

n. 8

Le traitement de l'hypertension oculaire par la réduction du débit de l'humeur aqueuse (*)

Par MM. R. WEEKERS, E. PRIJOT et M. WATILLOX.

Extrait du *Bulletin des Sociétés d'Ophthalmologie de France*, année 1956,
premier fascicule, Société d'Ophthalmologie de Bordeaux et du Sud-Ouest.
Neuvième réunion plénière, Bordeaux, 12-13 novembre 1955.

Jusqu'en 1942 l'étude de la pathogénie des hypertensions oculaires a été entravée par la persistance d'une incertitude sur un point fondamental. Jusqu'à cette date, en effet, on ne savait pas si l'humeur aqueuse circulait à l'intérieur de l'œil ou si elle y stagnait « comme l'eau au fond d'un puits ». En 1942, ASCHER (1) découvrit les veines aqueuses. En 1948, GOLDMANN (7 a), ignorant du fait de la guerre les publications d'ASCHER, les découvrit à nouveau. Concomitamment, de nombreux travaux expérimentaux sur la chimie de l'humeur aqueuse et sur le transfert de diverses substances au travers de la barrière hémato-oculaire montraient que le liquide camérulaire n'est pas un simple produit de diffusion avec ou sans ultrafiltration, mais que sa composition postule l'existence d'un processus de *sécrétion* et d'*écoulement*.

La preuve d'un courant d'humeur aqueuse étant faite, les facteurs hydrodynamiques prenaient une importance essentielle dans l'étude du maintien de l'ophtalmotonus normal, de la genèse des hypertensions et du mode d'action des thérapeutiques hypotonisantes.

C'est à GOLDMANN (7 b) que revient le mérite d'avoir démontré la validité de la formule

$$P_{oc} = (D \times R) + P_v$$

dans laquelle P_{oc} est la pression oculaire, D le débit de l'humeur aqueuse, R la résistance offerte à l'écoulement par les émonctoires du segment antérieur et P_v la pression sanguine dans les veines laminaires.

Les hypertensions oculaires rencontrées en clinique sont dues, à de très rares exceptions près, à une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse dans les émonctoires du segment antérieur. Le traitement rationnel de l'hypertension oculaire consiste donc à réduire, dans la mesure du possible, la résistance pour rétablir un écoulement normal et une tension physiologique. Ce but peut être atteint par un traitement médical ou par un traitement chirurgical. Les médicaments qui facilitent l'écoulement de l'humeur aqueuse sont tous jusqu'ici des miotiques parasymphicomimétiques (pilocarpine, éserine, D. F. P.). Lorsque la lésion responsable de l'élévation de la résistance est telle qu'elle ne peut être normalisée par ces miotiques, il devient nécessaire

(*) Ce travail a été réalisé avec l'aide du Fonds national belge de la recherche scientifique.

de créer chirurgicalement de nouveaux émonctoires ou de réduire le débit de l'humeur aqueuse.

Il existe plusieurs moyens de réduire le débit de l'humeur aqueuse. Trois surtout ont un intérêt thérapeutique, ce sont : 1° les amines sympathicomimétiques; 2° les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique; 3° la diathermie rétrociliaire.

A) Les amines sympathicomimétiques.

C'est en 1902 que DARIER (4) préconisa, le premier, l'emploi de l'adrénaline en collyre dans le traitement de l'hypertension oculaire. Mais c'est surtout HAMBURGER (9) qui, dès 1923, l'utilisa largement sous la forme de glaucosan. Confirmant l'opinion de GOLDMANN (7 c), nous avons montré que l'adrénaline abaisse la tension en ne modifiant que très peu la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse [WEEKERS, PRIJOT et GUSTIN (20)] et nous en avons conclu que l'effet tensionnel résulte surtout d'un ralentissement de la sécrétion de l'humeur aqueuse. Dans la suite, WEEKERS, DELMARCELLE et GUSTIN (18) ont confirmé la réalité d'une réduction du débit par des mesures fluorométriques.

WEEKERS, DELMARCELLE et GUSTIN (18) ont montré que cette propriété hypotonisante n'est pas l'apanage de l'adrénaline mais qu'elle est partagée par d'autres amines sympathicomimétiques telles que la noradrénaline et l'aleudrine. Dans l'état actuel de la question, le mécanisme intime par lequel l'adrénaline ralentit la formation d'une humeur aqueuse demeure obscur. L'hypothèse d'une inhibition d'un processus métabolique au niveau du corps ciliaire semble la plus vraisemblable mais sa nature demeure hypothétique. Le collyre à l'adrénaline ne possède d'effet hypotenseur qu'à de fortes concentrations : 2 p. 100 par exemple. L'obtention d'un collyre stable présente certaines difficultés. La formule suivante donne satisfaction :

Chlorhydrate d'adrénaline (adrénaline, base 2 p. 100).....	
Métabisulphite de sodium.....	3 cg
Chlorbutol.....	3 cg
Chlorure de sodium.....	2 cg
Pantocaïne (Hoechst).....	5 cg
Desogène (Geigy).....	1/50.000*
<i>Aqua distillata</i>	10 g

Le glaucosan préconisé par HAMBURGER est un mélange d'adrénaline à 2 p. 100 et d'adrénone à 2 p. 100. Au cours de recherches récentes, WEEKERS, DELMARCELLE et GUSTIN (18) ont montré que l'adrénone est dépourvue d'action hypotonisante.

L'instillation d'une goutte d'adrénaline à 2 p. 100 provoque une forte mydriase. Cette mydriase perdure pendant quelques heures. Elle contre-indique formellement l'emploi de l'adrénaline dans le glaucome à angle fermé non inflammatoire (glaucome congestif). Dans cette affection, en effet, la mydriase ferme l'angle irido-cornéen, augmente la résistance à l'écoulement et déclenche une crise hypertensive malgré la réduction du débit.

Une instillation unique d'adrénaline 2 p. 100, dans le glaucome à

angle ouvert (glaucome chronique simple), provoque une chute tensionnelle pendant vingt-quatre et parfois quarante-huit heures. La dose usuelle est d'une goutte par jour immédiatement avant le coucher pour éviter la gêne visuelle résultant de la mydriase. L'instillation provoque une légère sensation de brûlure.

Le traitement local par l'adrénaline, aux doses indiquées, n'a pas d'effet sur la tension artérielle générale. Il peut être poursuivi sans intolérance locale ou générale, pendant de nombreux mois. Certains de nos patients sont traités depuis plus de dix-huit mois. Un traitement prolongé déclenche parfois un eczéma local qui disparaît rapidement après interruption des instillations.

L'adrénaline peut être utilisée seule ou en mélange avec les miotiques. L'emploi de l'adrénaline seule est indiquée chez les patients présentant une altération centrale de la transparence cristallinienne et chez qui le miosis détermine une chute d'acuité visuelle. L'association adrénaline-miotique se justifie lorsque les miotiques seuls ne suffisent plus à normaliser l'ophtalmotonus. Dans cette éventualité, on peut sans inconvénient instiller les deux médicaments à quelques instants d'intervalle.

B) Les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.

La théorie de FRIEDENWALD (6) concernant la formation de l'humeur aqueuse attribue un rôle essentiel à l'activité de l'anhydrase carbonique du corps ciliaire. Cette théorie trouve une confirmation dans le fait que les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique tel le Diamox (2 acétylamino, 1, 3, 4, diathiazol, 5 sulfonamide Lederle) ralentissent le débit intra-oculaire. C'est en 1954 que BECKER (2 a, b) a montré que le Diamox, introduit dans l'organisme par voie générale, possède la propriété de diminuer la tension oculaire. Ce fait a été confirmé par BREININ et GÖRTZ (3), GRANT et TROTTER (8), MALBRAN et coll. (15), ESPILDIRA et coll. (5), WEEKERS et WATILLOU (21), KLEINERT (10), LÉOPOLD et coll. (12), LEYDHECKER et HELFERICH (13).

Il est actuellement bien démontré que l'effet tensionnel du Diamox résulte d'un ralentissement de la sécrétion de l'humeur aqueuse. Cette conclusion découle des faits suivants :

a) Le Diamox diminue la tension oculaire sans diminuer la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse [BECKER (20), BREININ et GÖRTZ (3), GRANT et TROTTER (8), KUPFER, LAWRENCE et LINNÉ (11), LÉOPOLD et coll. (12)];

b) Le temps d'apparition de la fluorescéine au niveau de l'aire pupillaire est allongé après administration de Diamox [LINNÉ et FRIEDENWALD (14), BECKER (2 c)]. Cet allongement du temps d'apparition est le signe d'une diminution de la vitesse de circulation de l'humeur aqueuse de la chambre postérieure vers la chambre antérieure [LINNÉ et FRIEDENWALD (14)];

c) Récemment, BECKER (2 c) a confirmé le ralentissement du courant de l'humeur aqueuse sous l'influence du Diamox en mesurant la vitesse de transfert de certaines substances au travers de la barrière hémato-

oculaire et en étudiant les modifications de la composition chimique de l'humeur aqueuse.

Un traitement prolongé provoque souvent des effets généraux secondaires plus ou moins graves. Les sujets de la race noire paraissent moins exposés à ces complications que les blancs. WEEKERS et WATILLOX (21) ont dû interrompre l'administration du Diamox après quelques mois dans la plupart des cas. BECKER (2) et KUPPER, LAWRENCE et LINNER (11) ont cependant pu poursuivre la thérapeutique pendant plus d'un an.

Les indications majeures du Diamox nous paraissent être les suivantes :

a) En cas de crise grave de glaucome aigu, le Diamox est indiqué, lorsque, pour une raison ou une autre, l'opération ne peut être effectuée de grande urgence. Dans cette éventualité, la dose d'un gramme par jour *per os* (4×250 mg) est indiquée. Si le patient présente des vomissements, il est justifié de commencer le traitement par une injection intraveineuse de 250 à 500 mg. Le Diamox doit toujours être associé à la pilocarpine. L'emploi de l'ésérine et du D. F. P. est contre-indiqué si l'opération chirurgicale est imminente, car ces miotiques aggravent considérablement la réaction post-opératoire. Le traitement Diamox-miotique ne peut être prolongé dans le glaucome congestif. Dans la grande majorité des cas, l'opération, iridectomie ou iridencléisis selon les cas, doit être pratiquée aussitôt que possible pour éviter une rapide désorganisation de l'angle irido-cornéen;

b) Les glaucomes secondaires dont on peut espérer la guérison en quelques semaines ou quelques mois. Le Diamox, associé aux thérapeutiques locales réduisant la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse, restreint dans la mesure du possible les indications opératoires;

c) Les glaucomes primitifs ou secondaires dont on ne peut normaliser la tension par aucun traitement local et dans lesquels une intervention chirurgicale semble contre-indiquée soit qu'elle soit dangereuse, soit que plusieurs interventions se soient soldées par un échec. Ces cas constituent la majeure partie du matériel de BECKER (2 d) et de KUPPER LAWRENCE et LINNER (11).

C) La diathermie rétrociliaire.

Dans des travaux antérieurs, L. et R. WEEKERS ont exposé les raisons qui leur ont fait préférer la diathermie rétrociliaire non perforante à la cyclodiathermie perforante selon VOGT.

La technique de la diathermie rétrociliaire est bien établie. Elle comporte certains impératifs :

1° Les coagulations diathermiques doivent être pratiquées à une certaine distance du limbe, approximativement 7 mm;

2° Elles se font sur tout le pourtour du segment antérieur de l'œil (20 à 24 coagulations équidistantes) de façon à intéresser tout le corps ciliaire;

3° Elles ne sont pas perforantes.

La forme de l'électrode et son maniement peut comporter des variantes. Nous avons d'abord utilisé une électrode thermométrique plane de 0,75 mm de diamètre. Nous employons actuellement une électrode pointue longue de 3/4 de mm et munie d'un arrêt de façon à empêcher la perforation.

Par son mode d'action, la diathermie rétrociliaire se distingue des autres opérations antiglaucomeuses et constitue une exception intéressante. Elle n'abaisse pas la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Elle ne crée pas d'émonctoires nouveaux. Son action hypotonisante résulte d'une réduction durable du débit de l'humeur aqueuse [WEEKERS et PRIJOT (19)]. Cette conclusion résulte, d'une part, des mesures de la résistance effectuées par WEEKERS et PRIJOT (19) et d'autre part des mesures directes du débit de l'humeur aqueuse effectuées par WEEKERS et DELMARCELLE (17).

Le ralentissement de la sécrétion de l'humeur aqueuse après diathermie rétrociliaire résulte probablement d'une perturbation neuro-vasculaire durable. Celle-ci se manifeste de diverses façons : hypoesthésie cornéenne, altération du diamètre et des réflexes pupillaires, sensibilisation du sphincter irien à l'acétylbetaméthylcoline et du dilateur à l'adrénaline, hyperémie uvéale [L. R. WEEKERS (16)].

Elle constitue un complément utile des opérations fistulisantes dont les effets tensionnels sont insuffisants. Elle est indiquée dans tous les glaucomes secondaires dont l'hypertension semble devoir être passagère mais n'est pas jugulée par les médicaments. Elle peut être effectuée dans certains cas particuliers de glaucomes primitifs : sujets très âgés, glaucomes ayant atteint un stade avancé, des patients refusant une opération sanglante, infection des voies lacrymales inopérables pour l'une ou l'autre raison. La diathermie rétrociliaire constitue enfin le traitement conservateur de choix du glaucome absolu douloureux.

CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES D'AVENIR.

Pendant longtemps, le seul moyen de réduire une hypertension oculaire a consisté à améliorer, médicalement ou chirurgicalement, les conditions d'écoulement de l'humeur aqueuse hors du globe. Depuis quelques années il est devenu possible d'abaisser la tension oculaire en réduisant le débit de l'humeur aqueuse. Ce résultat est obtenu soit par un traitement médical local (adrénaline), ou général (Diamox), ou par une intervention chirurgicale (diathermie rétrociliaire).

Employées seules ou en même temps que les médicaments qui réduisent la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse, ces thérapeutiques ont une importance pratique considérable. Elles constituent un adjuvant utile dans l'éventualité fréquente où les lésions des émonctoires sont si importantes qu'il n'est plus possible de rétablir des conditions d'écoulement normales de l'humeur aqueuse. Ce chapitre de la thérapeutique des glaucomes est en pleine évolution. Il est vraisemblable que d'autres inhibiteurs de la sécrétion seront utilisés dans un avenir proche. Dans un travail récent dont le but était de comparer l'action des diverses amines sympathicomimétiques sur la sécrétion de l'humeur aqueuse, WEEKERS, DELMARCELLE et GUSTIN ont montré que

L'aleudrine possède des propriétés analogues à celle de l'adrénaline. L'aleudrine est dépourvue d'action mydriatique. Des recherches actuellement en cours ont pour but de savoir si l'aleudrine, contrairement à l'adrénaline, peut être utilisée dans le glaucome congestif.

Aux doses usuelles, les thérapeutiques décrites dans cette note ralentissent le débit de l'humeur aqueuse mais ne l'arrêtent pas complètement. Leur emploi même prolongé pendant plusieurs mois n'altère pas la transparence cristallinienne. Employées simultanément, il est possible qu'elles réduisent le courant de l'humeur aqueuse à des valeurs incompatibles avec un métabolisme normal de la lentille. Il est, d'autre part, possible que des inhibiteurs plus puissants de l'activité sécrétrice du corps ciliaire soient découverts bientôt. De nouvelles recherches deviendront alors nécessaires pour savoir quel est le débit minimum compatible avec le maintien de la transparence du cristallin.

BIBLIOGRAPHIE.

- (1) ASCHER (K.-W.). — *Am. J. Ophthalm.*, 25, 1197, 1942.
- (2) BECKER (B.). — a) *Am. J. Ophthalm.*, 37, 13, 1954; b) *Congrès international Ophth., New-York*, 1954; c) *Am. J. Ophthalm.*, 39, 177 (Part. II), 1955; d) *Arch. of Ophthalm.*, 53, 187, 1955; e) Présenté au « Meeting of Association for Research in Ophthalmology », 8 juin 1955, Atlantic City.
- (3) BREININ (G.-M.) et GORTZ (H.). — *Arch. of Ophthalm.*, 52, 333, 1954.
- (4) DARIER. — *Clinique ophthalmologique*, 193, 1900.
- (5) ESPILDIRA-LUQUE (C.), THIERRY (I.) et ESPILDIRA-COUSO (J.). — *Arch. Chil. de Oftal.*, 11, 106, 1954.
- (6) FRIEDENWALD (J.-S.). — *Am. J. Ophthalm.*, 32, 9, 1949.
- (7) GOLDMANN (H.). — a) *Ophthalmologica*, 111, 150, 1946; b) *Ophthalmologica*, 118, 496, 1949; c) *Ann. d'ocul.*, 184, 1086, 1951.
- (8) GRANT (W.-M.) et TROTTER (R.). — *Arch. of Ophthalm.*, 51, 735, 1954.
- (9) HAMBURGER. — *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 70, 810, 1923.
- (10) KLEINERT (H.). — *Klin. Monatsbl. f. Augent.*, 125, 271, 1954.
- (11) KUPFER (G.), LAWRENCE (C.) et LINNER (E.). — *Am. J. Ophthalm.* 40, 673, 1955.
- (12) LÉOPOLD (I.), EISENBERG (I.) et YASUNA (J.). — *Am. J. Ophthalm.*, 39, 885, 1955.
- (13) LEYDHECKER (W.) et HELFERICH (E.). — *Klin. Monatsbl. f. Augenh.*, 126, 323, 1955.
- (14) LINNER (E.) et FRIEDENWALD (J.-S.). — Communication présentée au « Wilmer residents' Meeting », Baltimore, 2 avril 1954.
- (15) MALBRAN (J.-L.), SAN-MARTIN (F.-J.), CABANNE (G.-R.) et PANNESSA (J.). — *Arch. Oftal., Buenos-Aires*, 29, 576, 1954.
- (16) WEEKERS (L. et R.). — *Ophthalmologica*, 117, 65, 1949.
- (17) WEEKERS (R.) et DELMARCELLE (Y.). — *Ophthalmologica*, 127, 373, 1954.

(18) WEEKERS (R.), DELMARCELLE (Y.) et GUSTIN (J.). — *Am. J. Ophth.* 40, 666, 1955.

(19) WEEKERS (R.) et PRIJOT (E.). — *Ophthalmologica*, 123, 365, 1952.

(20) WEEKERS (R.), PRIJOT (E.) et GUSTIN (J.). — *Ophthalmologica*, 128, 213, 1954.

(21) WEEKERS (R.) et WATILLON (M.). — *Am. d'ocul.*, 188, 654, 1955.