

NEOSYNEPHRINE ET TONUS OCULAIRE

PAR

JEAN SÉDAN, M.D.

Marseille - France

Nous venions de confier à la Revue Italienne "*Aggiornamenti de Oftalmologia*" une note sur "*La neosynephrine dans la surveillance des glaucomateux*", inspirée par la discussion de l'article de W. H. Morrison paru en 1960 sur "l'utilisation systématique de la néosynéphrine comme mydriatique, pour l'exploration et le contrôle des glaucomateux" quand nous avons eu l'occasion de relire la communication de R. Nectoux et H. Parizot "l'action antiglaucomateuse de la néosynéphrine en association avec la pilocarpine" qui est enrichie d'une discussion de M. Fritz et fut présentée à la Société de Paris le 21 Mars 1964.

Rappelons que W. H. Morrisson avait écrit:

"Comme il est nécessaire de dilater la pupille des glaucomateux par la néosynéphrine au moins une fois l'an, afin d'étudier leurs cristallins et leurs papilles et aussi pour briser les synéchies provoquées par le myosis, il est bon d'en faire un usage systématique, sans, pour cela, cesser l'instillation du myotique habituel la veille de l'examen: bien mieux, les malades qui se plaignent de troubles pénibles de la vision du fait des miotiques, sont soulagés par l'administration simultanée de néo-synéphrine qui, tout en dilatant la pupille, n'altère aucun des effets des miotiques".

De son côté, R. Nectoux, confirmant ses dires de 1964 précisait que la néosynéphrine intervenait comme ralentisseur de la sécrétion de l'humeur aqueuse et comme hypotonisant du globe. L'association de la néosynéphrine et de la pilocarpine, produits pharmacodynamiques antagonistes, s'opposait aux inconvénients fonctionnels de la dernière en diminuant en particulier de façon importante le myosis pilocarpinique si défavorable pour l'acuité. Les examens tonographiques, faits à cette occasion, n'ont point révélé de diminution de la résistance à l'écoulement.

Notons qu' Adrien Friz qui est intervenu dans le débat a ajouté qu'il utilisait l'association d'adrénaline à 2% et de pilocarpine à 5% en insistant sur l'importance considérable qu'il attachait à la réduction du débit sanguin oculaire.

Nous ne serions pas revenus sur la question si nous étions seuls à formuler des réserves sur le rôle tonométrique de la néosynéphrine mais nous pensons à la communication de Robert Tapie d'Arcachon présentée à Bordeaux en Octobre 1957 sur le thème "glaucome aigu bilatéral après instillation d'un collyre à la néosynéphrine à 5%, malgré instillation de pilocarpine à 2% faite au moment de l'examen", travail figurant du reste pas dans la bibliographie de Nectoux en 1964.

Robert Tapie citait d'autres références que la sienne dont celle de Levation dont nous parlons plus loin, celle de Sarrazin et le remarquable article de L. Hambresin sur "les maladies des collyres" paru dans les Annales en 1956.

En ce qui concerne le cas de Robert Tapie, rappelons qu'il s'agissait d'une fille et soeur de glaucomateux vivant en état d'équilibre tonométrique grâce à la pilocarpine et à qui l'auteur, gêné par le myosis pour poursuivre son contrôle, instilla dans les deux yeux deux gouttes de néosynéphrine à 5%. Le lendemain il constata un état de glaucome aigu bilatéral avec oedème cornéen, mydriase, fond d'oeil inéclairable, tension oculaire au maximum, qui l'obligea à confier le malade au Professeur Bésièrre qui pratiqua une iridectomie bilatérale.

On conçoit que l'auteur ait terminé sa communication en disant que la néosynéphrine ne lui apparaissait donc pas comme sans danger surtout en terrain glaucomateux.

Pozner et Levatin publièrent des cas d'iridocyclite hypertensive dans lesquels la néosynéphrine avait provoqué une rapide montée tensionnelle, mais de façon rapidement contrôlable par la pilocarpine, fait remarquer justement Nectoux.

En 1956, Bolès - Carenini pensait que la néosynéphrine n'avait aucune influence sur le tonus et sur le flux de l'humeur aqueuse des sujets normaux mais qu'il importait, par contre, de formuler des réserves chez les glaucomateux simples ou secondaires chez qui il ne fallait pas compter par elle sur un abaissement de la tension mais craindre son élévation par gêne du flux de l'humeur aqueuse: bref, il en déconseillait l'emploi dans les glaucomes congestifs.

En 1961, R. A. Schimek et W. J. Lebermann ont précisé après étude tonométrique de 17 glaucomateux que l'ajout de la néosynéphrine au traitement miotique n'avait pas d'effet sur la tension oculaire.

En 1962 D. I. Weiss et R. N. Schaffer écrivaient dans les Arch. d'Ophtalm. d'Chicago que "l'incorporation de néosynéphrine à très faible dose dans divers

collyres afin d'obtenir une décongestion de l'oeil, n'était pas sans danger" et ils rapportent un cas de glaucome aigu ayant été manifestement déclenché à la suite d'une instillation de deux gouttes de collyre au sulfate de zinc, contenant une dose de 0.125% de néosynéphrine à propos duquel ils ajoutent:

"Même à un dosage aussi faible, la néosynéphrine peut provoquer sur l'oeil sain une mydriase et sur un oeil à angle étroit un accès de glaucome aigu".

Or, nous avons communiqué en 1953 les détails d'une grave alerte dont Hambrésin parle dans son travail et que nous avons intitulée: "Homatropine et Hypertension oculaire".

Elle nous valut l'approbation de plusieurs collègues dont nous citerons en particulier Lemoine de Nevers et Paul Legrand de Bruxelles.

Cette note confirmait l'article de G. O. Linhart paru en 1950 dans l'*American Journ. of Ophthalm.* apportant trois cas de glaucomes aigus provoqués par ce mydriatique et qui entraînèrent deux sujets sur 3 à une fistulisation: tous étaient des prédisposés héréditaires et familiaux au glaucome.

Nous ne tenons pas à connaître maintenant avec la Néosynéphrine ce que nous avons subi il y a 10 ans par l'homatropine.

Nous tenons cependant à rappeler ici une fort intéressante communication d'Amalric et Bessou sur le tartrate d'adrénaline qu'ils présentèrent à Montpellier le 15 mars 1964 et qui n'est pas-encore publié en Février 1965: Cet agent aurait une action franchement hypotonisante dans les iritis hypertensives, sans provoquer jamais le moindre épisode hypertensif, pourtant très redouté au début de son utilisation.

La néosynéphrine, dite aussi métasympathol, M. M. P.: méta-méthyl-amino-éthanol-phénol, phénylléphrine, adrianol, idrianol, est un insomère du sympathol, succédané de l'adrénaline qui ne diffère de la synéphrine que par la position du radical phénol qui est en situation *méta* au lieu d'être en position *para*. Elle a été appliquée en ophtalmologie par Heath en 1936, par Heath et Setter en 1949, par Nectoux en 1949[1955 et par Bedrossian et Deichler en 1952.

C'est un vasoconstricteur moins actif mais plus stable que l'adrénaline, mydriatique sympathico-mimétique et classiquement hypotonisant, bon rupteur de synéchies à 5%, 10% ou même 15% voir en injections sous-conjonctivales à 0,50% (Nectoux). Nous nous bornerons à indiquer que ces qualités sont certaines et constantes sur des globes normaux mais qu'elles appellent, nous allons le voir, de fortes réserves sur les globes hypertendus.

Notons que Nectoux a déclaré qu'il survenait assez souvent une élévation de la tension oculaire avant la 45^e minute qui suivait l'instillation de néosynéphrine:

“Nous avons observé dans 10% des cas environ, une légère réaction hypertensive apparaissant presque tout de suite après l’instillation au lieu de la réaction hypotonisante habituelle mais on peut l’observer aussi beaucoup plus tardivement lorsqu’on atteint les limites de l’action mydriatique, environ une heure après l’instillation de néosynéphrine”.

Retenons ces précisions extrêmement exactes et que nous ferons identiques nous-mêmes chez certains glaucomateux.

C’est pourquoi nous nous sommes appliqués en 1962, 1963 et 1964 à tonométrer la plupart de nos néosynéphrinés à des intervalles réguliers, non seulement pendant les heures que suivirent l’instillation mais pendant les premiers jours consécutifs.

Disons de suite que nous n’avons pas abouti à des constats dramatiques ou simplement inquiétants mais à la conviction qu’il y avait quelque chose de réel dans notre souci tonométrique du fait de la néosynéphrine :

En aucun cas nous n’avons relevé d’élévation appréciable du tonus chez les sujets connus de tout temps comme tonométriquement normaux et qui n’étaient soumis à la néosynéphrine qu’en vue de mydriase temporaire pour examen clinique.

Peut-être conviendra-t-il de dire cependant qu’entièrement d’accord avec les dires de Nectoux, nous avons relevé de petites “queues de poisson ascendantes” dans la courbe tonométrique une ou deux heures après l’instillation, mais insignifiantes et sans signification pathologique.

Nous avons ainsi recueilli en trois ans vingt-neuf tracés normaux.

Il en a été autrement en ce qui concerne les glaucomateux que nous avions en observation et chez qui, soucieux comme O. F. H. Morrisson et Nectoux de mieux voir leur fundus, nous avons eu recours à une dilatation compensatrice néosynéphrinée.

Ce n’est que chez des sujets de nature, d’hérédité ou de passé glaucomatologique marqué, les “glaucomatosiques” ainsi que nous avons l’habitude de les nommer depuis le Congrès International de Londres, que les anomalies sont apparues.

C’est du reste ce qu’avaient dit et écrit, en dehors de Robert Tapie, qui eut affaire à une fille et soeur de glaucomateux Levatin, Bolés - Carenini, D. I. Weiss et R. N. Schaffer, et par trois fois G. O. Linhart.

Nous avons contrôlé méthodiquement 17 sujets ayant fait ou faisant de l’hypertension vraie du globe et chez qui nous avons appliqué le collyre mixte néosynéphrine - pilocarpine.

REACTIONS TONOMETRIQUES APRES INSTILLATION DE COLLYRE MIXTE PILOCARPINE NEOSYNEPHRINE

OBS	Sexe	Age	Glaucome	Maximum tensionnel enregistré	Tension avant les instill.	Tension 30 minutes après les instill.	Tension 60 minutes après les instill.	Tension 6 heures après les instill.	Tension 24 heures après les instill.	Tension 2 jours après les instill.	Tension 3 jours après les instill.	Tension 4 jours après les instill.
1	F.	50	angle ouvert	1960: 50 mm.	20	30	45	40	35	30	20	20
2	F.	46	angle ouvert	1962: 45 mm.	23	25	50	50	45	30	25	20
3	M.	60	angle ouvert	1958: 60 mm.	20	20	40	50	40	25	20	25
4	F.	55	angle ouvert	1959: 40 mm.	22	30	45	60	50	(Diamox) 45	30	25
5	F.	58	angle ouvert	1962: 45 mm.	24	30	45	55	60	(Diamox) 45	30	20
6	M.	49	angle ouvert	1959: 55 mm.	25	25	40	40	45	30	25	25

Cependant et devant ces constats, nous avons cru bien faire de renouveler l'avertissement que nous avons donné en 1953 pour l'Homatropine et dont nous sommes bien trouvés. Nous déconseillons donc l'emploi de la néo-synéprine dans un but de facilité clinique tout au moins chez les "glaucomatosiques" chez qui des réactions parfois redoutables et souvent imprévisibles, peuvent brusquement survenir comme dans le cas de Robert Tapic.

Ce travail était rédigé depuis plusieurs mois et allait être adonné à l'Sociedad Americana de Oftalmología y Optometría de Bogotá, Colombia, quand a paru dans le Annales d'Oculistique de Mai 1965 (p. 472-482) la très intéressante note thérapeutique de R. ETIENNE et BARUT de Lyon. "Le traitement du glaucome par l'épinephrine" enrichie de 34 références bibliographiques et placée sous le vocable "multa renascentur quae am cecidere".

Il y est dit le bien que l'épinephrine apporte au traitement médical du glaucome, à l'exclusion du glaucome d'angle fermé ou cette drogue est formellement contre indiquée. Dont acte.

Moins hereux que Nectoux qui a pratiqué de même chez des glaucomateux francs (tension = 40 ou 42 mm. Hg.), et a obtenu des abattements de tension de 7 à 14 mm. Hg. en 40|60 minutes, tels qu'il put conclure son travail par ces termes:

"Ce collyre mixte est d'autant plus hypotonisant que la tension oculaire initiale est élevée...". nous avons enregistré Six Fois sur Dix-Sept une réaction hypertensive, vite assez vite jugulée par la pilocarpine, et, qui s'est faite non seulement discrète mais proçue muette et qu'il a fallu rechercher méthodiquement pour l'isentifler.

Elle n'a pas laissé cependant de nous inquiéter au point que deux fois (Obs. 4 et 5) nous avons prudemment fait appel au Diamox et que nous avons définitivement renoncé à poursuivre nos investigations en ce domaine.

Précisons bien qu'il n'y a eu chez aucun de nos sujets de séquelle fâcheuse et durable.

Nous présentons ici le tableau tonométrique très sommaire de nos patients.

RÉSUMÉ

Renouvelant l'avertissement qu'il avait donné il y a dix ans au sujet des incidents d'hypertension oculaire éclenchés para l'homatropine, l' A. apporte de dortes réserves sur le silence tonométrique affirmé après les instillations de néosynéphrine. Il rappelle le double glaucome, qui dut être bi-iridectomisé par Bessiere, de Robert Tapie (1957), les faits de Levatin, Sarrazin, Pozner, Bolés-Carenini, de Schimeck et Libermann, de Weiss et Schaffer, dans une série de 17 glaucomateux néosynéphrinés. Il a constate lui-même 6 réactions hypertensives.

SUMMARY

The A. renews the advertisemet given 10 years ago about ocular hypertension following homatropin and the supposed inaction of neosynephryn on ocular tension. He reports the cases of bilateral glaucomas with iridectomy reported by Bessiere and R. Tapie (1957), by Levatin, Sarrazin, Pozner, Boles-Carenini, Schimek and Liberman, of Weiss and Schaffer.

Himself has noted 6 cases of ocular hypertension after the use of neosynephryn on glaucomatous patients.

BIBLIOGRAPHIE

- AMALRIC et BESSOU: De l'utilisation du bitartrate d'adrénaline dans certaines formes d'iritis hypertensives à paraître, S.O.M. Montpellier 15 Mars 1964.
- BOLES-CARENINI B.: Effet de la néosynéphrine sur le tonus oculaire et sur la dynamique de l'humeur aqueuse. *Boll. d'Oc.* 35| 6| 1956 pp. 412|422.
- ETIENNE R. et BARUT CH.: "Le traitement du glaucome par l'épinéphrine". *Am. d'oculist.* —198— V - Mai 1965 pp. 472-481 (34 ref.).
- FRANCOIS JULES: La gonioscopie dans le glaucome primaire. *Bull. Stés d'Opht. de France* N° 9 1955 pp. 629|649.
- HALBRON: Les mydriatiques dans la pratique. *La Cliniq Ophtalm.* N° 4 pp. 7|10 1954.
- HAMBRESIN L. (Bruxelles): Les maladies des collyres (en hommage à André MAGITOT). *Ann. d'Oe.* CLXXXIX 1| 1956 pp. 92|113.
- MAGITOT A.: Que faut-il penser des nouveaux collyres et médicaments préconisés contre l'hypertension glaucomeuse. *Ann. d'Oct.* 184. N° 12 pp. 1106|1117 1951.
- MORRISON F.H.: L'association de la néo-synéphrine aux miotiques dans le traitement initial du glaucome. *Medical Therapeut. of the Glaucomas. Symposium office management of the primary glaucomas; Tr. Americ. Acad. Ophthalm. - Otolaryng.* 64 2| Mars-Avril 1960 pp. 105|147.
- NECTOUX R.: La néosynéphrine en ophtalmologie. *La Cliniq. Ophtalm.* N° 2 15|26 1924.
- NECTOUX R.: Action du méta-méthylamine-éthanol-phénol (M.M.P.) sur l'oeil et son emploi dans les rétinites hypertensives. *Soc. Franç. d'Ophtalm.* 62^e Année 1949 pp. 39|48.
- NECTOUX R.: Note sur l'action comparée de la uéo-synéphrine et de la synéphrine sur l'oeil normal. *Sté d'Opht. de Paris* 16 Janv. 1954 et *Bull. des Stés d'Ophtalm. de France* 1954 pp. 18|21.
- NECTOUX R. et PARIZOT H.: L'action antiglaucomeuse de la néo-synéphrine en association à la pilocarpine *Sté d'Opht. de Paris* 21 Mars 1964 et *Bull. des Sociétés d'Ophtalm. de France* 1964 pp. 279|293 (9 référ. bibliographiques) avec discussion Fritz, Parizot, Nectoux.
- NECTOUX R.: La néosynéphrine en ophtalmologie. *La Clinique Ophtalm.* N° 2 pp. 15|26 1954.
- OURGAUD ALBERT G.: Les nouveaux mydriatiques: Année *Thérap. en Ophtalm.* V 1954 pp. 361|379 (28 références).
- ROUHER: Utilisation d'un collyre de néo-synéphrine + anesthésique dans la préparation des opérations de cataracte. *Soc. D'Opht. de Paris* 20 Fév. 1954. *Bull. des Stés d'Ophtalm. de France* 1954 pp. 198|200.
- SCHIMECK R.A. et LIEBERMANN W.J.: Influence de la néo-synéphrine sur les études tonographiques dans le contrôle des miotiques dans le glaucome à angle ouvert *Americ. Journ. of Ophthalm.* T. 51 1961 F.S. 5 1| pp. 781|784.
- SÉDAN JEAN: Homatropine et hypertension oculaire. *Ann. d'Oe.* CLXXXVI 1953 pp. 995|1001.
- SÉDAN J., JAYLE GAETAN, et collab.: *Thérapeutiq. Médic. Ocul.* 1958 Masson édit. Paris.
- TAPIE ROBERT: Glaucome aigu bilatéral après instillation d'un collyre à la néo-synéphrine à 5% malgré instillation de pilocarpine à 2% faite après l'examen. *Sté d'Ophtalm. de Bordeaux et du Sud-Ouest* 20 Oct. 1957. *Bullet. des Stés d'Ophtalm. de France* 1957 pp. 691|693.
- TOKI T.: Treatment of myopia with local use of Néosynéphrine e Hydrochloride. *Jap. Journ. of Ophthalm.* 1960 4|3 pp. 213|219 graphs. 8 Tahl. 1.
- WEEKERS R. et PROJIT E.: A propos du diagnostic entre glaucome chronique et glaucome congénital non inflammatoire. *Ann d'Oe.* 186 N° 7 pp. 596|601 1953.
- WEEKERS R., PRIJOT E., et WATILLON M.: Le traitement de l'hypertension oculaire par la réduction du débit de l'humeur aqueuse. *Bull. Soc. Ophtalm. de France* N° 1, pp. 215|221 1956.
- WEISS D. I. et SCHAFFER R.N. L'effet mydriatique du collyre à la néo-synéphrine à 0.125%. *Arch. d' Ophtalm. de Chicago* 68 727|729 1952.