

Le photon dans la boîte

Comment voir et revoir un photon.

Les physiciens savent détecter les photons individuellement, mais ils détruisent généralement ces fragiles particules élémentaires. La mécanique quantique – qui est de règle à cette échelle – indique toutefois que cette destruction est évitable ; elle n'impose que la perturbation des particules détectées. C'est ce qu'a démontré expérimentalement l'équipe de Serge Haroche, de l'École normale supérieure de Paris : en piégeant un photon dans une boîte (une cavité supraconductrice), les physiciens ont pu le «voir» sans l'absorber, de sorte qu'ils ont pu ensuite le «revoir».

La physique classique admet que la mesure est une opération neutre. Par exemple, on mesure la vitesse moyenne d'un train, à l'aide de repères et d'un chronomètre, sans perturber le mouvement du train. C'est que le train est «macroscopique» par rapport aux photons que l'on observe pour mesurer sa vitesse. Il en va tout autrement quand on s'intéresse à des objets microscopiques, tels des atomes. Si l'on veut repérer un atome, on peut observer les photons qu'il diffuse, mais le rebond des photons sur l'atome crée une force de recul qui modifie la vitesse de l'atome. La mécanique quantique stipule qu'à toute mesure de la

position d'un atome est associée une perturbation de sa vitesse. La perturbation est d'autant plus forte que la mesure est précise.

Quelle que soit la grandeur mesurée, la mécanique quantique prédit qu'il existe une autre grandeur «incompatible», nommée la variable conjuguée, qui subit le contrecoup de la mesure. Quand on veut mesurer le nombre de photons d'une onde lumineuse, la variable conjuguée est alors la phase de l'onde. Ainsi, le «coût» quantique minimal inhérent à la mesure du nombre de photons est une perturbation de la phase du champ électromagnétique de l'onde. Toutefois, un tel déphasage du champ ne modifie pas son énergie, de sorte qu'en principe on peut compter des photons sans les détruire.

L'idée de l'expérience consiste à faire passer un atome dans une cavité où l'on a stocké des photons : la fonction d'onde de l'atome est déphasée par les photons, et ce déphasage révèle le nombre des photons. En pratique, la stratégie utilisée doit éviter tout échange d'énergie entre les photons et l'atome. Les échanges d'énergie entre photons et atomes ne se produisent que si l'énergie d'un photon coïncide avec l'énergie d'une transition atomique (on nomme cette coïncidence condition de résonance). Pour éviter tout échange d'énergie entre un photon et un atome, on utilise donc des atomes dans un état non résonant. En mesurant le déphasage de la trajectoire d'un des électrons de ces atomes produit par la présence des photons, on obtient une information sur le nombre de photons n'ayant subi aucun échange

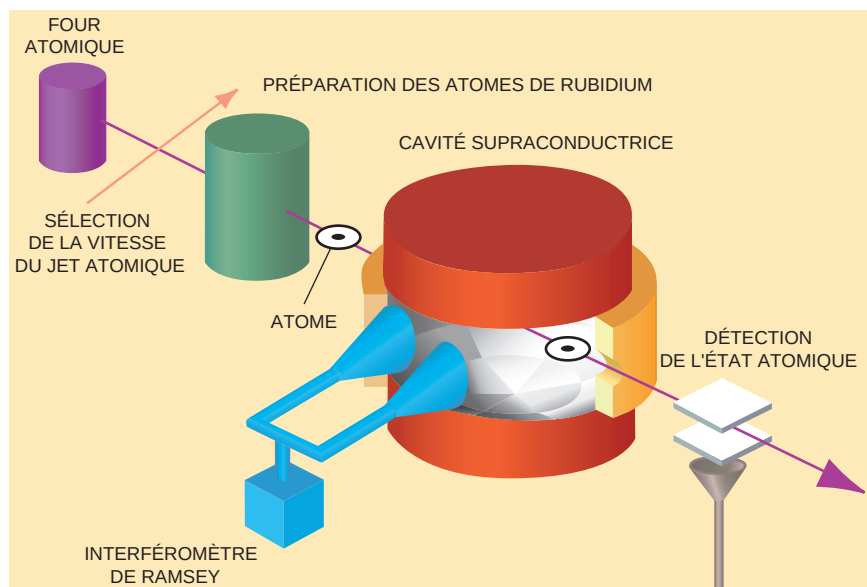
d'énergie. On montre que ce déphasage est proportionnel au nombre de photons. Ce scénario de mesure non destructive, déjà proposé il y a quelques années par la même équipe de l'École normale, est difficile à réaliser, car si l'interaction de l'atome et des photons est non résonante, le déphasage – que l'on cherche à mesurer – est très petit.

Aussi, les physiciens ont mis des atomes dans un état résonant avec le champ électromagnétique. L'interaction est alors notablement supérieure à celle que l'on déclenche dans un cas non résonant. À condition que la cavité ne contienne que zéro ou un photon, on peut encore utiliser une stratégie de détection non destructive, qui repose sur la réversibilité de l'échange d'énergie entre un atome et un photon : on s'arrange pour que, si le photon à détecter est absorbé par l'atome, il soit toujours réémis avant qu'il ne quitte la cavité. Le photon est ainsi préservé. De surcroît, il laisse sa trace dans le mouvement d'oscillation d'un des électrons de l'atome qui, après un cycle d'absorption-émission, est en opposition de phase par rapport au cas où la cavité aurait été vide.

Pour leur expérience, les physiciens ont utilisé une cavité de niobium, une petite boîte dont les parois sont réfléchissantes. On rend la cavité supraconductrice en la refroidissant avec de l'hélium liquide. La réflectivité des parois est telle qu'un photon dont la longueur d'onde appartient au domaine des micro-ondes est réfléchi 100 millions de fois avant d'être absorbé : il subsiste plus d'une milliseconde (avec des miroirs ordinaires, un tel temps de stockage ne pourrait être atteint et le photon disparaîtrait avant même qu'un atome sonde n'ait le temps de le détecter).

C'est un jet d'atomes de rubidium, qui traverse la cavité pour déterminer le nombre de photons qui s'y trouvent. Un des électrons de l'atome qui traverse la cavité est porté à un niveau d'énergie très élevé, nommé niveau de Rydberg : il est en résonance avec les photons stockés dans la cavité.

L'information sur le champ est codée dans la phase de l'électron dont le mouvement a été modifié. Lorsque l'atome quitte la cavité, on mesure cette phase, par une méthode d'interférométrie. Dans une première expérience, les physiciens ont montré que la phase de la trajectoire électronique est effectivement sensible à la présence d'un seul photon déposé dans la cavité par un premier atome utilisé comme émetteur. Puis, les physiciens ont envoyé un second atome sonde qui leur a permis de voir le même atome une seconde fois : ils ont ainsi montré que la première détection n'avait pas été destructive.



Les photons à détecter sont stockés dans une cavité supraconductrice, une sorte de boîte à photons. Des atomes de rubidium sont préparés afin d'interagir avec le champ du photon de la cavité. La sélection des vitesses des atomes permet de connaître leur positions individuelles. Un interféromètre de la boîte, mesure la phase de la fonction d'onde de l'atome. La valeur de cette phase indique si la boîte contient ou non un photon.

Un gâteau marbré

L'analyse chimique de minéraux éclaire les mécanismes de formation de la croûte terrestre et la recette du gâteau marbré.

Les géologues sont friands d'images pâtisseries : ils expliquent la formation et la composition de la croûte terrestre par le modèle du gâteau marbré. En analysant des échantillons rocheux marocains, Francis Albarède et Janne Blichert-Toft, de l'École normale supérieure de Lyon, et Jacques Kornprobst, de l'Observatoire de physique du globe de Clermont-Ferrand, ont précisé la recette, donnée en 1986 par Claude Allègre et Don Turcotte.

La croûte terrestre est composée de plaques solides (océaniques et continentales) qui se déplacent à la surface d'un manteau de roches dont l'état varie selon la température et la pression : solides à la surface du manteau, car la température est trop faible pour compenser la pression, elles sont plus visqueuses en profondeur. Aux dorsales océaniques, qui marquent la limite entre les plaques océaniques adjacentes, des roches en fusion s'échappent, tandis que les deux plaques s'éloignent. À quelques centaines ou milliers de kilomètres de là, une de ces plaques océaniques est bloquée par une plaque continentale : dans certains cas, la plus dense des deux (la plaque océanique) glisse sous l'autre et s'enfonce dans les entrailles de la Terre par un mécanisme nommé subduction (voir la figure ci-dessous). Les

roches rejoignent alors le manteau, et émergeront à nouveau aux dorsales océaniques après quelques millions d'années. Que se passe-t-il dans le manteau ?

La croûte océanique est composée de basalte et de pyroxénites, des roches volcaniques homogènes, mêlés à des péridotites, des silicates de magnésium et de fer, qui constituent le manteau solide.

Le modèle du gâteau marbré, élaboré à partir de l'analyse d'échantillons de laves de volcans marins et de croûte océanique, stipule que les roches de la croûte terrestre, après subduction, sont véhiculées à travers le manteau visqueux par des courants de convection. La pression et la température élevées les transforment en pyroxénites et en basalte qui remontent ensuite vers la surface. Elles se liquéfient lorsque la pression a suffisamment diminué, et se mélangent aux péridotites du manteau lors de l'ascension (voir la figure ci-dessus).

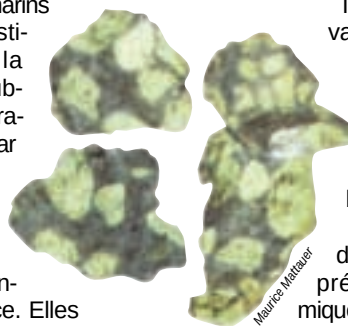
F. Albarède, J. Blichert-Toft et J. Kornprobst ont prélevé et analysé des échantillons du massif de Beni Bousera, au Maroc. Cette région intéresse les géologues à plus d'un titre : la présence de diamants indique que les roches proviennent de plus de 150 kilomètres de profondeur ; de plus, la composition en isotopes de l'oxygène montre qu'elle est un affleurement du manteau à la surface de la Terre. Une aubaine pour les géophysiciens qui disposent ainsi d'une portion du manteau figé et accessible !

Le mélange hétérogène de pyroxénite et de péridotite que l'on trouve dans le massif marocain confirme le modèle du gâteau

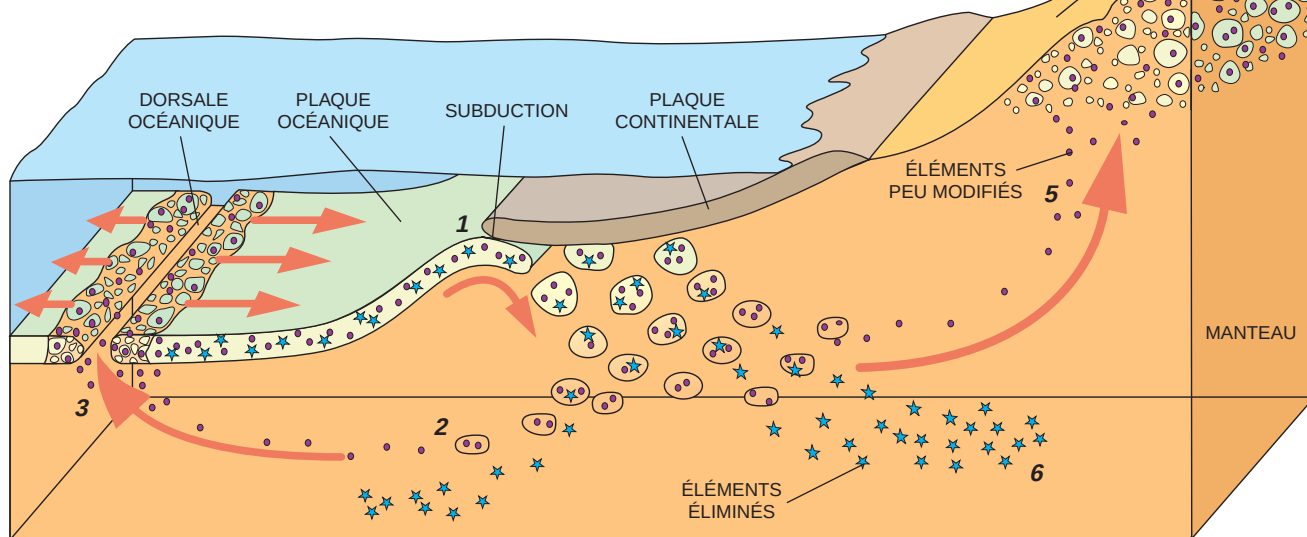
marbré. À l'aide d'un spectromètre de masse précis, les trois géophysiciens ont analysé les quantités de deux éléments chimiques présents dans les grenats (des silicates rouges sombres) contenus dans les pyroxénites : le hafnium et le lutétium. Ce dernier se désintègre à une vitesse connue et se transforme en hafnium. Ainsi, les proportions de ces deux éléments ont permis de dater à 25 millions d'années l'émergence du massif marocain.

Toutefois, l'intervalle de variation des quantités de hafnium radioactif dans les différents échantillons prélevés est bien supérieur à celui de tous les autres basaltes étudiés. De plus, l'analyse chimique fine des échantillons a révélé la présence d'éléments chimiques issus de la croûte océanique, qui « survivent » donc aux conditions extrêmes de pression et de température du manteau. Selon les trois géophysiciens, les deux observations montrent que des réarrangements se produisent au sein du manteau : certains éléments sont oubliés lors de l'ascension de la lave, d'autres subissent des transformations incomplètes sans fondre suffisamment pour être intégrés au basalte. Cette sélection s'effectue à 100 kilomètres de profondeur.

Le gâteau marbré n'apparaît plus comme un simple mélange de deux composants. Au contraire, le pâtissier géologue semble exigeant : il trie ses ingrédients et n'en sélectionne que certains.



Massif marocain



Les plaques de la croûte terrestre s'enfoncent sous une plaque continentale (subduction) et intègrent le manteau (1) où ils sont comprimés et chauffés. Ils sont transportés par des courants de convection (2) et remontent à la surface en se mélangeant à des

péridotites (3). L'analyse des roches de Beni Bousera (4), au Maroc, a montré que certains constituants de la croûte restent presque intacts après leur passage à travers le manteau (5), tandis que d'autres sont abandonnés pendant l'ascension (6).

LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE ET LE DOBÉSILATE DE CALCIUM



OM

P H A R M A

■ POUR LA
SCIENCE

Pour prévenir les complications de la rétinopathie diabétique

Des spécialistes réunis lors d'un symposium international à Genève ont montré que le dobésilate de calcium stabilise la progression des complications de la rétinopathie diabétique au niveau de la rétine.

L'un des livres de l'humoriste américaine Phyllis Diller était intitulé *Les agréments de la vieillesse, ou comment les éviter*. Les sociétés pharmaceutiques s'attachent à lutter contre les incapacités liées à l'âge, dont l'importance croît avec l'augmentation de la durée de vie. Ainsi les atteintes à la qualité de vie liées au diabète : en 1995, 100 millions de personnes dans le monde étaient diabétiques et, selon l'Organisation mondiale de la santé, en l'an 2000, la proportion atteindra 10 pour cent de la population dans les pays industrialisés.

La rétinopathie diabétique, la complication la plus fréquente du diabète, est chez ces patients, la principale cause de cécité. Le corps médical ne dispose pas de traitement curatif de la maladie, mais une substance, le dobésilate de calcium commercialisé par la Société OM PHARMA, est aujourd'hui indiquée pour retarder le cours de la maladie et réduire les troubles visuels d'origine vasculaire.

Le diabète de type I touche environ 10 pour cent de la population, souvent des personnes jeunes : ce diabète insulino-dépendant contraint ces personnes à subir des injections régulières d'insuline, l'hormone qu'ils ne produisent plus et qui est indispensable à la normalisation de la concentration en glucose dans l'organisme. Le diabète de type II touche surtout les adultes sujets à l'embonpoint. Il représente 90 pour cent des cas de diabète. Un régime pauvre en glucides et des médicaments suffisent généralement à

normaliser la concentration sanguine en glucose. Toutefois, le traitement par l'insuline finit souvent par être nécessaire.

Les complications du diabète sont nombreuses : troubles de la vue et du système cardio-vasculaire, notamment, altérations du système nerveux et des reins. Les maladies coronariennes sont quatre fois plus nombreuses chez les femmes diabétiques que dans la population générale (deux fois chez les hommes).

Une personne diabétique sur deux environ finit par souffrir de rétinopathie diabétique et le risque augmente avec l'âge. Cette maladie résulte d'une détérioration de la rétine, laquelle est constituée d'une zone centrale, la macula, où la perception visuelle est maximale, et d'une zone périphérique (qui représente 95 pour cent de la surface de la rétine). Cette dernière zone est responsable de la vision périphérique. En revanche, la vision des couleurs et des détails, la reconnaissance des visages, ou celle des lettres est assurée par la macula.

NÉOVAISSEAUX ET EXSUDATS

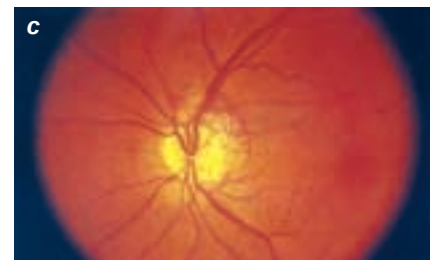
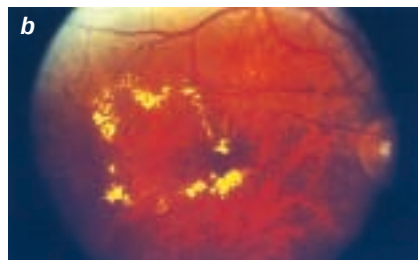
L'intégrité du système circulatoire des diabétiques est menacée par l'excès de sucre. Les petits vaisseaux qui sillonnent la rétine sont normalement étanches, mais, chez les diabétiques, la paroi de ces vaisseaux perd son imperméabilité et du liquide, plasma ou sang, s'en échappe. Les liquides s'infiltrent dans la rétine, dont le fonctionnement est perturbé ; l'acuité visuelle

diminue. C'est la rétinopathie diabétique non proliférative, la forme la plus fréquente de cette affection.

Outre ces accumulations de fluide, certains capillaires qui sillonnent la rétine se ferment, de sorte que la rétine, dont le bon fonctionnement dépend d'un approvisionnement adéquat en éléments nutritifs, est asphyxiée. De nouveaux vaisseaux se forment, qui tentent de compenser l'anomalie. Malheureusement, ils sont anormaux, c'est-à-dire qu'ils ne sont pas étanches : les « fuites » s'intensifient. Au cours de cette phase de la maladie, la rétinopathie diabétique pré-proliférative, le fluide qui s'échappe des microvaisseaux s'accumule dans la macula et dans le vitré, la masse visqueuse transparente située entre le cristallin et la rétine.

Enfin, au stade ultime, les œdèmes se multiplient : c'est la rétinopathie proliférative. On constate alors l'obstruction de nombreux vaisseaux, des hémorragies dans le vitré et des décollements de rétine : le sang coagule et des tissus cicatriciels se forment ; ancrés sur la surface postérieure du vitré et sur la rétine, ils exercent une traction qui finit par déformer la rétine. De tels décollements de la rétine sont responsables de cécité : aussi, les néovaisseaux et les tissus cicatriciels doivent être éliminés.

Les exsudats localisés en périphérie dégradent peu la vision. Quand le sang s'accumule au centre de la rétine, les images sont brouillées, déformées et assombries. Généralement, les deux yeux sont touchés, parfois à des degrés divers. Lorsque la macula est lésée des deux



Au cours d'une rétinopathie diabétique, l'aspect de la rétine évolue. Par rapport à une rétine normale (a), on constate une multiplication des vaisseaux, lesquels sont anormaux : du sang s'en

échappe (b, les exsudats apparaissent en jaune) et la rétine s'épaissit. Au stade de la rétinopathie proliférative, les néovaisseaux se multiplient (c).

côtés, la vision centrale de précision est fortement diminuée. Quand la vision périphérique persiste une rééducation adaptée permet aux malades de mieux utiliser la vision périphérique : même s'ils ne voient plus les détails, ils peuvent encore s'orienter dans l'espace, et poursuivre certaines activités.

Environ 90 pour cent des personnes ayant un diabète depuis une vingtaine d'années ont une rétinopathie à un stade plus ou moins avancé ; parmi elles, 20 pour cent présenteront la forme proliférative.

La rétinopathie survient d'abord chez les diabétiques insulino-dépendants, où la maladie est souvent plus grave. De nombreuses personnes diabétiques découvrent leur maladie au cours d'une visite de routine chez l'ophtalmologiste, car les premiers stades de la maladie – voire des stades plus avancés, où des lésions sont déjà présentes – sont généralement asymptomatiques.

Comme l'on ne dispose pas de traitement curatif de la rétinopathie, le dépistage précoce reste crucial pour surveiller l'évolution de la maladie et préserver le plus longtemps possible la vue des diabétiques. Pour évaluer la progression de la maladie, les ophtalmologistes disposent de deux techniques de visualisation de la rétine : l'examen du fond d'œil et l'angiographie. L'examen du fond d'œil, une observation directe de la rétine, est encore très utilisé. Pourtant il n'est pas un moyen très efficace de détection précoce des anomalies de la rétine chez le diabétique.

L'angiographie permet d'observer les fuites à un stade précoce : on injecte au patient un produit fluorescent, qui est conduit par voie sanguine jusqu'à la rétine ; le médecin prend une série de photographies de la rétine, lorsque le composé fluorescent l'a atteinte. Cette méthode met bien en évidence la fermeture des vaisseaux et l'altération de la paroi des vaisseaux : lorsque la paroi est devenue hyperperméable, on observe des «fuites» qui sont un bon indicateur du degré d'atteinte de l'endothélium vasculaire.

Toutefois, certains signes, par exemple l'occlusion des capillaires, ne sont pas spécifiques de la rétinopathie diabétique et sont fréquents dans d'autres types de rétinopathie. D'autres méthodes sont en cours d'évaluation ; c'est le cas de la mesure de l'épaisseur de la rétine, qui devrait permettre aux ophtalmologistes de dépister les rétinopathies diabétiques précoces.

Plus on dépiste une rétinopathie à un stade précoce, plus les chances d'en bloquer l'évolution augmentent. D'abord parce que l'on normalise mieux la

Évolution de la rétinopathie diabétique



- Des modifications biologiques surviennent ;
- La viscosité du sang et l'agrégation plaquettaire augmentent ;
- L'endothélium est endommagé ;

- Les parois vasculaires perdent leur élasticité ;
- L'épaisseur de la membrane basale augmente ;

- Le diamètre des capillaires diminue, créant une hypertension locale ;
- Pour pallier l'hypertension, les capillaires se distendent et deviennent perméables ;

- Du fluide quitte les capillaires et s'accumule dans le milieu environnant ;
- L'oxygénation est insuffisante, provoquant une hypoxie ;

- Des facteurs de croissance de l'endothélium sont synthétisés ;
- Le système subit un stress oxydatif ;
- De nouveaux vaisseaux se forment pour compenser l'approvisionnement insuffisant en oxygène et en éléments nutritifs..

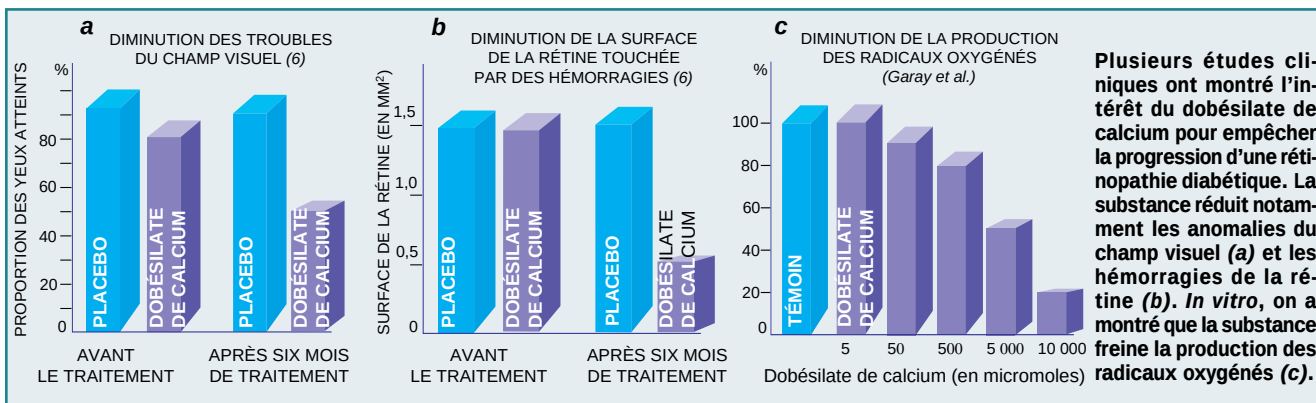
concentration sanguine en sucre. En outre, divers médicaments, qui devraient corriger les anomalies du métabolisme rétinien lié à un excès de sucre, sont en cours d'évaluation ; enfin des substances neuro- et vasoprotectrices pourraient également protéger le système nerveux et le système vasculaire (on peut notamment administrer des anti-oxydants, le stress oxydatif étant une des causes des lésions rétinienues).

LA NÉCESSITÉ D'UN DÉPISTAGE PRÉCOCE

Aujourd'hui l'arsenal thérapeutique est très limité et l'on a parfois recours à la thérapie par rayons laser : ces rayons assurent la coagulation des vaisseaux qui fuient et des néovaisseaux anormaux. La vision n'est pas améliorée pour autant, mais cette intervention empêche que la vue ne continue à se dégrader par prolifération des vaisseaux et par multiplication des exsudats. Après le traitement, le patient perçoit souvent de petites taches noires qui, normalement, s'estompent avec le temps. Malheureusement, même lorsque le traitement laser fait régresser, voire cesser les fuites, de

nouvelles zones perméables réapparaissent souvent.

Avant les manifestations cliniques, surviennent des modifications biologiques, histologiques et physiopathologiques. Un médicament qui combattrait ces modifications précoces retarderait l'apparition des troubles liés au diabète. Ainsi, l'hyperglycémie s'accompagne d'une augmentation de la viscosité du sang. Les forces de cisaillement du sang dans les capillaires augmentent, de sorte que l'endothélium vasculaire est endommagé. Certaines protéines, notamment les protéines présentes dans les parois vasculaires, subissent des modifications chimiques et diverses membranes, dont la membrane basale, s'épaississent. En outre, la paroi des capillaires perd son élasticité, et certains vaisseaux finissent par se fermer. Il en résulte une hypertension locale. Pour lutter contre ces anomalies, les parois des vaisseaux se dilatent sous l'effet de divers facteurs de croissance de l'endothélium : les capillaires se distendent, perdent leur étanchéité et des fuites se produisent. De nouveaux vaisseaux se développent sous l'effet de facteurs de croissance.



L'APPORT DU DOBÉSILATE DE CALCIUM

Dans ce contexte, le sulfonate de calcium de 2,5 dihydroxybenzène, encore nommé dobésilate de calcium, offre un apport intéressant : en agissant sur les paramètres physiologiques responsables des anomalies cliniques, il ralentit l'évolution de la maladie. Il freine l'épaississement de la membrane basale (1) et, par conséquent, la perméabilité des capillaires, ce qui réduit les fuites de sang et de plasma. Parce qu'il réduit la fragilité capillaire (2), il diminue les hémorragies rétinienues. Il limite l'effet des substances vasoactives et la desquamation des cellules endothéliales (3) et, ce faisant, restaure la structure et la fonction normales de l'endothélium vasculaire. Ainsi, il augmente la résistance des capillaires, réduit les hémorragies, et aide l'endothélium à assurer sa fonction normale.

Il agit également sur le sang : en augmentant la flexibilité des érythrocytes, il diminue la viscosité du sang (4), normalisant le flux sanguin et l'irrigation de la rétine. En réduisant la concentration en fibrinogène, il améliore la perfusion des tissus. Enfin, le dobésilate inhibe l'agrégation plaquettaire (5), ce qui réduit le risque d'occlusion des capillaires.

Le dobésilate a été testé au cours de plusieurs essais cliniques en double aveugle contre placebo sur des personnes ayant une rétinopathie diabétique proliférative. Chez ces personnes ayant des hémorragies, des exsudats, des œdèmes rétinienues, une prolifération des vaisseaux et une acuité visuelle diminuée, l'administration de dobésilate stabilise les hémorragies, les micro-anévrysmes, les exsudats, les œdèmes et l'acuité visuelle.

Des personnes non insulino-dépendantes qui présentaient un début de rétinopathie, une pression intra-oculaire élevée, une acuité visuelle inférieure à la normale, des hémorragies rétinienues et une hyperviscosité du sang et du plasma ont également été traitées. Sur 79 personnes traitées, on a constaté une

diminution (d'environ 30 pour cent) du nombre des personnes ayant des anomalies du champ visuel, et des hémorragies. Chez les personnes traitées par le dobésilate, la surface de la rétine touchée par des hémorragies a diminué de plus de 50 pour cent, tandis qu'elle augmentait de près de 3 pour cent chez les personnes traitées par le placebo (6).

Les études *in vitro* ont montré que le dobésilate réduit l'hyperperméabilité en inhibant les effets des substances vasoactives (4), en réduisant la synthèse de collagène (7), en limitant la desquamation des cellules endothéliales et en renforçant la paroi vasculaire. Le dobésilate s'est également révélé être un piège efficace des radicaux libres, délétères pour l'endothélium. Il réduit l'oxydation des lipides de la membrane des érythrocytes. On a même constaté qu'il empêche la formation des radicaux libres (8).

Ainsi le dobésilate combat les modifications pathologiques précoces de la structure et de la fonction des capillaires de la

rétine, avant l'apparition des micro-anévrysmes, des œdèmes et des hémorragies. Il améliore la nutrition de la rétine et favorise la transmission de la lumière vers les cônes et les bâtonnets. Lorsque l'atteinte diabétique n'est pas trop avancée, les différents essais menés ont confirmé la diminution de la viscosité du plasma et du sang, une stabilisation de la perméabilité des capillaires de la rétine, une diminution des micro-anévrysmes, des exsudats et des hémorragies. L'acuité visuelle s'améliore, le champ visuel s'élargit et le stade d'évolution de la maladie régresse.

Parce qu'il diminue la perméabilité des vaisseaux de l'œil et réduit la viscosité du sang ainsi que les risques d'hémorragie et d'occlusion des capillaires, le dobésilate de calcium convient bien au traitement précoce des rétinopathies diabétiques. L'administration précoce de dobésilate de calcium ralentit la progression de la maladie et, par conséquent, il peut retarder la nécessité de pratiquer une photocoagulation par laser.

1 - Ch. HASSLACHER et al., *Inhibition of the Increased Synthesis of Capillary Basement Membrane in Diabetic Rats in vivo*, in VASA, vol. 10, pp. 148-150, 1981.

2 - R. SÉVIN et al., *Étude longitudinale des rétinopathies diabétiques traitées depuis au moins cinq ans par le dobésilate de calcium*, XXII^e Congress of Ophthalmology, Paris 26-31 mai 1974.

3 - H. SINZINGER et al., *Platelet Function and Prostaglandins in Patients with Peripheral Vascular Disease Treated with Calcium Dobesilate*, in Prostagl. Leukotr. Med., vol. 29, pp. 1-9, 1987.

4 - E. ERNST, *Improvement of Reduced Erythrocyte Flexibility by Calcium Dobesilate*, in Münch. Med. Wschr., vol. 126, pp. 125-126, 1984.

5 - P. GLOVICZKI et al., *Prevention of Platelet Deposition by Ibuprofen and Calcium Dobesilate in Expanded Polytetrafluoroethylene Vascular Grafts*, in Am. J. Surg., vol. 150, pp. 589-591, 1985.

6 - B. VOJNIOVIC, *Doxium® Reduces Blood Hyperviscosity and Lowers Elevated Intraocular Pressure in Patients with Diabetic Retinopathy and Glaucoma*, in Ophthalmic Res., vol. 23, pp. 12-20, 1991.

7 - O. SCHMUT, *Effet of Calcium Dobesilate on the Inhibition of Collagen Fibrillogenesis by Glucose in vitro*, in Arzneimittelforschung, vol. 39, pp. 1555-1557, 1989.

8 - J. BRUNET et al., *In vitro Antioxidant Properties of Calcium Dobesilate*, in Fund. Clin. Pharmacol., vol. 12, pp. 205-212, 1998.

Le compte rendu du symposium qui a eu lieu le 12 juin 1999 à Genève est à paraître dans Focus on Diabetic Retinopathy :

- A.-A. DOSSO, *Physiopathology of Diabetic Retinopathy : New Concepts* (Suisse).
- C.D.A. STEHOUWER, *Endothelial Dysfunction in the Diabetic Patient* (Hollande).
- R.P. GARAY, *Doxium® Mechanism of Action, Recent Pharmacological Findings* (France).

• J.G. CUNHA-VAZ, *Diabetic Retinopathy : Diagnosis, Investigation including Fluorometry and Medication* (Portugal).

• M. ULBIG, *Doxium® : The Caldiret Clinical Study, its Aims and Methodology* (Allemagne).

• A. SERES, *Diabetic Retinopathy : Current Treatment Considerations, a Practising Ophthalmologist's View* (Hongrie).



Au service de la
médecine.



P H A R M A

OM PHARMA • Rue du Bois-du-Lan 22 • Case postale 84 • 1217 Meyrin 2/Genève
Tél. 022 783 11 11 • Fax 022 783 11 22 • mailbox@ompharma.com