TITRE :

Blépharospasmes secondaires, analyse et réflexion sur la physiopathogénie du blépharospasme.

Secondary blepharospasm, analysis and blepharospasm physiopathology.

Titre court : Blépharospasmes secondaires

AUTEURS :

Girard B¹, Davoudi O², Tatry M¹, Tassart M³.

Affiliations

¹ Dr Brigitte Girard

Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, Sorbonne Université. France.

docteur.girard@orange.fr

² Omid Davoudi

Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Tenon, AP-HP, Paris ; GHU Sorbonne Université ; Service d'Ophtalmologie du CHU Gabriel Montpied, Faculté de Médecine-Université de Clermont-Ferrand, France.

Mail : Davoudi.o@yahoo.com

¹Mathias Tatry

Service d'Ophtalmologie de l'Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, GHU Sorbonne Université. France.

Mathias.tatry@gmail.com

³Dr Marc Tassart

Service de radiologie de l'Hôpital Tenon, AP-HP, Paris, GHU Sorbonne Université. France.

marc.tassart@aphp.fr

Correspondance :

Dr Brigitte Girard

Service d'ophtalmologie de l'Hôpital Tenon, AP-HP, Paris

4 rue de la Chine, 75020 PARIS.

Tel : 0616991102

docteur.girard@orange.fr

Résumé

Objectif : Localiser les structures cérébrales atteintes dans le blépharospasme.

Matériel et méthode : Étude rétrospective, consécutive, des IRM craniocérébrales portant sur les patients atteints de blépharospasme secondaire et ayant dans leurs antécédents immédiats un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien.

Résultats : 6 patients répartis en 4 patients atteints d'AVC avec des lésions ischémiques ou hémorragiques des thalamus et des noyaux caudés et 2 victimes de TC ayant des lésions contusives séquellaires de la lame quadrigémée et atrophie du cortex frontal et cérébelleux.

Conclusion : En reprenant la littérature, les lésions cérébrales corrélées au blépharospasme atteignent principalement le thalamus, la tête du noyau caudé, le striatum, le pallidum, la capsule interne, le cortex cérébral et cérébelleux. Cette étude démontre que le blépharospasme est corrélé à une lésion sur le trajet d'un réseau nerveux complexe, cortico-thalamo-pallido-cortical et ne correspond pas à une lésion neurologique unique. Ce réseau est en connexion avec les voies ascendantes et descendantes, sensitivo-motrices et les noyaux de la coordination des mouvements.

Mots clés : Blépharospasme ; Accident vasculaire cérébral ; AVC ; Thalamus ; Noyau caudé ; IRM cérébrale ; Photophobie ; Douleur.

SUMMARY

Purpose : MRI analysis to determine cerebral lesions in blepharospasm.

Patients and method : A retrospective, consecutive case series of craniocerebral MRI in patients with secondary blepharospasm with an history of stroke or cranial trauma (CT).

Results : 6 patients divided into 4 patients with stroke have had ischaemic or hemorrhagic lesions of the thalamus and caudal nuclei and 2 CT with contusive sequellary lesions of the superior colliculus and frontal and cerebellar cortex atrophy.

Conclusion : Brain lesions correlated with blepharospasm mainly reach thalamus, caudate nucleus, striatum, pallidum, internal capsule, and cerebral and cerebellar cortex atrophy reported by litterature. This study shows that blepharospasm is correlated with a lesion along a complex nerve network, cortico-thalamo-pallido-cortical network and do not correspond to a single neurological lesion. This network is connected with the ascending and descending, sensory-motor pathways and movement coordination regulation.

Key words: Blepharospasm ; Stroke; Cerebral infarction ; Thalamus ; Caudate nucleus ; Cerebral trauma ; Brain MRI ; Photophobia; Pain.

Blépharospasmes secondaires, analyse et réflexion sur la physio-pathogénie du blépharospasme.

Secondary blepharospasm, analysis and blepharospasm pathophysiology.

Titre court : Blépharospasmes secondaires

Conflit d'intérêt : Les auteurs déclarent n'avoir aucun conflit d'intérêts en relation avec cet article.

Résumé

Objectif : Localiser les structures cérébrales atteintes dans le blépharospasme.

Matériel et méthode : Étude rétrospective, consécutive, des IRM craniocérébrales portant sur les patients atteints de blépharospasme secondaire et ayant dans leurs antécédents immédiats un accident vasculaire cérébral ou un traumatisme crânien.

Résultats : 6 patients répartis en 4 patients atteints d'AVC avec des lésions ischémiques ou hémorragiques des thalamus et des noyaux caudés et 2 victimes de TC ayant des lésions contusives séquellaires de la lame quadrigémée et atrophie du cortex frontal et cérébelleux.

Conclusion : En reprenant la littérature, les lésions cérébrales corrélées au blépharospasme atteignent principalement le thalamus, la tête du noyau caudé, le striatum, le pallidum, la capsule interne, le cortex cérébral et cérébelleux. Cette étude démontre que le blépharospasme est corrélé à une lésion sur le trajet d'un réseau nerveux complexe, cortico-thalamo-pallido-cortical et ne correspond pas à une lésion neurologique unique. Ce réseau est en connexion

Blépharospasmes secondaires

avec les voies ascendantes et descendantes, sensitivo-motrices et les noyaux de la coordination des mouvements.

Mots clés : Blépharospasme ; Accident vasculaire cérébral ; AVC ; Thalamus ; Noyau caudé ; IRM cérébrale ; Photophobie ; Douleur.

SUMMARY

Purpose : MRI analysis to determine cerebral lesions in blepharospasm.

Patients and method : A retrospective, consecutive case series of craniocerebral MRI in patients with secondary blepharospasm with an history of stroke or cranial trauma (CT).

Results : 6 patients divided into 4 patients with stroke have had ischaemic or hemorrhagic lesions of the thalamus and caudal nuclei and 2 CT with contusive sequellary lesions of the superior colliculus and frontal and cerebellar cortex atrophy.

Conclusion : Brain lesions correlated with blepharospasm mainly reach thalamus, caudate nucleus, striatum, pallidum, internal capsule, and cerebral and cerebellar cortex atrophy reported by litterature. This study shows that blepharospasm is correlated with a lesion along a complex nerve network, cortico-thalamo-pallido-cortical network and do not correspond to a single neurological lesion. This network is connected with the ascending and descending, sensory-motor pathways and movement coordination regulation.

Key words: Blepharospasm ; Stroke; Cerebral infarction ; Thalamus ; Caudate nucleus ; Cerebral trauma ; Brain MRI ; Photophobia; Pain.

Blépharospasmes secondaires, analyse et réflexion sur la physio-pathogénie du blépharospasme.

Secondary blepharospasm, analysis and blepharospasm pathophysiology.

INTRODUCTION

Le blépharospasme essentiel (BSE) est une forme de dystonie cérébrale focale se traduisant de façon symptomatique par une fermeture forcée des paupières par hyper-action des muscles orbiculaires oculaires parfois conjointement avec une hyper-action du releveur de la paupière supérieure [1,2,3]. D'autres mouvements oculo-moteurs anormaux surviennent évoquant des troubles supra-nucléaires. Il existe une photophobie intense associée. Le BSE est activé par la luminosité, les tâches visuelles, la fixation sur un objet, et le mouvement. Ces patients sont parfois hyperalgiques. Le stress est souvent retrouvé dans les mois qui précèdent l'apparition d'un BSE. La physiopathologie d'un BSE est très complexe et mal connue. Le rôle des noyaux gris centraux et du thalamus est essentiel sur la coordination des mouvements palpébraux [4,5] et le réflexe de clignement ainsi que les voies cérébello-thalamo-corticales et les voies cortico-striato-pallido-thalamo-corticales comme le montre l'IRM fonctionnelle [6] Nous rapportons six nouveaux cas de blépharospasmes secondaires à des lésions ischémiques ou secondaires à des traumatismes cérébraux avec leurs IRM. L'analyse des données de la littérature sur

Blépharospasmes secondaires

les BSS peut améliorer la compréhension de la physio-pathogénie des blépharospasmes.

Matériel et Méthode

Nous avons sélectionné rétrospectivement parmi les 374 patients atteints de blépharospasme suivis dans le service depuis 2005, les patients ayant dans leurs antécédents des accidents vasculaires cérébraux (AVC) ou des traumatismes crâniens (TC) reconnus, avec documentation iconographique par IRM cérébrale. Les données cliniques, âge, sexe, délai entre l'AVC ou le TC et le début du blépharospasme secondaire (BSS) étaient notées. L'évolution sous traitement a été régulièrement suivie et rapportée.

L'étude a permis d'analyser six dossiers de patients âgés de 63 à 73 ans, au jour de la consultation, 3 hommes et 3 femmes, présentant un BSS, de sévérité variable, associé à des troubles oculo-moteurs supra-nucléaires, une photophobie, un syndrome oculaire sec et des douleurs crânio-faciales. Le diagnostic du BSS a été retenu avec une réponse thérapeutique variable après l'injection de toxine botulique.

L'IRM a été réalisée dans l'hôpital le plus proche du domicile des patients. Les générations d'IRM allaient de 1,5 Tesla ou 3 Tesla selon les centres. Les séquences d'imagerie cérébrale étaient classiques : dans les trois dimensions, axial, coronal, sagittal, et selon les séquences T2, T2*, T2-FLAIR, T1 avec injection de contraste au gadolinium.

Patients

Patient N° 1 :

Nous avons reçu en urgence un homme grabataire de 75 ans, pour le traitement d'un blépharospasme très sévère, permanent, apparu immédiatement au décours d'un AVC hémorragique thalamique droit survenu un mois auparavant. Ce blépharospasme empêchait tout examen de l'œil droit atteint d'une conjonctivite purulente survenue depuis une semaine. A l'examen clinique le patient présentait une hémiplégie gauche, une dystonie palpébrale bilatérale massive, prédominante à droite, assimilée à un blépharospasme sévère. Il a été impossible d'ouvrir ses yeux aussi bien par traction manuelle que par traction à l'aide d'un écarteur de Desmarres. Il a bénéficié d'une injection de neurotoxine botulique A (NTBo/A), AbobotulinumtoxinA (Dysport®) dose 140 U Speywood dans les muscles orbiculaires, corrugator et procérus droit, le spasme étant prédominant de ce côté. L'injection de NTBo/A a permis un assouplissement relatif de l'orbiculaire orbitaire (**Figure 1**) et le prélèvement du pus qui a révélé un *Staphylococcus epidermidis* multi résistant. Un traitement local adapté a été mis en route avec succès. Ce patient a bénéficié d'injection de NTBo/A toutes les 8 semaines afin de surveiller l'évolution ophtalmologique en collaboration avec son ophtalmologiste de ville. Son acuité visuelle était impossible à évaluer en raison du spasme orbiculaire, de la paralysie supra-nucléaire et d'une incoordination des mouvements oculaires avec absence d'élévation et d'abduction bilatérale. Les réflexes pupillaires n'étaient pas analysables, les pupilles étant la plupart du temps non observables. Il existait une hémianopsie latérale homonyme (HLH) gauche avec négligence de ce côté.

L'IRM cérébrale 3 Tesla réalisée en pondération T1 après injection de gadolinium, a révélé une vaste lésion capsulo-thalamique droite, comprenant des dépôts d'hemosidérine en périphérie avec une cavité centrale partiellement détergée, non réhaussée par le gadolinium, en rapport avec une hémorragie cérébrale (**figure 2**). L'évolution du blépharospasme bilatéral, prédominant à droite s'est progressivement améliorée. Quatre ans plus tard, il n'existe plus de blépharospasme. L'HLH, l'héminégligence et la paralysie supra nucléaire persiste.

Patient N° 2 :

Ce patient nous a été adressé pour la prise en charge d'un syndrome de Meige. Il avait présenté 4 ans auparavant un AVC ischémique bi-thalamique ayant récupéré après une rééducation neurologique à Garches. Après divers essais thérapeutiques en province, nous l'avons pris en charge pour injection de NTBo/A (AbobotulinumtoxinA, Dysport® à la dose totale de 230 U Speywood). Les injections se sont réparties dans les muscles orbiculaires pré-tarsaux supérieurs, pré-septaux supérieurs, orbiculaires orbitaires supéro-externes, orbiculaire pré-septaux inférieurs, corrugateurs bilatéraux, procerus et masséters. Le traitement de son œil sec a été pris en charge. Ce patient a été régulièrement injecté depuis 3 ans. Le syndrome de Meige s'améliore progressivement et évolue vers un blépharospasme beaucoup moins invalidant avec une réduction des doses à 180 U Speywood au total.

A l'IRM cérébrale, en coupes axiales T2-FLAIR il existe un hypersignal en plage ovale intéressant les deux thalamus, plus étendu à droite qu'à gauche, avec une restriction modérée du coefficient de diffusion des portions médianes des noyaux

thalamiques, séquellaires de l'AVC survenu trois mois auparavant en rapport avec une occlusion de l'artère de Percheron (**Figure 3**).

Trois ans après son AVC, ce patient nécessite toujours des injections de NTBo/A trimestriellement.

Patient N° 3 :

Cette patiente âgée de 68 ans, atteinte d'une maladie de Basedow dix ans auparavant, avec exophtalmie gauche, rétraction de la paupière gauche. L'IRM a dévoilé une exophtalmie bilatérale axiale de grade 1, une hypertrophie du muscle droit supérieur et du releveur de la paupière supérieure gauche, et une leuco encéphalopathie vasculaire. Elle a été adressée dans le service pour un traitement de BSS apparu au décours d'un AVC ischémique en 2018 sur HTA et diabète de type 2 évoluant depuis 10 ans. L'AVC s'est manifesté par l'apparition brutale de troubles de l'équilibre, une diplopie horizontale et en hauteur et une ophtalmoplégie internucléaire. La patiente a été traitée par des injections de NTBo/A (incobotulinumtoxinA, XEOMIN®) à la dose totale de 35 U Merz. L'IRM cérébrale sur la séquence T1, met en évidence des lacunes dégénératives (ischémiques) bilatérales thalamiques (**Figure 4**). Cette patiente vient trimestriellement dans le service pour ses injections de NTBo/A depuis deux ans. Son blépharospasme est stable et bien contrôlé.

Patient N°4 :

Patiente de 73 ans, arrivée dans le service pour la prise en charge thérapeutique d'un blépharospasme, après avoir vu plusieurs ophtalmologistes et neurologues, proche de son domicile pour diagnostic de sa maladie. Une myasthénie avait été éliminée, et le BSS a été rattaché à des lésions ischémiques cérébrales. La particularité de son blépharospasme était l'installation progressive de ses troubles neurologiques. Un an avant le diagnostic de BSS elle était obligée de fermer l'œil droit pour regarder la télévision. Une photophobie était apparue progressivement au soleil ainsi qu'aux écrans et est devenue permanente au bout d'un an. Le blépharospasme bilatéral est devenu complet un an après les premiers signes entraînant une impossibilité de conduire ainsi que des difficultés pour marcher (due à la fermeture involontaire des paupières), ayant donc pour conséquence une restriction complète de l'autonomie. A ce tableau s'ajoute une ophtalmoplégie internucléaire et un syndrome sec oculaire, qui a été traité efficacement par des larmes artificielles.

Le traitement du blépharospasme était classique avec l'injection trimestrielle de NTBo/A (incobotulinumtoxinA, XEOMIN®) à la dose de 40 UMerz au total.

L'IRM cérébrale montrait en séquence T2-FLAIR, des hypersignaux à la périphérie de la capsule droite, à la limite du bras antérieur et du noyau caudé droit. Il existait une petite image lacunaire au niveau de la tête du noyau caudé droit, ainsi qu'une lésion ponctiforme à la limite du bras postérieur de la capsule droite et du thalamus. Cette lésion n'avait pas de caractère hémorragique (**Figure 5 et 6**). Il existait également des hypersignaux de la protubérance. Cette patiente est toujours injectée dans le service. Son blépharospasme est stable et équilibré par la NTBo/A.

Patient N° 5 :

Cette patiente a été victime d'un traumatisme crânien (TC) avec une perte de connaissance à l'âge de 66 ans. En glissant sur le verglas, elle fit brutalement une chute en arrière, de toute sa hauteur, avec un choc direct sur la partie postérieure du crâne. Par la suite elle présenta une baisse d'acuité visuelle à 3/1, P10 pour l'œil droit qui avait 8/10, P2 avant l'accident et 1/10 P10 sur l'œil gauche amblyope avec la correction adaptée. Le champ visuel de Goldmann montrait un rétrécissement concentrique des isoptères centrés sur la macula avec une quadranopsie latérale homonyme supérieure gauche. Les PEV étaient normaux des deux côtés mis à part l'amblyopie gauche, et la nécessité de faire l'examen à faible intensité. Le blépharospasme et la photophobie l'obligeaient à cacher l'œil droit (l'œil non amblyope). Elle ressentait des douleurs oculaires de type « lancement d'aiguille » ainsi que des brûlures, soulagées partiellement par des collyres lubrifiants. L'examen du fond d'œil, les OCT maculaire et RNFL étaient normaux.

L'IRM cérébrale 3 Tesla, mettait en évidence la présence d'un kyste pinéal exerçant un effet de masse sur la plaque quadrigémée. Il existait quelques hypersignaux bilatéraux en substance blanche d'allure vasculaire (**Figure 7 et 8**).

La patiente ne pouvait plus se diriger à cause de son blépharospasme sévère apparu à la suite de son traumatisme crânien. Le traitement par injection de NTBo/A (AbobotulinumtoxinA, 260 U Speywood au total) était peu efficace sur ses contractures orbiculaires. Une suspicion sur l'organicité de la dystonie orbiculaire nous a fait pratiquer une injection placebo par NaCl 0.9% aux mêmes sites. Le résultat n'étant pas du tout efficace, nous avons repris les injections de NTBo/A tous les 3 mois et la patiente retrouva un meilleur confort visuel. Progressivement les

spasmes ont diminué d'intensité. Cinq ans après le traumatisme, il fut décidé d'arrêter les injections de NTBo/A en raison de la disparition des spasmes des paupières qui ont laissé place à une algie de l'hémiface droite.

Patient N° 6 :

A l'âge de 34 ans ce patient a été victime d'un violent traumatisme direct cranio-facial prédominant à gauche causé par le retour d'une manivelle métallique. Il présentait de multiples fractures par enfoncement du type Blow-out de l'orbite gauche avec fracture du plancher gauche, fracture de la lame papyracée gauche, associé à un pneumo-sinus frontal gauche. Trois mois plus tard il a développé des spasmes orbitaires gauches et après six mois de clignements accélérés, qui se sont bilatéralisés pour devenir très invalidant il était atteint d'un blépharospasme spécialement constrictif avec une composante très importante du spasme. Un an après le TC, il lui était impossible d'ouvrir les yeux et il présentait de plus une paralysie oculomotrice supra-nucléaire. A cette époque, le spasme orbitaire prédominant à gauche a été considéré comme une myasthénie et le patient a été traité par Pyridostigmine, Mestinon®. Devant la persistance des troubles, le patient a été considéré comme simulateur. Après quelques recherches, le patient reprit contact avec le neurologue. Les premières injections de toxine botulique ont eu lieu 12 ans après l'accident par des neurologues et des ophtalmologistes compétents dans ce domaine. La myasthénie avait été éliminée lors d'un précédent bilan neurologique. Le spasme palpébral était très imposant et majoré lors des tentatives d'ouverture manuelle forcée. Lorsque l'on arriva à ouvrir les paupières, les yeux

étaient en position de regard vers le haut et en dehors avec l'impossibilité de regarder tout droit ou vers le bas de façon volontaire. Au contraire, toute action volontaire de mobilisation des yeux se traduisait par un renforcement du spasme des muscles orbiculaires, corrugateurs, procerus, et du droit supérieur entraînant une position des yeux révoltés vers le haut. Par contre, la poursuite réflexe par surprise restait possible, évoquant une dissociation automatico-volontaire. Il existait une importante hyperhémie conjonctivale tarsale et bulbaire sans présence de papilles ni follicules. Le patient fut à nouveau, considéré comme un cas psychiatrique, d'autant que les injections de toxine botulique ne l'avaient soulagé que la première fois. Il nous avait été adressé pour une chirurgie des paupières par myectomie de l'orbiculaire supérieur dans sa totalité, mais devant l'absence de diagnostic précis nous avons refusé ce patient. A l'examen nous avons constaté un blépharospasme associé à une dystonie d'ouverture des paupières et une paralysie oculomotrice supra-nucléaire. Il présentait également une myotonie de la main droite. En effet, le patient avait beaucoup de difficultés pour relâcher la prise. Les injections de NTBo/A (les 3 toxines ont été essayées sans succès à des doses 3 fois supérieures à la normale) n'ont été efficaces que 15 jours. Il n'y avait pas d'anticorps neutralisant de type A1 (laboratoire de Centre National de Référence des bactéries anaérobies et du botulisme de l'institut Pasteur). La NTBo/B n'était pas plus efficace, mais plus douloureuse.

L'IRM cérébrale réalisée 9 ans après son accident révèle une atrophie cortico-sous corticale frontale et du vermis médian (**figure 9**).

Ce patient est régulièrement injecté par NTBo/A dans le service, à des doses quatre fois supérieures à celles recommandées, avec injection dans le droit supérieur pour

limiter le plafonnement du regard. Cinq ans après les injections réalisées dans notre centre, dix-neuf ans après l'accident, et pour la première fois, le patient maintient une ouverture des paupières plusieurs semaines, lui permettant une autonomie chez lui.

Résultats

L'étude a permis d'analyser six patients âgés de 32 à 73 ans au moment de leur accident, 3 hommes et 3 femmes, présentant un BSS, de sévérité variable, associé à des troubles oculomoteurs supra-nucléaires, une photophobie, un syndrome oculaire sec et des douleurs crânio-faciales. Le diagnostic du BSS a été retenu avec une réponse thérapeutique variable après l'injection de toxine botulique.

La fréquence des blépharospasmes secondaires dans notre expérience est de 1,6% des blépharospasmes suivis dans le service. Les BS vasculaires surviennent autant chez les femmes que chez les hommes (Tableau 1). La moyenne d'âge des patients BSS post AVC est de 70.8 ans $\pm$ 5.3. Les images observées sur l'IRM montrent des lésions variables (Tableau 2). Nous n'avons pas retrouvé une localisation unique de lésion organique d'une structure cérébrale précise.

DISCUSSION

La physiopathologie du blépharospasme est mal élucidée. Dans cette étude nous présentons les IRM des lésions cérébrales ayant entraîné un BSS chez quatre patients atteints d'AVC et deux patients victimes de TC, afin de renforcer la réflexion sur les circuits nerveux atteints dans le blépharospasme. Dans notre étude, les BSS représentent environ 1,6% des blépharospasmes, conforté par la littérature [7]. Les BSS diffèrent des BSE par leur symptomatologie et leur évolution.

L'âge de survenue de ces BSS post AVC est $70.75 \text{ ans} \pm 5.3$, un peu plus élevés que ceux de la littérature, 61.4ans pour les BSS [7], et également plus élevés que pour les patients atteints de BSE [2,3,7,8]. Le sex ratio du BSS est de 1 : 1 alors que dans le BSE il est de 1 : 2 [2,3].

La survenue du BSE est parfois progressive commençant par un clignement accéléré [9,10]. Parfois il s'installe d'emblée. Le BSS peut apparaître d'emblée, progressivement [11] ou curieusement de façon retardée [12] retardé de deux jours [11], de quatre jours après un TC [13], d'un mois [13,14], de trois mois [15,16], de six mois [11], de neuf mois [13], d'un an [4,16] de trois ans après un AVC ou un TC [11]. Ces survenues tardives de BSS apparaissent alors que les signes neurologiques de l'AVC s'améliorent [13] évoquant une plasticité

neuronale inadaptée qui s'est progressivement mise en place après la survenue des lésions cérébrales. Le délai d'installation du BSS laisserait penser que la lésion d'un « nœud régulateur » conduit à une réorganisation secondaire dysfonctionnelle des circuits neurologiques. Il apparait aussi des processus anormaux sensitifs et sensoriels [4,5,15]. L'évolution de ces BSS est également particulière. Certains BSS vont régresser parfois très rapidement, après un mois pour Grandas [14] après deux ans, avec persistance d'une dyspraxie d'ouverture de la paupière gauche [15], cinq ans après l'AVC ou le TC pour le patient 1 et 5 de notre étude.

Le BSE est toujours bilatéral, même si le commencement peut être unilatéral, il se bilatéralise rapidement [2,3]. Les BSS rapportés dans la littérature peuvent être unilatéraux et le rester, toujours ipsilatéraux à la lésion des noyaux gris centraux lésés [14,15,17,18,19].

Le BSE se caractérise par une triade associant le spasme des paupières, un syndrome de sécheresse oculaire, et des douleurs de type cornéennes, périorbitaires s'associant à une photophobie invalidante. Cet état entraîne une incapacité fonctionnelle visuelle totale intermittente. Le BSS associe de plus, des troubles de l'oculomotricité tels qu'une dyspraxie d'ouverture des paupières, un ptosis paralytique neurologique [9], et surtout une paralysie supra-nucléaire [11,14]. Dans

le BSS, lors de l'ouverture forcée des paupières (soit volontairement, soit manuellement par le patient ou par un tiers) le spasme des paupières s'aggrave, ce qui témoignerait d'une perte d'inhibition des noyaux gris centraux sur les interneurons cérébraux, élément que nous avons constaté dans notre étude à ne pas confondre avec un symptôme psychiatrique [11,14]. Dans un cas tout à fait particulier résistant aux injections de NTBo, un patient BSS a subi une dénervation bilatérale chirurgicale complète des paupières par section du nerf facial. Il s'en est trouvé amélioré mais lors des « bouffées » de spasmes qui ne pouvaient plus s'exprimer au niveau des paupières, le patient avait un tremblement horizontal intermittent des yeux, et un violent signe de Charles Bell avec révulsion des yeux vers le haut qui lui occasionnait une cécité fonctionnelle intermittente [11]. Ces troubles de l'oculomotricité complexe associés aux BSS, retrouvés dans tous nos cas, suggère une atteinte du contrôle supra-nucléaire des fonctions motrices des muscles des paupières en synergie avec les muscles oculo-moteurs, localisé dans l'hémisphère cérébral non dominant.

L'analyse de l'imagerie cérébrale de ces BSS devrait nous permettre d'approcher les régions cérébrales atteintes dans le BSE. L'étude de nos patients et de la littérature (**Tableau 3**) n'a pas permis de révéler une

atteinte cérébrale précise, ni une zone unique lésée mais reflète l'atteinte d'un réseau cérébral complexe.

Les noyaux gris centraux sont classiquement reconnus comme site privilégié dans l'étiopathogénie du blépharospasme et autres dystonies cranio-cérébrales [11,26,32]. Effectivement le symptôme clinique le plus fréquent lié à une imagerie de lésions thalamiques ou plus généralement des noyaux gris centraux sont des mouvements involontaires ou dystoniques et en particulier palpébraux [4,13].

Il est exceptionnel dans le BSE de voir des anomalies micro structurales des noyaux gris centraux, mais quelques publications rapportent des modifications d'épaisseur du cortex. Dans les syndromes de Meige, une atrophie cérébelleuse associée à une atteinte du lobe pariétal droit, de la substance blanche de l'aire temporale et de l'insula a été noté [33]. Dans d'autres études, l'imagerie structurale (IRM) met en évidence une augmentation de l'épaisseur du cortex visuel V1 gauche chez les patients atteints d'une dystonie génétique particulière (DYT-SGCE) avec une altération du seuil de discrimination temporelle dans l'analyse de la sensibilité visuelle lors de tests visuels, temps dépendant ou mouvement dépendant [34]. La morphométrie par « voxel-based » dans les BSE montre les modifications de la substance grise du noyau caudé, du putamen, du thalamus, du cervelet, des régions cortico-sous-corticales,

noyaux intéressant les circuits sensoriels et la modulation cognitive et du comportement par les aires primaires du cortex sensorimoteur et du gyrus cingulaire [35,36]. Vilany et al confirment ces atrophies corticales sur 18 patients atteints de BSE ou de Meige, avec une diminution de la substance grise spécialement dans les aires sensorimotrices et les aires d'intégration visuelle [37]. Ils constatent également une atrophie corticale de la portion postérieure du sulcus temporal supérieur gauche, du gyrus temporal moyen, du cortex temporal droit inférieur, du pré-cuneus, du pôle frontal, de la région temporale transverse dans les BSE et syndrome de Meige comparés aux témoins. Il existe de plus une atrophie relative du cortex orbitofrontal médian gauche et du pôle frontal droit [37].

Les études réalisées en IRM fonctionnelle (IRMf) analysant la consommation d'oxygène (BOLD) au sein de structures, ont confirmé le rôle du striatum dans le blépharospasme [6]. Mais si on observe une lésion des noyaux de la base, il existe aussi une altération des voies cortico-striato-pallido-thalamo-corticale et des voies cérébello-thalamo-corticales [6]. Il est difficile d'analyser en IRMf les patients atteints de BSE car les « bouffées » de spasme des paupières sont par définition involontaires, irrégulières et aléatoires et elles ne sont pas toujours présentes lors de l'examen. Cependant, l'IRMf a permis de confirmer

que les « bouffées d'activation » des blépharospasmes sont liées à une activation du putamen suggérant que le striatum (désinhibiteur) est le point de départ des spasmes des paupières (Schéma 1) [14]. Confirmant l'activation du putamen, Schmidt et al [38] a mis en évidence en IRMf l'existence d'une augmentation de l'activité d'une sous-région du putamen dans le BSE qui ne s'active pas lors des contractions volontaires des paupières. Ceci est très important car le spasme observé lors d'une crise de blépharospasme n'est pas reproductible par la volonté motrice. Cette atteinte dissociée est à différencier de l'exacerbation du spasme lors des tentatives d'ouverture des paupières soit par la volonté, soit manuelle par une tierce personne. Dans le BSE il existe une activation anormale des régions sous-corticales et de différentes aires corticales dont le cortex visuel et moteur. Il existe également un dysfonctionnement dans les voies sensori-motrices et fronto-pariétales [39]. L'imagerie en tenseur de diffusion (ITD) et la tractographie sont utilisées pour identifier les zones neuronales et la substance blanche, par des analyses de diffusivité de l'eau. L'étude faite sur 20 BSE, montre une diminution de l'anisotropie fractionnelle (analysant l'intégrité axonale par la diffusivité de l'eau) de la substance blanche du lobe antérieur gauche du cervelet, et du noyau pré-cuneus droit du lobe pariétal et une augmentation de l'anisotropie fractionnelle

dans le noyau lenticulaire droit, le thalamus et l'insula, corrélée avec la gravité du BSE et sa durée [33].

Une autre façon d'étudier les circuits impliqués dans le BSE est d'analyser le PETscan cérébral qui a confirmé d'emblée des anomalies dans le putamen [14], dans le striatum et le thalamus [19], dans le pont et le cervelet. Si l'analyse de la consommation de glucose par injection de fluoro deoxyglucose dans le BSE étudie l'ensemble du cerveau [19], il apparaît une augmentation de l'activité glucose dans un nombre important de structures cérébrales lors du BSE : gyrus frontal inférieur, gyrus cingulaire postérieur droit, gyrus occipital médian gauche, gyrus fusiforme du lobe temporal droit, gyrus cingulaire antérieur gauche, noyau caudé. A l'inverse il existe des zones avec une diminution nette de capture du glucose, qui correspondent à des zones inhibées : gyrus frontal inférieur, hémisphère cérébelleux inférieur gauche et le thalamus. La latéralisation de l'hyperactivité du gyrus frontal inférieur et du gyrus temporal supérieur dans le cerveau droit est contolatérale aux hypoactivités du cervelet gauche [19]. Ces aspects ne font pas consensus, les études étant faites sur un petit nombre de malades [36]. Ceci pourrait compléter l'hypothèse que le BSE est une manifestation d'une anomalie du contrôle du cortex moteur [19]. Hutchinson interprète l'augmentation de l'activité glucose dans le thalamus et des ganglions de

la base par une augmentation de l'activité de la voie cortico-striato-thalamo-corticale motrice. Ceci appuierait le concept inhibition-activation des interneurones au niveau du thalamus. L'hypermétabolisme du pont dans sa partie inférieure correspondrait à l'excitation motrice des paupières avec hyperactivité des noyaux du facial et du nerf facial cérébral, par désinhibition du thalamus dans le BSE. Cette hyperactivité du pont et du cervelet serait une conséquence et non une cause dans le BSE [36]. Il n'est pas prouvé que l'activité du cervelet intervienne dans la pathogénie du BSE contrairement au torticolis spasmodique ou aux dystonies de la main (crampe de l'écrivain) [5].

Une étude a été faite après traitement du BSE par injection de NTBo. Les zones d'hyperactivité se retrouvent dans le striatum et le thalamus quel que soit la NTBo utilisée. Les injections de NTBo diminuent la suractivité des noyaux thalamiques, et du putamen controlatéral chez les patients atteints de BS ou de syndrome de Meige, mais ne modulent pas l'activité de l'aire primaire et secondaire corticale somatosensorielle et de l'aire motrice supplémentaire (AMS) [19].

Les lésions cérébrales observées dans le BSS, visibles en IRM (tableau 3), confirmées en IRMf, voxel-IRM, PET-scan, et tractographie, évoquent l'atteinte d'un réseau neurologique complexe avec ses nœuds

d'intégration de l'information, ses voies d'interneurones inhibiteurs, activateurs ou facilitateurs et ses voies ascendantes et descendantes [4, 7, 13]. La rupture de la voie supra-nucléaire reliant l'hémisphère cérébral non dominant, les ganglions de la base et le tronc cérébral souligne le rôle de l'activation du striatum (dont le putamen) dans la physiopathogénie des désordres moteurs des BSE. Le striatum contrôle à son tour le cortex moteur (schéma 1). Le thalamus est impliqué dans le transfert et le filtrage des informations thalamo-sensorielles vers le cortex, par des boucles cortico-thalamo-corticales (système striatal et cérébelleux). Le thalamus, le noyau sous-thalamique (NST) et le champ de Forel (constitué par les faisceaux entre thalamus et NST), sont des intégrateurs concernant le contrôle des mouvements [13]. Le thalamus possède un rythme spontané propre donnant une excitation sur le cortex moteur (en particulier sur l'aire frontale et l'AMS), médiée par le glutamate. Le thalamus est régulé par une voie directe, une voie indirecte et la boucle nigro-striée [40].

La voie directe désinhibe le thalamus et renforce l'activité corticale motrice. Le neostriatum (putamen et noyau caudé) qui ne possède pas d'activité spontanée est régulé par le cortex. Il inhibe directement le globus pallidus interne (GPi) et la partie réticulée du Locus Niger (LNR) par des neurones inhibiteurs gabaergiques (Schéma 1) [41]. Le GPi et le

LNR ont eux-mêmes un contrôle inhibiteur par neurones gabaergiques, sur le noyau ventro-latéral antérieur (NVLa) du thalamus. Une stimulation corticale à glutamate du neostriatum entraîne une perte d'inhibition du thalamus, qui libéré, va entraîner une excitation à glutamate, sur le cortex moteur (AMS) avec suractivité motrice (EMG) des muscles agonistes des paupières (Orbiculaire oculaire) et une co-contraction des antagonistes (Releveur de la paupière supérieure), perturbant le mouvement de clignement [1,2]. Il existe de plus une perte d'inhibition réciproque de ces muscles, la dystonie apparaissant comme un désordre sensoriel aussi bien que moteur [2]. La voie indirecte ou boucle pallido-thalamique inhibe le thalamus. Il est suggéré que des lésions atteignant les AMS, sont également capables d'engendrer un blépharospasme [7]. Cette hypothèse est compatible avec le concept des lésions non spécifiques dans les voies motrices (cortex-ganglion basal-thalamus-cortex) provoquant la dystonie par une dérouté des voies motrices [7].

Le neostriatum (putamen et noyau caudé) contrôle le globus pallidus externe (GPe) par des grands neurones inhibiteurs. Le GPe est connecté par des neurones inhibiteurs gabaergiques au NST. Le NST contrôle le GPi par des neurones activateurs à glutamate. Le GPi contrôle par des neurones inhibiteurs gabaergiques le noyau

ventrolatéral supérieur du thalamus. Le thalamus envoie des projections excitatrices à glutamate au cortex moteur (AMS) et au Neostriatum (putamen, noyau caudé). Cette boucle de rétrocontrôle permet la régulation du mouvement.

Le thalamus est également contrôlé par une boucle nigro-striée. La partie compacte du Locus Niger (LNc) envoie des neurones excitateurs dopaminergiques sur le striatum. Le LNc voit son activité augmenter avec le mouvement contralatéral. Le LNc active la voie directe et inhibe la voie indirecte, avec feed-back négatif gabaergique du striatum sur le LNc. Les lésions du complexe striato-pallidal (inhibiteur) entraînent une dystonie en activant la voie thalamo-corticale. On peut en déduire qu'une lésion de la voie pallido-thalamique ou une lésion du thalamus recevant des stimuli auront le même résultat [4]. Le pallidum régule les noyaux thalamiques ventro-latéral ou ventro-antérieur. La dystonie orbiculaire ne résulte pas d'une perte de fonction neuronale mais d'une interruption de la voie thalamo-corticale. Les projections corticales des noyaux gris centraux par voie thalamo-corticale, contrôlent l'activité des voies descendantes vers le tronc cérébral, qui contrôle l'excitabilité du réflexe de clignement. La désinhibition du thalamus sur le cortex moteur semble être le nœud pathologique initial du blépharospasme dans ces grandes voies de régulations. Par contre ces réseaux neurologiques n'expliquent

pas comment une lésion thalamique ou sous-thalamique unilatérale entraîne un blépharospasme bilatéral [13] à moins qu'une lésion focale unilatérale du cerveau n'entraîne des signaux aberrants dans les connexions sous corticales entre les noyaux de la base et le cervelet [42]. Les ganglions de la base doivent également moduler l'influx afférent sensoriel sur le contrôle moteur [36]. Il existe une voie vers le noyau pédonculo-pontin et plus probablement via le Colliculus supérieur (CS). Le CS qui intègre l'orientation du regard vers les objets à fixer, joue un rôle très important dans le BSE. L'inhibition du CS entraîne une hyperexcitabilité du réflexe de clignement et l'activation du CS réduit l'amplitude de clignement. L'inhibition du CS dérégule la fonction de fixation du regard sur sa cible, symptôme majeur du BSE. Le noyau du raphe magnus (NRM) véhiculant l'information nociceptive, relie le CS au circuit trigéminé du réflexe de clignement (clignement au toucher de la cornée). L'amplitude du réflexe de clignement est inversement corrélée à l'activité du NRM et au relargage de sérotonine dans le noyau du trijumeau. Les neurones sérotoninergiques du NRM entraînent une facilitation motrice du réflexe de clignement et une inhibition sensitive. Les neurones sérotoninergiques du NRM sont activateurs sur le CS, et entraînent l'excitabilité des interneurons dans le noyau sensoriel du trijumeau et du facial dans le tronc cérébral affectant la boucle reflexe du

clignement. Les noyaux de la base peuvent réguler l'excitabilité des réflexes de clignement en altérant l'influx inhibiteur de la Substance Noire réticulée (SNr). A l'inverse, le CS régule le NRM par une synapse inhibitrice sur le noyau spinal du trijumeau, bras afférent de la boucle réflexe du clignement [5,43,44]. Des travaux de recherche sont en cours sur le rôle du CS dans le BSE. Une diminution de la sérotonine dans le NRM augmente l'amplitude de clignement et diminue l'activité du CS [5]. Il est intéressant de noter que la sérotonine joue un rôle important dans le comportement et l'humeur.

Le BSE procèderait donc de l'altération des synapses inhibitrices gabaergiques avec diminution de la concentration de GABA dans le cortex sensori-moteur et dans le striatum entraînant une libération de l'activité spontanée du thalamus [36, 45]. D'autre part, les patients atteints de BSE ont une diminution de récepteurs dopamine D2-like (interneurones activateurs) dans le putamen comparé aux patients contrôles sains [36] suggérant que la perte des récepteurs dopamine D2-like, interrompt la voie inhibitrice sur les ganglions de la base. Le BSE est la conséquence d'une désorganisation du circuit connectant les noyaux de la base, le thalamus, le colliculus supérieur, le noyau du raphe magnus, le tronc cérébral, les aires corticales frontales et pariétales et peut être le cervelet. Dans ce réseau, le thalamus est le

principal nœud d'intégration atteint, car il contrôle les voies ascendantes et descendantes de l'information sensorielle et motrice. Il semble de plus en plus évident que les dystonies et plus précisément le BSE résulte de l'altération d'un réseau cérébral complexe de contrôle de la voie « *cortex-noyaux de la base-thalamus-cortex-aire motrice supplémentaire* », l'altération ayant lieu soit sur un nœud intégrateur, soit dans le réseau, soit dans la production d'un des neurotransmetteurs, certains étant activateurs (dopamine, glutamate) d'autres inhibiteurs, (GABA ou sérotonine) pour les ganglions de la base, certains intervenant dans l'humeur [46]. La proximité des noyaux de la base et du système limbique avec l'amygdale, pourrait expliquer les relations entre le BSE et les chocs psychologiques graves que l'on relève fréquemment dans les semaines ou mois qui précèdent l'apparition du BSE.

D'autres études sont nécessaires pour confirmer ces hypothèses et comprendre la cause primitive du dysfonctionnement du réseau neurologique impliqué, l'importance du terrain sur lequel survient le BSE, les rapports avec les structures émotionnelles et comportementales, étant donné la proximité du colliculus supérieur et des noyaux gris centraux avec le système limbique, sérotonine dépendant.

Références :

- [1] Aramideh M, Bour LJ, Koelman JH, Speelman JD, Ongerboer de Visser BW. Abnormal eye movements in blepharospasm and involuntary levator palpebrae inhibition. Clinical and pathophysiological considerations. Brain 1994;117:1457-74.
- [2] Hallett M. Pathophysiology of dystonia. J Neural Transm 2006;70:485-8.
- [3] Defazio G, Hallett M, MD, Jinnah HA, Conte A, Berardelli A. Blepharospasm 40 Years Later. Mov Disord. 2017;32:498-509.
- [4] Miranda M, Millar A. Blepharospasm : Associated With Bilateral Infarcts Confined to the Thalamus: Case Report. Mov Disord.1998;13:616-617.
- [5] Mascia MM, Dagostino S, Defazio G. Does the network model fits neurophysiological abnormalities in blepharospasm?. Neurol. Sci. 2020. Doi:10.1007/s10072-020-04347-z. (Epub ahead of print).
- [6] Lehericy S, Tijssen M, Vidailhet M, Kaji R, Meunier S. The Anatomical Basis of Dystonia: Current View Using Neuroimaging. Mov Disord. 2013;28:944-57.
- [7] Khooshnoodi MA, Factor SA, Jinnah HA. Secondary blepharospasm associated with structural lesions of the brain. J. Neurol. Sci. 2013;331:98-100.
- [8] Girard BC, Lévy P. Dry eye syndrome in benign essential blepharospasm. J.Fr.Ophtalmol. 2019;49:1062-7.
- [9] Esteban A, Traba A, Prieto J. Eyelid movements in health and disease. The supranuclear impairment of the palpebral motility. Neurophysiol Clin. 2004;34:3-15.

- [10] Conte A, Ferrazzano G, Defazio G, Fabbrini G, Hallett M, Berardelli A. Increased blinking may be a precursor of blepharospasm: a longitudinal study. *Mov Disord Clin Pract.* 2017;733-6.
- [11] Kean JR, Young JA. Blepharospasm with bilateral basal ganglia infarction. *Arch Neurol*;1985;42:1206-8.
- [12] Jankovic J. Blepharospasm with basal ganglia lesions. *Arch Neurol* 1986;43:866-8.
- [13] Lee MS, Marsden CD. Movement disorders following lesion of the thalamus or subthalamic region. *Mov Disord* 1994;9:493-507.
- [14] Grandas F, Lopez-Manzanares L, Traba A. Transient Blepharospasm Secondary to Unilateral Striatal Infarction. *Mov Disord.* 2004;9:1100-15.
- [15] Kulisewski J, Avila A, Roig C, Escartin A. Unilateral blepharospasm stemming from a thalamomesencephalic lesion. *Mov Disord.* 1993;8:239-240.
- [16] Jankovic J, Patel SC. Blepharospasm associated with brainstem lesions. *Arch Neurol.* 1983;33.
- [17] Verghese J, Milling C, Rosenbaum DM. Ptosis, blepharospasm, and apraxia of eyelid opening secondary to putaminal haemorrhage. *Neurology* 1999;53:3.
- [18] Wali GM. Asymmetrical Blepharospasm Associated With a Left Frontal Cortical Infarct. *Mov Disord.* 2001;16:181-2.
- [19] Kerrison JB, Lancaster JL, Zamarripa FE, Richardson LA, Morrison JC, Holck DE, et al. Positron emission tomography scanning in essential blepharospasm. *Am J Ophthalmol* 2003;136:846-52.
- [20] Leenders KL, Frackowiak RSJ, Quinn N, Brooks D, Sumner D, Marsden CD. Ipsilateral blepharospasm and contralateral hemidystonia and parkinsonism in a patient with a unilateral rostral brainstem-thalamic lesion: Structural and Functional Abnormalities Studied with CT, MRI, and PET Scanning. *Mov Disord.* 1986;1:51-8.

- [21] Velnar T, Ravnik J, Bunc G. Resolution of blepharospasm after chronic subdural haematoma evacuation: A case report. *Cent Eur J Med.* : Wien Klin Wochenschr 2012;124:204-206.
- [22] Jacob PC, Pratap Chand R. Blepharospasm and Jaw Closing Dystonia After Parietal Infarcts. *Mov Disord.*1995;10:794-802.
- [23] O'Rourke K, O'Riordan S, Gallagher J, Hutchinson M. Paroxysmal torticollis and blepharospasm following bilateral cerebellar Infarction. *J Neurol* 2006;253:1644-5.
- [24] Persing JA, Muir A, Becker DG, Jankovic JJ, Anderson RL, Edlich RF. Blepharospasm oromandibular dystonia associated with a left cerebellopontine angle meningioma. *J Emerg. Med* 1990;8:571-4.
- [25] Lambrecq V, Sibon I, Loiseau H, Jeannin S, Dousset V, Rotgé JY et al. Acute Blepharospasm and Torticollis Associated with an Ependymoma of the Lateral Ventricle. *Mov Disord* 2010;25:653-5.
- [26] Blin O, Masson G. Serratrice G. Blepharospasm Associated with Pseudohypoparathyroidism and Bilateral Basal Ganglia Calcifications. *Mov Disord* 1991;4:379-83.
- [27] Kirton CA, Riopelle RJ. Meige Syndrome Secondary to Basal Ganglia Injury: A Potential Cause of Acute Respiratory Distress. *Can J Neurol Sci* 2001;28:167-73.
- [28] Larumbe R, Vaamonde J, Artieda J, Zubieta L, Obeso JA. Reflex Blepharospasm Associated with Bilateral Basal Ganglia Lesion. *Mov Disord* 1993;8:198-200.
- [29] Powers JM. Blepharospasm due to unilateral diencephalon infarction. *Neurology* 1985;35:283-4.
- [30] Cavalheiro S, Devanir Silva da Costa M, Góes Schaurich C, Cappellano AM, Saba-Silva N, De Seixas Alves MT et al. An 8-year-old girl with blepharospasm and left thalamic tumor. *Brain Pathol.* 2019;29:457-8.
- [31] Awada A. Blepharospasm caused by bilateral paramedian thalamic infarction. *Rev Neurol (Paris)* 1997;153:62-4.

[32] Herraiz J, Roquer J, Escudero D, Maso E. Meige's syndrome and bilateral pallidai calcification. *J. Neurol.*1988;235:384.

[33] Yang J, Luo CY, Song W, Guo XY, Zhao B, Chen XP et al. Diffusion tensor imaging in blepharospasm and blepharospasm- oromandibular dystonia. *J Neurol* 2014;261:1413-24.

[34] Tarrano C, Wattiez N, Delorme C, McGovern EM, Brochard V, Thobois S. Visual Sensory Processing Is Altered in Myoclonus Dystonia. *Mov Disord* 2019. DOI:10.1002/mds.27857.

[35] Martino D, Defazio G, Alessio G, Abbruzzese G, Girlanda P, MD, Tinazzi M et al. Relationship Between Eye Symptoms and Blepharospasm: A Multicenter Case Control Study. *Mov Disord* 2005;12:1564-70.

[36] Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, et al. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* 2007;254:890-96.

[37] Vilany L, Rezende Thiago JR, Piovesana Luiza G, Campos Lidiane S, Azevedo Paula C., Torres Fabio R, et al. Exploratory structural assessment in craniocervical dystonia: Global and differential analyses. *PLOS ONE* 2017;12:e0182735.

[38] Schmidt KE, Linden DEJ, Goebel R, Zanella FE, Lanfermann H, Zubcov AA. Striatal activation during blepharospasm revealed by fMRI. *Neurology* 2003;60:1738-43.

[39] Huang XF, Zhu MR, Shan P, Pei CH, Liang ZH, Zhou HL et al. Multiple neural networks malfunction in primary blepharospasm: an independent components analysis. *Front Hum Neurosci* 2017;11:235.

[40] Hasboun D. Neuroanatomie fonctionnelle. Faculté de Médecine Pierre et Marie Curie 2012;51-60.

[41] Breakefield XO, Blood AJ, Li Y, Hallett M, Hanson PI, Standaert DG. The pathophysiological basis of dystonias. *Nat Rev Neurosci* 2008;9:222-34.

[42] Bostan AC, Dum RP, Strick PL. The Basal Ganglia are Interconnected with cerebellum. *Proc Natl Acad Sci.* 2010;107:8452-6.

[43] Basso MA, Powers AS, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. I. Superior colliculus. J Neurosci 1996;16:7308-17.

[44] Basso MA, Evinger C. An explanation for reflex blink hyperexcitability in Parkinson's disease. II. Nucleus Raphe Magnus. J Neurosci 1996;16:7318-30.

[45] Berardelli A, Rothwell JC, Day L, Marsden D. Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. Brain 1985;108 :593-608.

LEGENDES

Figure 1 : Patient 1 après la première injection de NTBo/A.

Figure 2 : Patient 1 ; IRM en T1 axial avec injection de gadolinium : lésion arrondie capsulo-thalamique droite séquellaire d'une hémorragie, non réhaussée par le gadolinium.

Figure 3 : Patient 2 ; IRM en séquence T2-FLAIR : Hypersignal des noyaux thalamiques plus étendu à droite, séquellaire d'AVC ischémique en rapport avec une occlusion de l'artère de Percheron.

Figure 4 : Patient 3 ; IRM en coupe axiale en séquence T1 : Lésions lacunaires bi-thalamiques suite à un AVC ischémique protubérantiel droit et gauche.

Figure 5 : Patient 3 ; IRM en séquence T1, en coupe coronale, avec injection de gadolinium : Lésions de la corona radiata gauche et hypersignaux de la protubérance droite et gauche.

Figure 6 : Patient 4 ; IRM en séquence T2-FLAIR montre des hypersignaux à la limite du bras antérieur de la capsule droite et du noyau caudé droit.

Figure 7 : Patient 5 ; IRM en coupe sagittale, mode 3D FLAIR, montre un kyste pinéal (→) avec effet de masse sur la lame quadrigéminale (→)

Figure 8 : Patient 5 ; IRM en coupe axiale en 3D FLAIR, montre un kyste pinéal prédominant à gauche.

Figure 9 : Patient 6 ; IRM en coupe sagittale, 3D FLAIR, atrophie du cortex cérébral et du vermis. La glande pinéale est à distance du colliculus supérieur en raison de l'atrophie corticale.

Tableaux

Tableau 1 : caractéristiques cliniques des patients.

Tableau 2 : siège anatomique des lésions en IRM et latéralité du blépharospasme ; évolution.

Tableau 3 : revue dans la littérature des lésions anatomiques et de la latéralité du blépharospasme secondaire.

Schéma 1 : voies

Blépharospasmes secondaires

Figure 1

Figure 2

Figure 3

Figure 4

Blepharospasmes secondaires

Figure P2

IRM coupe axiale

Séquelle d'AVC bithalamique paramédian, en rapport avec l'occlusion de l'artère de Percheron

Hypersignal T2, et diffusion avec augmentation du coefficient de l'ADC des portions médianes des noyaux thalamiques

(PS agénésie de la portion A1, absence de communicante postérieure gauche)

Figure 4

Fig 4

Figure 5 :

Figure 6 :

Figure 7

Figure 8

Figure 9

Figure 10

Patient	sexe	age (ans)	délai entre AVC et BSS	délai entre TC et BSS	côté BSS	IRM
1	M	75	0		D>G	hémorragie Thalamique D
2	M	63	3 ans		DG	ischémie bithalamique paramédiane
3	F	72	0		DG	ischémie corona radiata G, protubérance DG
4	F	73	2 ans		D>G	ischémie capsule D, Noyau caudé D
5	F	73		1 an	DG	tumeur pinéale, compression plaque quadrigeminale
6	M	34		1 an	DG	Atrophie corticale et cérébelleuse diffuse

Patient	Côté du BS	Siège de la Lésion IRM	Côté lésionnel (IRM)	Type de lésion	evolution
1	OD>>OG	Thalamus capsulothalamique	D D	hémorragique	Disparition du BSS en 4 ans
2	ODG	bithalamique	D>G	Ischémique (art. Percheron)	S'améliore ≤ 3 ans
3	ODG	Bithalamique Corona radiata Protubérance	DG G DG	ischémique	S'améliore Meige=> BSS ≤ 2ans
4	OD>OG	Bras antérieur capsule Noyau caudé Bras postérieur de la capsule	D D D	ischémique	Stable Sous NTBo
5	ODG	Kyste pinéal CS G	G	traumatique	Disparition du BSS en 5 ans
6	ODG	Atrophie cortico sous corticale	DG	traumatique	Stable grave

site lésionnel en IRM

atrophie corticale cérébrale (total)	3	
lésion sous durale	1	
lésion cérébrale	6	lésion cérébrale frontale lésion cérébrale pariétale lésion cérébrale occipitale lésion corona radiata (au dessus nyx gris ceentraux) lésion capsule interne D
lésion cérébelleuse (total)	6	lésion cérébelleuse hémisphère (G) lésion cérébelleuse (D) lésion cérébelleuse (D+G) lésion cérébello-pontine
lésion pontique (total)	10	lésion pontique (G) lésion pontique (D+G)
lésion pédonculaire cérébello-encép	2	lésion pédonculaire cérébello-encéphalique lésion pédonculaire cérébello-encéphalique inf
lésion ventriculaire total)	4	lésion ventriculaire (D) lésion ventriculaire (G) lésion ventriculaire (pinéale, lame quadrigéminale) hémorragie arachnoïdienne
lésion mésencéphalique (total)	4	lésion mésencéphalique D lésion mésencéphalique G
tronc cérébral (brainstem)	2	
lésion ganglions de la base	3	lésion ganglions de la base
lésion thalamique (total)	18	lésion thalamique post lésion thalamique (D) lésion thalamique (G) lésion thalamique(D+G)
Striatum	10	lésion têtes du noyau caudé lésion tête du noyau caudé (D) lésion tête du noyau caudé (G)
lésion du putamen (total)	7	lésion du putamen lésion du putamen (D) lésion du putamen (G)
lésion pallidum (globus pallidus)	2	
lésion du noyau rouge	2	
lésion de la substance noire	1	
lésion du noyau denté	1	

Nombre	ôte lésionne	BS / Meige	REFERENCES	
3	DG	DG	[16,20]	
1	D	DG	[21]	
1	G	G	[18]	
3	2DG+G	2DG+DG	[7, 22]	
0	0		0	0
1	G	DG	BG	
1	D	D>>G	BG	
1	G	DG	[7]	
2	D	D	[16]	
1	DG	D+G	[23]	
1	G	DG	[24]	
9	G	5G,4DG		
1	DG	DG	BG	
1	???	D+G	[7]	
1	G	G	[7]	
1	D	DG	[25]	
1	G	G	[26]	
1	?	DG	BG	
1	DG	DG	[15]	
2	D	D	[16, 7]	
2	G	1G +1DG	[7, 15]	
2	G	G	[16, 20]	
3	DG	DG	[7, 26, 27, 28]	
3	G	G	[7]	
3	D	D	[7, 16] BG	
8	G	DG8 (cavaL, POW	[7, 15, 29, 30]	
4	DG	DG	[7, 12, 4, 31]	
1	DG	DG	[28]	
2	D	DG	[14] BG	
1	G	DG	[7]	
5	DG	D+G	[7,11, 17, 27, 28]	
1	D	DG	[14]	
1	G	DG	[7]	
2	DG	DG	[32]	
2	G	DG	[7, 15]	
1	G	DG	[7]	
1	G	DG	[7]	