

Université de Lausanne  
Mémoire de Maîtrise en médecine 96

# Relation structure-fonction de l'iris de patients présentant un syndrome de Horner.

## **Etudiante**

Denisova Olga

## **Tuteur**

Dr. Kawasaki Aki, PD-MER, Médecin associé  
Dpt de neuro-ophtalmologie l'Hôpital Ophtalmique Jules-Gonin

## **Expert**

Dr. Patrik Michel, PD-MER, Médecin adjoint  
Dpt. Neurosciences Cliniques  
Service de Neurologie CHUV

Lausanne, 11.01.2012

## Relations structure-fonction de l'iris de patients présentant un syndrome de Horner.

### Introduction

Alors qu'il est bien connu que les muscles squelettiques développent une atrophie après dénervation (<sup>1, 2</sup>); il n'est pas établi, que le même processus survienne après la dénervation des muscles lisses.

Mais tous les types de muscles dénervés deviennent hypersensibles aux médiateurs chimiques qui les activent normalement. Après la section et la dégénérescence de son nerf moteur, le muscle squelettique développe une sensibilité extrême à l'acétylcholine. Le cœur développe une hypersensibilité aux substances adrenergiques comme la dopamine diluée (<sup>3,4</sup>). Ces changements fonctionnels surviennent à la suite de changements structurels tels que l'augmentation de la quantité des récepteurs aux neurotransmetteurs (<sup>5</sup>).

Dans l'œil il n'y a pas de musculature squelettique, seulement des muscles lisses. Dans l'iris, il y a deux muscles qui contrôlent la taille pupillaire. Ce sont le muscle dilatateur et le sphincter de la pupille. Ces deux muscles de la classe des muscles-lisses multi-unitaires qui ressemblent aux muscles squelettiques par leur fonctionnement, car leur commande est exercée en plus grande partie par des signaux nerveux et non par d'autres facteurs (<sup>6</sup>). Le muscle dilatateur et le muscle sphincter de la pupille se trouvent dans des parties différentes de l'iris.

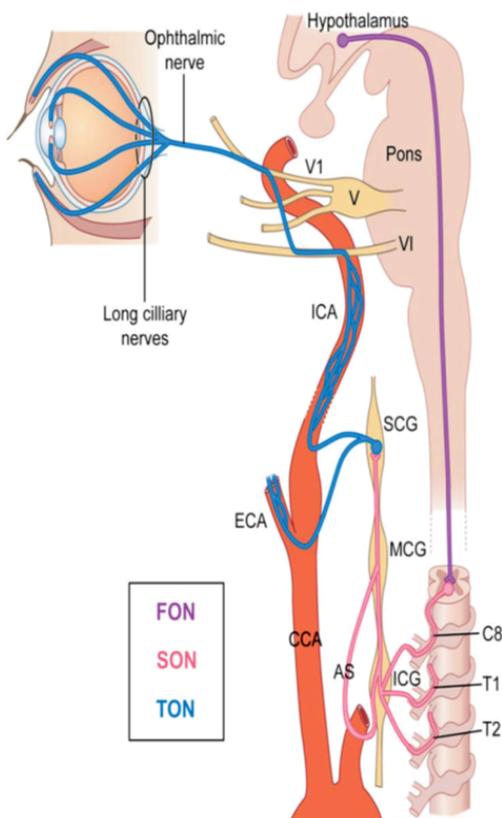
Anatomiquement, l'iris peut être divisé en trois parties (<sup>7</sup>) : La première partie est la **couche antérieure**. Elle est composée de deux types de cellules: les fibroblastes et les mélanocytes qui forment un réseau. Cette couche est plus épaisse dans la portion pupillaire. La deuxième partie est le **stroma. Celui-ci est constitué principalement de tissu connectif lâche** et il contient les fibroblastes les mélanocytes et les cellules macrophagiques. Le muscle sphincter irien se trouve dans la partie postérieure-interne du stroma et prend un volume important. La troisième partie est **l'épithélium postérieur irien**, qui comprend le dilatateur de la pupille, un muscle assez fin.

L'innervation sympathique de l'iris provient d'une longue voie, qui comprend 3 neurones et 2 centres de relais (figure 1 et 2) (<sup>8</sup>). Cette voie assure l'innervation du muscle dilatateur de la pupille, des glandes sudoripares (visage et corps ipsilatéral) et des deux muscles rétracteurs palpébraux supérieur et inférieur.

Le **1er neurone** se trouve dans l'hypothalamus postéro-latéral. Ses fibres descendent dans le tronc cérébral dans la formation réticulaire jusqu'au **2ème neurone**, où ils font le premier relais.

Ce 2ème neurone se trouve dans le centre de Budge-Waller, dans la substance intermedio-latérale de la moelle au niveau C8-T2. Ce neurone constitue les fibres pré-ganglionnaires qui quittent la moelle, surplombent l'apex pulmonaire, passent au travers du ganglion cervical inférieur ou ganglion stellaire (chez 80% des personnes, le ganglion cervical inférieur et le ganglion thoracique supérieur sont soudés) sans faire relais. Ce ganglion est situé derrière l'artère vertébrale au niveau C7. Ensuite, elles traversent le ganglion cervical médial et font relais avec le **3ème neurone** dans le ganglion cervical supérieur, qui se situe près de l'angle mandibulaire. Une partie des fibres post-ganglionnaires passent à côté de l'artère carotide externe, mais la plupart des fibres destinées à l'œil sont attachées à l'adventice de l'artère carotide interne sur une petite distance. Ensuite, elles pénètrent dans le sinus caverneux, accompagnent les nerfs crâniens VI et le V1 (nerf ophtalmique), entrent dans l'orbite par l'intermédiaire des nerfs ciliaires longs (branches du V1) à travers la fissure orbitaire supérieure et se terminent dans le muscle dilatateur de l'iris.

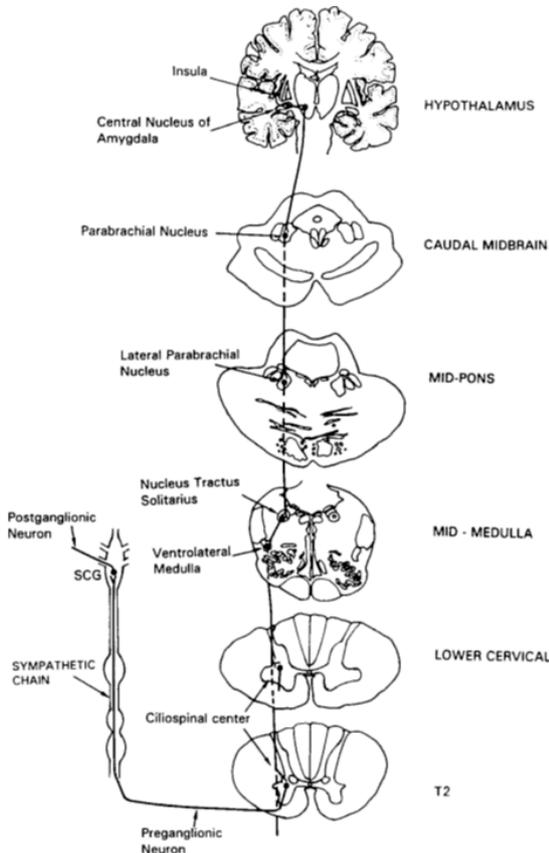
Figure. 1. Anatomie de la voie oculo-sympathique



**Fig. 1. Anatomie de la voie oculo-sympathique.** AS, anse sous-clavière; ECA, artère carotide externe; ICA, artère carotide interne; ICG, ganglion cervical inférieur; MCG, ganglion cervical moyen; SCG, ganglion cervical supérieur; FON, premier neurone; SON, deuxième neurone; TON: troisième neurone.

1. Reede D.L., Garcon E., Smoker W.R., Kardon R .Horner's syndrome: clinical and radiographic evaluation. Neuroimaging Clin N Am 2008;18:369-385

Fig. 2. Diagramme de la voie centrale oculo-sympathique.



**Fig. 2. Diagramme de la voie centrale oculo-sympathique.**

T2, coupe au niveau du deuxième segment thoracique. SCG, ganglion cervical supérieur.

2. Amonoo-Kuofi HS.  
Horner's syndrome revisited: with an update of the central pathway. Clin Anat 1999;12:345-361.

## Le syndrome de Horner

Ce syndrome a été décrit pour la première fois par Johann Friedrich Horner (1831-1886), un ophtalmologue suisse. Il a décrit en détail l'effet du dommage du nerf oculo-sympathique chez une femme de 40 ans. Son prédécesseur Claude Bernard, médecin et physiologiste français a décrit en 1852 l'effet de la lésion de la chaîne sympathique sur les animaux <sup>(9)</sup>.

Le syndrome de Horner est consécutif à l'atteinte des fibres du système nerveux sympathique innervant l'œil ou l'orbite, à un point quelconque de leur trajet. La lésion peut être centrale ou périphérique, et se caractérise par la triade classique qui associe un myosis, un ptosis et une anhidrose.

Le myosis traduit la levée du tonus sympathique sur le muscle dilatateur irien et il est plus marqué dans la pénombre. Le ptosis, modéré ou minime, est dû à une parésie du muscle de Müller

(muscle tarsal supérieur). On peut constater une élévation très légère de la paupière inférieure, appelé un « ptosis inversé », qui est également due à une parésie du muscle tarsal inférieur. Le degré de l'anhidrose dépend de localisation de la lésion. Le plexus sympathique qui accompagne l'artère carotide interne innerve des glandes sudoripares de la moitié du front. Une interruption dans cette partie de la voie sympathique provoque une anhidrose limitée à la moitié ipsilatérale du front.

Les signes cliniques de la triade classique ne sont souvent pas tous présents chez les patients, mais parmi eux, le myosis est le signe le plus constant du syndrome de Horner. L'appréciation d'une anisocorie se fait dans la pénombre et en lumière intense. A la lumière ambiante, la différence entre les deux pupilles chez les malades souffrant du syndrome de Horner n'est en général pas plus grande que 1 mm et peut être confondue avec une anisocorie physiologique. Si le réflexe photomoteur est normal, il peut s'agir d'un syndrome de Horner ou d'une anisocorie physiologique, qui est présente dans environ 20% de la population (<sup>10,11</sup>). Cette différence de taille des pupilles dans le syndrome de Horner va augmenter dans l'obscurité pour atteindre des valeurs de l'ordre de 2.5-3 mm.

Alors que le myosis n'est pas spécifique à la lésion oculo-sympathique, le déficit fonctionnel du muscle dilatateur, observé comme une redilatation lente après la fin de l'exposition à la lumière est pathognomonique du syndrome de Horner. En effet, après le dommage de la voie oculo-sympathique, on peut observer la prolongation de la re-dilatation de la pupille dans l'obscurité après un flash lumineux (« re-dilatation lag » en anglais). Ce phénomène très spécifique pour le syndrome de Horner n'est cependant pas toujours présent. La figure 3 montre la re-dilatation lente de l'iris avec une dénervation sympathique en comparaison avec une re-dilatation rapide de l'iris avec une innervation normale sur les tracés de la pupillographie.

Figure 3 : Pupillogramme d'une patiente souffrant du syndrome de Horner du côté droit.

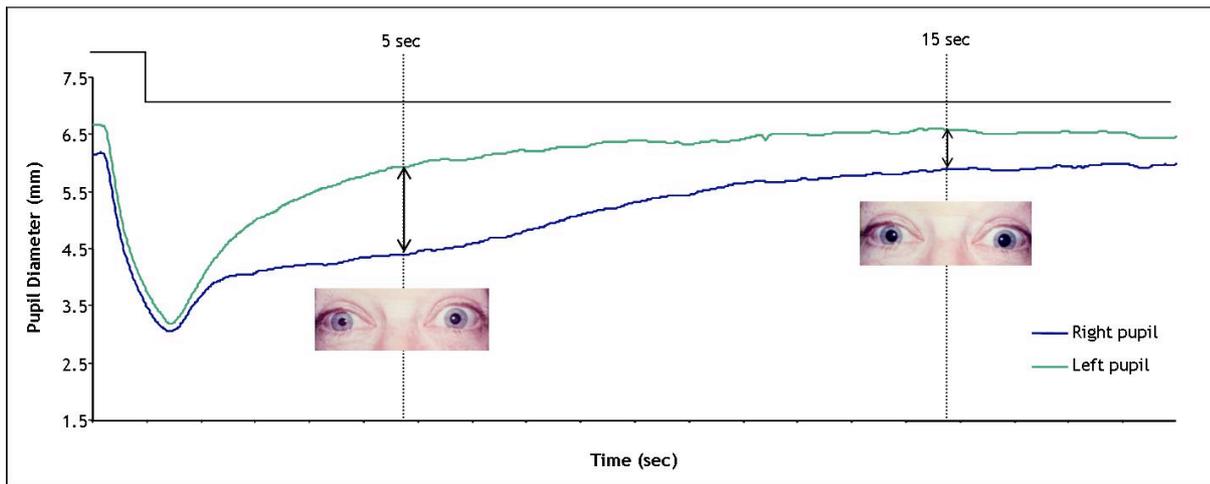


Figure 3. Pupillogramme d'une patiente avec un syndrome de Horner du côté droit (tracé supérieur) et une pupille normale du côté gauche (tracé inférieur). L'enregistrement consiste en un flash d'une seconde suivi de 19 secondes d'obscurité. Du côté normal, la pupille se redilate rapidement pendant les premières 5 secondes et moins rapidement pendant les 10 secondes suivantes, alors que l'œil droit se redilate plus lentement, jusqu'à retrouver son diamètre initial (avant le flash). Sur l'image à 5 secondes après le flash, on perçoit clairement une anisocorie marquée : la pupille droite est plus petite que la gauche, alors qu'à 15 secondes, la différence est toujours présente mais nettement moindre.

Les autres signes associés au syndrome de Horner incluent l'hyperémie conjonctivale transitoire, absence d'une hyperémie unilatérale faciale et hétérochromie irienne.

Les étiologies du syndrome de Horner sont diverses et dépendent souvent du niveau de la lésion.

Dans la lésion du 1<sup>er</sup> neurone, le syndrome de Horner est fréquemment lié à un syndrome de Wallenberg, causé par un infarctus de la fossette latérale du bulbe par atteinte de l'artère vertébrale ou de l'artère cérébelleuse postéro-inférieure. Dans ce cas, le syndrome de Horner est souvent associé à des atteintes d'autres nerfs crâniens, à une ataxie ipsilatérale et une hypoalgésie controlatérale. Parmi les autres causes d'atteinte du 1<sup>er</sup> neurone, on retrouve les maladies inflammatoires et les traumatismes <sup>(12)</sup>. Les causes les plus fréquentes sont données dans le tableau 1.

L'origine de la lésion du 2<sup>ème</sup> neurone est souvent tumorale : tumeur de l'apex pulmonaire (syndrome de Pancoast-Tobias), tumeurs neuroblastiques (très fréquentes chez les enfants) <sup>(8)</sup>.

Les étiologies les plus fréquentes des atteintes du 3<sup>ème</sup> neurone sont associées à une forte douleur : dissection de la carotide interne, algie vasculaire de la face, pathologie du sinus caverneux <sup>(8)</sup>.

Tableau 1 : Etiologies du syndrome de Horner, tiré de (8)

<p><b>Atteinte du premier neurone</b> (syndrome de Horner associé à d'autres signes neurologiques +++)</p> <p>Accident vasculaire cérébral hypothalamique, bulbaire (Wallenberg), protubérantiel ou pédonculaire</p> <p>Tumeur, lésions inflammatoires (abcès) des mêmes régions</p> <p>Atteinte de la chaîne sympathique au niveau médullaire: syringomyélie, traumatisme.</p>
<p><b>Atteinte du deuxième neurone</b> (syndrome de Horner pré-ganglionnaire)</p> <p>Tumeur de l'apex pulmonaire (syndrome de Pancoast -Tobias)</p> <p>Traumatisme, chirurgie thoracique (pontage, sympathectomie) ou cervicale (thyroïde), tumeurs primitives ou secondaires des mêmes régions</p> <p>Lésions du plexus brachial</p> <p>Neuroblastome (chez l'enfant)</p>
<p><b>Atteinte du troisième neurone</b> (syndrome de Horner post-ganglionnaire)</p> <p>Lésions de la carotide interne : thrombose, dissection (syndrome de Horner douloureux ++), traumatisme.</p> <p>Pathologie du sinus caverneux (syndrome de Horner associé à une atteinte des nerfs crâniens V, VI et parfois III), de l'apex orbitaire (syndrome de Horner associé à une atteinte des nerfs crâniens II, III, IV, V1 et VI). Algie vasculaire de la face (syndrome de Horner associé à hémicrâniées survenant par les crises quotidiennes).</p>

Le test à la cocaïne vérifie l'intégrité de la voie sympathique et il représente le "gold standard" des tests pharmacologiques pour le syndrome de Horner (la pupille anormale ne répond pas à la cocaïne). Le test à l'apraclonidine peut également être utilisé. Ce test est basé sur l'hypersensibilité adrénérgique de l'iris qui suit la dénervation (la pupille anormale se dilate tandis que la taille de la pupille normale reste inchangée).

## **Hypothèse**

La dénervation d'un muscle squelettique entraîne des changements fonctionnels et structuraux tels que la perte de force de contraction du muscle ou l'hypersensibilité à son neurotransmetteur (l'acétylcholine) ainsi qu'une atrophie musculaire. Plus la dénervation est ancienne, plus les altérations seront importantes. L'examen clinique et certains examens comme l'électromyogramme (EMG) et l'histologie permettent de quantifier ces atteintes structuro-fonctionnelles et de surveiller leur évolution.

Dans le cadre d'un syndrome de Horner, la dénervation du muscle lisse dilatateur de l'iris entraîne une modification de sa fonction avec apparition d'un retard de redilatation pupillaire après stimulation lumineuse, et une hypersensibilité adrénérgique. En revanche, nous ne savons pas s'il existe une atteinte de la structure de l'iris et l'examen biomicroscopique n'est pas assez sensible pour la détecter.

Nous émettons l'hypothèse que l'atteinte du nerf oculo-sympathique entraîne non seulement une altération de fonction du muscle dilatateur de l'iris mais également une altération de sa structure. Dans ce cas, on peut supposer que plus la durée de la dénervation sympathique est grande, plus les atteintes structure-fonction de l'iris seront importantes.

## **Objectifs**

Chez les patients présentant un syndrome de Horner, l'atteinte fonctionnelle du muscle dilatateur de l'iris peut être quantifiée par un test de pupillométrie avec mesure du retard de redilatation pupillaire après flash lumineux. Nous proposons d'évaluer et de mesurer l'atteinte structurelle de l'iris à l'aide de l'OCT (tomographie oculaire par cohérence) du segment antérieur, examen qui réalise des coupes de l'iris et une évaluation de la surface de l'iris.

Les résultats pupillométriques et de l'OCT seront ensuite corrélés à la durée de la pathologie.

## **Patient et Méthodes**

Patients :

8 Personnes (4 femmes, 4 hommes âgés de 31 à 61 ans) présentant un syndrome de Horner unilatéral sont intégrées à l'étude. Ces personnes ont été choisies dans une base de données des patients suivis à l'Unité de Neuro-Ophtalmologie de l'Hôpital Ophtalmique Jules-Gonin à Lausanne. Après revue de leur dossier médical (AK), les patients ne présentant pas d'autres atteintes oculaires qu'un syndrome de Horner unilatéral confirmé par un test à la cocaïne positif<sup>(13)</sup>, sans histoire de traumatismes oculaires et en l'absence de traitement topique sont invités à

participer à cette étude. Leur consentement éclairé a été obtenu par oral et par écrit conformément au protocole approuvé par Commission Cantonale (VD) d'Ethique de la Recherche sur l'Être Humain.

Méthodes :

Les sujets de cette étude sont soumis à une série de tests visant à définir la structure (OCT) des muscles iriens et à leur réactivité (pupillométrie).

Pupillométrie :

La réaction pupillaire des sujets est enregistrée à l'aide d'un eyetracker (ArringtonResearch, Scottsdale, AZ, USA). Ce dispositif permet de mesurer à une fréquence de 60Hz les variations du diamètre des deux pupilles simultanément grâce à deux caméras vidéo et deux diodes électroluminescentes infrarouges montées sur une monture de lunettes et couplée à un ordinateur. La réaction pupillaire est induite par des stimuli lumineux provenant d'un stimulateur pour électrorétinogramme (Diagnosys, Espion, Lowell, MA, USA).

Le sujet est placé face au ganzfeld de l'électrorétinogramme après avoir revêtu les lunettes de l'eyetracker dans une pièce obscure. L'enregistrement du diamètre des pupilles débute par trente secondes sans stimulation puis surviennent 4 flashes de lumière blanche d'une seconde et de 100cd/m<sup>2</sup> ; chaque flash est suivi de 30 secondes d'obscurité. Il est demandé au sujet de fixer au loin, de manière à éviter que l'accommodation-convergence n'influence le diamètre pupillaire.

Les résultats ainsi obtenus sont analysés à l'aide du logiciel Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA). La taille des pupilles, initialement représentée en ratio par le pupillomètre, est ensuite retranscrite en pourcentage où 100% est égal à la taille maximum de la pupille durant la seconde précédant le flash et 0% est égale à la taille minimum de la pupille dans les deux secondes suivant le début du flash. La différence de taille entre les pupilles, en pour cent, 5 secondes après le flash et 15 secondes après le flash est analysée. Cette méthode d'analyse de la différence de taille des pupilles entre 5 et 15 secondes après le flash permet de quantifier le dilation lag <sup>(14)</sup> tel que : ( $\varnothing$  pupille « saine » 5 sec après le flash% -  $\varnothing$  pupille « Horner » 5 sec après le flash%) - ( $\varnothing$  pupille «saine» 15 sec après le flash% -  $\varnothing$  pupille «Horner» 15 sec après le flash%) = retard de dilatation.

Au vu des grandes variations de dilation lag, le protocole inclus 4 stimulations de manière à augmenter les chances de percevoir le plus grand retard de dilatation possible <sup>(15)</sup>.

Tomographie oculaire par cohérence (OCT) du segment antérieur

Préalablement, la réfraction des sujets est évaluée à l'aide d'un auto-réfractomètre (Nidek, ARK 700 A, Gamagori, Aichi, Japon). Des coupes de l'iris sont ensuite obtenues avec un OCT du segment antérieur (Visante OCT Model 1000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA).

L'OCT permet d'obtenir des images de coupe de l'iris in vivo (figure 4). C'est une technique d'imagerie qui fonctionne de manière similaire à l'échographie mais en utilisant des ondes lumineuses (1310 nm) plutôt que sonores. L'acquisition de ces images s'effectue par interférométrie à basse cohérence : des rayons lumineux sont transmis le long de deux chemins optiques : l'œil et la chambre de référence de l'interféromètre. En variant la longueur du chemin optique de référence, l'interféromètre analyse le signal de renvoi afin de déterminer la longueur axiale du signal de réflectivité du tissu oculaire.

Figure 4 : Enregistrement du segment antérieur avec l'OCT Visante :

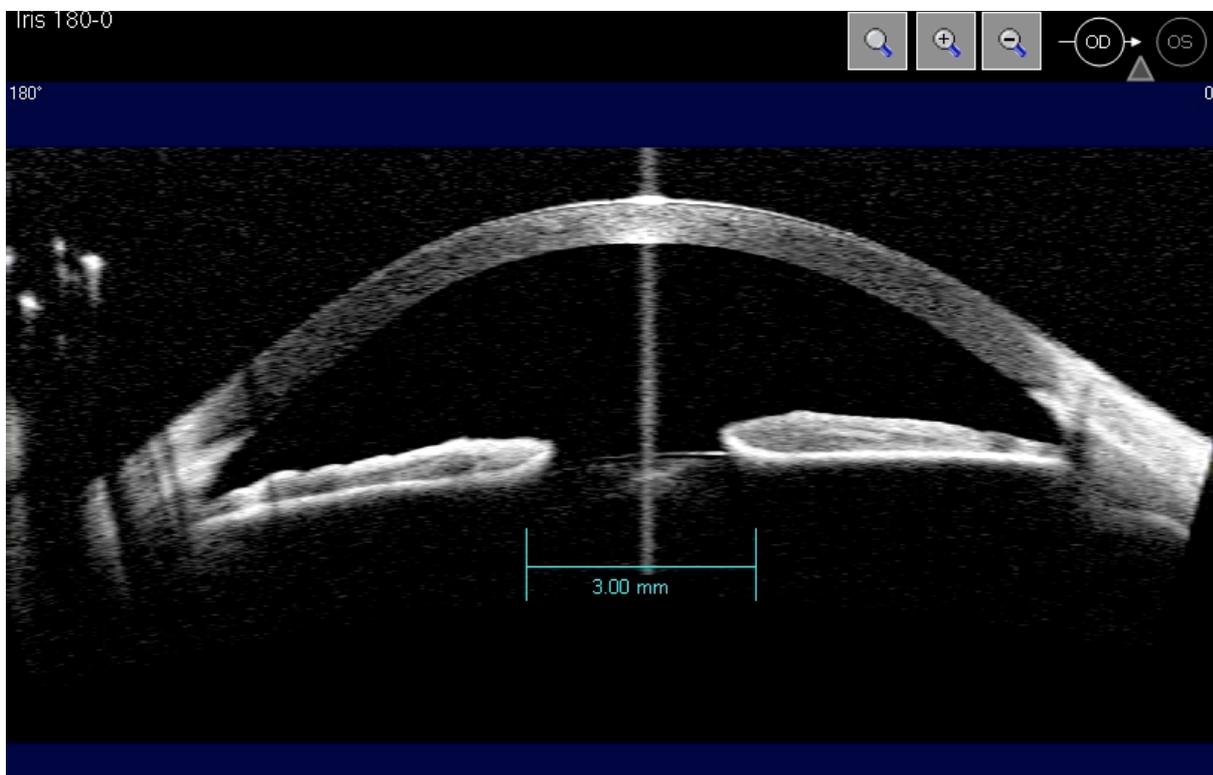


Figure 4 : Coupe du segment antérieur faite avec l'OCT Visante, Model 1000, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA, USA. La ligne de référence de longueur définie en millimètres (3mm) est nécessaire pour transcrire les pixels en millimètres.

Le patient est installé devant l'appareil et fixe une croix au centre d'un écran avec un œil. Afin d'assurer une bonne fixation, la machine est réglée avec les valeurs de réfraction obtenues à l'aide de l'auto réfractomètre. L'enregistrement se fait en utilisant des coupes de 6 mm de profondeur, de 16 mm de long contenant 512 A-scans par ligne. La mesure est répétée pour 4 méridiens (0-180°, 45-225°, 90-270° et 135-315°). L'examineur centre le scan le plus au milieu de la pupille possible. L'œil controlatéral est stimulé par une lampe de poche (Heine, C-17.080, Herrsching, Bavière, Allemagne) juste avant la mesure afin d'assurer la plus grande contraction pupillaire possible et, donc, la plus grande homogénéité entre la taille des pupilles intra- et inter-sujets. Les coupes obtenues sont exportées après y avoir inclus une ligne référence de longueur définie en millimètres (3mm) en format jpeg vers un ordinateur où elles sont analysées avec le logiciel ImageJ (US National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA). Afin de transcrire les pixels en millimètres une calibration de la ligne de référence est effectuée. L'image est ensuite transcrite en 8 bits et axée de façon à ce que l'iris soit le plus horizontal possible. Un cadre de sélection est placé de manière à ne contenir que l'iris ; les bords latéraux de ce cadre s'arrêtant à l'angle irido-cornéen (boxing). La partie de l'image hors de ce rectangle est effacée. L'ajustement du seuil par entropie de Rényi est utilisé pour réduire le bruit. La surface de chaque héli-iris est mesurée pour 4 coupes (0° et 180°, 45° et 225°, 90° et 270°, 135° et 315°) en mm<sup>2</sup>.

## **Résultats :**

8 patients (4 hommes et 4 femmes) âgés de 31 à 61 ans ont participé à cette étude. Ils ont un syndrome de Horner unilatéral confirmé, avec une durée de maladie de 3 à 70 mois. L'atteinte est préganglionnaire (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup> neurone) chez 5 patients, et post-ganglionnaire (3<sup>ème</sup> neurone) chez les 3 autres patients. Les causes de la maladie sont variables.

Dans le groupe de patients avec atteinte préganglionnaire, les trois premiers patients ont respectivement, un syndrome de Horner idiopathique, un kyste thyroïdien hémorragique et une gangliopathie dans la région de l'artère sous-clavière dans le cadre d'un lymphome hodgkinien. Le quatrième patient du groupe préganglionnaire a soit une hernie discale C5-C6, soit une plexopathie brachiale idiopathique. Le dernier patient de ce groupe a une migraine basilaire.

Dans le groupe de patients avec atteinte post-ganglionnaire, les patients ont respectivement un syndrome de Horner idiopathique, un syndrome de Horner d'origine iatrogène (post injection d'anti-inflammatoire pour un blocage cervical) et un hémangiome intra-orbitaire du toit de l'orbite.

Les données de ces patients sont présentées dans le tableau 2.

Tableau 2 : Patients de l'étude :

Patient	Sexe	Age (années)	Horner (mois)	Côté atteint	Neurone atteint	Etiologie
1	M	61	24	G	3	Hémangiome intra-orbitaire
2	F	47	12	D	2	Kyste thyroïdien hémorragique
3	F	51	41	G	2	Lymphome hodgkinien (ganglion région artère sous-clavière)
4	F	52	6	D	2	Hernie discale aiguë (C5-C6) ou plexopathie brachiale idiopathique
5	M	41	8	G	3	Idiopathique
6	M	31	70	D	3	Iatrogène (post inject. anti-inflammatoire cervical)
7	M	41	3	D	1	Migraine basilaire
8	F	58	55	D	2 (DD 1)	Idiopathique

Tableau 2 : légende

G : gauche. D : droite (côté atteint du syndrome de Horner) chez un patient défini.

Neurones : 2<sup>ème</sup> : le dommage est pré-ganglionnaire et se situe entre le centre du Budge-Waller et le ganglion cervical supérieur. Pour le patient n°8, le dommage est pré-ganglionnaire, mais le neurone n'est pas défini (1<sup>er</sup> ou 2<sup>ème</sup>) ; le dommage probable se situe entre l'hypothalamus et le

ganglion cervical supérieur. 3<sup>ème</sup> : le niveau du dommage est post-ganglionnaire et se situe entre le ganglion cervical supérieur et l'œil.

Le dysfonctionnement du muscle dilatateur de l'iris est évalué par la mesure du retard de redilatation. Dans cette étude, le retard de redilatation est exprimé en différence de taille pupillaire en pour cent entre 5 secondes et 15 secondes après un flash lumineux (Fig. 5). Une valeur positive indique que l'œil atteint du syndrome de Horner se redilate plus lentement que l'œil sain.

Figure 5 : Pupillogramme en % d'un patient présentant un syndrome de Horner

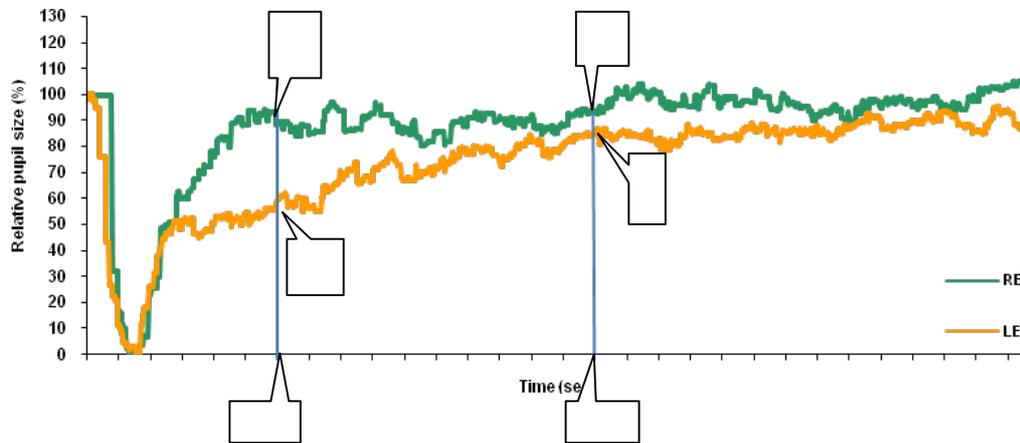


Figure 5. Pupillogramme (différence entre les deux pupilles exprimées en %) d'un patient présentant un syndrome de Horner gauche la (courbe inférieure correspond à l'œil gauche, la courbe supérieure à l'œil droit). On considère les mesures prises à la 5<sup>ème</sup> et la 15<sup>ème</sup> secondes (barres transversales) après le flash. Sur l'axe des x, le temps est mesuré en secondes ; t 0 est défini par le moment du flash. Le pupillogramme commence au moment du flash (première seconde), puis se fait dans l'obscurité (29 secondes suivantes). L'axe des y représente la taille relative de la pupille en %, 100% correspondant à la taille de la pupille 1 sec avant le flash et 0% correspondant à la taille minimale, obtenue dans les deux premières secondes après le flash. La différence est calculée par A – B (taille pupille saine – taille pupille atteinte) à 5 secondes, et par a - b à 15 secondes ; toute différence positive définit un dilation lag ou retard de redilatation.

Tableau 3 : Mesures des tailles pupillaires et du retard de redilatation (en % par rapport à la taille pupillaire de base) chez 7 patients atteints de syndrome de Horner.

Patient	*DPR à 5 sec (%)			**DPR à 15 sec (%)			***RD
	L'œil normal	L'œil Horner	Anisocorie relative	L'œil normal	L'œil Horner	Anisocorie relative	
1.	88	57.8	30.2	96	88	8	22.2
2.	74	51	23	91	85.6	5.4	17.6
3.	82	72	10	99	98.43	1.57	8.43
4.	95.1	63	32.1	99	90	9	23.1
5.	60	48	13	92	84.51	7.49	3.51
6.							
7.	86	62	24	98	91	7	17
8.	63.3	42	21.3	84	81	3	18.3

Tableau 3 : \*DPR : Diamètre pupillaire relatif : taille de la pupille en % par rapport à la contraction maximale, à 5 sec\* et \*\* à 15 sec dans l'obscurité

\*\*\* RD : Retard de redilatation : calculé par (différence de taille entre les deux pupilles à 5 sec\*) – (différence de taille entre les deux pupilles à 15 sec\*\*)

L'œil normal – l'œil du côté sain

L'œil Horner – l'œil du côté malade

Anisocorie- différence entre la taille de la pupille du côté sain et du côté malade.

La pupillométrie a été réalisée chez 7 patients sur 8, un problème technique du pupillomètre ayant empêché l'enregistrement du dernier patient. Le retard de redilatation pupillaire (RD) a été démontré chez tous les patients. Le plus important RD (23.1%) est retrouvé chez la patiente n°4, une femme de 52 ans avec un syndrome de Horner pré-ganglionnaire (hernie discale C5 – C6 versus plexopathie brachiale idiopathique) récent (6 mois). Le sujet présentant le deuxième plus grand résultat de RD (22.2%) est le patient n°1 un homme de 61 ans avec une atteinte post-

ganglionnaire (hémangiome intra-orbitaire), relativement récente (24 mois). Le résultat de RD le plus petit° 5, un homme de 41 ans avec une atteinte post-ganglionnaire récente (8 mois) idiopathique.

Sur les images obtenues par l'OCT, on calcule la surface moyenne en mm<sup>2</sup> d'une tranche d'iris ; la mesure est répétée 4 fois pour obtenir le résultat sur 8 demi-iris (AIM : aire irienne moyenne), et ce du côté sain et du côté atteint.

Tableau 4 : Résultats de l'aire irienne moyenne sur les coupes de l'OCT :

Patient	*Aire irienne moyenne AIM (mm <sup>2</sup> )		** différence d'AIM (mm <sup>2</sup> )	***différence d'AIM (%)
	Œil normal	Œil Horner		
1.	2.72	2.81	-0.09	-3.30
2.	2.51	2.35	0.16	6.37
3.	2.74	2.57	0.16	5.84
4.	2.71	2.49	0.22	8.11
5.	2.23	2.54	-0.31	-13.9
6.	1.85	1.73	0.13	7.03
7.	2.78	2.59	0.18	6.47
8.	2.61	2.54	0.07	2.68

Tableau 4 :

\*- Aire irien moyen : surface moyenne de 8 coupes de demi-iris. Normal- l'œil du côté sain. Horner- l'œil du côté malade.

\*\* - Différence d'AIM en mm<sup>2</sup>: différence entre les surfaces moyennes de 8 coupes de demi-iris du côté sain et du côté Horner.

\*\*\*- Différence d'AIM en % : Différence entre les AIM du côté sain et du côté Horner, divisée (:) par l'AIM du côté sain et multiplié (x) par 100 pour obtenir un pourcentage.

La différence de surface de l'iris entre l'œil atteint et l'œil sain a été calculée par la différence des aires iriennes moyennes de chaque œil à partir des coupes d'OCT visante. Cette différence (exprimée en %) est calculée ainsi :

Différence d'aire irienne (%) = (aire irienne de l'œil sain – aire irienne de l'œil atteint) \* 100/ aire irienne de l'œil sain

Lorsque cette différence est positive, cela signifie que la surface irienne de l'œil sain est supérieure à celle de l'œil atteint ; à contrario, une différence négative signifie une surface irienne de l'œil sain inférieure à celle de l'œil atteint.

Pour la majorité des patients (6 sur 8), la différence d'aire irienne est positive. Pour 2 d'entre eux, cette différence est négative : le patient n°5, un homme de 41 ans avec un syndrome de Horner idiopathique depuis 8 mois, avec une différence d'aire irienne de -13.9% et un dilation lag minime (3.51%), et le patient n°1, un homme de 61 ans avec un syndrome de Horner depuis 24 mois lié à un hémangiome orbitaire, pour lequel la différence de surface de l'iris est moins grande (-3.3%) ; ce patient présente l'un des plus grands dilation lag (22.2%).

Nous avons ensuite corrélé cette différence d'aire irienne au retard de redilatation pupillaire. Il existe une faible corrélation entre ces 2 paramètres (coefficient de corrélation R<sup>2</sup>= 0.32).

Figure 6. Corrélation entre la différence d'aire irienne en % et le retard de re-dilatation

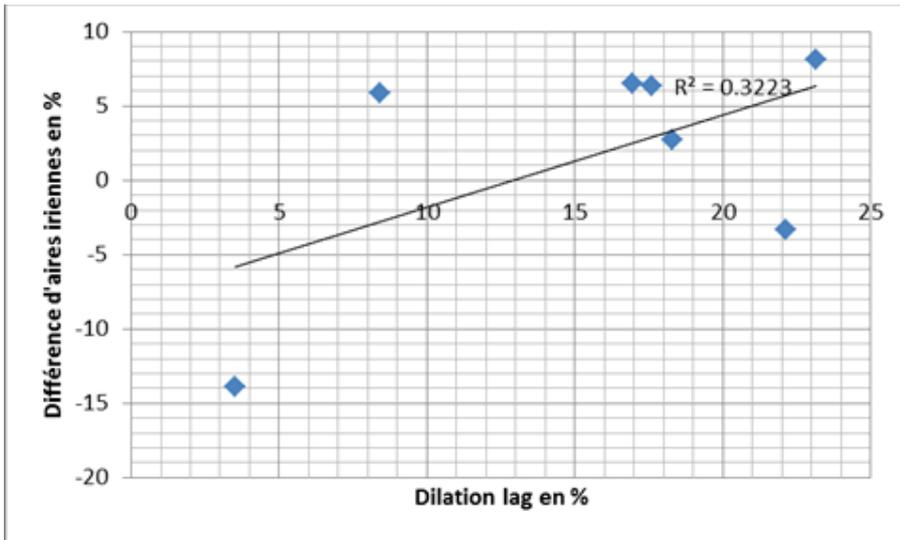


Figure 6. En comparant le dilatation lag en % avec la différence d'aire irien en %, on trouve une légère corrélation entre l'augmentation de la différence irienne, c'est-à-dire la diminution de surface de l'iris de l'œil atteint de syndrome de Horner par rapport à l'œil sain et le retard de redilatation pupillaire.

Nous avons également voulu corréler l'importance du retard de re dilatation (en %) avec la durée du syndrome de Horner (en mois). Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre ces deux facteurs  $R^2 = 0,0013$

Figure 7. Corrélation entre le dilatation lag en % et la durée du syndrome de Horner.

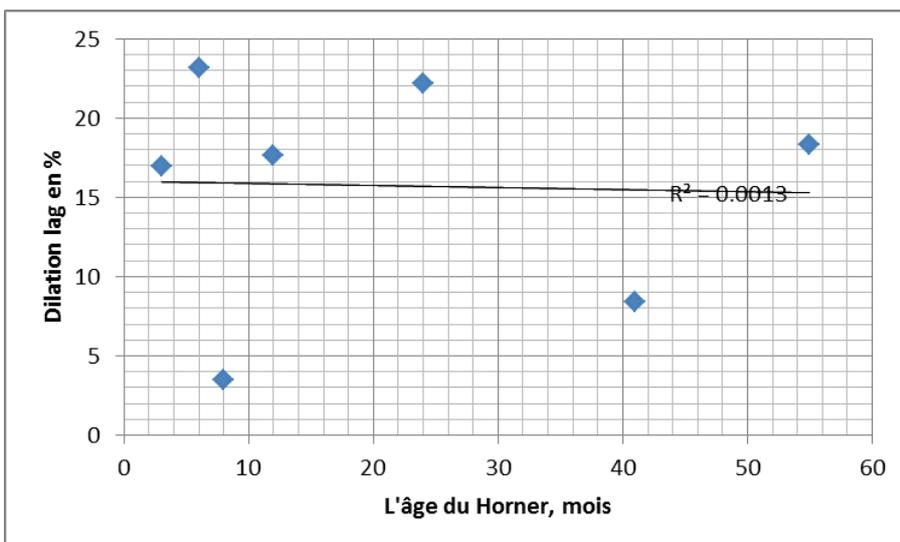


Figure 7. Aucune corrélation n'est mise en évidence entre le dilatation lag et la durée de la maladie.

Nous avons cherché une corrélation entre l'âge du patient et une durée du dilatation lag (Figure 8.). Il y a une faible tendance à l'augmentation du retard de re dilatation avec l'âge du patient  $R^2=0,33$ .

Figure 8. Corrélation entre l'âge du patient (ans) et le dilation lag (en %)

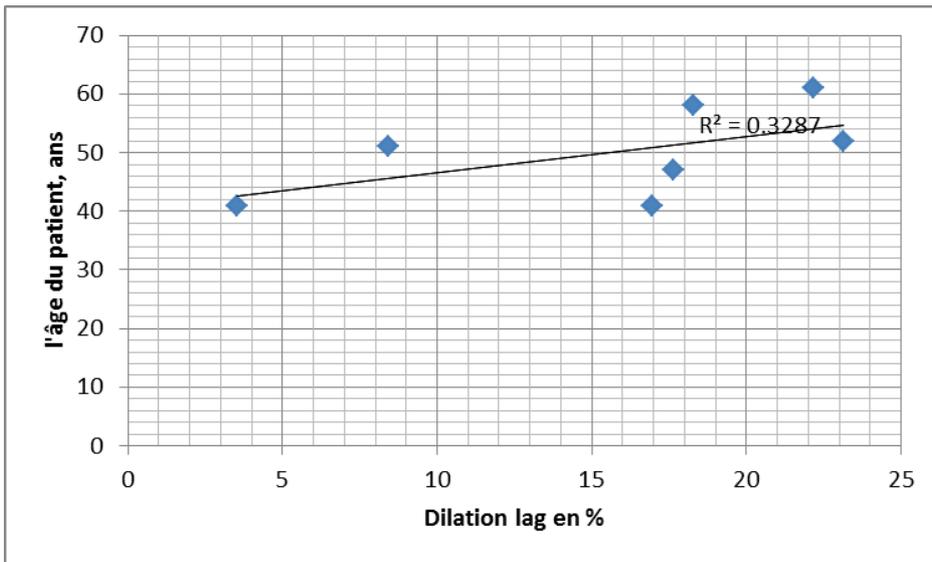


Figure 8 Une faible tendance d'augmentation de retard de redilatation (en %) et l'âge du patient (ans).

Ensuite, nous avons recherché une corrélation entre la différence d'aires iriennes (en %) et la durée de la maladie (en mois), sans mise en évidence de corrélation significative  $R^2=0,052$ .

Figure 9. Corrélation entre la durée de la maladie et la surface des coupes iriennes.

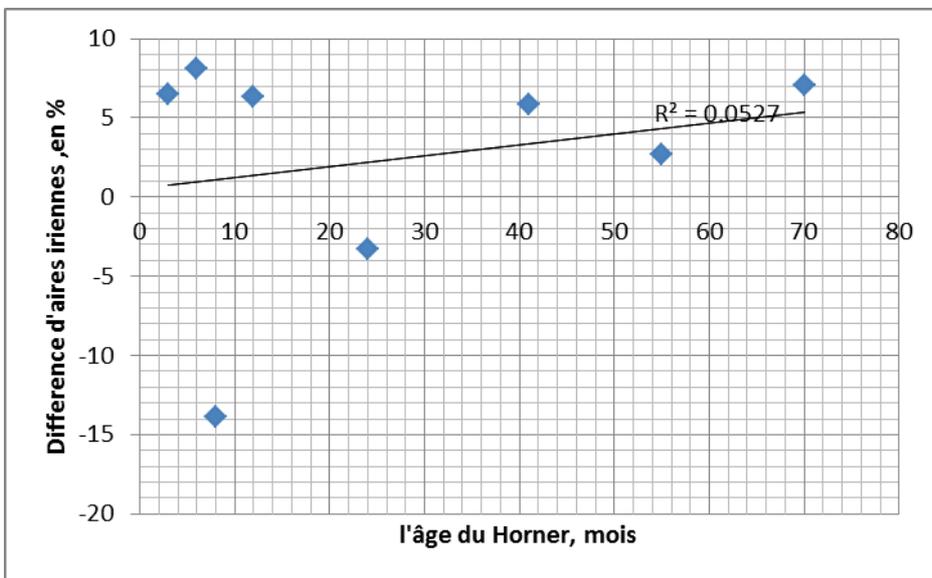


Figure 9. Pas de corrélation entre l'âge du Horner (mois) et la différence d'aires iriens (%)

**Discussion :**

Lors d'un syndrome de Horner, la dénervation sympathique des muscles de l'iris entraîne des altérations fonctionnelles telles qu'une hypersensibilité adrénérgique ou un retard de redilatation pupillaire après stimulation lumineuse. Chez tous les patients testés dans notre étude, un retard de redilatation a été enregistré et quantifié. Par contre, il n'y a aucune relation entre le niveau anatomique d'atteinte (1<sup>er</sup>, 2<sup>ème</sup> ou 3<sup>ème</sup> neurone touché) et l'importance du retard de redilatation pupillaire.

Nous émettons l'hypothèse que lors d'un syndrome de Horner avec dénervation sympathique, il existerait non seulement des atteintes fonctionnelles mais aussi des atteintes de la structure de l'iris, en analogie avec l'atrophie des muscles squelettiques lors d'une dénervation. Nous avons évalué l'atteinte structurelle de l'iris par la mesure d'aire irienne via l'OCT visante.

Nous avons observé que la surface irienne de l'œil atteint du syndrome de Horner était en général plus petite que celle du côté sain (6 cas sur 8), Ce résultat peut être expliqué par une perte de trophicité du muscle dilatateur de l'iris secondaire à la dénervation sympathique. Notons cependant que les fibres musculaires ne constituent qu'une faible partie de la surface irienne en comparaison avec les éléments conjonctifs et les mélanocytes, et que les variations de surfaces iriennes liée à une atteinte structurelle musculaire (atrophie) sont de ce fait faibles.

Ce résultat pourrait également être expliqué par une surface irienne plus grande de l'œil sain par rapport à l'œil atteint du syndrome de Horner, avant la survenue d'un syndrome de Horner. Nous n'avons trouvé aucune donnée dans la littérature concernant les mesures par OCT de la surface de l'iris des deux yeux chez des sujets sains ; une différence physiologique au départ n'est pas exclue, et pourrait expliquer ces résultats. Il serait intéressant de réaliser des études visant à calculer la surface irienne de chaque œil chez des sujets sains.

Nous avons montré qu'il existait une faible corrélation entre la différence d'aire irienne et l'importance du retard de re-dilatation pupillaire ( $R^2=0.32$ ) : plus l'iris est touché par la maladie (diminution de la surface des coupes iriennes du côté atteint, donc différence d'aire irienne importante), plus la redilatation est lente, puisque le muscle atteint perd partiellement sa fonction.

Le dilatateur de la pupille est un petit muscle qui se situe dans la couche la plus postérieure de l'iris ; les modifications de son volume peuvent être peu ou pas significatives du fait de sa taille. L'OCT visante n'est peut-être pas une méthode assez sensible pour mesurer ses dimensions et son degré d'atteinte mais seule une analyse histologique permettrait de vérifier s'il existe réellement une atrophie du muscle dilatateur de l'iris lors du syndrome de Horner.

Nos résultats montrent une tendance à la diminution de surface irienne de l'œil atteint du syndrome de Horner. Nous avons émis une hypothèse que plus la durée de la dénervation sympathique est grande, plus la surface irienne de l'œil atteint serait petite. Nous avons donc voulu corrélérer ces 2 paramètres chez nos patients. Nous n'avons cependant pas mis en évidence de corrélation significative entre la diminution d'épaisseur irienne du côté malade et la durée du syndrome de Horner. Il n'y a pas non plus de corrélation significative entre la diminution de surface irienne du côté malade et l'âge du patient.

La dénervation sympathique du muscle dilatateur de la pupille entraîne donc d'une part des changements fonctionnels, comme le retard de re-dilatation après un flash lumineux, quantifié par la pupillométrie et d'autre part des changements structuraux, tels que la diminution de la surface irienne faisant suspecter un certain degré d'atrophie musculaire, mesurée in vivo par l'OCT visantel. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation significative entre l'atteinte fonctionnelle (importance du retard de redilatation pupillaire) ou l'atteinte structurelle (diminution de la surface irienne de l'œil atteint) et la durée du syndrome de Horner.

Nous reconnaissons cependant que notre étude présente certaines limites du fait du petit nombre de patients testés. Des études permettant de tester un plus grand nombre de patients atteints de syndrome de Horner sont prévues pour vérifier nos résultats préliminaires.

Dans le cadre d'un syndrome de Horner, la dénervation sympathique du muscle dilatateur de l'iris (muscle lisse) entraîne l'apparition d'un retard de re-dilatation pupillaire après stimulation lumineuse et une hypersensibilité adrénérgique. Dans notre étude, nous montrons que cette dénervation sympathique mène également à la diminution de l'épaisseur irienne dans 6 cas sur 8, ce qui pourrait être expliqué par la diminution de l'épaisseur du muscle dilatateur de l'iris (atrophie). Cette hypothèse ne peut toutefois pas être confirmée formellement, puisque seule une analyse histologique permettrait de vérifier notre hypothèse. Dans 2 cas sur 8 cependant, le résultat est inverse, avec un iris du côté du syndrome de Horner plus épais que ce du côté sain. Dans ces deux cas, on peut postuler qu'il existe soit une hypertrophie musculaire après la dénervation, soit une inégalité d'épaisseur initiale en défaveur du côté sain. A l'appui de la première hypothèse, un travail in vivo chez l'animal avec analyse histologique a montré qu'une hypertrophie de certains types de fibres des muscles extra-oculaires après dénervation était présente chez le lapin (<sup>16</sup>), bien qu'il s'agisse dans ce cas de musculature striée et non de musculature lisse comme dans le cas du muscle dilatateur de l'iris.

En conclusion, l'atteinte des voies oculo-sympathiques entraîne une non seulement altération de la fonction du muscle dilatateur de l'iris (évaluées par l'importance du retard de redilatation pupillaire via la pupillométrie), mais également de sa structure (mesurée par la surface de l'iris en OCT visante) ; par contre, il n'y a pas d'influence de la durée de la maladie sur ces altérations de la fonction et de la structure du muscle dilatateur de l'iris.

#### Références :

1. Robbins S. L. Anatomie pathologique : bases morphologiques et physiopathologiques des maladies [révisé par] R.S. Cotran, V. Kumar, T. Collins. 3ème éd. Padoue : PICCIN, 2000, pp. 1515 – 1522.
2. Pellegrino C. An electronical microscope study of denervation atrophy in red and white skeletal muscle fibers. *J Cell Biol* 1963;17:327-329.
3. Braune S., Reinhardt M., Braune S., Reinhardt M., Schnitzer R., Riedel A., Lücking C.H. Cardiac uptake of MIBG separates Parkinson's disease from multiple system atrophy. *Neurology* 1999; 53:1020-1025.
4. Nakamura T., Hirayama M., Ito H., Takamori M., Hamada K., Takeuchi S., Watanabe H., Koike Y., Sobue G. Dobutamine stress test unmasks cardiac sympathetic denervation in Parkinson's disease. *J NeuroSci* 2007; 263:133-138.
5. Ganong F. W., Jobin M. Physiologie médicale. 2ème éd. L'hypersensibilité de dénervation. Bruxelles : De Boeck, 2005, pp. 111-112.
6. Guyton A.C. Précis de Physiologie Médicale. Padoue : Piccin, 1996, pp. 69-99.
7. Rigal D., Chiambaretta F. L'iris et sa pathologie. Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie de France, rapport annuel. Marseille : Imprimerie Lamy, 2003.
8. Vignal C., Miléa D. Pupille. In : Neuro-ophtalmologie. Paris : Elsevier, 2002, pp. 313-324.
9. Amonoo-Kuofi HS. Horner's syndrome revisited: with an update of the central pathway. *Clin Anat* 1999;12:345-361.

10. Vignal-Clermont C., Cochard-Marinowski C. Pathologie pupillaire. *EncyclMédChir* (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-510-A-10, 1997:1-8.
11. Kawasaki A. Disorders of pupillary function, accommodation and lacrimation. In : Miller N., Newman N.J., Biousse V., Kerrison J., editors. *Walsh and Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology*, 5th ed. Lippincott, Williams and Wilkins, 1999, pp. 11-13.
12. Mughal M., Longmuir R. Current pharmacologic testing for Horner syndrome. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2009; 9:384–389
13. Kardon R.H., Denison C.E., Brown C.K., Thompson H.S.. Critical evaluation of the cocaine test in the diagnosis of Horner's syndrome. *Arch Ophthalmol* 1990;108:384-387.
14. Pilley S.F., Thompson H.S.. Pupillary "dilation lag" in Horner's syndrome. *Br J Ophthalmol* 1975;59:731-735.
15. Crippa S.V., Borruat F.X., Kawasaki A. Pupillary dilation lag is intermittently present in patients with a stable oculosympathetic defect (Horner syndrome). *Am J Ophthalmol*. 2007;143:712-715.
16. . Asmussen G., Kiessling A. Hypertrophy and atrophy of mammalian extraocular muscle fibres following denervation. *Experientia* 1975;31:1186–1188.