

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE MEDECINE



SCD UNIV.LIMOGES



D 035 152234 1

ANNEE 2007

THESE N° 768 / 1  
3110 / 1

ADAPTATION DE LA  
VIDEONYSTAGMOGRAPHIE A L'ETUDE DU  
CLIGNEMENT ET SON APPLICATION AU  
BLEPHAROSPASME ESSENTIEL

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement le  
12 Mars 2007

par

Guillaume CASSE

*né le 4 Mars 1976 à Toulouse*

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur ADENIS ..... - Président  
M. le Professeur BESSEDE ..... - Juge  
M. le Professeur SAUVAGE ..... - Juge  
M. le Professeur VALLAT ..... - Juge  
M. le Docteur ROBERT ..... - Membre invité

# UNIVERSITE DE LIMOGES

\*\*\*\*\*

1.9.2006

## FACULTE DE MEDECINE

\*\*\*\*\*

DOYEN DE LA FACULTE :

Monsieur le Professeur Jean-Claude VANDROUX

ASSESEURS :

Monsieur le Professeur Marc LASKAR

Monsieur le Professeur Denis VALLEIX

Monsieur le Professeur PREUX

### PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS :

ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ADENIS Jean-Paul (C.S.)	OPHTALMOLOGIE
ALDIGIER Jean-Claude (C.S.)	NEPHROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise (CS)	MEDECINE INTERNE
ARNAUD Jean-Paul (C.S.)	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
AUBARD Yves (C.S.)	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
BEDANE Christophe (CS)	DERMATOLOGIE-VENEREOLOGIE
BERTIN Philippe (CS)	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre	O.R.L.
BONNAUD François (C.S.)	PNEUMOLOGIE
BONNETBLANC Jean-Marie	DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE
BORDESSOULE Dominique (CS)	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION
CHAPOT René	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre (CS)	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre (CS)	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel (CS)	IMMUNOLOGIE

COLOMBEAU Pierre	UROLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure (C.S.)	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DE LUMLEY WOODYEAR Lionel (C.S.)	PEDIATRIE
DENIS François (C.S.)	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DESCOTTES Bernard (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
DUDOGNON Pierre (SUR 31.8.2009)	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
DUMAS Jean-Philippe (C.S.)	UROLOGIE
DUMONT Daniel (CS)	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
FEISS Pierre (C.S.)	ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
FEUILLARD Jean (CS)	HEMATOLOGIE
GAINANT Alain (C.S.)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GAROUX Roger (C.S.)	PEDOPSYCHIATRIE
GASTINNE Hervé (C.S)	REANIMATION MEDICALE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François (CS)	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LASKAR Marc (C.S.)	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-VASCULAIRE
LE MEUR Yannick	NEPHROLOGIE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
MABIT Christian	ANATOMIE-
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MAUBON Antoine	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE

MELLONI Boris		PNEUMOLOGIE
MERLE Louis (CS)		PHARMACOLOGIE CLINIQUE
MONTEIL Jacques		BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques (C.S.)		NEUROCHIRURGIE
MOULIES Dominique (C.S.)		CHIRURGIE INFANTILE
NATHAN-DENIZOT Nathalie		ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE
PARAF François		ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
PILLEGAND Bernard	(SUR 31.8.08)	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
PIVA Claude	(SUR 31.8.08)	MEDECINE LEGALE et DROIT DE LA SANTE
PLOY Marie-Cécile		BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie		EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
RIGAUD Michel (CS)		BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
SALLE Jean-Yves (C.S.)		MEDECINE PHYSIQUE ET READAPTATION
SAUTEREAU Denis (CS)		GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
SAUVAGE Jean-Pierre (C.S)		O.R.L.
STURTZ Franck		BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TREVES Richard		RHUMATOLOGIE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre		ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TUBIANA-MATHIEU Nicole (CS)		CANCEROLOGIE
VALLAT Jean-Michel (CS)		NEUROLOGIE
VALLEIX Denis		ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VANDROUX Jean-Claude (C.S.)		BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
VERGNENEGRE Alain (CS)		EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VIDAL Elisabeth (C.S.)		MEDECINE INTERNE

VIGNON Philippe

REANIMATION MEDICALE

VIROT Patrice  
(CS)

CARDIOLOGIE

WEINBRECK Pierre  
(C.S)

MALADIES INFECTIEUSES

YARDIN Catherine  
(C.S)

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ALAIN Sophie

BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE

AJZENBERG Daniel

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

ANTONINI Marie-Thérèse  
(CS)

PHYSIOLOGIE

BOUTEILLE Bernard

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE

CHABLE Hélène

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

DRUET-CABANAC Michel

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL

DURAND-FONTANIER Sylvaine

ANATOMIE CHIRURGIE DIGESTIVE

ESCLAIRE Françoise

BIOLOGIE CELLULAIRE

JULIA Annie

HEMATOLOGIE

LAPLAUD Paul

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MOUNIER Marcelle

BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE ; HYGIENE  
HOSPITALIERE

PETIT Barbara

ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

PICARD Nicolas

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

RONDELAUD Daniel

CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

VERGNE-SALLE Pascale

THERAPEUTIQUE

VINCENT François

PHYSIOLOGIE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS**

BUCHON Daniel

MEDECINE GENERALE

BUISSON Jean-Gabriel

MEDECINE GENERALE

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS**

PREVOST Martine

MEDECINE GENERALE

*Je dédie ce travail :*

*A MA FEMME*

*A MES PARENTS*

*en témoignage d'amour filial  
et de profondes reconnaissances.*

*A MON FRERE*

*sans qui je n'aurai pu écrire la moitié de cette thèse*

*A MES GRANDS PARENTS*

*A TOUTE MA FAMILLE*

*A TOUS MES AMIS*

**A notre Maître et Président de thèse,**

Monsieur le Professeur ADENIS,  
Professeur des Universités d'Ophtalmologie  
Ophtalmologiste des Hôpitaux  
Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter la Présidence de notre jury de thèse.

La rigueur de votre analyse clinique, de votre raisonnement et de vos qualités opératoire ont guidé nos premiers pas dans l'apprentissage de l'Ophtalmologie.

Vous nous avez transmis les bases de la chirurgie ophtalmologique, et par votre disponibilité, vous nous faites profiter de votre incomparable expérience.

Soyez en remercié et veuillez trouver ici le témoignage de notre profond respect.

*A notre Juge,*

Monsieur le Professeur BESSEDE  
Professeur des Universités d'Oto-Rhino-Laryngologie  
Médecin des hôpitaux

Vous nous avez reçu parmi vos élèves.

Vous avez eu la gentillesse de bien vouloir juger ce travail.

Par votre enseignement et votre habileté chirurgicale, vous nous avez initié à la chirurgie Cervico-Faciale

Veillez trouver ici l'expression de notre gratitude.

*A notre Juge,*

Monsieur le Professeur SAUVAGE  
Professeur des Universités d'Oto-Rhino-Laryngologie  
Oto-Rhino-Laryngologiste des hôpitaux  
Chef de Service

Vous nous avez fait l'honneur d'accepter d'être Membre du Jury de cette thèse.

Par vos qualités opératoires, vous nous avez guidé dans les méandres du rocher sans nous donner de vertige.

Nous tenons à vous assurer de notre reconnaissance et de notre profond respect.

*A notre Juge,*

Monsieur le Professeur VALLAT  
Professeur des Universités de Neurologie  
Médecin des Hôpitaux  
Chef de service

Nous vous remercions de votre accueil et de votre enseignement, qui nous a permis de nous familiariser avec la Neurologie.

Votre analyse sémiologique et votre synthèse clinique nous ont été données pour exemple.

Nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance.

*Membre invité,*

Monsieur le Dr ROBERT  
Ophtalmologiste  
Médecin des Hôpitaux

Par votre disponibilité et votre confiance, vous nous avez guidé dans notre formation.

Votre dynamisme nous a donné l'exemple et nous a permis de progresser dans nos connaissances.

Nous tenons à vous remercier du temps et de l'énergie que vous nous avez accordé tout au long de ce travail.

# PLAN

- INTRODUCTION GENERALE ..... p. 11
- RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES ..... p. 12-16
- VIDEONYSTAGMOGRAPHIE TO ASSESS BLINKING ..... p. 18-40
- APPLICATION DE LA VIDEONYSTAGMOGRAPHIE A L'ETUDE DU  
BLEPHAROSPASME ESSENTIEL ..... p. 42-76
- DISCUSSION GENERALE ..... p. 78-85
- TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS ..... p. 87

## INTRODUCTION GENERALE

Le rôle des paupières est d'assurer la protection mécanique du globe vis-à-vis des agressions, l'hydratation cornéoconjonctivale par la répartition du film lacrymal, la limitation de son évaporation pendant le sommeil, de réguler la pénétration de la lumière dans l'oeil à l'état de veille, en fonction de l'intensité lumineuse et selon les séquences visuelles. Le clignement permet l'évacuation des larmes vers les voies lacrymales grâce à la pompe lacrymale de Jones et d'aide fonctionnelle aux glandes annexes par le muscle de Riolan. De plus, les paupières constituent, avec les cils et les sourcils, les composants essentiels du regard dans sa signification esthétique, raciale, et relationnelle par la mimique.

Evaluer la dynamique palpébrale est fréquemment nécessaire en clinique courante notamment dans l'étude du blépharospasme, du spasme hémifacial, de la paralysie faciale, et des anomalies de la surface oculaire.

Dans la pratique courante, cette évaluation est habituellement laissée à la subjectivité du clinicien qui est fonction de son expérience. Selon la pathologie concernée nous avons à notre disposition diverses échelles d'évaluations, comme la classification de Burke et Fahn dans le blépharospasme, ou celle de House et Brackmann pour la paralysie faciale.

Il a été proposé des analyses objectives pour cette évaluation, comme l'analyse statique de photos avant et après expressions faciales, l'analyse dynamique de vidéos hautes fréquences ou encore par l'étude de variation du champ électromagnétique créé localement par une petite pointe aimantée positionnée sur le bord libre de la paupière supérieure. Malheureusement toutes ces méthodes d'évaluation ne sont restées qu'expérimentales.

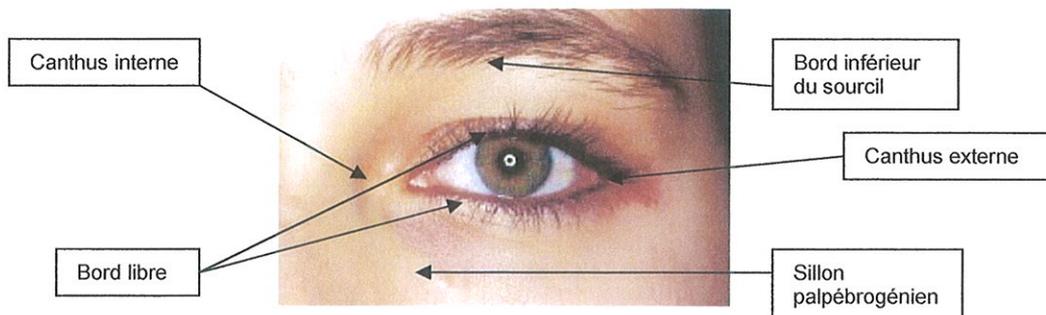
Nous avons essayé ici de développer une méthode d'analyse objective du clignement, utilisable en clinique courante, à l'aide d'un dispositif déjà existant de vidéonystagmographie.

## RAPPELS ANATOMO-PHYSIOLOGIQUES

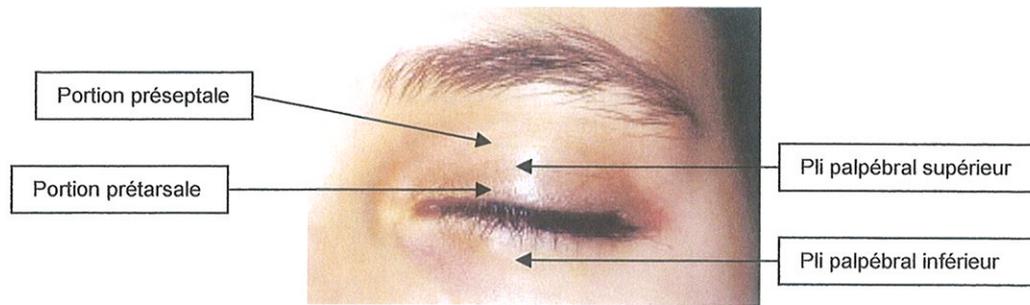
### *L'appareil de protection du globe oculaire*

Les paupières supérieures et inférieures, ont le rôle essentiel de protéger le globe oculaire. Elles sont composées d'un plan antérieur cutané-musculaire et d'un plan postérieur tarso-conjonctival : le tarse, élément fibreux contenant les glandes de Meibomius dont les sécrétions lipidiques participent au film lacrymal, assure la rigidité des paupières, surtout au niveau de la paupière supérieure ; la conjonctive y est intimement liée (conjonctive palpébrale), elle se réfléchit au fond des culs-de-sac pour tapisser ensuite le globe (conjonctive bulbaire).

Les paupières circonscrivent, entre leurs bords libres, la fente palpébrale limitée en dedans et en dehors par les canthi. Le bord libre est une zone de transition entre la peau et la conjonctive: sur sa partie antérieure sont implantés les cils orientés vers l'avant, sur sa partie postérieure se situent les orifices des glandes de Meibomius.



Anatomie descriptive des paupières : limites de la région palpébrale.



Anatomie descriptive des paupières : portions tarsale et septale des paupières.

La paupière supérieure assure l'étalement du film lacrymal sur toute la cornée et évite son assèchement. Les larmes s'éliminent ensuite soit par évaporation soit par drainage vers le nez par les voies lacrymales excrétrices ou elle sont également réabsorbées en partie: les deux points lacrymaux, inférieur et supérieur, sont visibles sur les bords libres au voisinage du cantus interne.

### ***La dynamique palpébrale***

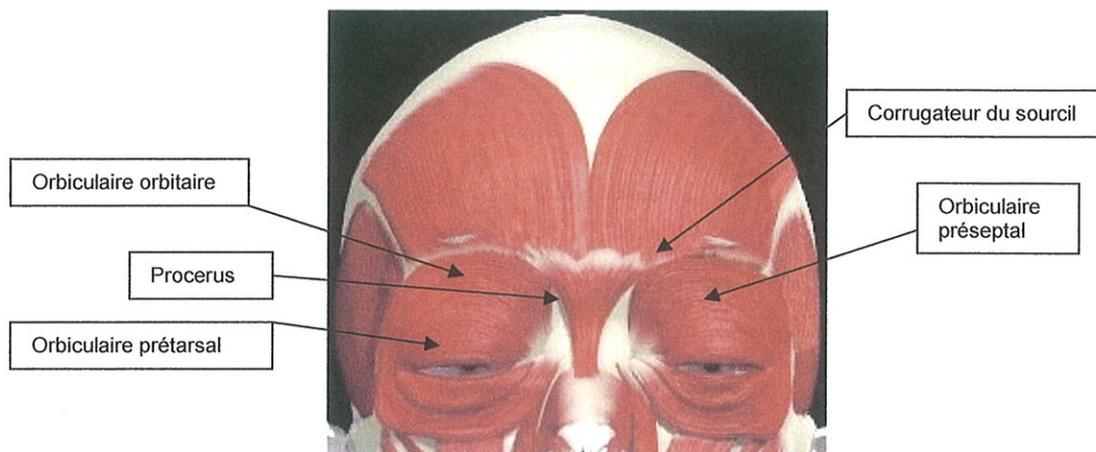
La fermeture palpébrale est assurée par le muscle orbiculaire des paupières innervé par le nerf facial (VII). L'ouverture des paupières est liée au muscle releveur de la paupière supérieure, innervé par le nerf moteur oculaire commun (III), dédoublé en avant et à sa face postérieure, par le muscle de Müller qui est d'innervation sympathique, et à faible degré, par l'action du muscle frontal qui relève alors les sourcils et innervé aussi par le VII.

- **La fermeture des paupières :**

Elle est gouvernée par plusieurs muscles striés, peauciers de la face, innervés par le nerf facial (VII):

Le *muscle orbiculaire des paupières* formé de fibres circulaires concentriques, est communément divisé en deux parties : la partie orbitaire située en périphérie de l'orbite s'insérant sur le cadre orbitaire, et la partie palpébrale elle-même divisée en deux portions : l'orbiculaire pré tarsal, siégeant en avant du tarse auquel il est très adhérent, et l'orbiculaire préseptal qui

tapisse le septum orbitaire. L'orbiculaire pré tarsal est constitué de 100% de fibre musculaire de type 2 (fibre à contraction rapide) intervenant dans la contraction rapide des paupières, alors que l'orbiculaire préseptal possède de 80 à 90% de fibre de type 2 et 10 à 20% de fibre de type 1 (fibre à contraction lente) intervenant dans la contraction tonique des paupières. Le rapport antérieur de l'orbiculaire est représenté par la peau les paupières.



Le *muscle corrugateur (corrugator supercilii)*, est tendu de la partie nasale de l'os frontal à la face profonde du derme du sourcil. Il rapproche les sourcils l'un de l'autre et attire leur extrémité médiale vers le bas : il exprime le stress, l'inquiétude, l'angoisse, la douleur ou la réflexion. Il participe à la fermeture forcée des paupières.

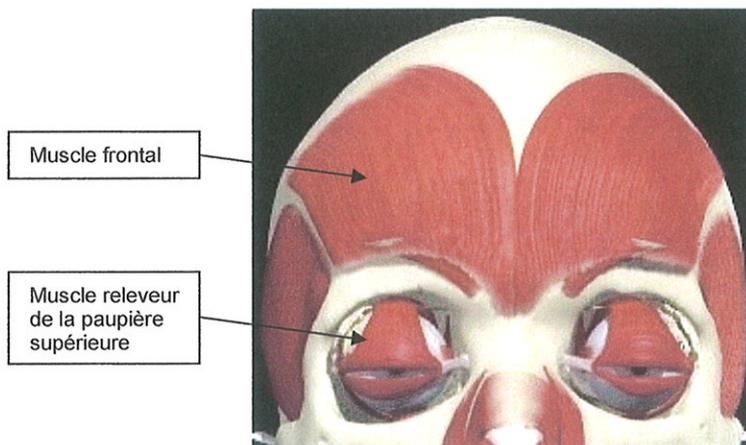
Le *muscle pyramidal (procerus)*, tendu du cartilage latéral du nez et de l'os nasal (os propre du nez, os nasal) à la peau de la région inter sourcilière. Il abaisse la peau inter sourcilière et provoque de multiples rides horizontales à l'angle naso-frontal : il exprime la menace, l'agression. Il participe à la fermeture forcée des paupières.

- **Ouverture des paupières :**

Elle est assurée par deux muscles :

Le *muscle releveur de la paupière supérieure*, inséré en arrière au niveau de l'anneau de tendineux de Zinn, puis près du bord supraorbitaire, au niveau de l'équateur du globe oculaire, le muscle se divise en deux lames : une antérieure, l'aponévrose du releveur qui perfore le septum et s'insère sur la face antérieure du tarse ; une postérieure, le muscle tarsal supérieur ou muscle de Müller qui s'insère sur le bord supérieur du tarse constitué de fibre musculaires lisses. Sa contraction permet l'ouverture palpébrale par l'intermédiaire de son aponévrose solidement fixée à la face antéro-supérieure du tarse.

Le *muscle frontal*, muscle peaucier, puissant antagoniste de l'orbiculaire et des autres protracteurs (procerus et corrugateur), sa contraction soulève le sourcil.



### ***Les lois d'innervation***

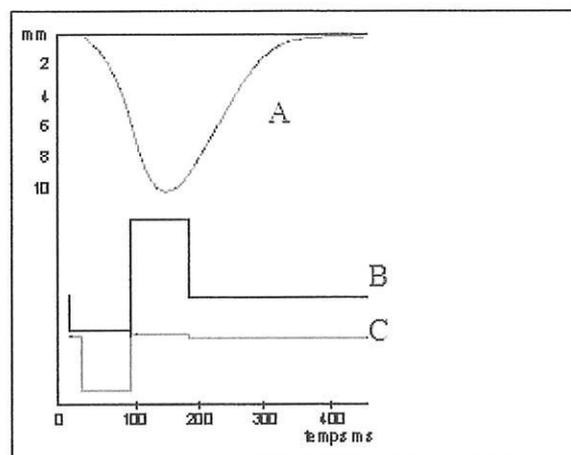
Les lois d'innervation de Hering et Sherrington influent sur la position des paupières non seulement dans un oeil, mais - fait fondamental - sur l'œil controlatéral.

- **Loi de Hering**

Les muscles releveurs sont innervés de façon égale de chaque côté. Il s'agit d'une extension de la loi de Hering gouvernant les muscles oculomoteurs. Il en résulte, par exemple, une petite part de rétraction palpébrale supérieure controlatérale à un ptôsis unilatéral. Ce phénomène laisse supposer que les deux releveurs reçoivent leur innervation d'un noyau commun médian.

- **Loi de Sherrington**

Les muscles palpébraux obéissent aussi à la loi de Sherrington d'innervation réciproque. Les études électromyographiques montrent une inactivation de l'orbiculaire lors de l'ouverture palpébrale, et notamment dans le regard extrême vers le bas, alors que dans le mouvement de fermeture volontaire, il y a inhibition du muscle releveur.



**Modèle de déplacement palpébral pendant le clignement:**

Descente rapide et remontée plus lente de la paupière supérieure (A)

Résultant des forces d'action respectives du releveur (B)

Inhibé 35 ms avant le début d'effet de l'orbiculaire (C)

(d'après Hung et al).



## Videonystagmography to assess Blinking

Guillaume CASSE, MD<sup>1</sup>,  
Jean-Pierre SAUVAGE, MD<sup>2</sup>,  
Jean-Paul ADENIS, MD<sup>1</sup>,  
Pierre-Yves ROBERT, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Ophthalmology, <sup>2</sup> ENT Department,  
CHU Dupuytren, 2 Av Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex, FRANCE

Correspondence and reprint requests: Pierre-Yves ROBERT, address as above.

phone +33 5 55 05 62 63

Fax +33 5 55 05 62 11

e-mail [pierre-yves.robert@unilim.fr](mailto:pierre-yves.robert@unilim.fr)

No author has any type of financial interest that is related to the manuscript, including stock or ownership of a business entity connected to a product described in the paper, paid consulting for the company or competing companies, or patent rights to a drug or piece of equipment. No author has neither personal nor family ownership or potential rights to more than 1% of the company or competing company nor any interest in marketing any product, drug, instrument, or piece of equipment discussed in the manuscript. The authors have full control of all primary data and they agree to allow Graefes Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology to review their data if requested.

Financial support: AMADYS (Association des Malades Atteints de Dystonie), Le Gorvello, 56250 Sulniac, France.

### Word count :

Abstract :	191
Text :	3340
References:	466

## ABSTRACT

**Background:** In order to measure blinkings, we developed a dynamic device consisting of a CCD camera connected to a Videonystagmography machine. We developed an artificial pupil that allowed the camera to track movements of the upper eyelid.

**Methods:** Blinking parameters were measured in 8 healthy volunteers, studying spontaneous blinking (SB) and voluntary blinking (VB) responses. Closing time, opening time, closing speed, vertical amplitude, horizontal amplitude and frequency of spontaneous blinking were recorded.

**Results:** In SB, opening time ( $0.21 \pm 0.04$ s) was significantly longer than closing time ( $0.10 \pm 0.02$ s) ( $p < 0.0001$ ). Mean closing speed was  $87 \pm 26$  m/s in SB and  $168 \pm 59$  m/s in VB. Mean vertical amplitude was lower in SB ( $9.1 \pm 2.2$ mm) than in VB ( $12.3 \pm 1.9$ mm) ( $p < 0.001$ ). Mean horizontal amplitude was also lower in SB ( $2.7 \pm 0.9$ mm) than in VB ( $3.8 \pm 0.9$ mm) ( $p < 0.05$ ). Frequency of SB was  $18.4 \pm 3.4$  per minute.

**Conclusions:** Computer-assisted video acquisition provides real-time measurement of eyeblink dynamics. On healthy volunteers, this method enables accurate measurement of opening and closing responses as well as associated horizontal movement, and enables differentiating spontaneous and voluntary blinking.

### Key-words:

Blinking, orbicularis, upper eyelid, videonystagmography.

## INTRODUCTION

Eyelids protect the eye physically from external agents and aid efficient hydration of corneal and conjunctival tissue by spreading a tear film [1]. The position of the upper eyelid results from the action of three antagonist forces: the elevating force of the levator palpebrae superioris muscle (LPS) on the one hand, and on the other hand the closing force of the orbicularis muscles, and the passive resistance of palpebral tissues such as the upper tarsus, the canthal tendons, the levator horns, and Whitnall's ligament. An additional rise may be achieved by the action of the frontalis muscle or the Müller muscle when attention is solicited [7]. Blinking occurs when the opening of eyelids, characteristic of a waking state, is periodically stopped by eyelid closure. Blinking may occur spontaneously or voluntarily.

Spontaneous blinking is a normal function of vertebrates with eyelids [5, 6]. It involves simultaneous closure of upper and lower eyelids in both eyes that is conscious, bilateral, symmetrical and rhythmic. It can be partial, hindered (for example as an after-effect of facial palsy or after ptosis surgery), incomplete (most of the time) or complete (more rarely). It is due to the contraction of the pretarsal orbicularis muscle. Voluntary blinking is complete, caused by contraction of the preseptal and pretarsal orbicularis muscles.

Evaluating palpebral dynamics is useful clinically in the study of blepharospasms, facial palsy and dry eye [14, 18]. Eyelid movements were investigated previously using various methods:

- Subjectively, eyelid movements have been assessed by the examining clinician and several ranking methods have been defined, such as the House and Brackmann grading system for facial palsy.
- Analysis of photographs have been proposed, studying the displacement of specific markers on the face before and after facial expressions [1, 11].

- Analysis of videos (high frequency camera with computer-assisted image analysis) have been also reported. These are dynamic measurement methods recording blinking parameters either without the need for markers attached to the upper eyelid [4, 5, 18] or using markers [12, 16].
- Finally eyelid movements have been studied by the analysis of electromagnetic variations of fields created locally by small magnetized points attached on the free edge of the upper eyelid, the variations of the magnetic field being detected with a specific sensor [2, 6, 17].

In this study, we aimed to develop a new way to assess blinking employing existing videonystagmography (V.N.G) equipment and software, and to apply this method to study normal blinking in healthy volunteers.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Data acquisition***

VNG was designed to acquire video images of eye movements, especially in nystagmus, and is potentially useful to clinicians in ENT specialties, neurology and ophthalmology. During examination, the patient wears a helmet supporting a camera that films one eye, while the fellow eye is subjected to a visual stimulus. Consequently the observed eye receives no stimulus itself (“master-slave” recording mode). In this study, we used a VNG mask designed especially by the Synapsys laboratory to support a 25Hz high resolution, biocompatible, infra red camera. This mask was light and comfortable, and set the filmed eye in a total darkness. The recorded signal was thereafter processed in a Computer (Dell Dimension, processor Pentium IV 2.4 GHz, Windows XP familial edition), working with a video acquisition chart and the C4 Version of the VNG ULMER software program as provided by Synapsys Laboratories. Data were then processed in a Microsoft Excel 2003 spreadsheet, for analysis and graphic rebuilding.

The video recordings were analysed using a software designed to recognize a target (the pupil) and to track its movements, then outputting two curves, one for vertical movement, and the other for horizontal movement.

### ***Adaptation of the device to record palpebral movements***

In pre-set nystagmus analysis mode, the CCD camera was setup to target the subject's pupil. We modified this mode by fitting an infra-red absorbing “surrogate pupil” (a black dot 1 cm in diameter) to an ocular mask, as the new target for the CCD camera. Without the ocular mask, the camera automatically focuses on the subject's pupil, generating artefacts that produce unreliable measurements. The mask holding the surrogate pupil was attached to the free edge of the upper

eyelid and centered so that the mask was kept vertical and the target pupil positioned in line with the camera (Figure 1). The mask itself was made of aluminum, a material chosen for its light weight, rigidity and ease of shaping. This material was flexible enough to fit every patients, especially patients with deep or prominent sus-tarsal space, and it was rigid enough to achieve perfect stability during eyelid movements.

The weight of the device was low enough (74.6 mg) to have no influence on eyelid movements. The device was covered with a non-absorbing color on which the infra-red-absorbing surrogate target pupil was fixed. Image acquisition rate of the CCD camera was 25 frames per second, or in other words a resolution of 0.04 seconds per image.

The ocular mask with its target zone consisted of three sections:

- A vertical section made of aluminum, covered with a 2 cm x 2 cm area of non-absorbing white pigment, and in its centre a 1 cm diameter black spot.
- A freely adaptable horizontal section (2cm x 1 cm) also made of aluminum, resting on the central eye lashes and fixed behind the vertical section described above.
- A flexible joint section 8 mm long, 3 mm wide, attached on one side to the horizontal component described above and fixed to pretarsal part of the subject's upper eyelid using double-sided adhesive tape. The surface of pasting to the eyelid tissues was large enough (100 mm<sup>2</sup>) to minimize accidental displacement of the device during contraction of the pretarsal orbicularis.

The recording equipment consisted of a VNG unit with C4 VNG Ulmer software program as provided by Synapsys Laboratories (VNG ULMER, SYNAPSYS, Marseille, France) and a modified VNG face mask supporting a 25 Hz infra-red CCD camera (Figure 2).

VNG actually measures angles, and calculates distances. The rotation of the surrogate pupil has

been established to have a radius R of 23.5 mm (11.5 mm radius of the globe, plus 2 mm thickness of the upper eyelid, plus 10 mm space between the upper eyelid and the surrogate pupil. However, in order to reflect the movements of the eyelid and not those of the surrogate pupil, we set the VNG software to calculate amplitudes using the radius  $R' = 13.5$  mm (11.5 mm radius of the globe, plus 2 mm thickness of the eyelid). The amplitude A was calculated from the angle  $\alpha$  using the following formula:  $A = R' \times \tan \alpha$ .

## ***Patients***

The study included 8 healthy volunteers, 3 women and 5 men, aged from 20 to 28 who signed informed consent prior to their inclusion in the study. None presented with any palpebral dysfunction or pathology liable to modify blinking (e.g. facial palsy, ptosis, blepharospasm, pathology of eye surface or lacrymal secretion function), and all subjects had a non-corrected visual acuity of 20/20 in both eyes. The examinations were carried out on right eye, without optical correction.

## ***Acquisition Sequence***

Measurements were made from a starting position with subjects sitting, their head held up straight, focused on a 10mm color target located at the eye level 4 meters away. Then followed two phases of acquisition.

Spontaneous blinking was recorded over a single period of 3 minutes, the subject focusing on the target. Voluntary blinking was recorded next, the subject being asked to blink regularly while still staring at the target.

Ambient conditions were as calm and relaxed as possible during recording of spontaneous

blinking since the knowledge of being observed can alter the state of subjects, changing involuntary blinking to voluntary blinking.

### ***Statistical analysis***

For each recording, the VNG software provides two series of target positions, one horizontally and one vertically. Results were imported into an Excel® spreadsheet file that allowed graphical reconstitution of data, and calculation of the following parameters: closing time, opening time, closing speed, vertical amplitude, horizontal amplitude and frequency of spontaneous blinking.

Ten spontaneous blinkings and 10 voluntary blinkings were recorded for each patient. Individual data were used for intra- and inter-patient reproducibility testing, and data were pooled together for the rest of the study.

Quantitative data were compared using paired t-test (Statview 5.0, SAS institute Inc, Cary, NC, USA). For all the results, alpha error level was fixed at 0.05%. Intra-individual variations were measured using Intraclass Correlation coefficient (ICC).

## RESULTS

### ***Intra-and inter-individual variations***

Intra-individual variations were assessed using Intraclass Correlation Coefficient. We found coefficients above 0.61 in all series of data, which shows low intra-individual variations, including iterative measurements performed after detachment and reattachment of the surrogate pupil. For example, data of vertical amplitude are displayed in figure 3.

On the other hand, we found differences up to 40% from a patient to another in values such as vertical amplitude (fig. 2). These variations may be explained by differences in facial morphology, resting and active muscular tonus, and passive palpebral forces. The study was not designed to further explore these variations.

Taking into account these inter-individual variations, the rest of statistical workup was carried out on pooled data (10 measurements per patient), using paired t-test.

### ***Resting position of the upper eyelid.***

When the eye is stable (necessary condition imposed during recording), the position of the upper eyelid appears stable, with only small oscillations of 0.5 mm to 1 mm from a base line.

### ***Spontaneous blinking***

The parameters recorded during spontaneous blinking are shown in table 1. Average blinking frequency was  $18.4 \pm 3.4$  per minute (12-22) with an average blinking duration of  $0.31 \pm 0.05$  s (0.24-0.36). Opening time ( $0.21 \pm 0.04$ s, 0.16-0.24) was significantly longer than closing time ( $0.10 \pm 0.02$ s, 0.08-0.12) (t-test,  $p < 0.0001$ ).

- **Vertical movement:**

The mean closing speed was  $87 \pm 26$  m/s (51-126). The mean vertical amplitude was  $9.1 \pm 2.2$ mm (4.0-13.5). During opening, the eyelid either went back to its resting position with a deceleration curve, or with a slight overlap in 12% of blinkings (Figure 4a). In these cases, opening amplitude was higher than closing amplitude. Incomplete blinks had the same characteristics as full blinks apart from a reduced amplitude (Figure 4a).

- **Horizontal movement**

Average horizontal amplitude was  $2.7 \pm 0.9$ mm (2.8-4.5). Maximum horizontal amplitude was found to occur shortly before maximum vertical amplitude (0.04-0.08s). During closing, vertical and horizontal movement occurred simultaneously, but sometimes horizontal movement began up to 0.08 s before vertical movement. As for vertical movement, horizontal displacement shows a decelerating return to starting position, with a slight overlap in 12% of blinkings.

### ***Voluntary blinking***

Results for voluntary blinking are shown in table 2

- **Vertical movement:**

Overall results were similar to those described for spontaneous blinking with greater amplitudes (Table 2). During closure, vertical speed was higher than in spontaneous blinking ( $p < 0.001$ ).

- **Horizontal movement:**

During initiation of blinking, vertical and horizontal movement was simultaneous. Maximum amplitude of horizontal movement was reached 0.04-0.08 s before maximum amplitude of vertical movement. This may be an experimental error induced by the inertia of the ocular mask. During the opening phase, vertical and horizontal movements were almost always asynchronous with horizontal movement (i.e. relaxation) beginning on average 0.052 s (0-0.12) before vertical movement. The difference appears to be directly proportional to blinking amplitude; the higher the amplitude, the greater the delay. Opening phase dynamics for horizontal movement of the eyelid were also similar to those described in SB, the eyelid returning to its resting position either with a deceleration or with a slight overlap (Figure 4b). The latter occurred more frequently (26% of blinkings) than in SB

### ***Comparison VB versus SB***

Comparisons between parameters of SB and VB are summarised in Table 2. Closing times were similar in the two types of blinking, but the differences are probably too small to be detected with our device, even with a greater number of study subjects. On the other hand, VB displayed significantly higher values for closing speed ( $p<0.002$ ), vertical amplitude ( $p<0.001$ ), and horizontal amplitude ( $p<0.05$ ) (Table 2).

## DISCUSSION

### ***Baseline position of the eyelid***

In a resting state with open eyes, the position of the upper eyelid is relatively stable and oscillates around a base line when the subject is staring straight ahead. According to Becker *et al.* [2], while the eye is resting and staring ahead, eyelids make characteristic small movements of up to 5 degrees, which corresponds to an amplitude of approximately 1 mm. Our study found a movement of 0.5 mm above and under to the base line, therefore confirming Becker's results. Björk and Holder [3, 9] explain this by variations in levator muscle tone, and suggest that the initiation of the downward phase of blinking is essentially passive [6].

### ***Spontaneous blinking frequency***

In our study we recorded  $18.4 \pm 3.4$  blinks/min (12-22), a rate similar of that published by Abelson *et al.* (16 blinks/min, 12-20) [1]. It is admitted that each individual has a personal basic rate. Infants blink only 2 times per minute and frequency gradually increases with age until normal adult levels are reached when 15 years old [7]. Several factors influence frequency: it increases when glancing upwards, in emotional stress, when speaking or memorizing or through corneal stimulation caused by dryness or irritation of eyes; blinking rate decreases when concentrating, reading or wearing contact lenses [7].

### ***Duration of spontaneous blinking***

We observed a total blinking duration of 0.31 s, including roughly one third for closing and two thirds for opening (Table 1). Slowness of the opening phase may be explained by the passive

palpebral resistances, and the weight of the eyelid.

### ***Initiation of blinking***

The induction of blinking probably takes place in grey matter nuclei of the mid-brain, as attested by stimulation experiments and certain central nervous system dopamine-related conditions (schizophrenia, Tourette's syndrome) where blinking rate increases, and as the opposite occurs in Parkinson's disease or progressive supranuclear palsy [7].

The LPS functions by reciprocal innervation. It is the very first to relax at the onset of blinking, 10 ms before activation of the orbicular muscle, and 35 to 50 ms before the upper eyelid starts to drop [11].

Physiologically, the downward phase of a blink can be described as combining passive and active phenomena [15]. Active contraction of the LPS pulls at its insertion point in the eyelid, on the transverse ligament of the tarsus (Whitnall's ligament) and the canthal tendons, so that when the levator relaxes, the eyelid drops. According to Becker and Fuchs, there is a delay between relaxation of the levator and inception of the eyelid moving down [2, 8]. This delay may be explained by the time needed for the tendons to overcome the viscoelastic properties of the levator, and the delay for active contraction of the pretarsal orbicularis muscle, 10 ms after the levator relaxes. EMG recordings of the orbicularis show its activation only after the initiation of palpebral downward movement, with small explosive electrical bursts of activity that only come into effect at the end of the downward phase [6]. Therefore, the downward phase of blinking combines passive phenomena (restitution of potential energy stored by the tarsus and canthal tendons) and active phenomena (contraction of the orbicularis muscle).

## ***Palpebral closing***

The mean closing speed we measured in spontaneous blinking (87.2 m/s) can be compared with results recorded by Choi (74 m/s) who used a blepharokymograph, a computer-assisted video camera [4]. Doane, using a high frequency video acquisition technique, described slightly higher speeds, suggesting that typical closure movement of the upper eyelid is 8 to 9 mm over a duration of 82.1 (SD 2.1 ms), giving a mean closing speed of approximately 109.6 m/s [5].

Models of palpebral displacement dynamics describe a deceleration as the upper eyelid approaches the lower eyelid, generally without touching [11]. Comparing EMG and video recording methods, Hung et al. showed that levator muscle tone rose to a high level before the end of the downward phase, maintaining tone throughout the early opening stage before returning to normal tonus levels approximately at the mid-opening stage [11]. This activation of the levator muscle before the end of the downward phase could provide an explanation for the deceleration we observed.

## ***Palpebral opening***

We recorded a mean eyelid opening time of  $0.21 \pm 0.04$  s (0.16-0.24), confirming results reported by Choi *et al.* who found opening times of  $0.21 \pm 0.03$  s [4]. Doane reported an opening time of  $0.18 \pm 0.01$  [5].

During initiation of opening, the force developed by the levator muscle is already at its maximum making it possible for the eyelid to open quickly. Throughout the opening phase, the levator force faces progressive resistance of palpebral tissues, inducing progressive deceleration. This deceleration is brought about by increasing tension in the transverse ligament of the tarsus (Whitnall's ligament), levator aponeurosis and canthal tendons setting up an opposing force to

the levator, which rapidly loses power as its muscle tonus returns to resting levels [11]. The eyelid gradually loses speed as it rises, finally stopping when it reaches its original starting point. In some of our recordings, the opening eyelid went beyond its normal open position therefore giving raised amplitude readings. This phenomenon can be explained by the fact that EMG activity of the levator occasionally exceeds its normal resting level ("resting tonus"), as shown by Björk and Kugelberg, as well as by Holder [3, 9].

### ***Vertical movement***

In our tests, vertical amplitude (9.1 mm) was comparable to the results reported by Choi *et al.* (8 mm) [4].

### ***Horizontal movement***

The horizontal movement associated with blinking, to our knowledge, has never been evaluated before. We measured an horizontal amplitude of  $2.7 \pm 0.9$  mm (2.8-4.5) during palpebral closing. This movement may correspond to the contraction of the medial end of the orbicularis, whose external insertion is mobile and internal portion is fixed.

Some subjects were observed to have excessive temporal displacement, beyond the normal position with sometimes oscillation around the open-eyelid base-line position. This may be due to elasticity of tarsus, external canthal tendon and cutaneous tissues.

According to Holly and McDonald, it might even be possible to observe a gradual horizontal movement: starting on the temporal side and proceeding in the direction of the medial commissure like a zip mechanism [10, 13]. The medial commissure remains motionless during blinking: the nasal third of the eyelid would move slightly in a nasal direction when contracting,

the middle third would be stretched, and the external commissure would move approximately 4 mm inwards [7].

Our observations showed that maximum amplitude of the horizontal movement was reached before the end of closing. This could be explained by the resistance upon contact with the lower eyelid, but most of the time spontaneous blinking is incomplete and the eyelids do not come together or only touch very lightly. More probably, inertia of the vertical movement, or greater resistance of the tarsus and canthal tendons in the horizontal plane, may explain this phenomenon.

On the other hand, restitutive horizontal movement precedes opening. This is probably because the orbicular muscle is concentric with a large horizontal axis, and that at the time of its contraction, it encounters the horizontal resistance of the tarsus and canthal tendons, with no vertical resistance at all. This initial horizontal movement, at the beginning of eyelid opening, probably discloses the release of horizontal potential energy.

### ***Voluntary blinking***

During voluntary blinking, our study shows a significant increase of vertical amplitude, horizontal amplitude, and closure speed, when compared to spontaneous blinking. These increased amplitudes and speed may be explained by the activation of the preseptal portion of the orbicularis in addition to the pretarsal portion, and by the recruiting of fast (high frequency) motoneurone pathways [19].

## **CONCLUSIONS**

This study shows a new device that allows evaluation of eyelid dynamics in real-time, in both vertical and horizontal planes. It provides differentiated parameters of spontaneous and voluntary blinking, thus highlighting the physiology of muscular contraction and passive eyelid resistance. This technique could be useful in the monitoring of pathologies affecting blinking such as blepharospasm, facial palsy, or various forms of ptosis, in order to refine diagnosis or to evaluate the efficacy of treatment.

## **ACKNOWLEDGEMENTS:**

AMADYS, Le Gorvello, 56250 Sulniac, France, for its financial support

Benoît MARIN, Unité Fonctionnelle en Recherche Clinique et Biostatistiques, Limoges medical faculty, for his technical assistance.

## REFERENCES

1. Abelson MB, Holly FJ (1977) A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol* 83: 866-869
2. Becker W, Fuchs AF (1988) Lid-eye coordination during vertical gaze changes in man and monkey. *J Neurophysiol* 60: 1227-1252
3. Björk A, Kugelberg E (1953) The electrical activity of muscles of the eye and eyelids in various positions and during movements. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 5: 595-602
4. Choi SH, Park KS, Sung MW, Kim KH (2003) Dynamic and quantitative evaluation of eyelid motion using image analysis. *Med Biol Eng Comput* 41: 146-150
5. Doane MG (1980) Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *Am J Ophthalmol* 89: 507-516
6. Evinger C, Manning KA, Sibony PA (1991) Eyelid movements. Mechanisms and normal data. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 387-400
7. Georges JL (1998) Physiologie des paupières. In: Adenis JP and Morax S (Eds) *Pathologie Orbito-Palpébrale*. Masson, Issy Les Moulineaux, pp 22-30
8. Guitton D, Simard R (1991) Upper eye lid movements measured with the search coil in magnetic field technique during blinks and vertical saccades. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32: 3298-3305
9. Holder DS, Scott A, Hannaford B, Stark L (1987) High resolution electromyogram of the human eyeblink. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 27: 481-488
10. Holly FJ, Lemp MA (1977) Tear physiology and dry eyes. *Surv Ophthalmol* 22: 69-87
11. Hung G, Hsu F, Stark L (1977) Dynamics of the human eyeblink. *Am J Optom Physiol Opt* 54: 678-690

12. Linstrom CJ, Silverman CA, Susman WM (2000) Facial-motion analysis with a video and computer system: a preliminary report. *Am J Otol* 21: 123-129
13. McDonald JF, Brubaker S (1971) Meniscus induced thinning of tear films. *Am J Ophthalmol* 72: 139-146
14. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T, Tsubota K (1997) Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 124: 24-30
15. Niida T, Mukono K, Ishikawa S (1987) quantitative measurement of upper eyelid movements. *Jpn J Ophthalmol* 31: 255-264
16. Somia NN, Rash GS, Epstein EE, Wachowiak M, Sundine MJ, Stremel RW, Barker JH, Gossman D (2000) A computer analysis of reflex eyelid motion in normal subjects and in facial neuropathy. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 15: 766-771
17. Sun WS, Baker RS, Chuke JC, Rouholiman BR, Hasan SA, Gaza W, Stava MW, Porter JD (1997) Age-related changes in human blinks. Passive and active changes in eyelid kinematics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38: 92-99
18. Tsubota K, Hata S, Okusawa Y, Egami F, Ohtsuki T, Nakamori K (1996) Quantitative videographic analysis of blinking in normal subjects and patients with dry eye. *Arch Ophthalmol* 114: 715-720
19. VanderWerf F, Brassinga P, Reits D, Aramideh M, Ongerboer de Visser B (2003) Eyelid movements: behavioral studies of blinking in humans under different stimulus conditions. *J Neurophysiol* 89: 2784-2796

## ILLUSTRATIONS

Table 1. Parameters of spontaneous blinking.

Closing time (s)	0.10+/-0,02(0.08-0.12)	] P<0.001
Opening time (s)	0.21+/-0.04(0.16-0.24)	
Total blink duration (s)	0.31+/-0.05(0.24-0.36)	
Frequency (n/min)	18.4+/-3.4(12-22)	

Table 2. Comparison of spontaneous and voluntary blinking.

	Spontaneous blinking	Voluntary blinking	Paired t-test
Closing time (s)	0.10 +/- 0.02 (0.08-0.12)	0.10 +/- 0.03 (0.08-0.12)	
Closing speed (mm/s)	87 +/- 26 (51-126)	168 +/- 59 (108-263)	P<0.002
Vertical amplitude (mm)	9.1 +/- 2.2 (4.0-13,5)	12.3 +/- 1.9 (8.1-15.8)	P<0.001
Horizontal amplitude (mm)	2.7 +/- 0.9 (2.8-4.5)	3.8 +/- 0.9 (2.0-5.8)	P<0.05

Figure 1. Surrogated pupil target

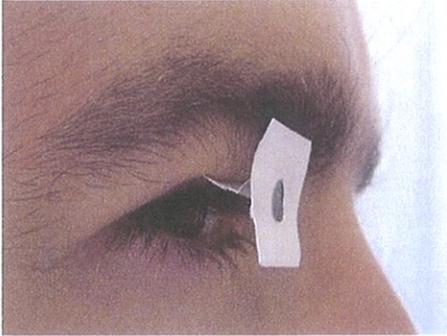


Figure 2. Plan of Modified VNG Installation

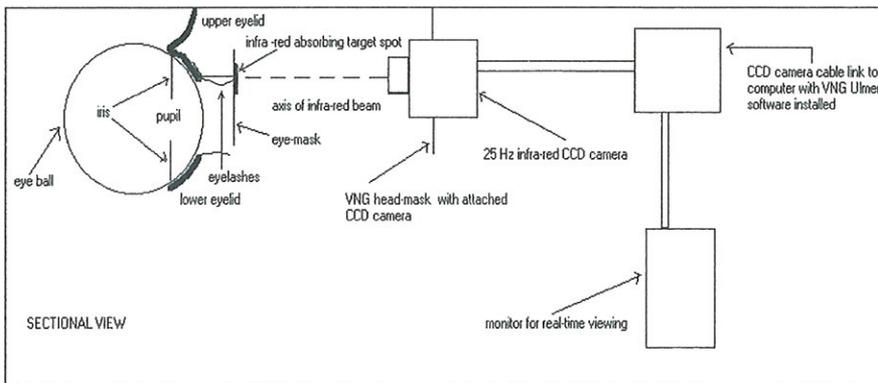
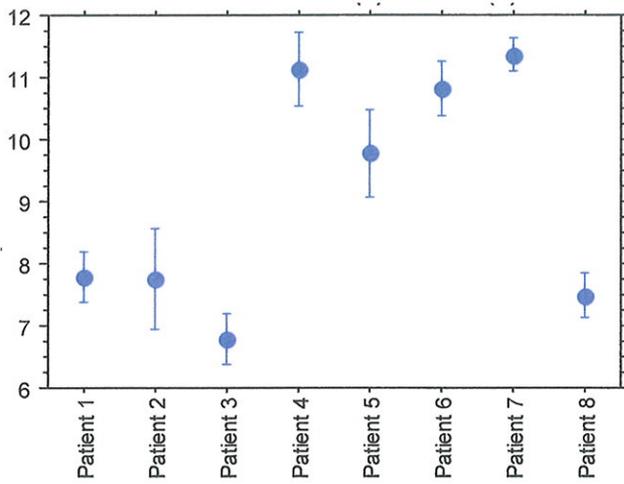


Figure 3. Intra- and inter-individual variations

- Fig. 3a. Vertical amplitude (mm), Spontaneous blinking. Intraclass correlation coefficient = 0.83 [0.41-0.96]



- Fig 3b. Vertical amplitude (mm), Voluntary blinking. Intraclass correlation coefficient = 0.72 [0.08-0.94]

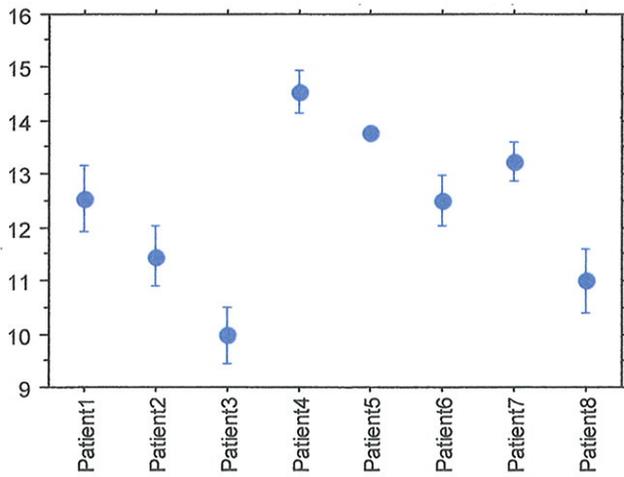
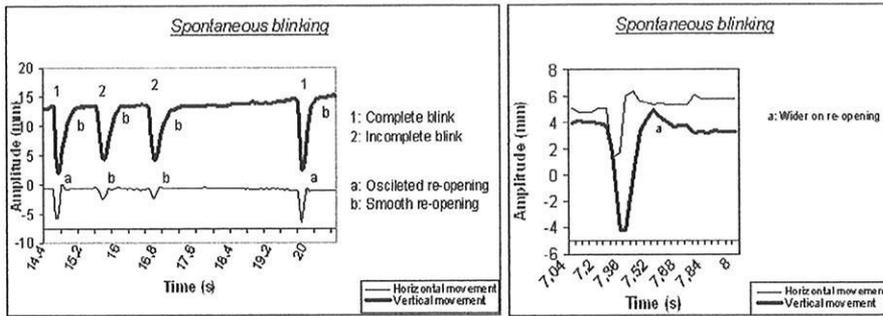
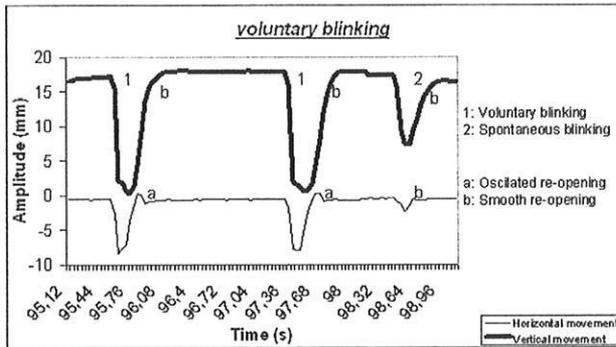


Figure 4. Examples of records

- Fig. 4a. Spontaneous blinking



- Fig. 4b. Voluntary blinking





**Application de vidéonystagmographie à l'étude du  
blépharospasme essentiel**

Guillaume CASSE, MD<sup>1</sup>,

Jean-Pierre SAUVAGE, MD<sup>2</sup>,

Jean-Paul ADENIS, MD<sup>1</sup>,

Pierre-Yves ROBERT, MD, PhD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Service d'Ophtalmologie, <sup>2</sup> Service ORL,  
CHU Dupuytren, 2 Av Martin Luther King 87042 LIMOGES Cedex, FRANCE

Correspondance : Pierre-Yves ROBERT, adresse ci-dessus.

Téléphone +33 5 55 05 62 63

Fax +33 5 55 05 62 11

e-mail [pierre-yves.robert@unilim.fr](mailto:pierre-yves.robert@unilim.fr)

## Résumé

**Objectifs :** Dans une optique d'étudier la gêne fonctionnelle et l'action de la toxine botulique de manière objective chez les patients présentant un blépharospasme essentiel, nous avons développé une méthode d'analyse originale, à l'aide d'une console de Vidéonystagmographie (VNG)

**Patients et méthodes :** Les paramètres du clignement ont été étudiés chez 23 patients présentant un blépharospasme essentiel. Il a été étudié la fréquence d'occlusion pupillaire (OP), le pourcentage d'OP, la durée moyenne d'OP, l'OP la plus longue et la moins longue, l'intervalle entre 2 OP à J0, M1 et M3 suivant l'injection de toxine botulique, ainsi que la stabilité d'action de la toxine en fonction du nombre d'injections déjà réalisées

**Résultats :** La toxine botulique réduit significativement la fréquence des occlusions pupillaires (OP) (9.6 OP/min à J0 et 4.7 OP/min à M1 ( $p=0.007$ )), et la durée moyenne (0.95 s à J0 et 0.58 s à M1 ( $p=0.03$ )) des OP supérieures à 0.3s. Elle n'a par contre aucune action sur la fréquence (32.4 OP/min à J0 et 31.3 OP/min à M1 ( $p=0.72$ )) ainsi que sur la durée (0.16 s à J0 et 0.15 à M1 ( $p=0.51$ )) des OP inférieures à 0.3 s.

**Conclusion :** Notre protocole d'analyse objectif des occlusions pupillaires est intéressant pour l'analyse indirecte des clignements. Le logiciel nous donne un résultat quasi instantané une fois l'enregistrement terminé et ne nécessite pas de temps de relecture du fait de l'automatisation de l'analyse.

### Mots clés :

Analyse objective, occlusion pupillaire, blépharospasme, toxine botulique, vidéonystagmographie

## INTRODUCTION

Dans la grande majorité des cas, le blépharospasme est essentiel ou primitif, dans ce cas il s'agit d'une dystonie focale. Néanmoins, des causes très diverses de blépharospasme secondaire ont été rapportées : traumatismes obstétricaux, traumatismes et accidents vasculaires cérébraux, encéphalites, maladie de Wilson, et les anomalies de la surface oculaire [3, 15, 16, 21, 29-31, 41]. Il s'agit d'une pathologie bilatérale (exceptionnellement unilatérale) qui se caractérise par des mouvements involontaires répétés de fermeture des yeux. Les femmes sont plus souvent atteintes que les hommes avec un rapport de trois pour deux. Il débute souvent par un clignement exagéré des paupières. La contraction de l'orbiculaire peut être faite d'une manière brève et clonique (contraction et relaxation alternent de manière rapide). Elle peut également être prolongée et tonique réalisant une tension continue (contraction et relaxation alternent de manière phasique). On retrouve fréquemment un traumatisme comme mode de déclenchement (deuil, accident etc.). Tous ces symptômes disparaissent pendant le sommeil.

Le début est le plus souvent progressif mais peut être très brutal. L'association d'un blépharospasme à une dystonie oromandibulaire constitue le syndrome de Meige, du nom du neurologue français qui décrit ce tableau clinique en 1910.

L'évaluation clinique du blépharospasme repose uniquement sur des méthodes subjectives, pouvant introduire des biais liés à la subjectivité du patient ou du clinicien du fait d'un vécu différent.

Dans l'optique d'une utilisation clinique, il nous a paru intéressant de mettre au point une méthode d'évaluation objective du clignement en temps réel, faisant appel à un dispositif existant avec analyse logicielle grâce à une console de vidéonystagmographie. Le développement de ce dispositif étant notamment destiné à l'étude des blépharospasmes et du spasme hémifacial, afin

d'évaluer l'efficacité des injections de toxine botulique, pour nous permettre un meilleur suivi de nos patients.

Nous nous sommes uniquement intéressés ici à l'étude du blépharospasme essentiel.

## **MATERIELS ET METHODES**

Il s'agit d'une étude prospective, monocentrique.

### ***Acquisition des données***

Durant l'examen, le patient porte un masque sur lequel une caméra CCD infra-rouge filme un œil (le droit dans le cadre de notre étude), tandis que l'autre œil est soumis à un stimulus visuel. L'œil qui fait l'objet de l'enregistrement n'est pas lui-même stimulé (mode d'enregistrement dit « maître-esclave »)

Parce qu'une étude récente a montré que les deux paupières supérieures clignent à l'identique lors de la plupart des clignements, nous n'avons enregistré que le clignement d'un seul œil [4]. L'acquisition vidéo est ensuite analysée par un logiciel spécifique. La mission de ce logiciel est d'abord de reconnaître une cible (la pupille), puis d'en enregistrer les mouvements sous forme de deux courbes : une pour le mouvement horizontal et une pour le mouvement vertical.

Le matériel d'enregistrement comporte une console VNG équipée de la version C4 du logiciel VNG Ulmer du laboratoire Synapsys, d'un masque VNS portant la camera CCD infra rouge de 25 Hz.

### ***Séquence d'acquisition***

Afin d'obtenir des mesures reproductibles, l'enregistrement des données est réalisé sur 5 minutes selon un protocole standardisé pour chaque patient. Les sujets étudiés sont assis, tête droite, fixant une cible circulaire de 1 cm de diamètre, de couleur noire située à 4 mètres à hauteur d'œil (position primaire).

L'utilisation de démaquillant a été systématique du fait des possibles artefacts produits par

l'utilisation de Rimmel (produit cosmétique permettant de surligner les yeux en colorant les cils et leur donnant plus de longueur apparente) lors des enregistrements.

L'enregistrement s'est fait dans des conditions de discrétion maximale, car lorsque l'on a conscience d'être observé, les caractéristiques d'un clignement spontané involontaire changent pour se rapprocher de celles du clignement volontaire [12].

### ***Création d'un logiciel spécifique à l'étude du clignement***

Pour chaque enregistrement, le logiciel de la Vidéonystagmographie produit deux séries de coordonnées, une pour la position verticale de la pupille dans le temps et l'autre pour la position horizontale. Les valeurs enregistrées sont exportées dans un tableur Excel et l'analyse est alors effectuée par une macro dédiée. La fonction de cette macro est de repérer la suppression du signal (en l'absence d'autre facteur, la disparition de la pupille a été interprétée comme une occlusion palpébrale). La suppression du signal a été définie comme la succession de deux zéros consécutifs à la fois sur la courbe verticale et horizontale de l'enregistrement. Cet intervalle correspond à une occlusion de 0.08 seconde ( $2 \times 0.04$  secondes) et peut correspondre à un clignement spontané, volontaire ou un spasme. La macro permet de calculer l'intervalle compris entre deux suppressions de signal, la fréquence, le nombre et la durée de suppression du signal, ainsi que de différencier une suppression de signal de moins ou de plus de 0,3 s.

### ***Détermination d'un clignement spontané et d'un clignement volontaire et d'un spasme***

Nous avons montré dans une étude préliminaire que la durée d'un clignement spontané est en moyenne de 0,31 s, valeurs comparables à celles retrouvées par Choi et al. pour qui la durée

moyenne d'un clignement spontané est de 0.33 s, ainsi que par Doane et al. qui trouvent une durée moyenne de 0.26 s [10, 12]. Dans toute la durée de ce travail, nous avons donc défini qu'un clignement spontané devait avoir une durée inférieure ou égale à 0.3 secondes.

Notre appareil permet de déceler des occlusions d'au moins 0,08 s. Cependant, la durée totale du clignement est toujours plus longue que la durée de l'occultation palpébrale, car le clignement est initié avant, et se termine après l'occlusion palpébrale. De ce fait, notre appareil donne une mesure par défaut de la durée du clignement, et peut passer à côté de certains spasmes, Ainsi cette méthode peut majorer les clignements dits spontanés et minorer les clignements volontaires ou spasmes (Figure 1).

## ***Recueil des données***

L'examen a toujours été réalisé par le même investigateur (GC). Pour assurer la reproductibilité des mesures, 3 acquisitions de 5 minutes étaient réalisées chez le même patient à chaque examen, et les paramètres étaient calculés, comparés et moyennés sur les 3 examens. Nous nous sommes intéressés à comparer les résultats des données enregistrées le jour de l'injection de toxine (J0) à celles enregistrées lors du contrôle à un mois post injection (M1) ou l'efficacité de la toxine est en théorie encore maximale. Chaque patient était son propre contrôle, en comparant les données enregistrées lors de l'injection à J0 à celle du contrôle à 3 mois lors de la nouvelle injection de toxine (M3), où l'action de cette dernière a complètement disparu.

- **Paramètres qualitatifs : fréquence des occlusions pupillaires (nb/min)**

Plusieurs paramètres qualitatifs ont été définis. La fréquence d'occlusion pupillaire, témoin direct de la fréquence de clignement (nombre/minute) a été déterminée en divisant le nombre total de

clignements enregistrés par la durée d'enregistrement, soit  $x/5$  (enregistrement de 5 min). Cette fréquence a été déterminée pour les occlusions pupillaires supérieures à 0,3 secondes, et pour les occlusions pupillaires inférieures à 0,3 s

- **Paramètres quantitatifs : % du temps d'occlusion pupillaire sur 5 min**

Plusieurs paramètres quantitatifs ont été également définis. Le premier correspond au pourcentage du temps pendant lequel la pupille est occluse (correspondant à une fermeture palpébrale) sur la durée totale de l'enregistrement. Ce pourcentage a également été calculé pour les occlusions pupillaires supérieures à 0.3 secondes, et pour les occlusions pupillaires inférieures à 0,3 s.

- **Etude des clignements**

Pour caractériser les clignements, Les paramètres suivants ont été étudiés :

- *Durée moyenne d'occlusion pupillaire*
- *Occlusion pupillaire la plus longue*
- *Occlusion pupillaire la moins longue*
- *Intervalle entre 2 occlusions pupillaires*

## **Patients**

*Critères d'inclusion* : tous les patients étaient atteints de blépharospasme essentiel quelque soit le nombre d'injections réalisées auparavant. Ces derniers étaient sélectionnés parmi les patients traités par injection de toxine botulique, tous les trois mois, réalisée dans le service d'ophtalmologie du CHRU de Limoges.

*Critères d'exclusion* : Ont été exclus de l'étude les patients présentant une dystonie focale de l'orbiculaire pré tarsal ou syndrome d'akinésie palpébrale (parfois aussi appelé syndrome d'apraxie palpébrale), un spasme hémifacial, une pathologie neurologique à hyper ou hypoactivité dopaminergique centrale (schizophrénie, syndrome de Gilles de la Tourette, parkinson), une prise de neuroleptique avant l'apparition du blépharospasme, des antécédents d'accidents neurologiques ou l'impossibilité d'effectuer un examen de contrôle VNG à M1.

#### *Population étudiée*

Parmi les 38 patients ont été initialement inclus, 15 patients ont été exclus pour cause d'impossibilité de contrôle à M1. L'étude a donc été menée auprès de 23 Patients, dont 17 femmes (74%) et 6 hommes (26%). L'âge moyen lors du début de l'étude était de 73,8 ans (51 à 85).

L'âge de moyen de diagnostic était de 67,1 ans (46 à 79).

Le nombre moyen d'injections déjà réalisées au début de l'étude était de 12,8 (2 à 26), pour une médiane de 13.

Le délais moyen entre J0 et M1 était de 4,7 semaines (3,9-5,5) et celui entre M1 et M3 était de 13,5 semaines (11,9-15,3).

La dose de toxine injectée lors de la première injection était en unités Allergan de 20, 25 ou 30 U selon l'intensité des symptômes, avec une dose moyenne de 24,5 U

Selon l'intensité des spasmes, trois injections ont été réalisées dans les plis de la patte d'oie (plis médian, supérieur et inférieur), deux injections en préseptal (en médiale et en latérale) et une dans le muscle de Duverney-Horner (Figure 2).

## ***Evaluation de la gêne fonctionnelle***

- **Evaluation subjective**

L'évaluation de la gêne fonctionnelle était réalisée à l'aide de l'échelle de cotation de Adenis et Grivet [2, 18] portant sur six activités de la vie courante, avec pour chacune, cinq niveaux de gêne allant de zéro (pas de gêne) à quatre (activité impossible) donnant ainsi un score allant de 0 à 24 (Tableau 1). Le total obtenu, rapporté au total maximum des activités réellement pratiquées, multiplié par 100, définissait alors le score de gêne fonctionnelle (SGF), en pourcentage. Le SGF était déterminé prospectivement pour chaque patient en pré injection à J0, M1 et M3. D'autre part, il a été également déterminé le gain fonctionnel entre J0 et M1, calculé par la formule :  $[(SGF \text{ préTox} - SGF \text{ postTox}) / SGF \text{ préTox}] \times 100$  [2, 18], nous permettant d'évaluer de manière subjective l'efficacité du traitement qui a été entrepris.

- **Evaluation objective**

Pour évaluer la gêne fonctionnelle de façon objective, nous avons retenu comme paramètre le pourcentage de fermeture sur 5 min, puis nous avons calculé le pourcentage respectif des clignements supérieurs à 0,3 s et inférieurs à 0,3 s. Par analogie avec le score de gêne fonctionnelle, le gain fonctionnel entre J0 et M1 a été également déterminé par la formule suivante :  $[(\% \text{ Occl. préTox} - \% \text{ Occl. postTox}) / \% \text{ Occl. préTox}] \times 100$ .

## ***Etude de la stabilité d'action de la toxine en fonction du nombre d'injections déjà réalisés***

Il nous a paru également intéressant de voir si le nombre d'injection déjà réalisé influencé l'efficacité des injections de toxine botulique. Nous avons ainsi déterminé deux groupes, un ayant

eu moins de 13 injections, et un groupe ayant eu plus de 13 injections (13 étant la médiane de l'échantillon).

### ***Analyse statistique***

Les données qualitatives et quantitatives ont été comparées à l'aide des tests t appariés (Statview 5.0, SAS institute inc, Cary, NC, USA). Pour tous les résultats, le risque alpha était fixé à 0.05%.

Un test de régression a également été appliqué avec comme variable dépendante le gain fonctionnel subjectif et en valeur indépendante le gain de % d'occlusion pupillaire sur 5 min.

## RESULTATS

### **Contrôles**

Aucune différence significative n'a été mise en évidence pour aucune des variables d'une acquisition à l'autre pour un même patient.

De même, aucune différence significative n'a été mise en évidence pour aucune des variables entre J1 et M3 pour un même patient.

### **Paramètres qualitatifs : fréquence des occlusions pupillaires**

(Tableau 2)

La fréquence moyenne d'occlusion pupillaire à J1 a été mesurée à 42,1/min ( $\sigma=27$ ), celle de M1 a été mesurée à 36/min ( $\sigma=29$ ), et enfin 39,2/min ( $\sigma=19$ ) pour M3.

Pour ces trois valeurs il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre J1 et M1 ( $p=0,1733$ ).

Lorsque nous regardons d'un peu plus près la participation de chaque type d'occlusion pupillaire enregistrée, celles inférieures à 0,3 sec (clignements spontanés) ou celles supérieures à 0,3 sec (spasmes et clignements volontaires), à J0 et M1, nous nous rendons compte qu'en ce qui concerne le nombre d'occlusions, il n'existe pas de différence significative entre J0 et M1 pour les occlusions inférieures à 0,3 s (clignements spontanés) avec des valeurs moyennes de 32,4 occlusions/min ( $\sigma =28,45$ ) pour J0 et de 31,3 occlusions/min ( $\sigma =29,02$ ) pour M1 ( $p=0,7163$ ) et de 30,35 occlusions/min ( $\sigma =18,39$ ) à M3, valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,68$ ). Par contre il existe une différence significative entre J0 et M1 pour les occlusions à 0,3 s (spasmes et clignements volontaires) avec des valeurs moyennes de 9,6 occlusions/min ( $\sigma =8,16$ ),

pour J0 et de 4,7 occlusions /min ( $\sigma = 7,2$ ) pour M1 ( $p=0,0065$ ), et de 8,9 occlusions/min ( $\sigma = 9,4$ ) à M3, valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,72$ ).

### ***Paramètres quantitatifs : temps de fermeture=pourcentages de fermetures sur la durée d'enregistrement (5 minutes)***

(Tableau 3)

Nous nous sommes intéressé à calculer le pourcentage d'occlusion pupillaire sur une durée arbitraire de cinq minutes et de regarder au sein de cet enregistrement la participation de chaque type d'occlusion pupillaire (clignement inférieur ou supérieur à 0,3 s). Ainsi le pourcentage moyen d'occlusion était de 29,95% ( $\sigma=24,6$ ) à J0 contre 13,44% ( $\sigma=11,1$ ) à M1 ( $p=0,0013$ ), et de 28,61% ( $\sigma=23,52$ ) à M3, valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,73$ ).

En regardant de plus près ce pourcentage et la part prise par chaque type d'occlusion, nous nous sommes rendus compte que la différence de significativité statistique était le fait d'une différence dans les résultats des occlusions supérieures à 0,3 s. En effet le pourcentage moyen des occlusions supérieures à 0,3 s était de 21,13% ( $\sigma=26,63$ ) à J0, contre 5,69% ( $\sigma=9,59$ ) à M1 ( $p=0,0019$ ), et de 20,86% ( $\sigma=23,78$ ) à M3, valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,95$ ). Alors qu'en ce qui concerne les occlusions inférieurs à 0,3 s, le pourcentage moyen était 8,13% ( $\sigma=7,79$ ) à J0 contre 7,17% ( $\sigma=6,92$ ) à M1 ( $p=0,7351$ ), de 7,38% à M3 ( $\sigma=5,06$ ) valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,55$ ).

Pour résumer la proportion d'occlusion était à J0 de 70,6% pour les occlusions  $>0,3$  s et de 29,4% pour les occlusions  $<0,3$  s, à M1 elle était de 42,3% pour les occlusions  $>0,3$  s et de 57,7% pour les occlusions  $<0,3$  s, enfin à M3 elle était de 72,9% pour les occlusions  $>0,3$  s et de 27,1% pour les occlusions  $<0,3$  s

## ***Score et gain de gêne fonctionnel subjectif***

Le score de gêne fonctionnel subjectif moyen était de 47,07% ( $\sigma=6,92$ ) à J0, de 38,62% ( $\sigma=13,47$ ) à M1 ( $p=0,0056$ ), et de 45,11% ( $\sigma=16,9$ ) à M3, valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,39$ ). Le gain de gêne fonctionnel subjectif moyen entre J0 et M1 était de 13,77% ( $\sigma=40,52$ ).

## ***Etude des clignements***

(Tableau 4)

- **Durée moyenne d'occlusion pupillaire**

La durée moyenne d'occlusion pupillaire sur l'enregistrement était de 0,55 s ( $\sigma=0,73$ ) à J0, contre 0,25 s ( $\sigma=0,21$ ) à M1 ( $p=0,0216$ ), et à M3 de 0,45 s ( $\sigma=0,39$ ), valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,46$ ).

Nous nous sommes également intéressé ici à la part prise par chaque type d'occlusion pupillaire, supérieure ou inférieure à 0,3 s. La durée moyenne d'occlusion pupillaire supérieure à 0,3 s était de 0,95 s ( $\sigma=0,84$ ) à J0 contre 0,58 s ( $\sigma=0,34$ ) à M1 ( $p=0,029$ ), et de 1,16 s ( $\sigma=1,28$ ) à M3, valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,44$ ). En ce qui concerne la durée des occlusions inférieures à 0,3 s, nous avons 0,16 s ( $\sigma=0,039$ ) à J0 contre 0,15 s ( $\sigma=0,035$ ) à M1 ( $p=0,51$ ) et de 0,15 s ( $\sigma=0,029$ ) à M3, valeur non significativement différente de J0 ( $p=0,34$ ).

- **Durée moyenne d'occlusion pupillaire la plus longue**

Il a été également examiné sur la série de patient la durée moyenne d'occlusion pupillaire la plus longue, reflet direct de la durée moyenne du spasme le plus long. Cette était de 6,44 s ( $\sigma=9,65$ ) à

J0, de 1,55 s ( $\sigma=1,97$ ) à M1 ( $p= 0,011$ ), alors qu'à M3 la durée moyenne était de 7,5 s ( $\sigma=10,05$ ), valeur qui n'était pas statistiquement différente de J0 ( $p=0,63$ ).

- **Durée moyenne d'occlusion pupillaire la plus courte**

Compte tenu du fait que la trame de prise de mesure de la VNG était de 0,04 s et que par définition l'occlusion pupillaire définissant un clignement était au moins la succession de 2 zéros sur les courbes verticales et horizontales d'enregistrement de la VNG, cette durée moyenne est fatalement de 0,08 s à J0 ( $\sigma= 0,012$ ), et de 0,08 s à M1 et M3 ( $\sigma= 0$ ).

- **Intervalle moyen entre 2 occlusions pupillaires**

Il n'a pas été mis en évidence de différence statistiquement significative en ce qui concerne l'intervalle moyen entre deux occlusions pupillaires avec 1,18 s ( $\sigma=0,72$ ) à J0 et 6,87 s ( $\sigma=17,19$ ) à M1 ( $p=0,128$ ) et de 1,42 s ( $\sigma=1,35$ ) à M3, valeur qui n'était pas statistiquement différente de J0 ( $p=0,30$ ).

### ***Comparaison des patients ayant eu plus ou moins de 13 injections (médiane de l'échantillon)***

(Tableau 5)

Nous avons également comparé 2 groupes de patients, ceux ayant eu un nombre inférieur ou égal à 13 injections (groupe 1, 13 patients, 2-13 injections, moyenne=8.1) et ceux ayant eu plus de 13 injections (groupe 2, 10 patients, 15-26 injections, Moyenne=20.1).

Le pourcentage d'occlusions pupillaires sur 5 minutes a diminué significativement après injection

de toxine botulique dans les deux groupes. En revanche, nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence significative entre les deux groupes.

### ***Complications***

Parmi les complications relevées, nous avons retrouvé par l'interrogatoire à M1 4 ptôsis , ces derniers n'étaient plus présents lors du contrôle à M1 et n'ont donc jamais interféré avec l'examen du clignement par VNG.

## **DISCUSSION**

La toxine botulique est le traitement de choix des dystonies focales de l'adulte, dont elle a bouleversé le pronostic fonctionnel. La dystonie focale représentée par le blépharospasme est caractérisée par des contractions musculaires engendrant des mouvements répétitifs (mouvements dystoniques). Lorsque les contractions sont de brève durée, elles définissent des mouvements cloniques, lorsque elles sont prolongées, elles définissent alors des mouvements toniques

### ***Position de repos de l'œil dans le regard primaire***

Grâce à la VNG il est possible de vérifier en temps réel la position de stabilité de l'œil lors de l'enregistrement grâce à une fenêtre vidéo et par conséquent de manière indirecte celui de la paupière, puisque l'oculomotricité verticale est en étroite relation avec la motilité palpébrale, d'après les lois d'innervation. Cette stabilité dans le regard primaire peut également être vérifiée par la stabilité des courbes verticales et horizontales dans le temps, lors des reconstructions graphiques dans le tableur Excel après l'exportation des données.

### ***Fréquence de clignement.***

Approximativement 78% des patients atteints de blépharospasme, rapportent comme symptôme initial une augmentation de la fréquence de clignement [24] (clignements cloniques), correspondant au stade I de la Burke & Fahn Dystonia Rating Scale (BFDRS) [8]. Après un intervalle de temps variable des clignements non forcés surviennent (stade II de la BFDRS), puis lorsque la dystonie s'aggrave, les clignements forcés deviennent évidents (stade III de la BFDRS). Dans les cas les plus sévères, les clignements toniques deviennent prédominants, les patients souffrants alors de « cécité fonctionnelle » (stade IV de la BFDRS).

Peu d'études sont disponibles sur la fréquence de clignement, sur de larges séries de patients. Pour Karson et al, une fréquence de clignement normal a été rapportée chez 9 patients dystoniques [27]. Plus récemment, Deuschl et al retrouvent une fréquence de clignements anormalement haute, observée chez 48 patients atteints de dystonie cervicale et chez 14 patients atteints de dystonie généralisée avec atteinte cervico-faciale [11]. Dans ces études les conditions dans lesquelles les mesures sont prises, ne sont pas spécifiées et des situations diverses peuvent influencer les résultats. En effet selon Bentivoglio et al. la fréquence de clignements des patients présentant un BSE peut varier selon l'activité effectuée, ainsi ils ont observé une fréquence de clignements de 55/ min au repos, 32/ min lors de la conversation, et de 4/ min lors de la lecture. Une remarque importante est qu'ils n'ont pas considéré les spasmes soutenus comme des clignements dans cette évaluation.

Dans notre étude, il n'a pas été mis en évidence de différence significative entre la fréquence moyenne d'occlusion pupillaire à J1, M1 et M3. Cette fréquence moyenne était de 42/ min à J0, 36/ min à M1 et de 39/ min à M3.

En reprenant nos résultats, nous observons une augmentation de la fréquence moyenne de d'occlusion pupillaire, liée aux clignements spontanés ( 32,4/min à J0, 31,3/min à M1 et 30,35/min à M3), par rapport à la fréquence moyenne des sujets sains qui est d'environ 18/min [1, 5, 9\*], sans que cette dernière soit significativement différente entre J0 et M1 et J0 et M3. Faut-il voir ici un rôle de la diminution d'efficacité des circuits de contrôle inhibiteur des ganglions de la base dans le contrôle des clignements comme le suggèrent Hasan et al [20] ?

En revanche il existe une différence significative de la fréquence moyenne des occlusions pupillaires liées aux spasmes entre J0 (9,6/min) et M1 (4,7/min).

Il est donc licite de conclure que l'injection de toxine botulique n'est influente que sur la fréquence des spasmes, en la réduisant environ d'un facteur 2 dans notre étude.

Par ailleurs, Bentivoglio et al ont montré chez les patients au stade II (clignement soutenu non

forcé), III (clignement forcé soutenu), ou IV (cécité fonctionnelle) de la BFDRS, que la combinaison de 2 paramètres : fréquence de clignements au repos  $>27/\text{min}$  et fréquence de clignements au repos  $>$  fréquence de clignements lors de conversation, on avait une sensibilité raisonnablement haute de 92,3% et une spécificité de 80,0 % de pouvoir discriminer les patients atteints de blépharospasme des sujets sains [6]. Ainsi l'association de ces 2 paramètres est fréquemment associée au blépharospasme. De plus il est licite de dire que la survenue de spasmes est responsable d'une diminution de la fréquence de clignements, en réduisant à la fois le temps disponible pour les clignements spontanés, et en réduisant les stimuli déclenchant les clignements spontanés puisque les spasmes remplissent le rôle des clignements normaux en étalant le film lacrymal [26]. En effet il a été démontré par Nakamori et al que le clignement spontané est principalement contrôlé par l'état de la surface oculaire [35]. Il est probable que dans le stade I de la maladie du fait de l'absence de spasmes, la fréquence de clignements soit plus élevée et ainsi la combinaison de ces 2 paramètres analysés par notre logiciel du clignement, pourrait nous permettre de manière simple et rapide une fois l'enregistrement fait, d'orienter le diagnostic à un stade précoce de la maladie, après avoir éliminé d'autre pathologie responsable d'une augmentation de la fréquence du clignement comme : la maladie d'Huntington [27], la dyskinésie tardive [25], le syndrome de Gilles de la Tourette [28, 40] et la schizophrénie [39].

Il serait ainsi possible de différencier plus facilement le stade I de la pathologie ou les spasmes sont plutôt cloniques, des stades II, III et IV de la BFDRS ou les spasmes sont plutôt toniques.

Ces considérations mériteraient d'être confirmés par une étude prospective.

### ***Action de la toxine botulique sur la durée d'occlusion palpébrale dans le blépharospasme essentiel***

Nous avons à notre disposition de nombreuses études sur l'efficacité de l'action de la toxine

botulique et notamment sa durée d'action [7, 17, 22]. Ici encore, les critères d'évaluation de l'efficacité reposent sur des critères subjectifs. Il est communément admis que le début d'action de la toxine botulique est variable en fonction des sujets allant de 1 jour à 15 jours post injection et que l'effet maximum s'établit environ au 15<sup>e</sup> jour post injection, quand à sa durée d'action, elle est d'environ 9 à 10 semaines en moyenne [14, 37], parfois jusqu'à 14 semaines [14].

Les résultats de notre étude concernant l'action de la toxine sur la durée d'occlusion pupillaire sont en faveur d'une action positive de la toxine botulique. Cette action s'exerce par une réduction de la durée d'occlusion pupillaire liée aux occlusions de plus de 0,3 s, correspondant par définition à des spasmes ou à des clignements volontaires. En effet la durée moyenne des occlusions diffère statistiquement entre J0 et M1 avec 0,55 s à J0 et 0,25 s à M1 ( $p=0,021$ ). En regardant de plus près, nous nous rendons compte que la toxine n'agit que sur les occlusions de plus de 0,3 s, avec à J0 une durée moyenne de 0,95 s et à M1 de 0,58 ( $p=0,0208$ ), alors qu'en ce qui concerne la durée moyenne des occlusions de moins de 0,3 s, aucune action de la toxine n'a été mise en évidence, puisque la durée moyenne d'occlusion à J0 est de 0,16 s et qu'à M1 elle est de 0,15 s ( $p=0,5114$ ).

Dans le stade IV de la BFDRS, la « cécité fonctionnelle » [8], est liée à des contractions toniques de longue durée des paupières, responsables d'un handicap franc des patients.

Nous montrons ici une nouvelle fois que l'injection de toxine est bénéfique dans les hauts stades de l'affection puisque nos résultats montrent une réduction significative de la durée de l'occlusion pupillaire la plus longue, avec une durée de 6,44 s à J0 et de 1,55 à M1 ( $p=0,011$ ).

Par ailleurs à la vue des résultats, l'injection de toxine botulique n'apporte aucun bénéfice en ce qui concerne l'intervalle moyen entre deux occlusions pupillaires, en effet, cet intervalle est de 1,18 s à J0 et de 6,87 s à M1 ( $p=0,13$ ). L'intervalle moyen de 6,87 est trompeur, il est le fait d'un patient chez qui cet intervalle a été nettement augmenté entre J0 et M1.

### ***Stabilité de l'efficacité de la toxine avec la répétition des injections.***

Scott et al ont montré en 1985 que l'intervalle entre 2 injection était dose dépendant [37]. Récemment Snir et al retrouvent dans leur série la nécessité d'augmenter les doses de 50% à partir de la 9<sup>o</sup> injection pour obtenir la même efficacité de la toxine, et ainsi avoir un intervalle de 3 à 4 mois entre les injections [38]. Pour Drummond et al, une même dose de toxine peut être utilisée pour au moins les 20 premières injections en ayant la même efficacité en terme d'action sur les spasmes et de durée d'action [13].

Pour notre part, le pourcentage d'occlusions pupillaires sur 5 minutes, a diminué significativement après injection de toxine botulique dans les deux groupes. En revanche, nous n'avons pu mettre en évidence aucune différence significative entre les deux groupes.

### ***Mesure de la gêne fonctionnelle par le pourcentage d'occlusion pupillaire sur la durée d'enregistrement (5 minutes) et corrélation entre le gain de gêne fonctionnel subjectif et objectif***

(Tableau 6)

L'évaluation de la gêne fonctionnelle est importante pour le suivi de ces patients. Elle nous permet d'évaluer le résultat des traitements entrepris, en terme d'efficacité, de tolérance et d'effets indésirables. Il existe diverses échelles d'évaluation fonctionnelle subjective [2, 18, 19, 23, 32, 34, 36], pour notre part nous avons utilisée l'échelle simplifiée de Adenis-Grivet [2, 18], Bien que cette méthode d'évaluation soit certainement biaisée par le ressenti subjectif de chaque patient, elle est néanmoins incontournable, car le blépharospasme est une pathologie dont la gêne fonctionnelle peut varier au cours de la journée, d'un jour à l'autre et être influencée par de nombreux facteurs extérieurs et états psychologiques.

Ainsi Hall *et al* ainsi que Müller *et al* ont montré grâce à des échelles différentes que la qualité de vie des patients était altérée, et qu'ils étaient plus sujets à la dépression et à l'anxiété [19, 33].

Pour évaluer objectivement la gêne fonctionnelle, nous avons retenu comme critère le pourcentage d'occlusion pupillaire mesuré sur 5 minutes, considérant que la suppression visuelle durable représente certainement le caractère le plus handicapant de cette maladie.

Reprenant la formule de Grivet et Adenis, et l'appliquant à ce paramètre, nous avons défini Le gain de gêne fonctionnelle objectif, calculé pour chaque patient par la formule:  $[(\% \text{ Occl. préTox} - \% \text{ Occl. postTox}) / \% \text{ Occl. préTox}] \times 100$

Nous avons appliqué cette formule aux résultats de l'étude, afin de les comparer au gain fonctionnel subjectif. Le gain de gêne fonctionnel subjectif moyen était de 13,77% ( $\sigma=40,52$ ), et le gain de gêne fonctionnel objectif moyen était de 24,12 % ( $\sigma=82,61$ ). Un test de régression linéaire a été réalisé pour relier ces deux paramètres, mais aucune corrélation significative n'a pu être mise en évidence.. Il est important de souligner tout de même que chez les 23 patients étudiés 15 patients avaient un gain fonctionnel objectif et subjectif qui variaient dans le même sens, 5 patients avaient un gain fonctionnel objectif et subjectif qui variaient en sens inverse et 3 patients n'avaient pas de gain fonctionnel subjectif alors qu'un gain fonctionnel objectif était présent.

## **CONCLUSION**

Notre protocole d'analyse objective des occlusions pupillaires est intéressant pour l'analyse indirecte des clignements. Dans le blépharospasme essentiel, l'aspect tonique du clignement peut-être évalué par le pourcentages d'occlusion pupillaire, alors que son aspect clonique peut-être évalué par la fréquence d'occlusion pupillaire.

Le logiciel nous donne un résultat quasi instantané une fois l'enregistrement terminé et ne nécessite pas de temps de relecture du fait de l'automatisation de l'analyse.

Cette étude innovante nous a permis de montrer que la toxine botulique agissait en diminuant la fréquence des spasmes, mais aussi la durée des spasmes, mais n'est d'aucune action sur les clignements inférieurs à 0,3 s. La toxine botulique serait donc plus utile dans les blépharospasmes évolués (stades II, III, IV) où les contractions sont toniques, que dans les formes débutantes (stade I) où les clignements sont plutôt cloniques.

## **REMERCIEMENTS**

AMADYS, Le Gorvello, 56250 Sulniac, France, pour son soutien financier

CASSE Mathieu, Ingénieur informaticien pour l'élaboration de la Macro d'Excel

## BIBLIOGRAPHIE

1. Abelson MB and Holly FJ (1977) A tentative mechanism for inferior punctate keratopathy. *Am J Ophthalmol* 83 6: 866-9
2. Adenis JP, Grivet D, Thuret G, Pellissier de Feligonde O, Gain P, Maugery J and Robert PY (2006) [Surgical treatment of blepharospasm: results of a study of 138 patients using an improved disability scale]. *Bull Acad Natl Med* 190 4-5: 1007-15; discussion 1016
3. Algoed L, Janssens J and Vanhooren G (1992) Apraxia of eyelid opening secondary to right frontal infarction. *Acta Neurol Belg* 92 4: 228-33
4. Becker W and Fuchs AF (1988) Lid-eye coordination during vertical gaze changes in man and monkey. *J Neurophysiol* 60 4: 1227-52
5. Bentivoglio AR, Bressman SB, Cassetta E, Carretta D, Tonali P and Albanese A (1997) Analysis of blink rate patterns in normal subjects. *Mov Disord* 12 6: 1028-34
6. Bentivoglio AR, Daniele A, Albanese A, Tonali PA and Fasano A (2006) Analysis of blink rate in patients with blepharospasm. *Mov Disord* 21 8: 1225-9
7. Bertolasi L, Priori A, Tomelleri G, Bongiovanni LG, Fincati E, Simonati A, De Grandis D and Rizzuto N (1997) Botulinum toxin treatment of muscle cramps: a clinical and neurophysiological study. *Ann Neurol* 41 2: 181-6
8. Burke RE, Fahn S, Marsden CD, Bressman SB, Moskowitz C and Friedman J (1985) Validity and reliability of a rating scale for the primary torsion dystonias. *Neurology* 35 1: 73-7
- 9\*. Casse G, Sauvage JP, Adenis JP and PY R Videonystagmography to assess Blinking Graefes. *Arch Clin Exp Ophthalmol*
10. Choi SH, Park KS, Sung MW and Kim KH (2003) Dynamic and quantitative evaluation of eyelid motion using image analysis. *Med Biol Eng Comput* 41 2: 146-50
11. Deuschl G and Goddemeier C (1998) Spontaneous and reflex activity of facial muscles in

- dystonia, Parkinson's disease, and in normal subjects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64 3: 320-4
12. Doane MG (1980) Interactions of eyelids and tears in corneal wetting and the dynamics of the normal human eyeblink. *Am J Ophthalmol* 89 4: 507-16
13. Drummond GT and Hinz BJ (2001) Botulinum toxin for blepharospasm and hemifacial spasm: stability of duration of effect and dosage over time. *Can J Ophthalmol* 36 7: 398-403
14. Elston JS (1988) Botulinum toxin treatment of blepharospasm. *Adv Neurol* 50 579-81
15. Fahn S, Marsden CD and Calne DB (1987) Classification and investigation of dystonia..In: Marsden CD (eds). *Movement disorders 2*. London: Butterworth., pp 332-52
16. Grandas F, Lopez-Manzanares L and Traba A (2004) Transient blepharospasm secondary to unilateral striatal infarction. *Mov Disord* 19 9: 1100-2
17. Grazko MA, Polo KB and Jabbari B (1995) Botulinum toxin A for spasticity, muscle spasms, and rigidity. *Neurology* 45 4: 712-7
18. Grivet D, Robert PY, Thuret G, De Feligonde OP, Gain P, Maugery J and Adenis JP (2005) Assessment of blepharospasm surgery using an improved disability scale: study of 138 patients. *Ophthal Plast Reconstr Surg* 21 3: 230-4
19. Hall TA, McGwin G, Jr., Searcey K, Xie A, Hupp SL, Owsley C and Kline LB (2006) Health-related quality of life and psychosocial characteristics of patients with benign essential blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 124 1: 116-9
20. Hasan SA, Baker RS, Sun WS, Rouholiman BR, Chuke JC, Cowen DE and Porter JD (1997) The role of blink adaptation in the pathophysiology of benign essential blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 115 5: 631-6
21. Hijosa M, Esteban A, Sanchez Migallon MJ and Grandas F (1998) [Palpebral ptosis and blepharospasm secondary to hemispheric cerebral infarction]. *Neurologia* 13 1: 49-53
22. Jankovic J and Brin MF (1991) Therapeutic uses of botulinum toxin. *N Engl J Med* 324 17: 1186-94

23. Jankovic J, Havins WE and Wilkins RB (1982) Blinking and blepharospasm. Mechanism, diagnosis, and management. *Jama* 248 23: 3160-4
24. Jankovic J and Orman J (1984) Blepharospasm: demographic and clinical survey of 250 patients. *Ann Ophthalmol* 16 4: 371-6
25. Karson CN (1983) Spontaneous eye-blink rates and dopaminergic systems. *Brain* 106 (Pt 3) 643-53
26. Karson CN (1988) Physiology of normal and abnormal blinking. *Adv Neurol* 49 25-37
27. Karson CN, Burns RS, LeWitt PA, Foster NL and Newman RP (1984) Blink rates and disorders of movement. *Neurology* 34 5: 677-8
28. Karson CN, Kaufmann CA, Shapiro AK and Shapiro E (1985) Eye-blink rate in Tourette's syndrome. *J Nerv Ment Dis* 173 9: 566-9
29. Kirton CA and Riopelle RJ (2001) Meige syndrome secondary to basal ganglia injury: a potential cause of acute respiratory distress. *Can J Neurol Sci* 28 2: 167-73
30. Kostic VS, Stojanovic-Svetel M and Kacar A (1996) Symptomatic dystonias associated with structural brain lesions: report of 16 cases. *Can J Neurol Sci* 23 1: 53-6
31. Lee MS and Marsden CD (1994) Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 9 5: 493-507
32. Lindeboom R, De Haan R, Aramideh M and Speelman JD (1995) The blepharospasm disability scale: an instrument for the assessment of functional health in blepharospasm. *Mov Disord* 10 4: 444-9
33. Muller J, Kemmler G, Wissel J, Schneider A, Voller B, Grossmann J, Diez J, Homann N, Wenning GK, Schnider P and Poewe W (2002) The impact of blepharospasm and cervical dystonia on health-related quality of life and depression. *J Neurol* 249 7: 842-6
34. Muller J, Wissel J, Kemmler G, Voller B, Bodner T, Schneider A, Wenning GK and Poewe W (2004) Craniocervical dystonia questionnaire (CDQ-24): development and validation of a

- disease-specific quality of life instrument. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 5: 749-53
35. Nakamori K, Odawara M, Nakajima T, Mizutani T and Tsubota K (1997) Blinking is controlled primarily by ocular surface conditions. *Am J Ophthalmol* 124 1: 24-30
36. Reimer J, Gilg K, Karow A, Esser J and Franke GH (2005) Health-related quality of life in blepharospasm or hemifacial spasm. *Acta Neurol Scand* 111 1: 64-70
37. Scott AB, Kennedy RA and Stubbs HA (1985) Botulinum A toxin injection as a treatment for blepharospasm. *Arch Ophthalmol* 103 3: 347-50
38. Snir M, Weinberger D, Bourla D, Kristal-Shalit O, Dotan G and Axer-Siegel R (2003) Quantitative changes in botulinum toxin a treatment over time in patients with essential blepharospasm and idiopathic hemifacial spasm. *Am J Ophthalmol* 136 1: 99-105
39. Swarztrauber K and Fujikawa DG (1998) An electroencephalographic study comparing maximum blink rates in schizophrenic and nonschizophrenic psychiatric patients and nonpsychiatric control subjects. *Biol Psychiatry* 43 4: 282-7
40. Tulen JH, Azzolini M, de Vries JA, Groeneveld WH, Passchier J and van De Wetering BJ (1999) Quantitative study of spontaneous eye blinks and eye tics in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67 6: 800-2
41. Verghese J, Milling C and Rosenbaum DM (1999) Ptosis, blepharospasm, and apraxia of eyelid opening secondary to putaminal hemorrhage. *Neurology* 53 3: 652

# ILLUSTRATIONS

Figure 1. Le clignement spontané

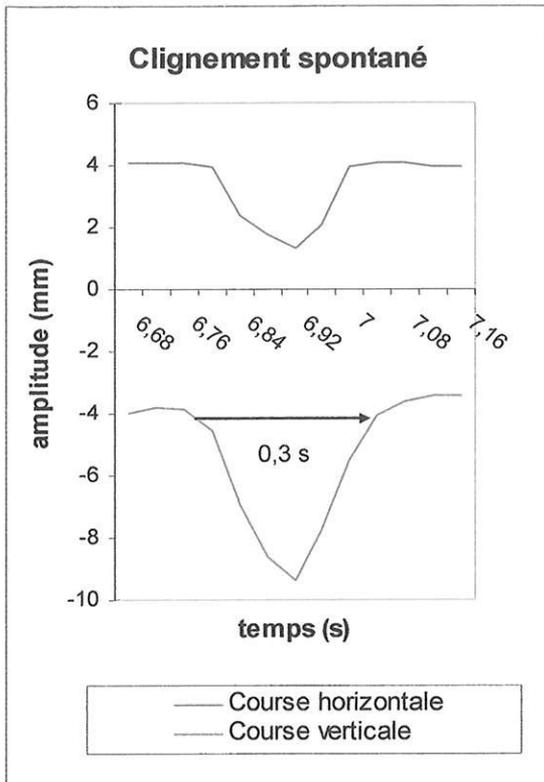


Figure 2. Site d'injection de la toxine



Tableau 1. Grille d'évaluation de gêne fonctionnelle

Type d'activité	gêne	Score
Lecture	pas de gêne	0
	gêne modérée, mais sans limitation de durée	1
	gêne importante, limitée à une page de journal	2
	gêne très importante, limitée aux gros titres du journal	3
	activité impossible	4
Télévision	pas de gêne	0
	gêne modérée, limitée à un film (2 heures environ)	1
	gêne importante, limitée aux informations ou à un feuilleton (30 minutes environ)	2
	gêne très importante, « écoute plus que ne regarde »	3
	activité impossible	4
Activités domestiques (travaux ménagers, bricolage...)	pas de gêne	0
	gêne modérée, activités domestiques sans limite de durée	1
	gêne importante, activités domestiques limitées en durée	2
	gêne très importante, activités domestiques réduites au minimum	3
	activité impossible	4
Autonomie de déplacement	pas de gêne	0
	gêne modérée, sans limitation spatiale	1
	gêne importante, difficultés pour traverser une rue	2
	gêne très importante, difficultés à quitter son lieu de vie habituel	3
	activité impossible	4
Conduite automobile	pas de gêne	0
	gêne modérée, mais déplacements non limités	1
	gêne importante, déplacements limités à de courts trajets interurbains	2
	gêne très importante, déplacements réduits au minimum	3
	activité impossible	4
Activité professionnelle	pas de gêne	0
	gêne modérée, activités professionnelles sans limite de durée	1
	gêne importante, activités professionnelles limitées en durée	2
	gêne très importante, activités professionnelles réduites au minimum	3
	activité impossible	4

Tableau 2. Fréquence d'occlusion par minute

fréquence d'occlusion par minute	J0	M1	p	M3	p
	fréquence moyenne d'occlusion pupillaire	42,06	36	0,17	39,2
fréquence moyenne d'occlusion pupillaire >0,3s	<b>9,6</b>	<b>4,7</b>	<b>0,007*</b>	8,9	0,72
fréquence moyenne d'occlusion pupillaire <0,3s	32,4	31,3	0,72	30,2	0,68

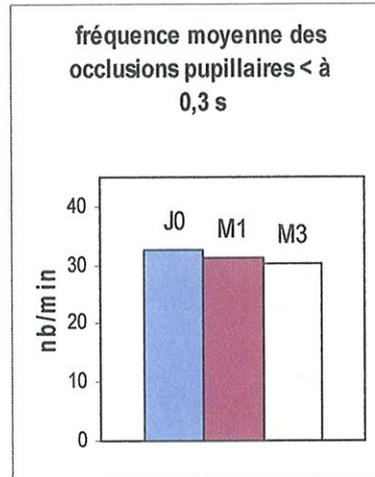
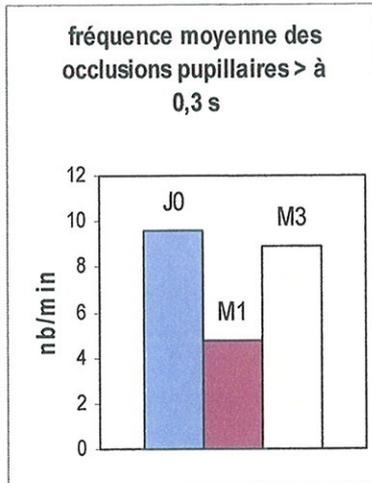
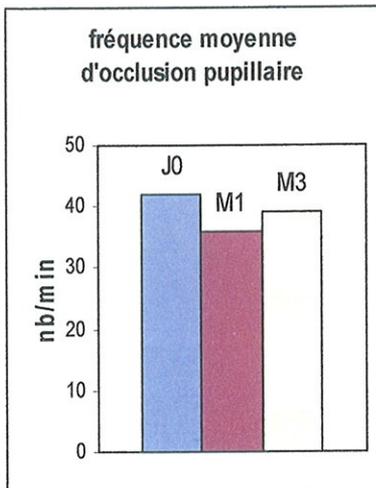


Tableau 3. Pourcentage d'occlusion pupillaire

pourcentage d'occlusion pupillaire	J0	M1	p	M3	p
	% d'occlusion pupillaire sur 5 min	<b>29,95</b>	<b>13,44</b>	<b>0,001*</b>	28,61
% d'occlusion pupillaire >0,3s	<b>21,15</b>	<b>5,69</b>	<b>0,002*</b>	20,86	0,95
% d'occlusion pupillaire <0,3s	8,8	7,75	0,74	7,75	0,55
proportion des occlusions pupillaires >0,3s (en %)	70,6	42,3		72,9	
proportion des occlusions pupillaires <0,3s (en %)	29,4	57,7		27,1	

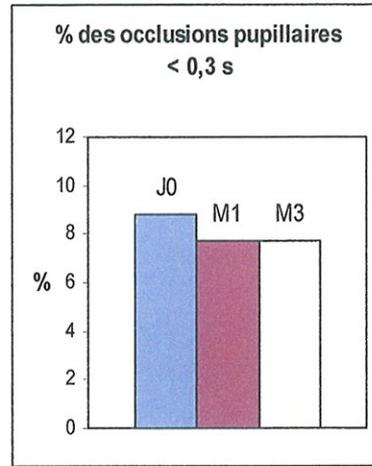
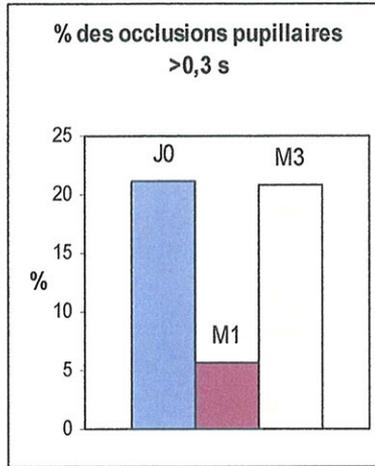
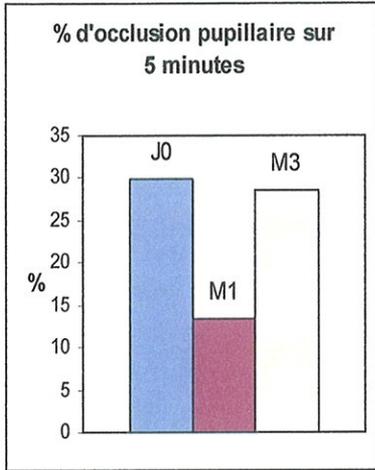


Tableau 4. Étude des occlusions pupillaires (en s)

étude des occlusions pupillaires (en s)	J0	M1	p	M3	p
	durée d'occlusion pupillaire >0,3s	<b>63,47</b>	<b>17,09</b>	<b>0,002*</b>	62,61
durée d'occlusion pupillaire <0,3s	25,32	22,66	0,95	23,93	0,58
durée moyenne d'une occlusion pupillaire	<b>0,55</b>	<b>0,25</b>	<b>0,02*</b>	0,45	0,46
durée moyenne des occlusions pupillaires >0,3s	<b>0,95</b>	<b>0,58</b>	<b>0,03*</b>	1,16	0,44
durée moyenne des occlusions pupillaires <0,3s	0,16	0,15	0,51	0,15	0,34
occlusion pupillaire la plus longue	<b>6,44</b>	<b>1,55</b>	<b>0,01*</b>	7,5	0,63
intervalle moyen entre 2 occlusions pupillaires	1,18	6,87	0,13	1,42	0,3

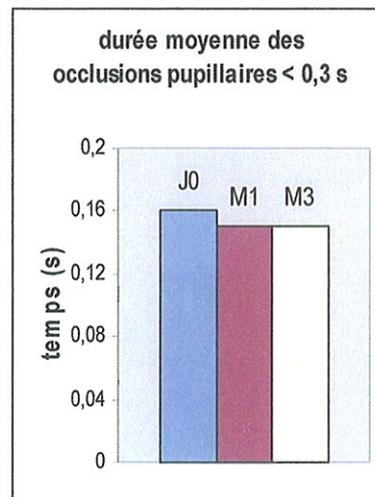
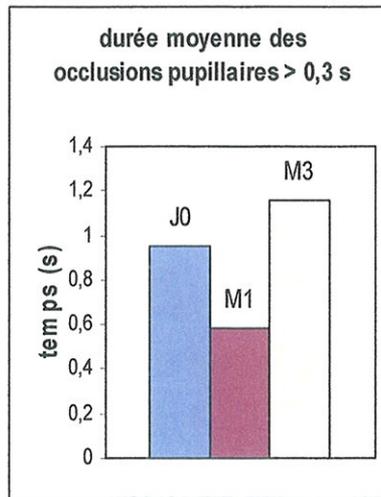
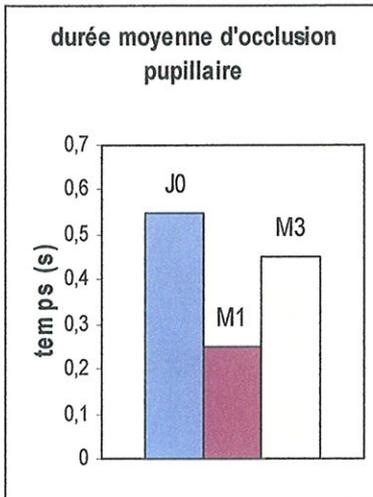


Tableau 5. Comparaison des patients ayant eu + ou - 13 injections

comparaison des patients ayant eu + ou - 13 injections		J0	p	M1	p	M3	p
	% d'occlusion pupillaire sur 5 min ( $\leq$ 13 injections)		33,26	] 0,48	15,04	] 0,45	28,66
% d'occlusion pupillaire sur 5 min ( $>$ 13 injections)		25,63	11,36		28,55		

comparaison des patients ayant eu + ou - 13 injections		J0	M1	p	M3	p
	% d'occlusion pupillaire sur 5 min ( $\leq$ 13 injections)		33,26	15,04	0,02	28,66
% d'occlusion pupillaire sur 5 min ( $>$ 13 injections)		25,63	11,36	0,05	28,55	0,62

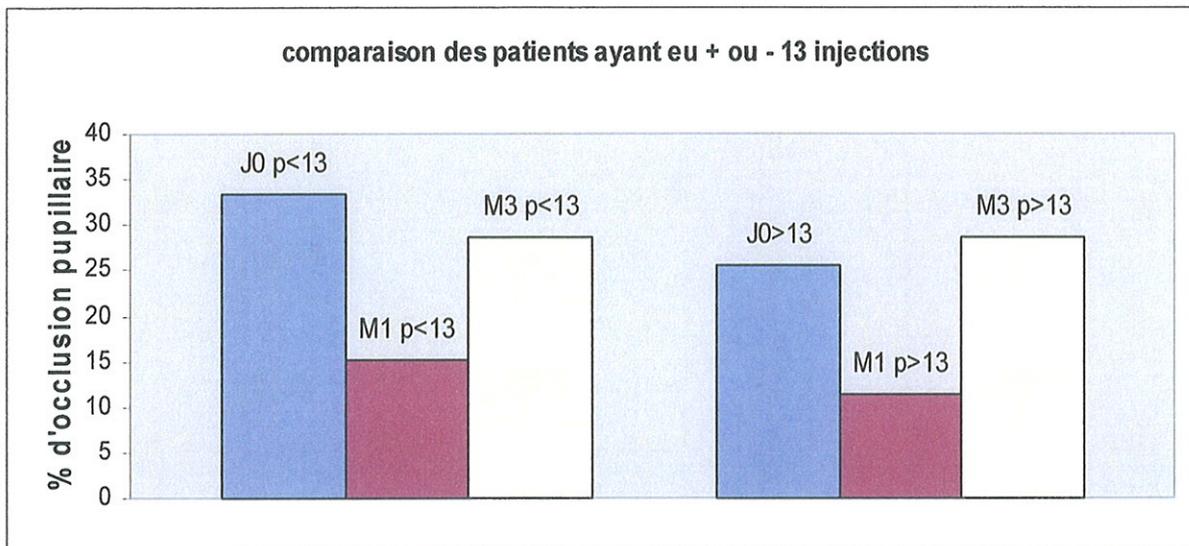
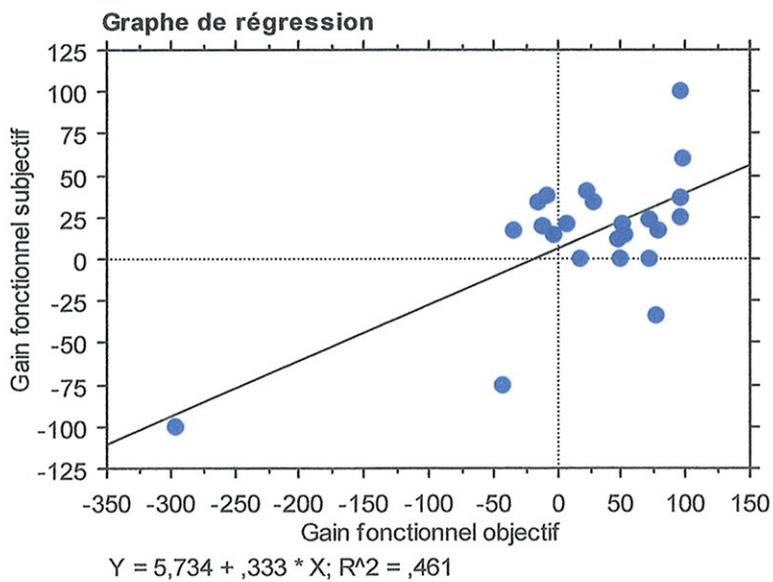


Tableau 6. Corrélation entre le gain de gène fonctionnel subjectif et objectif

patient	Gain subjectif de gène fonctionnelle	Gain objectif de gène fonctionnelle
1	100,00	96,70
2	60,00	97,86
3	40,00	23,15
4	37,50	7,78
5	36,36	95,50
6	33,33	29,33
7	33,33	-14,50
8	25,00	95,80
9	23,59	71,90
10	21,42	51,40
11	21,42	7,54
12	20,00	-11,90
13	16,66	-34,23
14	16,60	79,50
15	14,28	53,30
16	14,28	-2,95
17	11,11	47,90
18	0,00	72,50
19	0,00	49,77
20	0,00	17,30
21	-33,33	76,64
22	-75,00	-43,30
23	-100,00	-296,90





## DISCUSSION GENERALE

La physiologie des clignements réflexes est depuis longtemps bien connue et de nombreux stimuli peuvent en être responsables : une luminosité intense, l'approche soudaine d'un objet vers l'oeil, le bruit, l'attouchement de la cornée, de la conjonctive ou des cils.

Ces clignements, simples ou forcés, correspondent aux trois types de réflexes de défense de l'œil (les réflexes trigémino-palpébraux, les réflexes optico-palpébraux, et le réflexe cochléo-palpébral).

Il en est de même du clignement volontaire qui trouve son origine dans le lobe frontal au niveau du centre cortical de fermeture palpébrale, dans région rolandique, proche de la motricité du nez, du cou et du pouce. La commande est ensuite véhiculée par la voie pyramidale et le bulbe[10].

La physiologie du clignement spontané est encore beaucoup plus obscure. L'induction du clignement a pu être attribuée à la rupture du film lacrymal, mais ce temps de rupture est, en règle, plus long (chez les sujets normaux). De plus, l'anesthésie de la cornée ne modifie pas le rythme de base du clignement [10].

Ainsi l'origine du clignement spontané reste de nos jours encore incertaine, et résulterait de différents facteurs. En pathologie, le clignement peut être intensifié en cas d'hyperactivité dopaminergique centrale (schizophrénie, syndrome de Gilles de la Tourette) et au contraire raréfié en cas d'insuffisance dopaminergique (maladie de Parkinson). Par corrélation anatomo-clinique, les ganglions de la base (noyaux gris centraux) et le mésencéphale pourraient intervenir dans l'origine du clignement.

Concernant le blépharospasme essentiel, la neurophysiopathologie est encore mal connue. Cependant, l'apparition de blépharospasme secondaire [2, 8, 11, 14, 16-18, 28] a été décrite lors de lésions cérébrales de topographie superposables aux zones de dysfonctions retrouvées dans le blépharospasme essentiel au niveau du thalamus [5, 18] , du striatum [5, 26], de la partie basse de

la protubérance annulaire [3, 15] , du mésencéphale [17, 18] et du cervelet [4, 15, 19], comme en atteste des études récentes d'imagerie cérébrale. En effet les nouvelles techniques d'imagerie fonctionnelle tel le PET-scan et l'IRM fonctionnelle, supportent le concept général qu'il existe une involution au niveau des ganglions de la base et ces circuits. Ces images révèlent une hyperactivité des régions cérébrales telles que cortex frontal, le striatum, le thalamus, la protubérance annulaire et le cervelet [5, 7, 12, 15]. De même récemment il a été montré une augmentation de volume de la substance grise de manière bilatérale au niveau du putamen, ainsi qu'une régression de substance grise dans la partie inférieure du lobe pariétal gauche, chez des patients droitiers atteints de blépharospasme essentiel [6], ainsi qu'un manque de N acétylaspartate en spectro IRM fonctionnelle dans les ganglions de la base [9].

Des études génétiques récentes de patients atteints de dystonie généralisée et de blépharospasme essentiel retrouvent des modifications du gène codant pour le récepteur D5 de la dopamine [22, 23], confirmant cette hypothèse, comme la réduction du nombre de récepteur D2-like dans le striatum [24, 27]. Ces changements suggèrent un dysfonctionnement des récepteurs D2-like dans les ganglions de la base, ayant pour conséquence une impossibilité d'inhiber les activités motrices non désirées [21].

Il apparaît donc clairement que cette pathologie est multifactorielle.

Contrairement aux dystonies généralisées, les dystonies focales se traitent principalement par des injections de toxine botulique, non sans avoir, au préalable, effectué un test à la lévodopa à basse posologie afin d'avoir écarté la possibilité d'une dystonie dopasensible. D'autres approches médicamenteuses, similaires à celles employées dans la dystonie généralisée, ne sont indiquées qu'en cas de résistance aux injections de toxine botulique, car les effets secondaires généraux des médicaments aux doses nécessaires à traiter la dystonie dépassent largement le bénéfice acquis focalement.

Le rôle relatif de l'orbiculaire pré-tarsal et pré-septal a été étudié dans cette affection à partir des

données histologiques récentes. Différents travaux [13, 20, 25] ont démontré une proportion variable de fibres musculaires de types I (fibres à contractions lentes) et II (fibres à contractions rapides) au niveau du visage et des paupières. Ainsi, au niveau des paupières, la proportion est de 100 % de fibres II dans la portion pré-tarsale et de 80 à 90 % dans la portion pré-septale [20]. Ainsi, l'orbiculaire pré-tarsal intervient dans la contraction rapide des paupières, alors que l'orbiculaire pré-septal est plutôt responsable de la contraction tonique. Ceci est à relier avec des techniques d'injections différentes selon qu'il s'agit d'un blépharospasme essentiel ou d'une dystonie de l'orbiculaire pré-tarsal.

Wesley H et al. ont montré récemment que les symptômes présents dans le blépharospasme essentiel peuvent être également exacerbés par une sensibilité accrue à la lumière (photophobie), comme on peut le rencontrer dans la migraine ou encore les syndromes méningés, par rapport à la population générale. Ainsi les médecins prenant en charge cette pathologie, devraient utiliser pour leurs patients des corrections optiques permettant de diminuer la sensibilité à la lumière (verres photogray ou FL-41) afin de réduire au maximum les stimuli facilitateurs des spasmes comme on le fait déjà avec l'utilisation de substituts lacrymaux pour réduire l'irritation cornéenne [1].

Le traitement de choix du blépharospasme est la toxine botulique. Les toxines botuliques, agissent en inhibant la libération d'acétylcholine dans la fente synaptique de la jonction neuromusculaire. L'arrivée d'un potentiel d'action à la terminaison nerveuse ne déclenche plus la fusion des vésicules synaptiques, bloquant ainsi le passage de l'influx et la contraction musculaire. L'action des toxines s'exerce en présynaptique suivant trois étapes : liaison à la membrane neuronale, internalisation dans la terminaison nerveuse, blocage de la libération du neuromédiateur.

L'importance de la paralysie dépend du nombre de sites de fusion bloqués ; s'ils le sont tous, la paralysie est totale. Le blocage de la neurotransmission est transitoire et sa durée dépend du

sérotype ; la A est celle qui a la plus longue durée d'action (6 à 12 semaines). La dénervation chimique induite par la toxine botulique déclenche la poussée de nouvelles terminaisons nerveuses qui établissent des néosynapses fonctionnelles (*sprouting*) au-delà de la plaque motrice d'origine et qui rétablissent ainsi une transmission nerveuse, limitant l'effet paralysant de la toxine. L'effet de la toxine est périphérique, mais il existe un transport axonal rétrograde de la toxine jusqu'à la moelle épinière. En plus de l'altération de la boucle gamma motrice, la toxine altère vraisemblablement la boucle sensorielle, ce qui crée un effet « pseudocentral ».

La toxine botulique entraîne une parésie ou une paralysie du muscle dans lequel elle est injectée, qui est fonction de la dose utilisée. Cette paralysie s'associe à une amyotrophie, proportionnelle au déficit. La toxine agit également sur les synapses cholinergiques du système nerveux autonome et entraîne une diminution des sécrétions, en particulier salivaires, sudoripares, et lacrymales. Dans le blépharospasme essentiel, la durée d'action de la toxine est limitée dans le temps et il est nécessaire de refaire les injections tous les 3 à 4 mois. L'effet est plus durable sur les sécrétions, et les délais sont plutôt de 6 à 12 mois.

Afin d'éviter une immunisation contre la toxine qui rend le traitement inefficace, un délai minimum de 2 mois doit impérativement être respecté entre deux séances d'injections. Les risques d'immunisation sont plus importants si les injections sont rapprochées, la dose importante, et la toxine plus riche en protéines

En thérapeutique, deux types de toxine sont utilisées, la A et la B ; la F a été testée, mais sa durée d'action étant trop courte, elle a été pour l'instant abandonnée.

La démarche de notre travail a été de pouvoir développer un monitoring objectif du clignement grâce à une console de vidéonystagmographie. Dans notre première étude nous avons montré qu'il était possible de « monitorer » la dynamique de la paupière supérieure grâce à un cache oculaire spécifique créant une néo-pupille, et ainsi de pouvoir recueillir des informations morphologiques sur le clignement. Cette méthode nécessite cependant un temps de relecture

après avoir reconstruit graphiquement les courbes verticales et horizontales de la paupière supérieure. C'est la raison pour laquelle nous nous sommes concentrés par la suite sur une autre méthode d'analyse cette fois-ci indirecte du clignement. En effet dans notre deuxième étude, nous avons préféré perdre les données morphologiques du clignement au bénéfice de l'automatisation, dans une optique de gain de temps de relecture puisque les résultats des enregistrements sont quasi instantanés après exportation des données et analyse logicielle. Cette nouvelle méthode nous permet de répondre plus efficacement à notre objectif, qui est d'évaluer l'efficacité et la tolérance des traitements entrepris pour les patients en stade II, III ou IV. Elle permettra éventuellement d'orienter le diagnostic pour les stades I de la classification de Burke et Fahn

Nous avons désormais à notre disposition deux méthodes d'analyse du clignement, une morphologique et l'autre indirecte, nous permettant une évaluation objective des clignements à un temps  $t$  donné.

Il serait également intéressant de pouvoir appliquer ces méthodes d'analyses, à d'autres pathologies, comme les autres types de blépharospasmes, la paralysie faciale, le spasme hémifacial, et les pathologies à hyper ou hypo activité dopaminergique centrale (schizophrénie, syndrome de Gilles de la Tourette, parkinson) ou encore la myasthénie.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Adams WH, Digre KB, Patel BC, Anderson RL, Warner JE and Katz BJ (2006) The evaluation of light sensitivity in benign essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 142 1: 82-87
2. Algoed L, Janssens J and Vanhooren G (1992) Apraxia of eyelid opening secondary to right frontal infarction. *Acta Neurol Belg* 92 4: 228-33
3. Aramideh M, Ongerboer de Visser BW, Holstege G, Majoie CB and Speelman JD (1996) Blepharospasm in association with a lower pontine lesion. *Neurology* 46 2: 476-8
4. Dimitrova A, Weber J, Maschke M, Elles HG, Kolb FP, Forsting M, Diener HC and Timmann D (2002) Eyeblink-related areas in human cerebellum as shown by fMRI. *Hum Brain Mapp* 17 2: 100-15
5. Esmaeli-Gutstein B, Nahmias C, Thompson M, Kazdan M and Harvey J (1999) Positron emission tomography in patients with benign essential blepharospasm. *Ophthalm Plast Reconstr Surg* 15 1: 23-7
6. Etgen T, Muhlau M, Gaser C and Sander D (2006) Bilateral grey-matter increase in the putamen in primary blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 9: 1017-20
7. Evinger C (2005) Animal models of focal dystonia. *NeuroRx* 2 3: 513-24
8. Fahn S, Marsden CD and BD C (1987) Classification and investigation of dystonia. In: CD M (eds) *Classification and investigation of dystonia*. London: Butterworth., pp 332-52
9. Federico F, Simone IL, Lucivero V, Defazio G, De Salvia R, Mezzapesa DM, Petruzzellis M, Tortorella C and Livrea P (1998) Proton magnetic resonance spectroscopy in primary blepharospasm. *Neurology* 51 3: 892-5
10. Georges JL (1998) Physiologie des paupières. In: Adenis JP and Morax S (eds) *Physiologie des paupières*. Masson, Issy Les Moulineaux, pp 22-30

11. Grandas F, Lopez-Manzanares L and Traba A (2004) Transient blepharospasm secondary to unilateral striatal infarction. *Mov Disord* 19 9: 1100-2
12. Hallett M (2002) Blepharospasm: recent advances. *Neurology* 59 9: 1306-12
13. Happak W, Burggasser G and Gruber H (1988) Histochemical characteristics of human mimic muscles. *J Neurol Sci* 83 1: 25-35
14. Hijosa M, Esteban A, Sanchez Migallon MJ and Grandas F (1998) [Palpebral ptosis and blepharospasm secondary to hemispheric cerebral infarction]. *Neurologia* 13 1: 49-53
15. Hutchinson M, Nakamura T, Moeller JR, Antonini A, Belakhlef A, Dhawan V and Eidelberg D (2000) The metabolic topography of essential blepharospasm: a focal dystonia with general implications. *Neurology* 55 5: 673-7
16. Kirton CA and Riopelle RJ (2001) Meige syndrome secondary to basal ganglia injury: a potential cause of acute respiratory distress. *Can J Neurol Sci* 28 2: 167-73
17. Kostic VS, Stojanovic-Svetel M and Kacar A (1996) Symptomatic dystonias associated with structural brain lesions: report of 16 cases. *Can J Neurol Sci* 23 1: 53-6
18. Lee MS and Marsden CD (1994) Movement disorders following lesions of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 9 5: 493-507
19. Mazziotta JC, Hutchinson M, Fife TD and Woods R (1998) Advanced neuroimaging methods in the study of movement disorders: dystonia and blepharospasm. *Adv Neurol* 78 153-60
20. McLoon LK and Wirtschafter JD (1991) Regional differences in the orbicularis oculi muscle: conservation between species. *J Neurol Sci* 104 2: 197-202
21. Mink JW (1996) The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Prog Neurobiol* 50 4: 381-425

22. Misbahuddin A, Placzek MR, Chaudhuri KR, Wood NW, Bhatia KP and Warner TT (2002) A polymorphism in the dopamine receptor DRD5 is associated with blepharospasm. *Neurology* 58 1: 124-6
23. Misbahuddin A, Placzek MR and Warner TT (2004) Focal dystonia is associated with a polymorphism of the dopamine D5 receptor gene. *Adv Neurol* 94 143-6
24. Naumann M, Pirker W, Reiners K, Lange KW, Becker G and Brucke T (1998) Imaging the pre- and postsynaptic side of striatal dopaminergic synapses in idiopathic cervical dystonia: a SPECT study using [123I] epidepride and [123I] beta-CIT. *Mov Disord* 13 2: 319-23
25. Nelson CC and Blaivas M (1991) Orbicularis oculi muscle in children. Histologic and histochemical characteristics. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 32 3: 646-54
26. Schmidt KE, Linden DE, Goebel R, Zanella FE, Lanfermann H and Zubcov AA (2003) Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology* 60 11: 1738-43
27. Todd RD and Perlmutter JS (1998) Mutational and biochemical analysis of dopamine in dystonia: evidence for decreased dopamine D2 receptor inhibition. *Mol Neurobiol* 16 2: 135-47
28. Verghese J, Milling C and Rosenbaum DM (1999) Ptosis, blepharospasm, and apraxia of eyelid opening secondary to putaminal hemorrhage. *Neurology* 53 3: 652



## TABLEAUX ET ILLUSTRATIONS

### Videonystagmography to assess Blinking

Table 1. Parameters of spontaneous blinking.	p. 37
Table 2. Comparison of spontaneous and voluntary blinking	p. 37
Figure 1. Surrogated pupil target	p. 38
Figure 2. Plan of Modified VNG Installation	p. 38
Figure 3. Intra- and inter-individual variations	p. 39
• Fig. 3a. Vertical amplitude (mm), Spontaneous blinking. Intraclass correlation coefficient = 0.83 [0.41-0.96]	p. 39
• Fig 3b. Vertical amplitude (mm), Voluntary blinking. Intraclass correlation coefficient = 0.72 [0.08-0.94]	p. 39
Figure 4. Examples of records	p. 40
• Fig. 4a. Spontaneous blinking	p. 40
• Fig. 4b. Voluntary blinking	p. 40

### Application de vidéonystagmographie à l'étude du blépharospasme essentiel

Figure 1. Le clignement spontané	p. 69
Figure 2. Site d'injection de la toxine	p. 70
Tableau 1. Grille d'évaluation de gêne fonctionnelle	p. 71
Tableau 2. Fréquence d'occlusion par minute	p. 72
Tableau 3. Pourcentage d'occlusion pupillaire	p. 73
Tableau 4. Étude des occlusions pupillaires (en s)	p. 74
Tableau 5. Comparaison des patients ayant eu + ou - 13 injections	p. 75
Tableau 6. Corrélation entre le gain de gêne fonctionnel subjectif et objectif	p. 76



**Objectives:** Record movement of the higher eyelid in a reproducible way with a videonystagmography device, and to be applied to the study of essential blepharospasm.

**Patients and methods:** Spontaneous blinking (SB) and volunteers (VB) parameters was studied on 8 healthy volunteers, and indirect parameters of blinking on 23 essential blepharospasm on D0, M1 and M3 following botulinic toxin injection.

**Results:** In SB, opening time ( $0.21 \pm 0.04$ s) was significantly longer than closing time ( $0.10 \pm 0.02$ s) ( $p < 0.0001$ ). Closing speed was of  $87 \pm 26$  m/s for SB and  $168 \pm 59$  m/s in VB. Vertical amplitude in SB ( $9.1 \pm 2.2$ mm) was lower than in VB ( $12.3 \pm 1.9$ mm) ( $p < 0.001$ ). Horizontal amplitude in SB ( $2.7 \pm 0.9$ mm) was lower than in VB ( $3.8 \pm 0.9$ mm) ( $p < 0.05$ ). Frequency of SB was  $18.4 \pm 3.4$ /min.

Botulinic toxin significantly reduced papillary occlusions frequency (PO) ( $9.6$  PO/min with D0 and  $4.7$  PO/min on M1 ( $p = 0.007$ )), and average PO time ( $0.95$  s on D0 and  $0.58$  s on M1 ( $p = 0.03$ )) for PO higher than  $0.3$  s. On the other hand it does not have any action on frequency ( $32.4$  PO/min in D0 and  $31.3$  PO/min on M1 ( $p = 0.72$ )) and average PO time ( $0.16$  s on D0 and  $0.15$  s on M1 ( $p = 0.51$ )) for PO lower than  $0.3$  s.

**Conclusion:** Video acquisition computer-assisted makes it possible to measure blinking parameters in real time. The morphological protocol analysis of blinking makes it possible to differentiate SB & VB. The protocol analysis of PO is attractive for indirect analysis of blinking.

# SERMENT D'HIPPOCRATE

---

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

BON A IMPRIMER N° 168

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

---

**Objectifs :** Enregistrer le mouvement de la paupière supérieure de manière reproductible grâce à une console de vidéonystagmographie, pour être appliqué à l'étude du blépharospasme essentiel.

**Patients et méthodes :** Il a été étudié les paramètres des clignements spontanés (CS) et volontaires (CV) chez 8 volontaires sains, et les paramètres indirects du clignement chez 23 blépharospasme essentiel à J0, M1 et M3 suivant l'injection de toxine botulique.

**Résultats :** Pour le CS, la durée d'ouverture ( $0.21 \pm 0.04s$ ) était significativement supérieure à la durée de fermeture ( $0.10 \pm 0.02s$ ) ( $p < 0.0001$ ). La vitesse de fermeture était de  $87 \pm 26$  m/s pour les CS et de  $168 \pm 59$  m/s pour les CV. L'amplitude verticale des CS ( $9.1 \pm 2.2mm$ ) était inférieure à celle des CV ( $12.3 \pm 1.9mm$ ) ( $p < 0.001$ ). L'amplitude horizontale des CS ( $2.7 \pm 0.9mm$ ) était inférieure à celle des CV ( $3.8 \pm 0.9mm$ ) ( $p < 0.05$ ). La fréquence des CS était de  $18.4 \pm 3.4/min$ .

La toxine botulique réduit significativement la fréquence des occlusions pupillaires (OP) ( $9.6$  OP/min à J0 et  $4.7$  OP/min à M1 ( $p = 0.007$ )), et la durée moyenne ( $0.95$  s à J0 et  $0.58$  s à M1 ( $p = 0.03$ )) des OP supérieures à  $0.3s$ . Elle n'a par contre aucune action sur la fréquence ( $32.4$  OP/min à J0 et  $31.3$  OP/min à M1 ( $p = 0.72$ )) ainsi que sur la durée ( $0.16$  s à J0 et  $0.15$  à M1 ( $p = 0.51$ )) des OP inférieures à  $0.3$  s.

**Conclusion :** L'acquisition vidéo assistée par ordinateur permet de mesurer en temps réel les paramètres du clignement. Le protocole d'analyse morphologique du clignement, permet de différencier CS & CV. Le protocole d'analyse des OP est intéressant pour l'analyse indirecte des clignements.

---

## VIDEONYSTAGMOGRAPHIE TO ACCESS BLINKING AND ITS APPLICATION TO ESSENTIAL BLEPHAROSPASME

---

DISCIPLINE – OPHTALMOLOGIE

---

### Mots clés :

Clignement, orbiculaire, paupière supérieure, analyse objective, occlusion pupillaire, blépharospasme, toxine botulique, vidéonystagmographie

---

Université de Limoges – Faculté de Médecine - 2 rue Dr R. Marchand - 87025 Limoges cedex

---