



PUPILLE TONIQUE PROVOQUÉE PAR INJECTION RÉTROBULBAIRE D'ALCOOL

Contribution à la pathogénie du syndrome d'Adie

par Roger Weekers (Liège).

L'injection rétrobulbaire d'alcool est le traitement de choix de la douleur oculaire dans un grand nombre d'affections. Elle fut préconisée, en 1918, par Grüter (6) qui limitait son emploi aux affections douloureuses ayant entraîné la perte des fonctions visuelles. En 1930, L. Weekers (13) étendit considérablement les indications de ce traitement en l'appliquant, avec succès, à des sujets dont les fonctions visuelles étaient peu altérées et susceptibles d'amélioration. L'injection rétrobulbaire de 1,5 cc. d'alcool à 40° ou à 50°, possède une action sédative remarquable et n'altère en rien les fonctions de la rétine et du nerf optique. Ces observations ont été confirmées en 1936 par Magitot (8) puis, plus récemment encore par de Saint-Martin (3) et Matteucci (9).

La seule complication de l'injection rétrobulbaire d'alcool, décrite jusqu'ici en clinique, est une parésie transitoire d'un muscle extraoculaire. Celle-ci provoque une diplopie passagère qui, sans exception, rétrocede en quelques semaines.

Nous avons observé, après injection rétrobulbaire d'alcool, des troubles pupillaires persistants. Cette complication est *extrêmement rare*. Nous n'en avons découvert que quatre cas, en douze ans, dans une clinique où l'injection rétrobulbaire d'alcool est entrée dans la routine. L'altération des réflexes pupillaires n'a donc qu'une importance pratique très restreinte. Son étude a, par contre un intérêt théorique considérable. Elle aide à comprendre le mode d'action de l'alcool et surtout, comme nous le verrons dans la suite, elle jette une lumière très vive sur la pathogénie du syndrome d'Adie.

ÉVOLUTION DES TROUBLES PUPILLAIRES APRÈS INJECTION RÉTROBULBAIRE D'ALCOOL

Au moment même de l'injection, toute étude des dimensions et des réflexes pupillaires est presque toujours impossible. La pupille est soumise à l'influence

de l'atropine, les lésions cornéennes la cachent en tout ou en partie, les symptômes irritatifs dûs à l'affection oculaire sont intenses. L'injection rétrobulbaire d'alcool serait-elle la cause d'altérations fréquentes mais *transitoires* des réflexes pupillaires ? Celles-ci échappent-elles habituellement à l'observateur ? Nous sommes enclin à le croire et nous poursuivons actuellement de nouvelles recherches expérimentales et cliniques pour résoudre ce problème. Une publication de Matteucci (9) dont nous ne possédons qu'un bref résumé signale l'existence d'une paresse pupillaire après injection rétrobulbaire d'alcool chez l'animal.

Cependant, chez l'homme, de façon presque constante, au moment de la guérison après cessation de l'atropine, quelques semaines ou quelques mois après l'injection rétrobulbaire, la pupille de l'œil traité est égale à celle de l'œil congénère. Si l'affection oculaire n'a pas provoqué de synéchies, ses réflexes sont normaux. Telle est la règle générale, à laquelle obéit la presque totalité des patients. A titre tout à fait exceptionnel, dans quatre cas, nous avons observé des troubles pupillaires persistants pendant plusieurs années. Cette complication est apparue, trois fois chez des hommes, une fois chez une femme, âgés de 30, 31, 50 et 55 ans : elle n'est donc l'apanage, ni d'un sexe, ni d'un âge déterminé. Elle ne résulte pas de l'injection de doses excessives (dans un cas 1,5 cc. à 40°, dans un cas 1,5 cc. à 50°, dans deux cas, dose inconnue, injection faite en dehors de la clinique). Peut être est-elle la conséquence d'une injection faite dans le ganglion ciliaire ? Nos observations ne permettent pas de l'affirmer.

On peut distinguer trois stades successifs pendant l'évolution des altérations pupillaires provoquées par l'injection rétrobulbaire d'alcool.

1^{er} stade. La pupille est large (4,5 à 6^{mm}). Elle est tout à fait rigide à la lumière. Le réflexe à la convergence accommodation est aboli ou réduit à si peu de chose qu'il est à peine décelable ; son amplitude est inférieure à 0,5^{mm}. L'examen biomicroscopique ne montre ni dépigmentation, ni atrophie irienne. Il ne révèle aucune synéchie même après mydriase médicamenteuse. Ce stade dure quelques semaines.

2^{me} stade. La mydriase s'atténue quelque peu (4 à 5^{mm}). La pupille reste totalement rigide à la lumière. Le réflexe à la convergence accommodation apparaît. Il est d'abord partiel, puis récupère une amplitude de plus en plus grande. Il est anormalement lent et exige pour s'effectuer une à deux secondes. La décontraction comme la contraction est tonique,

A ce stade, l'identité avec la pupille tonique du syndrome d'Adie est parfaite. Si on méconnaît la relation causale entre l'injection rétrobulbaire d'alcool et les altérations pupillaires, le diagnostic différentiel est impossible d'autant plus qu'il peut exister pour le surplus un dysfonctionnement du muscle ciliaire. Nous avons observé, chez le sujet masculin âgé de 31 ans, un éloignement du punctum proximum et un certain degré d'accommodotonie. Rappelons que l'accommodotonie est assez fréquente dans le syndrome d'Adie.

3^{me} stade. La mydriase continue à s'atténuer (3,25 à 3,50^{mm}). La pupille paraît rigide à la lumière. Cependant grâce au biomicroscope, on parvient à déceler au moment de l'éclairement une ébauche de réaction photomotrice.

Le réflexe à la convergence-accommodation continue à s'améliorer ; sa tonicité s'estompe sans cependant disparaître entièrement. La pupille lésée, contractée dans la vision rapprochée, peut atteindre avec un court retard, un diamètre inférieur à celui de la pupille saine, congénère. Ce troisième stade perdure pendant plusieurs années.

RECHERCHES PHARMACODYNAMIQUES

a) substances parasymphaticomimétiques : acétylbetaméthylcholine.

Les sujets présentant des altérations des réflexes pupillaires après injection rétrobulbaire d'alcool ont été soumis à diverses études pharmacodynamiques. Le résultat essentiel de ces recherches est la mise en évidence d'une *sensibilité anormale à un dérivé stable de l'acétylcholine, l'acétylbetaméthylcholine*. Diverses expériences ont montré qu'après section périphérique d'un nerf parasymphatique, la concentration d'acétylcholine endogène s'abaisse et le muscle devient anormalement sensible aux substances parasymphaticomimétiques exogènes. Après lésion orbitaire des nerfs iridoconstricteurs, la pupille lésée réagit à des doses plus faibles d'acétylbetaméthylcholine que la pupille congénère (1).

Ces recherches de physiologie ont récemment trouvé une application clinique d'une grande importance. Adler et Scheie (1, II et 12), ont montré que la pupille tonique d'Adie est remarquablement sensible à l'acétylbetaméthylcholine. Lorsque l'affection est unilatérale, l'instillation d'un collyre à 2,5 % provoque le myosis de la pupille tonique et ne modifie guère la pupille congénère. Ces recherches ont été confirmées en 1946 par Franceschetti et Bischler (4).

Étant donnée l'identité parfaite du syndrome d'Adie et du syndrome myo-

(1) Il n'en est pas de même lorsque la lésion des fibres parasymphatiques est haute et située en amont du ganglion ciliaire. Dans cette éventualité, les cellules ganglionnaires, même lorsqu'elles sont déconnectées du système nerveux central sont animées d'un automatisme faible mais régulier et entretiennent par conséquent, à la périphérie une libération constante de médiateur chimique (GOVAERTS, 5 ; COPPÉE et BACQ, 2). Nous n'avons pas décelé de sensibilité particulière de l'iris chez une malade présentant une semi-mydriase, du ptosis et des altérations de la motilité du globe à la suite d'une lésion intracrânienne de l'oculo-moteur commun.

Deux faits viennent à l'appui de cette manière de voir. Le diisopropylfluorophosphonate (D.F.P.) est un puissant destructeur des cholinestérases ; il n'est myotique qu'en présence d'acétylcholine et il perd toute action irido-constrictive en l'absence de cette substance. Il est intéressant de rappeler que le D.F.P. provoque un myosis intense et prolongé plusieurs mois après paralysie totale endocrânienne de l'oculo-moteur commun (R. WEEKERS, 14) et que par contre, il perd tout pouvoir irido-constrictif quelques jours après ablation expérimentale du ganglion ciliaire (LÉOPOLD et COMROE, 7). Dans le premier cas, le ganglion ciliaire joue le rôle d'un centre nerveux autonome et assure la présence d'acétylcholine aux terminaisons des nerfs. Dans le second cas, la dégénérescence nerveuse a pour conséquence la disparition du médiateur chimique.

tonique provoqué par l'alcool, il s'imposait de rechercher l'effet de l'acétyl-betaméthylcholine.

Nous avons observé que, dans les quatre cas décrits, la pupille de l'œil alcoolisé était plus sensible à ce myotique que celle de l'œil congénère. Nous en rapporterons deux exemples, (tableau I et 2).

CAS 2042/45. L... Thérèse, 30 ans. Injection rétrobulbaire alcool (1,5 cc. 40°) le 19 juin 1945, à l'œil droit.

Epreuve à l'acétyl-betaméthylcholine 2,5 % (Mecholin, (Merck), New-York) le 24 octobre 1947.

TABLEAU I

	Œil droit		Œil gauche	
	Instillat.	Diam. pupille (mm.)	Instillat.	Diam. pupille (mm.)
9 h. 30.	I goutte 2,5 %	3,75	I goutte 2,5 %	3,50
9 h. 31.		—		—
9 h. 55.		3,00		3,50
10 h. 10.		2,75		3,50
10 h. 20.		2,25		3,50

CAS 3835/44. R... Louis, 31 ans. Injection rétrobulbaire alcool (1,5 cc. à 50°) le 5 août 1947 à l'œil droit.

Epreuve à l'acétyl-betaméthylcholine, 2,5 % (Mecholin, (Merck), New-York), le 30 octobre 1947.

TABLEAU II

	Œil droit		Œil gauche	
	Instillat.	Diam. pupille (mm.)	Instillat.	Diam. pupille (mm.)
15 h. 15.	III gouttes 2,5 %	4,50	III gouttes 2,5 %	2,75
15 h. 25.		—		—
15 h. 45.		3,75		3,00
15 h. 55.	II gouttes 2,5 %	3,00	II gouttes 2,5 %	2,75 — 3,00
16 h. 10.		—		—
16 h. 35.		2,75		2,75

Pendant toute l'épreuve, la vasodilatation conjonctivale provoquée par les instillations est nettement plus accusée à l'œil droit qu'à l'œil gauche.

La sensibilité anormale à l'acétyl-betaméthylcholine de la pupille tonique provoquée chez l'homme par l'injection rétrobulbaire d'alcool est la preuve pharmacodynamique d'une lésion durable des fibres parasymphatiques au niveau ou en aval du ganglion ciliaire. Il y a quelques mois (février 1947), Rosso a montré que l'injection rétrobulbaire d'I cmc. d'alcool à 80° ou 85° déterminait chez le lapin, en quelques jours des lésions des nerfs et du ganglion ciliaires.

b) *Substances inhibitrices ou destructrices des cholinestérases : éserine, diisopropylfluorophosphate.* (D.F.P.).

Chez nos quatre patients, nous avons instillé de l'éserine (1 goutte, solution huileuse, 0,5 % dans chaque œil). Nous n'avons pas décelé de différence certaine entre l'intensité et la durée du myosis de l'œil sain et l'intensité et la durée du myosis de l'œil alcoolisé.

Dans un seul cas, nous avons instillé, peu après l'injection rétrobulbaire et dans l'œil alcoolisé seulement, une goutte (solution huileuse 0,05 %) de diisopropylfluorophosphate. La large mydriase s'est transformée en myosis, mais la durée de celui-ci nous a semblé anormalement courte. Étant donnée la gêne provoquée par une instillation de D.F.P. nous ne nous sommes pas autorisé à poursuivre ces recherches chez l'homme (1).

c) *Substances sympathicomimétiques : adrénaline, benzédrine.*

La section ou la destruction de l'orthosympathique provoque la sensibilisation de la fibre musculaire à l'adrénaline. Cette constatation trouve des applications cliniques, pour le diagnostic du syndrome de Claude Bernard-Horner, par exemple. Nous avons cherché à savoir si l'injection rétrobulbaire d'alcool provoque, en plus de la lésion du parasympathique une lésion de l'orthosympathique. Nous avons instillé dans les deux yeux, soit de l'adrénaline à 0,1 % qui n'est pas mydriatique dans l'œil normal, soit de la benzédrine à 0,3 % qui, à petite doses, n'est que faiblement mydriatique. Nos résultats ne permettent pas de conclusion ferme : l'atteinte de l'orthosympathique chez les patients présentant des troubles pupillaires après injection rétrobulbaire d'alcool semble inconstante et peu accusée. Cette intégrité résulte probablement des dispositions anatomiques des fibres orthosympathiques dans l'orbite. Il n'en est pas de même au niveau de la coque oculaire. Nous rappellerons ici, à titre de comparaison, qu'après cyclodiathermie non perforante et après opération diathermique étendue pour décollement rétinien, l'instillation d'adrénaline 0,1 % détermine souvent une large mydriase dans l'œil opéré tandis qu'elle reste sans effet dans l'œil congénère. Cette remarquable sensibilisation à l'instillation d'adrénaline témoigne d'une destruction étendue des fibres orthosympathiques par le courant diathermique. (L. et R. Weekers, 15).

(1) Récemment, nous les avons complétées, expérimentalement, chez le lapin, en collaboration avec le Docteur F. ROUSSEL.

Nous résumons brièvement les résultats obtenus. L'injection d'alcool provoque de façon presque constante une large mydriase, une abolition du réflexe photomoteur et une sensibilisation très nette de la pupille à l'acétylbétaméthylcholine. Lorsque les doses d'alcool sont faibles, l'éserine et le D.F.P. conservent une action miotique. Lorsqu'elles sont fortes (1,5 cc. à 80°), les instillations d'éserine et de D.F.P. demeurent sans effet. Ces substances sont myotiques tant qu'il persiste de l'acétylcholine aux jonctions neuromusculaires. Elles ne perdent leur action irido-constrictrice que lorsque le système parasympathique est totalement détruit.

CONCLUSIONS ET RÉSUMÉ

1. Les indications de l'injection rétrobulbaire d'alcool sont nombreuses. L'effet sédatif sur la douleur est constant, il est prolongé et, parfois, définitif.

2. Les complications après injection rétrobulbaire d'alcool sont exceptionnelles. On observe parfois une parésie transitoire d'un muscle moteur extrinsèque du globe.

Nous décrivons quatre cas d'altérations persistantes des réflexes pupillaires. Cette complication est très rare. Son intérêt est théorique plutôt que pratique.

3. Les altérations persistantes de la pupille après injection rétrobulbaire d'alcool simulent parfaitement le syndrome d'Adie : semi-mydriase, rigidité à la lumière, réaction tonique à la convergence.

La pupille tonique après injection rétrobulbaire d'alcool comme la pupille d'Adie se caractérise par une remarquable sensibilité à une substance parasympathicomimétique, l'acétylbétaméthylcholine.

La pupille tonique après injection rétrobulbaire d'alcool résulte d'une lésion des fibres parasympathiques iridoconstrictrices dans l'orbite.

Nous remercions le Professeur Z.M. Bacq de l'intérêt qu'il a bien voulu porter à ces observations.

Clinique ophthalmologique de l'Université de Liège, (Prof^r L. Weekers)

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

1. ADLER (F.-H) et H. SCHEIE. — *Trans. Amer. Opth. Soc.*, 1940, **38**, 183.
 2. COPPÉE G. et Z.-M. BACQ. — *Arch. intern. Physiol.*, 1938, **47**, 312.
 3. DE SAINT-MARTIN R. — *Bull. Soc. Ophth. Paris*, 1939, **7**, 524.
 4. FRANCESCETTI A. et V. BISCHLER. — *Rev. Oto-neuro-opht.*, 1946, **18**, 497.
 5. GOVAERTS J. — *C. R. Soc. Biol.*, 1936, **121**, 854.
 6. GRÜTER. — *Versamml. Ophthalm. Gesell. Heidelberg*, 1918, 85.
 7. LÉOPOLD (I.-H.) et J.-H. COMROE. — *Arch. of Ophth.* 1946, **36**, 1 et 17.
 8. MAGITOT A. — *Ann. Oculist.*, 1937, **174**, 361.
 9. MATTEUCCI P. — *Rassegna Ital. Oftal.*, 1942, **2**, 483, cité par *Am. Journ. Ophth.*, 1947, **30**, 930.
— *Rassegna Ital. Oftal.* 1943, 1945, **12-14**, 394-404.
 10. ROSSO S. — *Ann. di Ottalm. et Clinica ocul.*, 1947, **73**, 97.
 11. SCHEIE H.-G. — *Arch. of Ophth.* 1940, **24**, 225.
 12. SCHEIE H.-G. et ADLER F.-H. — *Arch. of Ophth.*, 1940, **24**, 1041.
 13. WEEKERS I., — *Arch. d'Ophthalm.*, 1930, **47**, 299 et *Modern Trends of Ophthalmology London*, 1948 (sous presse).
 14. WEEKERS R. — *Bull. Soc. belge Opht.* 1947, **86**, avril.
— *Acta Ophthalmologica*, 1947 (sous presse).
 15. WEEKERS I., et R. — *Ophthalmologica*, 1942, **104**, 1 et 1945, **109**, 212.
— *Acta Ophthalmologica*, 1946, **24**, 1.
— *Bull. Soc. belge Ophthalm.* 1945, **81**, 50, 1946, **85**, 38. et 1948, février.
— *Ann. Oculist.* 1947, **180**, 76.
— *Bull. Soc. franç. Ophthalm.* 1947, séance de mai.
— *Arch. of Ophthalm.*, 1948 (sous presse).
-



