

MM. R. WEEKERS et M. WATILLON (Liège) : **Les indications du Diamox dans le traitement de l'hypertension oculaire (*)**.

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 : lésion du trabeculum dans le glaucome à angle ouvert (**), accollement de l'iris à la sclère dans le glaucome à angle fermé, persistance d'un tissu mésodermique dans le glaucome infantile, néoformation d'un tissu vascularisé dans le glaucome consécutif à la thrombose de la veine centrale ou au *rubeosis iridis*, modifications inflammatoires de l'angle irido-cornéen dans l'uvéite hypertensive, goniosynéchies dans le glaucome de l'œil aphake consécutif à un affaissement prolongé de la chambre antérieure, etc.

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 une intervention chirurgicale.

Les médicaments qui facilitent l'écoulement de l'humeur aqueuse sont tous jusqu'ici, sans exception, des myotiques parasympathicomimétiques. Les uns agissent directement sur le sphincter (pilocarpine), les autres stabilisent l'acétylcholine en inhibant la cholinestérase (ésérine, D.F.P.). Leur action peut être faible et fugace (pilocarpine) ou intense et prolongée (D.F.P.). Ces variations mises à part, ces médicaments présentent de grandes analogies. Ils contractent à la fois le sphincter pupillaire et le muscle ciliaire. Selon la nature du glaucome, leur action sur la résistance résulte soit de l'ouverture de l'angle (glaucome à angle fermé) soit d'une traction sur le trabeculum et de la mise en fonction d'un certain nom-

(*) Cette étude a été faite avec l'aide du Fonds National de la Recherche scientifique.

(**) *Glaucome à angle ouvert*. Synonymes : glaucome chronique, glaucome simple, wide-angle glaucoma. — *Glaucome à angle fermé*. Synonymes : glaucome congestif, glaucome par fermeture de l'angle, narrow-angle glaucoma. Le glaucome « aigu » est un glaucome à angle fermé compliqué de manifestations vasculaires inflammatoires visibles au niveau du segment antérieur. Une minorité seulement des glaucomes à angle fermé présente cette complication « aiguë ».

Nous adopterons dorénavant, exclusivement, la nomenclature : glaucome à angle ouvert; glaucome à angle fermé.

bre d'émonctoires nouveaux. Ainsi s'expliquent de façon satisfaisante, les limites du traitement par les miotiques parasymphaticomimétiques. Si le trabeculum est entièrement recouvert d'un tissu mésodermique dense (glaucome infantile) ou d'épaisses goniosynéchies vasculaires (rubeosis iridis), si ses mailles sont toutes obstruées par des débris cellulaires (glaucome par exfoliation) ou par un processus dégénératif du collagène (glaucome à angle ouvert) (*), les myotiques parasymphaticomimétiques ne suffiront pas à normaliser l'écoulement. Il faudra pour supprimer l'hypertension oculaire, soit, créer chirurgicalement de nouveaux émonctoires, soit réduire le débit de l'humeur aqueuse.

Le rappel des techniques chirurgicales dont le but est de créer des issues nouvelles à l'humeur aqueuse, sortira du cadre de cet exposé.

La réduction du débit de l'humeur aqueuse offre de nouvelles possibilités thérapeutiques et constitue un problème d'actualité. Il existe plusieurs moyens de réduire le débit de l'humeur aqueuse : la *diathermie rétrociliaire* (Weekers et Prijot, 12), la *Dibenamine* (De Long et Scheie, 3), l'*adrénaline* à 2 % (Goldmann, 5; Weekers, Prijot et Gustin, 15) et enfin le *Diamox* (Becker, 1; Grant, 8).

La *diathermie rétrociliaire* réduit le débit de l'humeur aqueuse de façon plus ou moins durable au prix de perturbations neuro-vasculaires plus ou moins considérables.

Le mode d'action de la *Dibenamine* est encore mal connu, ses indications sont limitées par les dangers que comporte l'emploi d'un puissant sympathicolytique.

Weekers, Prijot et Gustin (15) confirment l'opinion de Goldmann ont montré que l'action hypotensive du *glaucozan* (mélange de 2 % de lévorénine et de 2 % de lévornone) dans le glaucome à angle ouvert résulte d'un ralentissement de la formation de l'humeur aqueuse. Des recherches non encore publiées montrent que cette action inhibitrice est due à la lévo-

(*) Au XVII^e Congrès International d'Ophtalmologie à New-York, Teng, Katzin et Paton ont montré que les lésions anatomiques du glaucome à angle ouvert, provoquant l'augmentation de résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse résultent d'une dégénérescence du collagène, puis des fibres élastiques du trabeculum et du canal de Schlemm. La prolifération du tissu endothélial est secondaire et aggrave l'obstacle à l'issue du liquide camérulaire. Ces processus dégénératifs existent mais à un moindre degré chez 12 à 13 % des sujets non glaucomateux âgés de plus de 50 ans.

rénine et non à la lévorrénine. Le mécanisme inhibiteur de l'adrénaline sur l'activité du corps ciliaire n'est pas connu et fait l'objet de recherches en cours.

Le dernier venu des médicaments réduisant le débit de l'humeur aqueuse est le *Diamox* (2 acétylamino, 1, 3, 4, thiadiazole, 5, sulfonamide, Lederlé).

Becker (1), Grant et Trotter (8) ont montré que cette substance abaisse la tension oculaire sans modifier la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Ils en ont conclu logiquement que l'effet tensionnel résulte d'un ralentissement de la sécrétion de l'humeur aqueuse. Les objections formulées par Kleinert (9) ne paraissent pas devoir infirmer l'interprétation des auteurs américains. Il serait néanmoins utile de confirmer la réalité d'une réduction du débit par des mesures fluorométriques directes par la méthode de Goldmann (6) ou par la méthode que nous avons précédemment décrite (Weekers et Delmarcelle, 14). Nous projetons d'entreprendre cette étude.

Le mode d'action du *Diamox* sur la formation de l'humeur aqueuse soulève un point d'un grand intérêt à la fois théorique et pratique.

Le *Diamox* est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Cet enzyme se rencontre à des taux très différents dans de nombreux tissus : globules rouges, reins, pancréas, cerveau, estomac, poumons. Il atteint de fortes concentrations dans le cristallin et la rétine, des concentrations moins élevées dans le corps ciliaire. Les anhydrases carboniques du rein et du corps ciliaire seraient en concentration à peu près égale (Maren, 10).

D'après l'hypothèse de Friedenwald (4), le corps ciliaire secrète activement des électrolytes. Les ions hydroxyles obtenus par réduction de l'oxygène moléculaire, à l'intervention d'un système cytochrome de l'épithélium ciliaire réagissent avec CO_2 pour former de l'acide carbonique, puis des bicarbonates. Ces réactions seraient favorisées par la présence d'anhydrase carbonique. L'excès de pression osmotique de l'humeur aqueuse sur le plasma sanguin qui en résulte provoque un appel d'eau vers la chambre antérieure. Le débit continu de l'humeur aqueuse à l'intérieur de l'œil en est la conséquence.

D'après cette hypothèse, l'inhibition de l'anhydrase carbonique par le *Diamox* en réduisant le taux des bicarbonates caméculaires diminue la différence de pression osmotique entre l'humeur aqueuse et le plasma et, par voie de conséquence, le

débit d'humeur aqueuse et la pression oculaire. Bien que l'hypothèse fondamentale et les faits d'observation paraissent se confirmer, il n'est pas certain que la réduction du débit provoquée par le Diamox résulte exclusivement de l'inhibition de l'anhydrase carbonique. Par son action diurétique, cette substance peut modifier l'équilibre acide-base, par exemple, et influencer l'activité du corps ciliaire.

OBSERVATIONS PERSONNELLES.

Le Diamox s'administre *per os*. Son action dure 8 à 12 heures. Il est nécessaire de répéter les ingestions toutes les 6 heures pour obtenir un effet continu pendant le nyctémère. La dose de 4 × 125 mg par 24 heures est efficace et bien tolérée dans la majorité des cas. C'est la dose à laquelle nous recourons habituellement.

Dans l'éventualité d'une très forte hypertension oculaire compliquée de vomissements, il serait justifié de commencer le traitement par une injection intraveineuse de 250 à 500 mg.

Dans la mesure du possible, nous avons essayé de faire porter nos observations sur des périodes plus ou moins prolongées, sans modifier le genre de vie du patient. L'hospitalisation pour étude de la courbe tensionnelle a l'inconvénient d'abaisser la tension oculaire par un mécanisme qui demeure encore obscur.

Les tableaux 1 à 4 montrent que le Diamox abaisse la tension oculaire dans l'œil sain, dans les glaucomes à angle fermé, à angle ouvert et dans les glaucomes secondaires.

COMMENTAIRE.

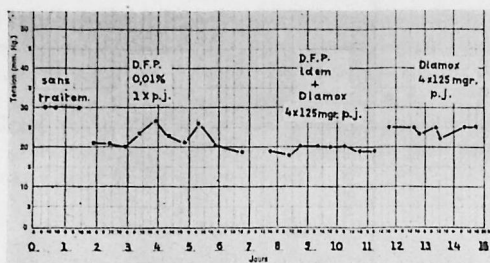
Les effets tensionnels du Diamox sont indiscutables. D'après les recherches tomographiques de Grant (8) et de Becker (1), ils paraissent résulter d'une réduction du débit de l'humeur

TABLEAU I. — *Effets tensionnels du Diamox chez le sujet sain.*

		Sans traitement			Diamox		
		Mn.	Moy.	Mx.	Mn.	Moy.	Mx.
538/54							
4176/54	O.D.	16	19,1	23	13	15,2	17
1747/52	O.G.	17	19,8	22	17	18	19
43/33	O.D.	15	17,3	19	17	18	20
	O.D.	20	21,3	22	15	18,7	22

TABLEAU II.
Effets tensionnels du Diamox dans les glaucomes
à angle fermé.

	Sans traitement			Diamox			Diamox associé			
	Mn.	Moy.	Mx.	Mn.	Moy.	Mx.	Mn.	Moy.	Mx.	
4663/54	47	51	55	30	33	35	—	—	—	— Pilo
4045/54	48	49	50	23,5	25,7	28	17	23	26	+ Pilo
	30	30	30	22	23,5	25	19	20	22	+ Pilo
1088/31	30	30	30	22	24	25	11	15,6	18	+ DFF
4789/52	27	28	30	22	23,5	25	13	17,5	22	+ DFF
190/37	—	—	—	22	22	22	22	25,5	30	+ Pilo
5323/53	26	28	31	—	—	—	19	19,5	20	+ DFF.
	22	25	31	—	—	—	22	22	22	+ DFF



GRAPHIQUE 1.
 Glaucome à angle fermé : l'association DFP-Diamox normalise la tension oculaire mieux que le DFP et le Diamox utilisés séparément.

TABLEAU III.
 Effets tensionnels du Diamox dans le glaucome à angle ouvert.

		Sans traitement			Diamox		
		Mn.	Moy.	Mx	Mn.	Moy.	Mx.
2444/54	O.D.	23	35	40	22	25,6	32
	O.G.	17	23,5	30	23	24,7	28
4018/54	O.D.	28	30	32	22	22	22
	O.G.	30	32,5	35	20	22	24
5052/54	O.D.	25	25	26	17	19,9	21
	O.G.	32	35	40	19	20,8	22

TABLEAU IV.
 Effets tensionnels du Diamox dans diverses formes de glaucomes secondaires.

		Sans traitement			Diamox		
		Mn.	Moy.	Mx	Mn.	Moy.	Mx.
43/33							
Thromb. veine centr	O.G.	37	47	60	25	37,6	53
4176/54							
Thromb. veine centr.	O.D.	75	82,5	90	50	65	80
538/54							
Rubeosis iridis.	O.G.	—	75	—	30	31	33
2136/36							
Rubeosis iridis.	O.D.	35	41	47	17	21	24
2167/47	O.G.	—	35	—	13	14,6	17
Hypert. ocul. aphaque.	O.G.	55	60	65	19	27	32
1747/52							
Résorb. traum. crist.	O.G.	25	30	40	23	27,7	30

aqueuse. Celle-ci résulte-t-elle exclusivement de l'inhibition de l'anhydrase carbonique ciliaire ou, pour le surplus, de modifications générales, de l'équilibre acide-base, par exemple ? Le problème n'est pas tranché et n'a pas fait l'objet de notre étude.

Aux doses utilisées (4×125 mg par jour), le Diamox n'arrête pas entièrement le débit de l'humeur aqueuse, les veines aqueuses demeurent visibles dans la presque totalité des cas même au moment où l'effet tensionnel est maximum.

Le tableau I groupe nos résultats chez le sujet sain. Dans l'hypothèse d'une tension oculaire de 18 mm. Hg d'une pression veineuse laminaire de 10 mm.Hg., c'est-à-dire d'une pression d'écoulement de 8 mm.Hg., la réduction du débit à la moitié de sa valeur initiale fera tomber la tension oculaire de 4 mm.Hg. Une réduction d'un tiers fera tomber la tension oculaire de moins de 3 mm.Hg. Les variations observées sont de cet ordre de grandeur au maximum. Ainsi s'expliquent à la fois, les résultats obtenus et les limites du traitement.

Le Diamox seul, réduit la tension oculaire dans le *glaucome à angle fermé* tableau II et graphique 1). L'association Diamox-myotiques parasympathicomimétiques en diminuant à la fois le débit et la résistance est suivie d'effets tensionnels plus accusés.

Nos observations s'accordent de façon satisfaisante avec celles de Grant et de Trotter (8) et de Tyner et Scheie (11). L'association Diamox-myotiques constitue le traitement d'urgence de la crise hypertensive grave par fermeture de l'angle irido-cornéen. Le glaucome provoqué par instillation intempestive d'un mydriatique chez un sujet à angle étroit est justiciable du même traitement.

Le Diamox est-il indiqué comme traitement de longue durée dans le glaucome à angle fermé lorsqu'il existe des goniosynéchies et que les myotiques ne suffisent plus à normaliser la tension oculaire ? Il semble que non, l'administration prolongée de Diamox se heurtant souvent à des intolérances que nous décrirons plus loin. Dans cette éventualité, l'addition d'adrénaline à 2 % aux myotiques est formellement contre-indiquée car la mydriase adrénalinique provoque la fermeture de l'angle irido-cornéen et une forte augmentation de la résistance à l'écoulement même en présence de D.F.P. Le glaucome à angle fermé dont la tension n'est pas strictement

normalisée par les myotiques nécessite en général, un traitement chirurgical, les thérapeutiques réduisant le débit n'ont guère modifié cette indication opératoire.

Dans le *glaucome à angle ouvert*, l'ingestion de Diamox suffit souvent à normaliser la tension oculaire si les lésions trabéculaires n'ont pas provoqué une augmentation excessive de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse. Le Diamox constituerait ainsi à lui seul ou en association avec les myotiques une thérapeutique efficace. Becker (1) en a poursuivi l'administration pendant 14 mois. Cependant un traitement de longue durée se heurte à des difficultés de deux ordres. Breinin et Görtz (2) signalent la perte progressive de l'efficacité du traitement. D'autre part, les phénomènes d'intolérance ou d'intoxication deviennent fréquents lorsque le traitement se prolonge. Les fourmillements dans les doigts sont peu gênants mais le vertige et la désorientation que nous avons observés chez les sujets âgés obligent à interrompre la thérapeutique.

Les indications du Diamox demeurent actuellement exceptionnelles dans le traitement du glaucome à angle ouvert. Nous avons, par contre, décrit, dans d'autres publications, l'efficacité du D.F.P. (0,01 %) et de l'adrénaline (2 %), séparément ou associés, à la dose d'une goutte par jour dans les cas débutants (Weekers, Prijot et Gustin, 15). L'iridencleisis *ab externo* est le traitement de base des cas plus avancés. La diathermie rétrociliaire, par le ralentissement durable du débit de l'humeur aqueuse qu'elle provoque, demeure un adjuvant précieux s'il n'est pas possible de normaliser les conditions d'écoulement de l'humeur aqueuse.

Ainsi que les considérations théoriques le faisaient prévoir, le Diamox réduit l'hypertension dans la plupart des *glaucomes secondaires* quelle que soit la nature de l'obstacle à la sortie du liquide camérulaire.

Dans une publication récente (Weekers, Prijot et Delmarcelle, 13) nous avons montré que l'association atropine-cortisone réduit la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse dans les processus inflammatoires et constitue ainsi le traitement de choix de *l'uvéite hypertensive en évolution*. L'adrénaline, le Diamox et la diathermie rétrociliaire permettent de réduire le débit de l'humeur aqueuse dans les cas peu fréquents où l'atropine et la cortisone ne suffisent pas à normaliser les conditions d'écoulement : l'adrénaline, le Diamox et la dia-

thermie rétrociliaire semblent agir par des mécanismes différents; leurs effets s'ajoutent. La thérapeutique de l'hypertension au cours de l'uvéite en évolution est actuellement particulièrement riche et efficace.

Le traitement de l'hypertension *consécutive* à une uvéite de longue durée pose le problème plus difficile des dérèglements chroniques de l'ophtalmotonus. L'adrénaline et la diathermie rétrociliaire restent indiquées; le Diamox l'est moins. Certains cas rebelles nécessitent l'iridencleisis.

Le Diamox ne suffit pas à normaliser la tension oculaire dans certaines formes graves de glaucomes secondaires, dans l'hypertension consécutive à la *thrombose de la veine centrale*, par exemple. Le fait s'explique aisément. La tonographie montre que, dans ces cas, la résistance à l'écoulement est particulièrement élevée; nous avons vu, d'autre part, que, aux doses utilisées, le Diamox ralentit le débit mais ne le suspend jamais entièrement. Le débit, bien que diminué, suffit à entretenir une hypertension parfois considérable lorsque la résistance est très élevée. Ces cas défavorables réagissent mal à l'iridencleisis et justifient parfois des diathermies rétrociliaires répétées qui ne sont couronnées de succès que lorsque toute activité sécrétrice du corps ciliaire est pratiquement abolie.

Au cours de ces dernières années, les moyens de réduire le débit de l'humeur aqueuse se sont multipliés. Leur emploi pose des problèmes importants dont certains ne sont pas résolus.

L'arrêt complet du débit se complique inévitablement, endéans quelques semaines, d'une opacification cristallinienne; certains cas d'ophtalmomalacie ou d'uvéites hypotensives le prouvent. Des faits observés par Goldmann (5), tendent, d'autre part, à faire admettre que la suspension de toute élimination d'humeur aqueuse par le canal de Schlemm provoque un blocage des émonctoires. Le « stop » complet de sécrétion doit donc être évité. Le ralentissement partiel de la circulation de l'humeur aqueuse n'a heureusement pas ces inconvénients.

Notre étude sur le mode d'action de la diathermie rétrociliaire a montré que la réduction du débit à la moitié de sa valeur normale (1 mmc. par minute au lieu de 2, par exemple) n'altère pas la transparence cristallienne même si l'observation se prolonge pendant plusieurs semaines (Weekers et Prijot, 12).

Or, ni l'adrénaline en collyre à 2 %, ni le Diamox à la dose de 4×125 mgr. par jour ne suspendent entièrement la formation de l'humeur aqueuse. Ces thérapeutiques semblent donc pouvoir être utilisées sans danger pour le cristallin et pour les émonctoires du segment antérieur.

Par contre, l'emploi simultané de plusieurs thérapeutiques réduisant le débit n'est à conseiller qu'avec beaucoup de prudence. Notre expérience à ce sujet est limitée. Il semble que le Diamox, l'adrénaline à 2 % et la diathermie rétrociliaire agissent sur la sécrétion de l'humeur aqueuse, par des mécanismes différents. Leurs effets paraissent s'ajouter. Ces thérapeutiques utilisées en même temps pourraient abaisser le débit de l'humeur aqueuse à des niveaux dangereux à la fois pour le métabolisme du cristallin et pour la perméabilité des émonctoires du segment antérieur.

Au XVII^e Congrès international d'Ophtalmologie, H. E. Thorpe a relaté les effets favorables du Diamox sur la reconstruction de la chambre antérieure lorsque l'affaissement de celle-ci est due à un décollement choroïdien. Plusieurs de nos observations plaident pour l'efficacité de cette thérapeutique. Le mécanisme d'action du Diamox sur le décollement choroïdien demeure tout à fait hypothétique. L'importance pratique de ce problème justifie de nouvelles recherches.

RÉSUMÉ.

Trois thérapeutiques, le Diamox, l'adrénaline à 2 % et la diathermie rétrociliaire permettent de réduire le débit de l'humeur aqueuse et constituent ainsi un adjuvant utile des traitements destinés à réduire la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

L'action du Diamox serait due à son action inhibitrice sur l'anhydrase carbonique du corps ciliaire.

Le mode d'action de l'adrénaline n'est pas connu et fait l'objet de recherches en cours.

La réduction du débit par la diathermie rétrociliaire résulte de modifications neuro-vasculaires non spécifiques.

Les indications du Diamox, de l'adrénaline et de la diathermie rétrociliaire résultent des modalités propres à chacun de ces traitements.

Le Diamox est très efficace mais son emploi prolongé est rarement possible car il provoque des phénomènes d'intolérance et d'intoxication.

D'après notre expérience personnelle, le collyre à l'adrénaline peut être utilisé pendant des mois et probablement pendant des années dans le glaucome à angle ouvert et dans la plupart des glaucomes secondaires. Il est formellement contre-indiqué dans le glaucome à angle fermé car la mydriase qu'il provoque détermine une augmentation de la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse.

La diathermie rétrociliaire bien dosée a l'avantage de réduire le débit de l'humeur aqueuse pendant des périodes prolongées. Elle est indiquée dans les cas chroniques comme adjuvant des traitements destinés à normaliser l'écoulement de l'humeur aqueuse.

(Clinique ophthalmologique de l'Université de Liège,
Professeur: R. Weekers.)

BIBLIOGRAPHIE.

1. BECKER, B. — *Am. J. of Ophth.*, 1954, 37, 13.
2. BREININ, M. G. and GORTZ, H. — *A. M. A. Arch. of Ophth.*, 1954, 52, 333.
3. DE LONG and SCHEIE, H. G. — *A. M. A. Arch. of Ophth.*, 1953, 50, 289
4. FRIEDENWALD, J. S. — *Am. J. Ophth.*, 1949, 32, 9.
5. GOLDMANN, H. — *Ann. d'Oculist.*, 1951, 184, 1086.
6. GOLDMANN, H. — *Documenta Ophthalmologica*, 1351, vol. V-VI, 278.
7. GOLDMANN, H. — *Ophthalmologica*, 1953, 125, 116.
8. GRANT, W. M. and TROTTER, R. — *A. M. A. Arch. of Ophth.*, 195 51, 735.
9. KLEINERT, H. — *Klin. Monatsbl. für Augenh.*, 1954, 125, 271.
10. MAREN, T. H. — Communication personnelle faite à Breinin, M. G. et Görtz, H. : *A. M. A. Arch. of Ophth.*, 1954, 52, 333.
11. TYNER, G. S. and SCHEIE, H. G. — *A. M. A. Arch. of Ophth.*, 1953, 50, 572.
12. WEEKERS, R. et PRIJOT, E. — *Ophthalmologica*, 1952, 123, 365.
13. WEEKERS, R., PRIJOT, E. et DELMARCELLE, Y. — *Bull. Soc. Belge d'Ophth.*, 1953, 104, 235, et *Ann. d'Ocul.*, 1953, 189, 876.
14. WEEKERS, R. et DELMARCELLE, Y. — *Ophthalmologica*, 1954, 127, 373.
15. WEEKERS, R., PRIJOT, E. et GUSTIN, J. — *Ophthalmologica*, 1954, 128 213.