



Hyperfonction de la glande thyroïde et orbitopathie endocrinienne: pas seulement un problème «esthétique»!

basedow.ch (par ordre alphabétique): Georg von Arx^a, Christian von Briel^b, Hans Ruedi Briner^c, Friedrich Gönner^d, Beat Hammer^b, Rainer Hoffmann^b, Eberhard Kirsch^b, Jürg Lareida^b, Matthias Stahl^d

^a basedow.ch, ADMEDICO Augenzentrum Olten, ^b Hirslanden Klinik Aarau, ^c Klinik Hirslanden Zürich,

^d Solothurner Spitäler AG, Kantonsspital Olten, Bürgerspital Solothurn

Quintessence

● L'orbitopathie endocrinienne (OE) est une maladie auto-immune chronique à laquelle participent plusieurs systèmes d'organes. Les examens, le traitement et la prise en charge des patients ayant une OE doivent se faire sur le mode multidisciplinaire, sous la coordination du médecin traitant en collaboration étroite avec l'endocrinologue et l'ophtalmologue. Une consultation de groupe («joint clinic») en tant que plateforme de coordination améliore la qualité du traitement et en abaisse les coûts.

● L'OE est une maladie potentiellement dangereuse pour la vue, souvent invalidante. Le choix du traitement dépend de son activité et de sa gravité. A la phase active, le traitement de la dysthyroïdie et de la pathologie inflammatoire de fond est au premier plan, et au stade cicatriciel inactif la réadaptation chirurgicale (rétablissement de la situation originelle).

● L'évolution et le degré de l'OE dépendent essentiellement de la précocité du diagnostic, de la justesse et de la coordination du traitement. Le réseau des disciplines impliquées a donc la priorité absolue pour un échange d'informations et un Disease Management optimaux.

Summary

Thyroid hyperfunction and endocrine orbitopathy: not just a "cosmetic" problem!

● *Graves' orbitopathy (GO) is a chronic autoimmune disease affecting different organ systems. Disease management is somewhat complex, requiring a multidisciplinary approach involving general practitioner (GP), endocrinologist and ophthalmologist. A regularly held joint clinic is of great assistance in lowering costs by raising treatment efficacy.*

● *GO is a potentially blinding and invalidating disease which substantially lowers quality of life. Therapy depends on the activity and severity of the orbital disease. During the active phase immunosuppressive therapy is required in order to treat the inflammation, whereas in the chronic non-inflammatory phase surgery is necessary for the patient's functional and aesthetic rehabilitation.*

● *The course and extent of GO depend largely on the time of diagnosis and adequate treatment of the underlying disease. Hence early diagnosis and therapy in a coordinated multidisciplinary setting (joint clinic) is mandatory for patients with GO.*

Introduction

L'orbitopathie endocrinienne (OE) dans la dysthyroïdie auto-immune est une maladie systémique chronique, qui touche d'autres organes que la thyroïde, dont les tissus des cavités orbitaires et la peau. Les examens et le traitement imposent donc une collaboration multidisciplinaire en réseau de toutes les disciplines impliquées. Pour le médecin seul dans son cabinet, ce «disease management» est très difficile, raison pour laquelle la prise en charge et l'accompagnement des patients doivent être continus et coordonnés par le médecin traitant, et revêtent une très grande importance. Les spécialistes, tout comme les médecins traitants, mais surtout les personnes directement concernées, ont en outre besoin d'une plateforme dotée de connaissances spécialisées approfondies, intégrées, dans l'évaluation et le traitement de cette maladie très exigeante pour tous.

«basedow.ch» est un groupe multidisciplinaire de médecins de différentes spécialités, qui s'intéresse depuis des années à la recherche, aux examens et au traitement de l'OE. Depuis mai 2005, basedow.ch est membre de l'EUGOGO (European Group On Graves' Orbitopathy), dans lequel sont représentés douze centres universitaires européens. Le but de basedow.ch et de l'EUGOGO est la coordination de la collaboration dans le secteur de la recherche sur l'OE par de grandes études prospectives multicentriques, pour améliorer d'une part le traitement de l'OE et de l'autre la qualité de vie de ces patients. Dans une série d'articles, nous aimerions présenter les options thérapeutiques en l'état actuel des connaissances, de même que le centre interdisciplinaire de l'OE basedow.ch.

La maladie de Basedow

Parmi les différentes pathologies thyroïdiennes, l'hyperfonction (hyperthyroïdie) est la plus fréquente. Et parmi les différentes formes d'hyperthyroïdie, c'est la maladie de Basedow qui est la

plus fréquente. Son nom est dû à Carl Adolf von Basedow, le premier à avoir décrit la relation entre pathologie thyroïdienne (goitre), palpitations (tachycardie) et atteinte oculaire (exophtalmie) (triade de Merseburg) [1].

L'étiologie de cette maladie est une dysfonction du système immunitaire contre le tissu même de la glande thyroïde, ce qui fait que l'hyperthyroïdie de type Basedow est également appelée hyperthyroïdie auto-immune. Nous ne savons toujours pas en détail à l'heure actuelle comment cette dysfonction du système immunitaire est déclenchée. Suite à une modification de la structure antigénique des cellules des follicules thyroïdiens, le système immunitaire commence à les reconnaître comme étrangères et à les rejeter. Il produit des anticorps contre les antigènes thyroïdiens (TRAK, anticorps anti-récepteur de la TSH). Ceux-ci se lient ensuite aux antigènes (récepteurs de la TSH) et stimulent les cellules des follicules de la glande thyroïde, ce qui entraîne une production non contrôlée d'hormones. Mais il y a aussi des anticorps inhibiteurs (TBII, TSH binding inhibitory immunoglobulines), qui bloquent le feed-back entre la thyroïde et l'hypophyse. Trop d'hormones thyroïdiennes sont produites, qui envahissent l'organisme et provoquent l'hyperfonction thyroïdienne (hyperthyroïdie) avec tous ses symptômes bien connus (perte de poids, sudation, tachycardie, insomnie, nervosité, etc.).



Malheureusement, ce processus inflammatoire et de rejet ne se limite pas à la thyroïde. Du fait que le Basedow est une maladie systémique, d'autres organes sont atteints. Les orbites sont de loin les plus souvent touchées, mais la peau et les ongles peuvent également être atteints. Il y a dans la plupart des cas une orbitopathie endocrinienne, dont les symptômes peuvent être très variables dans leur expression.

L'orbitopathie endocrinienne

L'orbitopathie endocrinienne est une maladie des orbites fréquente, pouvant aller jusqu'à la cécité, défigurante et donc souvent invalidante, conséquence de la pathologie inflammatoire de la thyroïde. La prévalence de l'orbitopathie endocrinienne en Suisse est probablement semblable à celle des études connues des Etats-Unis et de Grande-Bretagne [2-4]. Les pathologies thyroïdiennes sont relativement fréquentes et touchent environ huit fois plus de femmes que d'hommes. Des études sérielles de personnes de plus de 18 ans donnent une incidence annuelle de l'hyperthyroïdie de 3/1000 femmes. L'estimation en Suisse est d'environ 8000 nouveaux cas par an (7200 femmes et 800 hommes). D'environ 75% (6000 patients par an) ont une dysthyroïdie auto-immune de type Basedow; 25% ont une autre étiologie de leur hyperthyroïdie.


Clinique

Parmi les patients ayant une dysthyroïdie auto-immune de type Basedow, plus de 75% développeront une orbitopathie endocrinienne, mais environ 20-25% seulement des symptômes cliniques nettement visibles d'atteinte orbitaire (1200-1500 patients par an), dont environ 50% une orbitopathie endocrinienne grave, souvent invalidante (600-750 patients par an). Ce sont surtout les patients atteints d'une grave orbitopathie endocrinienne qui «perdent la face avec leur lésions visibles» et souvent leur place de travail et leurs relations sociales.

Dans l'orbitopathie endocrinienne, les modifications des orbites résultent d'une anomalie du système de défenses de l'organisme (maladie auto-immune) avec réactions inflammatoires de tous les tissus à l'intérieur de ces cavités. Les muscles orbitaires ainsi tuméfiés et la pression qui augmente dans les cavités orbitaires provoquent une sensation de fatigue, une diplopie, des yeux rouges exorbités et une détérioration de l'acuité visuelle par compression des nerfs optiques, une perturbation du revêtement liquidien par rétraction des paupières et un trouble de la vision stéréoscopique par raccourcissement inflammatoire-cicatriciel des muscles extraoculaires (fig. 1 ). L'orbitopathie endocrinienne est en outre une maladie chronique défigurante et souvent invalidante (fig. 2 .

Traitement

Le traitement de cette maladie systémique, et en particulier la réadaptation des patients, sont très difficiles et exigent absolument la collaboration interdisciplinaire et coordonnée des médecins traitants, internistes, endocrinologues, radiologues, radiothérapeutes, médecins nucléaristes, chirurgiens et ophtalmologues.

Dans l'évolution de cette maladie, il faut distinguer la phase inflammatoire active de la phase cicatricielle inactive, persistant après l'arrêt de l'inflammation (fig. 3  [5]. En ce qui concerne le traitement, il faut d'abord normaliser l'hyperfonction de la glande thyroïde. Il y a pour cela des options médicamenteuses (thyrostatiques), radiochimiques (radio-iode) et chirurgicales (ablation de la thyroïde), intervenant individuellement en fonction de la situation de chaque patient.

Une fois atteinte une situation métabolique euthyroïdienne et après disparition des lésions inflammatoires dans les orbites, il faut en moyenne 2,2 opérations au niveau des orbites, des muscles extraoculaires et des paupières pour la réadaptation fonctionnelle chez environ 75% de ces patients. Le résultat de l'opération est difficilement planifiable et sera nul si l'intervention se fait hors de tout concept thérapeutique et à un moment auquel la maladie est encore au stade inflammatoire actif. Mais si, par contre, la coordination interdisciplinaire est bonne et avec un protocole de traitement-réadaptation standar-

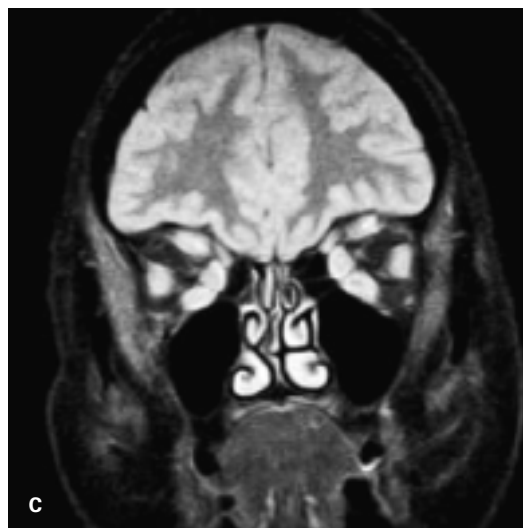
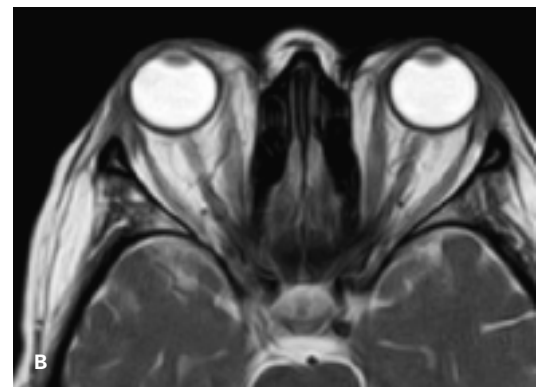



Figure 1

TC (A) et IRM (B, C) des orbites dans l'orbitopathie endocrinienne.

A) Les muscles extraoculaires sont massivement augmentés de volume et compriment le nerf optique. Le traitement est indiqué de toute urgence, avec la neuropathie optique cliniquement confirmée.

B) Les muscles extraoculaires sont également augmentés de volume mais sans compression du nerf optique. Présence également d'une exophtalmie résultant d'un volume de graisse augmenté, ce qui provoque un étirement du nerf optique, et cette graisse fait ressortir non seulement le globe, mais aussi le septum orbital, ce qui donne un «pseudo-œdème» des paupières par insuffisance septale et herniation graisseuse.

C) L'examen clinique (CAS, clinical activity score) et certaines techniques d'examens IRM (STIR, serial tau inversion recovery) permettent d'évaluer l'activité de l'orbitopathie, ce qui a des conséquences directes sur le traitement de l'OE.

disé, et en plus au stade dit inactif, les résultats sont remarquables et les patients retrouvent pour la plupart leur qualité de vie normale (fig. 4  [6]).

Il faut d'abord que l'inflammation des tissus orbitaires soit parfaitement maîtrisée. L'inflammation aiguë peut être traitée par radiothérapie et/ou médicaments (immunosuppresseurs, en générale la cortisone). Il y a différents protocoles de traitement modernes, adaptés «sur mesure» au patient et lui permettant d'obtenir le meilleur profil bénéfice-risque.

Mais il n'est pas facile de mesurer l'activité inflammatoire dans les tissus orbitaires, ni de la quantifier en toute sécurité. Lors des examens cliniques et radiologiques (échographie, IRM), il faut toujours savoir si les médicaments et/ou la radiothérapie des orbites à un stade précoce de la maladie permettent de prévenir la progression vers la forme «grave».

Une collaboration interdisciplinaire parfaitement coordonnée et organisée entre le patient et ses différents médecins traitants permet d'épargner beaucoup de souffrances, et des frais importants à la santé publique.

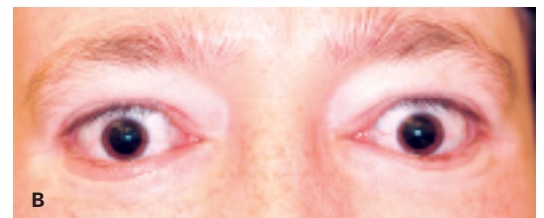


Figure 2

OE active (A) et inactive (B).

Le groupe de travail interdisciplinaire «basedow.ch»

Le 19 septembre 2004, un groupe de travail interdisciplinaire a été fondé sous le nom de «basedow.ch. Centre interdisciplinaire de l'orbi-

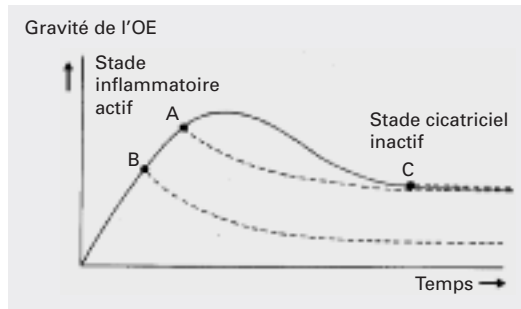


Figure 3
Evolution de l'OE (Rundle's Curve). L'OE évolue en deux phases. La première est caractérisée par un processus inflammatoire actif dans l'orbite et exige un traitement anti-inflammatoire. La deuxième phase inactive est la phase dite cicatricielle, imposant un traitement chirurgical de réadaptation. Plus il est possible d'intervenir tôt et par un traitement adéquat dans le processus pathogénétique, plus les séquelles morphologiques et fonctionnelles seront faibles.

topathie endocrinienne». basedow.ch est une équipe interdisciplinaire de spécialistes en endocrinologie, ophtalmologie/chirurgie de l'orbite, chirurgie endocrinienne, médecine nucléaire, radiologie/radiothérapie/radio-oncologie, ORL, chirurgie maxillo-faciale disposant de connaissances spécialisées et d'un intérêt particulier dans la recherche et le traitement de l'orbitopathie endocrinienne. Les examens et le traitement des patients souffrant d'OE sont standardisés et «evidence based». Les mêmes standards méthodologiques sont respectés dans tous les centres avec protocoles d'examen clinique (CRF, Case Record Form) et questionnaires standardisés (GO-QoL, Graves' Orbitopathy-Quality of Life

Questionnaires) pour évaluer la qualité de vie des patients souffrant d'OE, ce qui permet d'optimiser la qualité du traitement interdisciplinaire et de la réadaptation de patients souffrant d'orbitopathie endocrinienne. Depuis le 28 mai 2005, basedow.ch est membre du groupe de travail européen de l'orbitopathie endocrinienne EUGOGO (European Group On Graves' Orbitopathy). Dans le cadre de sa collaboration avec l'EUGOGO, basedow.ch fournit une contribution substantielle à la compréhension de la pathogénèse de l'orbitopathie endocrinienne et à l'amélioration du traitement de ces patients, avec sa recherche fondamentale collaborative et sa recherche clinique appliquée. basedow.ch encourage la formation postgraduée et continue de médecins et d'autres professionnels de la santé qui se consacrent au traitement et à la réadaptation de patients souffrant d'orbitopathie endocrinienne. Le but explicite de basedow.ch est un consensus national sur le diagnostic et le traitement de l'orbitopathie endocrinienne. Il s'agit d'accorder une importance particulière à l'estimation de la gravité de l'activité de l'orbitopathie endocrinienne, de même qu'à l'évaluation de la qualité de vie (GO-QoL) de ces patients pour le contrôle de qualité du traitement entrepris. Avec l'EUGOGO basedow.ch participe à la construction d'une banque centrale de données scientifiques et cliniques des patients souffrant d'OE (EUGOData). La saisie de données importantes de patients souffrant d'orbitopathie endocrinienne par EUGOData permet d'améliorer le traitement par l'analyse statistique des données anonymisées, et d'effectuer des études multicentriques de recherche sur cette maladie. La condition de participation à de telles études est

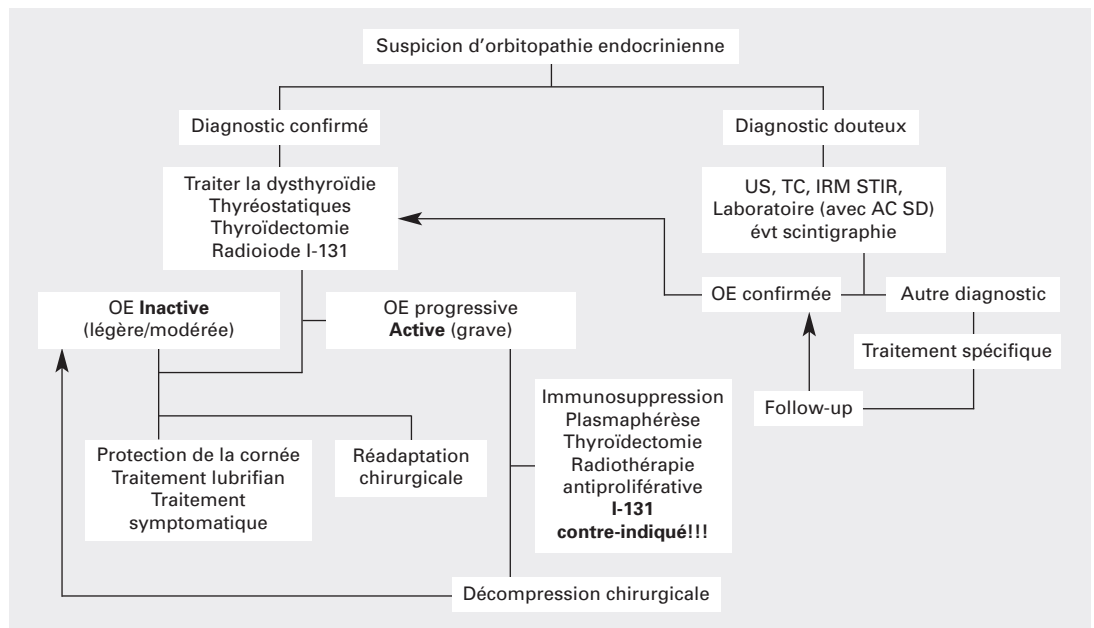


Figure 4
Diagramme de traitement.

d'utiliser les protocoles standardisés d'examens et de traitements (CRF) pour l'évaluation des effets des différentes modalités de traitement. La construction et le développement d'une banque centrale de données pour la saisie électronique et l'analyse des données de l'imagerie (TC/IRM) sous forme digitalisée (DICOM) élargira encore ces possibilités et améliorera l'échange d'informations entre tous les médecins impliqués dans le traitement. Tous les membres de basedow.ch ont accepté de travailler selon les recommandations «evidence-based» en accord avec l'EUGOGO.

basedow.ch est un centre interdisciplinaire de l'orbitopathie endocrinienne unique du genre. La «joint clinic» est toujours l'instrument du dialogue interdisciplinaire entre les médecins et les patients. En 2005, avec un nombre de patients toujours plus grand, un total de 198 patientes et patients a été pris en charge, ce qui fait que nous voyons actuellement trois à quatre patients par jour.

Nous aimerions discuter de manière plus approfondie les aspects de cette maladie très exigeante (pathogenèse/pathologie/immunologie/épidémiologie/clinique/diagnostic/traitement) dans une série d'articles, et éveiller l'intérêt et l'empathie pour les patients qui en sont atteints.

Références

- 1 von Basedow CA. Exophthalmos durch Hypertrophie des Zellgewebes in der Augenhöhle. *Wochenschr Ges Heilk.* 1840;13:197-228.
- 2 Tunbridge WMG, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark M, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Wickham survey. *Clin Endocrinol.* 1977;7:481-93.
- 3 Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG, French JM, Appleton D, Bates D, Clark D, et al. The incidence of thyroid disorders in the community: a twenty-year follow-up of the Wickham survey. *Clin Endocrinol.* 1995;43:55-68.
- 4 Bartley GB, Fatourechi V, Kadrmas EF, Jacobsen SJ, Ilstrup DM, Garrity JA, et al. The incidence of Graves' ophthalmopathy in Olmstead County, Minnesota. *Am J Pathology.* 1995;120:511-7.
- 5 Rundle FF. Development and course of exophthalmos and ophthalmoplegia in Graves' disease with special reference to the effect of thyroidectomy. *Clin Sci.* 1945;5:177-94.
- 6 von Arx G, van der Pol JP, Koornneef L. Surgical rehabilitation in patients with thyroid eye disease; favorable results of orbital decompression by coronal and anterior approach (swinging eyelid). *Ophta.* 2003;3:6.

Correspondance:
Dr Georg von Arx
basedow.ch
Interdisziplinäres Zentrum
für Endokrine Orbitopathie
ADMEDICO Augenzentrum
Fährweg 10
CH-4600 Olten
georg.vonarx@spital.ktso.ch