

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..

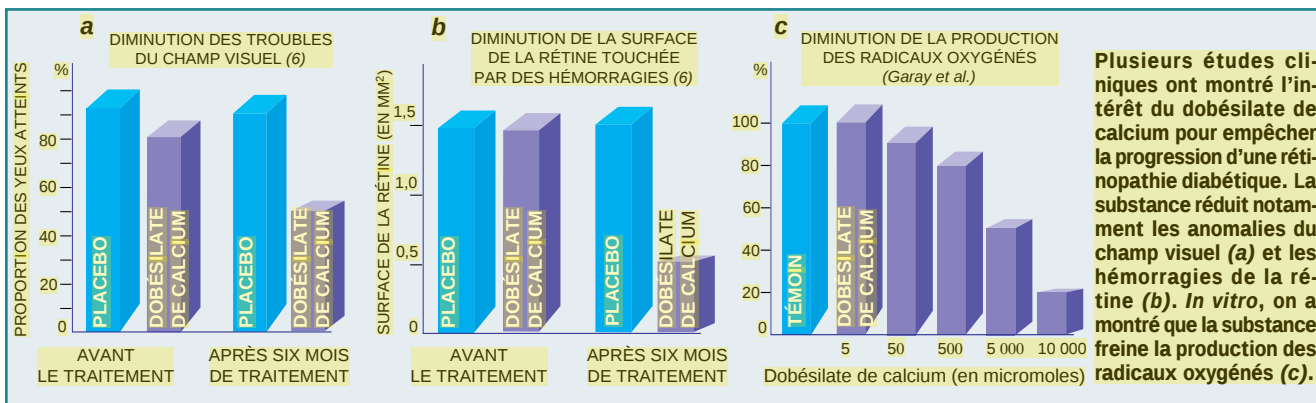
concentration sanguine en sucre. En outre, divers médicaments, qui devraient corriger les anomalies du métabolisme rétinien lié à un excès de sucre, sont en cours d'évaluation ; enfin des substances neuro- et vasoprotectrices pourraient également protéger le système nerveux et le système vasculaire (on 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-anévrismes, 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-anévrismes, 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-anévrismes, 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).