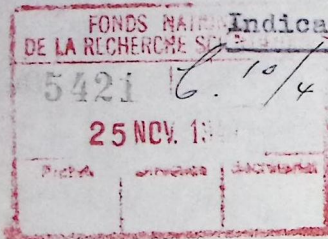


-Clinique ophtalmologique de l'Université de Liège.-

(Professeur: L. Weekers).

LE TRAITEMENT MEDICAMENTEUX DE L'HYPERTENSION INTRAOCULAIRE.



Indications et mode d'action du diisopropylfluorophosphonate.

(D F P ).

par Roger Weekers. \*

La stimulation du système nerveux para-sympathique ou cholinergique est transmise au muscle par l'intermédiaire d'un médiateur chimique dont les propriétés biologiques sont identiques à celles de l'acétylcholine. Il est généralement admis que la libération d'acétylcholine par le nerf constitue, en fait, le stimulus physiologique de la fibre musculaire parasympathique. Immédiatement après avoir provoqué la contraction du muscle, l'acétylcholine est inactivée par un ferment dénommé cholinestérase, grâce auquel les effets de la stimulation d'un nerf parasympathique restent limités. Si la cholinestérase faisait défaut, l'acétylcholine, reprise dans la circulation et distribuée dans l'organisme pourrait provoquer à distance une stimulation de plusieurs muscles parasympathiques.

Le sphincter irien et le muscle ciliaire sont innervés par l'oculomoteur commun. Ce nerf appartient au système parasympathique. La démonstration d'une transmission neuro-humorale au niveau des terminaisons endoculaires de la 3<sup>ème</sup> paire crânienne, repose sur les faits suivants:

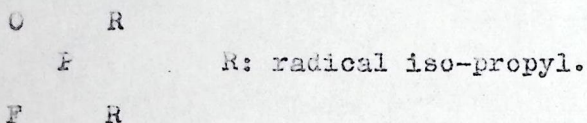
\* Associé du Fonds national belge de la Recherche scientifique



l'uvée contient de l'acétylcholine ( Velhagen, 15; Leidig, 8 ) et de la cholinestérase (Plattner, Hintner, 12; Weve, Fischer 22) la stimulation parasympathique après inhibition de la cholinestérase provoque l'apparition d'acétylcholine dans l'humeur aqueuse ( Engelhart, 6; Bacq, 5).

L'ésérine inhibe la cholinestérase, elle prévient la destruction de l'acétylcholine et, par ce mécanisme, possède une puissante action parasympathicomimétique.

La diisopropylfluorophosphonate (D F P ) :



détruit électivement et complètement la cholinestérase. La présence dans l'oeil, d'une quantité infime de D F P provoque, en stabilisant l'acétylcholine, une violente stimulation parasympathique: miosis, spasme de l'accommodation, hyperhémie uvéale, dont la durée est plus longue que celle due à l'ésérine, car elle résulte non pas d'une inhibition passagère de la cholinestérase mais d'une destruction du ferment. Le miosis consécutif à l'instillation d'une seule goutte d'un collyre à 0,05 % peut perdurer pendant 10 à 20 jours; il ne rétrocede qu'au moment où la cholinestérase se reconstitue dans l'iris.

Léopold et Comroe<sup>(9)</sup> ont cherché à savoir si le D F P en plus de son action destructive, sur la cholinestérase stimule directement la fibre musculaire du sphincter irien. Ils ont pratiqué, sur le chat, l'ablation complète du ganglion ciliaire d'un oeil. 18 à 21 jours après cette intervention, l'instillation d'une solution aqueuse (1 %) de DFP ne modifie pas la large mydriase consécutive à la ganglionectomie; l'instillation de faibles doses d'actylcholine



dans l'oeil opéré et soumis à l'action du DFP provoque le miosis; l'instillation de fortes doses d'acétylcholine(10 %) dans l'oeil opéré, sans instillation préalable de DFP, demeure sans effet. De ces observations, Léopold et Comroe ont justement conclu que le DFP, aux concentrations utilisées, n'a pas d'action immédiate sur le sphincter irien et que son pouvoir miotique dépend uniquement de la destruction de la cholinestérase.

A deux reprises, nous avons eu l'occasion de rechercher l'action du DFP chez des patients atteints, l'un d'une forte parésie; l'autre d'une paralysie d'un oculo-moteur commun.

Nous résumons brièvement ces deux observations dont les résultats peuvent, à première vue, paraître surprenants.

- 1<sup>ère</sup> observation.-

M. Marie-Jeanne, 53 ans, 3243/43.- Cette malade est hypertendue(Vaguez, 200/120) et syphilitique (B.W.++++)

En décembre 1946: ictus suivi d'une hémiplogie droite.

En janvier 1947 : légère paresse du réflexe photomoteur de la pupille gauche.

En février 1947 : ptosis, parésie importante de l'oculo-moteur gauche, intra et extra-oculaire; paralysie du facial droit. Il persiste une parésie du bras et de la jambe droits.

Diagnostic: syndrome de Weber.

18-février 1947 : Instillation d'une goutte de DFP(0,05 %) dans l'oeil gauche. La pupille se contracte (6 mm. à 2,5 mm.de diamètre). La tension intraoculaire(19 mm.Hg)demeure inchangée. Le miosis perdure pendant plus de 10 jours.



- 2ème observation.-

H. Elisabeth, 45 ans, 3439/46.

Le 8-VIII-46, en l'espace de quelques heures, paralysie totale de l'oculo-moteur commun gauche, intraoculaire et extraoculaire. L'étiologie de cette paralysie reste obscure malgré les examens pratiqués. L'hypothèse d'une lésion sur le trajet orbitaire semble pouvoir être exclue.

Le 17-II-47, la paralysie de l'oculo-moteur gauche demeure complète si ce n'est une très légère régression du ptosis. Instillation de deux gouttes de DFP qui détermine un fort miosis (4,5 mm. à 1 mm. de diamètre pupillaire) et une chute tensionnelle (19 mm.Hg. à 13 mm.Hg). Le miosis est encore très accusé 11 jours après l'instillation; la chute tensionnelle était maximum le 2ème jour et avait disparu le 7ème jour.

Est-il possible de concilier les résultats expérimentaux de Léopold et Comroe, d'une part; nos observations cliniques, d'autre part? Vingt jours après ablation du ganglion ciliaire, Léopold et Comroe constatent que le DFP a perdu toute action miotique. Par contre, plusieurs semaines (observ.n° 1) et même plusieurs mois (observ.n° 2) après une paralysie de l'oculomoteur commun, nous observons une persistance de l'effet pupillo-constricteur. L'intervention pratiquée par Léopold et Comroe porte sur le ganglion ciliaire; les paralysies que nous avons observées résultent de lésions intracrâniennes situées en amont de ce ganglion. C'est à cette différence de localisation qu'il faut attribuer, semble-t-il, la disparition du pouvoir miotique dans les conditions expérimentales des auteurs américains: sa persistance, dans nos observations cliniques. Lorsque la lésion est haute, la dégénérescence nerveuse, si elle a lieu, ne franchit pas le relai ganglionnaire. L'acétylcholine reste présente aux extrémités terminales des nerfs. Les cellules ganglionnaires du système nerveux autonome déconnectées du système nerveux central sont animées d'un automatisme faible, mais régulier et, par conséquent, entretiennent, à la périphérie, une libération constante de médiateur chimique. (Govaerts, 7 ; Coppée et Bacq, 5).



La destruction de la cholinestérase provoque l'accumulation d'acétylcholine et, par voie de conséquence, le miosis. Nos observations cliniques ne s'opposent donc pas aux résultats expérimentaux de Léopold et Comroe et nous souscrivons à la théorie défendue par ces auteurs au sujet du mécanisme du miosis après DFP.

Les effets oculaires du DFP ont fait l'objet de quatre publications très récentes(1946).

Chez le lapin, le DFP provoque l'apparition d'un miosis transitoire et d'une vasodilatation uvéale si intense que la teneur en protéines de l'humeur aqueuse en est considérablement augmentée. L'un et l'autre peuvent être obtenus, soit en instillant un collyre, soit en exposant l'oeil aux vapeurs de DFP (Scholz,14).

On observe chez l'homme normal, après instillation d'un collyre très dilué (0,015 %), un miosis intense et prolongé, une myopie due à un spasme du muscle ciliaire et une chute modérée de la tension oculaire(Léopold et Comroe,9)

Il s'imposait de recourir à ce puissant parasymphathicomimétique pour lutter contre l'hypertension intraoculaire. Léopold et Comroe(9) ainsi que Mc.Donald(10) ont étudié les effets du DFP dans le glaucome. Leurs résultats sont concordants sur tous les points essentiels. Le DFP abaisse la tension oculaire lorsque celle-ci est anormalement élevée. La durée de cette hypotension est variable (de 12 heures à 12 jours). La chute tensionnelle est parfois précédée d'une hypertension discrète et transitoire. Le DFP ne provoque pas d'irritation conjonctivale ou de lésion cornéenne, mais il est souvent cause de céphalées. Celles-ci semblent résulter de la traction du muscle ciliaire sur la Zonule de Zinn car elles n'existent pas dans l'aphakie.



Grâce à l'amabilité du Professeur Z.M.Bacq, nous avons pu, dès la fin de l'année 1946, utiliser le DFP à la Clinique ophtalmologique de Liège. Nous employons un collyre à l'huile d'arachide car la solution aqueuse est instable. Maintenu à la température de la chambre, ce collyre reste très actif pendant plus de deux mois. La concentration 0,05 % (50 mg pour 100 cmo) nous a paru la mieux indiquée.

Les manipulations du DFP à l'état pur demandent les plus grandes précautions. Le produit se présente sous forme d'un liquide incolore et assez volatil. Ses vapeurs sont toxiques. A des concentrations extrêmement faibles, elles provoquent le miosis chez le lapin comme chez l'homme; à des concentrations plus élevées, elles sont mortelles.

L'instillation dans le cul de sac conjonctival d'1,4 mgr/kg. de DFP tue le lapin en quelques minutes.

Par contre, l'emploi judicieux du collyre huileux à 0,05 % est sans danger. Aux doses que nous avons atteintes jusqu'ici (2 gouttes par jour au maximum), on n'observe aucun effet parasympathicomimétique extraoculaire. Le nombre des instillations pourrait vraisemblablement être dépassé quelque peu sans inconvénient, mais en fait, le besoin ne s'en fait pas sentir, car les cas favorables réagissent à des doses très faibles et les cas défavorables, que nous définirons dans la suite, semblent réfractaires même à des doses relativement fortes.

#### INDICATIONS ET CONTR'INDICATIONS A L'EMPLOI DU DFP.

Léopold et Comroe ont traité 52 patients glauco-mateux par le DFP. (Mc Donald, 82). Nos recherches portent 30 sujets, atteints de glaucome pour la plupart. Bien que notre expérience soit limitée et ne permette pas des conclusions définitives, quelques règles générales découlent, dès maintenant, de nos observations.



L'effet du DFP varie d'un cas à l'autre, il n'est pas le même dans les différentes formes de glaucome. Puissant miotique, chez certains malades, il ne modifie pas le diamètre pupillaire chez d'autres. Son action hypotonisante peut être extrême, modérée, faible ou nulle. Les effets consécutifs à une instillation unique du médicament peuvent perdurer pendant plus de deux semaines ou s'estomper en quelques heures. Cependant ces variations si considérables ne sont pas le fait du hasard; l'étude préalable de la nature du glaucome, de son stade d'évolution, de la gravité des désordres anatomiques permettent de les prévoir.

Nous envisagerons les effets du DFP dans:

- 1) le glaucome chronique simple, dit " essentiel" ;
- 2) le glaucome aigu;
- 3) le glaucome secondaire ou compliqué;
- 4) l'hypertension intraoculaire persistant après intervention antiglaucomeuse.

1) le glaucome chronique simple, dit " essentiel".

a) glaucome chronique à la période de début.

Le glaucome chronique simple débute de diverses façons. Souvent l'hypertension intraoculaire en est le symptôme le plus précoce.

Dans d'autres cas cependant, l'excavation papillaire ou les déficits dans le champ visuel précèdent l'élévation de l'ophtalmotonus. Plus rarement la myriase existe seule avant tout autre signe de glaucome. Nous avons consacré aux glaucomes " incomplets" plusieurs publications antérieures. (Weekers, 18).

En présence d'une hypertension intraoculaire



isolée, sans aucun déficit visuel<sup>\*</sup>, il est justifié de rechercher l'effet des miotiques avant de proposer l'intervention chirurgicale. Le traitement médicamenteux sera poursuivi s'il abaisse, de façon constante, la tension intraoculaire à un niveau physiologique.

L'hypertension intraoculaire isolée constitue une des indications majeures du traitement par le DFP. Dans certains cas favorables, l'instillation d'une seule goutte par semaine peut suffire à abaisser la tension et à supprimer tout clocher hypertensif.

- 1er exemple. -

P. Marie, 50 ans, 1293/44.

14/XII/45- V.O.D. 5/5 sph. + 1,5 d.; V.O.G. 5/5 sph. + 1,5 d.  
Tension O.D. 23 mm.Hg; O.G. 35 mm.Hg. O.G. aucun déficit dans le champ visuel, la papille n'est pas excavée. Vaguez: 270:180.

Du 14/XII/45 au 3/II/47, la malade instille de la pilocarpine à l'oeil gauche. Le miotique abaisse pendant quelques heures, la tension à moins de 20 mm.Hg. Sans traitement, la tension dépasse 40 mm.Hg. Intégrité parfaite des fonctions visuelles.

A partir du 3/II/47, traitement par le DFP, une goutte par semaine suffit à maintenir la tension oculaire à un niveau inférieur à 25 mm.Hg.

---

\*

Pour affirmer qu'il n'existe aucun déficit visuel chez un glaucomeux, il est nécessaire de recourir à l'emploi de méthodes très sensibles: angioscotométrie, campimétrie en lumière atténuée, périmétrie au moyen de tests contrastant faiblement sur le fond du périmètre.



Date	Instillations (DFF 0,05 %)	Pupille (mm.)	Tension. (mm.Hg)
3-II-47		4,5	40
3-II-47	1 goutte	-	-
4-II-47		1,5	17
6-II-47		2,5	20
8-II-47		2,0	22
10-II-47		2,0	19
10-II-47	1 goutte	-	-
15-II-47		2,2	25
17-II-47		2,0	23
17-II-47	1 goutte	-	-
24-II-47		2,5	17
24-II-47	1 goutte	-	-

- 2ème exemple. -

G.Hortense, 67 ans, 1916/46.

O.G.glaucome très avancé; tension normalisée par une cyclodiathermie non perforante le 10-IV-1946.

8-IV-46 V.O.V. 5/5 sph. + 2,0d. Tension 35 mm.Hg. Aucun déficit dans le champ visuel, la papille n'est pas excavée. Vaguez: 170/90.

Du 8-IV-46 au 6-II-47, la malade instille de la pilocarpine dans l'œil droit. Ce traitement abaisse la tension oculaire à moins de 25 mm.Hg.

A partir du 6-II-47, traitement par le DFF, une goutte tous les dix jours suffit à maintenir l'ophtalmotonus à un niveau inférieur à 25 mm.Hg.

Date	Instillations (DFF 0,05 %)	Pupille (mm.)	Tension (mm.Hg).
6-II-47		2,5	32
6-II-47	1 goutte		
7-II-47		1,5	20
8-II-47		1,5	19
11-II-47		1,7	22
15-II-47		2,5	22
15-II-47	1 goutte		
25-II-47		2,75	23



Léopold et Comroe ont souligné, avec raison, les inconvénients résultant du spasme de l'accommodation provoqué par le DFP. La contraction du muscle ciliaire et la traction sur la zonule de Zinn sont causes de céphalées. Pour le surplus, certains patients signalent une gêne visuelle que les auteurs américains attribuent à la myopie, mais qui résulte peut-être en partie d'un mécanisme plus complexe : destruction momentanée de la cholinestérase rétinienne(?) dont l'existence est démontrée, mais dont le rôle est inconnu, (Anfinson, 1 ; Nachmansohn, 11) Weekers, 19) .

Lorsqu'une instillation hebdomadaire suffit à normaliser l'ophtalmotonus, les malades se déclarent, en général, très satisfaits du traitement. Les céphalées et la gêne visuelle sont passagères et durent, au plus, quelques heures, après l'application du miotique. Il en est autrement lorsque les instillations doivent être répétées plus souvent. Les céphalées, la myopie et la gêne de la vision obligent parfois à interrompre le traitement. Dans ces cas, la pilocarpine est, en règle générale, impuissante à régulariser le tonus oculaire et l'ésérine présente les mêmes inconvénients que le DFP; il est sage de proposer le traitement chirurgical sans attendre l'apparition des premiers déficits visuels (élargissement des angioscotomes, abaissement de la fréquence critique de fusion, contraction des isoptères intermédiaires).

En résumé, dans certaines formes de glaucome chronique, simple, débutant, justiciable d'un traitement médical, le DFP semble être le miotique de choix. Nous insistons cependant sur le fait que la découverte du DFP et son introduction dans la thérapeutique du glaucome n'a pas modifié, jusqu'ici, les indications du traitement chirurgical.



b) glaucome chronique à la période d'état.

Lorsque l'hypertension intraoculaire est compliquée de déficits visuels et d'excavation papillaire, le traitement médicamenteux constitue, en règle générale, une perte de temps préjudiciable; le traitement chirurgical doit être proposé sans délai au patient. Ce n'est qu'à titre documentaire et pendant de courtes périodes seulement, que nous avons instillé du DFP chez des patients non opérés, atteints de glaucome à la période d'état. Il semble que le globe oculaire répond d'autant moins bien à l'instillation du DFP que le glaucome est plus avancé; le fait n'est pas étonnant, puisque les désordres anatomiques: atrophie irienne, artériosclérose uvéale, occlusion du canal de Schlemm, sont d'autant plus graves que le cas est plus ancien.

- Exemple. -

B. Joseph, 56 ans, 155/45.

29-I-45: V.O.D. 5/5, V.O.G. 5/5. Aux deux yeux, déficits campimétriques et périmétriques considérables, papilles excavées, Tension O.D. 55 mm.Hg; O.G. 55 mm.Hg.

Le malade refuse l'intervention chirurgicale et ne se représente pas à la polyclinique avant le 3-II-47.

3-II-47: V.O.D. 5/60, Semi mydriase, papille profondément excavée. Abolition de tout le champ visuel à l'exception d'un petit îlot central. Tension 65 mm.Hg.

V.O.G. 5/6. Papille modérément excavée, scotome arciforme dans la moitié inférieure du champ visuel, rétrécissement du champ visuel dans le quadrant inféro-nasal. Tension 49 mm.Hg.

On instille du DFP dans l'œil droit.



Date	Instillation (DFP 0,05 %)	Pupille (mm.)	Tension (mm.Hg)
3-II-47		4,75	65
3-II-47	1 goutte	-	-
4-II-47		2,00	28
5-II-47		1,75	23
6-II-47		2,00	27
7-II-47		2,00	30
7-II-47	1 goutte	-	-
8-II-47		1,50	26
10-II-47		2,50	30
11-II-47		2,50	30
11-II-47	1 goutte	-	-
12-II-47		2,25	32
13-II-47		3,00	33
15-II-47		3,00	44
15-II-47	Iridencleisis	-	-

## 2.- Le glaucome aigu.

Dans la crise grave de glaucome aigu, l'injection orbitaire d'alcool, apaise les douleurs, mais est souvent impuissante à normaliser la tension. L'ésérine et la pilocarpine, en règle générale, n'ont qu'un effet insuffisant. L'introduction d'un médicament capable de juguler la crise majeure du glaucome aigu, constituerait un enrichissement.

Léopold et Comroe relatent un exemple de glaucome aigu traité par le DFP ( cas n° 18). Il s'agit d'un patient de 47 ans dont la crise durait depuis 20 heures. La tension oculaire n'était pas très élevée: 45 mm.Hg. Trois instillations de DFP, 0,1 % répétées de 2 en 2 heures ont été bien supportées et on réduit la tension à 14 mm.Hg.



Nous avons traité un cas, particulièrement défavorable, de glaucome aigu. Notre expérience est moins heureuse que celle de Léopold et Comroe.

- Exemple.-

O. Marie, 54 ans, 1089/ 24.

8-I-47: L'oeil gauche devient douloureux, les fonctions visuelles s'altèrent immédiatement. Une affection fibrile concomittante oblige la malade à garder le lit. Les soins oculaires ne sont pas instaurés.

17-II-47: V.O.G. perception de la lumière. Oedème cornien, injection ciliaire violente, pupille en large mydriase, faible lueur pupillaire. Instillation de DFP.

Date	Instillation (DFP 0,05 %)	Pupille (mm.)	Tension (mm.Hg)
17-II-47		6,5	57
17-II-47	II gouttes	6,5	50
18-II-47		7,0	55
19-II-47		7,0	40
19-II-47	Cyclodiathermie	-	-
22-II-47		7,0	22
24-II-47		7,5	19
3-III-47		-	10

Dans l'éventualité d'une exacerbation brusque d'un glaucome subaigu, nous avons observé une hypotension considérable mais passagère, quoique plus longue que l'hypotension observée par l'ésérine.

- Exemple.-

P. Maria, 60 ans, 406/47.

Depuis 8 jours, douleurs violentes oeil droit. Abolition presque complète de la vision à chaque oeil, depuis de nombreuses années. V.O.D. doigts à 4 m., pupille en semi-mydriase papille excavée. Tension 80 mm.Hg.; après instillation de pilo-carpine 60 mm.Hg.



Date	Instillation	Pupille (mm.)	Tension (mm. Hg)
30-I-47	1 goutte de DFP 0,05 %	4,5	65
30-I-47		2,0	30
31-I-47	1 goutte éserine 0,5 %	3,5	40
1-II-47		4,5	50
2-II-47		5,5	70
3-II-47		4,5	90
3-II-47		3,0	30
4-II-47		3,5	70
5-II-47		3,5	100
5-II-47		-	-
	CYCLODIATHERMIE	-	-

### 3.- Le glaucome secondaire ou compliqué.

Malgré les résultats tensionnels favorables relatés par Léopold et Comroe, nous n'utilisons pas le DFP en cas d'hypertension intraoculaire compliquant une uvéite, car dans ces cas, les miotiques exposent aux synéchies iriennes postérieures et même à la séclusion pupillaire. L'instillation d'atropine préconisée par L.Weekers(16) prévient les synéchies, guérit l'uvéite et par voie de conséquence, suffit souvent à abaisser l'ophtalmotonus. En cas d'hypertension rebelle, la cyclodiathermie non perforante décrite récemment par L.Weekers et nous-même, donne des résultats favorables de façon constante; notre expérience porte actuellement sur 14 cas, suivis pendant des périodes variant de 3 à 24 mois (20).

Le DFP semble impuissant à vaincre l'hypertension intraoculaire consécutive à une thrombose de la veine centrale de la rétine. Léopold et Comroe ont enregistré trois échecs sur trois cas et nous-même deux échecs sur deux cas.



4.- L'hypertension intraoculaire persistante après une opération antiglaucomeuse.

a)- après un enclavement irien.

Depuis plus de 20 ans, l'enclavement irien est pratiqué, à la Clinique ophtalmologique de Liège, dans le glaucome aigu et chronique. Une statistique récente montre que cette opération donne des résultats tensionnels constants et durables ou définitifs. Cette conclusion défendue dès 1931 par L.Weekers(21), a été confirmée récemment par divers auteurs (Chandler,4; Ruse,13). Nous n'avons eu qu'une seule fois l'occasion d'instiller du DFP dans un oeil enclavé et hypertendu. Les effets miotique et hypotenseur du collyre se sont manifestés; cette observation a été interrompue pour pratiquer une cyclodiathermie.

- Exemple.-

D.Jean, 70 ans,4062/45.

5-X-45.- V.O.D. nulle, glaucome absolu, tension 60 mm.Hg.  
V.O.G. 5/9, Vaste scotome arciforme et rétrécissement nasal du champ visuel, papille excavée, tension 42 mm.

10-X-45.-Enclavement irien aux deux yeus.

11-II-47-V.O.D. Nulle tension,19 mm.Hg.  
V.O.G. 5/9, tension 32 mm.Hg .On instille du DFP dans l'oeil gauche.

Date	Instillation (DFP 0,05 %)	Pupille (mm.)	Tension (mm.Hg)
13-II-47		4,5 x 6,0	30
13-II-47	1 goutte	-	-
13-II-47		3 x 4,5	25
14-II-47		3 x 4,0	17
14-II-47	cyclodiathermie.	-	-



b)- après trépanation d'Elliot.

Dans six cas de glaucome simple, ayant subi une trépanation d'Elliot et dont la tension n'était pas normalisée, Léopold et Comroe ont eu recours à des instillations quotidiennes ou même bi- ou tri-quotidiennes de DFP. Ces doses élevées ont de façon constante abaissé la tension plus que l'association pilocarpine-physostigine.

c)- après cyclodiathermie non perforante.

Depuis 1942, nous cherchons avec L.Weekers à préciser les indications de la cyclodiathermie non perforante(20). Celle-ci est, nous l'avons vu ici-même, l'intervention de choix dans l'iritis hypertensive et dans les cas exceptionnels où l'iridencleisis n'a pas suffi à normaliser la tension.

Pratiquée comme première intervention dans le glaucome chronique simple, la cyclodiathermie non perforante, dans sa forme actuelle est suivie d'une hypotension considérable. Celle-ci est de longue durée ( 6 mois à 2 ans) mais n'est pas toujours définitive. Instillé après que l'effet hypotenseur de la cyclodiathermie se soit estompé, le DFP s'est avéré miotique et hypotenseur, mais ses effets nous ont paru plus passagers que dans les cas de glaucome débutant.

-Exemple.-

L.Lambert, 60 ans, 2469/46.

V.O.D. 5/9. Le diagnostic de glaucome est posé le 6-VI-46 et un traitement par la pilocarpine est instauré. Une cyclodiathermie non perforante est pratiquée le 20-XI-46. Son effet hypotenseur n'est que passager. Un enclavement de l'iris est pratiqué le 15-I-47 avec un résultat très favorable



V.O.G. 5/6. Diagnostic de glaucome le 6-VI-46, Pilocarpine dont l'effet est insuffisant, puis cyclodiatermie non perforante le 3-VII-46. Tension 17 mm.Hg le 15-VII-46; 22 mm.Hg, le 2-VIII-46; 35 mm.Hg. le 21-IX-46; 22 mm.Hg, le 27-XI-46 avec pilocarpine; 30 mm.Hg le 27-I-46 avec pilocarpine. V.O.G. 5/6 aucun déficit campimétrique ou périmétrique. Le malade est hospitalisé et la pilocarpine interrompue. La tension s'élève à 65 mm.Hg. Début du traitement par le DFP.

Date	Instillation (DFP 0,05 %)	Pupille (mm.)	Tension (mm.Hg)
3-II-47		3,5	65
7-II-47	1 goutte	-	-
8-II-47		2,8	19
10-II-47		3,0	21
11-II-47		3,2	31
11-II-47	1 goutte	3,0	24
12-II-47		2,5	20
13-II-47		3,0	26
13-II-47	1 goutte	-	-
14-II-47		3,0	15
15-II-47		3,2	20
15-II-47	1 goutte	-	-
17-II-47		3,0	23
17-II-47	1 goutte	-	-
18-II-47		2,7	13
19-II-47		3,5	19
19-II-47	1 goutte	-	-



-Le mode d'action du DFP sur la tension oculaire.-

L'instillation, dans le cul de sac conjonctival, d'une très faible quantité de DFP (1 goutte d'un collyre huileux à 0,05 %) détermine, endéans quelques minutes, une excitation parasympathique qui se manifeste par

- 1.- du miosis;
- 2.- une vasodilatation uvéale;
- 3.- un spasme de l'accomodation. Simultanément, l'ophtalmo-tonus, tant de l'œil normal que glaucomateux, s'abaisse. Quelles sont les causes de la chute tensionnelle? Le spasme de l'accomodation n'intervient vraisemblablement guère. C'est au miosis et à la vasodilatation uvéale qu'il faut attribuer, en ordre principal, l'effet hypotenseur du DFP mais l'importance relative de ces deux facteurs est difficile à préciser et varie, très vraisemblablement, d'un cas à l'autre.

Le miosis amincit l'iris, ouvre l'angle irido-cornéen, dégage le canal de Schlemm et facilite l'élimination de l'humeur aqueuse par les "veines aqueuses" (Ascher, 2). Peut-être, pour le surplus, influence-t-il favorablement la résorption de l'humeur aqueuse au niveau du réseau capillaire veineux irien. L'existence dans la grande majorité des cas, d'un parallélisme fidèle entre le diamètre pupillaire et la tension oculaire plaide pour le rôle hypotenseur du miosis. Les variations tensionnelles sont d'autant plus grandes que l'excursion pupillaire est plus ample; l'hypotension oculaire est d'autant plus accusée que le miosis est plus serré.

Le graphique 1 en est un exemple, choisi parmi beaucoup d'autres.

f- intercaler graphique 1-)



Cependant diverses observations que nous résumons ci-après, prouvent qu'un autre facteur, moins évident que la contraction pupillaire, mais non moins importante joue également un rôle.

1.- Le DFP abaisse la tension même lorsque l'iris est complètement absent.

Nous avons, en effet, observé une chute discrète mais durable de l'ophtalmotonus chez un blessé qui nous était adressé et dont l'iris avait été totalement arraché au cours d'une extraction d'un volumineux corps étranger de la chambre antérieure. Le caractère exceptionnel des aniridies complètes ne nous a pas permis de répéter cette observation.

2.- L'effet hypotenseur du DFP perdure pendant la mydriase adrénalinique.

L'instillation d'une goutte d'adrénaline à 2 % dans un oeil soumis à l'action du DFP transforme momentanément le miosis en une large mydriase sans élever la tension oculaire ( graphique 2.)

3.- Il existe parfois une disproportion considérable entre l'effet hypotenseur et l'effet miotique.

Dans certains cas, traités par des instillations répétées de DFP, l'hypertension intraoculaire réapparaît alors que le miosis persiste. Une nouvelle instillation de DFP provoque une chute tensionnelle considérable (de 50 à 20 mm.Hg, par exemple) alors que la contraction pupillaire est à peine perceptible ( de 2 à 1,5 mm. de diamètre, par exemple).



Ces faits qui, isolés pourraient prêter à la critique se confirment mutuellement. Nous nous croyons autorisé à attribuer pour une part qu'il est difficile de préciser et qui varie d'un cas à l'autre, l'hypotension oculaire à un facteur différent du miosis; ce facteur, c'est la vasodilatation uvéale.

Après instillation de DFP, l'acétylcholine, stabilisée par la destruction de la cholinestérase dilate les artérioles du système vasculaire uvéal. Cette dilatation artériolaire semble avoir une répercussion sur les capillaires, car la perméabilité de la barrière sang-humeur aqueuse augmente; la teneur en protéines du liquide camérulaire s'élève (Scholtz, 14); la fluorescéine pénètre plus rapidement et en quantité plus grande que normalement dans la chambre antérieure (Léopold, Comroe, 9). Un certain nombre de nos observations, trop peu nombreuses actuellement, pour autoriser une conclusion ferme, suggèrent que l'effet vasodilatateur apparaît en même temps que l'effet miotique, mais dure moins longtemps.

C'est à la vasodilatation uvéale qu'il faut attribuer la brève hypertension, qui, dans certains cas, précède l'hypotension. La dilatation des vaisseaux augmente le contenu de la coque sclérale rigide; le tonus oculaire s'élève; le régime de l'humeur aqueuse se modifie



avec une certaine latence et l'hypotension ne survient qu'avec quelque retard ( graphique 3) \*

Les courbes tensionnelles, après instillation de DFP, présentent les plus grandes analogies avec celles enregistrées par L. Weekers, dans diverses conditions expérimentales: piqure, cautérisation, contusion du corps ciliaire.

2

En règle générale, cette hypertension est minime et fugace comme le montre le graphique. Dans un cas cependant, elle fut plus importante. Ce cas mérite d'être rapporté brièvement:

V. François, 41 ans, 873/47.

Ce malade a été soupçonné d'anévrisme artérioso-veineux intracranien. Une artériographie aurait montré une aplasie de la carotide externe gauche(?)

Depuis 1946, hypertension de l'oeil gauche: 48 à 75 mm.Hg. sans miotique; 15 à 25 mm.Hg. avec miotique. V.O.G. = 5/5 pas de déficit périmétrique, pas d'excavation papillaire. L'instillation de DFP donne une élévation brusque et importante de la tension (48 à 67 mm.Hg) suivie d'une chute (67 à 20 mm.Hg) qui dure 4 jours. Le 5ème jour: glaucome aigu qui contraint à pratiquer d'urgence un enclavement irien.

En addendum, Léopold et Comroe signalent deux cas: un glaucome chronique et un glaucome congénital où l'instillation de DFP a provoqué une hypertension initiale importante (9).

Mc Donald met en garde contre cette évolution fâcheuse: "the arteriolar vasodilatation and/or ciliary spasm caused by the drug may swing the pendulum in the wrong direction". (1)

L'hypertension immédiate ou tardive après DFP semble rare dans le glaucome chronique simple. Peut-être constituera-t-elle, dans l'avenir, une contre-indication au traitement de certaines formes exceptionnelles d'hypertension intraoculaire.



Ces conditions expérimentales provoquent toutes une vasodilatation uvéale intense, confirmée anatomiquement, et une chute du tonus oculaire. (L. Weekers, 175)

Depuis 1942, nous défendons avec L. Weekers, l'idée que la cyclodiathermie non perforante résulte surtout de la vasodilatation uvéale provoquée par la brûlure. Le mode d'action du DFP confirme le bien-fondé de cette opinion. (L. et R. Weekers, 20).

Par quel mécanisme la vasodilatation uvéale et, de façon plus précise semble-t-il, la vasodilatation artériolaire uvéale abaisse-t-elle la tension oculaire? Il n'est pas possible de le dire actuellement. Le phénomène est si complexe qu'il échappe à tout essai d'analyse. Une augmentation du calibre artériolaire modifie à la fois, la pression hydrostatique artériolaire, capillaire et veineuse; le débit sanguin; la perméabilité des capillaires où se forme et où se résorbe l'humeur aqueuse; la pression hydrostatique et la pression osmotique des liquides intratissulaires. Pour le surplus, elle influence vraisemblablement, l'hydrodynamique du canal de Schlemm et des veines aqueuses, modifiant ainsi, non seulement la résorption capillaire de l'humeur aqueuse, mais encore sa vitesse de sortie par les sinus scléraux. Parmi toutes ces modifications, il en est, probablement, qui tendent à augmenter l'ophtalmotonus et d'autres, plus nombreuses ou plus efficaces qui tendent à l'abaisser, si bien que le bilan se traduit finalement par une hypotension, salutaire pour l'œil glaucomateux.



### CONCLUSIONS.

1.- Le diisopropylfluorophosphonate (DFP), en instillations, provoque une stimulation intense et prolongée du parasympathique oculaire se traduisant par un miosis extrême, une vasodilatation uvéale et un spasme de l'accomodation.

Par des mécanismes différents, le miosis et la vasodilatation uvéale modifient le régime de l'humeur aqueuse et abaisse l'ophtalmotonus. Cette propriété du DFP est utilisable en clinique dans le traitement de certaines hypertensions intraoculaires.

2.- Le DFP a une action identique à celle de l'ésérine, mais plus prolongée. Une instillation unique peut, dans certains cas, favorables suffire à normaliser la tension oculaire pendant 8 à 10 jours. Dans les cas moins favorables, des instillations plus fréquentes deviennent nécessaires, elles sont parfois la cause de céphalées gênantes.

Les indications thérapeutiques du DFP sont identiques à celles de l'ésérine.

La découverte du DFP et son introduction en clinique n'a pas modifié les indications du traitement chirurgical de l'hypertension intra-oculaire.

3.- Le collyre huileux (0,05 %, huile d'arachide) convient à l'usage clinique. Il conserve son activité pendant plus de six semaines. Les doses maximum journalières ne sont pas connues.