

# REACTIVITE PUPILLAIRE A LA TROPICAMIDE DANS LA MALADIE D'ALZHEIMER

JACOB B.\*, CHARLIER J.\*\*\*, BUQUET C.\*\*\*, PASQUIER F.\*, PETIT H.\*, HACHE  
J.C.\*\*\*

SILFEV, Lille, 1997

\* Service de Neurologie

\*\* Groupe Vision et Regard, Institut de Technologie Médicale

\*\*\* Service d'Exploration Fonctionnelle de la Vision CH&U de LILLE, FRANCE.

## RESUME

**But.** Etudier les mécanismes responsables de l'hyper réactivité de la pupille à un agent anticholinergique dans la maladie d'Alzheimer.

**Méthodes.** La taille de la pupille au repos et le réflexe pupillaire à la lumière ont été étudiés au cours des 30 minutes suivant l'instillation de tropicamide 0,01 % chez 20 patients Alzheimer et 20 sujets témoins appariés suivant l'âge. Le diamètre pupillaire était quantifié à l'aide d'un photo-oculographe infra- rouge.

**Résultats.** Le diamètre pupillaire initial était significativement plus petit chez les Alzheimer (4,61 mm pour les témoins contre 4,33 mm pour les Alzheimer,  $p = 0,074$ ). 30 minutes après l'instillation de tropicamide, le diamètre de la pupille instillée a atteint un niveau identique chez les témoins ET chez les Alzheimer (5,05 mm pour les témoins, 5,06 mm pour les Alzheimer,  $p = 0,87$ ). Il n'y avait pas de différence significative pour la latence du réflexe pupillaire (305,6 msec pour les témoins, 309,4 msec pour les Alzheimer,  $p=0,56$ ).

**Conclusions.** La diminution de la taille pupillaire initiale et la normalité de la latence du réflexe pupillaire sont en désaccord avec l'hypothèse d'une atteinte du système parasympathique.

# INTRODUCTION

L'hyper réactivité de la pupille à un agent anticholinergique, la tropicamide, a été proposée pour le diagnostic précoce de la maladie d'Alzheimer [1]. Cependant, plusieurs études récentes ont remis en cause la valeur de ce test en raison d'un manque de spécificité et de sensibilité [2-7]. Il est possible que ces problèmes soient dus à une absence de contrôle de certains paramètres de l'examen et à une compréhension insuffisante des mécanismes impliqués. Afin de mieux comprendre les mécanismes de l'hyper réactivité à un agent anticholinergique, nous avons d'abord étudié le diamètre pupillaire au repos (DPR). En effet, il est connu qu'une atteinte des fibres du système efférent parasympathique par une lésion du III ou du noyau oculomoteur commun entraînent une augmentation du diamètre pupillaire au repos. [8].

Nous avons également étudié la latence du réflexe pupillaire à la lumière (RPL) comme un indice de l'activité du système nerveux parasympathique [9]. Plusieurs études de l'action d'agents pharmacologiques sur la pupille montrent que les réponses sont très dépendantes du diamètre pupillaire initial [10-11]. Malheureusement, ce paramètre n'a pas été pris en compte dans les études précédentes sur les réponses de la pupille à la tropicamide chez les patients Alzheimer [1-7], ces études se basant uniquement sur les variations relatives de diamètre pupillaire.

L'hypothèse que nous avons voulu tester est que les variations de diamètre pupillaire initiale sont l'une des causes des faibles spécificités et sensibilités trouvées lors des études mentionnées précédemment. Afin de répondre à cette question, nous avons étudié les variations absolues du diamètre pupillaire et analysé l'influence du diamètre initial sur les réponses obtenues.

## METHODES

Nous avons étudié 20 patients atteints de la maladie d'Alzheimer suivant les critères NINCDS-ADRDA [12] et un groupe témoin de 20 personnes âgées sans signe de perte de mémoire ou de problèmes cognitifs lors de l'entrevue clinique et avec un score MMS supérieur à 26/30. Les 2 groupes étaient appariés suivant l'âge et le sexe. (moyenne 68,5 ans chez les Alzheimer et 67,0 ans chez les témoins). Les sujets recevant des traitements agissant sur la pupille ont été exclus de l'étude de même que les sujets avec hypertension oculaire, glaucome ou cataracte sévère.

Le diamètre pupillaire au repos a été déterminé comme la moyenne de 300 mesures effectuées avec un pupillomètre proche infrarouge (Métrovision, Villeneuve d'Ascq, France) soit 5 secondes d'enregistrement. Après 3 minutes, une première détermination du DPR a été faite sur chaque oeil. Celle-ci a été suivie de la mesure du RPL à une série de 6 à 8 flashes de lumière ayant chacun une durée de 300 msec et un intervalle de 2000 msec. Ensuite, une goutte de tropicamide 0,01% a été instillée dans un oeil et une goutte de sérum physiologique dans l'autre oeil. Le DPR et le RPL ont été déterminés immédiatement après instillation et toutes les 5 minutes au cours des 45 minutes qui ont suivi.

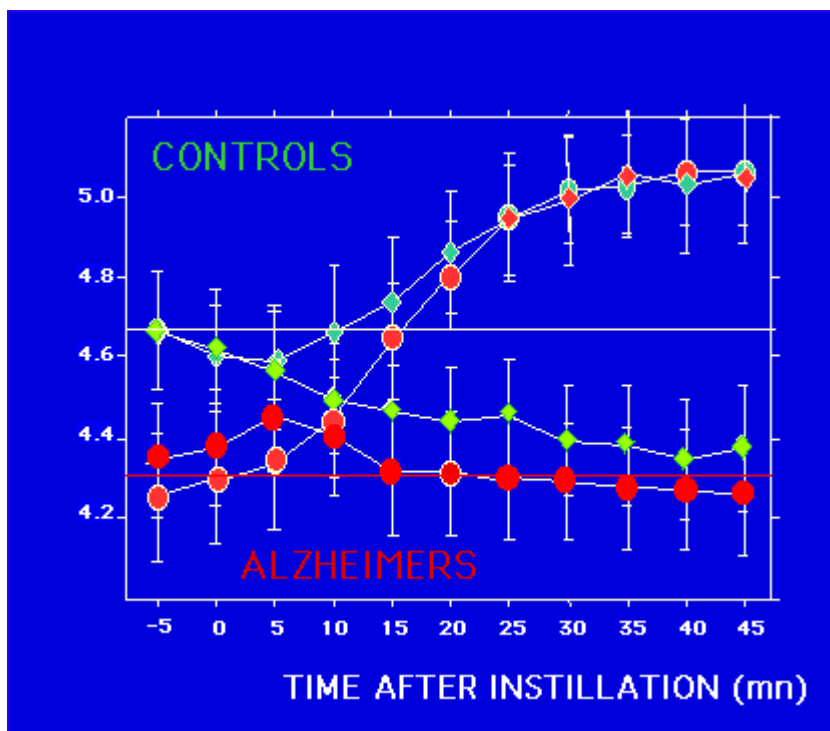
# RESULTATS

## Diamètre pupillaire au repos.

La figure 1 représente l'évolution du diamètre pupillaire des yeux instillés et non instillés pour les groupes Alzheimer et témoin. Ces résultats montrent que DPR initial est significativement plus faible chez les sujets Alzheimer que chez les sujets témoins (moyenne 4,67 mm pour les témoins contre 4,30 mm pour les Alzheimer,  $p = 0.014$ ). Le DPR de la pupille instillée atteint le même niveau pour les 2 groupes (moyenne de 5,05 mm pour les témoins contre 5,06 mm pour les Alzheimer  $p = 0.96$ ).

**Figure 1**

Evolution du diamètre pupillaire après instillation de tropicamide (moyenne plus et moins l'erreur standard). Les diamants indiquent le groupe témoin et les cercles le groupe Alzheimer. Les symboles blancs sont pour l'oeil instillé et les symboles noirs pour l'oeil non instillé.



Chez les témoins, on observe une réduction significative de la taille de la pupille non instillée (en moyenne - 0,29 mm,  $p=0.0015$ ), opposée à l'augmentation du diamètre pupillaire de l'oeil instillé (en moyenne + 0,38 mm  $p < 0.0001$ ).

Dans le groupe des Alzheimer, il n'y a pas de modification comparable de la taille pupillaire des yeux non instillés (en moyenne -0,09 mm,  $p=0.21$ ) même si la variation de la pupille des

yeux instillés est bien plus importante que chez les témoins (en moyenne + 0,81 mm,  $p < 0.0001$ ).

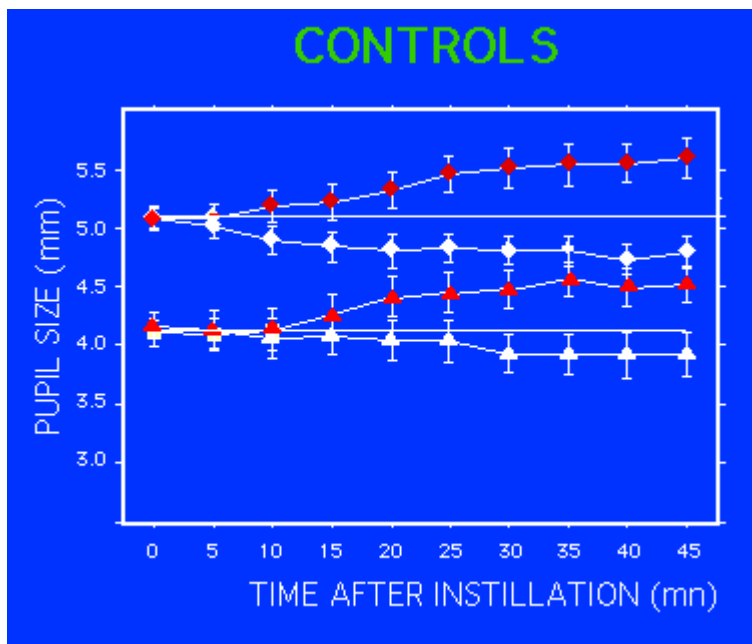
Une deuxième analyse a été effectuée pour évaluer l'effet de la taille pupillaire initiale sur les réponses obtenues.

Les figures 2 et 3 présentent les résultats obtenus sur les groupes de témoins et de sujets Alzheimer séparés suivant le diamètre pupillaire initial. La figure 4 fournit un résumé de ces mêmes résultats, montrant la dilatation de la pupille 45 minutes après instillation en fonction du diamètre pupillaire initial. Chez les patients Alzheimer, la réponse est plus importante quand le DPR initial est plus faible : 0,81 mm en moyenne pour 3 mm de taille initiale, 0,77 mm pour 4 mm et 0,20 mm pour 5 mm. Cette tendance n'est pas retrouvée chez les sujets témoins (0,37 mm pour 4 mm de taille initiale et 0,35 mm pour 5 mm). Le fait que la pupille non instillée contracte chez les témoins et pas chez les Alzheimer est indépendant de la taille pupillaire initiale.

---

## Figure 2.

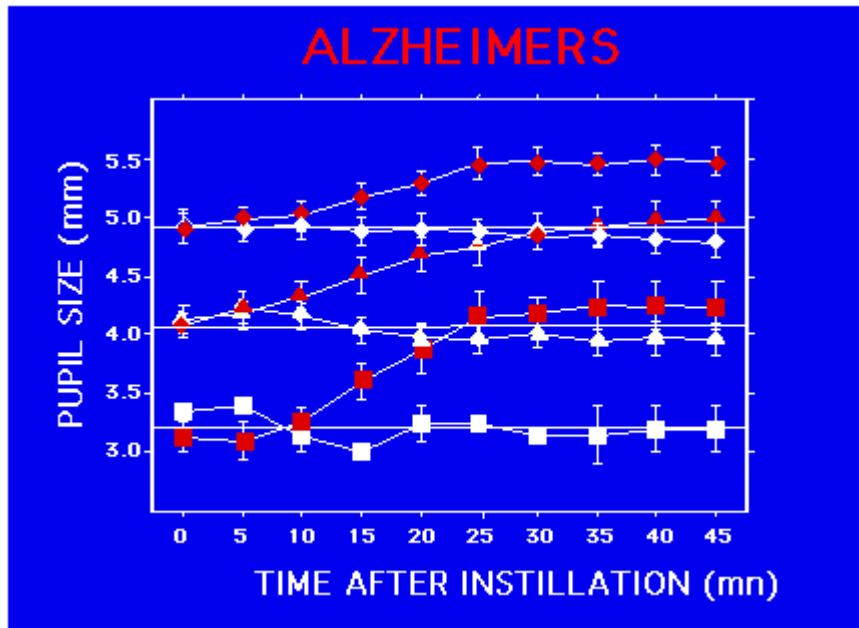
Evolution du diamètre pupillaire pour 2 groupes de sujets témoins séparés suivant le diamètre pupillaire initial (groupe 4 mm = 3,5 à 4,5 mm, groupe 5 mm = 4,5 à 5,5 mm). Les groupes avec moins de 3 sujets ne sont pas représentés. Les symboles blancs sont pour les yeux instillés à la tropicamide et les symboles noirs pour les yeux non instillés



## Figure 3.

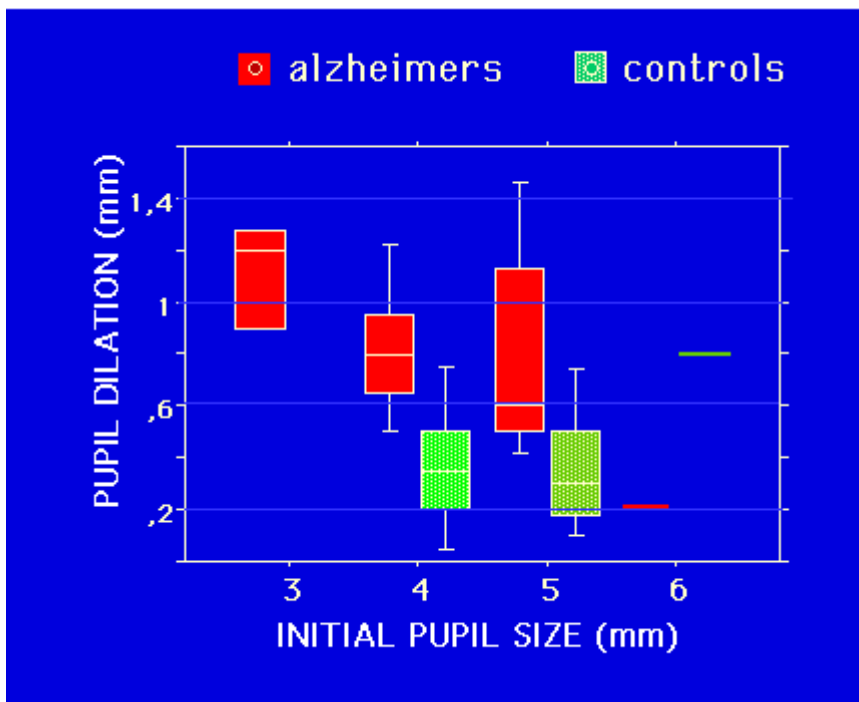
Evolution du diamètre pupillaire pour 3 groupes de patients Alzheimer séparés suivant le diamètre pupillaire initial (groupe 3 mm = 2,5 à 3,5 mm, groupe 4 mm = 3,5 à 4,5 mm, groupe 5 mm = 4,5 à 5,5 mm). Les groupes avec moins de 3 sujets ne sont pas représentés.

Les symboles en blanc sont pour les yeux instillés à la tropicamide et les symboles en noir pour les yeux non instillés



**Figure 4.**

Dilatation pupillaire en fonction du diamètre pupillaire initial chez les patients Alzheimer et chez les témoins



En conséquence, l'absence de contraction chez les Alzheimer n'est pas due à la faible taille pupillaire de départ.

## Réflexe pupillaire à la lumière.

Il n'y a pas de différence significative de latence du RPL entre les témoins et les Alzheimer (avant instillation : 326,8 msec pour les témoins et 333,4 msec pour les Alzheimer,  $p=0,36$ ; 45 minutes après instillation : 318,7 msec pour les témoins et 321,2 msec pour les Alzheimer,  $p=0,82$ ). Il n'y a pas non plus de différence d'amplitude du RPL (avant instillation : 0,98 mm pour les témoins, 0,89 mm pour les Alzheimer,  $p=0,16$ ; 45 minutes après instillation : 0,90 mm pour les témoins, 0,82 mm pour les Alzheimer,  $p=0,38$ ).

## DISCUSSION

### Mécanismes impliqués.

Notre étude permet de tirer quelques conclusions sur les mécanismes impliqués dans l'hyperactivité à la tropicamide. La diminution du DPR initial et l'absence d'augmentation de latence du RPL chez les patients Alzheimer invalide l'hypothèse d'une diminution de l'innervation du muscle constricteur pupillaire [1, 13]. L'absence de différence de DPR de l'oeil instillé entre les témoins et les Alzheimer n'est pas concordante avec l'hypothèse d'une augmentation de l'activité de la tropicamide pouvant résulter de modifications de la perméabilité cornéenne [13-14]. Le fait que les deux réponses de l'antagoniste (tropicamide) et de l'agoniste (pilocarpine) [13,15,16,17] soient augmentées chez les Alzheimer est un autre argument contre un mécanisme agissant au niveau des récepteurs cholinergiques de l'iris [10,14].

Un mécanisme compatible avec nos résultats est celui d'une diminution de l'inhibition, centrale du noyau constricteur de la pupille, telle que la proposée précédemment Lowenfeld [8]. Les arguments en faveur de cette hypothèse sont l'existence d'entrées sympathiques en provenance du système nerveux central qui inhibent les mécanismes toniques parasympathiques contrôlant le diamètre pupillaire [18-19] et plusieurs rapports mettant en évidence des altérations du système sympathique chez les Alzheimer [20-21].

Notre étude met également en évidence que la pupille non instillée ne contracte pas chez les Alzheimer alors que chez les témoins, elle présente une réponse consensuelle à la lumière qui compense la dilatation de la pupille instillée. Ce résultat semble indiquer que les patients Alzheimer présentent une altération spécifique de la réponse pupillaire tonique à la lumière. Les mécanismes de cette altération restent incertains. Plusieurs études suggèrent que les réponses pupillaires phasiques et toniques sont sous la dépendance de canaux visuels distincts [22-23] et que chez les Alzheimer, existerait une atteinte spécifique du système phasique [24]. Influence de la taille pupillaire initiale.

Nos résultats montrent que le DPR initial a un effet important sur la capacité du test à discriminer les populations témoin et Alzheimer. Les patients avec un DPR initial inférieur à 3,5 mm appartiennent uniquement au groupe Alzheimer. Pour les sujets ayant un DPR initial compris entre 4 et 5 mm, la discrimination entre les deux groupes décroît lorsque le DPR initial augmente. Pour les sujets ayant un DPR initial supérieur à 6 mm, il n'est pas possible de séparer les deux groupes.

## Sensibilité du test.

Nos résultats fournissent des informations supplémentaires permettant de comprendre la faible sensibilité des résultats obtenus lors de certaines études antérieures. La réponse de la pupille est de faible amplitude (en moyenne 0,81 mm chez les Alzheimer) et elle ne peut être mise en évidence qu'à l'aide d'une technique de mesure suffisamment sensible et avec un contrôle précis de paramètres tels que l'environnement lumineux ambiant. Un autre facteur très important est la référence utilisée lors de l'analyse des réponses. Certains auteurs ont utilisé le diamètre de la pupille non instillée dans le but de minimiser l'influence de facteurs externes pouvant affecter les deux pupilles simultanément. Cette approche n'est cependant pas satisfaisante dans le cas de cette étude en raison de l'existence d'une réponse compensatoire chez les sujets témoins et de son absence chez les sujets Alzheimer. Ceci entraîne une diminution considérable de la réponse quand elle est mesurée par rapport à la pupille non instillée (différence moyenne chez les témoins = 0,68 mm et chez les Alzheimer = 0,81 mm,  $p=0,34$ ).

## En conclusion

La mesure précise de la réponse pupillaire à la tropicamide permet de séparer les sujets Alzheimer des sujets témoins à condition que les mesures soient effectuées par rapport au diamètre pupillaire initial et non par rapport à l'oeil non instillé et à condition que le diamètre pupillaire initial soit faible (inférieur à 5 mm).

## REFERENCES

- 1. Scinto LF, Daffner KR, Dressler D, Ransil BI, Rentz D, Weintraub S, Mesulam M, Potter H: A potential non invasive neurobiological test for Alzheimer's disease. *Science* 1994;266:1051-1054.
- 2. Loupe DN, Newman NJ, Green RC, Lynn MJ, Williams KK, Geis TC, Edelhauser HF: Pupillary response to tropicamide in patients with Alzheimer disease. *Ophthalmology* 1996;103,3:495-503.
- 3. Aust R, Kruse FE, Schmitt R, Rohrschneider K, Schroder J, Volcker H E: Specificity of 0.01 % tropicamide as diagnostic test for Alzheimer's disease. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1996;37,3(suppl):160.
- 4. Gomez-Tortosa E, del Barrio A, Jimenez-Alfaro I: Pupil response to tropicamide in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Acta Neurol Scand* 1996;94(2):104-109.
- 5. Kono K, Miyao M, Ishihara S, Takagi A, Ikari H, Suzuki Y, Iguchi A: Hypersensitivity in the pupil dilation response to a cholinergic antagonist in patients with Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Nippon Ronen Igakkai Zasshi* 1996;33(11):829-832.
- 6. Fridh M, Havelius U, Elofsson G, Hindfelt B: The pupillary response to tropicamide in Alzheimer's disease. *Acta Ophthalmol Scand* 1996;74(3):276-279.
- 7. Robles A, Tourino R, Sesar A, Suarez P, Noya M: Experiencia con el test pupilar de tropicamida en la enfermedad de Alzheimer. *Rev Neurol (Spain)* 1996;24(125):65-68.
- 8. Loewenfeld IE: *The pupil : anatomy, physiology and clinical applications*. Ames: Iowa State University Press 1993:1345.

- 9. Pfeifer MA, Cook D, Brodsky J: Quantitative evaluation of sympathetic and parasympathetic control of iris function. *Diabetes Care* 1982;5:518-528.
- 10. Wilhelm H, Wilhelm B, Zrenner E: Der Alzheimer-Test. *Klin Monatsbl Augenheilkd* 1995;207(1):1-2.
- 11. Jacobson DM, Olson KA: Influence of pupil size, anisocoria and ambient light on pilocarpine miosis. Implications for supersensitivity testing. *Ophthalmology* 1993;100:275-280.
- 12. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA work group under the auspices of the department of Health and Human services. Task Force on Alzheimer's disease. *Neurology* 1984;34:939-944.
- 13. Katz B: Detecting Alzheimer's disease [letter]. *Science* 1995;267(5204):1578.
- 14. Pomara N, Sitaram N: Detecting Alzheimer's disease [letter]. *Science* 1995; 267(5204):1579.
- 15. Sitaram M, Pomara N: Increased pupillary miotic response to pilocarpine in cognitively impaired elderly subjects. *I R C S Med Sci* 1981;9:409-410.
- 16. Idiaquez J, Alvarez G, Villagra R, San Martin R: Cholinergic supersensitivity of the iris in Alzheimer's disease. *J N N P* 1994;57:1544-1545.
- 17. Hannannel M, Feiler-Ofry V, Kushnir M: Parasympathetic function of the eye in dementia of the alzheimer type (DAT). *Neurology* 45;S4, 1995,1:702.
- 18. Koss MC, Gherezghiher T, Nomura A: CNS adrenergic inhibition of parasympathetic oculomotor tone. *J Auton Nerv Syst.* 1984;10(1):55-68.
- 19. Sharpe LG, PickworthWB: Pharmacologic evidence for a tonic muscarinic inhibitory input to the Edinger-Westphal in the dog. *Exp Neurol* 1981; 71(1):176-190.
- 20. Zweig RM, Ross CA, Hedreen JC, Steele C, Cardillo JE, Whitehouse PJ, Folstein MF, Price DL: The neuropathology of aminergic nuclei in Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1988;24:233-242.
- 21. German DC, White III CL, Sparkman DR: Alzheimer's disease : neurofibrillary tangles in nuclei that project to the cerebral cortex. *Neuroscience* 1987; 21,2:305-312.
- 22. Young RS, Kennish J: Transient and sustained components of the pupil response evoked by achromatic spatial patterns. *Vision Res* 1993;33(16):2239-2252.
- 23. Barbur JL: A study of pupil response components in human vision. In : Robbins JG, Djamgoz MBA, Taylor A, ed. *Basic and clinical perspectives in vision research.* New York: Plenum Press, 1995:3-18.
- 24. Sadun AA, Bassi CJ: The visual system in Alzheimer's disease. In : Cohen B, Bodis-Wollner I, eds. *Vision and the brain.* New York:Raven