

Traitement médical de la rétinopathie diabétique

**H Sackmann
JP Tauber
A Mathis**

Résumé. – Actuellement, les médicaments à la disposition des cliniciens ayant démontré de façon formelle leur efficacité sur la prévention ou la stabilisation de la rétinopathie diabétique (RD) sont peu nombreux. Grâce à de grandes études d'intervention thérapeutique comme le DCCT (diabetes control and complications trial), le lien direct entre l'hyperglycémie chronique et la RD est parfaitement démontré. Une quasi-normalité glycémique est donc recommandée dans tous les consensus pour les patients dans le diabète de type 1 comme dans ceux de type 2. L'hypertension artérielle (HTA) et la dyslipidémie doivent également bénéficier d'un traitement efficace. L'utilisation en pratique médicale courante des antiagrégants plaquettaires, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC) nécessite une précision des indications par des études à plus long terme. Les inhibiteurs de l'aldose réductase et les inhibiteurs de la glycation des protéines n'ont pas fait encore la démonstration probante de leur efficacité. L'utilisation de ces molécules reste une voie de recherche. Au total, le traitement médical de la RD se résume avant tout au traitement des facteurs de risque du processus pathologique. Les stratégies thérapeutiques s'appuyant sur nos connaissances étiopathogéniques restent encore à développer.

Introduction

L'évolution des connaissances en matière d'ophtalmologie et de diabétologie a permis, ces dernières années, une meilleure compréhension de la RD notamment en ce qui concerne sa relation avec l'hyperglycémie chronique. Dans les pays développés, on observe une croissance continue du nombre de cas de diabète dépistés, principalement non insulino-dépendant (DNID), type 2 [27]. La RD est estimée être la première cause de cécité légale acquise chez les personnes entre 20 et 74 ans [1, 33] et représente donc un problème majeur de santé publique. Son traitement et sa prévention sont donc des priorités.

Rétinopathie diabétique et normoglycémie

Il est maintenant admis pour la RD, comme pour d'autres complications liées au diabète, que le niveau d'hyperglycémie, mesuré par l'hémoglobine glyquée (HbA1c), est le facteur de risque dominant [18, 43]. Il est mis en évidence dans la plupart des grandes études épidémiologiques de la littérature et notamment dans la Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) [33].

Intensification du traitement dans le diabète

Efficacité

Un bon équilibre glycémique diminue le risque d'évolution vers une RD ou le risque d'aggravation d'une RD déjà présente. Cette démonstration peut être

considérée comme acquise pour le diabète insulino-dépendant (DID), type 1, grâce aux résultats de l'étude du DCCT [19]. Cette étude a consisté à suivre, de façon prospective et randomisée, 1 441 patients DID pendant une durée moyenne de 6,5 années. Il s'agissait d'évaluer l'efficacité de l'intensification du traitement, et en particulier de l'insulinothérapie, sur la survenue des complications liées au diabète. Concernant la RD dans le groupe traité de façon intensive, comparé au groupe traité conventionnellement, on notait à la fin des 6,5 années de suivi des patients une réduction du risque de voir apparaître une RD de 76 %, une réduction du risque de progression d'une RD déjà installée de 54 % et une diminution du risque d'apparition d'une RD proliférante ou non proliférante sévère de 47 %. Pour le DNID type 2, l'efficacité d'un bon équilibre glycémique sur la prévention du risque de survenue ou d'aggravation d'une RD est probable [22] et l'intensification du traitement recommandée [50]. Une étude japonaise récente portant sur 107 patients confirme cette impression : 110 patients ont été suivis pendant 6 ans, 55 en prévention primaire, 55 en prévention secondaire. Les stades d'aggravation de la RD ont été définis selon les recommandations de l'Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) [20]. Les patients de chaque groupe ont été randomisés en deux groupes : un groupe bénéficiant d'un traitement intensifié (TI) avec multi-injections d'insuline et objectif glycémique strict et un groupe traité par insuline de façon conventionnelle (TC). Dans le groupe TI en prévention primaire, le pourcentage cumulé d'apparition d'une RD est au bout de 6 ans de 7,7 % contre 32 % pour le groupe TC. En prévention secondaire, le pourcentage cumulé d'aggravation d'une RD est de 19,2 % dans le groupe TI contre 44 % dans le groupe TC [45]. L'hyperglycémie chronique est donc un facteur de risque majeur pour la RD, aussi bien dans le DID que dans le DNID, et son contrôle strict est indispensable.

Moyens

Une collaboration active multidisciplinaire entre le médecin généraliste, l'ophtalmologiste et le diabétologue est recommandée [1, 11, 28, 40]. Le développement de l'éducation à l'autosurveillance glycémique par glycémie capillaire est un préalable indispensable [40]. L'amélioration individuelle de l'hygiène alimentaire et le développement d'une activité physique régulière

Henry Sackmann : Chef de clinique-assistant des Hôpitaux, service de diabétologie.
Jean-Pierre Tauber : Professeur des Universités, chef du service de diabétologie.
André Mathis : Professeur des Universités, chef du service d'ophtalmologie.
Centre hospitalo-universitaire Toulouse-Rangueil, 1, avenue Jean-Poulhès, 31054 Toulouse cedex, France.

Toute référence à cet article doit porter la mention : Sackmann H, Tauber JP et Mathis A. Traitement médical de la rétinopathie diabétique. Encycl Méd Chir (Elsevier, Paris), Ophtalmologie, 21-240-F-25, 1998, 3 p.

DE LA RÉTINOPATHIE DIABÉTIQUE

est nécessaire. Pour le diabète de type 1, le consensus actuel est d'obtenir une quasi-normalité glycémique [19]. Une attention particulière sera apportée au contrôle des hypoglycémies. Cet objectif glycémique nécessite la multiplication des injections ou le recours aux systèmes d'infusion continue d'insuline (pompe à insuline) pour l'atteindre [4, 5, 6, 35, 46, 49, 53]. Pour le diabète de type 2, les mêmes recommandations d'objectif glycémique devront être vraisemblablement appliquées [44]. Une utilisation optimisée des antidiabétiques oraux classiques (biguanides, sulfamides, inhibiteurs de l' α -glucosidase), futurs (thiazolidinediones...) et de l'insulinothérapie, doivent permettre d'obtenir les mêmes résultats glycémiques que chez le DID.

Précautions

Des précautions particulières devront être prises chez les patients présentant une RD en cas d'intensification du traitement. Une normalisation glycémique trop brutale peut aggraver les lésions rétinienne indépendamment du type de diabète [29, 30]. Un bilan ophtalmologique précis avec fond d'œil détaillé et angiographie rétinienne est un préalable indispensable.

Rétinopathie diabétique et facteurs de risque en dehors de l'hyperglycémie**Lipides**

La sévérité des exsudats rétiens dans le diabète est positivement corrélée au taux de cholestérol plasmatique et à l'augmentation du LDL (*low density lipoprotein*) comme le démontre l'ETDRS [12, 25]. La diminution du HDL-cholestérol constitue également un bon marqueur de risque d'exsudats [34]. Le traitement médical de ces dyslipidémies par des mesures diététiques adaptées et un traitement hypolipidémiant par statines (inhibiteurs de l'HMG Co-A [hydroxy-3-méthyl glutaryl coenzyme A] réductase) peut améliorer certaines lésions rétiennes [12, 26].

Hypertension artérielle

L'HTA est un facteur de risque reconnu pour le développement de l'œdème maculaire et est associée avec la présence d'une RD proliférante [1]. Dans le DID, un chiffre de pression artérielle diastolique (PAD) inférieure à 74 mmHg serait un facteur protecteur contre l'aggravation de la RD [3]. Dans tous les cas, le traitement de l'hypertension artérielle est impératif.

Inhibiteurs de l'enzyme de conversion

L'augmentation de la microalbuminurie chez le sujet diabétique, supérieure à 30 mg/24 h (témoin d'un risque rénal [38]) est concomitante d'une augmentation de la sévérité d'une RD [1, 14, 39]. Même en l'absence d'HTA, l'action des IEC est favorable sur l'hémodynamique rénale [37, 38]. Il existe un système rénine-angiotensine tissulaire et vasculaire rétinien dont les perturbations pourraient participer à l'aggravation de la RD [28]. Une amélioration de l'évolution de la RD a été constatée avec le captopril [9, 36] et plus récemment, avec le lisinopril [10]. Au total, l'utilisation, dans le diabète, des IEC en première intention pour le traitement de l'HTA est souhaitable même si la preuve définitive de leur efficacité directe sur la RD n'est pas acquise.

Rétinopathie diabétique et traitements découlant de la physiopathologie**Facteurs à action pariétale**

L'origine des altérations structurales pariétales et tissulaires de la rétine dans le diabète est encore mal connue. La voie des polyols est une voie métabolique accessoire chez le sujet normal qui devient prépondérante en cas d'hyperglycémie chronique. Le glucose intracellulaire en excès est transformé en sorbitol par une aldose réductase. Il s'accumule dans la cellule et entraînerait des altérations de son métabolisme.

Inhibiteurs de l'aldose réductase

Chez l'animal, ont été étudiés principalement les effets préventifs des inhibiteurs de l'aldose réductase sur la rétinopathie expérimentalement induite (Sorbitol, Tolrestat...). Ils retardent la dégénérescence des péricytes

ainsi que la formation secondaire de microanévrismes. Chez l'homme, les essais cliniques se sont concentrés sur l'étude d'un éventuel effet positif sur la réversibilité de lésions déjà installées. Les résultats sont décevants [15, 31]. À ce jour, aucun traitement n'est disponible en pratique clinique courante.

Inhibiteurs de la glycation des protéines

Chez l'animal, l'inhibition de la glycation des protéines par l'aminoguanidine semble efficace sur la protection rétinienne [13]. Ce mécanisme jouerait un rôle important dans la toxicité de l'hyperglycémie sur les péricytes rétiens et pourrait être accessible à des thérapeutiques spécifiques non encore élaborées pour la pratique clinique à ce jour [7].

Stress oxydatif, radicaux libres et rétinopathie diabétique

On connaît le rôle toxique de l'hyperoxygénation et des radicaux libres sur les cellules rétiennes [28]. Plusieurs molécules ont été proposées comme antiradicaux libres. Des études contrôlées prolongées sont nécessaires pour apprécier leur efficacité réelle (dérivés du ginkgo biloba, vitamine E, trimétazidine...).

Facteurs à action vasculaire**Facteurs antiangiogéniques (interféron...)**

Récemment, des agents antiangiogéniques ont été utilisés avec succès dans le traitement d'hémangiomes sévères de l'enfant [16, 24, 52]. Des études chez le singe [42] et préliminaires chez l'homme [23] ont montré une efficacité de cette approche thérapeutique sur la RD proliférante. Ils pourraient être proposés pour certains cas particuliers (rubéose irienne, prolifération vasculaire intravitréenne...) [47].

Correcteurs de l'hyperagrégabilité plaquettaire**Acide acétylsalicylique**

Les résultats les plus intéressants proviennent de l'ETDRS [21]. Ils montrent l'absence d'effets bénéfiques de l'aspirine sur l'évolution de la RD mais aussi l'absence d'effets délétères, l'aspirine peut donc être utilisée en prévention des complications cardiovasculaires même en présence d'une RD. Pour des RD moins évoluées, l'étude DAMAD [17, 48] montre une certaine efficacité de l'aspirine sur l'évolution du nombre de microanévrismes.

Ticlopidine

La ticlopidine (Ticlid®) a été étudiée au cours de deux grandes études faisant référence. L'étude multicentrique randomisée américaine TIMAD publiée en 1990 [51] (453 patients diabétiques) et l'étude belge BTRS (Belgium Ticlopidine Retinopathy Study Group) plus récente [8] qui comportait 100 patients diabétiques. Dans ces deux études, il s'agissait de RD peu sévères, mais leur évolution était significativement freinée par la ticlopidine.

Au total

Il pourrait donc exister une efficacité propre aux antiagrégants plaquettaires sur la progression de la RD, surtout débutante [8, 17, 51]. Pour les RD plus évoluées, cela semble exclu au moins pour l'aspirine [21]. Une précision des indications est cependant nécessaire pour la pratique quotidienne.

Vasodilatateurs

Il pourrait exister un bénéfice de ces produits sur la progression de la RD. Klein le constate sur une série limitée avec le naftidrofuryl (Praxilène®) [32]. D'autres vasodilatateurs ont depuis été testés, comme le chlorhydrate de buflomédil (Fonzylane®)... Les travaux de la littérature sont cependant restreints concernant ces molécules, et leur prescription ne peut être codifiée.

Facteurs hormonaux : inhibiteurs de l'hormone somatotrope (GH)

L'utilisation de l'hypophysectomie ou de l'hypophysectomie radioactive dans le traitement de la RD proliférante a été abandonnée dès les années 1970. L'efficacité du traitement par laser, la morbidité sur la fonction hypophysaire et l'absence d'efficacité déterminante démontrée ont motivé cet abandon. L'inhibition pharmacologique de l'axe somatotrope par la somatostatine puis

par ses dérivés synthétiques (Sandostatine®, Somatuline® LP) a été étudiée par la suite [41]. La démonstration de l'efficacité de ces produits sur la RD est insuffisante et l'utilisation en routine ne peut être envisagée actuellement.



La responsabilité de nombreux mécanismes a été mise en avant pour expliquer la survenue d'une rétinopathie chez un patient diabétique. Peu d'interventions thérapeutiques contrôlées ont pu à ce jour

permettre l'émergence de thérapeutiques efficaces pour les cliniciens et la pratique médicale courante. Pour prévenir et améliorer le pronostic de la RD, les recommandations sont d'obtenir une quasi-normalité glycémique dans le diabète (type 1 ou type 2) [2]. Une normalisation des chiffres de pression artérielle et le traitement des sujets hyperalbuminuriques même normotendus avec utilisation des IEC en première intention est souhaitable. La place des autres molécules et les stratégies thérapeutiques pour les utiliser restent encore à définir.

Références

- [1] American Diabetes Association. Position statement. Screening for diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1995 ; 18 (suppl 1) : 21-23
- [2] American Diabetes Association. Position statement. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998 ; 21 (suppl 1) : S47-S49
- [3] Bonnet S, Marechal G. Influence of arterial hypertension on diabetic retinopathy. *J Mal Vasc* 1992 ; 17 : 308-310
- [4] Bordat B, Misse P, Zaluski S, Rouault R, Mirouze J. Surveillance par vitréofluorophotométrie de diabétiques traités par pompe à insuline, avec rétinopathie absente ou minime. *J Fr Ophtalmol* 1989 ; 12 : 421-425
- [5] Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hansen K. Effects of intensified insulin treatment on various lesions of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1985 ; 100 : 644-653
- [6] Brinchmann-Hansen O, Dahl-Jorgensen K, Hanssen KF, Sandvik L. The response of diabetic retinopathy to 41 months of multiple insulin injections, insulin pumps, and conventional insulin therapy. *Arch Ophthalmol* 1988 ; 106 : 1242-1246
- [7] Brownlee M. Glycosylation products as toxic mediators of diabetic complications. *Annu Rev Med* 1991 ; 42 : 159-166
- [8] BTRS Group. Clinical study of ticlopidine in diabetic retinopathy. Belgian Ticlopidine Retinopathy Study Group (BTRS). *Ophthalmologica* 1992 ; 204 : 4-12
- [9] Chase HP, Garg SK, Harris S, Hoops S, Jackson WE, Holmes DL. Angiotensin-converting enzyme inhibitor treatment for young normotensive diabetic subjects : a two year trial. *Ann Ophthalmol* 1993 ; 25 : 284-289
- [10] Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet* 1998 ; 351 : 28-31
- [11] Chen CJ, Herring J, Chen AS. Managing diabetic retinopathy : the partnership between ophthalmologist and primary care physician. *J Miss State Med Assoc* 1995 ; 7 : 201-208
- [12] Chew EY, Klein ML, Ferris FL, Remaley NA, Murphy RP, Chanry K et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS) report 22. *Arch Ophthalmol* 1996 ; 114 : 1079-1084
- [13] Chibber R, Molinatti PA, Wong JSK, Mirlees D, Kohner EM. The effect of Aminoguanidine and Tolrestat on glucose toxicity in bovine retinal capillary pericytes. *Diabetes* 1994 ; 43 : 758-763
- [14] Crimi S, Cipolli D, Infantone E, Infantone L, Lunetta M. Microalbuminuria and severity of diabetic retinopathy in type 1 diabetic patients : association and relationship with some risk factors. *Diabete Metab* 1995 ; 21 : 440-445
- [15] Cunha-Vaz JG, Mota CC, Leite EC, Abreu JR, Ruas MA. Effect of Sulindac on the permeability of the blood retinal barrier in early diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1307-1311
- [16] D'Amico DJ. Diseases of the retina. *N Engl J Med* 1994 ; 331 : 95-106
- [17] DAMAD study group. Effect of aspirin alone and aspirin plus dipyridamole in early diabetic retinopathy. A multicenter randomized controlled clinical trial. The DAMAD Study Group. *Diabetes* 1989 ; 38 : 491-498
- [18] Danne T, Weber B, Hartmann R, Enders I, Burger W, Honever G. Long-term glycemic control has nonlinear association to the frequency of background retinopathy in adolescents with diabetes. *Diabetes Care* 1994 ; 17 : 1390
- [19] Diabetes control and complications trial research group (DCCT). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 977-986
- [20] Early treatment diabetic retinopathy study research group (ETDRS). Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1985 ; 103 : 1796-1806
- [21] Early treatment diabetic retinopathy study research group (ETDRS). Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 1991 ; 98 (suppl 5) : 757-765
- [22] Emanuele N, Klein R, Abraira C, Colwell J, Comstock J, Henderson WG et al. Evaluations of retinopathy in the VA Cooperative study on glycemic control and complications in type II diabetes (VA CSDM). *Diabetes Care* 1996 ; 19 : 1375-1381
- [23] Engler CB, Sander B, Koefoed P, Larsen M, Vinding T, Lund-Andersen H. Interferon alpha-2a treatment of patients with subfoveal neovascular macular degeneration a pilot investigation. *Acta Ophthalmol* 1993 ; 71 : 27-31
- [24] Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alpha-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992 ; 326 : 1456-1463
- [25] Ferris FL, Chew EY, Hoogwerf BJ. Serum lipids and diabetic retinopathy. Early treatment diabetic retinopathy study group. *Diabetes Care* 1996 ; 11 : 1291-1293
- [26] Gordon B, Chang S, Kavanagh M, Berrocal M, Yannuzzi L, Robertson C, Drexler A. The effects of lipid lowering on diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1991 ; 112 : 385-391
- [27] Gourdy P, Ruidavets JB, Ferrières J, Fauvel J, Perret B, Tauber JP. Fréquence des anomalies de la tolérance glucidique dans la population d'âge moyen en Haute-Garonne. Impact des nouveaux critères diagnostiques du diabète. Abstract : Alfediam, Marrakech, 1998
- [28] Grange JD. La rétinopathie diabétique. Paris : Société française d'ophtalmologie et Masson, 1995 : 430-462
- [29] Grunwald JE, Riva CE, Martin DB, Quint AR, Epstein PA. Effect of an insulin-induced decrease in blood glucose on the human diabetic retinal circulation. *Ophthalmology* 1987 ; 94 : 1614-1620
- [30] Henricsson M, Janzon L, Groop L. Progression of retinopathy after change of treatment from oral antihyperglycemic agents to insulin in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1995 ; 18 : 1571-1576
- [31] Hotta N, Kakuta H, Ando F, Sakamoto N. Currents progress in clinical trials of aldose reductase inhibitors in Japan. *Exp Eye Res* 1990 ; 50 : 625-628
- [32] Klein M, Hirche H. Étude en double aveugle du Nafidrofuryl dans les rétinopathies diabétiques. *Klin Mbl Augenheilk* 1985 ; 187 : 195-201
- [33] Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy (WESDR) : an update. *Aust NZ J Ophthalmol* 1990 ; 18 : 19-22
- [34] Kordonouri O, Danne T, Hopfen Muller W, Enders I, Hovener G, Weber B. Lipid profiles and blood pressure : are they risk factors for the development of early background retinopathy and incipient nephropathy in children with insulin-dependent diabetes mellitus ? *Acta Paediatr* 1996 ; 85 : 43-48
- [35] Kroc collaborative study group. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of the Kroc collaborative study. *JAMA* 1988 ; 260 : 37-41
- [36] Larsen M, Hommel E, Parving HH, Lund-Andersen H. Protective effect of captopril on the blood-retina barrier in normotensive insulin-dependent diabetic patients with nephropathy and background retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1990 ; 228 : 505-509
- [37] Lewis EJ, Lawrence MD, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD, for the collaborative study group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 1456-1462
- [38] Marre M, Krempf M. La microalbuminurie chez les diabétiques : II- Aspects méthodologiques et perspectives thérapeutiques. *Diabetes Metab* 1987 ; 13 : 232-239
- [39] Marshall G, Garg SK, Jackson WE, Holmes DL, Chase HP. Factors influencing the onset and progression of diabetic retinopathy in subjects with insulin-dependent diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 1133-1139
- [40] Massin P, Angioi-Duprez K, Bacin F, Cathelineau B, Cathelineau G, Chaine G et al. Recommandations de l'ALFEDIAM : dépistage, surveillance et traitement de la rétinopathie diabétique. *Diabetes Metab* 1996 ; 22 : 203-209
- [41] Mc Combe M, Lightman S, Hamilton AM, Lightman SL. Effect of a long acting somatostatin analogue (BIM, 23014) on proliferative diabetic retinopathy : a pilot study. *Eye* 1991 ; 5 : 569-575
- [42] Miller JW, Stinson WG, Folkman J. Regression of experimental iris neovascularization with systemic alpha-interferon. *Ophthalmology* 1993 ; 100 : 9-14
- [43] Nathan DM. The pathophysiology of diabetic complications : how much does the glucose hypothesis explain ? *Ann Intern Med* 1996 ; 124 : 86-89
- [44] Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, Miyata T, Isami S, Motoyoshi S et al. Intensive insulinotherapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus : a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995 ; 28 : 103-117
- [45] Okada S, Ichiki K, Tankuchi S, Hamada H, Matsuo N, Ota Z. Factors related to the development and the progression of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *J Int Med Res* 1996 ; 24 : 214-220
- [46] Olsen T, Richelsen B, Ehlers N, Beck-Nielsen H. Diabetic retinopathy after 3-year treatment with continuous subcutaneous insulin infusion (CSII). *Acta Ophthalmol* 1987 ; 65 : 185-189
- [47] Paques M, Massin P, Gaudric A. Growth factors and diabetic retinopathy. *Diabete Metab* 1997 ; 23 : 125-130
- [48] Plu G, Lecrubier C, Scarabin PY, Baudoin C, Samama M. Does increased platelet aggregation have a prognostic value in the deterioration of background diabetic retinopathy ? The DAMAD study group. *Thromb Haemost* 1990 ; 64 : 202-205
- [49] Reichard P, Nilsson BY, Rosenqvist U. The effect of long term intensified insulin treatment on the development of microvascular complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993 ; 329 : 304-309
- [50] Rubin RJ, Altman WM, Mendelson DN. Health care expenditures for people with diabetes mellitus, 1992. *J Clin Endocrinol Metab* 1994 ; 78 : 809A-809F
- [51] TIMAD study group. Ticlopidine treatment reduces the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. The TIMAD Study Group. *Arch Ophthalmol* 1990 ; 108 : 1577-1583
- [52] White CW, Sondheimer HM, Crouch EC, Wilson H, Fan LL. Treatment of pulmonary hemangiomas with recombinant interferon alpha-2a. *N Engl J Med* 1989 ; 320 : 1197-1200
- [53] Zaluski S, Millet P, Selam JL. Improvement of retinopathy in the diabetic treated with an intraperitoneal insulin pump. *J Fr Ophtalmol* 1985 ; 8 : 449-454