notamment dans les tests de comparaisons entre échantillons appariés.

## **C. PERSPECTIVES**

Notre série semble en faveur du bénéfice du rituximab comme traitement de seconde ligne dans l'orbitopathie dysthyroïdienne active modérée à sévère.

Néanmoins, il existe d'autres traitements validés dans cette indication, le plus intéressant actuellement étant la radiothérapie orbitaire.

Pour pouvoir mieux définir la place du rituximab dans notre arsenal thérapeutique, il conviendrait de réaliser un essai multicentrique, prospectif et randomisé contre radiothérapie orbitaire et contre placebo. L'idéal serait d'y tester deux posologies comme l'a fait Salvi : une dose unique de 500mg et une dose standard de 1g x2. La faible posologie pourrait améliorer le profil de tolérance de la molécule et la rendre plus pertinente. Dans l'essai à mener, l'évaluation de l'efficacité clinique pourrait s'enrichir d'un score de qualité de vie tel que le Go-QoL Scale<sup>89</sup>. La différence d'efficacité attendue étant modérée, il conviendrait de mener au minimum une étude nationale afin d'avoir un nombre de sujets suffisant pour l'analyse.

Nous avons souhaité lancer un PHRC national en ce sens mais le laboratoire fabricant le rituximab ne soutiendra malheureusement pas notre projet pour des raisons économiques. En effet, une molécule bio similaires à moindre coût va être prochainement autorisée et le laboratoire ne bénéficiera donc pas de l'exclusivité du marché. Ce projet d'étude est pour l'instant suspendu.

Actuellement, d'autres molécules immunomodulatrices font l'objet d'essai clinique dans l'orbitopathie dysthyroïdienne. Les plus prometteuses sont le tocilizumab et le teprotumumab. Le tocilizumab est un anticorps anti-IL6 qui a montré des résultats très favorables tant en terme d'efficacité que de tolérance sur une série préliminaire de 18 patients en situation de neuropathie optique ou d'échec d'une première biothérapie<sup>90</sup>. Un essai randomisé est en cours. Le teprotumumab est un anticorps bloquant les récepteurs à l'IGF1. Son action inhiberait sélectivement l'activation des fibroblastes orbitaires. Un essai randomisé contre placebo est également en cours et les résultats sont attendus cette année. Moins avancées dans leur développement, on peut également citer les anticorps bloquant les récepteurs à la TSH ou encore les anticorps anti-IL1 qui ont montré des effets positifs in vitro.

## CONCLUSION

A 6 mois d'un traitement par rituximab, notre étude de vraie vie retrouve un taux de réponse favorable de 67,5 % pour des patients atteints d'orbitopathies dysthyroïdiennes modérées à sévères en échec d'un traitement de première ligne. Ce taux de succès est satisfaisant et semble faire jeu égal avec celui de la radiothérapie orbitaire.

Les caractéristiques initiales des patients de notre série confirment les données de la science en retrouvant une plus forte prévalence du tabagisme et du déséquilibre thyroïdien.

L'effet clinique observé est très positif sur la réduction du score d'activité inflammatoire et sur la réduction du taux de d'anticorps anti-récepteurs de la TSH. En revanche, les troubles oculomoteurs ne se sont pas améliorés.

Dans notre série, le rituximab s'avère d'autant plus efficace que le score d'activité inflammatoire est élevé, que la tension oculaire initiale est basse et que le patient n'est pas tabagique.

Notre étude apporte également un éclairage sur les résultats en apparence contradictoire des études randomisées de Stan et de Salvi en retrouvant le bénéfice d'un traitement plus précoce.

Sur les 40 cas analysés, le profil de tolérance nous paraît tout à fait acceptable en tant que traitement de seconde ligne puisque seule une patiente a présenté un effet indésirable sévère mais spontanément résolutif à l'arrêt de la perfusion. Le respect des précautions d'administration et les déclarations des incidents aux centres de pharmacovigilance apparaissent cependant essentiels. Une réduction de la posologie à 500mg en une fois pourrait s'avérer aussi efficace et peut-être mieux toléré.

La place effective du rituximab par rapport à la radiothérapie orbitaire reste à déterminer dans un essai prospectif multicentrique et randomisé.

Cet essai pourrait ne pas voir le jour du fait du développement de nouvelles biothérapies ciblées comme le tocilizumab qui montre des résultats préliminaires très prometteurs.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Parry CH. in *Collections from the Unpublished Medical Writings of the Late Caleb Hillier Parry*. 111–129.
2. Graves R. Newly observed affection of the thyroid: clinical lectures. *Lond Med Surg J*. 1835;7:516–7.
3. von Basedow K. Exophthalmos durch hypertrophie des zellgewebes in der augenhöhle. *Wochenschr Heilkunde*. 1840;6:197–204.
4. Naik, V. M., Naik, M. N., Goldberg, R. A., Smith, T. J. & Douglas, R. S. Immunopathogenesis of Thyroid Eye Disease: Emerging Paradigms. *Surv. Ophthalmol.* **55**, 215–226 (2010).
5. Gerding, M. N. *et al.* Octreotide-scintigraphy is a disease-activity parameter in Graves' ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **50**, 373–379 (1999).
6. Aniszewski, J. P., Valyasevi, R. W. & Bahn, R. S. Relationship between disease duration and predominant orbital T cell subset in Graves' ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 776–780 (2000).
7. Shokeir, M. O., Pudek, M. R., Katz, S., Rootman, J. & Kendler, D. L. The relationship of thyrotropin receptor antibody levels to the severity of thyroid orbitopathy. *Clin. Biochem.* **29**, 187–189 (1996).
8. Hiromatsu, Y. *et al.* Cytokine profiles in eye muscle tissue and orbital fat tissue from patients with thyroid-associated ophthalmopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **85**, 1194–1199 (2000).
9. Smith, T. J., Huetwell, F. G. L., Hegedüs, L. & Douglas, R. S. Role of IGF-1 pathway in the pathogenesis of Graves' orbitopathy. *Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab.* **26**, 291–302 (2012).
10. Smith, T. J. & Hoa, N. Immunoglobulins from patients with Graves' disease induce hyaluronan synthesis in their orbital fibroblasts through the self-antigen, insulin-like growth factor-I receptor. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **89**, 5076–5080 (2004).
11. Rundle, F. F. Management of exophthalmos and related ocular changes in Graves' disease. *Metabolism.* **6**, 36–48 (1957).
12. Bahn, R. S. Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* **362**, 726–738 (2010).

13. Burch, H. B. & Wartofsky, L. Graves' ophthalmopathy: current concepts regarding pathogenesis and management. *Endocr. Rev.* **14**, 747–793 (1993).
14. Prummel, M. F. & Wiersinga, W. M. Smoking and risk of Graves' disease. *JAMA* **269**, 479–482 (1993).
15. Bartalena, L., Pinchera, A. & Marcocci, C. Management of Graves' ophthalmopathy: reality and perspectives. *Endocr. Rev.* **21**, 168–199 (2000).
16. Prummel MF & Wiersinga WM, Mouritis MP, Koornneef L, Berghout A, van der Gaag R. Amelioration of eye changes of Graves' ophthalmopathy by achieving euthyroidism. *Acta Endocrinol (Copenh)* **21(Suppl 2)** 185–189., (1989).
17. Costenbader, K. H. & Karlson, E. W. Cigarette smoking and autoimmune disease: what can we learn from epidemiology? *Lupus* **15**, 737–745 (2006).
18. Szucs-Farkas, Z. *et al.* Volume changes in intra- and extraorbital compartments in patients with Graves' ophthalmopathy: effect of smoking. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **15**, 146–151 (2005).
19. Cawood, T. J., Moriarty, P., O'Farrelly, C. & O'Shea, D. Smoking and thyroid-associated ophthalmopathy: A novel explanation of the biological link. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 59–64 (2007).
20. Davies TF. in *Braverman LE, Utiger RD, eds. Werner and Ingbar's the thyroid: a fundamental and clinical text . 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 518–530.* (2000).
21. Villanueva, R. *et al.* Limited genetic susceptibility to severe Graves' ophthalmopathy: no role for CTLA-4 but evidence for an environmental etiology. *Thyroid Off. J. Am. Thyroid Assoc.* **10**, 791–798 (2000).
22. Perros, P., Crombie, A. L., Matthews, J. N. & Kendall-Taylor, P. Age and gender influence the severity of thyroid-associated ophthalmopathy: a study of 101 patients attending a combined thyroid-eye clinic. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **38**, 367–372 (1993).
23. Eckstein, A. K. *et al.* Thyrotropin receptor autoantibodies are independent risk factors for Graves' ophthalmopathy and help to predict severity and outcome of the disease. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **91**, 3464–3470 (2006).
24. Aizawa, Y. *et al.* Long-term effects of radioiodine on thyrotrophin receptor antibodies

in Graves' disease. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **42**, 517–522 (1995).

25. Kendler DL, Davies TF. in *Molecular Pathology of Autoimmunity*, Bona C, Siminovitch K, Theofilopoulos AN, Zanetti M (Eds), Harwood Academic, p.511. (1993).

26. Leclere J, Germain M, Weryha G. Role of stressful life events in the onset of Graves' disease. *Ann Endocrinol* 52: 100–7. (1991).

27. Abraham-Nordling, M. *et al.* Incidence of hyperthyroidism in Sweden. *Eur. J. Endocrinol.* **165**, 899–905 (2011).

28. Laurberg, P., Berman, D. C., Bülow Pedersen, I., Andersen, S. & Carlé, A. Incidence and Clinical Presentation of Moderate to Severe Graves' Orbitopathy in a Danish Population before and after Iodine Fortification of Salt. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **97**, 2325–2332 (2012).

29. Villadolid, M. C. *et al.* Untreated Graves' disease patients without clinical ophthalmopathy demonstrate a high frequency of extraocular muscle (EOM) enlargement by magnetic resonance. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **80**, 2830–2833 (1995).

30. Werner, S. C. Euthyroid patients with early eye signs of Graves' disease; their responses to L-triiodothyronine and thyrotropin. *Am. J. Med.* **18**, 608–612 (1955).

31. Bartley, G. B. *et al.* Chronology of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am. J. Ophthalmol.* **121**, 426–434 (1996).

32. Bartley, G. B. *et al.* Clinical features of Graves' ophthalmopathy in an incidence cohort. *Am. J. Ophthalmol.* **121**, 284–290 (1996).

33. Behrouzi, Z. *et al.* Prevalence of open-angle glaucoma, glaucoma suspect, and ocular hypertension in thyroid-related immune orbitopathy. *J. Glaucoma* **16**, 358–362 (2007).

34. Mourits, M. P., Prummel, M. F., Wiersinga, W. M. & Koornneef, L. Clinical activity score as a guide in the management of patients with Graves' ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **47**, 9–14 (1997).

35. Bartalena, L. *et al.* The 2016 European Thyroid Association/European Group on Graves' Orbitopathy Guidelines for the Management of Graves' Orbitopathy. *Eur. Thyroid J.* **5**, 9–26 (2016).

36. Camezind P., Robert P.Y., Adenis J. Signes cliniques de l'orbitopathie dysthyroïdienne. *J Fr Ophtalmol* 810–814 (2004).

37. Estcourt, S., Hickey, J., Perros, P., Dayan, C. & Vaidya, B. The patient experience of services for thyroid eye disease in the United Kingdom: results of a nationwide survey. *Eur. J. Endocrinol.* **161**, 483–487 (2009).
38. Tanda, M. L. *et al.* Prevalence and natural history of Graves' orbitopathy in a large series of patients with newly diagnosed graves' hyperthyroidism seen at a single center. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 1443–1449 (2013).
39. Tallstedt, L., Lundell, G., Blomgren, H. & Bring, J. Does early administration of thyroxine reduce the development of Graves' ophthalmopathy after radioiodine treatment? *Eur. J. Endocrinol.* **130**, 494–497 (1994).
40. Bartalena, L. *et al.* More on smoking habits and Graves' ophthalmopathy. *J. Endocrinol. Invest.* **12**, 733–737 (1989).
41. Bartalena, L. *et al.* Relation between therapy for hyperthyroidism and the course of Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* **338**, 73–78 (1998).
42. Träisk, F. *et al.* Thyroid-associated ophthalmopathy after treatment for Graves' hyperthyroidism with antithyroid drugs or iodine-131. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **94**, 3700–3707 (2009).
43. Bartalena, L. *et al.* Cigarette smoking and treatment outcomes in Graves ophthalmopathy. *Ann. Intern. Med.* **129**, 632–635 (1998).
44. Eckstein, A. *et al.* Impact of smoking on the response to treatment of thyroid associated ophthalmopathy. *Br. J. Ophthalmol.* **87**, 773–776 (2003).
45. Marcocci, C. *et al.* Selenium and the course of mild Graves' orbitopathy. *N. Engl. J. Med.* **364**, 1920–1931 (2011).
46. van Geest, R. J. *et al.* Methylprednisolone pulse therapy for patients with moderately severe Graves' orbitopathy: a prospective, randomized, placebo-controlled study. *Eur. J. Endocrinol.* **158**, 229–237 (2008).
47. Kahaly, G. J., Pitz, S., Hommel, G. & Dittmar, M. Randomized, single blind trial of intravenous versus oral steroid monotherapy in Graves' orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **90**, 5234–5240 (2005).
48. Le Moli, R. *et al.* Determinants of Liver Damage Associated with Intravenous Methylprednisolone Pulse Therapy in Graves' Ophthalmopathy. *Thyroid* **17**, 357–362 (2007).

49. Mourits, M. P. *et al.* Radiotherapy for Graves' orbitopathy: randomised placebo-controlled study. *Lancet Lond. Engl.* **355**, 1505–1509 (2000).
50. Marquez, S. D. *et al.* Long-term results of irradiation for patients with progressive GRAVES' ophthalmopathy. *Int. J. Radiat. Oncol.* **51**, 766–774 (2001).
51. Prummel, M. F. *et al.* Prednisone and cyclosporine in the treatment of severe Graves' ophthalmopathy. *N. Engl. J. Med.* **321**, 1353–1359 (1989).
52. Kahaly, G. *et al.* Ciclosporin and prednisone v. prednisone in treatment of Graves' ophthalmopathy: a controlled, randomized and prospective study. *Eur. J. Clin. Invest.* **16**, 415–422 (1986).
53. Bartalena, L. *et al.* Consensus statement of the European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) on management of GO. *Eur. J. Endocrinol.* **158**, 273–285 (2008).
54. Morax, S., Bok, C. & Hurbli, T. Troubles oculomoteurs dans l'ophtalmopathie thyroïdienne. *Ophtalmologie* **10**, 487–494 (1996).
55. Onaran, Z., Konuk, O., Oktar, S. Ö., Yücel, C. & Unal, M. Intraocular pressure lowering effect of orbital decompression is related to increased venous outflow in Graves orbitopathy. *Curr. Eye Res.* **39**, 666–672 (2014).
56. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO) *et al.* Outcome of orbital decompression for disfiguring proptosis in patients with Graves' orbitopathy using various surgical procedures. *Br. J. Ophthalmol.* **93**, 1518–1523 (2009).
57. Garrity, J. A. *et al.* Results of Transantral Orbital Decompression in 428 Patients With Severe Graves' Ophthalmopathy. *Am. J. Ophthalmol.* **116**, 533–547 (1993).
58. Fells, P., McCarry, B. & Aylward, G. W. Ocular muscle surgery in thyroid eye disease. *Orbit* **11**, 169–175 (1992).
59. Stashenko, P., Nadler, L. M., Hardy, R. & Schlossman, S. F. Characterization of a human B lymphocyte-specific antigen. *J. Immunol. Baltim. Md 1950* **125**, 1678–1685 (1980).
60. Vannucchi, G. *et al.* Rituximab treatment in patients with active Graves' orbitopathy: effects on proinflammatory and humoral immune reactions. *Clin. Exp. Immunol.* **161**, 436–443 (2010).
61. *Dictionnaire Vidal des médicaments.*
62. Edwards, J. C. W. *et al.* Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients

with rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2572–2581 (2004).

63. Thurlings, R. M. *et al.* Synovial tissue response to rituximab: mechanism of action and identification of biomarkers of response. *Ann. Rheum. Dis.* **67**, 917–925 (2008).

64. McCoy, A. N. *et al.* Rituximab (Rituxan) Therapy for Severe Thyroid-Associated Ophthalmopathy Diminishes IGF-1R+ T Cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **99**, E1294–E1299 (2014).

65. Haute autorité de Santé. Avis de la commission de transparence de la HAS. (2016).

66. Descotes, J. Immunotoxicity of monoclonal antibodies. *mAbs* **1**, 104–111 (2009).

67. ANSM. Bulletin de l'agence nationale de sécurité du médicament. (2011).

68. Ozoya, O. O., Sokol, L. & Dalia, S. Hepatitis B Reactivation with Novel Agents in Non-Hodgkin's Lymphoma and Prevention Strategies. *J. Clin. Transl. Hepatol.* **4**, 143–150 (2016).

69. Evens, A. M. *et al.* Rituximab-associated hepatitis B virus (HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases: meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **22**, 1170–1180 (2011).

70. van Vollenhoven, R. F. *et al.* Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Ann. Rheum. Dis.* **72**, 1496–1502 (2013).

71. Shishido-Hara, Y. Progressive multifocal leukoencephalopathy and promyelocytic leukemia nuclear bodies: a review of clinical, neuropathological, and virological aspects of JC virus-induced demyelinating disease. *Acta Neuropathol. (Berl.)* **120**, 403–417 (2010).

72. Food and Drug Administration. Public Health Advisory: Life-threatening Brain Infection in Patients with Systemic Lupus Erythematosus After Rituxan (Rituximab) Treatment. (2006).

73. El Fassi, D., Nielsen, C. H., Hasselbalch, H. C. & Hegedüs, L. The rationale for B lymphocyte depletion in Graves' disease. Monoclonal anti-CD20 antibody therapy as a novel treatment option. *Eur. J. Endocrinol.* **154**, 623–632 (2006).

74. Salvi, M. *et al.* Efficacy of rituximab treatment for thyroid-associated ophthalmopathy as a result of intraorbital B-cell depletion in one patient unresponsive to steroid immunosuppression. *Eur. J. Endocrinol.* **154**, 511–517 (2006).

75. Salvi, M., Vannucchi, G. & Beck-Peccoz, P. Potential utility of rituximab for Graves' orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **98**, 4291–4299 (2013).
76. Stan, M. N. *et al.* Randomized Controlled Trial of Rituximab in Patients With Graves' Orbitopathy. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 432–441 (2015).
77. Salvi, M. *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.* **100**, 422–431 (2015).
78. Salvi, M. *et al.* Treatment of Graves' disease and associated ophthalmopathy with the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab: an open study. *Eur. J. Endocrinol.* **156**, 33–40 (2007).
79. Khanna, D. *et al.* Rituximab treatment of patients with severe, corticosteroid-resistant thyroid-associated ophthalmopathy. *Ophthalmology* **117**, 133–139.e2 (2010).
80. Krassas, G. E., Stafilidou, A. & Boboridis, K. G. Failure of rituximab treatment in a case of severe thyroid ophthalmopathy unresponsive to steroids. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **72**, 853–855 (2010).
81. Madaschi, S. *et al.* Treatment of thyroid-associated orbitopathy with rituximab--a novel therapy for an old disease: case report and literature review. *Endocr. Pract. Off. J. Am. Coll. Endocrinol. Am. Assoc. Clin. Endocrinol.* **16**, 677–685 (2010).
82. Silkiss, R. Z., Reier, A., Coleman, M. & Lauer, S. A. Rituximab for thyroid eye disease. *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* **26**, 310–314 (2010).
83. Salvi, M. *et al.* Small dose of rituximab for graves orbitopathy: new insights into the mechanism of action. *Arch. Ophthalmol. Chic. Ill 1960* **130**, 122–124 (2012).
84. Mitchell, A. L. *et al.* The effect of B cell depletion therapy on anti-TSH receptor antibodies and clinical outcome in glucocorticoid-refractory Graves' orbitopathy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **79**, 437–442 (2013).
85. Suhler, E. B. *et al.* RITUXIMAB THERAPY FOR REFRACTORY ORBITAL INFLAMMATION: RESULTS OF A PHASE I/II DOSE-RANGING RANDOMIZED CLINICAL TRIAL. *JAMA Ophthalmol.* **132**, 572–578 (2014).
86. Şimşek, T., Yıldırım, N., Efe, B. & Kebapçı, N. Rituximab Treatment in a Patient with Active Graves' Orbitopathy and Psoriasis. *Turk. J. Ophthalmol.* **47**, 42–46 (2017).

87. Prévalence du tabagisme en France et comparaisons internationales - Baromètre INPES. (2012).

88. El Fassi, D., Nielsen, C. H., Bonnema, S. J., Hasselbalch, H. C. & Hegedüs, L. B lymphocyte depletion with the monoclonal antibody rituximab in Graves' disease: a controlled pilot study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **92**, 1769–1772 (2007).

89. Perros, P., Crombie, A. L. & Kendall-Taylor, P. Natural history of thyroid associated ophthalmopathy. *Clin. Endocrinol. (Oxf.)* **42**, 45–50 (1995).

90. Sawicka-Gutaj, N. *et al.* GO-QOL--disease-specific quality of life questionnaire in Graves' orbitopathy. *Endokrynol. Pol.* **66**, 362–366 (2015).

91. Bartalena, L. Commentary: rituximab, adalimumab, etanercept, tocilizumab--are biologics the future for Graves' orbitopathy? *Ophthal. Plast. Reconstr. Surg.* **30**, 420–423 (2014).

# ANNEXES

## ANNEXE 1 : CRITERES DE COTATION DU CAS SELON L'EUGOGO

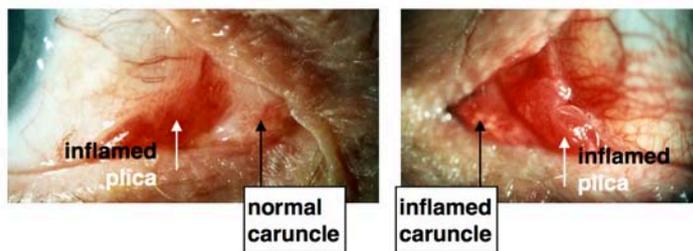
□



EUropean Group of Graves' Orbitopathy

### CARUNCLE AND PLICAL INFLAMMATION: HOW TO SCORE

*Caruncle is normally yellowish pink and lies medial to plica, which is normally pink. Proptosis can prolapse caruncle forwards – this is not the same as inflamed*



### SCORING

prominent or prolapsed caruncle, but **not** inflamed  
plica prolapses through closed eyelids  
inflamed plica OR caruncle

score "no"  
score "yes"  
score "yes"

Yes = CAS positive

□



EUropean Group of Graves' Orbitopathy

### EYELID ERYTHEMA HOW TO SCORE

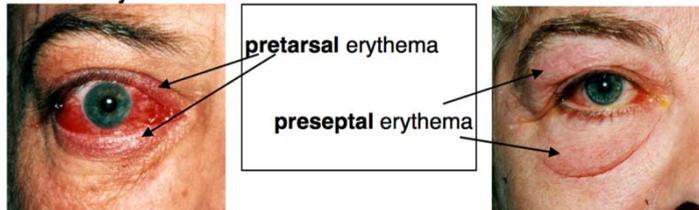
*Note: If patient only shows preseptal erythema, then exclude blepharitis. Redness must exceed generalised facial redness to score*

#### No erythema



This degree of redness may be normal: score as "no"  
= CAS negative

#### Definite erythema



Pretarsal or preseptal erythema suggests **active** GO.  
Score either as "yes" = CAS positive.

## CONJUNCTIVAL REDNESS

### HOW TO SCORE

Examine patient from 1 metre without prior drops or handling eyelids

#### NO redness



normal appearance

Score as "no" = CAS negative

#### MILD / EQUIVOCAL redness



equivocal redness

Unless redness is more obvious than this, score as "no" = CAS negative

DEFINITE redness can be subdivided if helpful into moderate or severe. Both score "yes" = CAS positive.

MODERATE < 50% redness excluding plica and caruncle



Key: plica =  ; caruncle = 

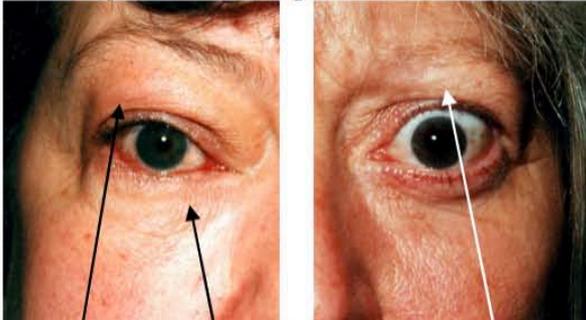
SEVERE  $\geq$  50% redness excluding plica and caruncle



## EYELID SWELLING

### HOW TO SCORE

#### MILD eyelid swelling



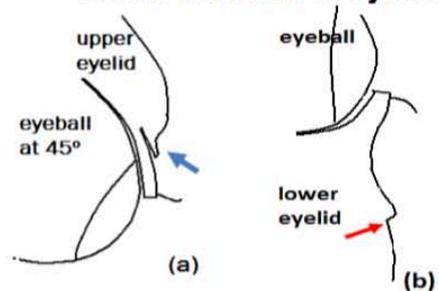
Patient may be aware of changed appearance, but appearance is similar to these photographs. CAS negative

#### MODERATE eyelid swelling

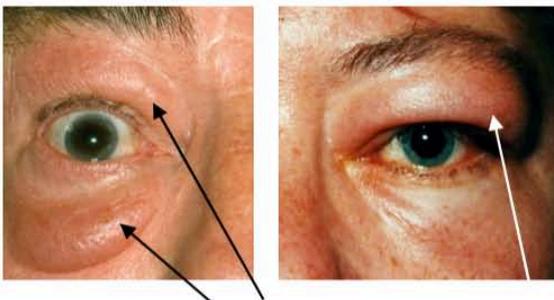


There is definite subcutaneous fluid (black arrows) or skin thickening (white arrows),  
 (a) When patient looks down at 45°, the skin fold in the central upper eyelid forms an angle (blue arrow).  
 (b) Swelling in lower eyelid, does not fold skin to form festoon (red arrow).

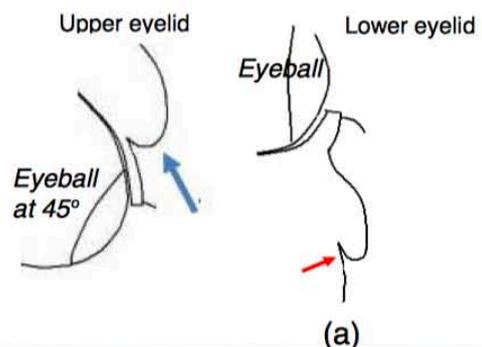
#### cross-sections of eyelids



#### SEVERE eyelid swelling

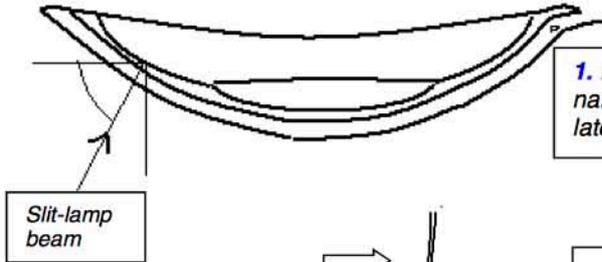


#### cross-sections of eyelids

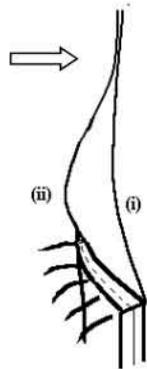


## CHEMOSIS: HOW TO SCORE

Method: examine on slit-lamp

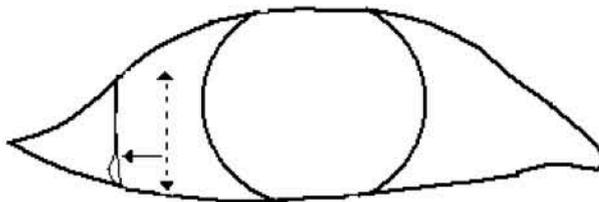


**1. Patient adopts primary gaze.** Use vertical narrow slit-lamp beam at 60°, midway between lateral canthus and limbus.



Cross sectional slit-lamp view

**2. Assess where sclera (i) separates from conjunctiva (ii):** see arrow  
Note whether chemosis prolapses in front of "grey" line (this is the line formed by the orifices of the meibomian glands as shown as a **dotted line** in this diagram), or not

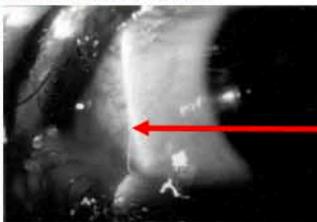


**3. Assess whether separation point of sclera and conjunctiva (horizontal arrow) is **higher than a third of the total height** of the palpebral aperture (broken arrow)**

Mild chemosis (<1/3 total palpebral aperture height) is hard to distinguish from conjunctival folds common in elderly patients and known as conjunctivochalasis.

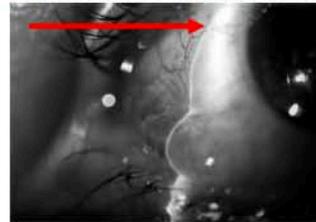
### SCORING (slit lamp view)

#### NO chemosis



1. Conjunctiva and sclera separate  $\leq 1/3$  of total height of palpebral aperture (arrow)
2. Chemosis does not prolapse in front of grey line: Score is "no"  
CAS negative

#### DEFINITE chemosis



1. Conjunctiva and sclera separate  $> 1/3$  of total height of palpebral aperture (arrow) **OR**
2. Conjunctiva prolapses in front of greyline: Score is "yes"  
CAS positive

## ANNEXE 2 : CAHIER D'OBSERVATION

### CAHIER D'OBSERVATION

#### DATE DE LA CONSULTATION

Initiale : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Avant corticothérapie : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Avant rituximab : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Après rituximab : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

#### IDENTIFICATION DU PATIENT

Nom :

Prénom :

Date de Naissance : \_\_/\_\_/\_\_\_\_

Sexe :

#### IDENTIFICATION DU MEDECIN

Nom :

Structure médicale :

#### CRITERE D'INCLUSION :

	OUI	NON
Patient/Patiente traité(e) au CHU de Nantes pour une orbitopathie dysthyroïdienne modérée à sévère depuis 2009		
Dysthyroïdie auto immune avérée		

#### TRAITEMENTS EN COURS :

#### RECUEIL CLINIQUE :

### PARAMETRES GENERAUX

Taille :

Poids

IMC

Activité professionnelle

- Oui
- Non
- Arrêt de travail

Tabagisme

- Oui : \_\_\_\_\_ cigarettes/jour
- Non , jamais
- Non , sevré depuis \_\_\_\_ mois

Syndrome anxio-dépressif :

- Oui. Traitement \_\_\_\_\_
- Non.

### PARAMETRES OPHTALMOLOGIQUES

	OUI (1 point)	NON (0 point)
Douleur rétrobulbaire spontanée		
Douleurs aux mouvements oculaires vers le haut et/ou vers le bas		
Rougeur des paupières		
Hyperhémie conjonctivale		
Œdème palpébral		
Inflammation de la caroncule et/ou des plis semi lunaires		
Chémosis		

Score d'activité clinique (CAS)

Exophtalmie en mm :

Fond d'œil

- Normal
- Neuropathie optique
- Autre : \_\_\_\_\_

Champ visuel :

- Normal
- Déficitaire
- Aggravation du déficit

Décompression orbitaire : Oui (date)/Non

### PARAMETRES EPIDEMIOLOGIQUES

- âge au diagnostic de la dysthyroïdie
- âge au diagnostic de l'orbitopathie
- délai de prise en charge de l'orbitopathie par glucocorticoïdes (mois)
- délai de prise en charge de l'orbitopathie par rituximab (mois)

### PARAMETRES ENDOCRINOLOGIQUES

Traitements reçus à visée d'obtention d'une euthyroïdie :

	OUI (date)	NON
Antithyroïdiens de Synthèse : Nom : Durée :		
Chirurgie thyroïdienne		
IRA Thérapie Dose :		

Doses de glucocorticoïdes reçues (g)

## RECEUIL PARACLINIQUE

### ENDOCRINOLOGIQUE

	Départ	Avant traitement par glucocorticoïdes	Avant traitement par rituximab	Après traitement par rituximab
TSH - Patient - Norme - Unité				
T4 - Patient - Norme - Unité				
T3 - Patient - Norme - Unité				
Ac anti récepteur de la TSH - Patient - Norme - Unité				
Ac anti TPO - Patient - Norme - Unité				
Ac anti Tg - Patient - Norme - Unité				

## **SERMENT MEDICAL**

**Au moment d'être admis (e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.**

**Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.**

**Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.**

**J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.**

**Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.**

**Admis (e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.**

**Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.**

**Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.**

**J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.**

**Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé (e) si j'y manque.**

**Vu, le Président du Jury,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Directeur de Thèse,**  
(tampon et signature)

**Vu, le Doyen de la Faculté,**  
(tampon et signature)

## RESUME

Nom : **DELTOUR**

Prénom : **Jean-Baptiste**

Titre de Thèse :

**Evaluation de l'emploi et de l'efficacité du rituximab dans l'orbitopathie dysthyroïdienne en France : étude rétrospective multicentrique de 40 cas.**

---

**Introduction :** Place controversée du rituximab (anticorps anti-CD20) dans le traitement des orbitopathies dysthyroïdiennes.

**Matériel et Méthode :** Etude rétrospective nationale de patients traités par rituximab pour une forme cortico-dépendante ou cortico-résistante. Patients classés selon le type d'atteinte initiale : inflammatoire (CAS $\geq$ 3), limitation oculomotrice (diplopie, Lancaster) et/ou compression neurologique (AV < 5/10<sup>ème</sup> et/ou déficit campimétrique). Patients considérés comme répondeurs si amélioration d'au moins un paramètre sans aggravation d'un seul paramètre.

**Résultats :**

- 40 patients inclus : forte prévalence du tabagisme et du déséquilibre thyroïdien.
- 8 patients traités en urgence par rituximab et décompression orbitaire concomitante : évolution favorable pour 5/8 patients.
- 32 patients traités par rituximab seul : 67,5% de réponse favorable à 6 mois ; réduction significative du CAS initial (3,28  $\pm$  1,57) à 3 mois (1,96  $\pm$  1,13 ; p < 0,01) et à 6 mois (1,61  $\pm$  1,1 ; p < 0,01) ; diminution du taux de d'anticorps anti-récepteur de la TSH à 6 mois (p < 0,01) ; amélioration significative d'autres paramètres comme l'acuité visuelle et l'hypertonie oculaire mais pas d'amélioration des troubles oculomoteurs.
- Facteurs prédictifs de mauvaise réponse au rituximab : CAS initial bas, tabagisme et hypertonie oculaire initiale.
- Tolérance : un seul effet indésirable rapporté : syndrome de libération cytokinique spontanément résolutif à l'arrêt de la perfusion.

**Discussion :** Importance du délai de prise en charge comme facteur expliquant les résultats discordants entre les deux études prospectives publiées par Stan et Salvi.

**Conclusion :** Efficacité probable du rituximab en traitement de seconde intention, d'autant plus que la maladie est active et récente. Sa place effective par rapport à la radiothérapie orbitaire reste à déterminer dans un essai contrôlé prospectif.

---

**Mots clés :** Rituximab ; Anticorps anti-CD20 ; Orbitopathie dysthyroïdienne ; Orbitopathie basedowienne ; Maladie de Basedow ; Clinical Activity Score ; Exophtalmie ; Diplopie ; Neuropathie optique compressive ; Anticorps anti-récepteurs de la TSH ; TRab ; Efficacité, Tolérance, Décompression orbitaire ; Ophtalmologie