

TRADUCTION

Comparaison entre la Prednisolone et l'Indométacine topique dans le traitement des inflammations post-opératoires

P. SOURDILLE ^a, X. ZANLONGHI ^a, V. BRON ^b, C. ALLAIRE ^b et C. TRINQUAND ^b

OBJECTIF : Comparer, au moyen du Laser Flare Cell Meter (L. F. C. M.) l'action anti-inflammatoire de l'indométacine à 1%, de l'indométacine à 0,1% et de la prednisolone à 0,25% dans les suites d'une intervention chirurgicale de la cataracte. **PLAN DE L'ÉTUDE :** étude en double insu, randomisée, portant sur l'inflammation post-opératoire aux 1er, 2ème, 15ème et 60ème jours après l'intervention. **LIEU :** clinique Sourdille, Nantes, France. **PATIENTS:** 102 adultes devant subir une intervention chirurgicale de la cataracte, répartis au hasard dans trois groupes de traitement. **PARAMETRES MESURES :** tyndall protéique et cellulaire (L. F. C. M. KOWA FC 1000), pression intra-oculaire (PIO) et tolérance (Échelle Visuelle Analogique). **RÉSULTATS :** on a noté un tyndall protéique plus faible aux 2ème et 15ème jours dans les deux groupes recevant de l'indométacine, par rapport au groupe prenant de la prednisolone ($p < 0,01$). Il n'y a eu aucune différence au niveau du tyndall cellulaire. La PIO était plus élevée au 2ème jour dans le groupe traité par prednisolone mais cette différence est peu significative lorsqu'on prend en considération les valeurs pré-opératoires. Pour ce qui est de la tolérance, l'indométacine à 1% a induit plus d'effets secondaires que les deux autres traitements. **CONCLUSION :** dans cette étude, l'indométacine paraît plus efficace dans la réduction de l'inflammation provoquée par l'intervention chirurgicale de la cataracte et la formule à 0,1% semble être la mieux tolérée.

MOTS-CLÉS: indométacine; inflammation post-opératoire; Laser Flare Cell Meter.

INTRODUCTION

Il existe plusieurs méthodes permettant d'évaluer l'inflammation dans les suites d'extraction du cristallin cataracté. L'examen à la lampe à fente ne permet pas une quantification et les résultats obtenus varient d'un observateur à l'autre. La fluorophotométrie [1] est précise et fiable mais il s'agit d'une technique invasive difficile à renouveler. Le Laser Flare Cell Meter (L. F. C. M.) de Mitsuru Sawa [2] est une méthode objective, non invasive et sans contact permettant de quantifier les protéines et les cellules libérées dans la chambre antérieure par rupture de la barrière hémato-aqueuse. On peut utiliser cette méthode immédiatement après l'intervention de la cataracte afin d'identifier les premiers symptômes de cette rupture. Des mesures relevées dans des conditions normales [3] et pathologiques [4] ont démontré la fiabilité de cet instrument et des résultats, lesquels ne dépendent pas de l'observateur.

Nous considérons que le L. F. C. M. représente le moyen le plus efficace pour étudier l'inflammation post-opératoire provoquée par le traumatisme chirurgical lié à l'intervention de la cataracte.

De nombreux traitements destinés à diminuer l'inflammation post-opératoire ont été utilisés. L'injection sous-conjonctivale ne s'est pas révélée plus efficace que la voie locale [5]. La bétaméthasone associée au céfuroxime par rapport au seul céfuroxime ne s'est pas avérée plus efficace dans la prévention de la rupture de la barrière hémato-aqueuse (BHA) [6]. Il ne semble pas exister de différence entre la prednisolone et la bétaméthasone à ce niveau [7].

Quelle est l'efficacité des agents anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)? L'indométacine utilisée seule, comparativement à un contrôle [8] diminue la formation de fibrine, de la même façon que le flurbiprofène par rapport à la dexaméthasone [9]. La dexaméthasone associée au diclofenac est plus efficace que lorsqu'elle est utilisée seule, dans la réduction du tyndall protéique dans la chambre antérieure [10]. L'indométacine comparée au flurbiprofène [11] diminue plus le tyndall protéique et cellulaire dès le premier jour.

Il semble qu'il n'existe pas de données comparant l'action anti-inflammatoire de l'indométacine par rapport à celle de la prednisolone. L'objectif de notre étude était donc de comparer, au moyen du L. F. C. M., l'action anti-inflammatoire de l'indométacine à 1% à celle de l'indométacine à 0,1% et de la prednisolone en post chirurgie de la cataracte.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Une étude randomisée, en double-insu, a comparé 102 patients opérés dans un seul centre par le même chirurgien. Les critères d'inclusion étaient: patients ayant au moins 45 ans, pupille normale et cornée claire, tyndall protéique pré-opératoire ≤ 15 photons et consentement écrit éclairé du patient. Les critères d'exclusion étaient: maladies inflammatoires et ophtalmiques, synéchies, pathologie cornéenne, intolérance aux AINS, traitements anti-inflammatoires antérieurs (10 jours avant l'intervention), patients monophtalmes, grossesse.

Dans tous les cas, il a été réalisé une extraction extracapsulaire manuelle avec implantation en chambre postérieure sans iridectomie périphérique, sans agent myotique ou solution de rinçage, ni viscoélastique. Les patients ont été répartis dans l'un des trois groupes suivants selon la randomisation: indométacine à 0,1%, indométacine à 1% et prednisolone à 0,25%. La posologie était identique pour les trois collyres:

^a Clinique Sourdille, 8 rue Camille Flammarion, 44000 Nantes, France et ^b Laboratoire Chauvin, BP 1174, 34009 Montpellier cedex 01, France

- (1) veille de l'intervention : 1 goutte 4 fois par jour
 (2) jour de l'intervention : 1 goutte 2 heures
 1 goutte 1 heure
 1 goutte 30 minutes } avant l'intervention
 (3) après l'intervention : 1 goutte 4 fois par jour (pendant 15 jours)
 1 goutte 3 fois par jour (pendant 6 semaines)

Analyse statistique

Les valeurs moyennes ont été comparées au moyen des tests statistiques suivants (logiciel SAS, SAS Institute) : analyse de variance pour les valeurs de pression intra-oculaire dont la distribution est gaussienne, NPARIWAY (test de Kruskal-Wallis, un test non paramétrique) pour les variables dont la distribution ne suit pas une loi normale, telles que tyndall protéique et cellulaire et données relatives à la tolérance.

L'utilisation d'autres médicaments anti-inflammatoires était interdite pendant toute la durée de l'étude, sauf en cas d'inflammation post-opératoire sévère (synéchie, exsudat fibrineux, hypopion) nécessitant la prise de corticoïdes. Toutes les mesures pré et post-opératoires ont été prises par le même observateur indépendant. On a évalué l'inflammation de la chambre antérieure à l'aide du L. F. C. M. KOWA FC 1000 aux 1er, 2ème, 15ème et 60ème jours conformément à la recommandation de Sawa [12]. La PIO a été mesurée au moyen du Tonomètre de Goldman à J 0, puis aux 2ème, 15ème et 60ème jours. Pour ce qui est de l'évaluation de la tolérance, nous avons utilisé l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) afin de tester les trois collyres à J 0, puis aux 15ème et 60ème jours.

RÉSULTATS

Les patients étaient répartis dans trois groupes, comme suit: 36 patients dans le groupe recevant de l'indométacine à 0,1%, 32 dans le groupe de l'indométacine à 1% et 34 dans le groupe prenant de la prednisolone à 0,25%. Les valeurs moyennes et les écarts types du tyndall protéique et cellulaire et de la pression intra-oculaire (PIO) sont présentés dans les Tableaux 1 à 3. Avant l'intervention, il n'existait pas de différence significative entre les trois groupes, d'après les critères étudiés. L'évolution post-opératoire du tyndall protéique et cellulaire et de la PIO est illustrée dans les Figures 1 à 3.

Tableau 1 : Tyndall protéique moyen (ph/ms) ± ET

Groupes	Indo 0,1%	Indo 1%	Pred 0,25%	Test de Kruskal-Wallis
Pré-op	8,47 ± 5,13	6,92 ± 2,90	6,64 ± 3,45	0,421
J1	29,18 ± 24,09	26,76 ± 37,22	28,73 ± 16,32	0,202
J224,32	± 18,69	27,47 ± 38,73	46,61 ± 44,46	0,004
J15	12,87 ± 6,54	10,07 ± 6,53	23,15 ± 15,53	0,0001
J60	10,20 ± 5,35	8,05 ± 4,78	9,86 ± 4,13	0,120

Tableau 2 : tyndall cellulaire moyen (cellules/0,075mm³) ± ET

Groupes	Indo 0,1%	Indo 1%	Pred 0,25%	Test de Kruskal Wallis
Pré-op	0,51 ± 0,92	1,83 ± 7,13	1,43 ± 3,67	0,947
J	17,38 ± 14,89	10,75 ± 10,58	17,20 ± 14,36	0,051
J2	10,70 ± 12,91	11,82 ± 12,61	13,43 ± 12,39	0,582
J15	1,63 ± 2,91	1,74 ± 2,47	4,35 ± 15,81	0,783
J60	0,30 ± 0,57	0,58 ± 1,15	0,77 ± 1,53	0,268

Tableau 3 : PIO moyenne (± ET)

Groupes	Indo 0,1%	Indo 1%	Pred 0,25%	Analyse de variance
Pré-op	13,94 ± 2,63	14,47 ± 2,61	14,79 ± 1,96	0,352
J2	14,37 ± 2,51	14,45 ± 3,01	16,65 ± 4,49	0,014
J2-pré-op	0,53 ± 2,72	0,03 ± 3,80	1,73 ± 4,85	0,220 A de V
J15	14,62 ± 4,77	13,93 ± 2,99	14,97 ± 5,94	0,548 test K-W
J60	13,72 ± 2,11	13,52 ± 2,06	13,96 ± 2,27	0,708
				0,774

Tableau 4 : Tolérance moyenne (mm) ± ET

Groupes	Indo 0,1%	Indo 1%	Pred 0,25%	Test de Kruskal-Wallis
J0	35,69 ± 16,14	43,66 ± 11,78	36,50 ± 17,32	0,135
J15	39,34 ± 10,26	46,74 ± 17,93	36,84 ± 13,16	0,062
J60	38,87 ± 8,43	41,29 ± 8,88	40,11 ± 10,99	0,728

Figure 1
EVOLUTION DU TYNDALL PROTEIQUE MOYEN

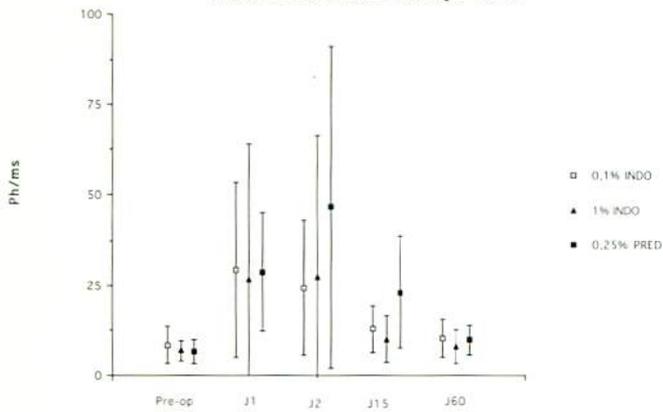


Figure 2
EVOLUTION DU TYNDALL CELLULAIRE MOYEN

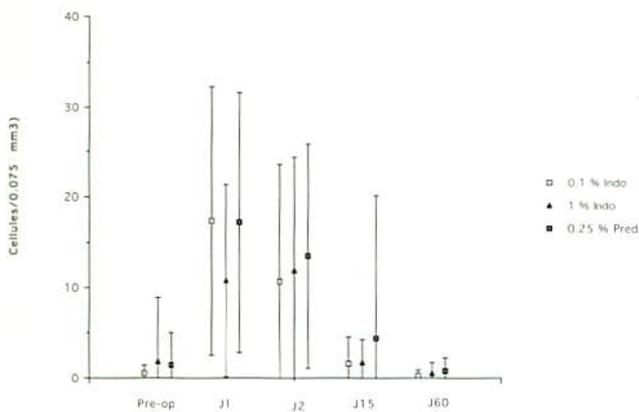


Figure 3
EVOLUTION DE LA PIO MOYENNE

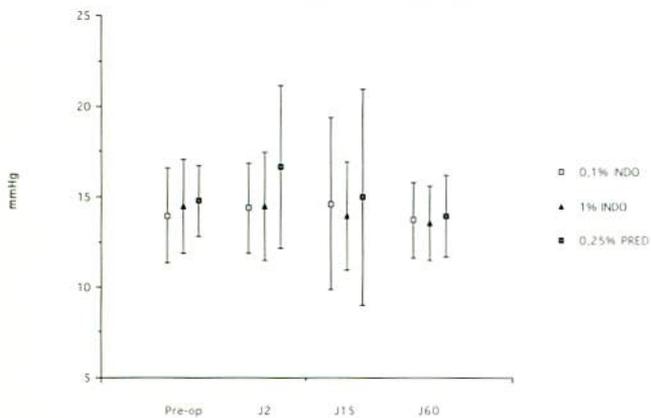
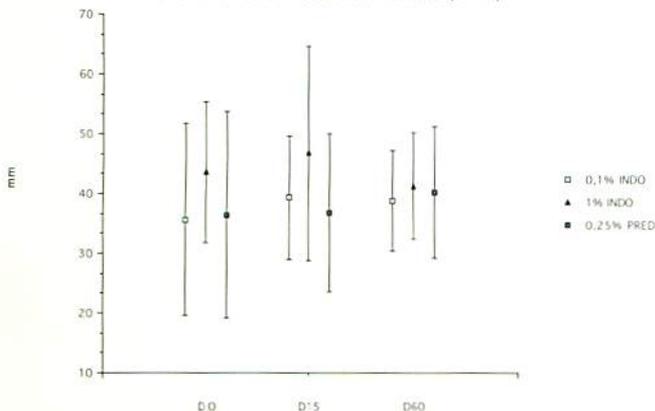


Figure 4
EVOLUTION DE LA TOLERANCE MOYENNE (E.V.A.)



Tyndall protéique

L'aspect général de la courbe du tyndall protéique post-opératoire montre une augmentation maximale le 1er et le 2ème jour, puis une diminution avec retour à la normale le 60ème jour. Le tyndall protéique moyen est moins important aux 2ème et 15ème jours dans les groupes recevant de l'indométacine que dans celui prenant de la prednisolone. Cette différence est statistiquement significative le 2ème et le 15ème jour.

Jour 2 : $P = 0,003$ entre l'indométacine à 1% et la prednisolone à 0,25%

$P = 0,0049$ entre l'indométacine à 0,1% et la prednisolone à 0,25%

Jour 15 : $P = 0,0001$ entre l'indométacine à 1% et la prednisolone à 0,25%

$P = 0,0001$ entre l'indométacine à 0,1% et la prednisolone à 0,25%

Tyndall cellulaire

Le nombre moyen de cellules augmente, puis diminue jusqu'à son niveau normal au cours des deux mois suivant l'intervention. La différence entre les groupes n'est pas significative.

PIO

Dans le groupe prenant de l'indométacine, on n'a pas noté de variation majeure au niveau de la PIO. Le 2ème jour, la PIO moyenne du groupe recevant de la prednisolone est relativement plus élevée que celle des patients traités à l'indométacine, mais cette différence n'est pas significative lorsqu'on prend en considération les valeurs pré-opératoires. Aux 15ème et le 60ème jours, les trois groupes sont similaires.

Complications pré et post-opératoires

Avant l'intervention, un cas d'hémorragie expulsive incomplète et quatre ruptures capsulaires (une avec hémorragie expulsive) ont été rapportées. Après l'intervention, nous avons noté un cas d'OMC clinique (groupe de la prednisolone) et cinq cas d'inflammation clinique nécessitant un traitement supplémentaire à base de corticoïdes locaux, dont quatre dans le groupe recevant de la prednisolone et un dans celui de l'indométacine à 1%.

Tolérance

Les valeurs moyennes et les écarts-types sont indiqués dans le Tableau 4, l'évolution de la tolérance dans la Figure 4. On n'a pas constaté de différence significative entre l'indométacine à 0,1% et la prednisolone à 0,25%, ces deux formules ayant été bien tolérées. En revanche, l'indométacine à 1% a provoqué une moins bonne tolérance à l'instillation. Treize patients ont interrompu le traitement à la suite de douleurs et/ou de gêne, dont deux dans le groupe de l'indométacine à 0,1%, trois dans celui de la prednisolone et huit dans le groupe de l'indométacine à 1%.

DISCUSSION

Malgré une importante variabilité des valeurs relevées juste après l'intervention, cette étude montre une différence significative au niveau des résultats anti-inflammatoires obtenus dans les trois groupes. Les deux formules d'indométacine se sont avérées plus efficaces dans la réduction du tyndall protéique que la solution de prednisolone à 0,25%: on remarque un net aplatissement de la courbe au lieu d'une ascension entre le 1^{er} et le 2^{ème} jour et un retour aux niveaux pré-opératoires autour du 15^{ème} jour.

La différence entre l'indométacine et la prednisolone existe encore au 15^{ème} jour: le niveau du tyndall protéique est deux fois plus élevé dans le groupe de la prednisolone. Ainsi, la rupture de la barrière hémato-aqueuse est moins importante avec les traitements à base d'indométacine et la normalisation est plus rapide.

Le degré de rupture initiale est très important dans le pronostic de l'oedème maculaire cystoïde: il convient de mettre en valeur tous les traitements permettant de réduire l'importance et la durée de la rupture.

Le F. L. C. M. compte également les cellules: l'observation des courbes des Figures 1 et 2 montre que la diminution des cellules est approximativement la même que celles des protéines. Toutefois, nous n'avons pas constaté de différence significative entre les trois groupes. Les valeurs moyennes étaient différentes le premier jour.

Pour ce qui est des cellules, on a obtenu une valeur de 10,75 dans le groupe de l'indométacine à 1% par rapport à 17,38 dans celui de l'indométacine à 0,1% et de 17,20 dans le groupe recevant de la prednisolone à 0,25%, pour une valeur p de 0,095. De la même façon que pour les protéines, la numération cellulaire est globale: on mesure les cellules inflammatoires et celles décollées mécaniquement (pigment). Cela explique certainement la diminution des courbes des cellules à partir du premier jour dans les trois groupes, à l'inverse des protéines.

La réaction des patients indique que l'indométacine à 0,1% est la mieux tolérée des deux formulations testées. Les corticoïdes et les agents non-stéroïdiens agissent différemment sur la production de prostaglandines. Les corticoïdes bloquent la production de l'acide arachidonique par inhibition de la phospholipase A2, tandis que l'indométacine bloque la voie de la cyclo-oxygénase qui transforme l'acide arachidonique en prostaglandines.

Lors d'études effectuées sur des animaux (paracentèse chez le lapin), il a été démontré que l'indométacine empêche la fuite de protéines entraînée par la rupture de la barrière hémato-aqueuse. A l'inverse des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase, la dexaméthasone n'empêche ni la rupture de la barrière hémato-aqueuse, ni la libération de prostanoïdes [13]. Il est possible d'expliquer ce manque d'efficacité de la dexaméthasone par le fait que les tissus cibles ne parviennent pas à synthétiser les facteurs anti-phospholipase. On a démontré que les plaquettes ne réagissent pas au traitement par dexaméthasone [13]. En effet, il a été établi que les glucocorticoïdes nécessitent une synthèse protéinique, telle que la lipocortine, pour parvenir

à inhiber la phospholipase A2 et par conséquent, la production de prostaglandines.

Si de prochaines études confirment ce résultat, nous devons nous interroger sur l'utilité des traitements habituels à base de corticoïdes à la suite d'une intervention chirurgicale de la cataracte. Selon nos mesures et la littérature, l'indométacine représente actuellement l'un des agents anti-inflammatoires les plus actifs. D'autres évaluations sont nécessaires pour savoir si la protection de la barrière hémato-aqueuse peut être plus efficace.

RÉFÉRENCES

1. K Miyake. : Fluorophotometric evaluation of the blood-aqueous barrier following the cataract surgery and intraocular lens implantation. *J. Cataract Refract. Surg.*, 1988 ; **14** : 560-568.
2. M Sawa, Y Tsurimaki, T Tsuru, H Shimizu. : New Quantitative Method to determine Protein Concentration and Cell number in Aqueous in Vivo. *Jap. J. Ophthalmol.*, 1988 ; **32** : 132-142.
3. SM Shah, DJ Spalton, SE Smith. Measurement of Aqueous Cells and Flare in Normal Eyes. *Br. J. Ophthalmol.*, 1991 ; **75** : 348-352.
4. A El-Maghraby, A Marzouki, TM Matheen, J Soucek, M Van der Karr. Reproducibility and Validity of Laser Flare/Cell Meter Measurements as an Objective Method of Assessing Intraocular Inflammation. *Arch. Ophthalmol.*, 1992 ; **110** : 960-962.
5. R Sanders, CJ MacEwen, WM Haining. A comparison of Prophylactic, Topical and Subconjunctival Treatment in Cataract Surgery. *Eye*, 1992 ; **6** : 105-110.
6. SM Shah, JD McHugh, DJ Spalton. The Effects of Subconjunctival Betamethasone on the Blood Aqueous Barrier following Cataract Surgery : a Double -Blind Randomised prospective Study. *Br. J. Ophthalmol.*, 1992 ; **76** : 475-478.
7. M Diestelhorst, F Aspacher, W Konen, GK Kriegelstein, RD Hilgers. Effect of Dexamethasone 0,1% and Prednisolone acetate 1,0% eye drops on the Blood-Aqueous Barrier after Cataract Surgery : a controlled randomized Fluorophotométric Study. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.*, 1992 ; **230** : 451-453.
8. Y Tsurimaki, M Sawa, H Shimizu. Effects of Topical Indomethacin to the Protein and Cell Count in the Aqueous after Intraocular Lens Implantation. *Jap. J. Clin. Ophthalmol.*, 1989 ; **43** : 183-186.
9. RC Drews. Management of Postoperative Inflammation : Dexamethasone Versus Flurbiprofen. a quantitative Study Using the New Flare Cell Meter. *Ophthalmic Surg.*, 1990 ; **21** : 560-562.
10. P Othenin-Girard, X Borruat, E Bovey, N Pittet, CP Herbort. Association Diclofenac-Dexamethasone dans le Traitement de l'Inflammation Postopératoire : étude prospective en double-insu.
11. J Strobel, W Seitz, K Tietze. Etudes quantitatives sur les concentrations protéiques et cellulaires dans la chambre antérieure lors de chirurgies de la cataracte sous traitement par des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. *Ophthalmologica*, 1991 ; **202** : 86-93.
12. M Sawa. Clinical Application of Laser Flare- Cell Meter. *Jap. J. Ophthalmol.*, 1990 ; **34** : 346-363.
13. E Latour, JY Driot, C Coquelet, C Bonne. The role of platelets in blood-aqueous barrier breakdown induced by anterior chamber paracentesis in the rabbit. *Current Eye Research*, 1989 ; **8** : 1105-1110.