

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DANS LES CARENCES DE VITAMINES LIPOSOLUBLES (A. D. ET E.)

DOCTEUR PIERRE DESVIGNES Professeur Agregé à la Faculté de
Medecine de Paris

Les carences en vitamine liposoluble A.D et E ont provoqué des travaux très nombreux et très importants qu'il est impossible de rapporter en totalité. Cette énumération serait fastidieuse et beaucoup trop longue. Il est par contre très intéressant de chercher à tirer des conclusions momentanées de ces travaux et de rechercher les raisons pour lesquelles les résultats sont parfois contradictoires.

De la lecture et de l'étude de ces nombreux travaux dont les plus importants sont énumérés à la bibliographie un fait primordial se dégage :

la carence en vitamine A provoque des troubles visuels manifestes dont l'apparition est plus ou moins précoce suivant les individus et que l'on peut reproduire expérimentalement à volonté.

L'adjonction à l'alimentation de la vitamine A fait disparaître ces troubles si la carence n'est pas trop ancienne et si les lésions ne sont pas devenues irréversibles. Ces manifestations ophtalmologiques peuvent donc être rapportées avec certitude à la carence en vitamine A: la xérophtalmie et l'héméralopie. A côté de ces faits nettement établis on a pensé que la carence en vitamine A, D ou E pouvait provoquer d'autres manifestations ophtalmologiques que nous passerons en revue, mais jusqu'à présent aucune certitude ne peut être apportée. Ce sont des hypothèses de travail très intéressantes, pleines de promesses mais qui sont encore remplies d'incertitude.

titude. On peut espérer que les progrès importants de la biochimie permettront dans un avenir prochain de fixer avec certitude l'action de ces vitamines et les troubles qu'entraînent les déviations de leur métabolisme. Nous ne pouvons actuellement qu'apporter des faits et des expériences souvent contradictoires.

Manifestations ophtalmologiques des carences en vitamine A.

Lorsqu'un organisme animal est carencé en vitamine A, deux maladies apparaissent au niveau des yeux:

1.o) le Xérosis conjonctival et cornéen dont l'aboutissant dans les formes graves est la Kératomalacie.

2.o) une diminution plus ou moins importante de la vision en basse lumière qui peut aller jusqu'à la cécité nocturne.

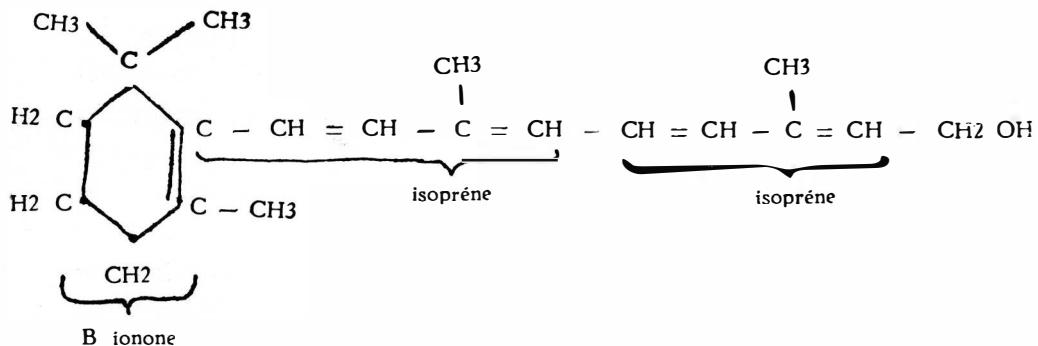
Nous étudierons successivement ces deux ordres de symptômes qui, lorsqu'ils sont associés, sont très évocateurs de la carence en vitamine A.

1.o) LA XEROPHTALMIE

Ce terme vient du grec *xaros* — sec.

Connue depuis longtemps, la xérophthalmie apparaît dans les collectivités qui sont astreintes à des privations alimentaires (sièges, occupation, famine, armées en campagne, camps de concentration, etc...). Elle peut se voir également chez des enfants ou des nourrissons dont l'alimentation est composée uniquement de lait écrémé, en poudre ou de farineux.

L'étiologie de cette manifestation oculaire n'est connue que depuis les recherches expérimentales récentes qui ont abouti à la connaissance d'un facteur liposoluble existant dans certaines matières, grasses naturelles: huile de foie de morue, de flétan, beurre, etc... **C'est la vitamine A.** Découverte en 1913 par Mac Callum et Davis, la vitamine A a la formule brute C 20 H 30 et la formule développée suivante:



L'adjonction de cette vitamine A sous forme d'huile de foie de morue ou de beurre guérit cette xérophthalmie si elle n'est pas trop accentuée.

Signes cliniques: Le premier symptôme oculaire est le **xérosis épithérial de la conjonctive**. Au début, l'affection ressemble à une simple conjonctivite (Mme Chaix, Mouriquaud) : les conjonctives des 2 yeux sont irritées, congestives, rosées ou rouges avec photophobie, larmoiement, exagération des sécrétions; le bord palpébral est rouge comme dans une blépharite. Peu à peu la conjonctive «perd son humidité, sa mollesse, son éclat et devient terne, parcheminée» (Bitot). Progressivement les lésions deviennent plus caractéristiques et prennent l'aspect de la tache de Bitot (1863) : il s'agit d'une tache le plus souvent triangulaire à sommet externe et à base interne au niveau du limbe cornéen.

Elle est argentés, avec, à sa surface, une production squameuse spéciale. Cet aspect bien connu des ophtalmologistes est provoqué par une Kératinisation de l'épithélium conjonctival, identique à la Kératinisation de toutes les muqueuses que se produit dans la carence en vitamine A. Les lésions peuvent s'arrêter à ce stade et régresser avec la cessation de la carence; sinon elles s'aggravent, la muqueuse conjonctivale s'altère, s'ulcère, se rétracte, des brides cicatricielles apparaissent provoquant des symblépharons plus ou moins importants. La sécrétion lacrymale diminue conjointement et peut s'arrêter complètement dans les cas graves.

En même temps que le xérosis conjonctival s'aggrave, des manifestations cornéennes apparaissent: c'est le **xérosis cornéen**.

L'épithélium antérieur de la cornée perd sa transparence, devient sec, et la lampe à fente permet de voir apparaître précocement:

1^o) une irrégularité dans la disposition de la lame liquidienne précornéenne.

2^o) L'épithélium perd ensuite son aspect lisse et brillant; la sensibilité cornéenne diminue et disparaît.

3^o) Des points grisâtres apparaissent dans les couches profondes de l'épithélium. Ces lésions sont localisées dans une zone étroite, allongée horizontalement et correspondant à l'ouverture palpébrale (Mouriquand et Rollet). La fluorescéine permet parfois de voir de petites ulcérations superficielles.

4^o) Une ulcération cornéenne s'établit dans la même région, non douloureuse, torpide; elle s'étend en largeur et en profondeur avec disparition de la sensibilité cornéenne. Il n'existe ni photophobie, ni larmoiement.

5^o) La cornée se perfore, l'iris fait saillie dans la plaie, l'infection envahit l'oeil: c'est le stade terminal irréversible qui aboutit à la cécité: c'est la Kératomalacie. Cette évolution vers la Kératomalacie est plus ou moins rapide, en quelques jours ou quelques semaines. Mais chez les nourrissons athrepsiques l'atteinte cornéenne est parfois primitive et très brutale, à évolution foudroyante.

Un traitement, par voie générale, avec de la vitamine A, sous forme d'huile de foie de morue par exemple, peut seul arrêter l'évolution et empêcher le pire: Sur 298 enfants ayant survécu, Blegward note 27% d'aveugles, 24% d'amblyopie unilatérale, 35% de diminution de l'acuité visuelle par suite d'un leucome cicatriel, 14% de retour à la vision normale.

Telle est la description classique des lésions cornée-conjonctivales produites par la carence en vitamine A, appelée pour cela anti-xérophthalmique.

Physiopathologie: Le xérosis conjonctival et cornéen est la manifestation oculaire d'une carence en vitamine A. Cette carence entraîne en effet:

1^o) une Kératinisation de l'épithélium des muqueuses.

2^o) une atrophie des glandes lacrymales, salivaires et de toutes celles annexées au tube digestif.

3°) une sensibilité particulière aux infections qui est due soit à l'affaiblissement général de l'organisme, soit à la métaplasie des muqueuses.

Au niveau de l'oeil, la kératinisation de la conjonctive et de la cornée, la diminution de la sécrétion lacrymale, la disparition du lisozyme des larmes permettent d'expliquer facilement l'aspect, et l'évolution de l'épithélium cornéen et son desséchement provoquent une barrière infranchissable à la respiration du tissu propre de la cornée: il en résulte une anoxie. L'arrivée de vaisseaux dans la cornée est peut-être un mécanisme de défense grâce auquel l'organisme tente d'apporter un peu d'oxygène à la cornée anoxique. (Cordier).

Il est remarquable de constater que, à l'état normal, la cornée ne contient pas de vitamine A (Polonowski). Il est donc probable que c'est un produit dérivé de la vitamine A qui empêche la xerophthalmie. Les travaux de Grangaud et de ses collaborateurs ont montré qu'un pigment caroténoïde, l'astaxanthène, avait une activité antixérophthalmique aussi marquée que la vitamine A sans avoir d'action sur le poids des animaux carencés. Ses travaux qui sont rapportés en détail plus loin font penser que l'action de la vitamine A sur la cornée est plus complexe que l'on pensait jusqu'à présent.

2°) L'HEMÉRALOPIE

L'héméralopie est un trouble subjectif qui consiste dans l'apparition d'une cécité plus ou moins complète dès que le sujet se trouve dans une demi-obscurité, alors que sa vision est normale à la lumière du jour. — On l'appelle aussi cécité ou amblyopie crépusculaire. — Depuis longtemps on connaissait ce trouble survenant chez des sujets fatigués ayant une alimentation défective (soldats en campagne, personnes soumises à la famine ou à une nourriture trop pauvre en matières grasses). L'apport vitamine A fait disparaître ce trouble et on peut en conclure que c'est la carence de cette vitamine qui provoque l'héméralopie.

L'examen oculaire est négatif sauf en ce qui concerne la vision en base lumière et l'adaptation à l'obscurité. Cet examen se fait avec des appareils spéciaux ou adaptomètres dont les modèles sont

nombreux: la nomenclature en a paru dans le rapport de Jayle et Ourgaud sur la vision nocturne e ses troubles au Congrès de la Société Française d'ophtalmologie (1950). Ces différents appareils permettent de mesurer le degré de l'héméralopie mais ils sont surtout utiles pour apprécier un léger déficit de la vision nocturne dont le sujet ne se plaint pas au stade de **précarence en vitamine A.**

C'est surtout l'étude de troubles du **sens lumineux brut** qui a été faite dans les carences en vitamine A.

Avec les adaptomètres modernes on obtient une courbe d'adaptation normale qu'il est habituel de tracer, selon le mode proposé par Hecht, avec, en ordonnées le logarithme de la brillance du test et en abscisses les temps en minutes. — (fig. 1).

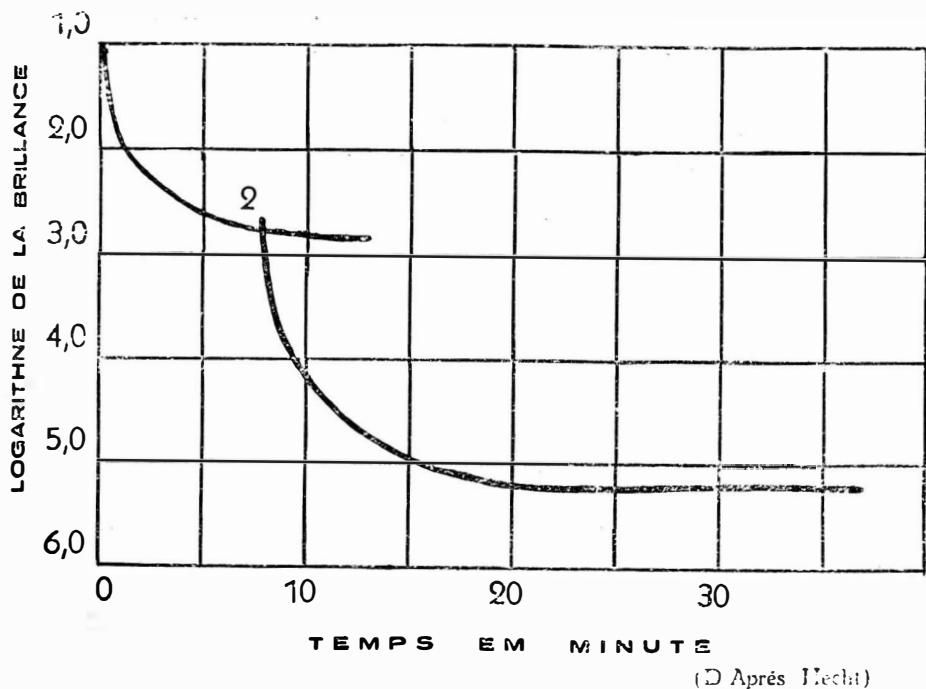


Fig. 1 — Courbe normale d'adaptation à l'obscurité

Cette courbe présent deux segments se rejoignant en un point dit alfa.

La première partie est appelée photopique car elle représente la courbe des cônes. Après une pente rapide pendant quelques minutes la courbe s'infléchit et devient à peu près parallèle à l'axe de temps. Elle se termine au point alfa vers la 7 ème minute.

Le deuxième segment commence à ce niveau. Après une pente rapide de quelques minutes, la courbe tend vers l'horizontale vers la 15ème minute et l'atteint vers la 25ème minute. Elle s'abaisse parfois encore mais très lentement et devient pratiquement horizontale. Cette deuxième partie est appelée scotopique ou courbe d'adaptation des batonnets.

La courbe normale peut varier suivant la préadaptation, la grandeur de la pupille, la durée d'exposition du test, la dimension du test, la longueur d'onde spectrale et la localisation rétinienne. — Toute mesure pour être valable doit donc être prise dans des conditions précises qu'il faut mentionner. Dans les carences en vitamine A on observe

- 1°) Une élévation du seuil des batonnets
- 2°) Le seuil des cônes s'élève également mais de façon moins nette que celui des batonnets (fig. 2). Le point X est donc plus élevé;

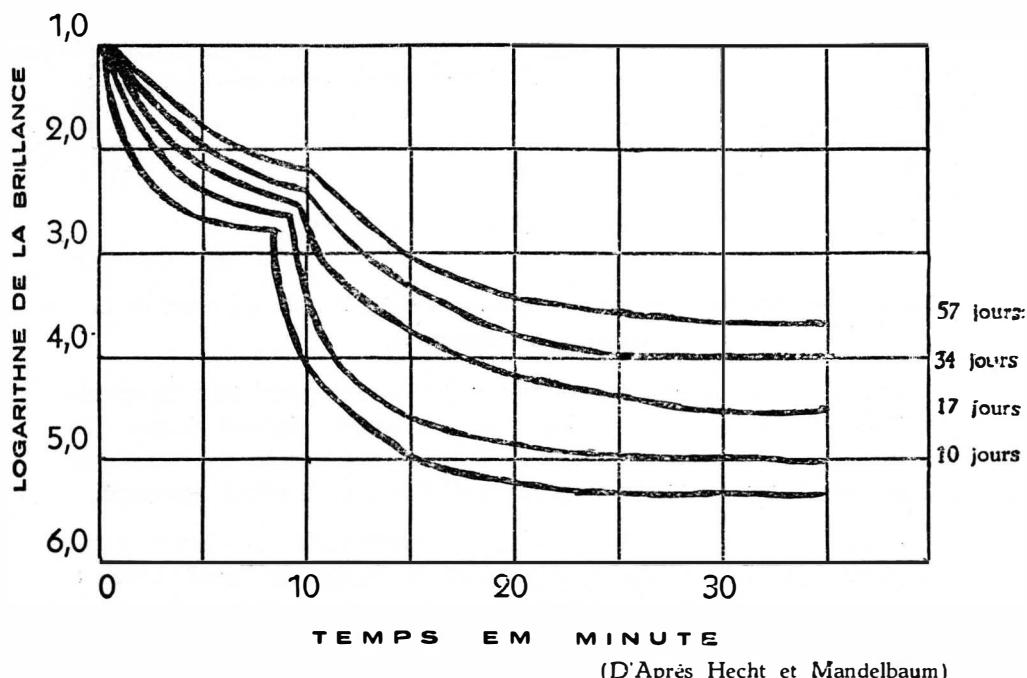


Fig 2 — Courbe d'adaptation au cours d'une carence expérimentale en vitamine A.
au début des 10e, 17e, 34e et 57e jours.

il est déplacé vers la droite par retard du début de la courbe des bâtonnets. Les variations de la courbe que l'on voit sur des graphiques s'élever progressivement avec l'intensité de la carence, sont très démonstratives, voici, par exemple, les courbes du sujet Proctor du Medical Research Council. (fig. 3).

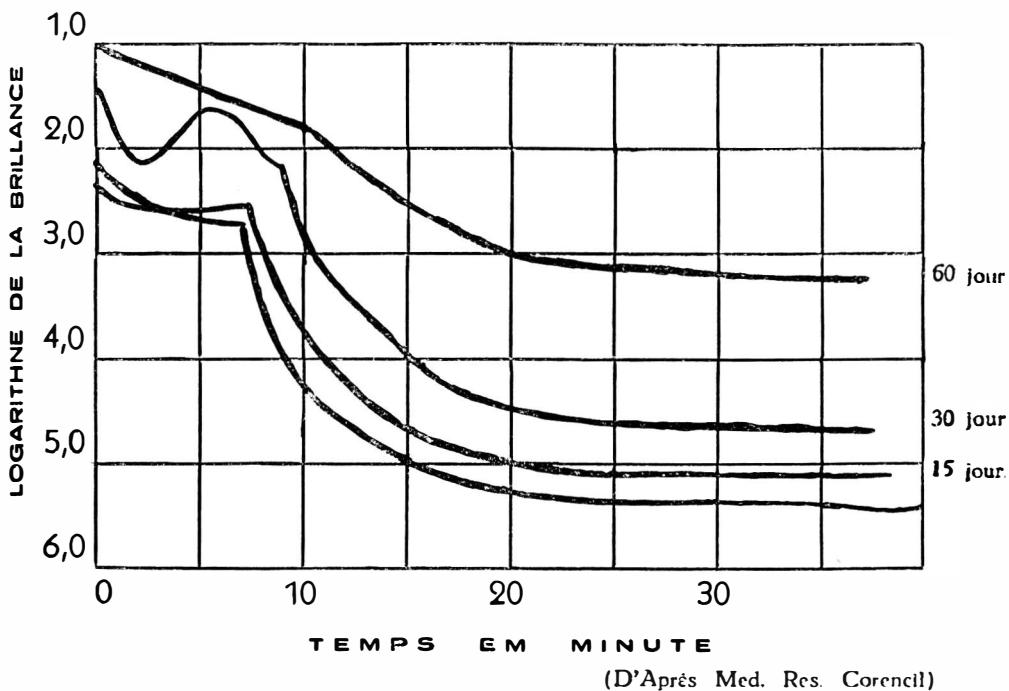


Figure 3 — Quelques courbes successives du sujet Proctor au cours de la carence en vitamine A.

Parfois la courbe est très élevée, aplatie, sans point alfa discernable (fig. 4) (Garabedian et Meunier). Chaque appareil donne des courbes qui lui sont particulières et il n'est possible de comparer que les courbes prises avec la même technique et le même appareil.

Miss Sloan emploie une technique particulière d'adapтомétric campimétrique. Elle utilise le périmètre de Ferrée et Rand. L'œil à examiner est soumis à un éclairement de 1,1000 millilamberts pendant 3 minutes. On mesure alors l'adaptation progressive avec un test blanc de I° projeté à 15° du point de fixation pendant 25 minutes. — Puis on mesure le seuil lumineux à la fovea et en 18 points allant de 50° nasal à 90° temporal.

Weekers et Roussel étudient, après éclairement, l'adaptation progressive d'un point isoptérique sur le méridien horizontal.

Chaque méthode a ses avantages et ses inconvénients mais le résultat final reste le même: une carence en vitamine A élève nettement les seuils. Ceux-ci redeviennent normaux quelques jours après l'absorption de vitamine A.

Toutes ces méthodes: adaptométrie avec ses différents appareils, adaptométrie campimétrique recherchent le seuil lumineux brut et sont surtout destinées à déceler les précarences alors que le sujet ne se plaint pas encore d'héméralopie.

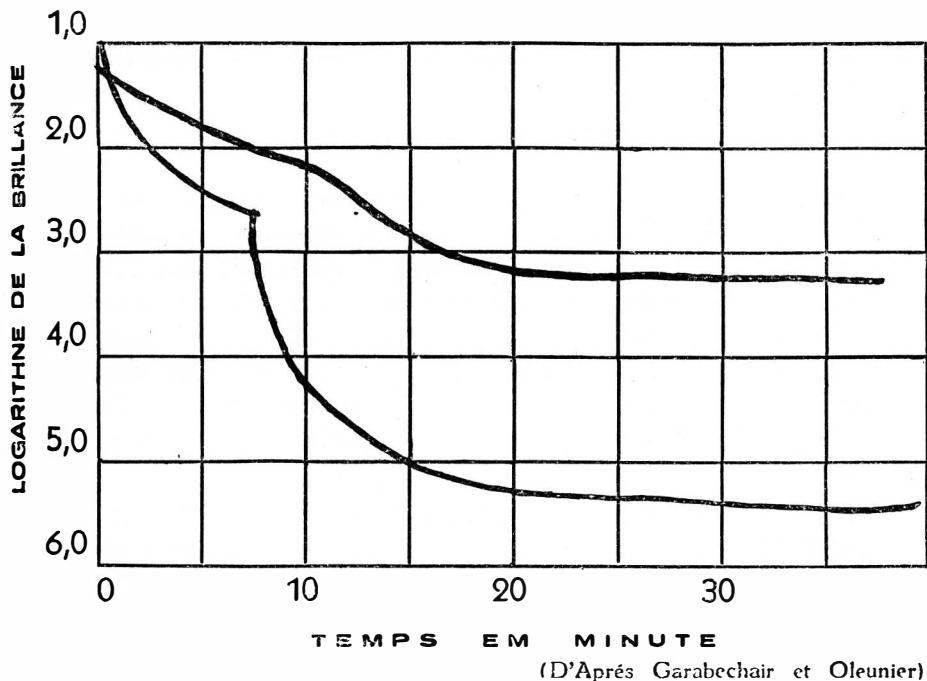


Figure 4 — Courbe de carence en vitamine A avec disparition du point a

Le sens lumineux différentiel a été très peu étudié. Weltmann a noté que les réponses étaient d'autant plus inexactes que le sujet était plus carencé. La technique consiste à faire égaliser par le sujet la luminance de deux plages inégalement éclairées.

Le sens morphoscopique est altéré en basse lumière dans les carences en vitamine A. Différents appareils permettent cette mesure: Haas, Livingston, etc...

Les réponses sont comparables à celles du sens lumineux brut.

Cette héméralopie dite épidémique doit être différenciée de l'héméralopie congénitale et familiale et de l'héméralopie qui est un symptôme précoce d'affections graves de la rétine et du nerf optique. Dans ces deux derniers cas il existe des lésions du fond de l'oeil mais il n'est pas exclu que le symptôme héméralopie peut être provoqué par un **trouble métabolique local** de la vitamine A.

L'héméralopie peut être isolée, signe de précarence en vitamine A, ou associée à la xérophtalmie et aux autres manifestations de l'avitaminose A.

PHYSIOPATHOLOGIE:

A) Historique: Il semble que Bergen est le premier en 1754 a attribuer l'héméralopie à une alimentation anormale, associée à une exposition au soleil. Parinaud en 1881 soupçonnait que l'héméralopie était peut-être due à un ralentissement de la régénération du pourpre visuel. Ce photopigment découvert par Boll en 1877 siège dans l'article externe des batonnets. Osborne et Mendel, Mac Collum et Davis isolent la vitamine A en 1913. Steenbock remarque l'activité vitaminique A des carotènes que l'on considère comme des provitamines.

Tricoire (1920) Blegvad (1923) Birnbacher (1923) et Bloch (1924) Fridericia et Holm (1925) soutiennent et prouvent expérimentalement que la **carence en vitamine A est la cause de l'héméralopie**. Ils montrent en effet, que la **régénération du pourpre visuel est ralenti chez les rats carencés en vitamine A**.

Actuellement cette notion est admise par tous bien que les **nombreux travaux consacrés à cette question soient assez contradictoires**. Nous nous appuierons ici sur l'important travail de Jayle (1950) qui synthétise toutes les publications antérieures, et nous y ajouterons les travaux plus récents.

B) Effet des carences expérimentales en vitamine A chez l'homme sur l'adaptation.

Caussade, Thomas, Neumann et Davidsohn (1938) ont étudié, avec l'appareil de Thomas, l'adaptation de 25 enfants soumis pendant 3 mois à un régime carencé en vitamine A. Dans tous les cas l'adaptation est retardée.

17 sujets ont été étudiés par Hecht et Mandelbaum (1940).

L'apport alimentaire en vitamine A est seulement de 150 U. I. par jour: (l'Unité Internationale [U.I.] de vitamine A est une valeur qui correspond à l'activité en vitamine A de Omg0006 (OY6) de la préparation étalon internationale). 14 sujets ont une élévation immédiate du seuil de l'adaptation. Parmi les 3 autres cas 1 des sujets a abandonné; les deux autres ont une adaptation qui reste normale jusqu'au soixantième jour, puis le seuil s'élève.

Il semble donc y avoir des **tolérances individuelles variables**. La figure 3 montre 5 courbes successives de l'adaptation d'un de ces sujets. Elle est très significative.

Von Drigalski (1939), Jeghers (1937) ont observé sur eux mêmes une élévation nette et rapide du seuil d'adaptation avec un régime de 200 U. I. de vitamine A par jour.

Il semblerait donc que la carence en vitamine A a une action nette et rapide sur le seuil de l'adaptation rétinienne. Mais des expériences faites par Lewis et Haig, Steffens, Bair et Sheard (1940), Dann et Yarbrough (1941) n'ont pas amené de modification appréciable du seuil de l'adaptation. Jayle critique ces expériences car les conditions des examens étaient mauvaises (bébés de 4 mois, nombre restreint des sujets). Il insiste aussi sur le fait qu'il y a une tolérance individuelle très variable des sujets à la carence: certains y sont très sensibles et le seuil adaptométrique rapidement; certains sont moins sensibles et le seuil adaptométrique ne s'élève que plus tardivement; d'autres peu nombreux, n'ont pas de modification du seuil pendant très longtemps.

La mesure du seuil adaptométrique est donc très importante pour apprécier un état de **carence** et de **précarence** en vitamine A mais ces mesures sont quelquefois infidèles. Toutes ces recherches avaient été entreprises pour vérifier si l'adaptométrie était un test fidèle de la carence en vitamine A.

RAPPORT ENTRE L'ADAPTOMÉTRIE ET LE TAUX DE VITAMINE A DANS LE SANG.

La vitamine A peut être dosée dans le sang par 2 méthodes: la réaction colorée de Carr et Price qui a l'inconvénient de ne pas être spécifique de la vitamine A (les carotènes donnent la même coloration); la méthode spectrophotométrique beaucoup plus précise mais dont la technique rigoureuse exige un laboratoire bien installé. Ces dosages ont montré que la vitaminémie A présente des variations saisonnières et même journalières importantes. En particulier la vitaminémie est toujours plus faible pendant les mois de printemps, peut-être parce que le lait d'hiver contient moins de vitamine A. Marche a définit ainsi les limites de la vitaminémie A:

— au-dessus de 120 U. I. pour 100 cm³ de sang il s'agit d'une valeur normale.

— de 120 à 100 U. I. c'est la limite inférieure des valeurs normales.

— de 70 à 100 U. I. c'est une carence légère.

— au-dessous de 70 U. I. il s'agit d'une carence certaine, d'autant plus importante que le chiffre est plus bas.

Ce taux est indépendant du régime alimentaire. L'absorption de doses normales de vitamine A (2.500 à 4.000 U. I. par jour) modifie peu la vitaminémie. Si de fortes doses sont données pendant longtemps, la vitaminémie se situe habituellement entre 200 et 250 U. I. et ne dépasse pas ce chiffre.

Chez le nouveau né la vitaminémie est plus faible que chez l'adulte et indépendant du taux de la mère; ce taux s'élève à partir du 4ème jour mais à 16 ans il reste encore inférieur à celui de l'adulte. La vitaminémie est plus élevée chez l'homme que chez la femme. (Aron). Chez la femme enceinte le taux est plus bas que normalement, surtout dans les 3 derniers mois de la grossesse. Une héméralopie apparaît souvent à ce moment.

Lorsqu'on mesure la vitaminémie, on mesure d'une part la vitamine ingérée et absorbée (environ 20% de la vitamine ingérée) et d'autre part la vitamine A qui est libérée du foie ou fabriquée dans le foie aux dépens des provitamines.

Le rapport existant entre la vitaminémie A, les doses ingérées et les stocks hépatiques ont été étudiés chez l'animal (le rat blanc) par Lewis, Bodanski et Haig. Si les rats reçoivent moins de 50 U. I. par jour il y a parallélisme étroit entre les doses ingérées et le taux sanguin. Au-delà de 100 U. I. par jour le taux sanguin est à son maximum et ne varie plus.

Au-dessous de 35 U. I. par jour le foie des rats ne contient pas de vitamine; de 35 à 50 U. I. les doses sont très faibles. Le stockage ne s'effectue chez le rat qu'au dessus de 50 U. I. par jour.

Les dosages de la vitaminémie et les troubles adaptométriques ont été étudiés parallèlement mais les résultats expérimentaux sont de valeur inégale et d'interprétation difficile.

Kentgens (1938) Gounelle, Gerbeaux et Raoul (1941) Lindqvist (1938) ont cru pouvoir établir qu'il existe un parallélisme relatif entre les deux valeurs. Etudiant les réponses adaptométriques des sujets dont la vitaminémie est inférieure à 90 U. I. pour 100, Lindqvist a montré que la limite du pathologique peut être fixée à 70 U. I.; au delà de ce taux l'adaptation est en général pathologique. Josephs, Baber et Conn en se basant sur des statistiques d'ailleurs insuffisantes disent que chez le nourrisson, l'enfant et le jeune adulte il n'existe qu'une corrélation relative entre les deux ordres de symptômes.

Chez l'adulte, Yudkin et Long, Glees, Shober, ont nié tout parallélisme. Glees, par exemple, étudie avec l'appareil de Engeking-Hartung l'adaptométrie de 245 sujets ne se plaignant pas d'héméralopie. Il a constaté que des taux bas de vitaminémie (au-dessous de 70 U. I.) peuvent correspondre à un seuil adaptométrique normal, au-dessous ou au-dessus de la normale.

Chevallier a montré que des résultats cohérents sont obtenus et qu'il existe un parallélisme net entre vitaminémie A et seuil d'adaptation si l'on tient compte des moyennes obtenues et non pas des réponses individuelles. Mouriquand, Marche font des constatations identiques. Ils trouvent une relation évidente entre les valeurs fournies par la vitaminémie et celles données par l'adaptométrie. Mais les chiffres individuels ne montrent de relation «ni étroite, ni constante» même pour les vitaminémies inférieures à 70 U. I. Il existe des causes d'erreur dans les dosages. La multiplicité des méthodes,

le taux différent des valeur moyennes dans le sang total ou dans le sérum, compliquent la comparaison des résultats.

L'accord n'est pas encore fait entre ceux qui accordent plus de valeur à la vitaminémie et ceux qui restent fidèles au test physiologique qu'est l'adaptométrie. L'accord est d'autant plus difficile à faire que l'on connaît encore mal le métabolisme de la vitamine A et que les deux méthodes n'explorent pas le même phénomène:

En effet le dosage de la vitamine A dans le sang donne le taux du facteur A dans le sang au moment de la prise de sang mais ce taux est sujet à des variations journalières assez importantes.

L'adaptométrie mesure un phénomène physiologique où la vitamine A joue un rôle après transformation chimique.

Il est donc sage actuellement d'associer les deux méthodes pour déceler de faibles carences en vitamine A.

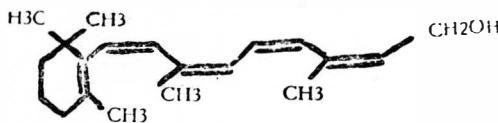
L'héméralopie n'apparaît qu'après un certain temps alors que l'élévation des seuils adaptométriques est beaucoup plus précoce. Ce fut pendant quelques années et c'est encore pour de nombreux auteurs le test le plus précoce de déficience en vitamine A. La xérophthalmie par contre est un signe tardif. Il existe alors un taux très bas de vitaminémie ou même parfois une absence totale de vitamine A dans le sang.

Pathogénie. Pour que la lumière provoque les phénomènes dont la résultante est la sensation visuelle, plusieurs hypothèses ont été envisagées. Aucune d'entre elles n'a reçu de confirmation absolue; cependant on peut dire maintenant que, sans être exclusifs, les phénomènes photo-chimiques jouent certainement un rôle fondamental dans la vision.

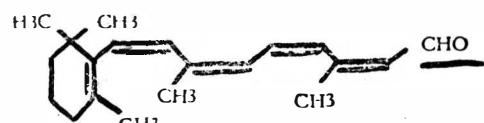
Il n'est pas possible de traiter ici l'ensemble de la question à cause de son ampleur; nous donnerons seulement un résumé succinct des idées actuelles dont certaines sont susceptibles de variations; nous abordons là en effet des phénomènes biochimiques complexes dont l'étude est récente et en pleine évolution actuellement. Mais les faits acquis permettent déjà de donner une base solide aux hypothèses photo-chimiques de la vision.

Le pourpre rétinien ou **rhodopsine** découvert par Boll en 1877 est le premier pigment rétinien photo-sensible connu. Ses différents caractères montrent qu'il s'agit d'une chromo-protéide dont le groupement prosthétique est un caroténoïde (Wald).

Si la rétine est exposée à la lumière, de rouge elle devient jaune. Il s'est produit chimiquement un clivage de la molécule avec libération du groupement prosthétique. Celui-ci est dégradé en une substance jaune, la rétinène 1, puis en vitamine A1. WALD a montré que dans les rétines préalablement illuminées la concentration en rétinène décroît, tandis que celle en vitamine A1 augmente. C'est Morton et Goodwin qui ont démontré la parenté chimique entre rétinène et vitamine A. (1944). Ces auteurs ont découvert que le bioxyde de manganèse transforme la vitamine A1 en un produit identique au rétinène naturel, par son spectre d'absorption et sa réaction colorée avec le trichlolure d'antimoine. Ce produit de synthèse est l'aldéhyde de la vitamine A1 ou axérophthal.

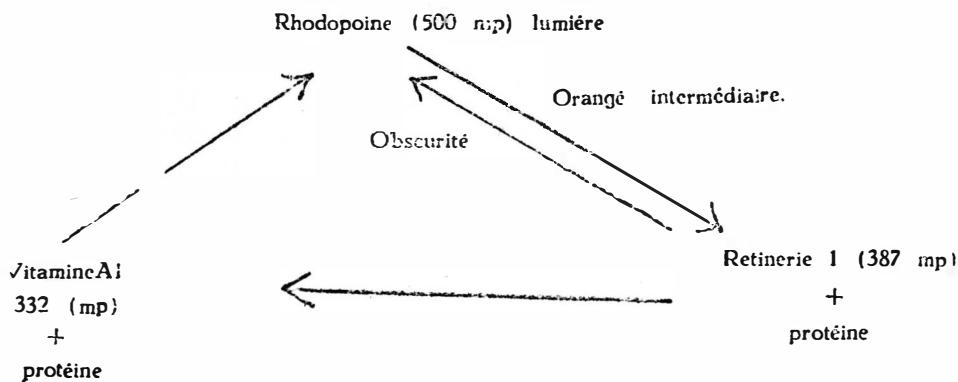


Constitution de la Vitamine A.



Constitution du rétinene

Dans la rétine la transformation de la rhodopsine est réversible à l'obscurité. Elle est plus rapide à partir du rétinène que de la vitamine A. Le schéma de Wald résume la suite probable des réactions:



Le cycle est en réalité beaucoup plus complexe. Lythgoe admet qu'il existe entre la rhodopsine et le rétinène un **intermédiaire orangé** et que la réaction rhodopsine, intermédiaire orangé est la seule photo-sensible car les autres peuvent s'effectuer à l'obscurité. Wald suppose que le pourpre serait constitué par la liaison d'une protéine qu'il appelle opsine avec du rétinène; l'absorption de lumière par le pourpre modifierait cette liaison et transformerait le pourpre en substance hypothétique, la **lumirhodopsine** dont le spectre d'absorption ne différerait de celui du pourpre que par un petit décalage (5 m) vers les courtes longueurs d'onde; ce changement serait pour Wald, le seul phénomène photo-chimique et probablement celui qui engendre l'influx nerveux dans les batonnets. A la température ordinaire la lumirhodopsine se transformerait spontanément, même dans l'obscurité en un autre composé: la **métarhodopsine** avec accentuation du déplacement spectral vers le bleu. Ce corps serait stable à sec; mais en présence d'eau il se transformerait spontanément et en quantités sensiblement égales, d'une part en régénérant le pourpre initial, d'autre part en un mélange de rétinène et d'opsine (protéine). Mais ces corps intermédiaires sont complètement hypothétiques.

Il est probable que l'excitation nerveuse n'est pas un phénomène chimique car les caroténoides ont peu d'effet pharmacodynamique. Wald suppose que la liaison du rétinène et de la protéine se fait par l'intermédiaire de groupes sulfhydryles (SH) faiblement acides et que la libération de ces groupes S H dans la décoloration du pourpre changerait l'équilibré électrique du batonnet et produirait l'excitation.

Si l'éclairage se prolonge le rétinène se transforme en vitamine A sous l'influence d'une rétinène-réductase dont le coenzyme serait la dihydro-codehydrogénase. Ce processus introduit dans la photo-chimie visuelle une autre vitamine, la vitamine B.

La régénération du pourpre se ferait de deux façons:

A l'obscurité la protéine et le rétinène se réunissent spontanément par une réaction dégageant de l'énergie. Mais une partie du rétinène est détruit (au moins 40%) par entraînement dans la cir-

culation et par transformation en vitamine A. La vision cesserait donc rapidement s'il n'existe pas un autre mécanisme de régénération du pourpre. Il se ferait donc une synthèse du pourpre à partir de la vitamine A. Elle se fait au niveau des batonnets car ce sont eux qui contiennent la protéine spéciale dont la jonction avec la vitamine A forme le pourpre. Cependant le pigment épithélial apporte peut-être une protéine encore inconnue ou une enzyme, car on accroît nettement la production du pourpre *in vitro*, si on ajoute des extraits de pigment épithélial au mélange de protéine et de vitamine A. Enfin Hubbard et Wald ont constaté que la rétinène et la vitamine A devaient, pour produire du pourpre, se trouver sous une forme isomérique *cis* tandis qu'ils sont produits sous la forme *trans* par décomposition du pourpre; cette transformation se produit en partie dans la circulation générale, en partie dans la rétine sous l'influence de la lumière.

Ce schéma présente encore beaucoup d'inconnues et d'hypothèses mais il est bien établi maintenant que la vitamine A est indispensable pour la formation et la régénération du pourpre rétinien. En l'absence de vitamine A la rhodopsine est insuffisamment régénérée et la vision en basse lumière se fait mal. Le premier effet d'un apport insuffisant en vitamine A sera de ralentir la vitesse de régénération du pourpre et de diminuer la vitesse avec laquelle l'oeil exposé à la lumière sera capable de retrouver son intensité de perception (Cordier). La rhodopsine siège au niveau de l'article externe des batonnets. L'infra-structure de cet article externe montre une structure lamellaire formée de macromolécules alternativement lipidiques et protéiniques.

La rhodopsine est formée avec les molécules protéiniques et la vitamine A. Ce sont donc les batonnets qui, par l'intermédiaire de la rhodopsine assurent la vision en basse lumière.

Les travaux biochimiques récents ont montré que la plupart des pigments photorécepteurs, aussi bien chez les organismes rudimentaires que chez les animaux supérieurs, sont des pigments caroténoides ou des substances qui leur sont très apparentées telles que les vitamines A1 et A2. Ainsi la **porphyropsine** (Wald) que l'on trouve dans la rétine de certains poissons se décompose à la lumière et se reforme à l'obscurité suivant un cycle comparable à celui de la

rhodopsine, avec formation de rétinène 2 et de vitamine A2. Le décalage qui existe entre le maximum d'absorption de la rhodopsine (500m) et de la porphyropsine (522m) se retrouve entre les spectres des deux rétinènes d'une part et ceux des vitamines A1 et A2 d'autre part, ce qui indique que les différences spectrales doivent être uniquement attribuées aux différences de leur groupement prosthétique.

* * *

Ainsi le rôle de la vitamine A et des pigments caroténoïdes voisins semble prépondérante dans la vision crépusculaire ou **scotopique**. L'héméralopie que l'on constate dans les carences de ces produits en est également une preuve physiologique. Nous verrons plus loin que ces pigments caroténoïdes jouent peut être un rôle aussi important dans la vision diurne ou **photopique** et, en particulier, dans la vision des couleurs.

RÔLE DU CAROTÈNE SUR L'ADAPTATION À L'OBSCURITÉ

Le carotène existe dans les plantes alors que la vitamine A n'existe guère que dans les graisses animales. Normalement l'activité biologique de 3 Y de beta carotène correspond à 1 Y de vitamine A, mais cette correspondance est tout relative. Le métabolisme du carotène est différent de celui de la vitamine A et est encore plus mal connu que celui-ci. Le beta Carotène a une formule symétrique formée de 2 molécules de Vitamine A. Cette dernière dérive du beta carotène par hydrolyse de la double liaison médiane. C'est donc une **provitamine**; La transformation se fait probablement dans le foie.

L'alfa et le γ carotène qui ne possèdent chacun qu'un cycle de Bionone sont de mauvaises provitamines.

L'effet de la carence en carotène sur la vision crépusculaire est certain puisqu'il suffit d'une dose quotidienne suffisante de cette substance pour éviter l'apparition de l'héméralopie ou la faire diminuer et disparaître si elle existe. Mais l'effet est moins net qu'avec la vitamine A. Les expériences faites par le Médical Research Council ont montré que des doses inférieures à 1250 U. I. par jour sont insuffisantes alors que 2000 U. I. par jour semblent agir favo-

rablement. Il est probable que les carotènes ne peuvent jouer un rôle que lorsqu'ils sont transformés en vitamine A.

RÔLE DES AUTRES VITAMINES SUR L'HÉMÉRALOPIE

Leur action est secondaire mais néanmoins utile. Steven et Wald n'ont eu aucune action de la vitamine B 2 au cours de leurs recherches sur les héméralopies du labrador. Sloan a constaté dans une observation d'héméralopie fonctionnelle une amélioration partielle et insuffisante avec la vitamine A. (900.000 U. I. par jour pendant 3 mois). L'adjonction de 10 miligrammes de riboflavine par jour a amené une amélioration très nette dès la première semaine. Boulanger et Swyngedouw (1942) ont fait la même constatation.

Dans un syndrome de Plummer-Vinson (dysphagie, stomatite, glossite, achlorhydrie et anémie hypochrome) Pollack a noté avec l'adaptomètre de Haines Yudkin une courbe d'adaptation présentant un retard général, une élévation marquée du seuil à la 40ème minute et un effacement du point anguleux. Après 9 jours de traitement par la riboflavine (65 mmg) une amélioration se manifeste et la courbe redevient normale en 4 mois bien que le malade n'ait reçu aucune thérapeutique vitaminée A. Mais est-on sûr que le malade n'a pas eu une nourriture riche en vitamine A ?

Bietti a montré que l'héméralopie que l'on constate parfois au cours de la pellagre (carence du complexe vitaminique B) est due à une carence associé en vitamine A. En effet les dosages de la vitamine A dans le sérum ont montré une indépendance nette entre l'intensité de la pellagre et la vitaminémie A ; par contre celle-ci était en rapport avec l'héméralopie.

Il est possible que la vitamine B joue un rôle enzymatique comme nous l'avons vu plus haut.

Le rôle de la vitamine D dans l'héméralopie est très incertain.

L'influence de la vitamine E est peut-être plus importante.

En effet Moore et Davies, Masson, ont montré que la vitamine E semble favoriser le stockage hépatique de la vitamine A. Il semble établi que ces différentes vitamines ne jouent qu'un rôle secondaire, car leur action isolée est pratiquement nulle sur l'héméralopie. Ces

faits montrent cependant qu'une carence est rarement isolée et que les différentes vitamines ont un rôle très complexe.

Chacune de celles que l'on connaît a un potentiel d'action qui semble se diriger plus spécialement sur un organe ou une fonction, mais elle intervient aussi sur le métabolisme des autres pour réaliser cet ensemble harmonieux qui conditionne l'état normal.

AUTRES MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DE CARENCE EN VITAMINE A

La xérophthalmie et les troubles du sens lumineux sont certainement les signes les plus caractéristiques et les plus manifestes dans les carences en vitamine A. Mais d'autres troubles oculaires ont été signalés:

Troubles du champ visuel: Miss Sloan a fait l'étude la plus complète de cette question (1947) sur 8 sujets carencés, avant et après traitement, par rapport aux courbes et seuils adaptométriques. 3 sujets mis au régime de 100 U. I. de vitamine A pro die pendant 30, 41 et 217 jours, ont un champ visuel normal avec un index blanc de $\frac{1}{2}$ degré sur un périmètre. Dans la 3ème observation (217 jours) le champ visuel est également normal avec des index: bleu et rouge de 1°. L'adaptométrie est également normale.

Cinq sujets au même régime ont par contre: l'un, un champ visuel très rétréci au 42ème jour avec des index blancs de 3-1 et $\frac{1}{2}$ degré; l'autre, un rétrécissement léger au 91-ème jour avec l'index de 1°.

Un index bleu permet, dans le premier de ces deux cas, de déceler un scotome annulaire incomplet. Dans ces cas il existe des modifications adaptométriques. Le troisième présente un champ visuel normal avec une réponse adaptométrique à la limite du normal.

Le quatrième a un champ visuel rétréci pour le bleu et pour l'index blanc de $\frac{1}{2}$ degré.

Le cinquième a un champ visuel rétréci pour les index blancs de 3 et $\frac{1}{2}$ degré et pour l'index bleu de 1 degré.

Dans ces deux derniers cas le champ visuel redevient normal, de même que la courbe adaptométrique à la suite de surcharge en vitamine A.

Kiang, Rauh, Talbot, Johannides ont noté des faits comparables. Livingstone a mis au point une étude campimétrique au rideau de Bjerrum dans l'obscurité avec des index fluorescents.

Cette méthode appelée «Rod Scotometry» permet de mettre en évidence de façon très précoce des carences en vitamine A. L'examen est pratiqué en chambre noire après 45 minutes d'adaptation avec des lunettes noires. Les index sont faiblement lumineuses dans l'obscurité, d'un diamètre de 1 à 2 mm, et dont la luminance variable est classée avec des lettres allant de A à J. Ces index sont étalonnés et laissés au moins deux heures dans l'obscurité complète pour que l'étalonnage reste exact. Dans ces conditions il existe un scotome central, une tâche aveugle assez large et parfois un rétrécissement périphérique de 5° au plus. La totalité de la zone aveugle couvre de 5 à 25 cm². Chez les carencés en vitamine A, le scotome central est beaucoup plus vaste et il existe un rétrécissement plus ou moins concentrique du champ périphérique variable avec l'intensité et l'ancienneté de la carence.

Chez 13 sujets étudiés par le Medical Research Council (1943) l'aire aveugle couvre au moins 42 cm² et dans 6 cas est supérieure à 100 cm².

Cet examen périmétrique à l'obscur est moins fidèle que l'étude de l'adaptométrie. Il peut rendre cependant des services.

Troubles de la vision colorée. — Certains troubles de la vision colorée ont été constatés dans les carences en vitamine A.

Mais une étude complète de cette question serait à faire car on ne trouve dans la littérature que des cas isolés dénués de précision et des faits contradictoires.

Rienes, Carsten, Biette ont noté une diminution de la sensibilité pour le bleu, Sloan a trouvé dans un cas un scotome annulaire incomplet avec un index bleu; Hess signale une diminution de la sensibilité pour le rouge; Queiroga insiste sur la dyschromatopsie pour le rouge et le bleu; Lundsgaart et Carsten ont relevé des cas d'ery-

thropsie et de canthopsie. Ces cas isolés n'ont pas de valeur pratique.

Peu de chercheurs se sont intéressés à cette question à cause du dogme, classique depuis Schutze, Parinaud, de la dualité rétinienne. Il est classique en effet de considérer que nos deux catégories de cellules visuelles les cônes et les batonnets ont des fonctions différentes:

les batonnets chargés de rhodopsine sont sensibles seulement à la lumière brute avec adaptation aux basses lumières. Ce sont les éléments de la vision nocturne ou scotopique; ce sont les troubles fonctionnels de ces batonnets qui provoquent l'héméralopie;

les cônes sont les éléments de la vision diurne ou photopique avec vision des formes et des couleurs.

Cette hypothèse de la dualité rétinienne est basée sur un certain nombre d'arguments connues de tous:

différence d'aspect histologique,
absence de rhodopsine sur les cônes,

scotome central à l'obscur à cause de l'absence de batonnet au niveau de la macula etc...

Or des chercheurs de plus en plus nombreux font d'importantes réserves sur cette dualité rétinienne (Melle Verrier, Granit, Grangaud).

Nous n'envisagerons ici que les faits relatifs aux pigments rétiniens.

Hecht avait déjà insisté sur la similitude de comportement des deux systèmes sensoriels, ce qui suggère une analogie des processus biochimiques à leur niveau. Dans les rétines de poulet et dans celles de nombreux oiseaux, il existe des inclusions lipidiques renfermant des pigments caroténoides photostables bien que leurs rétines présentent une grande prédominance des cônes.

Wald a pu mettre en évidence un pigment au niveau des cônes.

Il a procédé de la manière suivante:

les batonnets et la rhodopsine sont relativement insensibles à la lumière rouge foncée alors que les cônes y sont encore sensibles. En irradiant des rétines de poulet avec des radiations rouge foncées

(650 my), le spectre différentiel de l'extrait avant et après irradiation, présente un maximum compris entre 565 et 575 my. Si on expose alors l'extrait à la lumière blanche, il se produit une nouvelle décoloration et le nouveau spectre différentiel obtenu est caractéristique de la rhodopsine. Ce pigment rétinien a été appelé iodopsine. On ne connaît pas encore avec certitude sa nature chimique mais, en raisonnant par analogie, Wald suggère qu'il doit s'agir d'un caroténo-protéide dont le groupement prosthétique serait une vitamine A 3 non encore isolée. Cependant on s'est aperçu que dans la carence humaine et dans les carences expérimentales en vitamine A la fonction des cônes est troublée en même temps que celle des batonnets (voir les courbes d'adaptation). On doit donc se demander si la rhodopsine, pigment des batonnets et l'iodopsine, pigment des cônes, n'auraient pas le même groupement prosthétique, la vitamine A, ou, du moins des groupements voisins, et si les **différences spectrales des photo-pigments ne seraient pas dues simplement à des différences dans le mode d'attache de ces groupements avec la protéine** (Ball, Collins, Morton et Stubbs, Grangaud).

En solution éthérée, l'iodopsine montre trois maxima d'absorption (Hosoya) situés dans le rouge, le jaune et le bleu, ce qui laisse supposer l'existence de trois pigments et non d'un seul. Von Studnitz a confirmé la présence de ces trois substances photochimiques différentes mais elles n'ont pu encore être isolées.

Cependant Wald et Zussman ont pu isoler les pigments des inclusions lipidiques diversément colorées situées entre le segment externe et moyen des cônes des reptiles et des oiseaux.

Ce sont tous des caroténoides: chez le poulet, par exemple, ces boules colorées lipidiques contiennent:

de l'astaxanthène (rouge), des xantophylles jaunes et un carotène vert-jaune.

Si l'hypothèse séduisante de von Studnitz et de Granit se révélait exacte, la vitamine A deviendrait donc un élément indispensable non seulement dans la vision nocturne ou scotopique, mais aussi dans la vision diurne ou photopique. Il n'y aurait plus de dualité rétinienne mais seulement des modalités différents d'un processus photo-chimique général où la vitamine A jouerait le rôle principal,

Les recherches de Grangaud et collaborateurs sur l'activité vitaminique A d'huiles extraites d'un crustacé décapode viennent montrer le rôle de l'astaxanthène, pigment caroténoïde, sur l'oeil.

En effet cette huile administrée à un rat blanc carencé en vitamine A manifeste une activité antixérophthalmique très nette alors que les animaux traités continuent à maigrir et meurent.

Ces effets ont été obtenus avec des huiles extraites d'hépatopancréas de crevettes pêchées pendant l'été alors que les huiles d'hiver n'ont aucune activité vitaminique A. Or le spectre d'absorption de chacune d'elles est différent. L'étude chimique et spectrophotométrique des huiles d'été des ces crevettes permet d'identifier leur pigment caroténoïde à l'astaxanthène. Il n'a pas été possible de déceler la moindre trace de vitamine A.

Après l'administration d'astaxanthène à des rats, ce produit a été retrouvé au niveau de la rétine. Il est donc possible que ce pigment puisse se substituer à la vitamine A ou à l'un de ses dérivés dans la constitution du pigment rétinien.

Ces notions sont en pleine évolution et riches de promesse pour l'avenir.

Mais si l'on transpose dans le domaine clinique on s'aperçoit qu'aucun élément ne permet à l'heure actuelle de confirmer ces hypothèses. La vision colorée a été très peu étudiée dans le carences en vitamine A et les expériences thérapeutiques faites trop prématûrement ont donné des résultats contradictoires.

Elder, Hamilton, Briggs et Buttler, Murray, Sloan n'ont eu aucune amélioration dans le traitement des dyschromatopsies par la vitamine A. Par contre Dunlop Loken et von Studnitz auraient des résultats favorables. Ce dernier a pu modifier l'équation de Rayleigh en administrant de la vitamine A.

Ces faits sont trop disparates et trop peu nombreux pour conclure. Mais si les théories biochimiques sur la vision des couleurs s'avéraient exactes on pourrait espérer les améliorer un jour et peut-être les guérir en donnant aux malades atteints de dyschromatopsie la vitamine A ou les enzymes permettant le métabolisme normal des pigments caroténoides nécessaires à la vision.

SIGNES OCULAIRES MINEURS DE LA CARENCE EN VITAMINE A.

L'asthénopie accomodatrice est signalée par Cordes et Harrington. Elle se manifeste par une fatigabilité rapide à la lecture malgré une correction optique correcte, de la photophobie e fatigabilité rapide au cinéma ou dans la conduite des automobiles, surtout la nuit. Ces troubles disparaissent après l'absorption de vitamine A.

Les pigmentations conjonctivales sont pour Bietti un signe précoce et typique.

Nichelatti considère que la difficulté à ouvrir les yeux au moment du réveil est un signe d'avitaminose A fruste et guérit après traitement vitaminique.

Les modifications du fond d'oeil son plus importantes.

Imai, Shindo, Yasutake, Kuwahara, Vegaki en Asie, Ruata, Scullica, Hollwich et Bietti en Europe, ont signalé chez certains sujets atteints d'héméralopie par carence vitaminique, l'existence de petits points blanchâtres périphériques et une raréfaction du pigment.

Pillat en décrit 6 types:

1°) Dissémination sur tout le fond d'oeil de très petits points blancs avec prédominance à la périphérie (nécessité de dilatation maximale de la pupille).

2°) Groupes de points blancs sur une rétine oedémateuse dans divers secteurs de la périphérie du fond d'oeil.

3°) Association de ces lésions périphériques avec de petits points blancs dans la région maculaire.

4°) Oedème rétinien maximum au pôle postérieur, associé aux points blancs.

5°) Oedème péri papillaire, grisâtre, rappelant l'aspect de la papillite.

6°) Reflets opaques de la région maculaire.

Spryata a signalé un oedème rétinien ou l'aspect rouge brun ciré de la rétine rappelant la couleur du fond d'oeil dans la rétinite pigmentaire sans pigment au cours de carences polyvitaminiques en Grèce.

Ces aspects sont probablement provoqués par la destruction ou l'oedème des cellules visuelles (Jayle) ou par la raréfaction de l'épithélium pigmentaire. (Scullica).

Enfin certains auteurs ont signalé des blépharites traînantes, des alopécies ciliaires, des chalazions à répétition. Mais ces signes sont d'intérêt très secondaire.

CIRCONSTANCES D'APPARITION DES CARENCES

Les expérimentateurs admettent que les signes précoces des précarences en vitamine A et carotène sont successivement:

- la baisse presqu'immédiate de la carotinémie
- la baisse plus lente de la vitaminémie
- Enfin l'apparition des troubles de la vision nocturne. La xérophthalmie est généralement plus tardive.

Mais en pratique c'est surtout la vitaminémie et l'étude du seuil adaptométrique qui ont été pratiqués en grande série pour apprécier l'évolution des signes au cours de carences expérimentales animales et humaines.

1^o) **Expérimentation animale.** C'est le rat blanc qui est généralement employé pour cette expérimentation. De nombreux chercheurs ont réalisé ces expériences et leur énumération serait fastidieuse. Nous donnerons seulement leurs résultats qui sont tous concordants:

a) Troubles cornéo-conjonctivaux.

— les manifestations conjonctivales et cornéennes apparaissent lorsque le poids de l'animal n'augmente plus ou diminue (environ 1 mois après le début de l'institution du régime carencé).

Chez le rat les manifestations conjonctivales sont assez difficiles à cause de la disposition anatomique de l'oeil. Il faut retourner la paupière pour voir la conjonctive.

Celle-ci est devenue sèche, graisseuse. On ne constate pas chez le rat les taches de Bitot caractéristiques de la xérophtalmie chez l'enfant, car ces taches ardoisées ne se manifestent que sur les parties conjonctivales exposées au jour (Holm).

Les lésions cornéennes sont au contraire facilement visible infiltration trouble de la cornée, ulcération superficielle, infection secondaire entraînant la perforation cornéenne et la panophtalmie. Les troubles indiquent déjà une carence très accentuée. Mori a examiné histologiquement les cornées de rats carencés en facteur A avant l'apparition des signes cliniques. Il a constaté sur la conjonctive une kératinsation des cellules de la couche superficielle de la conjonctive bulbaire et des granulations kérato hyalines dans les cellules de la couche profonde de l'épithélium.

Au niveau de la cornée il existe une kératinisation des cellules de l'épithélium superficiel sans granulations kératohyalines, puis apparaît une nécrose superficielle avec infiltration par des cellules migratrices, un oedème interstitiel et des néo-vaisseaux .

Mouriand et Rollet ont vu avec la lampe à fente et le biomicroscope cornéen à ce stade préclinique entre 17 et 38 jours après le début de la carence les signes suivants:

Irregularité de la couche de liquide précornéen, puis, l'épithélium perd son aspect brillant et lisse.

Enfin des points grisâtres apparaissent dans la cornée au niveau d'une zone étroite, allongée horizontalement où se rencontrent les paupières.

Ces aspects de la cornée avec le biomicroscope apparaissent également chez les enfants au stade de précarence. C'est pour Mouriand et Rollet un signe très précoce de précarence en facteur A.

b) **La recherche de l'héméralopie** soulevé de nombreuses difficultés chez les animaux. Holm utilise la technique suivante:

Les rats sont apprivoisés précocement. Placés sur une table à 10cm d'un des coins où est disposée la cage, ils sont habitués à courir directement vers elle et à sauter à l'intérieur. Les rats carencés sont éblouis en les mettant au soleil. Placés sur la table, les rats

vont et viennent sans se décider à sauter s'ils ne voient pas suffisamment. Après de nombreuses expériences Holm a conclu que l'héméralopie apparaît 3 semaines après le début de la carence. Callison et Knowles (1945) mesurent le seul différentiel des rats avec un appareil comparable à celui de Stater et Mumi: deux plages lumineuses sont éclairées différemment, les rats sont entraînés à se diriger vers la plage la plus éclairée de la manière suivante: il trouve à manger du côté le plus éclairé et reçoit une décharge électrique du côté le moins éclairé. Après 200 exercices d'entraînement le rat se dirige toujours vers la plage la plus éclairée. Anparavant le rat est laissé une heure à l'obscurité car son adaptation est plus longue que celle de l'homme (Morgan).

Avec cette technique Callison et Knowler ont pu conclure que les troubles de l'adaptation étaient **précoce**s et précédaient tous les autres (sauf la perte du poids). Après une surcharge vitaminique pendant 2 à 3 jours la récupération est complète.

La similitude avec ce que l'on observe chez l'homme est donc très grande. Il était intéressant de rechercher si des altérations rétiniennes étaient observées au début des troubles adaptométriques. Fridericia et Holm ont montré que la recoloration rétinienne des rats carencés après exposition à la lumière est très retardée.

Charpentier a remarqué une diminution de l'amplitude de l'onde b de l'électrorétinogramme des rats carencés.

Johnson a vu au point de vue histologique:

1^o) un oedème généralisé de la rétine, puis:

2^o) une dégénérescence des cellules visuelles (batonnets et cônes) qui s'étend plus tard aux grains externes, à la couche pigmentaire et aux couches plus profondes de la rétine. Si les segments externes des cellules visuelles, les premiers atteints, n'ont souffert que pendant quelques jours, ils redeviennent normaux après quelques jours d'ingestion de vitamine A. Par contre lorsque les lésions atteignent la couche des grains, elles sont irréversibles.

Andersen et Hart, Sogita, Ibata et Tonü, Ishikawa, Lee et Barnett, Mellamby ont fait des constatations comparables.

Il n'y aurait donc au début que de simples troubles fonctionnels rétiniens réversibles. Mais si la carence se prolonge ou est intense, les dégénérescences cellulaires se produisent et deviennent irreversibles lorsqu'elles atteignent les noyaux des cellules visuelles.

Les recherches de Lewis, Bodanski, Macguire et Falk ont montré qu'après carence il n'existe pas un stockage hépatique que pour des doses de vitamine A supérieures à 30 U. I. par jour. Le taux rétinien de vitamine A est élevé malgré des vitaminémies basses et la disparition des réserves hépatiques: les besoins tissulaires priment donc la constitution des réserves.

c) Anomalies oculaires provoquées chez le rat par la carence en vitamine A de la mère.

Moore, Huffman et Duncan ont décrit deux types de cécité congénitale chez les descendants de femelles d'animaux soumises à un régime carencé en vitamine A :

une forme de xérophthalmie grave et une atrophie optique causée par la compression du nerf au niveau du canal optique qui est retrécisé. Wolbach et Bessey ont démontré en effet que les lésions nerveuses dans la déficience en vitamine A sont dues au développement disproportionné du système nerveux central et des os environnants. Ils pensent que le retrécissement du canal optique peut être considéré comme une manifestation de la déficience en vitamine A.

Hale a noté chez le porc des phénomènes très différents.

Une truie carencée en vitamine A a des petits qui sont tous aveugles soit par anophthalmie, soit par microptalmie.

Mason a signalé chez les rats carencés en vitamine A, la mort du foetus, une prolongation de la grossesse, un accouchement difficile mais n'a constaté chez les petits arrivant à naître aucune malformation congénitale.

Or Warkany et ses collaborateurs se sont attachés à l'étude des différentes anomalies oculaires provoquées chez le rat par la carence en vitamine A de la mère. Ils ont fait une expérimentation très précise sur un nombreux matériel et sont arrivés aux conclusions suivantes:

malgré des variations individuelles, certaines anomalies sont communes à la majorité des cas; ce sont:

— les anomalies des paupières: elles peuvent être fermées bien que leur ligne de fusion soit anormale. Leur surface conjonctivale adhère fréquemment à l'épithélium cornéen avec absence de cul de sac conjonctival. Dans d'autres cas les yeux sont ouverts, les paupières ne se sont pas fusionnées et on trouve à la place de la cornée un tissu fibreux, souvent hémorragique. Quand la chambre antérieure n'existe pas on voit une membrane mésodermique épaisse constituée histologiquement de deux couches. L'antérieure semble correspondre à la substance propre de la cornée; la postérieure, plus dense, correspondrait au stroma irien. L'iris est seulement ébauché et on voit parfois encore la fente de la vésicule optique.

L'espace rétrocristallinien est occupé par une membrane fibreuse contenant le réseau vasculaire de l'artère hyaloïde;

La fente de la vésicule optique n'est pas fermée réalisant un colobome chorio-rétinien occupé par du tissu conjonctif. La rétine présente une structure anormale et est parfois éversée.

Toutes ces malformations plus ou moins associées entraînent une cécité complète. Warkany a démontré que l'administration de vitamine A au régime de la mère empêche toutes ces malformations.

Jackson et Kinsey ont obtenu les mêmes résultats que Warkany et constatent que ce sont les mères qui ont moins de 12 U. I. de vitamine A par c. c. de sang qui donnent des petits malformés.

Bien qu'on ne puisse transposer intégralement des animaux à l'homme, à cause de la différence des métabolismes, il est à présumer que les carences alimentaires en facteur A ou autres chez

la mère peuvent être la cause de malformations oculaires des nouveaux-nés.

2^e Expérimentation humaine. De nombreux chercheurs ont fait des statistiques en faisant une expérimentation sur des collectivités astreintes à un régime carencé ou dosé en vitamine A et en carotène. Ils ont dosé la vitamine A dans le sang et fait des mesures adaptométriques.

Nous avons vu plus haut que les résultats paraissent parfois contradictoires. Il y a en effet des tolérances variables des individus suivant peut-être l'importance de leur réserve hépatique en vitamine A. Peut-être aussi certains individus n'ont-ils pas suivi exactement leur régime. Nous avons déjà cité plus haut quelques unes de ces tentatives. En général on observe chez l'homme qu'il existe une relation entre la vitaminémie et les valeurs fournies par l'adaptomètre.

3^e En clinique les faits sont d'interprétation plus délicate. On peut les classer en trois catégories:

a. **Il existe une carence alimentaire en vitamine A** au cours de famines, de restrictions alimentaires. Il en est ainsi des guerres, dans des collectivités rationnées (prisonniers, déportés, etc...) mais il s'agit de carences multiples dont l'association favorise l'apparition de certains troubles, et dont la thérapeutique doit apporter l'ensemble des facteurs alimentaires nécessaires. Généralement les troubles de la vision nocturne sont l'indice d'une carence en facteur A, de même que les lésions cornéennes (le hikan des Japonais). Les héméralopies fonctionnelles ont été signalées au cours des croisades (1221) de la campagne d'Egypte (1814) de la guerre Russo-Japonaise (1901) de la guerre 1914-1918, de la guerre 1939-1945. Dans cette dernière les populations civiles semblent avoir plus souffert que les armées en campagne (Grèce — Charamis, Johannides, Spyraka).

Les héméralopies de carence se voient surtout au printemps.

On a attribué cette recrudescence saisonnière à la raréfaction de la vitamine A dans le lait au printemps ou au rôle aggravant de la lumière (Spyraos, Mouriquand, Rollet et Courbières).

L'homme paraît plus sensible que la femme (330 hommes pour 38 femmes dans la statistique de Birnbacher; cinq fois plus d'hommes que de femmes dans celle de Spyratos). Ce dernier note deux âges de prédilection: de 15 à 24 ans et au-delà de 60 ans.

Chez le nourrisson élevé à l'allaitement artificiel, les laits complets de vache, chèvre et anesse sont généralement suffisamment pourvus de vitamine A pour éviter les troubles carentiels.

Mais les laits écrémés, le babeurre, le lait sec sont très pauvres en vitamine A et leur emploi exclusif pendant un certain temps peut amener des troubles carentiels et, en particulier, la xérophtalmie. Elle guérit rapidement avec de l'huile de foie de morue. Les farineux à l'eau, longtemps consommés, entraînent une polycarence avec signes d'avitaminose A.

Le **nourrisson au sein** est préservé des carences sauf si la mère est elle-même carencée et présente une héméralopie. Les nourrissons et les enfants font une xérophtalmie avec kératomalacie qui peut aboutir, si elle n'est pas traitée à temps, à la cécité complète.

Chez le grand enfant et l'adulte, les régimes exclusifs à base d'hydrate de carbone, les régimes végétariens sans corps gras peuvent amener une carence en vitamine A car cette vitamine a besoin des lipides pour être absorbée.

b) **Parfois l'apport alimentaire en vitamine A est suffisant** (entre 1.000 e 5.000 U. I. par jour) **mais celle-ci n'est pas ou mal assimilée**. C'est ce qui se produit dans les **maladies du foie**: ictere atrophiique alcoolique, hépatites aigües, hépatites toxiques. Il y a dans ces cas un effondrement progressif de la vitaminémie A dans les affections chroniques intéressant le parenchyme (Lindqvist) et une élévation de seuils adaptométriques. La surcharge vitaminique A amène une amélioration très nette et rapide des troubles oculaires (xérosis et héméralopie). Ces faits sont facilement expliqués par le défaut de stockage hépatique de la vitamine A.

Il en est de même dans l'**achylie gastrique** et avec moins de fréquence dans les gastrites, les dyspepsies, les ulcères gastro-duodénaux.

Les pancréatites chroniques, les dégénérescences du pancréas amènent des carences en vitamine A par défaut d'absorption. (Wilson et Dubois, Blackfan et Wolbach, Gamble).

Wilbur et Eusterman ont signalé une héméralopie chez un malade présentant une **fistule gastro-colique**. Dans les ulcères peptiques Pollack note un retard dans le début de la courbe d'adaptation et une élévation du seuil des batonnets. Dans tous ces cas les troubles de carence en vitamine A ne peuvent être améliorés que par l'injection intramusculaire de vitamine A car l'administration orale est illusoire.

c) **Enfin dans d'autres cas l'apport alimentaire est normal mais les besoins de l'organisme en vitamine A sont augmentés.** Il en est ainsi dans la grossesse ou une héméralopie est parfois signalée, car il y a une augmentation importante des réserves hépatiques en vitamine A (Wolf, Debré et Busson).

Ces réserves sont débloquées au moment de l'accouchement (Saksela). Il en est peut être de même au cours de nombreuses maladies infectieuses: rougeole, scarlatine, variole, etc... au cours desquelles des lésions de xérophtalmie ont été signalées.

* * *

L'analogie des signes cliniques a fait rechercher une carence en facteur A dans certaines maladies oculaires: blépharo-conjonctivites traînantes, syndrome de Gougerot-Sjogren (Raffle), pemphigus oculaire... mais les dosages de la vitamine A dans le sang n'ont pas montré de déficience importante et la thérapeutique par la vitamine A n'a pas donné de résultats constants. Il y a peut être là, non pas une carence en vitamine A, mais un **trouble dans le métabolisme local de la vitamine A, déficience d'une enzyme, ou métabolisme anormal**. Il en est de même dans la rétinite pigmentaire, maladie

dans laquelle on retrouve l'héméralopie comme premier symptôme. Nous avons vu que chez les rats carencés en vitamine A on voit apparaître les premières lésions histologiques au niveau des batonnets et des cônes.

On a donc supposé que cette maladie était provoquée par une carence prolongée en vitamine A.

Tcherkes L. A., Averbach S. M., Iakoleva S. P. ont traité 52 patients ayant une rétinite pigmentaire avancée, par des injections intra-musculaires de vitamine A de 50.000 à 100.000 Unités, au rythme d'une injection 2 fois par semaine. Chez 17 malades il y eut un élargissement des champs visuels mais la vision nocturne ne fut pas modifiée. Chez 23 patients il n'y eut aucune amélioration. Personnellement nous avons traité par la vitamine A de nombreux malades atteints de rétinite pigmentaire à divers stades de l'évolution sans avoir constaté aucune amélioration évidente et durable.

Il semble donc que la rétinite pigmentaire ne soit pas due à une carence en vitamine A au niveau de la rétine mais il y a peut-être déficience d'une enzyme nécessaire pour le métabolisme local de la vitamine A ou déviation du métabolisme: la vitamine A ne pouvant plus se transformer en rhodopsine. Le fait que certains produits toxiques comme l'iodate de soude, ou certains troubles hépatiques peuvent provoquer une rétinite pigmentaire, semble appuyer l'hypothèse d'un trouble métabolique à l'origine de cette maladie rétinienne grave. On peut espérer que les progrès de la biochimie permettront un jour d'empêcher ou de guérir cette maladie. Mais jusqu'à présent aucun élément de certitude ne peut être donné.

Paycha a remarqué que chez les malades atteints de décollement rétinien, on trouvait souvent une légère carence en vitamine A: rétrécissemement concentrique du champ visuel pour le bleu, très mauvaise adaptation à l'obscurité mesurée avec l'adaptomètre de Chevallier et Roux, processus dyskératosique au niveau de la conjonctive, régression de ces troubles par l'injection de vitamine A. Il est regrettable que cet auteur n'ait pas fait pratiquer un dosage de la vitamine A dans le sang car le clivage qui sépare les cellules visuelles de l'épithélium pigmentaire et de la chouc cappillaire peut expliquer la plupart de ces faits par diminution de l'apport sanguin en vitamine A.

CONCLUSION

Si l'on veut rester dans le domaine des faits scientifiquement prouvés, on voit cependant que la vitamine A joue un rôle primordial dans le métabolisme cornéo-conjonctival et dans le mécanisme biochimique de la vision nocturne. Elle joue vraisemblablement un rôle encore mal connu dans les phénomènes biochimiques qui président à la vision diurne. On peut espérer que lorsque son métabolisme local sera bien connu, une thérapeutique utile pourra être employée contre certains troubles tels que la dyschromatopsie et les dégénérescences rétiennes pour lesquels actuellement tout traitement est illusoire. Il est classique de traiter localement les kératites trainantes par des pommades à la vitamine A.

On espère ainsi favoriser le processus de cicatrisation.

L'action est parfois nette, parfois douteuse: d'autres produits semblent agir de la même façon. On peut se demander si la vitamine A est l'agent actif de ces pommades quand on connaît l'altération rapide de ce facteur.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DES CARENCES EN VITAMINE D.

La vitamine D2 isolée par Webster et Bourdillon et par l'école allemande de Windaus est appelée aussi calciférol. Sa carence amène le rachitisme. Les troubles oculaires provoqués par la carence en vitamine D 2 sont encore très mal connus et ont été très peu étudiés.

La carence en vitamine D 2 provoque un abaissement du taux du phosphore minéral (normalement de 35 à 70 mg pour 1.000 chez le nourrisson jusqu'à un an: il s'abaisse ensuite) et un déséquilibre entre le phosphore et le calcium sanguin. Si, au cours de l'évolution, la calcémie baisse, la téstanie apparaît. On sait qu'un déséquilibre phospho-calcique existe aussi (par baisse du calcium) dans l'hypo-parathyroïdie. On s'est donc demandé si la carence en vitamine D 2 jouait un rôle dans l'apparition de la cataracte que l'on voit quelquefois survenir au cours du rachitisme. Bietti admet que la carence en vitamine D 2 est la cause de la cataracte téstanique. Knapp est du même avis.

Rauh (1931), Rauh et Wagner (1941) considèrent que la cataracte congénitale en essaim d'abeilles de Jess est due à une nourriture déficiente en calcium, protides et vitamine D.

Blackerg et Knapp (1934), Vito (1937) ont pu obtenir des cataractes en donnant un régime rachitogène. Mais von Balir (1936) a montré que le rachitisme, à lui seul, ne peut provoquer d'opacification de la lentille. Les tentatives de traitement de la cataracte par la vitamine D 2 n'ont pas donné résultats concluants; Rauh a administré à des rats avant ou après la parathyroidectomie de 1A T I0 ou ergostérol irradié. Si l'AT I0 est donné au moins 48 heures avant l'intervention, la téstanie et la cataracte sont évités dans 17 cas sur 19. Les troubles régressent si l'ATIO n'est pas donné à un stade trop avancé.

La vitamine D 2 a donc une action nette sur la calcémie comme l'étude de l'hypervitaminose D, ainsi que l'antagonisme entre les vitamines A et D; cette action semble être indépendante de celle des sécrétions hormonales puisque la vitamine D conserve son action sur la calcémie des animaux parathyroidectomisés. Mais les tentatives thérapeutiques de la cataracte humaine par la vitamine D 2

n'ont pas donné de résultat. Se est donc possible qu'à cause de son action sur le rapport Ca/ P. la vitamine D 2 joue un rôle sur le maintien de la transparence du cristallin mais il ne s'agit que d'une hypothèse et nous ignorons son action exacte.

Knapp pense que l'hypovitaminose D et le manque de Ca jouent un rôle important dans l'**étiologie de la myopie**. La myopie a tendance à augmenter entre 10 et 20 ans c'est à dire pendant la période de croissance de l'enfant. A ce moment un excès de calcium et de P. est nécessaire pour l'allongement des os. On peut supposer que tout le calcium et le P. absorbés sont utilisés par les os et que l'enveloppe sclérale de l'oeil en soit privée, d'où relâchement du tissu scléral qui se laisserait forcer par la tension des liquides intra-oculaires, allongement de l'axe antéro-postérieur de l'oeil et myopie progressive. L'administration prolongée de vitamine D et de calcium arrêterait la progression de la maladie et pourrait même faire décroître la myopie. Le même traitement aurait une action préventive sur les complications choriorétiniennes de la myopie et sur le décollement de la rétine (Knapp). Cette hypothèse assez séduisante de l'étiologie de la myopie mériterait une étude très poussée faite sur un nombre important d'individus pendant une longue période.

Urrets, Zavalia A et H. n'ont constaté aucun changement remarquable dans le degré de la myopie après traitement pendant un an de 40 myopes par des hautes doses de vitamine D. Ce résultat ne prouve rien car l'expérimentation n'a pas été poursuivie assez longtemps.

Knapp pense que certaines héméralopies sont dues à une carence en vitamine D. Des malades atteints de cécité nocturne auraient été améliorés l'administration de vitamine D et de calcium. Blackleg aurait pu produire chez de jeunes chiens des rétinites pigmentaires par carence en vitamine D et en calcium.

Bietti suggère que la carence en vitamine D peut être la cause du Kératocone, du strabisme, de la rétinite pigmentaire, du glaucome infantile. Aucun fait précis ne permet d'étayer ces hypothèses intéressantes qui mériteraient une étude approfondie.

Par contre la vitamine D 2 à haute dose a été utilisée avec d'assez bons résultats dans les affections tuberculeuses de l'oeil (kéramite phyténulaire, scléro-kératites, uvéites). Il s'agit là d'une action thérapeutique de Charny.

CONCLUSION:

Nous ne connaissons donc pas l'action normale de la vitamine D sur l'oeil ni l'effet de sa carence sur l'oeil. Par suite de son action sur le rapport Ca/P nous pouvons supposer que la carence en vitamine D joue un rôle dans l'apparition de la cataracte et peut être dans l'évolution de la myopie mais ce ne sont encore que des hypothèses très fragiles.

Nous savons par contre que l'hypervitaminose D provoque une élévation de la calcémie et parfois une kératinisation de l'épithélium cornéen. Chez des rats soumis à des doses massives d'ergostérol irradié et privés de vitamine A la xérophtalmie est beaucoup plus rapide que si le rat est seulement carencé en vitamine A.

MANIFESTATIONS OPHTALMOLOGIQUES DES CARENCES EN VITAMINE E

Les carences expérimentales en vitamine E ou tocophérol provoquées par le régime synthétique d'Evans donnent des manifestations variables avec les animaux en expériences. Les rats mâles perdent leur pouvoir de reproduction; les rats femelles avortent; le lapin, le cobaye, le chien ont, en plus, une dégénérescence musculaire avec créatinurie élevée; le porc, une encéphalomalacie et une diathèse oedémateuse. Ces troubles sont prévenus ou guéris par l'absorption de petites quantités d'huile de germe de blé. L'action élective sur l'appareil reproducteur a fait appeler la vitamine E, vitamine antisterile ou de reproduction. Mais aucun phénomène oculaire n'est signalé au cours de ces carences chez les animaux.

Cependant le dosage de la vitamine E dans les humeurs, qui est très délicat, a permis de considérer le taux normal total de 2g 31 chez l'homme et de 6G36g chez la femme (Polonowsky). Des vitudinémies basses ont été observées chez les nouveaux-nés.

Comme les prématurés ont un besoin important de vitamines liposolubles et, en particulier de vitamine E, Owens W. C et Owens E. U se sont demandés si la fibroplasie rétro-cristallinienne, maladie grave de prématurés pouvant conduire à la cécité, était provoqué par une carence en vitamine E. Ils ont fait le traitement préventif suivant: aux prématurés pesant 1.360 gr. ou moins à la naissance ils ont donné journallement 150 mmg de tocophérol acétate par doses de 50 mmg à 8 h. d'intervalle. A ce traitement commencé dès la naissance, ils ont associés 9.000 U. I. de vitamine A et 900 U. de vitamine D par jour. Sur 101 prématurés, 23 reçurent de la vitamine E; parmi ceux-ci un seul eut une fibroplasie rétrolentale (4%). Des 78 qui ne reçurent pas de vitamine E en supplément, la fibroplasie se développa chez 17 (21.8%). Le dosage de la vitamine E dans le sérum de ceux qui reçurent de la vitamine donna un taux de 4 mmg 12 pour 100 alors que ceux qui n'eurent pas de vitamine E, en avaient seulement 0 mmg 25 pour 100 (chiffre très bas).

Par contre Laupus et Bousquet creent des résultats décourageants (11 cas sur 65 prématurés traités par la vitamine E).

Kinsey et Chisholm trouvèrent que malgré l'absorption de vitamine E dès la naissance il y eut des modifications vasculaires du fond d'oeil dans 56% des cas, une opacification du vitré dans 40% des cas. Ce traitement prophylactique n'empêcha pas 5% de formes graves. Un prématuré ayant une fibroplasie avait un taux sanguin normal de vitamine E.

Lamotte, Tyner et Scheie ont constaté également des résultats décourageants: la fibroplasie se développa chez 10 prématurés qui recevaient des doses de 50 mg. de alfa tocophérol 3 fois par jour. Chez 17 autres enfants la vitamine E ne fut donné qu'après le début de la maladie, — 9 de ces enfants devinrent cependant aveugles.

Reese et Blodi n'ont pas constaté d'action nette de la vitamine E sur la fibroplasie. Des carences ont été réalisées chez les rats par Callison et Orent-Keiles. Les rats femelles étaient élevées avec un régime déficient en vitamine E depuis l'âge de 7 ou 14 jours. Elles furent accouplées avec des mâles normaux: le 3ème jour on donna une dose unique de 3 mmg de vitamine E. La plupart de ces femelles donnèrent naissance à des petits de taille et de poids normaux mais plusieurs moururent avant le 21ème jour avec des paralysies. Les yeux de ces animaux montraient des anomalies qui faisaient penser à la fibroplasie rétrolentale: globes oculaires petits, absence d'ouverture des paupières, existence d'une membrane blanche et opaque derrière la pupille et, dans un cas, un caillot de sang remplissant complètement la pupille.

Malatesta a constaté chez le rat que la carence en vitamine E, seule, provoque des lésions dégénératives graves de la rétine et du cristallin. Ces lésions ne sont pas influencées par la présence de facteurs méthylants.

Giroud et Lefebvre n'ont jusqu'ici pas vu d'altération de l'oeil du foetus dans cette carence (communication personnelle).

Que conclure de ces résultats contradictoires?

Aucun élément ne permet actuellement d'affirmer une carence en vitamine E dans l'étiologie de la fibroplasie rétrolentale et la plupart des chercheurs s'orientent plutôt vers des troubles d'oxydation cellulaire, soit par hyperoxie (Nordmann) soit par anoxie

(Lelong). Or il semble qu'un des rôles de la vitamine E est sa participation aux processus d'oxydation cellulaire et tissulaire. Le rat normal traité par la vitamine E se montre, vis à vis de l'oxygène pur, plus résistant que les témoins. Inversement la vitamine E protège contre L'anoxie. Les composés oxydables du cytoplasme animal ne sont pas, comme dans les plantes, protégés de l'auto-oxydation par une membrane cellulaire ou des antioxygènes. Ils seraient protégés par ces substances végétales apportées par l'alimentation.

On a imaginé que les lésions provoquées par la carence étaient dues à l'oxydation d'acides gras non saturés qui ne sont plus protégés par les tocophérols.

Si ces hypothèses se révélaient exactes, la vitamine E jouerait un rôle dans la fibroplasie par trouble de l'oxydation cellulaire.

Le tocophérol possède également un pouvoir protecteur vis à vis de la vitamine A. Elle limite sa destruction dans l'intestin et protège les réserves hépatiques. Ce phénomène explique que dans certains cas on ne puisse pallier à la carence en vitamine A avec du carotène que si l'on donne en même temps de la vitamine E pour empêcher sa destruction intestinale. (Quackenbush).

Ainsi tout porte à croire que la vitamine E intervient en régularisant les oxydations et en s'opposant à l'auto-oxydation de substances nécessaires au métabolisme (Vitamine A, acides gras non saturés) (Delbarre).

Des recherches sont encore nécessaires pour connaître le rôle exact que joue la vitamine E dans le déclenchement de la fibroplasie rétrolenticulaire; nous en sommes actuellement réduits aux hypothèses.

* * *

Carreras rappelle les expériences de Demole et Knapp chez les rats: une déficience en vitamine E dans le régime amène différents troubles oculaires: exophtalmie, **Kératocone**, cataracte, troubles vasculaires autour de la chambre antérieure qui furent guéris par l'administration du facteur E, sauf la cataracte qui est irréversible.

Il s'agit d'une cataracte pathologique car il existait une irido-cyclite.

Mandach a guéri par la vitamine E un kératocone aigu chez une jeune fille de 12 ans ayant des menstruations irrégulières.

Après 18 mois de traitement par administration orale d'Ephinal Roche les règles redevinrent normales et le Kératocone fut très amélioré. D'autres cas de Kératocones n'ont pas été améliorés. Il est impossible actuellement de connaître le rôle de la vitamine E dans l'apparition du Kératocone. Il serait nécessaire de réunir un nombre important de cas, de doser la vitaminémie et de vérifier par des mesures exactes l'effet de l'administration de la vitamine E.

* * *

Diaz Dominguez, se référant aux atrophies de la rétine produites par l'avitaminose E, à la protection de la rétine donnée par cette vitamine dans certaines intoxications expérimentales et au fait que dans les dégénérescences tapito-rétiniennes survient une créatinurie que l'on constate dans la déficience en vitamine E, propose de traiter les dégénérescences rétiennes avec cette vitamine.

Dans 11 cas traités en commençant par 30mmg par jour d'alfa tocophérol et en augmentant la dose jusqu'à 100 et même 150 mmg par jour par voie orale ou parentérale, Diaz Dominguez a obtenu des résultats encourageants.

Mais cette action heureuse est attribuée à l'action pharmacologique de l'alfa tocophérol plus qu'à son action purement vitaminique.

Ces résultats sont trop incertains et trop peu nombreux pour pouvoir en tirer des conclusions certaines.

En somme la carence en vitamine E semble provoquer des lésions oculaires assez disparates, variables avec les expérimentateurs, non retrouvées par tous. Leur thérapeutique par l'alfa tocophérol n'a donné que des résultats très inconstants. Mais l'absence de résultats positifs ne doit pas faire abandonner complètement la vitamine E. Nous connaissons très mal son rôle, son métabolisme, son action. Il faut poursuivre les recherches et espérer dans l'avenir.

CONCLUSIONS:

Les manifestations ophtalmologiques des carences en vitamines liposolubles sont donc très importantes et très disparates.

La vitamine A joue un rôle certain et très important dans le maintien de la transparence cornéenne et dans la vision nocturne.

Les recherches modernes semblent encore élargir ce rôle puisqu'elles font prévoir une action importante dans la vision diurne et dans la vision des couleurs. La vitamine A serait ainsi un élément indispensable dans le fonctionnement rétinien.

La vitamine D a un rôle plus effacé. On discute son action sur le maintien de la transparence du cristallin. La vitamine E semble avoir un rôle dans certaines maladies telles que la fibroplasie rétrolenticulaire, et peut-être le Kératocone et les dégénérescences rétiennes. Mais jusqu'à présent aucun fait précis ne peut-être énoncé et il ne s'agit que d'hypothèses.

Un fait important est à signaler:

l'interaction des vitamines lipo-solubles les unes sur les autres. Chacune d'elles est indispensable au fonctionnement biochimique normal des autres pour réaliser cet équilibre harmonieux qu'est la santé.

Il est donc indispensable que les différents vitamines soient apportées à l'organisme par l'alimentation au même titre que les protides, les lipides et les glucides dans un régime normalement équilibré. Des régimes trop stricts établis pour compenser un trouble métabolique peuvent être dangereux au bout d'un certain temps.

On peut supposer dès maintenant que le trouble du métabolisme local d'une vitamine liposoluble A, D et E, ou la déviation de son intervention dans le métabolisme intermédiaire est la cause de différentes maladies oculaires. Mais il n'est pas possible actuellement d'en faire la preuve scientifique. C'est une hypothèse de travail que les travaux futurs permettront de juger.

B I B L I O G R A P H I E
VITAMINE A

- AMMANN. E. Héméralopie héréditaria — Oph. 1946. 112/2./78/87.
- ANGIUS. Recherches expérimentales dans la vision crépusculaire — Perception des formes et vit. A — Rass. ital. 15.1.2. 1946 p. II — influence de la vita. A — Rass. ital. d'Ophtal. 15.5.6.1946 p. 182.
- BANNERGI le rôle de la vita. A dans les affections oculaires Ar. Oph. 1953 4 — 344.
- BARDIN et TABARLY. I. cas de xérophthalmie observée chez 1 nourrisson Soc. Med. Chir. Toulouse. Avril 1947.
- BERGER. La présence de carotinoides dans les noyaux des cellules rétiniennes. Ar. Opht. 1951 — 1 — 98.
- BERGERET. AUJFRET — et TANGUY. Avitaminose A. avec xérophthalmie chez un hérédo E. Bul. Med. A.O.F. Dakar 1947-4/2. (157-158).
- BERNHEIM — PAUFIQUE et ETIENNE. Lésions conjonctivales d'avitaminose A. au cours d'anorexie mentale. S. OPH. LYON 22 oct. 1950.
- BIETTI. G. Les vitamines en Oph. (Coppellis éditeur) I volume de 539 p — Bologne 1940.
- id. Semaine des H. Paris 1948 — 24/82 (p. 2642 — 2651).
- BIETTI et TRIA. Héméralopie à allure épidémique. Manifestations d'Avit. A. le Ricerca Scient. Dec. 139. p. 1107.
- BLECHMANN — RENAUDIN — LARSONNEUR et CROMMER. Alimentation carencé pendant la grossesse. Nouveau-né anophthalmique. Arch. Oph. 1949 1949 — 1 — 144.
- BLISS AF. Chimie de la vision diurne — J. Gen. Physiol. 29-20 MAI 1946 — p. 277—299. — le mécanisme de la fonction rétinienne de la vit. A. J. Biol. chim — 172 — Janvier 1948 — p. 165.
- BOEN — LIAN. S. Taches de Bitot qui ne font pas partie du syndrome xérophthalmique — Geneesk Tijdsch. Neder. indien — 1938. p. 665.
- BRUGSCH. H. Der Epitheltest zur Erkennung von latenter vit. A. Mangel und drohender Kératolamacie bei Säugling-Zeit. Kind. 1950 68/2.3. (267.274).
- BUGNONE. Vit. A. An. Arg. Oft. 4 — Janv. Febr. Mars 1944 p. 6
- CASARI. G. F. Pression art. rétinienne dans la rétine pigmentaire après administration de vit. A à doses massives — Rasseguait — St. Oft. Turin 1948 17/7-8-(276-284).
- CHARAMIS Apparition massive d'héméralopie — Bul. Soc. Hell. Oph. 1943.
- DANSKAYA. N. M. Rolle of vit. deficiency in the pathogenesis of diseases of the eye of etiology — (Russian text) — Vestn Oft. 1951. 30/5 15./18/
- DORAISWANI et YUDKIN. Carence en vit. A chez les étudiants Bul. Med. J. n.^o 4580 16 oct. 1948 p. 708.
- ELDER J. Efficacité de la vit. A dans le traitement de la vision défectueuse des couleurs — Science 97. 18 Juin 1943. 561.
- ELEFTHERIOU et DJACOS. Lésions anatomo-patho. de la cornée dans les oedèmes de carence. — Arch. Oph. 1950-2-217.
- FEER. Xérophthalmia bei Pankreasfitrose. Arm. Poed. Basel 1952. 178/5-6-(276. 277).

- FELDMAN. J. B. Myopia — vit. A. et calcium — Am. J. of Oph. Chicago 1950 33/5. (777-784).
- FIESSINGER et TORRIS HERMAN. Vit. A et Héméralopie chez les hépatiques — An. Ar. Oph. 1947 — 2 — p. 228.
- FONTAN — VERGER — MARCHAND. Tache de Bitot et avit. A du nourrisson — Sod. Ped. Bordeaux. 12 oct. 1949.
- GIVNER et BRUGER. Les facteurs associés de systèmes dans la rétinite pigmentaire. An. Ar. d'Oph. 1948 — I — p. 93.
- GOILL — Vit. A et kératomalacie du nourrisson — Arch. 1946 — 4.
- GRANGAUD et MASSONET. Action de l'huile de crevette le rate blanc cancéreux en vit. A. Acad. Sciences. Paris 30 Août 1948.
- HARRIS — MOORE — GRAILT — MAC PHERSON. La vit. A. au cours de l'hépatite infectieuse. Brit. Med. J. 1. 26 Avril 1947. P. 553.
- HAUBOLPH. LACKNER. F. et SCHMIDT — LECHER. Neue therapeutisch Erfahrungen mit enulgiertem vit. A — Med Klin. 1951. 46/2. (p. 38-41)
- HERFORT. K. Héméralopie et pancréatite chronique. Schweiz Med. Wochens. Basle 1947 77/52 (1362 — 1363).
- HOUET. R. et WEEKERS. R. Xérophthalmie du nourrisson et insuffisance hépatique Arch. Oph. Paris 1949 9/1. (29-43).
- HUGONNIER. Formes chimiques des héméralopies. Rev. Med. Fran. Paris 1947. 28/10. (146-150).
- JACKSON et KINSEY. Rapports entre absorption matérielle de vit. A, les taux de vit. A. dans le sang et les anomalies oculaires — Ar. Oph. 1948-3-331.
- JAYLE. OURGAND — BENOIT. BLET et BERARD. la vision nocturne et ses troubles. Soc. Franc. Oph. 1950.
- JOANNIDES. Sur l'héméralopie observée en Grèce sous forme d'épidémie en 1943 Bul. Soc. Hell. Oph. 1945 — 15.
- JUNES. Héméralopie d'origine hépatique guérie des injections. I. V. d'huile de foie de morue à l'état pur — Ar. Oph. Paris 1950 — 10/1.
- KAUFMAN. S. Progressive nuclear ophtalmoplegia possibly on the basis of A vit. deficiency — Arch. of Neuro et Physio. 1947. 57/2 (258-260).
- KATZNELSON A. B. Vit. A. Vestn. oft 1947. 26/6. (3-7).
- KEIZER. D. P. R. Vit. A. in Nederland — Haarlem 1947 2/24.
- LAFONT. A. BONAFOS. Accidents oculaires graves paravitaminoses A. au cours de la grossesse. — Bul. As. Gyn. et Obst. Paris 1949. I/sup 3 (273-276).
- LAMY M., AUSSANNAIRE. M. JAMMET M. L. et WEZELOFC. Fonte purulente de l'oeil chez 3 nourrissons ictériques — Role possible d'avit. A. — Arch. Fran. Ped. Paris 1948 5/6 — 579-590.
- LEBON CHOUESSAT. Taux de la vit. A chez les musulmans algériens — Ac. Nat. Méd. Paris. 25 mai 1948.
- LEPRI G. Le manifestazioni oculairi del corso della Elacuto generalizzata — Arch. di Oft. Pisa 1947 51/10-11-12 — (151-214).
- MANN. I. PIRIE. TANSLEY et WOODS. Quelques effets oculaires de l'avitaminose A. chez le lapin — Ar. Oph. 1948-1-110.

- MARCHE. Etudes et recherches sur les métabolismes de vit. A. et caroetenes
Laval. Med. Québec — 1948 13/10 (1277-1313).
- MOREU GOWZALEZ — POLA. vitaminotherapia en oft. Medicamenta. Madrid
1951. 9/70/ (395.403).
- MORGAN. O. G. The value of vit. in Oph. — Med. Press London 1948. 48/5714
(386-389).
- MORTOW et GOODWIN. Préparation de rétinène "in vitro" — Nature Arch
1946 — 2 — p. 196.
- MOURIQUAD — ROLLET. les régimes déséquilibrés et carencés — la Presse
Médicale n.o 18 — 22. Mars 1947. p. 201/ — De la fragilité relative des tissus
de la cornée transparente de l'oeil aux avitaminoses A. C. — Ac. Scie. Paris
18 Juin 1951.
- NAROG. les vitamines et leur rôle dans la pathologie des maladies de l'oeil —
Ar. 1951. 6. 637.
- NEWTON et SCADE. Une expérience pour déterminer le maintien de la vit. A.
dans l'oeil au cours d'efforts. Ohio Stad. Med. J. 39 sept 1943. p. 827.
- NICHELATTI. P. Un signe oculaire non encore décrit d'avit. fruste Soc. oft.
Lombarda. 12 Janvier 1947.
- NIEDERMEIER. S. Zur Nachtblindheit bei Russlandheimkehrern. Klin. Mbl Augen.
1950 — 116/4 (416-147).
- NYLUND. Technique d'étude de l'héméralopie considérée comme signe de ca-
rence en vit. A. — Acta Med. Scand. Supp. n.o 513 — 190 pages 1944.
- PAU. H. Xérophtalmie par trouble de la résorption des graisses. Arch. Oph.
1952. 3; p. 366.
- PAYCHA. Etude du rôle prédisposant de la carence en vit. A dans le dé colou-
rent de la rétine. — Ar. oph. 1953. 3. 272.
- PEREZ ARGIE NIEGA. Considération sur 1 cas de nictalopie familial. Med.
Madrid 1949. 7/ 162 (229-230).
- PETTT. L. Riboflavine et vit A en rapport avec la fatigue oculaire. Canadian
Med. Ass. J. 49. octobre 1943 — p. 293.
- PETZETAKIS. M. les troubles oculaires pendant la tropophénie et l'épidémie de
pellagre. (1944) Pr. Méd. 1950:58/61 (1082-1084).
- PINA. Métabolisme de la vit. A chez les malades présentant des altérations objec-
tives du fond d'oeil — Arch. Oph. 1949 3.413.
- POHLMAN. M. F. et RITTER. Observations on vit. deficiency in an eye, ear,
nose and Huvat clinic of a Japonese prisons hospital. — Am. J. Oph. 1952.
35/2. (228-230).
- POLONOWSKI. Pathologie chimique. Masson éditeur Paris. 1952.
- RAFFLE. Syndrome de Sjogren associé à un syndrome de carence alimentaire —
Brit. Med. J. 24 Juin 1950 p. 1470.
- RANDOIN. les vitamines — Encyclopédie Med. chirurg. Paris.
- RICHARDSON. J. A. et KINARD. F. W. Effect of vit. A administration upon
defective colour vision. — South. Med. J. 1946. 39/10. (811.813).
- RIZK. K. A case of keratomalacia cured by penicillin et vit. A — The Brit. J.
of oph. London 1948 32/7 (416-419).

- ROBERTSON et MORGAN. Effet de l'absorption de vit. A sur la conjonctive et sur la teneur en sang en vitamine — J. of Nutrition 31 avril 1946.
- ROSE. H. W. et SCHMIDT. I. Beeinflussung der Dunkeladaptation. Klin. Woch. Berlin 1947. 24625/17618 (278-283).
- ROTTH. A. de. Action locale des huiles contenant de la vit. A — AR. of Oph. 24-1940 — p. 281.
- RUBINO et PEREYRA. Premières observations oph. de 100 cas de méningite traités à la streptomycine, sulfamide et vit. A. et D. C. Giorn. it. Oft. 1-2-1948 p.104.
- SATHAYE. V. D. et BRIDE. B. G. Vit. A. deficiency in eye disease. Indian. J. of Oph. Poona city 1947. 8/2. (19-22).
- SATYASRAY. Cécité nocturne. Calcutta. M. S. 45. 1949 p. 272.
- SCHMIDTKE. Hypovitaminoses A en Oph. — Ar of Oph. 37.5.1947 p. 653.
- SCHOBER. Recherches récentes sur la vision nocturne. Klin. Woch. Berlin. 417.
- SCHUPFER. Recherches sur le comportement du sens lumineux des basedowiens, spécialement en rapport avec la carotinémie et vit. A. Bull. d'oc. 18 p. 390.
- SOTGIN et LONGHERA. Action de la vitamine sur l'adaptation du sens lumineux aux basses lumières. Bull. Soc. it. Biol. Sper. 18-1943 p. 232.
- SPYRATOS. Sur l'épidémie d'héméralopie observée en Grèce pendant l'année 1944 — Bull. Soc. Hell. Oph. 1945 — 4 — Soc. Franc. d'Oph. 28 mai 1949 — An. ocul. Paris. 1949 — 182/9 (672 — 685).
- STEVEN. D. Avitaminose humaine expérimentale — Tr Oph. S. U. K. 62 1942 — 259.
- STREIFF. Altérations de la cornée chez les enfants en bas age S. Française d'Oph. Mai 1948.
- TALBOT. Lésions oculaires chez les internés d'un camp civil d'internement à Hong-Kong — Ar. d'Opha 1948-5-561.
- TCHERKES — L. A. AVERBACH S. B. Use of vit. A. in rétinitis pigmentosa — Vjestnik oft. Moscou 1950 — 1950. 29/1 (33-40).
- TOROKHOVA. L. id Vestnik oft. 1949. 25/5. (33-35).
- TSANGRIDIS et VEZIRIS. La famine en Grèce de 1941-1944. Les maladies par carence de cette époque. — Ar. Opht. 1951 — 6-636.
- TUPAS PECACHE et MELO. Xérophtalmie et Kéromalacie chez les enfants. Ar. Opht. 1950 — 5 p. 684.
- TUTUI. Phlyctènes et avitaminose latente (A et B) Arch. 1945-4-p. 490.
- VAWAA. Recherches sur l'élimination lacrymale dans l'hypovit. A Bull. Soc. Opht. Jassy. 2 Janvier 1942 p. 103.
- Von STUDNITZ. Mécanisme de la vision. A. Opht. 1952 — 4 — 429
- WARKANY et SCHRAFFENBERGER. Malformations génitales produites chez le rat par une carence maternelle — en vit. A — Arch. Opht. 1950 — 1 — 144.
- WILLIAMSON. AD et LEONG. P. C. Keratomalacia in Singapore and its relation to vit. A. in milk. The Med. J. of Malaya. Singapore 1949. 4/2 (183.95).
- WITTMER. H. Med. Klin. 1951. 46/8 (233-236).
- WOLFFLIN. Peut-on modifier les dyschromatopsies congénitales? Ar. oph. 1948 — 4-448.

- YOUmans — CORLETTE — FRANK. Influences des irrégularités de la sécrétion conj. sur le diagnostic de la légère carence en vit. A. chez l'adulte — J. labor a clin. Med. 23-1938. p. 663.
- YURDIN. Tr. oculaire pour carence. N. Y. Soc. J. — Cl. oph. 3 avril 1950.
- YUDRIN ROBERTSON et YUDRIN. Vit. A et adaptation à l'obscurité Lancet 245 — Juillet — 1943 — 10.
- ZAFFKE. l'héméralopie comme symptôme de Chyrot. et d'affections hépatiques — Dent. Arch. J. Klin. Med. 183-4-433.
- ZAMORASAMPER. A. Cinosis hépato-esplenomegalica infantil con héméralopia — Rev. clin. Esp. 1950 — 38 i. (45.47).

VITAMINE D

- ATKINSON. D. T. Malnutrition as our aetiological factor in senile cataract. Eye Ear. Nose — Thr. Mon. 1952, 31/2 (79-83).
- BORSELLO. la vit. D2 à dose forte dans le traitement de la Kératot conj. lymphatique et phlycténulaire. Ar. Soc. oft. it. 1947 — 80.
- COGAN — ALLRIGHT et BARTTER. Hypercalcémie et Kéратite en bandelette. Ar of Oph. 40 — 6 — 1948 — p. 624.
- CAMERON A. J. Effects of vit. deficiency in Oph. — Med. Pr. 1952. 227/23 (543-546).
- COVEY. G. M. et WHITLOCK. H. H. Intoxication resulting from the administration of massive doses of vit. D with report of five cases — Arc. of int. Med 1946 — 25/3 (508-515).
- DETISI. F. le variazione del riflesso oculo-cardiac (R. O. C.) mediante vit. D vi dose intonello T. B. C. della 2a a 3a infanzia — Gaz. Saint Miano 1952. 23 (40-44).
- DIENER. F. Die Behandlung der Augen tuberkulose mit hohen dosen vit. D2 — Klin. Mbl. Augen. 1951 119/5 (528-533).
- DIENES G. et SIMON M. Gümos allergia polytaine keletkezés Szembetegségek gyógyítása erogyadag D2 vit. (treatment with large doses of vit. D2 of eye diseases due to tuberculosis allergy. Dvosi. Hetilop — Budapest 1950 9118 233-235).
- DOBROMISLOV A. N. Action of vit. D2 in ocular affections of augen. Opht. Moscou 1949 28/3 (24-26).
- FROST J. W. SUNDERMAN F. W. et LEOPOLD I. S. Prolonged hypercalcémie and métastatique calcification of the sclera following the use of vit. D in the treatment of R. A. The am. J. of M. Sc. Philadelphia 1947. 214/5 (639-644).
- GAMOND E. et GRANBOIS J. Vit. D2 in the treatment of lupus vulgaris — Canadian Med. As. J. 1947. 56/2. (205-207).
- KENEDY D. Ujabb haladas a lupus vulgaris kezelésben — orvosola lapja 1947. 3/19 (635-640).
- KNAPP A. Ceguera nocturnay vit. D. Revista O. N. oft. de Cirurgia Neuro. Sud. Am. Buenos Aires 1947 22/7 — 8 (82) — Blinding diseases of the world-treatment — Indian. J. Oph. 1951. 12/1 (!615).
- MEYER. J. Thérapeutiques nouvelles du lupus — Acta phys. et Rhum. Belgica.

1946. 1/2 (33-40).

MEYER — GRUPER et GAULIER. Abus de la vitamine D chez les lupiques — Soc. Dermat. Syph. 7 avril 1949 — Abus de la vit. D chez un cas de Mesmier-Boeck et diabète — Soc. of Dermat. 7 avril 1949 — Arch. Oph. 1950 — 1 — 154.

NOLASCOF. Tratamento da conjonctivite flichtenular felo vit. D super concentrada — Bul. Soc. Por t. oft. Porto 1946/7 — 5 — (113-116).

RAUH et WAGNER K. H. le cristallin vivant, organe témoin de la valeur de vit. D. Soc. All opht. 20 sept 1950 Munich. Ar. 1952 — 1 — III.

RUBINO et PEREYRA. Première constation ophtal. sur. 100 cas de méningite traités par la strepto. sulf. vit. A et D à doses "choc". Méthode de Cocchi.

URRESTS — ZAVALIA — A. et H. Miopa et vit D. Arc. Brasil de oft. São Paulo. — 1949. 12/3 (62-76).

VOLTERRANI C et CROCE P. Hipervitaminosi D2 nell'adulto. Il policlinico Rome 1947 54/51. (1404-1405).

VITAMINE E

BABEL. Action de la vit. E sur la rétinite pigmentaire expérimentale Opht. 107 1944 p. 102.

CALLISON E. C. et RENT — KEILES. Abnormalities of the eye occurring in young with E deficient rats — Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 1951 76/2. (295-297).

CARRERAS R. J. Etio-pathogenia del querotocorno. Importancia de la vit. E — la Presse Med. Arg. Buenos Aires. 1947 34/37 (1764-1744).

CASELLI F. l'Azione della vit. E sulla permeabilità dell'parriera emoto. oftalmica — Bull. Ocul. 1952 31/5 (271. 280).

CIMA. Recherche sur la rétinite pigmentaire par les iodates Bull. d'Oc. 28-10. 1949 — 614. (Ar. d'Opht. 1951-3-303).

DANCIS J. — LEWIS. J. M. — GUY. L. P. A statistical study with particular reference to the effect of vit. E. — New Engl. J. Med. 1951 245/II. (402-406).

DEMOLE et KNAPP. Affections oculaires chez quelques rats privés de vit. E. Arch. oph. 1947 — 2 — 231).

DIAZ DOMINGUEZ. D. Emplio de la vit. E. en las degeneraciones retinianas — Med. Madrid 1950 — 18/1. (I) (34-40).

GRASSO — CANIZZO. A propos de l'influence de la vit. E sur le sens lumineux des femmes enceintes. — Ar. Opht. 1948 — 3 — 293.

KINSEY E. V. et CHISHOLM. Ja R. F. Evaluation of several changes in dietary supplements of premature infants with respect to the incidence of the disease — Am. J. oph. 1951 34/9 (1259-1268).

LAMOTTE — TYNER — et SCHEIE. Traitment de R. F. with vit. E. corticotropine (ACTH) et cortisone. Arch. Oph. Chicago 1952. 47/5 (556-569).

LAUPUS W. E. et BOUSQUET. Retrobulbar fibroplasia. AM. J. Dischild — 1951 81/5 — (617-626).

MAIATESTA. les altérations histo-patho. de l'oeil dans l'avitaminose E. Arch. d'Opht. 1953 — 4-448.

OWENS W. C. et OWENS E. V. Retrobulbar fibroplasia in premature infants — Am. J. of Opht. Chicago 1949. 32/f2 (1631-1637).