

L'action du dithizone sur la rétine du lapin Etude électrophysiologique*

Depuis les travaux de BUTTURINI *et al.*¹ on sait que le dithizone (diphényl-thiocarbazone) produit chez le lapin une intoxication grave qui, lorsqu'elle est surmontée, conduit à un diabète plus ou moins durable. Les premières heures et les premiers jours de l'intoxication peuvent être dramatiques et entraînent fréquemment la mort de l'animal. Les troubles les plus caractéristiques du désordre métabolique causés par ce toxique touchent la glycémie. BUTTURINI *et al.*¹ décrivent plusieurs phases, où alternent hyper- et hypoglycémie. Cette dernière, qui apparaît en particulier dans les heures qui suivent l'administration de dithizone (dose de 50–100 mg/kg par voie intraveineuse), provoque souvent un coma mortel.

Au niveau de l'œil, deux phénomènes s'observent :

1° Une cataracte, débutant 12 jours environ après le début de l'intoxication et comparable en tout point à la cataracte du diabète alloxanique; elle est due comme elle à l'hyperglycémie persistante (BUTTURINI *et al.*¹, observations personnelles).

2° Des lésions graves de la chorioretine, sans relations apparentes avec les perturbations de la glycémie; elles se manifestent à l'ophtalmoscope tout d'abord par un œdème diffus (12–24 h) dans lequel on distingue des taches plus claires, et suivi après quelques jours d'une pro-

lifération de l'épithélium pigmentaire. Ces lésions sont très voisines de celles que cause l'injection de monoiod-acétate. Au microscope, les lésions sont plus précoces que l'ophtalmoscope ne le montre (8–10 h). A la phase d'œdème succède une destruction plus ou moins complète des couches rétinienne qui sont envahies par des cellules provenant de l'épithélium pigmentaire.

Tous les lapins, même parmi ceux qui sont atteints d'un diabète durable, ne sont pas affectés dans leur chorioretine. Il est donc intéressant d'examiner si l'électrophysiologie permet de mettre en évidence des perturbations du fonctionnement rétinien dans ces cas également; d'autre part, aussi de constater ce qui se passe dans les stades qui précèdent l'apparition de lésions rétinienne irréversibles; il est bien évident que dans ce dernier cas, au stade d'état ou de cicatrice, l'électrorétinogramme doit être aboli puisque l'histologie montre la destruction complète de toutes les couches rétinienne.

1° *Lapins atteints de lésions chorioretiniennes.* 3 lapins de cette série ont pu être étudiés à l'ERG (Fig. 1). Ils se sont comportés les trois de manière identique: dès les premières minutes après l'injection on note un abaissement de l'onde *b*, suivi au bout d'une demi-heure d'une nouvelle élévation; dès la fin de la première heure, on assiste à une chute brusque du potentiel *b* qui atteint, dans les 3 cas, 50–70% au bout de 2 h. A ce moment, la rétine paraît entièrement normale à l'ophtalmoscope. L'effondrement s'accroît encore régulièrement et entre la 3^e et la 4^e, l'ERG est complètement aboli. Cette abolition est donc bien antérieure à l'apparition des signes ophtalmoscopiques que nous n'avons notés, comme BUTTURINI, qu'après 10–12 h.

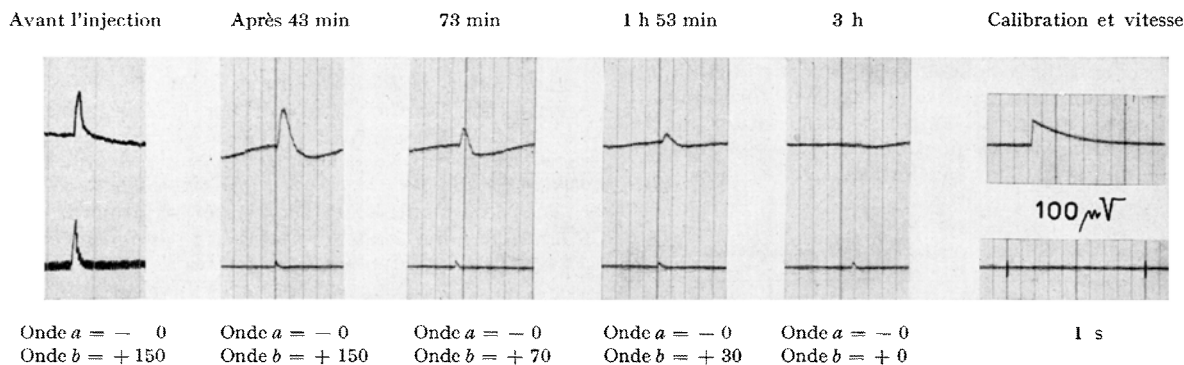


Fig. 1. ERG chez le lapin avant et après injection de dithizone (avec lésions chorioretiniennes)
L'abolition de l'onde *b* est totale en 3 h

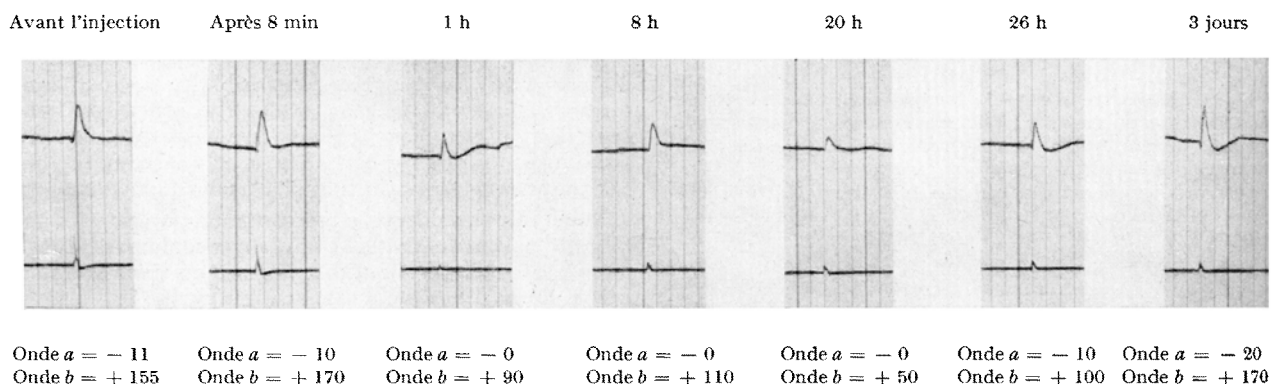


Fig. 2. ERG chez le lapin avant et après injection de dithizone (sans lésions chorioretiniennes).
Onde *b* (totale) fortement abaissée (maximum à la 20^e h), mais passagèrement.
Onde *a* momentanément abolie.

* Travail subventionné par la Fondation EMIL BARELL (Bâle).

¹ U. BUTTURINI, A. GRIGNOLO et A. BARONCHELLI, G. Clin. med. 34, 1253 (1953).

2° *Lapins sans lésions chorio-rétiniennes*. Des anomalies du tracé ERG ont été décelées seulement chez des lapins dont la courbe de glycémie a été perturbée de façon notable; en revanche, les animaux réfractaires, qui n'ont pas réagi à l'injection de dithizone par des phénomènes d'hypoglycémie ou chez lesquels on n'a observé qu'une élévation tardive de la glycémie, n'ont pas montré d'altérations ERG.

C'est seulement au cours de la première journée que se manifestent des anomalies du tracé, et plus spécialement de l'onde *b* (Fig. 2). L'onde *a* en revanche n'est pas toujours modifiée de façon significative. Elle peut être abolie. On observe régulièrement un abaissement du potentiel *b*, parfois après une très brève phase d'élévation; ce phénomène devient manifeste dès la première heure, il s'accroît par la suite. Le minimum est obtenu au cours de la première journée, chez un animal dès la fin de la 2^e heure, chez un autre seulement après 20 h. A cette diminution du potentiel *b* succède un retour lent et régulier à la courbe normale. Dans les jours suivants, le tracé n'a plus révélé d'anomalies significatives de l'ERG, même lorsqu'il s'est établi une hyperglycémie durable. La diminution du potentiel *b* est très importante, elle varie de 40 à 70% selon les cas.

Conclusions. Ces recherches faites chez le lapin intoxiqué au dithizone mettent en évidence deux faits:

a) Chez les lapins atteints de lésions chorio-rétiniennes, visibles à l'ophtalmoscope dès la 12^e h, et au microscope dès la 8^e h (BUTTURINI¹), une diminution très précoce de l'ERG qui est abolie dans l'espace de 3–4 h. Ceci correspond à une phase aiguë d'hypoglycémie car un certain nombre d'animaux sont morts dans la première journée, mais avec une glycémie abaissée jusqu'à 0,60 g/l seulement. Il est donc clair que la seule hypoglycémie ne suffit pas mais que d'autres phénomènes métaboliques interviennent chez les animaux traités au dithizone. On peut supposer par analogie avec ce que l'on observe sous l'influence du monoiodacétate qu'il faille incriminer comme cause essentielle à ces altérations fonctionnelles, puis anatomiques, un blocage enzymatique (qui est d'ailleurs admis aussi par BUTTURINI *et al.*¹).

b) Chez les animaux non atteints de lésions chorio-rétiniennes visibles, l'abaissement significatif du potentiel *b* (40–70%) survient au cours de la première journée, c'est-à-dire au cours de la phase aiguë d'hypoglycémie. Cet abaissement de la glycémie a été constaté chez nos lapins (jusqu'à 0,50 g/l). En revanche, au cours d'un diabète établi, chez les mêmes animaux, plusieurs jours plus tard, l'aspect de l'ERG est de nouveau tout-à-fait normal. Le même fait a été constaté dans les diabètes alloxaniques (observations personnelles).

On est donc fondé à admettre que la cause essentielle du dysfonctionnement rétinien mis en évidence par l'ERG chez les lapins traités au dithizone, et observé au cours de la première journée qui suit l'injection, doit être mis en relation étroite d'une part avec une hypoglycémie et d'autre part avec des modifications des systèmes enzymatiques.

J. BABEL et B. ZIV

Clinique Ophtalmologique de l'Université de Genève, le 21 août 1956.

Summary

Dithizone provokes chorio-retinal lesions in the rabbit, visible ophthalmoscopically after 12 h and microscopically after 8 h. The ERG reveals much earlier alterations, the

b wave diminishes rapidly and the ERG is abolished in 3 to 4 h. In the cases where no durable lesions are noted, the ERG is nevertheless pathological, the *b* wave being diminished 40 to 70% of its initial value during the first day, but becoming normal once again even if a permanent diabetes results. These anomalies of the ERG are related to acute hypoglycaemia and enzymatic blockage.

L'action de l'hypoglycémie sur l'électrorétinogramme du lapin*

Des recherches antérieures ayant mis en évidence l'importance du métabolisme hydrocarboné pour le maintien d'une activité électrique normale de la rétine (études de l'action du blocage de la glycolyse par le monoiodacétate, ou des perturbations de la glycémie par le dithizone: BABEL et ZIV¹), nous avons recherché quelle était l'action d'une hypoglycémie brusque et massive provoquée par une injection d'insuline.

L'expérience a été faite chez des lapins de 2 à 2½ kg qui ont reçu par voie intraveineuse une dose de 20 unités d'insuline. L'abaissement de la glycémie ainsi obtenu atteint rapidement 0,30 g/l en l'espace d'une demi-heure, au maximum d'une h. Elle persiste plusieurs heures et s'élève ensuite lentement si l'on n'intervient pas par une injection de glucose. Chez un animal la mort est survenue au cours de cette hypoglycémie.

Ces recherches confirment l'interdépendance étroite existant entre l'amplitude du potentiel *b* et le taux de la glycémie. Nous avons pu mettre en évidence les phénomènes suivants:

1° La diminution du potentiel *b* est parallèle à l'abaissement de la glycémie. Cette diminution atteint chez nos animaux 55 à 80%.

2° Cette diminution n'est pas immédiate, mais atteint son maximum entre 2 et 3 h; comme l'abaissement de la glycémie survient dans la deuxième demi-heure, il existe donc un décalage important entre le maximum de l'abaissement de la glycémie et le maximum de l'abaissement de l'onde *b*.

3° Le potentiel *b* réaugmente presque parallèlement à l'élévation de la glycémie.

En effet si l'on injecte une solution de glucose au moment où la glycémie est abaissée au maximum, ce qui la normalise plus rapidement que ne le fait le processus physiologique de reconstitution, l'onde *b* s'élève de nouveau très rapidement (Fig. 1).

C'est donc bien la glycémie qui règle l'importance du potentiel *b*.

4° Il apparaît fréquemment une déflexion négative importante qui suit l'onde *b*. Ce phénomène est d'interprétation délicate; toutefois il apparaît avec une trop grande régularité pour devoir être considéré comme une simple coïncidence ou un artefact. L'onde *a* est parfois augmentée quand la glycémie est très basse.

5° Chez l'animal mort en phase aiguë d'hypoglycémie, 1 h 30 min après l'injection, l'ERG devient totalement négatif, l'onde *b* est abolie et il ne subsiste qu'une inversion de l'ERG. Ce phénomène persiste encore 30 min plus tard, peu avant la mort de l'animal. Il est possible que

* Travail subventionné par la Fondation EMIL BARELL (Bâle).

¹ J. BABEL et B. ZIV, *Ophthalmologica* (sous presse); *Exper.* 13, 122 (1957).