L'Hérédité du Glaucome à Angle Ouvert

P. DODINVAL, E. PRIJOT, et R. WEEKERS*

Summary

The study of the methods of inheritance of open-angle glaucoma necessitates the selection of homogeneous material from which are excluded other types of hypertension with which chronic simple glaucoma has often been confused in earlier work.

At least 20% of open-angle glaucomas are of a familial and hereditary character. The inheritance of the condition is of the dominant type in the majority of cases.

It is likely that modern methods of investigation, if they could be applied to *all* members of a family of which one member is glaucomatous, would detect unrecognized cases, and that the frequency of the hereditary character of the condition is distinctly underestimated.

The idea of anticipation, though raised by several authors, does not seem to be shown for certain.

The analysis of work concerning the influence of cortisone on the ocular pressure of normal subjects and of subjects affected by open-angle glaucoma leads us to formulate the following hypothesis: open-angle glaucoma and ocular hypertension secondary to the administration of cortisone are two hereditary conditions transmitted by two different and independent genetic systems. The great frequency and the gravity of the hypertension observed in patients with glaucoma under the influence of cortisone would be due to the diminution of the facility of flow of the aqueous humour under the combined effect of these two systems, independent from the genetic point of view but acting in the same area, that is to say on the mesh of the iridocorneal trabeculum. In other words, the result is that glaucomatous patients present, in general, a very acute hypertensive reaction even if they belong, from the genetic point of view, to the population $P^L P^L$ and $P^H P^L$, among whom the individuals show, on the contrary, only a slight or moderate increase under the influence of corticosteroids when they are not carriers of the glaucoma gene.

L'hérédité du glaucome à angle ouvert a fait l'objet de nombreux travaux. Son étude mérite toutefois d'être reprise pour deux raisons principales:

(1) La plupart des travaux anciens porte sur un matériel hétérogène comportant non seulement des glaucomes à angle ouvert mais aussi des glaucomes à angle fermé (narrow angle glaucoma) évoluant chroniquement sans poussée congestive, des glaucomes juvéniles dus à la persistance de tissu mésodermique dans l'angle irido-cornéen, des glaucomes pigmentaires et des glaucomes par pseudo-exfoliation.

(2) L'existence éventuelle d'une corrélation entre la prédisposition génétique au glaucome, d'une part, et l'hypertension provoquée par l'instillation de cortisone, d'autre part, ont fait l'objet de travaux d'un grand intérêt mais dont les conclusions diffèrent.

Définitions

Pour éviter les confusions et pour sélectionner un matériel d'étude homogène ne comportant que des glaucomes à angle ouvert à l'exclusion de tout autre type d'hypertension oculaire, les définitions suivantes méritent d'être rappelées.

(1) *Le glaucome à angle ouvert ou glaucome chronique simple* se caractérise par des lésions dégénératives lentement progressives du trabéculum scléral et du canal de Schlemm décelables à l'examen anatomo-pathologique mais invisibles à la gonioscopie. Celle-ci montre un angle normalement ouvert sans surcharge pigmentaire et sans anomalie du tissu mésodermique.

Une étude biométrique complète comportant une mesure (a) du diamètre et du rayon de courbure de la cornée, (b) de la profondeur de la chambre antérieure, (c) de l'épaisseur du cristallin ne révèle aucune anomalie: les dimensions du segment antérieur du patient atteint de glaucome à angle ouvert sont, en tous points, identiques à celles des sujets normaux servant de contrôle.

L'étude de la *courbe tensionnelle nyctémérale* révèle une hypertension variable: discrète ou plus

* Address: Clinique Ophthalmologique, Université de Liège, Boulevard de la Constitution, Liège, Belgium.

ou moins accusée mais assez régulière. Cette courbe ne montre ni rémission durable, ni accroissement brusque, ni crises hypertensives aiguës.

Le caractère héréditaire du glaucome à angle ouvert résulte de la prédisposition de plusieurs membres d'une même famille à présenter des lésions dégénératives du trabéculum scléral. La lente aggravation de ces lésions crée un obstacle progressivement croissant à l'écoulement de l'humeur aqueuse et une élévation d'abord insidieuse puis ultérieurement plus accusée de l'ophtalmotonus.

(2) *Le glaucome à angle fermé ou glaucome congestif* diffère en tous points du glaucome à angle ouvert. L'étude biométrique montre que l'étroitesse de l'angle irido-cornéen résulte de plusieurs facteurs dont l'importance relative varie selon les individus: forte épaisseur du cristallin (constitutionnelle ou acquise), insertion antérieure du ligament suspenseur du cristallin, réduction de la hauteur de la coupole cornéenne (Delmarcelle, Luyckx, et Weekers, 1969).

La fermeture de l'angle qui provoque la crise hypertensive semble résulter, dans la majorité des cas, d'une augmentation de l'épaisseur de la racine de l'iris due à la mydriase ou, peut-être, à une vasodilatation de l'uvée antérieure.

Le caractère familial du glaucome à angle fermé résulte de l'hérédité des caractéristiques biométriques mentionnées ci-dessus. C'est un phénomène analogue qui explique le caractère héréditaire de l'hypermétropie. Celle-ci, en réduisant les dimensions du globe, prédispose au glaucome à angle fermé.

(3) Le glaucome à angle ouvert doit encore être différencié de trois autres types de glaucome qui sont peut-être d'ailleurs apparentés les uns aux autres, ce sont: (a) *le glaucome par pseudo-exfoliation de la capsule*, (b) *le glaucome pigmentaire de l'adulte*, (c) *le glaucome juvénile*.

Le glaucome par pseudo-exfoliation se caractérise par la présence de dépôts blanchâtres de nature indéterminée sur le bord du sphincter irien, sur la zonule de Zinn, et sur la face antérieure du cristallin. Il s'apparente aux glaucomes pigmentaires car la pseudo-exfoliation s'accompagne souvent d'une migration du pigment irien.

(b) *Le glaucome pigmentaire* survient avec une fréquence particulière chez des myopes à iris brun. Dans sa forme la plus complète, il présente un fuseau de Kruckenberg à la face profonde de la cornée. La gonioscopie révèle, en plus de l'accumulation constante de grains de pigment dans les portions déclives, des anomalies inconstantes et d'importance variable du tissu mésodermique de l'angle irido-cornéen.

(c) *Dans le glaucome juvénile*, l'angle irido-cornéen présente des altérations du tissu mésodermique analogues à celles du glaucome infantile mais l'hypertension ne survient qu'au cours de la deuxième ou de la troisième décennie et n'est pas suivie, comme dans le glaucome infantile, d'une augmentation du volume du globe.

Les malformations du tissu mésodermique semblent congénitales. Elles paraissent prédisposer à une migration pigmentaire qui serait la cause de l'hypertension oculaire.

Le glaucome par pseudo-exfoliation, et plus encore les glaucomes pigmentaires et juvéniles ont un caractère hérédo-familial qui mériterait d'être étudié. Il n'est pas démontré que leur mode d'hérédité soit le même que celui du glaucome à angle ouvert qui fait l'objet de cette note.

La biomicroscopie du segment antérieur et la gonioscopie associées à la biométrie optique et échographique, permettent à de très rares exceptions près, de différencier le glaucome à angle ouvert des autres types d'hypertension auxquels il a souvent été mêlé dans les travaux antérieurs.

Fréquence du Caractère Héréditaire du Glaucome à Angle Ouvert—Mode d'Hérédité

De nombreux auteurs, Westerlund (1947), Posner et Schlossman (1949), Waardenburg (1950), Biró (1951, 1959), Probert (1952), Weekers, Gougnard-Rion, et Gougnard (1955), Kellerman et Posner (1955), François, Deweer, et Van den Berghe (1950), François (1958), Sveinsson (1959), ont étudié systématiquement l'arbre généalogique d'un certain nombre de probants présentant un glaucome à angle ouvert.

L'examen de l'ensemble de ces travaux montre que *le glaucome à angle ouvert est manifestement héréditaire dans un cinquième des cas approximativement*. L'analyse des arbres généalogiques publiés par ces autres indique que l'hérédité est généralement du type *dominant*, beaucoup plus rarement du type *récessif*. Il est presque certain que l'estimation du nombre des cas héréditaires à 20% est inférieure à la réalité. En effet, l'étude génétique d'une affection qui ne se manifeste que vers 50 ans se heurte à de sérieuses difficultés. Au moment du premier examen, les parents du probant sont souvent décédés et ses enfants n'ont, par contre, pas encore atteint l'âge du début de l'affection.

Comme dans diverses autres affections héréditaires, la question de l'*anticipation* a été soulevée pour le glaucome à angle ouvert. Certains arbres généalogiques tendent à faire admettre que l'affection survient plus précocement dans les générations

les plus jeunes. Il est toutefois malaisé d'affirmer que ce phénomène est réel.

(a) Le début du glaucome à angle ouvert est particulièrement insidieux. Les variations physiologiques individuelles des conditions d'écoulement de l'humeur aqueuse gênent le dépistage précoce d'une altération de la perméabilité du trabéculum.

D'autre part, plusieurs années s'écoulent entre le début de l'hypertension oculaire et l'apparition des premiers déficits fonctionnels (Goldmann, 1959).

Il en résulte qu'on dépistera plus précocement le glaucome à angle ouvert si, prévenu de son existence possible, on recourt aux moyens d'investigation les plus sensibles: étude de la courbe tensionnelle nyctémérale, tonographies répétées, recherche des déficits débutants par la périmétrie statique, par exemple.

(b) L'impression d'une anticipation résulte, parfois d'une sélection involontaire des cas apparaissant relativement tôt. Au moment de l'étude du probant, les enfants, très souvent, n'ont pas encore atteint l'âge moyen auquel leurs parents ont commencé à souffrir du glaucome. L'étude faite à ce moment ne peut déceler que ceux des enfants qui, par hasard, souffrent d'hypertension oculaire à un âge moins avancé que celui du début de l'affection chez les parents. Les autres enfants risquent d'être considérés comme normaux alors qu'en réalité certains d'entre eux seront atteints d'un glaucome ultérieurement soit au même âge que leurs parents, soit encore à un âge plus avancé.

Etude des Relations Eventuelles entre l'Hérédité de Glaucome à Angle Ouvert et Celle de l'Hypertension Oculaire Provoquée par la Cortisone

De nombreuses observations cliniques montrent que les corticostéroïdes instillés dans l'œil ou ingérés sont parfois la cause d'une hypertension oculaire. Citons, parmi d'autres, les travaux de Woods (1950), François (1954), Bernstein, Mills, et Becker (1963), Weekers *et al.* (1964, 1967).

L'étude génétique de ce phénomène a été principalement entreprise d'une part, par Becker et d'autre part, par Armaly.

Lors de l'application de betaméthasone 0.1%, quatre fois par jour pendant six semaines dans le cul de sac conjonctival chez des patients porteurs d'un glaucome à angle ouvert, on assiste en général à un accroissement très important de la pression de l'humeur aqueuse, dû à une élévation de la résistance à l'écoulement à travers le trabéculum de l'angle irido-cornéen.

La même épreuve provoque, chez des sujets non

glaucomeux, deux types de réponse: l'une faible, et l'autre, intermédiaire entre la première et celle des malades.

Ainsi, selon Becker (Becker et Hahn, 1964; Becker, 1965; Becker et Chevrette, 1966), les sujets glaucomeux se comportent comme s'ils étaient homozygotes pour un gène responsable du glaucome à angle ouvert, qui se transmettrait sur le mode récessif (génotype gg: pression > 31 mm. après 3-6 semaines). La dominance constatée dans beaucoup de familles serait pour Becker et Hahn (1964), une pseudo-dominance due à la grande fréquence du gène (0.2). La réponse minimale aux stéroïdes *in loco* correspondrait au génotype normal (NN: < 21 mm. après 6 semaines) et l'hétérozygote (Ng) se distinguerait par une réponse d'intensité moyenne (de 21 à 31 mm. de pression après 6 semaines).

Quant à Armaly (1966, 1967a, b, 1968), ses travaux le conduisent aussi à la mise en évidence de trois types de réponse dans une population de volontaires *normaux* (sujets non glaucomeux et n'ayant aucun lien de parenté avec des glaucomeux), qui seraient déterminés par trois génotypes $P^H P^H$, $P^L P^H$, et $P^L P^L$,* dans lesquels le gène P^H provoquerait une élévation importante de la tension oculaire, par opposition à l'action du gène P^L qui ne cause qu'une faible augmentation. Ces conclusions sont confirmées par une étude de familles.

On peut cependant formuler certaines critiques portant essentiellement: (1) sur les faits eux-mêmes et (2) sur l'interprétation génétique qui en découle.

(1) Il existe un désaccord entre les fréquences des valeurs du Δ trouvés par Becker ou Armaly et celles mentionnées par François, Heintz-De Bree, et Tripathi (1965, 1966). Ainsi pour ces derniers, le Δ maximum observé au bout de 6 semaines chez des sujets normaux dépasse 5 mm. Hg dans 17.9% des cas seulement, alors que pour les auteurs américains, ce pourcentage est beaucoup plus élevé: Armaly (1968): 34%; Becker et Hahn (1964): 32%.

De même, dans un de nos travaux (Weekers *et al.*, 1967), il existe une nette différence entre les Δ observés à Liège et à Paris, pour des sujets normaux âgés de plus de 40 ans.

A Liège, 1 sujet sur 30 seulement atteint un Δ de 6 mm., tous les autres Δ étant inférieurs à 5 mm. (instillation de 2 gouttes, 4 fois par jour d'une solution à 0.15% de dexaméthasone, pendant 3 semaines).

A Paris, 19 individus normaux sur 40 (47.5%)

* Armaly mesure la différence entre les pressions oculaires (Δ) avant l'épreuve et après 4 semaines d'applications oculaire du corticostéroïde ce qui amène à distinguer les trois catégories suivantes: $P^H P^H$: $\Delta \geq 16$ mm. Hg (5% des sujets normaux); $P^L P^H$: 5 mm. Hg < Δ < 16 mm. Hg (29% des sujets normaux); $P^L P^L$: $\Delta \leq 5$ mm. Hg (66% des sujets normaux).

voient leur pression oculaire augmenter de plus de 5 mm. (application d'1 ou 2 gouttes 3 fois par jour d'une solution à 0.1% de dexaméthasone, tant que la pression s'élève, sans dépasser 6 semaines).

Les discordances observées ne peuvent raisonnablement pas s'expliquer par des différences génétiques des populations soumises au test ou par la concentration du collyre pour autant que cette dernière atteigne au moins 0.1% (Armaly, 1967b). La durée des instillations peut jouer un rôle mais les travaux d'Armaly (1966) indiquent qu'après trois semaines de traitement déjà, les augmentations de tension oculaire sont très importantes. Dès lors, il est difficile d'attribuer toutes les divergences constatées à ce seul facteur.

L'âge des sujets intervient certainement, ainsi que l'indiquent les résultats de Becker et Mills (1963): le pourcentage de Δ élevés (> 6 mm.) est de 50% au-delà de 40 ans mais de 23% seulement avant 40 ans, la moyenne pour l'ensemble des témoins s'établissant à 36% (Becker et Hahn, 1964, 32% ont un $\Delta > 6$ mm.). Armaly (1967b) note également l'effet de l'âge dans son matériel: au bout de 4 semaines sa Fig. 4-6 indique que le rapport (pression œil traité/pression œil témoin) est légèrement inférieur à 1.5 chez les normaux âgés de plus de 40 ans, et vaut 1.2 environ entre 18 et 30 ans. Toutefois François *et al.* (1965) ont testé des sujets de plus de 25 ans et Weekers *et al.* (1967), des témoins qui ont dépassé 40 ans. L'âge n'apparaît donc pas comme le facteur expliquant le désaccord entre les différents auteurs.

La seule explication qui pourrait, à notre avis, en être apportée proviendrait du zèle différent des individus testés à appliquer les instillations oculaires de corticoïde pendant plusieurs semaines, plusieurs fois par jour.

Habituellement, les investigateurs font confiance aux patients mais ils n'ont pas le moyen de vérifier si vraiment leurs sujets d'expérience ont bien appliqué le médicament.

Les précautions prises par Armaly (1967b) pour s'assurer la complète collaboration de ses patients normaux (étudiants et employés de l'université ou de l'hôpital; rémunération des sujets qui sont soumis à des contrôles ophtalmologiques réguliers) permettent, croyons-nous, de prendre ses résultats en considération avec confiance, bien que la question ne puisse être encore définitivement tranchée.

Toute étude ultérieure du même problème est souhaitable, mais elle devrait partir d'un protocole expérimental strict, analogue à celui d'Armaly. Il faudrait aussi tenir compte des variations nyctémérales de la pression oculaire. Il serait peut-être préférable d'administrer les corticostéroïdes par

voie sous-conjonctivale. Kalina (1969) et Makabe (1969) ont, en effet, montré que ce mode d'administration est suivi d'effets différents chez le sujet normal et chez le glaucomateux.

(2) Les faits mis en évidence par Armaly nous paraissent suffisamment étayés pour que son interprétation génétique puisse être admise raisonnablement: *il existe bien un gène responsable de l'hypertension oculaire par glucocorticoïdes*. François *et al.* (1966) trouvent d'ailleurs une distribution trimodale des réponses de leurs sujets qui est en accord avec les résultats d'Armaly, mises à part les fréquences relatives des trois types de réactions (voir le numéro 1). Peut-être pourrait-on reprocher à Armaly de n'avoir pas tenu compte de l'âge de ses sujets dans son analyse génétique. L'eut-il même fait, que l'essentiel de ses résultats n'eut pas été fortement modifié.

François *et al.* (1965, 1966) ont contesté la théorie génétique de Becker en se fondant sur les principaux arguments suivants:

(i) Tous les glaucomateux ne montrent pas une élévation de la pression oculaire lors d'une administration prolongée d'un collyre de glucocorticoïde.

Ces faits sont également retrouvés par Nordmann *et al.* (1965) et Armaly (1967a);

(ii) Les parents de patients glaucomateux n'ont un test positif ($\Delta > 5$ mm.) que dans 16% des cas alors que selon la théorie de Becker, tous les parents devraient être de génotype Ng et montrer une réaction positive à la cortisone;

(iii) Parmi les enfants de glaucomateux, le test n'est positif que dans 34% des cas. A l'opposé, Becker (1965) trouve un chiffre de 87%.

A noter cependant que Becker définit son pourcentage d'après le résultat *final* des mesures tonométriques et non d'après le Δ . Ceci est évidemment critiquable car un sujet qui, au départ, aurait 15 mm. de tension et monterait à 23 mm. après l'épreuve devrait évidemment être classé différemment d'un individu qui de 22 passe à 23 mm. Or, d'après Becker, ces 2 sujets seraient du même génotype, ce qui n'est pas acceptable.

Armaly et Becker (1965) puis Armaly (1966, 1967a, 1968) ont d'ailleurs envisagé le problème de savoir si le gène P^H d'Armaly était le même que le gène g de Becker.

Armaly (1968) arrive à la conclusion que le génotype P^{HPH} et le glaucome sont deux réalités différentes essentiellement pour la raison (1) qui vient d'être citée plus haut.

Il ne nous paraît donc pas que la théorie de Becker puisse être acceptée sous la forme que son auteur propose.

Il existe cependant une relation entre le glaucome

et l'hypertension par corticoïdes car il est certain que beaucoup de glaucomateux réagissent plus intensément au test cortisonique que les sujets normaux et que les membres de leur famille ont une réaction positive plus marquée et plus fréquente (François *et al.*, 1965, 1966).

D'autre part, on trouve une corrélation positive significative entre la réaction hypertensive à la dexaméthasone et l'altération des conditions d'écoulement de l'humeur aqueuse (Weekers *et al.*, 1967).

Pour interpréter tous les faits déjà constatés jusqu'à présent, nous voudrions proposer à titre d'hypothèse de travail le schéma génétique suivant.

Nous partirons du mode d'hérédité classique dominant du glaucome à angle ouvert: les sujets atteints sont donc, en majorité, hétérozygotes pour le gène taré. Chez ces glaucomateux latents ou manifestes dont la fréquence est de ± 0.02 dans la population, les mailles du trabéculum de l'angle irido-cornéen sont ou deviennent, avec l'âge, 'plus étroites' que chez le sujet normal.

Supposons que le système génétique P^H-P^L soit génétiquement indépendant des allèles glaucomateux. Le gène P^H agissant en simple dose, chez l'hétérozygote ou en double dose, chez l'homozygote ralentit l'écoulement de l'humeur aqueuse en agissant vraisemblablement sur le trabéculum.

Mais, pour un même 'rétrécissement' des dimensions des mailles causé par le gène P^H , l'effet sur la pression oculaire sera plus grand si ces mailles sont déjà *préalablement* de plus petite taille sous l'effet du gène du glaucome. Ainsi s'expliquerait la corrélation que nous avons citée plus haut (Weekers *et al.*, 1967). Ainsi, comprendrait-on aussi que ce n'est que rarement qu'un sujet apparemment normal mais sensible à la cortisone développe ultérieurement un glaucome à angle ouvert essentiel: un tel sujet devrait par exemple posséder à la fois le gène du glaucome et le génotype $P^H P^H$ (ou dans certains cas $P^L P^H$).

Enfin, on pourrait comprendre les résultats d'Armaly qui trouve beaucoup plus de sujets $P^H P^H$ et $P^H P^L$ chez des glaucomateux que chez les sujets témoins. Observons d'ailleurs que dans le glaucome, la classification des phénotypes d'Armaly est sujette à caution car, une fois encore, un glaucomateux latent augmentera sa tension plus fort qu'un sujet normal avec le même génotype P^H-P^L .

Dans notre hypothèse, le risque de développer un glaucome ne serait pas plus grand si on possède 1 ou 2 gènes P^H (contrairement à ce que dit Armaly): l'épreuve servirait seulement à indiquer la majorité de ceux qui sont déjà porteurs d'une altération du trabéculum scléral sous l'influence du gène 'glaucomateux'.

En fait, le risque de glaucome éventuellement associé au génotype $P^H P^H$ chez un individu normal ne pourra être apprécié que lorsque, par des études ultérieures, nous connaîtrons la proportion de ces sujets qui développeront un glaucome vrai au cours de leur vie.

Résumé

L'étude des modes d'hérédité du glaucome à angle ouvert suppose la sélection d'un matériel homogène dont sont exclus d'autres types d'hypertension avec lesquelles le glaucome chronique simple a été souvent confondu dans les travaux antérieurs.

Il semble bien démontré que 20% au moins des glaucomes à angle ouvert ont un caractère familial et héréditaire. L'hérédité de l'affection est dominante dans la majorité des cas.

Il est vraisemblable que les moyens d'investigation actuels s'ils pouvaient être appliqués à tous les membres d'une famille dont un sujet est glaucomateux dépisteraient des cas méconnus et que la fréquence du caractère héréditaire de l'affection est nettement sous-estimée.

Le bien-fondé de notion d'anticipation, quoi qu'admis par plusieurs auteurs, ne semble pas démontré de façon certaine.

L'analyse de travaux concernant l'influence de la cortisone sur la pression oculaire des sujets normaux et des sujets atteints de glaucome à angle ouvert nous amène à formuler l'hypothèse suivante: le glaucome à angle ouvert et l'hypertension oculaire secondaire à l'administration de cortisone sont deux affections héréditaires transmises par deux systèmes génétiques différents et indépendants. La grande fréquence et la gravité de l'hypertension observée chez les glaucomateux sous l'influence de la cortisone seraient dues à la diminution de la facilité d'écoulement de l'humeur aqueuse sous l'effet conjugué de ces deux systèmes indépendants du point de vue génétique mais agissant en un même endroit, c'est-à-dire les mailles du trabéculum irido-cornéen. En d'autres termes, il en résulte que les glaucomateux présentent, en général, une réaction hypertensive très accusée même s'ils appartiennent, du point de vue génétique, aux populations ($P^L P^L$ et $P^H P^L$) dont, par contre, les individus ne montrent qu'une élévation faible ou modérée sous l'influence des corticostéroïdes lorsqu'ils ne sont pas porteurs du gène du glaucome.

BIBLIOGRAPHIE

- Armaly, M. F. (1966). Dexamethasone ocular hypertension in the clinically normal eye. II. The untreated eye, outflow facility, and concentration. *Archives of Ophthalmology*, 75, 776-782.

- (1967a). Topical dexamethasone and intraocular pressure. In *Glaucoma, Symposium in Tutzing Castle*, pp. 73–96. Ed. by W. Leydhecker. Karger, Basel.
- (1967b). Steroids and glaucoma. In *Symposium on Glaucoma*, pp. 74–128. Mosby, Saint Louis.
- (1968). Genetic factors related to glaucoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **151**, 861–875.
- , and Becker, B. (1965). Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Federation Proceedings*, **24**, 1274–1278.
- Becker, B. (1965). Intraocular pressure response to topical corticosteroids. *Investigative Ophthalmology*, **4**, 198–205.
- , and Chevette, L. (1966). Topical corticosteroid testing in glaucoma siblings. *Archives of Ophthalmology*, **76**, 484–487.
- , and Hahn, K. A. (1964). Topical corticosteroids and heredity in primary open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, **57**, 543–551.
- , and Mills, D. W. (1963). Elevated intraocular pressure following corticosteroid eye drops. *Journal of the American Medical Association*, **185**, 884–886.
- Bernstein, H., Mills, D. W., and Becker, B. (1963). Steroid-induced elevation of intraocular pressure. *Archives of Ophthalmology*, **70**, 15–18.
- Biró, I. (1951). Notes upon the question of hereditary glaucoma. *Ophthalmologica*, **122**, 228–238.
- (1959). Recent observations upon the occurrence of hereditary glaucoma. *Ophthalmologica*, **138**, 161–169.
- Delmarcelle, Y., Luyckx, J., and Weekers, R. (1969). Étude biométrique du segment antérieur de l'oeil dans le glaucome à angle fermé. *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, **153**, 638–650.
- François, J. (1954). Cortisone et tension oculaire. *Annales d'Oculistique*, **187**, 805–816.
- (1958). *L'Hérédité en Ophtalmologie*. Masson, Paris.
- , Deweer, J. P., and Van den Berghe, J. (1950). Glaucome chronique simple à hérédité dominante. *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, **96**, 665–683.
- , Heintz-De Bree, C., and Tripathi, R. C. (1965). Le test à la cortisone et l'hérédité du glaucome primaire à angle ouvert. *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, **141**, 576–580.
- , —, and — (1966). The cortisone test and the heredity of primary open-angle glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, **62**, 844–852.
- Goldmann, H. (1959). Discussion. *Documenta Ophthalmologica*, **13**, 382–388.
- Kalina, R. E. (1969). Increased intraocular pressure following subconjunctival corticosteroid administration. *Archives of Ophthalmology*, **81**, 788–790.
- Kellerman, L., and Posner, A. (1955). The value of heredity in the detection and study of glaucoma. *American Journal of Ophthalmology*, **40**, 681–685.
- Makabe, R. (1969). Increased IOP after subconjunctival corticosteroid treatment. *Archives of Ophthalmology*, **82**, 573.
- Nordmann, J., Lobstein, A., Gerhard, J.-P., and Benck, P. (1965). Le test à la cortisone dans le glaucome simple à champ visuel normal. *Ophthalmologica*, **150**, 46–56.
- Posner, A., and Schlossman, A. (1949). Role of inheritance in glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, **41**, 125–150.
- Probert, L. A. (1952). A survey of hereditary glaucoma. *Canadian Medical Association Journal*, **66**, 563–568.
- Sveinsson, K. (1959). Glaucoma and heredity in Iceland. *Acta Ophthalmologica*, **37**, 191–198.
- Waardenburg, P. J. (1950). Ueber das Familiäre Vorkommen und den Erbgang des praesenilen und senilen Glaukoms. *Genetica*, **25**, 79.
- Weekers, R., Gougard-Rion, C., and Gougard, L. (1955). Considérations cliniques sur l'hérédité des glaucomes. *Bulletin de la Société Belge d'Ophthalmologie*, **110**, 255–276.
- , Grieten, J., Watillon, M., and Prijot, E. (1964). Les formes cliniques des glaucomes dus à la cortisone. *Ophthalmologica*, **148**, 81–90.
- , Lennes, G., Demailly, P., and Grieten, J. (1967). Étude des corrélations entre la pression oculaire, la résistance à l'écoulement de l'humeur aqueuse et l'hypertension provoquée par la dexaméthasone. *Archives d'Ophthalmologie et Revue Générale d'Ophthalmologie*, **27**, 457–468.
- Westerlund, E. (1947). *Clinical and Genetic Studies on the Primary Glaucoma Diseases*. Munksgaard, Copenhagen.
- Woods, A. C. (1950). Clinical and experimental observations on the use of ACTH and cortisone in ocular inflammatory disease. *Transactions of the American Ophthalmological Society*, **48**, 259–296.