

BULLETIN

DE

L'ACADÉMIE ROYALE DE MÉDECINE

DE

BELGIQUE

6^e SÉRIE. — TOME XIV. — N^o 4.

(Pages 183 à 208)

EXTRAIT

**Altérations pupillaires provoquées
par la diathermie du corps ciliaire
et par l'injection orbitaire d'alcool.
Essai d'interprétation,**

par

MM. Z.-M. BACQ

et

R. WEEKERS, Correspondants.

BRUXELLES

IMPRIMERIE MEDICALE ET SCIENTIFIQUE (S. A.)

67, RUE DE L'ORIENT, 67

1949

THE UNIVERSITY OF CHICAGO

ACADEMIC DEPARTMENT OF MEDICINE

DEPARTMENT OF MEDICINE

DEPARTMENT OF MEDICINE

DEPARTMENT OF MEDICINE

DEPARTMENT OF MEDICINE

DEPARTMENT OF MEDICINE

DEPARTMENT OF MEDICINE

Altérations pupillaires provoquées par la diathermie du corps ciliaire et par l'injection orbitaire d'alcool. Essai d'interprétation, par MM. Z.-M. BACQ et R. WEEKERS, Correspondants.

La Clinique doit un grand nombre d'acquisitions utiles aux recherches effectuées dans les laboratoires. Réciproquement les physiologistes trouvent parfois dans les services hospitaliers la confirmation de leurs travaux. Les faits que nous nous proposons de relater en sont un exemple. Leur exposé nécessite un bref rappel.

A. — LA CYCLODIATHERMIE NON PERFORANTE.

HISTORIQUE, RAPPEL ANATOMIQUE, TECHNIQUE OPERATOIRE,
MODE D'ACTION.

En 1937, Vogt (41) relate ses premiers essais de traitement de l'hypertension intraoculaire par les microperforations du corps ciliaire (*Cyclodiathermie-Stichelung*). Il cherchait à abaisser l'ophtalmotonus en détruisant partiellement le corps ciliaire, source de l'humeur aqueuse. Après quelques essais préliminaires, Vogt parvint à mettre au point une technique opératoire très efficace mais qui, même dans sa forme actuelle, n'est pas exempte d'un certain danger.

En 1940, L. et R. Weekers (44) utilisent une électrode plate et préconisent la *cyclodiathermie non perforante*. Les indications de cette nouvelle intervention antiglaucomateuse sont actuellement précises. Leur énumération sortirait du cadre de cet exposé. Pratiquée correctement, cette opération est d'une parfaite innocuité. Elle est utilisée dans un nombre croissant de cliniques européennes et américaines.

La technique opératoire mérite une brève description.

L'électrode a 0,8 mm. de diamètre. On l'applique au bord postérieur du corps ciliaire à 7 ou 8 mm. du limbe (Fig. 1). A cet endroit, le réseau nerveux de la suprachoroïde et de la supraciliaire est constitué par les fines ramifications des nerfs ciliaires longs accompagnant les vaisseaux sanguins et par l'enchèvement des nerfs ciliaires courts. Ces nerfs sont vasoconstricteurs, moteurs de l'iris et du muscle ciliaire et, enfin, sensibles. Ils ne sont séparés de l'électrode que par la conjonctive et la sclérotique.

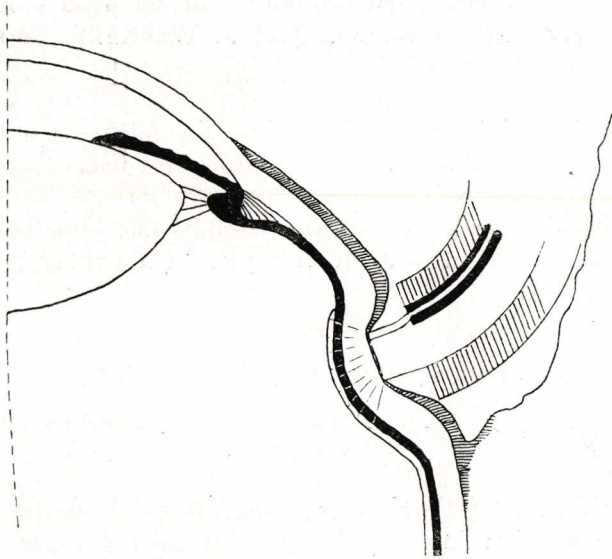


FIG. 1. — Schéma montrant l'endroit d'application de l'électrode thermométrique, au bord postérieur du corps ciliaire, à 7-8 mm. du limbe.

La durée du passage du courant diathermique est de 15 secondes. Un dispositif thermométrique, selon Coppez (13), permet de mesurer la température tissulaire. Celle-ci doit atteindre mais ne pas dépasser 90° C. (Fig. 2). Le nombre des coagulations diathermiques est, en règle générale, de 20 (Fig. 3).

L'hypotonie après cyclodiathermie non perforante est nette et constante. Sa durée varie selon la nature de l'affection ayant déterminé l'hypertension intraoculaire.

Pratiquée selon L. et R. Weekers, la diathermie ne porte pas, strictement parlant, sur le corps ciliaire mais sur le bord

postérieur de celui-ci. Ses effets tensionnels ne peuvent pas être attribués à une destruction massive du corps ciliaire. Ils résultent d'une modification de la vascularisation uvéale et des changements du régime de l'humeur aqueuse qui en sont les conséquences.

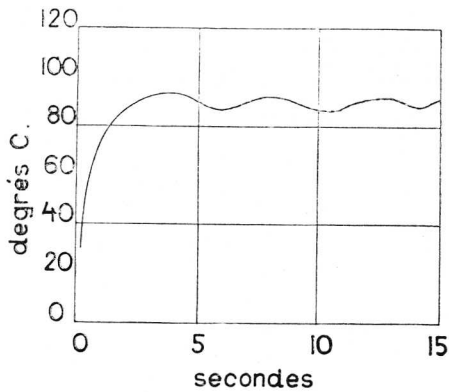


FIG. 2. — Elévation de la température tissulaire par passage de courant diathermique.

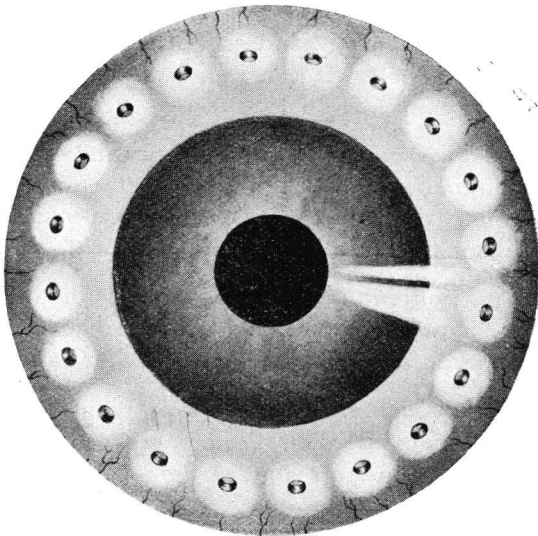


FIG. 3. — Coagulations diathermiques à 8 mm. du limbe.

ALTERATIONS DE LA PUPILLE, SENSIBILITE PHARMACOLOGIQUE
DE L'IRIS APRES CYCLODIATHERMIE NON PERFORANTE.

Après cyclodiathermie non perforante, la pupille présente des altérations discrètes : tendance à la mydriase, paresse du réflexe photomoteur. Cette mydriase rétrocede souvent assez vite mais, dans quelques cas exceptionnels, peut persister pendant plusieurs mois. Elle résulte vraisemblablement d'une souffrance passagère des éléments nerveux pupilloconstricteurs. Albaugh et Dunphy ont fait des constatations analogues (1).

Les recherches relatées dans ce mémoire ont pour but d'étudier la sensibilité pharmacologique de l'iris après cyclodiathermie non perforante. Cette étude se heurte à une difficulté : les différences parfois considérables des sensibilités individuelles. Des épreuves de contrôle sont strictement indispensables : nous comparons de préférence les résultats des instillations faites avant et après cyclodiathermie ; si cela n'est pas possible, nous utilisons le second œil comme contrôle, en instillant simultanément des quantités identiques d'un même collyre, dans l'œil opéré et dans l'œil congénère.

1) *Epreuve à l'acetylbetaméthylcholine.* — Instillations avant et après l'opération ou, simultanément, dans l'œil opéré et dans l'œil congénère d'une ou de deux gouttes d'acetylbetaméthylcholine (Betaméthyl Sanders, Bruxelles, ou MechoLin Merck, New-York). Selon la sensibilité du patient, nous utilisons un collyre faible (0,75 ou 1 %) ou fort (2 à 2,5 %).

2) *Epreuve à l'ésérine.* — Instillations avant et après l'opération ou simultanément dans l'œil opéré et dans l'œil congénère d'une goutte d'une solution aqueuse ou huileuse d'ésérine. Nous utilisons des concentrations variant de 0,1 à 0,5 %.

3) *Epreuve à l'adrénaline.* — Instillations avant et après l'opération ou, simultanément, dans l'œil opéré et dans l'œil congénère, d'une ou de plusieurs gouttes d'adrénaline à 0,1 %.

4) *Epreuve à la cocaïne.* — Instillations avant et après l'opération, ou simultanément, dans l'œil opéré et dans l'œil congénère d'une ou de plusieurs gouttes de cocaïne à 5 %.

Les résultats de ces recherches peuvent se résumer de la façon suivante :

1) *Epreuve à l'acétylbetaméthylcholine.* — De façon presque constante au cours des jours et même au cours des semaines qui suivent la cyclodiathermie, la pupille est remarquablement sensible à l'acétylbetaméthylcholine et se contracte après instillations de doses qui, normalement, demeurent sans effet (Fig. 4).

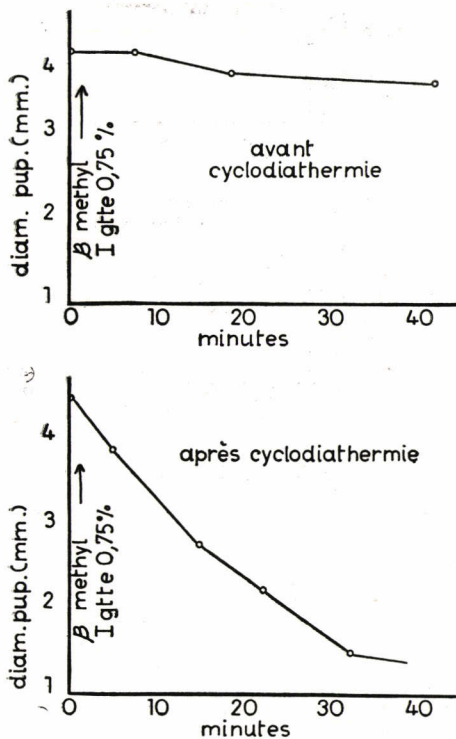


FIG. 4. — Sensibilisation de la pupille à l'acétylbetaméthylcholine après cyclodiathermie.

Elise, P. (777/48), 59 ans, œil gauche, glaucome absolu, 21-11-48, cyclodiathermie non perforante (20 applications, 15 secondes, 90° C., 7 mm. du limbe, diamètre de l'électrode, 0,75 mm. 1^{re} épreuve à l'acétylbetaméthylcholine avant l'opération, 2^{me} épreuve 3 jours après l'opération.

Nous avons confirmé ce fait expérimentalement chez le lapin (Fig. 5).

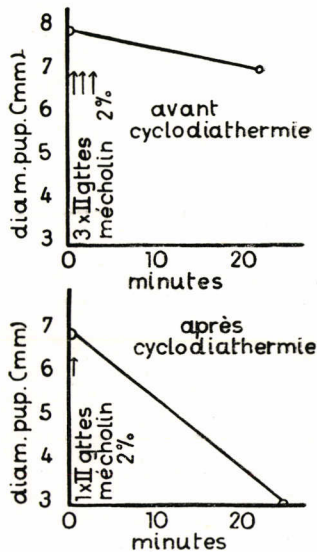


FIG. 5. — Sensibilisation de la pupille à l'acétylbetaméthylcholine après cyclodiathermie.

Lapin n° 7 : 1^{re} épreuve avant la cyclodiathermie; 2^{me} épreuve, 3 jours après la cyclodiathermie (18 applications, 20 secondes, 90° C., 7 mm. du limbe, électrode 0,75 mm.).

2) *Epreuve à l'ésérine.* — Chez l'homme, la cyclodiathermie ne supprime jamais l'effet miotique de l'ésérine. Aux doses utilisées en clinique, la cyclodiathermie lèse le système parasympathique, comme en témoigne l'épreuve à l'acétylbetaméthylcholine, mais ne détruit jamais complètement toutes les fibres. L'examen anatomique des yeux énucléés le confirme.

Chez l'animal, nous avons pratiqué des cyclodiathermies plus étendues et plus poussées. Dans un seul cas, nous sommes arrivés à supprimer l'effet miotique de l'ésérine en l'absence de toute synéchie irienne. Dans la suite, malgré tous nos efforts, nous n'avons pu reproduire cette expérience heureuse. Les cyclodiathermies très étendues et très intenses provoquent des synéchies et désorganisent l'œil. Les interventions moins

importantes, analogues à celles pratiquées en clinique, sont bien supportées mais ne détruisent pas la totalité des fibres parasympathiques. De ce fait, elles n'abolissent pas l'effet miotique de l'ésérine, mais il est intéressant de constater que souvent elles le retardent : après instillations bilatérales et simultanées d'ésérine, le myosis apparaît dans l'œil non opéré d'abord, et quelques minutes plus tard seulement dans l'œil opéré (Fig. 6).

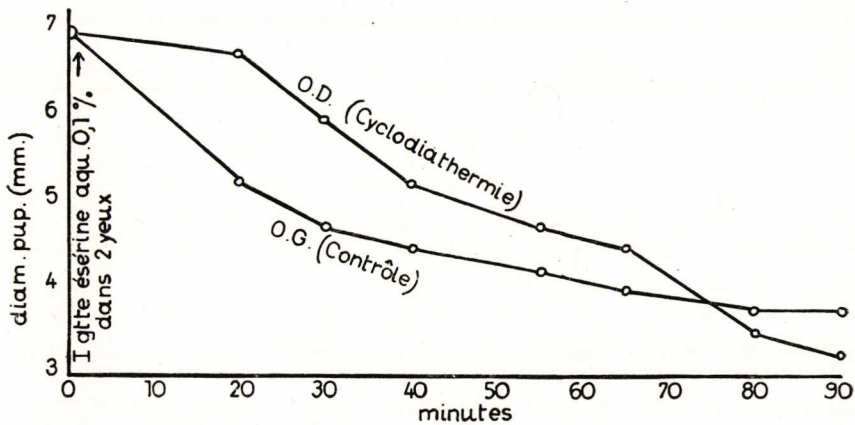


FIG. 6. — Apparition tardive du myosis provoqué par l'instillation d'ésérine chez le lapin cyclodiathermisé. Cyclodiathermie, œil droit (16 plateaux, 15 secondes, 80° C., électrode 0,75 mm., 5 à 7 mm. du limbe). Epreuve à l'ésérine, 3 jours après la cyclodiathermie.

3) *Epreuve à l'adrénaline.* — Après cyclodiathermie, de façon très constante, la pupille devient anormalement sensible à l'adrénaline et se dilate largement après instillations d'un collyre dilué qui est sans effet sur l'œil sain (Fig. 7).

4) *Epreuve à la cocaïne.* — Nous avons pratiqué cette épreuve chez 4 patients seulement; chez 3 d'entre eux, nous avons observé la perte presque totale de l'action mydriatique de la cocaïne (Fig. 8). Nous poursuivons cette étude actuellement.

Telles sont les constatations faites quelques jours ou quelques semaines après l'intervention. Dans la suite, au cours des mois

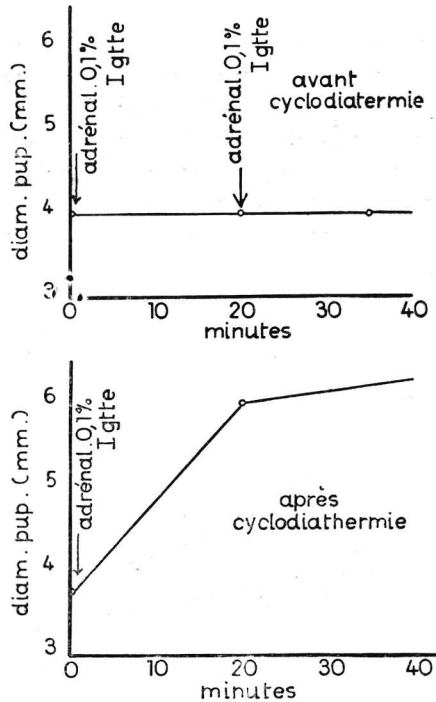


Fig. 7. — Sensibilisation de la pupille à l'adrénaline après cyclodiathermie.

P. Elise (777/48), 59 ans. Œil gauche, glaucome absolu, 21-11-48, cyclodiathermie non perforante (20 applications, 15 secondes, 90° C., 7 mm. du limbe, diamètre de l'électrode 0,75 mm.). 1^{re} épreuve à l'adrénaline avant l'opération, 2^{me} épreuve 2 jours après.

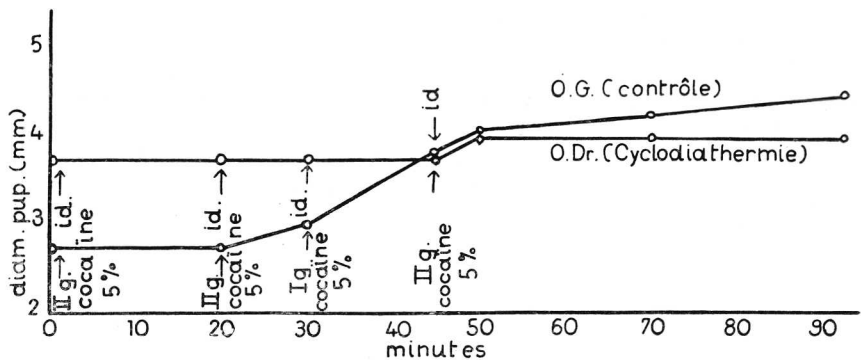


Fig. 8. — Perte de l'action mydriatique de la cocaïne après cyclodiathermie non perforante.

D. André, 74 ans (3907/46), glaucome chronique avancé et cataracte sénile aux deux yeux. 5-V-48, œil droit, cyclodiathermie non perforante (30 applications, 15 secondes, 90° C., 7 à 8 mm. du limbe, diamètre de l'électrode 0,75 mm.). Epreuve à la cocaïne aux deux yeux, le 14-V-48.

qui suivent, les effets de l'opération s'atténuent en fonction du temps; les résultats des épreuves des collyres se modifient. La sensibilité irienne tend à redevenir normale. La durée des lésions nerveuses est, en règle générale, proportionnelle à la gravité du traumatisme opératoire. Par exemple, chez un patient ayant subi, à chaque œil, deux cyclodiathermies, les épreuves à l'adrénaline et à l'acétylbetaméthylcholine étaient encore toutes deux fortement positives, aux deux yeux, onze mois après la dernière opération.

Nous avons cherché à savoir si la régénération des fibres orthosympathiques précède celle des fibres parasympathiques ou inversement. Plusieurs mois après l'opération, les résultats sont inconstants, les épreuves à l'adrénaline et à l'acétylbetaméthylcholine sont parfois toutes deux positives ou toutes deux négatives. Dans d'autres cas, l'une est positive et l'autre est négative ou inversement. Il n'y a pas de systématisation évidente. La régénération des fibres orthosympathiques peut précéder ou suivre quelque peu celle du système parasympathique.

Nous n'avons pas, jusqu'ici pratiqué les épreuves à la cocaïne et à l'ésérine sur des yeux cyclodiathermisés longtemps auparavant.

B. — L'INJECTION RÉTROBULBAIRE D'ALCOOL.

HISTORIQUE, TECHNIQUE, RAPPEL ANATOMIQUE.

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 (22) qui limitait son emploi aux affections douloureuses ayant entraîné la perte des fonctions visuelles. En 1930, L. Weekers (42) en étendit considérablement les indications en l'appliquant avec succès à des sujets dont les fonctions visuelles étaient peu altérées et susceptibles d'amélioration. L'injection d'alcool 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 (29), puis, plus récemment, par de Saint-Martin (37) et Matteucci (32).

Nous avons recours en clinique, à des injections de 1 à 2 cm³ d'alcool à 40° ou 50° lorsque l'œil est encore pourvu de vision. Nous utilisons des concentrations plus élevées (60 à 80°) en cas

de cécité. L'alcoolisation est précédée d'une injection de 1 cm³ de procaïne à 4 %. Nous pratiquons ces injections au moyen d'une aiguille de 35 mm. de long, perforant la peau dans l'angle inféro-temporal du rebord orbitaire et dirigée vers le sommet de l'orbite.

Au cours des recherches sur le lapin, nous avons injecté des doses proportionnellement plus élevées allant jusqu'à 2 cm³ à 80°, sans injection préalable d'anesthésique.

Dans l'orbite, les fibres post-ganglionnaires iridodilatatrices issues du ganglion cervical supérieur suivent deux trajets différents : elles accompagnent : a) les nerfs ciliaires longs ; b) les nerfs ciliaires courts. Ces dernières traversent le ganglion ciliaire. Aucune d'entre elles ne subit de relais synaptique (Wolff [48]).

Les fibres iridoconstrictrices sont moins dispersées. Elles traversent toutes le ganglion ciliaire et y présentent un relais synaptique. Toutes elles atteignent le globe par les nerfs ciliaires courts.

RECHERCHES EXPERIMENTALES.

ALTERATIONS DE LA PUPILLE CHEZ LE LAPIN, APRES INJECTION RETROBULBAIRE D'ALCOOL.

SENSIBILITE PHARMACOLOGIQUE DE L'IRIS (45).

Différents auteurs ont étudié les modifications pupillaires chez l'animal, après injection orbitaire d'alcool. En 1933, Bacq et Leplat (8) observent chez le chat une dilatation pupillaire considérable mais passagère. En 1942, Matteucci (32) confirme ces observations et décrit la mydriase et la paresse pupillaire. Plus récemment, Rosso (36) étudie chez le chien, les modifications histopathologiques produites par l'alcool dans le ganglion ciliaire et dans les nerfs rétro-oculaires. Les lésions ganglionnaires semblent irréversibles. Par contre, les troncs nerveux paraganglionnaires montrent non seulement des phénomènes dégénératifs mais encore de régénérescence. Cette différence explique peut-être la réapparition rapide de la sensibilité cornéenne et la persistance de l'action analgésique.

Nous avons, pour notre part, choisi le lapin comme animal d'expérience. Nous avons, en règle générale, pratiqué une injection unique chez chaque animal ; exceptionnellement, nous avons été amenés à répéter cette injection. Les quantités injec-

tées varient de 0,5 cc. à 50° jusqu'à 2 cc. à 80°. Dans quelques cas, l'injection rétrobulbaire d'alcool demeure sans effet sur le diamètre et sur les réflexes pupillaires. Dans d'autres cas, elle se complique très rapidement de lésions cornéennes présentant les caractères cliniques de la kératite neuroparalytique. Tous ces animaux ont été écartés.

Huit lapins présentèrent dès le lendemain de l'injection une large mydriase avec paresse ou même abolition complète du réflexe photomoteur. Ces animaux ont été soumis à diverses recherches pharmacodynamiques. La recherche de la sensibilité irienne aux collyres myotiques parasympathicomimétiques a fourni d'utiles renseignements. Par contre, la mydriase préexistante a empêché l'étude de la sensibilité irienne aux collyres sympathicomimétiques.

Nous envisagerons successivement les résultats de l'épreuve à l'acétylbetaméthylcholine, puis ceux de l'épreuve à l'ésérine et au D.F.P.

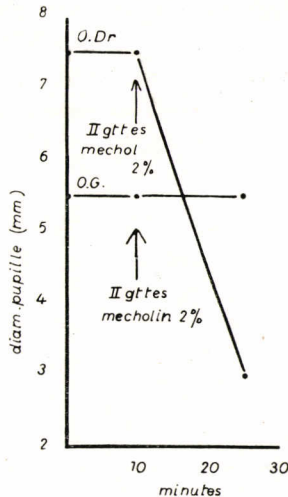


FIG. 9. — Sensibilisation de la pupille à l'acétylbetaméthylcholine après alcoolisation orbitaire.

Lapin n° 7. Injection rétrobulbaire d'alcool (1,5 cc. à 80°) à l'œil droit. Epreuve à l'acétylbetaméthylcholine à 2 %, 24 heures après l'injection.

1) *Epreuve à l'acétylbetaméthylcholine.* — Le collyre aqueux à 2 % de Betaméthyl (acétylbetaméthylcholine, Sanders, Bruxelles) n'est pas miotique lorsqu'il est instillé, à la dose de 1 ou 2 gouttes dans l'œil normal de lapin.

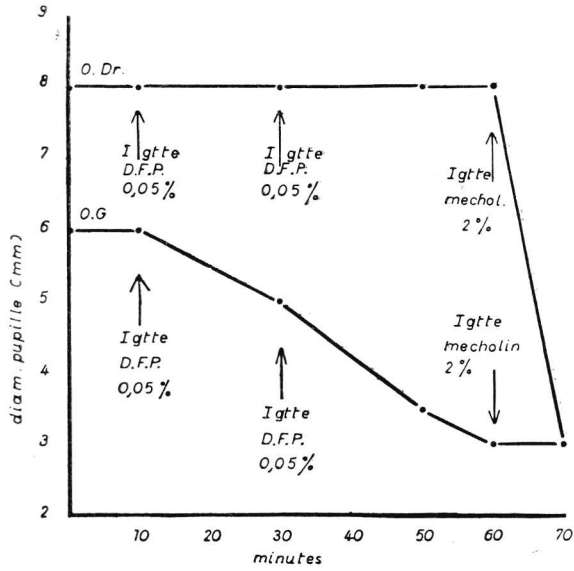


Fig. 10. — Perte du pouvoir miotique du D.F.P. après alcoolisation orbitaire. Lapin n° 9. Injection rétrobulbaire d'alcool (1,5 cc. à 80°) à l'œil droit. Epreuve au D.F.P. à 0,05 %, 24 heures après l'injection.

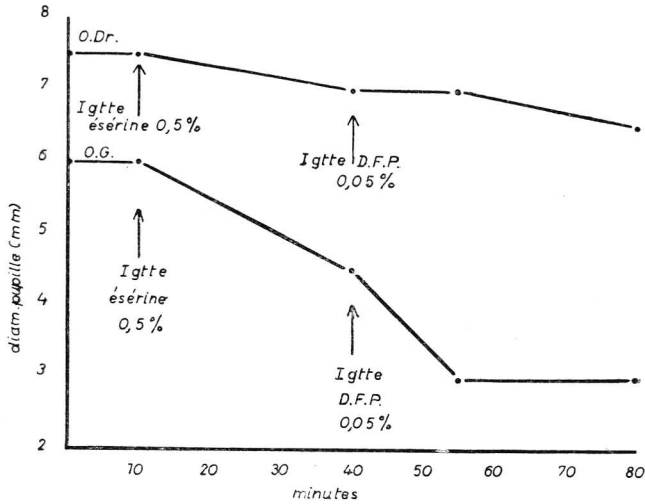


Fig. 11. — Affaiblissement du pouvoir miotique du D.F.P. et de l'éserine après alcoolisation orbitaire.

Lapin n° 7, injection rétrobulbaire d'alcool (1,5 cc. à 80°) à l'œil droit. Epreuve à l'éseriné 0,05 % et au D.F.P. 0,05 %, 48 heures après l'injection d'alcool.

Dès le lendemain de l'injection rétrobulbaire d'alcool après établissement de la mydriase, l'iris présente dans tous les cas (8 fois sur 8) une extrême sensibilité à l'acétylbetaméthylcholine. Celle-ci se traduit par un miosis serré et immédiat après instillation de doses qui sont sans effet sur l'œil congénère normal (Fig. 9). La mydriase préexistante et l'extrême sensibilité de l'iris à l'acétylbetaméthylcholine témoignent toutes deux, d'une lésion de fibres parasymphatiques iridoconstrictrices, postganglionnaires.

On pourrait objecter que la sensibilisation à l'acétylbetaméthylcholine est le fait d'une vasodilatation et d'une meilleure résorption du collyre dans l'œil alcoolisé. Cette objection ne peut être admise car les recherches relatées ci-après montrent que d'autres collyres, loin d'être plus actifs, perdent, au contraire, leur pouvoir myotique.

2) *Epreuve à l'ésérine et au D.F.P.* — Nous avons utilisé l'ésérine en solution aqueuse à 0,5 % et le D.F.P. en solution huileuse à 0,05 %.

Huit lapins ont été soumis à cette épreuve, un ou plusieurs jours après l'injection. Nous avons observé, selon les cas : soit une perte totale du pouvoir myotique du D.F.P. (Fig. 10) ou de l'ésérine; soit, une réduction notable de celui-ci (Fig. 11) soit, enfin, un simple retard dans la contraction pupillaire. En règle générale, la perte d'activité de l'ésérine et du D.F.P. est d'autant plus accusée que la quantité d'alcool injectée est plus grande (Tableau I). La persistance de la mydriase, après instillations de collyres myotiques n'est pas due à des synéchies postérieures méconnues car, dans ces cas, l'instillation de très faibles doses d'acétylbetaméthylcholine provoque un myosis serré et immédiat (Fig. 10).

RECHERCHES CLINIQUES.

ALTERATIONS DE LA PUPILLE CHEZ L'HOMME APRES INJECTION RETROBULBAIRE D'ALCOOL.

SENSIBILITE PHARMACOLOGIQUE DE L'IRIS (43).

En clinique, après injection orbitaire d'alcool pratiquée dans un but thérapeutique, l'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 dus à l'affection oculaire sont intenses.

TABLEAU I. — Diminution ou perte du pouvoir myotique de l'ésérine et du D.F.P. après injection rétrobulbaire de fortes doses d'alcool concentré.

Lapin No	Injection rétrobulbaire.	Temps écoulé après la dernière injection.	Colllyre.	Œil alcoolisé :				Œil contrôlé :			
				Diamètre initial (mm.)	Diamètre terminal (mm.)	Amplitude du myosis (mm.)	% diam. init.	Diamètre initial (mm.)	Diamètre terminal (mm.)	Amplitude du myosis (mm.)	% diam. init.
3	1 × 0,5 cc. (60°) (*)	3 jours	Esérine	8,5	2,5	6	71%	5,5	2,5	3	55%
5	1 × 0,5 cc. (80°) (*)	1 jour	D.F.P.	8	5,5	2,5	31%	6,5	4,5	2	31%
6	1 × 1,5 cc. (80°)	2 jours	Esérine + D.F.P.	7,25	5,5	1,75	24%	5,25	3	2,25	43%
7	1 × 1,5 cc. (80°)	2 jours	Esérine + D.F.P.	7,5	6,5	1	13%	6	3	3	50%
9	1 × 1,5 cc. (80°)	1 jour	D.F.P.	8	8	0	0%	6	3	3	50%
11	3 × 1,5 cc. (80°) (**)	1 jour	Esérine	7,5	5,25	2,25	30%	5,5	3	2,50	45%
		4 jours	Esérine	7,75	6,25	1,50	19%	6,5	2,75	3,75	58%
		7 jours	Esérine	7	5,5	1,50	21%	6,25	2,75	3,50	56%
		1 jour	Esérine	7,5	6,25	1,25	16%	6,75	3,25	3,50	52%
12	1 × 2 cc. (80°)	3 jours	Esérine	8	5,5	2,50	31%	7,25	3,50	3,75	52%
		4 jours	Esérine	8,25	3,25	5,00	60%	7,25	3,75	3,50	52%
13	1 × 2 cc. (80°) (***)	1 jour	D.F.P.	7,75	7,75	0	0%	6,25	2,5	3,75	60%
		1 jour	Esérine	5,5	4,5	1	18%	7	2,75	4,25	61%
		2 jours	D.F.P.	7,25	7,25	0	0%	7,5	3,25	4,25	57%

(*) Les faibles doses d'alcool ne suppriment pas l'action myotique du D.F.P. et de l'ésérine.

(**) Ces trois injections ont été faites en l'espace de dix jours.

(***) Cette injection a été faite chez le lapin n° 12, 6 jours après la précédente.

Nous avons cherché à savoir si l'injection d'alcool provoque chez l'homme, comme chez l'animal, des modifications pupillaires immédiates et transitoires. Nous avons pratiqué chez deux sujets, à titre expérimental, une injection d'une faible dose d'alcool (1 cc. à 50°) au moment d'une ténotomie pratiquée sur deux yeux amblyopes et strabiques. Dans les deux cas, nous avons observé une mydriase discrète et fugace, sans altération grave des réflexes pupillaires et sans modification de la sensibilité irienne à l'acétylbetaméthylcholine et à l'adrénaline.

L'injection rétrobulbaire d'alcool semble donc provoquer chez l'homme comme chez l'animal, des modifications du diamètre pupillaire. Ces modifications sont transitoires, car de façon presque constante, au moment de la guérison de l'affection ayant nécessité l'alcoolisation, quelques semaines ou quelques mois après l'injection, la pupille de l'œil traité est égale à celle de l'œil congénère. S'il n'existe pas de synéchies iriennes postérieures, 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 (Weekers [43]). 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 pas 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).

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

Premier 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.

Deuxième 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.

Troisième 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.

Les patients présentant une altération persistante des réflexes pupillaires après injection rétrobulbaire d'alcool ont été soumis à diverses recherches pharmacodynamiques. Le résultat essentiel de ces recherches est la mise en évidence d'une sensibilité anormale à l'acétylbetaméthylcholine.

1) *Epreuve à l'acétylbetaméthylcholine.* — Dans les quatre cas décrits, la pupille de l'œil alcoolisé est plus sensible à ce myotique que celle de l'œil congénère. Nous en rapportons deux exemples (Fig. 12, 13 et 14).

2) *Epreuve à l'ésérine et au D.F.P.* — Chez nos quatre patients, nous avons instillé de l'ésérine (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 (solu-

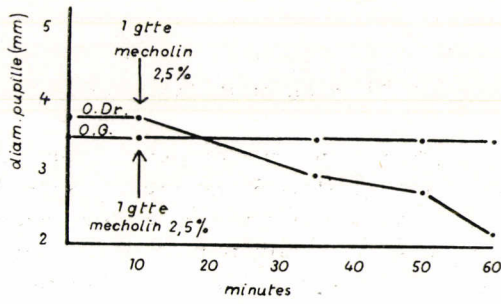


Fig. 12. — Sensibilisation de la pupille à l'acétylbetaméthylcholine après alcoolisation orbitaire.

L., Thérèse (2042/35), 30 ans, injection rétrobulbaire d'alcool (1,5 cc. à 40°) le 19-VI-45, à l'œil droit. Epreuve à l'acétylbetaméthylcholine, le 24-X-47.

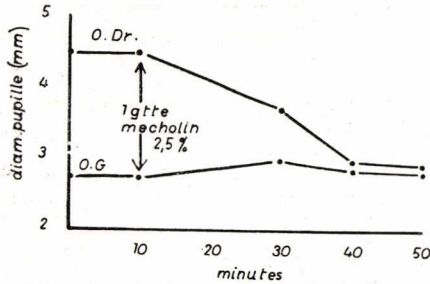


Fig. 13. — Sensibilisation de la pupille à l'acétylbetaméthylcholine après alcoolisation orbitaire.

R. Louis (3835/44), 31 ans. Injection rétrobulbaire d'alcool (1,5 cc. à 50°), le 5-VIII-47, à l'œil droit. Epreuve à l'acétylbetaméthylcholine, le 30-X-47.

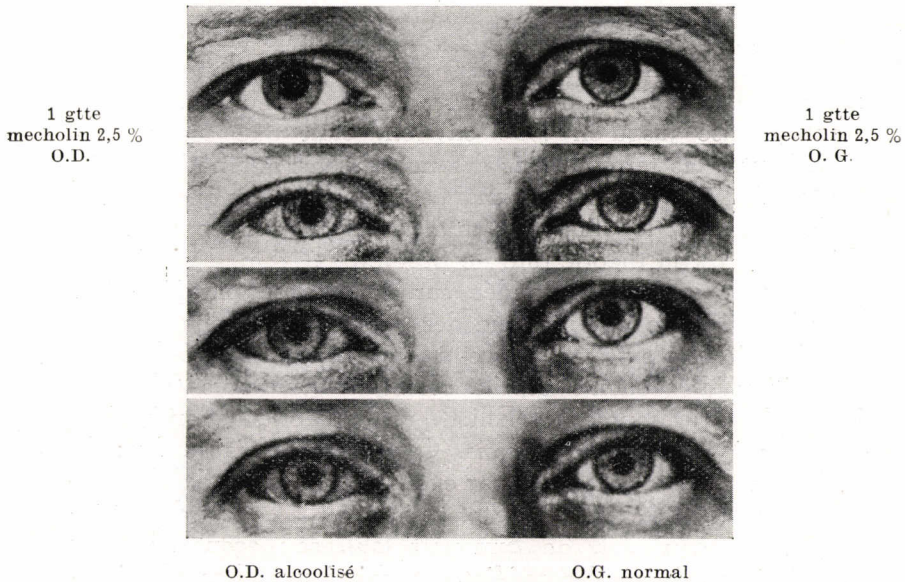


Fig. 14. — Cette figure illustre l'épreuve des collyres précédente (cf. fig. 13). Après instillation d'une goutte de mecholol à 2,5 %, la pupille droite se contracte tandis que la pupille gauche ne se modifie guère. La vasodilatation conjonctivale provoquée par l'acétylbetaméthylcholine est plus accusée à l'œil droit qu'à l'œil gauche.

tion huileuse 0,05 %) de diisopropylfluorophosphonate. La large mydriase s'est transformée en myosis, mais la durée de celle-ci nous a semblé anormalement courte. Etant donné la gêne provoquée par une instillation de D.F.P. nous ne nous sommes pas autorisés à poursuivre ces recherches.

3) *Epreuve à l'adrénaline et à la benzédrine.* — 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 petites doses, n'est que faiblement mydriatique. Les 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, que nous avons décrites au début de cette note.

C. — DISCUSSION ET INTERPRÉTATION.

Les multiples analogies entre l'action d'une substance chimique bien définie et les effets de l'excitation d'une série de nerfs ont donné lieu à de longues discussions. L'idée classiquement admise jusqu'en 1930 environ, était que ces poisons « excitent » les terminaisons des nerfs, que l'adrénaline excite les terminaisons postganglionnaires sympathiques, que la muscarine et l'acétylcholine excitent les terminaisons parasympathiques. C'est la théorie dite de Brodie et Dixon. Il serait aisé de prouver qu'elle est fondée sur une fausse interprétation d'une expérience qui n'a que des rapports lointains avec la physiologie du système nerveux autonome. Malgré la vive opposition d'excellents esprits et expérimentateurs tels que Lewandowski, Langley et Elliott, cette théorie a continué et continue à avoir des partisans. Ceux-ci toutefois se font de moins en moins nombreux ; par exemple les traités de pharmacologie récents de Gaddum (20), de Clark (11 et 12), de Goodman et Gilman (21), de Simonart (39), se basent tous sur la théorie moderne des médiateurs chimiques. Les physiologistes ont aussi admis unanimement cette théorie, au moins

en ce qui concerne le système nerveux autonome *postganglionnaire*. Nous ne pouvons songer à résumer ici les arguments en faveur de la théorie neurohumorale; l'un de nous les a exposés récemment (6). Nous nous contenterons de signaler les faits qui sont en contradiction absolue avec la théorie ancienne qui veut que l'adrénaline ou l'acétylcholine « excitent » des terminaisons nerveuses ou des structures dépendant du système nerveux. Nous rappelons que la discussion se situe *uniquement* dans le domaine de la transmission de la fibre nerveuse à la cellule musculaire lisse; nous laissons de côté la transmission synaptique pour éviter toute confusion et parce que nos expériences portent uniquement sur la musculature de l'iris.

*Objections fondamentales
à la théorie dite de Brodie et Dixon (*).*

1°) L'adrénaline agit parfaitement sur des cellules glandulaires ou musculaires lisses dont la totalité de l'innervation a dégénéré après résection des cellules ganglionnaires. Dans certains cas, la dégénérescence complète a été vérifiée au microscope sur coupes sériées. Ces faits furent établis entre 1896 et 1905 (28, 25, 26, 17) et maintes fois reproduits depuis (**). Il n'existe d'ailleurs aucune structure comparable à une sole neuro-musculaire à la terminaison des nerfs sympathiques ou parasympathiques dans les cellules musculaires lisses ou au voisinage de celles-ci (10).

2°) L'adrénaline et l'acétylcholine agissent sur des cellules qui jamais ne reçoivent d'innervation, comme celles de la membrane amniotique du poulet et des vaisseaux du placenta humain (25, 9, 19), ou sur des organes isolés au cours du développement embryonnaire avant que les nerfs venus des centres ne les atteignent (cœur de l'embryon de poulet au sixième jour de l'inoculation [30, 31, 34, 40]).

(*) Dixon était tellement peu persuadé de la validité de sa théorie qu'il fut l'un des premiers à penser à une transmission chimique de l'excitation nerveuse (voir à ce propos Bacq, 4, p. 97).

(**) Clark (11) s'exprime en ces termes : « Moreover, the section of post-ganglionic autonomic nerves caused complete degeneration of the distal portion, but this degeneration of all visible nervous structure did not reduce the action of the appropriate drugs, and hence it was necessary to postulate that the drugs acted upon nerve endings that could not be demonstrated histologically ».

3°) L'adrénaline agit sur des protozoaires évidemment dépourvus d'innervation sympathique ou sur des cellules migratrices comme les chromatophores cutanés de l'Axolotl (46, 47, 33).

4°) Ni l'adrénaline, ni l'acétylcholine, à concentrations physiologiques, ne peuvent faire apparaître dans une fibre nerveuse le signe caractéristique de l'excitation nerveuse : le courant d'action.

C'est pourquoi il faut s'élever avec force contre la théorie rétrograde de Brodie et Dixon que ces faits bien établis ont définitivement condamnée. Les qualificatifs : sympathicotrope, parasymphaticotrope, excitant du sympathique ou du parasymphaticotrope, sont des termes sans signification physiologique qu'il faut abandonner. Les seules appellations utilisables, parce qu'elles se contentent de décrire un fait exact, sont les suivantes : sympathicomimétique, parasymphaticomimétique, paralysant du sympathique (sympathicolytique) ou du parasymphaticotrope (parasymphaticolytique). Dale (14) a souvent insisté sur la nécessité de changer les concepts généraux de pharmacologie dans le domaine du système nerveux autonome.

Si l'on veut revenir à la théorie ancienne de Brodie et Dixon sous prétexte qu'un petit nombre d'observations pharmacologiques ne coïncident pas à première vue avec la théorie des médiateurs chimiques, il faut d'abord faire une critique cohérente des travaux des écoles de Gratz (Lœwi), de Hampstead (Dale, Brown, Gaddum, Feldberg), de Harvard (Cannon, Rosenblueth), de Liège (H. Fredericq, Bacq) et de nombreux auteurs, et montrer où gît l'erreur d'interprétation. Les critiques de Eccles (15, 16) et de Lorente de No se limitent à la transmission synaptique (ganglion ou muscle strié). Peu de théories physiologiques possèdent une base expérimentale aussi solide que celle de la transmission chimique de l'excitation nerveuse.

BASES PHYSIOLOGIQUES ET PHYSIOPATHOLOGIQUES DE L'INTERPRETATION DES FAITS SELON LA THEORIE NEUROHUMORALE.

I. — La plupart des fibres postganglionnaires sympathiques libèrent, quand elles sont excitées par l'influx nerveux, un mélange en proportions variables d'adrénaline et de son pré-

curseur immédiat, l'artérenol (ou noradrénaline, ou adrénaline non méthylée [7]). Ces nerfs, selon la définition de Dale, sont dits *adrénergiques*. Par contre, l'excitation des nerfs parasympathiques libère de l'acétylcholine à partir d'un stock préformé et ces fibres sont appelées, pour cette raison, *cholinergiques*.

Si l'adrénaline est sympathicomimétique, si elle reproduit les effets de l'excitation du sympathique, ce n'est pas parce qu'elle « excite » les terminaisons postganglionnaires de ce système, c'est, au contraire, parce que l'excitation des nerfs sympathiques libère de l'adrénaline. De même, l'acétylcholine étant le médiateur chimique normal de toutes les excitations parasympathiques, il serait bien étonnant qu'elle ne reproduise pas dans leurs moindres détails les effets de l'excitation du parasympathique.

Une substance chimique s'interposant entre le nerf et la cellule, celle-ci n'est pas directement influencée par le nerf. Il existe deux stades dans l'excitation du système nerveux autonome :

1°) la libération de la substance intermédiaire, processus terminal de l'excitation nerveuse ;

2°) l'action de cette substance sur les cellules musculaires lisses ou glandulaires.

Le premier stade nécessite l'action de la fibre nerveuse, le second en est totalement indépendant.

II. — L'énervation postganglionnaire fait disparaître en quelques jours le stock de médiateur chimique du tissu énervé, et sensibilise fortement ces tissus aux médiateurs physiologiques ou aux substances synthétiques (les mimétiques parfaits [Bacq, 3]) dont la structure chimique est très proche de ceux-ci. C'est une loi générale, dégagée par W.B. Cannon (10) à laquelle aucune exception n'a été trouvée jusqu'à présent. La sensibilisation se développe rapidement : déjà notable après 24 heures, elle est très marquée après 6 jours, maximale en 15 jours environ ; elle persiste si la fibre ne se régénère pas (23).

L'action des mimétiques imparfaits (éphédrine, pilocarpine) n'est pas augmentée par l'énervation, mais n'est pas abolie (5). L'énervation préganglionnaire sensibilise dans une mesure moindre le muscle lisse aux médiateurs (23) ; de plus, la section des fibres préganglionnaires qui déconnecte les centres des

cellules ganglionnaires permet à celles-ci de récupérer un certain automatisme fonctionnel faible mais régulier que l'organisme ne peut modifier.

Appliquons cette loi générale au cas particulier de l'iris. Le diamètre de la pupille est réglé par le jeu de deux muscles antagonistes (sphincter et dilatateur) recevant chacun une innervation autonome double cholinergique et adrénergique. On sait par des expériences faites *in vitro* sur des muscles isolés que l'acétylcholine contracte le sphincter et inhibe le dilatateur alors que l'adrénaline inhibe le sphincter et excite le dilatateur (35). L'importance relative de la puissance des deux muscles et de leurs deux tonus nerveux varie selon l'espèce animale. Mais on s'accorde pour admettre que en général, et en particulier chez l'homme, le tonus pupillo-constricteur parasympathique et la puissance du sphincter l'emportent sur le tonus dilatateur adrénergique; de telle sorte qu'une énérvation double (sympathique et parasympathique) et simultanée donne en général une mydriase.

L'augmentation de la réaction d'un iris à l'acétylcholine ou à l'acétyl β méthylcholine est la preuve de la disparition plus ou moins complète du contrôle nerveux parasympathique sans qu'on puisse préciser s'il s'agit d'une lésion pré- ou postganglionnaire; la destruction des cellules ganglionnaires équivaut à une lésion post-ganglionnaire, mais en outre, comme la régénération de ces cellules est impossible, l'hypersensibilité est définitive. En cas de régénération des fibres pré- ou postganglionnaires (*), la sensibilité aux médiateurs chimiques revient à sa valeur normale (38).

Dans les expériences de cyclodiathermie, il est évident que seules les fibres postganglionnaires sont atteintes; les fibres cholinergiques et adrénergiques sont, au moins en partie, détruites (Fig. 4, 5 et 7).

Les résultats de l'injection rétrobulbaire d'alcool sont, du point de vue parasympathique, un peu plus compliqués puisque la destruction peut porter sur des fibres post- et préganglionnaires et exceptionnellement sur le ganglion ciliaire lui-même; mais quel que soit le niveau de la lésion, l'hypersensibilité aux esters de la choline doit apparaître; l'expérience montre qu'elle apparaît de façon constante chez l'homme et

(*) Et cette régénération est très facile.

chez l'animal (Fig. 9, 10, 12 et 13) et qu'elle porte aussi bien sur les vaisseaux conjonctivaux que sur l'iris (Fig. 14).

III. — La question de savoir si l'énervation *est complète ou non* est résolue par l'emploi des sensibilisateurs. L'ésérine et le D.F.P. qui inactivent les cholinestérases sensibilisent les tissus à l'action de l'acétylcholine et de l'excitation des nerfs cholinergiques. Ces deux corps ne sont myotiques que si une certaine quantité d'acétylcholine est libérée au niveau des muscles iriens par un tonus des nerfs cholinergiques. On sait depuis Anderson (2) que l'ablation du ganglion ciliaire fait disparaître la réaction à l'ésérine. Si, après une alcoolisation orbitaire, l'action de l'ésérine et du D.F.P. disparaît, c'est que l'énervation parasympathique est totale par atteinte du ganglion ou des fibres postganglionnaires. L'atteinte des seules fibres préganglionnaires permet la récupération d'un certain tonus autonome du ganglion, laisse persister une certaine action, plus faible que normalement, de l'ésérine et du D.F.P. Une énervation incomplète donnera une réaction à l'ésérine plus faible ou seulement plus lente, car ici intervient le fait que l'énervation sensibilise à l'acétylcholine. Supposons, par exemple, que dans un sphincter irien deux ou trois cellules sur cinq soient privées de leur innervation parasympathique. Lorsque nous instillons de l'ésérine, seules les deux ou trois cellules innervées vont réagir au début parce que ce sont les seules dans lesquelles l'acétylcholine soit libérée, mais à la longue, grâce à l'ésérine qui la protège contre l'hydrolyse fermentaire, l'acétylcholine diffuse dans l'humeur aqueuse (18) et par conséquent des cellules innervées aux cellules éternées; or celles-ci sont hypersensibles à l'acétylcholine. Il est donc logique que dans l'énervation postganglionnaire parasympathique incomplète (ce qui est presque toujours le résultat de la cyclodiathermie) on puisse observer une réaction à l'ésérine plus lente, mais à la longue plus forte que celle de l'œil normal (fig. 6).

Le D.F.P. agit comme l'ésérine avec cette différence que son action est plus durable. Léopold et Comroe (27) ont également observé l'abolition de l'effet du D.F.P. après ablation du ganglion ciliaire.

Certains pharmacologistes (24) prétendent que la simple énervation parasympathique n'abolit pas l'action de l'ésérine; il faudrait attendre la dégénérescence de l'appareil nerveux

terminal sur lequel l'ésérine agirait pour que l'iris ne réagisse plus à cet alcaloïde. Nos expériences montrent que, déjà après 24 heures, l'action du D.F.P. est abolie (quand l'injection rétrobulbaire d'alcool a été suffisante) et la diminution d'action de l'ésérine est souvent à son maximum (Tableau I); lorsqu'un nerf cholinergique est sectionné ou détruit par l'alcool, il n'y a plus d'acétylcholine *libérée* au niveau du muscle lisse; l'acétylcholine tissulaire préformée qui disparaît lentement (60 % en 48 h. environ) se trouve sous une forme inactive (vraisemblablement liée aux protéines) inattaquable par les cholinestérases. Le D.F.P. et l'ésérine ne sensibilisent qu'à l'acétylcholine *libre*.

Le meilleur sensibilisateur à l'adrénaline est la cocaïne; les écoles de Harvard et de Liège ont fait un large usage de cette substance (10, 5, 6). Si la cocaïne perd son action mydriatique, c'est le signe d'une énervation sympathique postganglionnaire; ce fait est évidemment toujours accompagné de l'hypersensibilité à l'adrénaline; on les observe après cyclodiathermie (Fig. 7 et 8).

La réaction des muscles de l'iris aux mimétiques et aux sensibilisateurs permet donc d'apprécier l'importance des lésions nerveuses et de suivre la régénération éventuelle des diverses fibres nerveuses. La pharmacologie basée sur la théorie des médiateurs chimiques apporte ainsi à la clinique une base précise pour l'interprétation de faits qui peuvent paraître confus au premier abord.

D. — CONCLUSIONS.

- 1) Après cyclodiathermie non perforante, il est aisé de mettre en évidence, tant chez l'homme que chez l'animal, une sensibilisation de l'iris à l'acétylbéthaméthylcholine et à l'adrénaline.
- 2) Après injection rétrobulbaire d'alcool, on décèle occasionnellement chez l'homme et, de façon très constante, chez l'animal, une sensibilisation de l'iris à l'acétylbéthaméthylcholine. Après injections de doses élevées d'alcool, on observe une diminution ou même une perte du pouvoir myotique de l'ésérine et du diisopropylfluorophosphonate.
- 3) Ces modifications de la sensibilité de l'iris ne sont la conséquence ni d'une augmentation de la perméabilité conjon-

tivale, ni de désordres anatomiques grossiers de la structure irienne. Elles témoignent des lésions nerveuses des fibres irido-motrices par le courant diathermique et par l'alcool.

4) Ces observations ne peuvent s'interpréter logiquement que dans le cadre de la théorie des médiateurs chimiques. Les corollaires pharmacologiques de cette théorie trouvent dans la clinique ophtalmologique un champ d'application particulièrement précieux.

(Clinique ophtalmologique et laboratoire de Pathologie et Thérapeutique générales de l'Université de Liège.)

BIBLIOGRAPHIE

- (1) C.H. ALBAUGH et E.B. DUNPHY. *Arch. of Ophth.*, 1942, 27, 543; (2) H.K. ANDERSON. *Journ. Physiol.*, 1905, 33, 414; — (3) Z.M. BACQ. *Ann. Physiol.*, 1934, 10, 467 à 529; — (4) Z.M. BACQ. *Ergebnisse der Physiol.*, 1935, 37, 82; — (5) Z.M. BACQ. *Arch. Intern. Pharm. Thér.*, 1937, 55, 191; — (6) Z.M. BACQ. L'acétylcholine et l'adrénaline. Thone, Liège et Masson, Paris, 2^e édition, 1947, in-8°, 132 p.; — (7) Z.M. BACQ et P. FISCHER. *Arch. Internat. Physiol.*, 1947, 55, 73; — (8) Z.M. BACQ et G. LEPLAT. *C.R. Soc. Biol.*, 1933, 112, 1549; — (9) M. BAUR. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, 1928, 134, 9; — (10) W.B. CANNON et A. ROSENBLUETH. *Autonomic neuro-effector systems*. MacMillan, New-York, 1937, 229 p.; — (11) A.J. CLARK. *Applied pharmacology*. Churchill, London, 1942, 672 p.; — (12) A.J. CLARK. *General pharmacology, Handb. exper. Pharmak., Ergänzungswerke*, Band IV. Springer, Berlin, 1937; — (13) L. COPPEZ. *Arch. Internat. Médec. experim.*, 1934, 9, 177; — (14) H.H. DALE. *Pharmacology and nerve endings. Proc. Roy. Soc. Med.*, 1935, 28, 15; — (15) J.C. ECCLES. *Ergebn. d. Physiol.*, 1936, 38, 339; — (16) J.C. ECCLES. *Physiol. Rev.*, 1937, 17, 538; — (17) T.R. ELLIOTT. *Journ. Physiol.*, 1905, 32, 401; — (18) E. ENGELHART. *Pflügers Arch.*, 1931, 227, 225; — (19) U.S. v. EULER. *Journ. Physiol.*, 1938, 93, 129; — (20) J.H. GADDUM. *Pharmacology, Oxford University Press*, 3^e éd., 1948, 504 p.; — (21) L. GOODMAN et A. GILMAN. *The pharmacological basis of Therapeutics*, MacMillan, New-York, 1940, 1387 p.; — (22) GRUTER. *Versamml. Ophth. Gesell. Heidelberg*, 1918, 85; — (23) C.W. HAMPEL. *Amer. Journ. Physiol.*, 1935, 111, 611; — (24) C. HEYMANS. *Pharmacologie de la pupille. Bull. Soc. Belge Ophtalm.*, 1949, février (sous presse); — (25) J.N. LANGLEY. *Journ. Physiol.*, 1905, 33, 406; — (26) J.N. LANGLEY. (Traduit par TIFENEAU). *Le système nerveux autonome sympathique et parasympathique*. Vigot, Paris, 1923; — (27) I.H. LEOPOLD et J.H. COMROE. *Arch. of Ophth.*, 1946, 36, 17; — (28) M. LEWANDOWSKY. *Arch. f. Physiol.*, 1899, p. 360; — (29) A. MAGITOT. *Bull. Soc. Ophth. Paris*, 1936, 430 et *Annales Oculist.*, 1937, 174, 361; — (30) C. MARKOWITZ. *Amer. Journ. Physiol.*, 1931, 97, 271; — (31) T. MATSUMORI. *Endocrinology*, 1929, 13, 537; — (32) P. MATEUCCI. *Rassegna Ital. Oftal.*, 1942,

- 2, 483; — (33) N. MEDWEDEWA. *Journal du Cycle Médical de l'Acad. Sc. Ukraine*, 1933, 3, 256; — (34) F. PLATTNER et C.L. HOU. *Pflügers Arch.*, 1931, 228, 281; — (35) F. POOS. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1927, 126, 307; — (36) S. ROSSO. *Ann. di Ottalm. et Clinica Oculistica*, 1947, 73, 97; — (37) R. de SAINT MARTIN. *Bull. Soc. Opht. Paris*, 1939, 7, 524; — (38) F.A. SIMEONE. *Amer. Journ. Physiol.*, 1937, 120, 466; — (39) A. SIMONART. *Eléments de pharmacodynamie et de thérapeutique*. Brépols, Turnhout, 4^e édition, 1946, 559 p.; — (40) A. VARGA. *Arch. f. exp. Zellforsch.*, 1931, 11, 312; — (41) A. VOGT. *Klin. Mbl. Augenh.*, 1937, 99, 9; — (42) L. WEEKERS. *Arch. d'Opht.*, 1930, 47, 299 et *Modern Trends of Ophth. London*, 1948, Butterworth 2^e série, p. 411; — (43) R. WEEKERS. *Annales d'Oculist.*, 1948, 181, 193; — (44) L. et R. WEEKERS. *Ophthalmologica*, 1942, 104, 1; 1945, 109, 212; 1949, 117, 65; *Acta Ophthalmologica*, 1946, 24, 1; *Annales Oculist.*, 1947, 180, 76; *Bull. Soc. belge Ophtalm.*, 1945, 81, 50; 1948, 88, 283; — (45) R. WEEKERS et F. ROUSSEL. *Ophthalmologica*, 1949 (sous presse) et *Bull. Soc. belge Opht.*, 1949 février; — (46) Th. WENSE. *Arch. exper. Path. Pharmak.*, 1934, 176, 49; — (47) Th. WENSE. *Ibid.*, 1935, 179, 475; — (48) E. WOLFF. *The Anatomy of the Eye and Orbit.*, H.K. Lewis, London, 1948, 3^e édition.