



ROYAUME DU MAROC
Université Mohammed V - Rabat
Faculté de Médecine et de Pharmacie
RABAT



Année 2022

N°: MS1822022

Mémoire de fin d'études

Pour L'obtention du Diplôme National de Spécialité en :

**« ENDOCRINOLOGIE, DIABETOLOGIE
ET MALADIES METABOLIQUES »**

Intitulé

**LE SYNDROME DE MEANS :
A PROPOS DE 2 CAS ET REVUE DE LA
LITTERATURE**

Présenté par :

Docteur Zineb MHAMDI

Sous la direction du :

Professeur Hinde IRAQI

REMERCIEMENTS

A tous mes professeurs :

Pr MH. GHARBI, Pr H. IRAQI, Pr K. RIFAI

Je tiens à vous remercier pour l'encadrement et les conseils prodigués durant tout mon parcours. Vous avez guidé mes pas et vous m'avez inculqué les valeurs de la persévérance, du sérieux et de la responsabilité.

Que ce travail soit une occasion de vous exprimer toute ma gratitude et mon plus profond respect.

Tous mes remerciements vont également à tout le personnel paramédical et administratif ainsi qu'à mes collègues résidents et anciens qui m'ont accompagnée et soutenue durant ma formation.

Enfin, je suis redevable à tous les patients qui m'ont appris la patience et l'humilité.

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTES DES ABREVIATIONS

OAMT : Ophthalmopathie associée aux maladies thyroïdiennes

HLA : Antigènes des leucocytes humains

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ARNm : Acide ribonucléique messenger

TSH : Thyroid Stimulating Hormone

TRAK : Anticorps anti-récepteurs de la TSH

TSAb : thyroid stimulating antibodies

TBII : Thyrotropin binding inhibiting immunoglobulins

Ac anti-TPO : Anticorps anti-thyroperoxydase

Ac anti-TG : Anticorps anti-thyroglobuline

TDM : Tomodensitométrie

IOO : Indice Oculo-Orbitaire

EUGOGO : European Group of grave's orbitopathy

LISTE DES ILLUSTRATIONS

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Schéma montrant la physiopathologie du syndrome de Means.....	6
Figure 2 : Schéma montrant l'atteinte orbitaire dans le syndrome de Means (vue de face)	9
Figure 3 : Schéma montrant l'atteinte orbitaire dans le syndrome de Means (vue de profil)....	9
Figure 4 : Aspect de thyroïdite à l'échographie thyroïdienne	10
Figure 5 : Exophtalmie grade I au scanner orbito-cérébral	10
Figure 6 : Recommandations thérapeutiques selon l'EUGOGO	19

LISTES DES TABLEAUX

Tableau 1 : Classification simplifiée de l'EUGOGO.....	14
--	----

SOMMAIRE

INTRODUCTION.....	1
EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE	3
OBSERVATIONS	7
DISCUSSION	11
1. Présentation clinique :	12
2. Score d'activité clinique et de sévérité :	13
3. Evolution :	14
4. La prise en charge :	15
a. But :	15
b. Moyens et indications :	15
CONCLUSION	20
RESUMES	22
REFERENCES.....	26

INTRODUCTION

Le syndrome de Means est une ophtalmopathie thyroïdienne sans aucun signe clinique ni biologique de dysthyroïdie et ceci après un recul d'un an minimum. C'est une entité rare, qui se présente cliniquement comme l'ophtalmopathie Basdowienne ou l'ophtalmopathie associée aux maladies thyroïdiennes (OAMT) et représente 8 à 21% des cas d'OAMT [1]. Il existe une prédisposition familiale au syndrome de Means, puisque 30 % des patients ont des antécédents familiaux de pathologie thyroïdienne [2]. La sévérité de cette ophtalmopathie n'est pas corrélée au statut thyroïdien clinique et biologique. On note que tabac et certains groupes HLA (DR3, DW3 et B8) seraient des facteurs favorisants [3].

En raison de sa faible incidence et prévalence, le diagnostic du syndrome de Means est difficile à établir. Quelques revues et rapports de cas sont disponibles pour une évaluation plus approfondie des caractéristiques cliniques, de l'évolution et du traitement de cette maladie. Il faut noter que la surveillance de la fonction thyroïdienne est essentielle pendant le suivi. Une étude rétrospective avait mis en évidence qu'une dysthyroïdie pouvait survenir chez 8 à 25 % des patients entre 15 et 45 mois après la présentation initiale de l'ophtalmopathie [4]. En outre, un patient atteint d'ophtalmopathie euthyroïdienne a été suivi pendant douze ans sans avoir développé de dysthyroïdie [5].

EPIDEMIOLOGIE ET PHYSIOPATHOLOGIE

La prévalence du syndrome de Means est variable entre 0,9 et 15,4% [6]. L'âge moyen de survenue est de 53,3 ans [6]. Le sex-ratio selon Bhatnagar et al. était de 1,62 [7].

De plus, il a été observé que les patients de sexe masculin développent une ophtalmopathie asymétrique [8].

L'apparition du syndrome de Means est le résultat de la concomitance de plusieurs facteurs représentés par des déclencheurs endogènes tels que les facteurs génétiques, l'âge, le sexe, les taux élevés d'anticorps anti-récepteurs de la TSH) et des déclencheurs environnementaux : apport en iode, stress oxydatif, tabagisme, stress psychosocial, infections bactériennes et virales et certains médicaments tels que l'interféron ou l'alemtuzumab [9]. La prévalence du tabagisme en cas de syndrome de Means est similaire à celle des patients hyper- et hypothyroïdiens et elle est fortement corrélée au développement de l'ophtalmopathie et à sa sévérité.

Termote et al. ont précisé que la prévalence du tabagisme en cas de syndrome de Means était de 40% [10]. Il a été prouvé que le tabagisme est associé à la progression de l'orbithopathie et il serait incriminé dans l'augmentation du risque de la protrusion oculaire et de la diplopie. Il est également responsable d'une réponse diminuée ou retardée aux traitements immunosuppresseurs dans les formes actives modérées à sévères [11].

Inoue et al. ont étudié les caractéristiques génétiques de l'ophtalmopathie euthyroïdienne, en comparant le typage HLA chez les patients atteints d'ophtalmopathie euthyroïdienne et d'ophtalmopathie associée à la maladie de Basedow ou à la thyroïdite de Hashimoto [12]. Les résultats dans les trois groupes ont mis en évidence le schéma génétique inhabituel de la maladie euthyroïdienne. L'hétérogénéité de la maladie euthyroïdienne a également été confirmée par des associations importantes avec les antigènes suivants : HLA B40 (w61), DR9, DQw3, HLA B12 et Cwl [13]. La différence la plus importante entre les trois groupes a été observée au niveau de l'antigène HLA-B12, qui a révélé une augmentation de 17 fois chez les patients euthyroïdiens. L'incidence rare d'antécédents familiaux de goitre diffus chez les patients atteints de syndrome de Means a augmenté la probabilité que les facteurs génétiques aient peu d'effet sur le développement de l'ophtalmopathie [12]. Cependant, Ardley et al. ont observé que les facteurs génétiques pouvaient jouer un rôle important, en rapportant que 33% des patients euthyroïdiens développaient des symptômes oculaires légers associés à la présence d'anticorps

du muscle oculaire contre le collagène XIII et le CASQ1 [13].

L'orbithopathie dysthyroïdienne évolue classiquement en 3 phases, entre 8 et 24 mois :

- Phase active : initiale, inflammatoire, manifestations prédominantes
- Phase plateau où l'orbithopathie se stabilise
- Phase inactive : où l'orbithopathie régresse lentement en laissant des signes typiques

Les mécanismes moléculaires à l'origine de l'ophtalmopathie thyroïdienne consistent en un recrutement de cellules T dans l'orbite, des interactions moléculaires entre les cellules du système immunitaire et les fibroblastes orbitaires, qui représentent les cellules effectrices conduisant à une prolifération [14]. Les fibroblastes orbitaires sont capables de produire des glycosaminoglycanes et de se différencier en adipocytes et en myofibroblastes. La prolifération des fibroblastes orbitaires est activée par l'interaction des auto-antigènes présents sur les fibroblastes avec les cellules T. La synthèse de hyaluronane et l'adipogenèse dépendent des récepteurs de surface des fibroblastes orbitaux tels que TSH-R qui induisent l'activation de la cascade de signalisation PI3K/Akt ainsi que la voie adénylyl cyclase/AMPC et le facteur de croissance analogue à l'insuline (IGF-1R) [14].

De plus, les lymphocytes T activés infiltrent l'orbite et sécrètent des cytokines pro-inflammatoires en interagissant avec les lymphocytes B autoréactifs. Ces changements cellulaires et moléculaires sont responsables de l'hypertrophie des muscles extra-oculaires, de l'expansion du tissu adipeux orbitaire, de l'inflammation orbitaire et du remodelage des tissus [15]. Wakelkamp et al ont conclu que le niveau d'ARNm du récepteur de la TSH était significativement plus élevé dans le tissu adipeux/connectif de patients atteints d'ophtalmopathie de Basedow active et non traitée que chez les patients inactifs [16]. Il semble y avoir une réponse auto-immune cellulaire initiale qui peut être prolongée par une attaque auto-immune humorale. L'environnement cytokinique dans les tissus adipeux orbitaux de ces patients atteints d'ophtalmopathie de Basedow active est principalement constitué de cytokines pro-inflammatoires T helper 1 (Th1) [16]. Un mécanisme qui implique la calsequestrine dérivée des muscles extraoculaires comme cible de l'auto-immunité a été décrit. Elle représente également un nouveau biomarqueur sensible et spécifique de l'ophtalmopathie dans la maladie de Basedow [17].

L'ophtalmopathie et les anticorps stimulateurs de la thyroïde sont tous deux des indicateurs spécifiques de la maladie de Basedow. Kotwal et Stan ont suggéré que dans la présentation atypique de l'ophtalmopathie thyroïdienne (absence de signes inflammatoires ou atteinte unilatérale), l'évaluation des taux de TRAK, par le test biologique TBII et TSAbs, serait utile pour le diagnostic de la maladie de Basedow [18] [19].

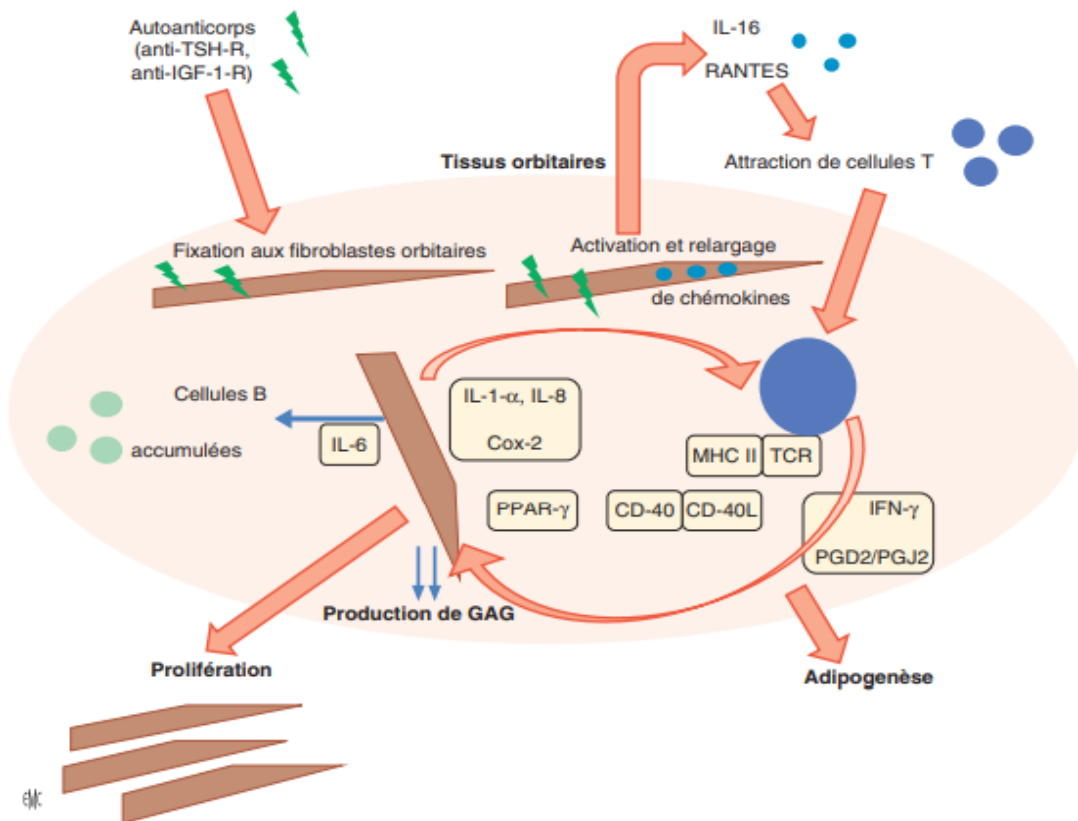


Figure 1 : Schéma montrant la physiopathologie du syndrome de Means [14]

OBSERVATIONS

Cas 1 : Patiente âgée de 27ans, tabagique chronique, consulte pour exophtalmie bilatérale évoluant depuis 10 ans. Cliniquement, la patiente était en euthyroïdie, elle présentait une exophtalmie bilatérale, plus marquée à gauche avec bonne occlusion palpébrale elle ne présentait pas de rétraction palpébrale ni d'irritation conjonctivale (Figures 2 et 3).

L'examen cervical n'avait pas mis en évidence de goitre. Sur le plan biologique la TSH était normale, les anticorps anti-thyropéroxydase (anti-TPO) et anticorps anti-thyroglobuline (anti-TG) étaient positifs et les anticorps anti-récepteurs de la TSH négatifs. Sur le plan radiologique, l'échographie cervicale avait mis en évidence une thyroïde de volume normal avec des plages de thyroïdite (Figure 4). La tomodensitométrie (TDM) orbito-cérébrale avait montré une exophtalmie bilatérale classée grade I d'origine inflammatoire le plus probablement (Figure 5).

Cas 2 :

Patiente âgée de 36 ans, sans antécédent personnel notable, ni de cas similaire dans la famille, qui consulte initialement en ophtalmologie pour exophtalmie bilatérale, prédominante au niveau de l'œil gauche. La patiente était en euthyroïdie clinique et la TSH était normale à 1.7 uUI/ml les anticorps anti TPO étaient négatifs et les anticorps anti-récepteurs de la TSH (TRAK) étaient franchement positifs (6 fois la normale). L'échographie cervicale a montré une thyroïde de taille et de structure normales. Le scanner orbito-cérébral a montré une exophtalmie grade I.

Le diagnostic du syndrome de Means a été donc posé devant les signes cliniques typiques, le bilan thyroïdien normal à plusieurs reprises.

Chez nos deux patientes la TDM orbito-cérébrale a montré une exophtalmie grade I. Elles avaient un **score d'activité clinique inférieur à 3 et un score de sévérité minime**. Elles ont été mises sous surveillance avec des mesures hygiéniques, un sevrage tabagique chez la première patiente avec un suivi régulier clinique et biologique.



Figure 2 : Schéma montrant l'atteinte orbitaire dans le syndrome de Meigs (vue de face)

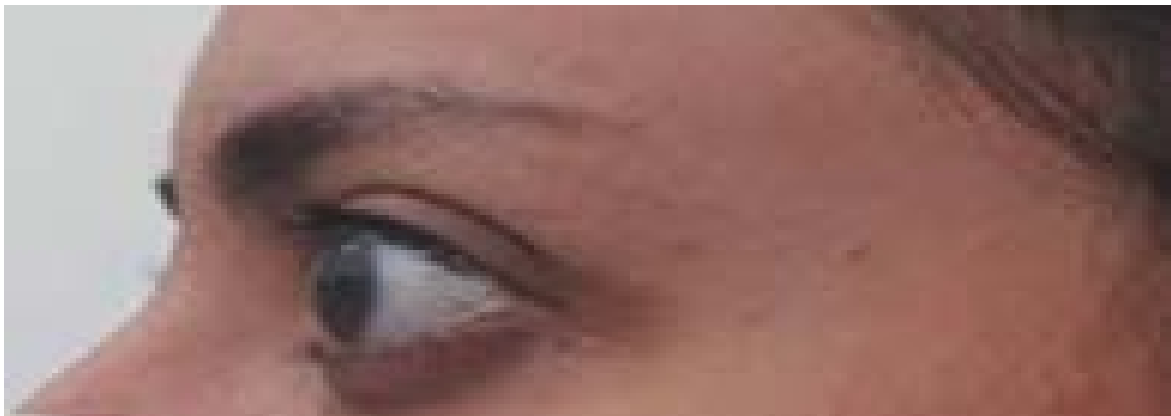


Figure 3 : Schéma montrant l'atteinte orbitaire dans le syndrome de Meigs (vue de profil)



Figure 4 : Aspect de thyroïdite à l'échographie thyroïdienne



Figure 5 : Exophthalmie grade I au scanner orbito-cérébral

DISCUSSION

1. Présentation clinique :

Le syndrome de Means est une forme clinique d'ophtalmopathie endocrinienne qui ne comporte aucun signe clinique ou biologique de dysthyroïdie et ceci après un recul d'un an minimum [20]. L'association à d'autres maladies auto-immunes n'est pas exceptionnelle [21].

La présentation clinique habituelle est celle des manifestations oculaires rencontrés dans la maladie de Basedow.

Les symptômes initiaux sont représentés par un larmoiement, une irritation conjonctivale, une photophobie, une sensation de corps étranger, une diplopie et des douleurs orbitaires spontanées ou provoquées. Ces symptômes initiaux peuvent s'associer à des signes inflammatoires à type d'œdème palpébral, chémosis, hyperhémie conjonctivale et œdème de la caroncule. Des signes palpébraux peuvent également être présents comme la rétraction palpébrale, l'asynergie oculopalpébrale, l'affaissement de la paupière inférieure et la lipoptose avec hernies graisseuses des paupières.

La symptomatologie associe de manière très variable des signes fonctionnels tel que : l'irritation conjonctivale et cornéenne, la douleur orbitaire, la diplopie, la sensation de corps étranger en intraoculaire et le larmoiement ; et des signes physiques (œdème palpébral, asynergie oculo-palpébrale, chémosis, hyperhémie conjonctivale, rétraction palpébrale, exophtalmie). Ces signes sont volontiers unilatéraux ou pour le moins asymétriques.

Diagnostic positif :

Le diagnostic repose sur les signes cliniques d'orbitopathie, avec les anticorps anti-thyroperoxydase, ou anti-thyroglobuline ou anti-récepteurs de la TSH positifs.

Le scanner orbito-cérébral permet de quantifier l'exophtalmie, de rechercher une hypertrophie musculaire ou graisseuse et d'éliminer les diagnostics différentiels, en particulier tumoraux. On distingue 3 grades d'exophtalmie axiale :

- Absence d'exophtalmie : Indice Oculo-Orbitaire (IOO) < 66.6%.
- Grade 1 : 66.6% < IOO < 100%.
- Grade 2 : IOO = 100% (tangence du pôle postérieur).
- Grades 3 : IOO > 100% (exophtalmie sévère).

Il est, par ailleurs, indiqué avant toute chirurgie de décompression orbitaire.

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) orbito-cérébrale, quant à elle, permet une analyse fine des structures musculaires, de la graisse orbitaire en étudiant l'atteinte musculaire (muscle droit inférieur ou muscle droit interne qui sont les muscles les plus touchés) et recherche une compression au niveau de l'apex orbitaire [21].

Le score GEMEN, défini par Cabanis, permet de coter de 0 à 64 l'atteinte morphologique de l'orbitopathie dans une grille biométrique [22]. Elle permet le calcul volémique du contenu musculaire et graisseux permettant ainsi de choisir la technique chirurgicale de décompression.

2. Score d'activité clinique et de sévérité :

L'évaluation de cette ophtalmopathie se fait par deux scores qui sont le score d'activité clinique du « European Group of grave's orbitopathy » (EUGOGO) [23] et le deuxième est le score de sévérité. Ces deux scores conditionnent la prise en charge thérapeutique.

Le score d'activité clinique d'EUGOGO, décrit la première fois par Mourits et modifié par le groupe EUGOGO, comporte plusieurs items : douleur rétro-oculaire spontanée ; douleur dans le regard vers le haut ou vers le bas ; rougeur palpébrale ; hyperhémie conjonctivale ; œdème palpébral ; chémosis ; œdème de la caroncule ou du repli semi-lunaire. Un point par item. Si le score est ≥ 3 , l'orbitopathie est considérée active [24].

Le score de sévérité avec 3 niveaux d'atteintes :

- Atteinte minimale : rétraction palpébrale inférieure à 2 mm, atteinte minimale des tissus mous, exophtalmie inférieure à 3 mm, diplopie absente ou transitoire, kératite superficielle.
- Atteinte modérée à sévère : rétraction palpébrale ≥ 2 mm, atteinte modérée à sévère des tissus mous, exophtalmie ≥ 3 mm, diplopie permanente.
- Atteinte menaçant le pronostic visuel : neuropathie optique et/ou ulcère cornéen, subluxation du globe oculaire [23].

Tableau 1 : Classification simplifiée de l'EUGOGO [23]

Orbitopathie minime	Impact minime de l'orbitopathie sur la vie quotidienne. Présence d'un ou de plusieurs des signes suivants : – rétraction palpébrale minime (< 2 mm) – atteinte minime des tissus mous – exophtalmie < 3 mm au-dessus des normes – absence de diplopie ou diplopie intermittente – exposition cornéenne contrôlée par le traitement mouillant
Orbitopathie modérée à sévère	Pas de mise en jeu du pronostic visuel. L'orbitopathie a un impact suffisant sur la vie quotidienne pour justifier le risque du traitement immunomodulateur (si OB active) ou de la chirurgie (si OB inactive). Présence d'un ou plusieurs des signes suivants : – rétraction palpébrale \geq 2 mm – atteinte des tissus mous modérée à marquée – exophtalmie \geq 3 mm au-dessus des normes – diplopie inconstante ou constante
Orbitopathie maligne	Menaçant le pronostic visuel : – Neuropathie optique – Atteinte cornéenne sévère – Autres situations plus rares : • subluxation du globe oculaire • œil gelé (immobilité complète du globe oculaire) • plis choroïdiens • obscurcissement postural de la vision – Nécessite une prise en charge immédiate : corticothérapie IV fortes doses +/- chirurgie de décompression orbitaire

3. Evolution :

L'évolution du syndrome de Means ne suit pas l'évolution de l'affection thyroïdienne. L'évolution vers une dysthyroïdie n'est pas fréquente (1 cas d'hyperthyroïdie et 7 cas d'hypothyroïdie sur 27 patients dans la série de Teng et al. publiée dans The British Medical Journal) [25].

Sur le plan ophtalmologique :

- Les formes minimales ont un retentissement fonctionnel minime et sont de résolution spontanée.
- Les formes modérées provoquent une gêne fonctionnelle avec altération de la qualité de vie.
- Les formes sévères menacent le pronostic visuel.

4. La prise en charge :

La prise en charge de l'orbitopathie du syndrome de Means suit les mêmes recommandations de la prise en charge de l'orbitopathie dysthyroïdienne :

- Lignes directives 2016 :
 - European Thyroid Association
 - European Group in Graves' Orbitopathy EUGOGO 2016
- Essais cliniques randomisés évaluant des agents biologiques récents dans le traitement des orbitopathies dysthyroïdiennes modérées à sévères et actives.
- EUGOGO : groupe de travail ayant mis à jour la prise en charge médicale de l'orbitopathie thyroïdienne avec 32 recommandations publiées en 2021 [27].

a. But :

Le but du traitement est :

- Arrêter l'évolution de la maladie.
- Raccourcir la phase active par une prise en charge précoce.
- Améliorer les manifestations oculaires.
- Eviter l'installation de séquelles.
- Guetter une éventuelle dysthyroïdie.
- Préserver la fonction visuelle.
- Permettre une réhabilitation du regard.

b. Moyens et indications :

Il repose sur des mesures générales comportant le sevrage tabagique qui est associé à une meilleure évolution de l'orbitopathie. Le port de lunettes teintées pour lutter contre la photophobie et pour protéger la cornée surexposée aux agressions extérieures (soleil, vent, climatisation), ainsi que l'hygiène palpébrale et conjonctivale qui doit être irréprochable, utilisant des collyres et des larmes artificielles.

D'autre part, une prise quotidienne de Sélénium (200 µg par jour pendant 6 mois) de par son

activité antioxydante, permet de réduire l'atteinte oculaire et de ralentir la progression de la maladie comme il a été démontré dans une étude publiée dans The New England Journal of Medicine en 2011 et portant sur 159 patients [3].

La place de la corticothérapie générale (orale et intraveineuse) est intéressante. Dans les formes de sévérité modérée, la corticothérapie per os est indiquée à la posologie initiale de 0.8 à 1mg/kg/jr pendant 10 à 15 jours, suivie d'un sevrage progressif pour une durée totale inférieure à 3 mois. La corticothérapie intraveineuse est également utilisée dans les formes de sévérité modérée en perfusions hebdomadaires de 500 mg de méthylprednisolone pendant 6 semaines, suivi de 250 mg par semaine pendant 6 autres semaines. Dans les formes qui menacent le pronostic visuel, notamment dans la neuropathie optique compressive, la corticothérapie par bolus de 500 mg de méthylprednisolone par jour pendant 3 jours est indiquée [24].

 **Selon les dernières recommandations du groupe EUGOGO 2021 [27] :**

En cas d'orbitopathie modérée à sévère et active avec plus ou moins une diplopie, la corticothérapie injectable est indiquée à base de 0.5 g de Méthylprednisolone en intraveineux par semaine pendant 6 semaines, associée au Mycophénolate de sodium per os à la dose de 0.72 g par jour pendant une durée de 6 semaines.

- Si la réponse est partielle, le traitement par Méthylprednisolone par voie intraveineuse sera poursuivi à la dose de 0.25 g par semaine pendant 6 semaines, associé au Mycophénolate de sodium per os à la dose de 0.72 g par jour pendant 18 semaines. La dose cumulée de Méthylprednisolone est de 4.5 à 5 g. Ceci conduira à une bonne réponse dans la plupart des cas avec arrêt du traitement lorsque l'orbitopathie sera inactive.
- En l'absence de réponse ou détérioration des signes ophtalmologiques, on aura recours au traitement de deuxième ligne.

En cas de diplopie constante ou inconstante, d'exophtalmie sévère supérieure à 25 mm ou de signes inflammatoires sévères des tissus mous, le traitement reposera sur 0.75 g de Méthylprednisolone en intraveineux par semaine pendant 6 semaines :

- Si la réponse est partielle un traitement à base de 0.5 g de Méthylprednisolone en IV par semaine pendant 6 semaines sera poursuivi. En cas de bonne réponse avec une orbitopathie inactive, le traitement sera arrêté avec une dose cumulée de 7.5 à 8g maximum.
- Si pas de réponse avec progression des signes ophtalmologiques, on aura recours au traitement de deuxième ligne.

Les contre-indications absolues aux glucocorticoïdes en intraveineux sont une hépatite virale récente, un dysfonctionnement hépatique, une morbidité cardiovasculaire sévère et des troubles psychiatriques sévères. Néanmoins, le diabète et l'hypertension devraient être bien contrôlés et leurs traitements devraient être intensifiés.

Les injections locales de Triamcinolone peuvent être proposés en cas de contre-indications aux glucocorticoïdes par voie intraveineuse. Néanmoins, elles exposent au risque d'hypertension oculaire.

Des faibles doses de Mycophénolate pourrait être utilisés soit en monothérapie ou en association aux glucocorticoïdes injectables intraveineux.

Les autres options thérapeutiques des formes de sévérité modérée à sévère sont la radiothérapie orbitaire avec des doses cumulées de 20 Gy fractionnées sur 10 séances en 2 semaines. Elle est dépourvue d'événements indésirables majeurs après suivi au long cours.

La prise en charge de deuxième ligne de l'orbitopathie modérée à sévère et active persistante :

Le groupe EUGOGO a présenté 6 traitements alternatifs de deuxième intention :

- Méthylprednisolone IV (7.5 g deuxième cycle) dose cumulée/cycle
- Prednisone/ Prednisolone per os 1 mg/kg et diminution de 5-10 mg/semaine, sevrage en 4 à 6 mois et Cyclosporine ou Azathioprine.
- Radiothérapie orbitaire.
- Teprotumumab peut être très prometteur mais sa disponibilité et accessibilité sont en attente.
- Rituximab n'est pas indiqué pour les patients présentant une neuropathie optique.
- Tocilizumab a une efficacité significative.

Gestion spécifique urgente des orbitopathie menaçant la vue : neuropathie optique :

Méthylprednisolone 0.5-1 g en IV une seule dose répétée 3 jours consécutifs ou 1 jour sur 2 pendant 1 semaine.

Examen ophtalmologique quotidien et évaluation du traitement après 1 semaine :

- Réponse positive + Méthylprednisolone 0.5 g en IV une fois par semaine. Dose cumulée inférieure à 8 g/cycle.
- Réponse partielle : décompression orbitaire chirurgicale urgente. Délai 1 à 2 semaines.
- Pas de réponse ou détérioration des signes ophtalmologiques : Chirurgie.

La chirurgie

- La chirurgie est urgente en cas de neuropathie optique ou d'exophtalmie majeure
- En cas d'orbitopathie en phase active, la chirurgie de décompression est indiquée si présence d'une kératite d'exposition sévère ou d'une neuropathie optique sans réponse aux glucocorticoïdes en intraveineux associé à un traitement local afin d'assurer une protection de la cornée.

Techniques chirurgicales : ordre chronologique primordial

- Décompression orbitaire osseuse +/- graisseux
- Chirurgie oculomotrice
- Chirurgie palpébrale de la rétraction des paupières.
- Chirurgie esthétique du regard.

Les autres options thérapeutiques des formes de sévérité modérée à sévère ou traitement de deuxième ligne sont la radiothérapie orbitaire avec des doses cumulées de 20 Gy fractionnées sur 10 séances en 2 semaines. Les immunomodulateurs (Rituximab, Ciclosporine, Azathioprine, anti TNF α) peuvent être proposés si contre-indication ou résistance à la corticothérapie [21].

Les analogues de la somatostatine ont une efficacité clinique marginale : un essai clinique en double aveugle randomisé publié en 2006 dans le Journal of Endocrinological Investigation, n'a pas montré d'effet significatif du Lanréotide sur l'orbitopathie thyroïdienne par rapport au placebo [26]. L'injection de la toxine botulinique en cas de rétraction palpébrale peut être

proposée dans un but esthétique [24]. La chirurgie esthétique palpébrale supérieure +/- inférieure peut être envisagée en dernier lieu. Certains auteurs décrivent la possibilité de l'associer au même temps opératoire que la décompression orbitaire [28] ce qui permettra une réhabilitation du regard et une amélioration de l'image de soi.

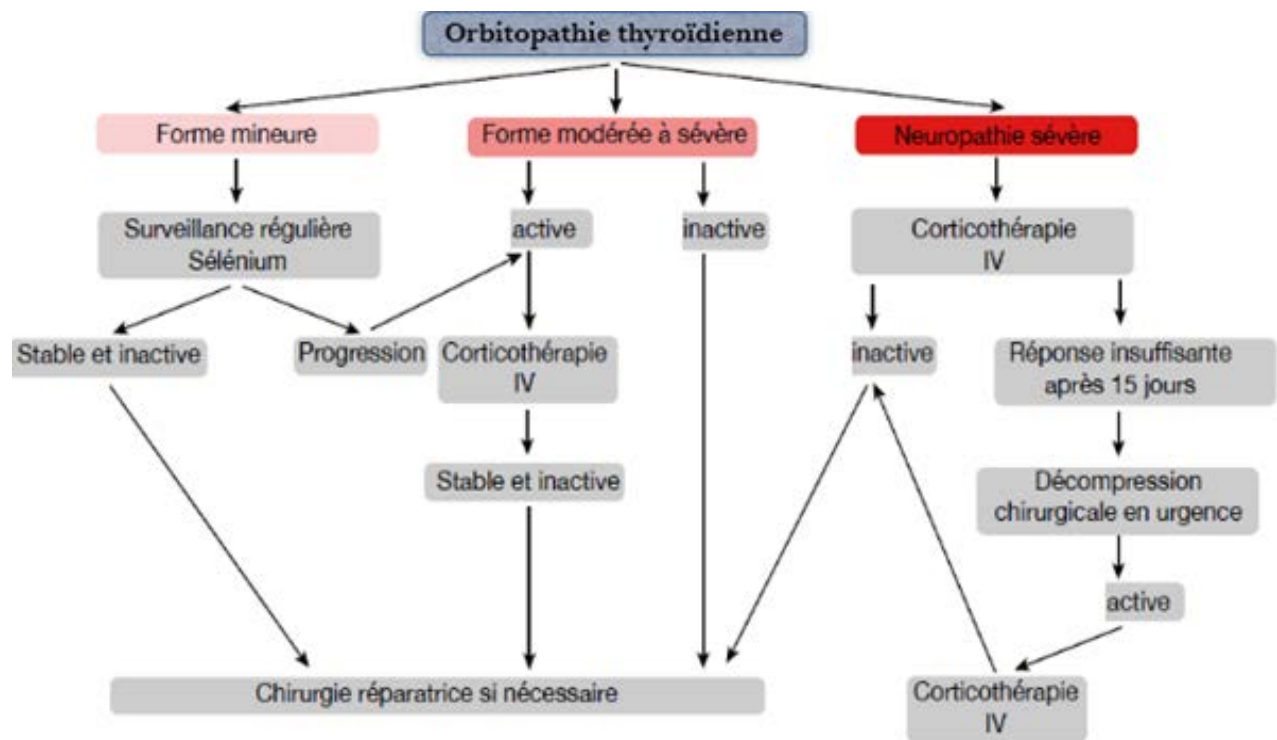


Figure 6 : Recommandations thérapeutiques selon l'EUGOGO [23]

CONCLUSION

Le syndrome de Means est une entité pathologique rare, qui rend compte de la dissociation évolutive entre orbitopathie et thyropathie. Il demeure méconnu avec un important retard diagnostique d'environ 16 mois en moyenne.

Le syndrome de Means est associé à des anomalies auto-immunes sans maladie thyroïdienne clinique ou biologique. Son diagnostic reste difficile et ses manifestations cliniques et son évolution sont variables.

Sa prise en charge est multidisciplinaire incluant endocrinologues, ophtalmologues et plasticiens ; et tient compte de l'activité clinique et du degré de sévérité de l'orbitopathie.

Son traitement revêt plusieurs aspects et il est dicté par les recommandations de EUGOGO qui ont été actualisées récemment en 2021 et comportent des mesures générales hygiéno-diététiques, un traitement par glucocorticoïdes, qui ne sont efficaces que dans les formes actives ou inflammatoires, des immunosuppresseurs, une radiothérapie orbitaire et la chirurgie qui est réservée aux formes qui menacent le pronostic visuel.

Il faut également rappeler que la surveillance clinico-biologique est primordiale car elle permet à la fois de surveiller l'évolution de l'orbitopathie et de guetter une éventuelle dysthyroïdie.

RESUMES

Résumé

Titre : Le syndrome de Means : à propos de 2 cas et revue de la littérature

Auteur : Zineb MHAMDI

Mots-clés : Syndrome de Means - Ophtalmopathie thyroïdienne - Orbitopathie thyroïdienne

Le syndrome de Means est une ophtalmopathie thyroïdienne ne comportant aucun signe clinique ou biologique de dysthyroïdie. L'évolution de ce syndrome souligne la dissociation entre orbitopathie et thyropathie. Le retard diagnostique est fréquent. Un diagnostic précoce permet d'améliorer le pronostic fonctionnel en proposant rapidement un traitement adapté. La corticothérapie n'est efficace que dans les formes actives ou inflammatoires. La prise en charge consiste en une étroite collaboration entre ophtalmologues et endocrinologues. Cette prise en charge a été récemment actualisée en 2021 par le groupe EUGOGO comme nous l'avons rapporté dans notre travail.

Nous rapportons 2 observations illustrant les difficultés diagnostiques et thérapeutiques de ce syndrome.

Abstract

Title: Means syndrome: about 2 cases and review of the literature

Author : Zineb MHAMDI

Keywords : Means syndrome - Thyroid ophthalmopathy - Thyroid orbitopathy

Euthyroid Grave's disease is a thyroid ophthalmopathy without any clinical or biological sign of dysthyroidism. The evolution of this syndrome highlights the dissociation between orbitopathy and thyropathy. Delay in diagnosis is frequent. Early diagnosis improves the functional prognosis by quickly offering appropriate treatment. Corticosteroid therapy is only effective in active or inflammatory forms. This management has been recently updated in 2021 by the EUGOGO group as reported in our work.

We report 2 observations that illustrate the diagnosis and therapeutic difficulties of this syndrome.

المُلخص

العنوان: متلازمة مانس بصدد حالتين ومراجع طبية.

المؤلف: زينب محمدي

الكلمات المفتاحية: متلازمة مانس - اعتلال العين الدرقي - احتلال الحجاج الدرقي

تعتبر متلازمة مانس اعتلالا عينيا درقيا بدون أعراض سريرية أو بيولوجية لخلل الدرقي. يتميز تطور هذه المتلازمة بتفارق بين اعتلال الحجاج واعتلال الدرقي. يكون تأخر التشخيص واردا. يُمكن التشخيص المبكر من حسين المأل الوظيفي باقتراح علاج سريع مكيف. لا يكون العلاج بالكورتيكويد فعالا إلا في الحالات النشيطة أو الالتهابية. يستدعي تدبير الحالات تعاوننا وثيقا بين أطباء العيون وأطباء الغدد الصماء. حُيِّنَ هذا التدبير مؤخرا من لدن مجموعة EUGOGO وقد ذكرناه في هذا العمل.

نقدم ملاحظة لحالتين تبيانان مدى صعوبة تشخيص وعلاج هذه المتلازمة.

REFERENCES

1. Sellay S, El Mazouni Z, Rifai K, Labied A, Chraibi A. Le syndrome de Means à propos d'un cas. <https://doi.org/10.1016/j.ando.2015.07.428>.
2. Laargane A, Moussaoui S, Belmejdoub G. Le syndrome de Means : à propos d'un cas. *SFE Bordeaux 2016/Annales d'Endocrinologie* 77 (2016) 372-412.
3. Leray B, Imbert P, Thouvenin D, Boutault F, Caron P. Prise en charge diagnostique et thérapeutique d'une orbitopathie dysthyroïdienne: une affection multidisciplinaire. *Journal français d'ophtalmologie* (2013) 36, 874-885.
4. Termote K, Decallonne B and Mombaerts I: The influence of prior hyperthyroidism on euthyroid graves' ophthalmopathy. *J Ophthalmol.* 2014(426898)2014.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
5. Peter SA: Euthyroid Graves' disease. Report of a case observed over a 12-year period. *Am J Med.* 80:1197–1198. 1986.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar.
6. Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, Valenzuela-Vallejo L, Marin-Noriega MA, Uribe-Reina P, Terreros-Dorado JP, Gómez-Suarez M, Arteaga-Rivera K and de-la-Torre A: Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: A systematic review of the literature. *Syst Rev.* 9(201)2020.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar.
7. Bhatnagar A, Tsirbas A, Douglas RS, Goldberg RA and Hoyama E: Graves' orbitopathy. *Ophthalmology.* 114:392.e1–e2. 2007.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
8. Kavoussi SC, Giacometti JN, Javier Servat JJ and Levin F: The relationship between sex and symmetry in thyroid eye disease. *Clin Ophthalmol.* 8:1295–1300. 2014.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
9. Muñoz-Ortiz J, Sierra-Cote MC, Zapata-Bravo E, Valenzuela-Vallejo L, Marin-Noriega MA, Uribe-Reina P, Terreros-Dorado JP, Gómez-Suarez M, Arteaga-Rivera K and de-la-Torre A: Prevalence of hyperthyroidism, hypothyroidism, and euthyroidism in thyroid eye disease: A systematic review of the literature. *Syst Rev.* 9(201)2020
10. Termote K, Decallonne B and Mombaerts I: The influence of prior hyperthyroidism on euthyroid graves' ophthalmopathy. *J Ophthalmol.* 2014(426898)2014
11. Bartalena L and Piantanida E: Cigarette smoking: Number one enemy for Graves

- ophthalmopathy. *Pol Arch Med Wewn.* 126:725–726. 2016
12. Inoue D, Sato K, Maeda M, Inoko H, Tsuji K, Mori T and Imura H: Genetic differences shown by HLA typing among Japanese patients with euthyroid Graves' ophthalmopathy, Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: Genetic characteristics of euthyroid Graves' ophthalmopathy. *Clin Endocrinol (Oxf).* 34:57–62. 1991
 13. Ardley M, McCorquodale T, Lahooti H, Champion B and Wall JR: Eye findings and immunological markers in probands and their euthyroid relatives from a single family with multiple cases of thyroid autoimmunity. *Thyroid Res.* 5(4)2012
 14. Khoo TK and Bahn RS: Pathogenesis of Graves' ophthalmopathy: The role of autoantibodies. *Thyroid.* 17:1013–1018. 2007.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
 15. Stan MN, Garrity JA and Bahn RS: The evaluation and treatment of Graves ophthalmopathy. *Med Clin North Am.* 96:311–328. 2012.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
 16. Wakelkamp IM, Bakker O, Baldeschi L, Wiersinga WM and Prummel MF: TSH-R expression and cytokine profile in orbital tissue of active vs inactive Graves' ophthalmopathy patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 58:280–287. 2003.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
 17. Gopinath B, Musselman R, Beard N, El-Kaissi S, Tani J, Adams CL and Wall JR: Antibodies targeting the calcium binding skeletal muscle protein calsequestrin are specific markers of ophthalmopathy and sensitive indicators of ocular myopathy in patients with Graves' disease. *Clin Exp Immunol.* 145:56–62. 2006.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
 18. Krishnan VM, Baba D, Kumar KR and Venkatesh P: Case report a case of unilateral euthyroid Graves' disease. *Sch J App Med Sci.* 3:2534–2536. 2015.
 19. Kotwal A and Stan M: Thyrotropin receptor antibodies-an overview. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 34 (Suppl 1):S20–S27. 2018.PubMed/NCBI View Article : Google Scholar
 20. Zbadi R, Derrou S, Ouleghzal H, Safi S. Syndrome de Means ou ophtalmopathie associée aux maladies thyroïdiennes: à propos d'un cas.

<https://doi.org/10.1016/j.ando.2017.07.436>.

21. Hornez N, Morell-Dubois S, Woillez J.-P, Queyrel V, Charlanne H, Launay D, Lambert M, Hachulla E, Wemeau J.-L, Hatron P.-Y. Le syndrome de Means : à propos d'une observation. *La revue de médecine interne* 30 (2009)988-990.
22. Cabanis E.A, Iba Zizen M.T, Abanou A, Istoc A, Salvolini U, Yoshida M, Habas C, Nguyen T.H, Bellinger L. (2008). 104 Biométrie numérisée oculo-orbitaire 3D objective par Scan RX et IRM évaluant exophtalmie et énoptalmie. *Journal Français d'Ophtalmologie*, 31(), 46-. doi:10.1016/S0181-5512(08)70700-9.
23. European Group on Graves' Orbitopathy (EUGOGO), Wiersinga WM, Perros P, Kahaly GJ et al. Clinical Assessment of patients with Graves' Orbitopathy : The European group on Graves' Orbitopathy recommendations to generalists, specialists and clinical researchers. *Eur J Endocrinol* 2006 ; 155 :387-89.
24. Daldoul N, Knani L, Gatfaoui F, Mahjoub H. Prise en charge des orbithopathies dyshyroidiennes modérées et sévères : à propos de 22 cas. *Pan Afr Med J*. 2017; 27: 257
25. Teng C S, Yeo PP. Ophthalmic Grave's disease: natural history and detailed thyroid function studies. *British Medical Journal*, 1977, 1, 273-275.
26. Chang L, Liao S. Slow-release lanreotide in Graves' ophthalmopathy: A double-blind randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Endocrinol Invest* 29, 413-422 (2006).
<https://doi.org/10.1007/BF03344124>
27. Bartalena L, Kahaly G.J, Baldeschi L, Dayan C. M, Eckstein A, Marcocci C, Marinò M, Vaidya B, Wiersinga W. M. EUGOGO. The 2021 European Group on Graves' orbitopathy (EUGOGO) clinical practice guidelines for the medical management of Graves' orbitopathy. *Eur J Endocrinol*. 2021 Aug 27;185(4):G43-G67.
<https://doi.org/10.1530/EJE-21-0479>
28. Taban MR, Combined orbital decompression and lower eyelid retraction surgery, *Journal of Current Ophthalmology* (2017), <https://doi.org/10.1016/j.joco.2017.12.003>