

# Blépharospasme

Carlo Colosimo, Dorina Tiple, Alfredo Berardelli

## ● Introduction

Le blépharospasme primaire est une dystonie focale de l'adulte, caractérisée par des contractions involontaires des muscles périoculaires qui donnent lieu à la fermeture forcée des yeux, à des troubles de l'ouverture et de la fermeture des yeux (Marsden, 1976 ; Berardelli *et al.*, 1985 ; Defazio *et al.*, 2007). La sévérité du blépharospasme peut varier du clignement fréquent et répété, responsable seulement d'une gêne mineure, à la fermeture forcée et persistante des paupières conduisant à une cécité fonctionnelle (**figure 1**). Le blépharospasme peut être causé par des contractions toniques ou phasiques des muscles orbiculaires de l'œil, et peut également être associé à une inhibition du muscle releveur de la paupière (apraxie de l'ouverture des paupières) ou à des mouvements involontaires de la partie inférieure de la face et des muscles masticateurs (syndrome de Meige). Dans la plupart des cas, le blépharospasme est considéré comme primaire et est, occasionnellement, secondaire à

des lésions cérébrales structurales ou à un traitement médicamenteux (Jankovic, 2006).

## ● Physiopathologie

Les enregistrements neurophysiologiques du réflexe de clignement ont fourni des informations importantes sur la physiopathologie du blépharospasme. Chez les patients atteints de blépharospasme, la latence R2 du réflexe de clignement est augmentée, probablement en raison d'un déficit d'inhibition interneuronale du tronc cérébral (Berardelli *et al.*, 1985, 1998). Le blépharospasme est également associé à une réactivité anormale du réflexe de clignement aux stimuli sensoriels. Des études utilisant la stimulation cérébrale magnétique suggèrent également une perte de l'inhibition et l'augmentation de la plasticité au niveau du système nerveux central des patients souffrant de blépharospasme (Defazio *et al.*, 2007 ; Quartarone *et al.*, 2008).



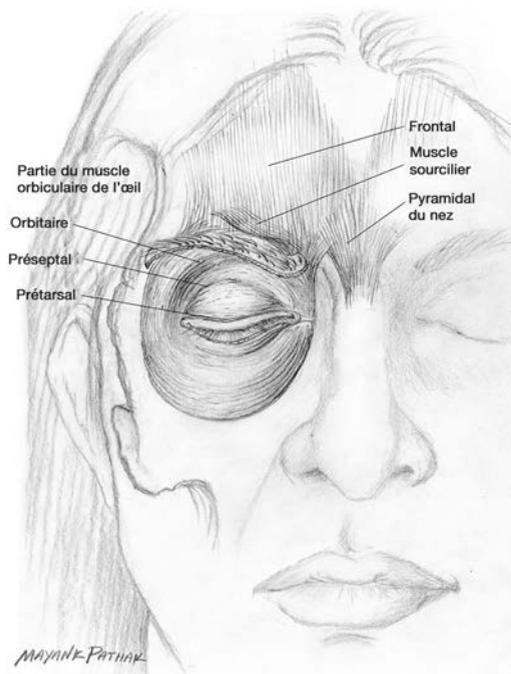
**Figure 1** • Exemple d'un patient avec un blépharospasme chronique sévère ; un spasme handicapant des muscles péri-oculaires est observé.

## ● Anatomie des muscles périoculaires

La connaissance de l'anatomie des muscles de la partie supérieure de la face est essentielle pour le traitement des patients atteints de blépharospasme. Le muscle le plus souvent impliqué est le muscle orbiculaire de l'œil, muscle annulaire autour de l'œil, comprenant trois parties : orbitaire, préseptale et pré tarsale (**figure 2**). La partie orbitaire prend naissance au niveau de la partie médiane de l'orbite et tourne autour de l'œil *via* le pli de la paupière supérieure, puis retourne au niveau de la paupière inférieure au ligament palpébral. La partie préseptale, ou palpébrale, provient du ligament palpébral et se dirige au-dessus, et au-dessous de l'œil, pour arriver à l'angle latéral de celui-ci. Les muscles orbitaire et préseptal forment des cercles concentriques autour de l'œil. La partie pré tarsale repose autour de la marge palpébrale seulement.

Le blépharospasme peut également impliquer le releveur de la paupière supérieure. Ce muscle, qui élève et rétracte la paupière supérieure, naît à la surface inférieure de l'os sphénoïde. À partir de là, il diverge en avant pour aller s'insérer dans la

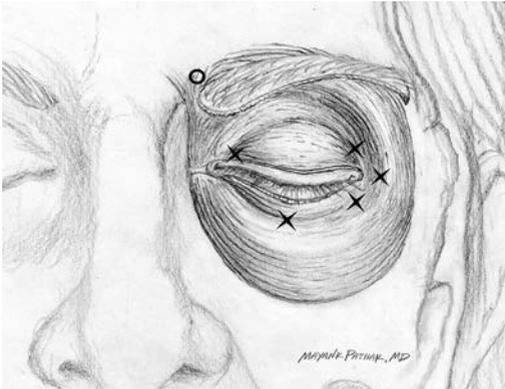
peau de la paupière supérieure et de la plaque tarsale supérieure. D'autres muscles peuvent également être affectés chez les patients atteints de blépharospasme : le muscle sourcilier, le pyramidal du nez ou le muscle frontal. Le muscle sourcilier prend naissance à la partie interne de l'orbite, près de la racine du nez, et s'insère dans la peau du front au-dessus du centre de chaque sourcil. Il tire les sourcils et la peau du centre de chaque sourcil à son coin interne médial, et vers le bas. Le muscle pyramidal du nez prend naissance au niveau de l'aponévrose de l'os nasal et du cartilage nasal supérieur, traverse la zone de la racine du nez, et s'étale vers le haut pour s'insérer dans la peau au centre du front entre les sourcils. Son action est de tirer la peau du centre du front vers le bas, formant des rides transversales dans la région de la glabelle et de l'arête du nez. Il agit en général avec le sourcilier ou l'orbiculaire, ou avec les deux. Le muscle frontal est un muscle mince et quadrilatéral, adhérent à l'aponévrose superficielle. Le muscle frontal passe à travers et s'insère dans les faisceaux du muscle orbiculaire sur le bord supérieur du sourcil, au milieu et du côté médial de la paupière supérieure. Le muscle frontal s'entremêle avec le faisceau du muscle orbiculaire.



**Figure 2** • Anatomie normale du muscle orbiculaire de l'œil.

## ● Traitement par neurotoxine botulique : techniques et résultats

En 1989, la *Food and Drug Administration* des États-Unis a approuvé le sérotype A de la neurotoxine botulique (NTBo-A ; formulation onabotulinumtoxine A [Botox®, Allergan, Irvine, CA, États-Unis]) comme agent thérapeutique chez les patients atteints de blépharospasme, puis l'approbation européenne a suivi en 1994. Les autres formules de NTBo-A (abobotulinumtoxine A [Dysport®, Ipsen, Paris, France] ou incobotulinumtoxine A [Xeomin®, Merz, Francfort, Allemagne]) ont également démontré leur efficacité et ont ensuite été approuvées dans le monde entier (Truong *et al.*, 2008). Le traitement du blépharospasme avec la NTBo-A est généralement simple et facile. Quatre injections sont habituellement administrées dans la partie orbitaire ou préseptale du muscle orbiculaire, mais le nombre d'injections dans le muscle orbiculaire des paupières peut être augmenté afin d'inclure le canthus latéral. La NTBo-A peut également être injectée dans la partie pré tarsale de l'orbiculaire (**figure 3**)



**Figure 3** • Sites d'injection chez un patient avec blépharospasme. X : 5 U d'onabotulinumtoxine A/20 U d'abobotulinumtoxine A ; O : 2,5 U d'onabotulinumtoxine A/10 U d'abobotulinumtoxine A.

(Albanese *et al.*, 1996 ; Cakmur *et al.*, 2002). Chez la plupart des patients, le traitement de la portion pré-tarsale par NTBo permet d'obtenir un taux de réponse significativement plus élevé, et une réponse maximale plus durable. L'injection dans la partie pré-tarsale est plus douloureuse, mais produit moins d'effets secondaires. L'injection dans la partie pré-tarsale du muscle orbiculaire est maintenant considérée par plusieurs auteurs comme la meilleure méthode pour le traitement de la fermeture involontaire de la paupière causée par les contractions de ce muscle, ainsi que pour le traitement de l'apraxie d'ouverture des paupières (Ward *et al.*, 2006). Les différentes formules de NTBo-A, comme l'abobotulinumtoxine A, l'incobotulinumtoxine A, donnent des résultats similaires, à condition que les rapports de la dose approximative de 1:4 (onabotulinumtoxine A : abobotulinumtoxine A) et 1:1 (onabotulinumtoxine A : incobotulinumtoxine A) soient utilisés. (L'utilisation de rapports formels est déconseillée.) La dose totale de NTBo-A injectée par session varie de 25 à 50 U d'onabotulinumtoxine A/incobotulinumtoxine A ou 100 à 240 U d'abobotulinumtoxine A. Chez certains patients, rares et sélectionnés avec blépharospasme sévère réfractaire aux schémas thérapeutiques standard, l'augmentation de la dose de NTBo-A, jusqu'à 100 U d'onabotulinumtoxine A (ou des doses équivalentes) par session, peut être utile. L'intervalle moyen de traitement est d'environ 3-4 mois et apparaît remarquablement stable chez la plupart des patients. Chez les individus atteints de blépharospasme sévère impliquant d'autres muscles avoisinants du visage,

le sourcilier, le pyramidal du nez et le frontal peuvent également être injectés en plus de l'orbiculaire. Les doses recommandées sont 2,5-5,0 U d'onabotulinumtoxine A/incobotulinumtoxine A ou 10-15 U d'abobotulinumtoxine A pour le sourcilier ; 2,5-5 U d'onabotulinumtoxine A/incobotulinumtoxine A ou 5-7,5 U d'abobotulinumtoxine A pour le muscle pyramidal du nez ; et 15 U d'onabotulinumtoxine A/incobotulinumtoxine A ou 40 U d'abobotulinumtoxine A pour le muscle frontal.

En pratique, le flacon d'onabotulinumtoxine A ou d'incobotulinumtoxine A à 100 U peut être dilué avec 2 ou 4 mL de solution saline normale. Il en résulte une dilution à 5 U/0,1 mL ou 2,5 U/0,1 mL, respectivement. L'abobotulinumtoxine A vient en flacons de 300 U et 500 U, dilués respectivement dans 1,5 ou 2,5 mL, pour arriver à une concentration finale de 200 U/mL. Chez certains patients, une concentration inférieure peut être justifiée. Pour ces injections, on peut prélever 0,5 mL de la solution et la diluer à l'intérieur de la seringue avec encore 0,5 mL de solution saline normale. La concentration finale utilisée pour l'injection serait 10 U dans 0,1 mL. La NTBo est administrée à différents sites, comme l'illustre la figure.

La NTBo-A est maintenant reconnue comme étant le traitement de première intention pour le contrôle symptomatique du blépharospasme. De courtes études contrôlées randomisées soutiennent l'utilisation de la NTBo-A dans cette indication (Jankovic et Orman, 1987), et les résultats de plusieurs études ouvertes suggèrent que c'est un traitement très efficace, offrant une amélioration chez 90 à 95 % des patients, avec très peu d'effets secondaires. Il y a peu d'informations publiées sur les autres sérotypes de la NTBo (B, C et F), et leur utilisation n'offre aucun avantage sur le traitement usuel avec la NTBo-A (Colosimo *et al.*, 2003). Les effets secondaires après injection de la NTBo, y compris le ptosis, la diplopie, la sécheresse des yeux, le larmoiement, la kératite, l'œdème des paupières, l'entropion/ectropion et la parésie faciale sont transitoires, et généralement légers, avec des mains expérimentées. Une méta-analyse a conclu que l'efficacité de la NTBo-A dans le blépharospasme était raisonnablement établie et que, par conséquent, de nouveaux essais contrôlés *versus* placebo ne seraient pas utiles (Costa *et al.*, 2005). Les futurs essais devraient explorer les facteurs techniques tels que les intervalles optimaux de traitement, les doses, les différentes techniques d'injection (y compris le choix des sites, la concentration et la vitesse

d'injection de la solution) et l'applicabilité des diverses formules de NTBo-A (Ward *et al.*, 2006). Une revue de la littérature récente a évalué de façon critique des études avec un suivi minimum de 1 an pour confirmer l'efficacité à long terme de la NTBo-A dans le traitement du blépharospasme (Colosimo *et al.*, 2012). Bien que la NTBo-A soit utilisée de façon efficace depuis plus de trois décennies pour traiter le blépharospasme, seulement six études rendent compte de son efficacité à long terme, et toutes sont de faible qualité (classe IV). La revue a conclu que

le profil d'efficacité et de sécurité de la NTBo-A restait solidement inchangé malgré de nombreuses années d'utilisation.

Autrefois largement utilisés dans le traitement du blépharospasme, les traitements chirurgicaux, tels que la neurolyse du facial et la myotomie de l'orbiculaire, ont été abandonnés, essentiellement parce que la NTBo-A se montrait très efficace dans la plupart des cas sans avoir les complications post-opératoires couramment observées après la chirurgie.

## Références

- Albanese A, Bentivoglio AR, Colosimo C, Galardi G, Maderna L, Tonali P (1996). Pretarsal injections of botulinum toxin improve blepharospasm in previously unresponsive patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 61, 693-4.
- Berardelli A, Rothwell JC, Day BL, Marsden CD (1985). Pathophysiology of blepharospasm and oromandibular dystonia. *Brain*, 108, 593-608.
- Berardelli A, Rothwell JC, Hallett M, Thompson PD, Manfredi M, Marsden CD (1998). The pathophysiology of primary dystonia. *Brain*, 121, 1195-212.
- Cakmur R, Ozturk R, Uzunel F, Donmez B, Idiman F (2002). Comparison of preseptal and pretarsal injections of botulinum toxin in the treatment of blepharospasm and hemifacial spasm. *J Neurol*, 249, 64-8.
- Colosimo C, Chianese M, Contarino F, Giovannelli M, Bentivoglio AR (2003). Botulinum toxin type B in blepharospasm. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 687.
- Colosimo C, Tiple D, Berardelli A (2012). Efficacy and safety of long-term botulinum toxin treatment in cranio-cervical dystonia: a systematic review. *Neurotox Res*, 22, 265-73.
- Costa J, Espírito-Santo C, Borges A *et al.* (2005). Botulinum toxin type A therapy for blepharospasm. *Cochrane Database Syst Rev*, (1), CD004900.
- Defazio G, Berardelli A, Hallett M (2007). Do primary adult-onset focal dystonias share aetiological factors? *Brain*, 130, 1183-93.
- Jankovic J (2006). Treatment of dystonia. *Lancet Neurol*, 5, 864-72.
- Jankovic J, Orman J (1987). Botulinum A toxin for cranial-cervical dystonia: A double-blind, placebo-controlled study. *Neurology*, 37, 616-23.
- Marsden CD (1976). Blepharospasm-ommandibular dystonia syndrome (Brueghel's syndrome). A variant of adult-onset torsion dystonia? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 39, 1204-9.
- Quartarone A, Morgante F, Sant'angelo A *et al.* (2008). Abnormal plasticity of sensorimotor circuits extends beyond the affected body part in focal dystonia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79, 985-90.
- Truong D, Comella C, Fernandez HH, Ondo WG ; Dysport® Benign Essential Blepharospasm Study Group. (2008). Efficacy and safety of purified botulinum toxin type A (Dysport®) for the treatment of benign essential blepharospasm: a randomized, placebo-controlled, phase II trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 14, 407-14.
- Ward AB, Molenaers G, Colosimo C, Berardelli A (2006). Clinical value of botulinum toxin in neurological indications. *European J Neurol*, 13, 20-6.