




OATAO is an open access repository that collects the work of Toulouse researchers and makes it freely available over the web where possible

This is an author's version published in: <http://oatao.univ-toulouse.fr/> 25321

To cite this version:

Dupuy, Océane . *Effets de l'instillation oculaire unique et répétée d'un collyre gélifié in situ de timolol 0,5% sur l'ouverture pupillaire, la pression intraoculaire et la fréquence cardiaque chez le chat sain*. Thèse d'exercice, Médecine vétérinaire, Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse – ENVT, 2017, 56 p.

Any correspondence concerning this service should be sent to the repository administrator: tech-oatao@listes-diff.inp-toulouse.fr

EFFETS DE L'INSTILLATION OCULAIRE UNIQUE ET REPETEE D'UN COLLYRE GELIFIE *IN SITU* DE TIMOLOL 0.5% SUR L'OUVERTURE PUPILLAIRE, LA PRESSION INTRAOCULAIRE ET LA FREQUENCE CARDIAQUE CHEZ LE CHAT SAIN

THESE
pour obtenir le grade de
DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

DIPLOME D'ÉTAT

*présentée et soutenue publiquement
devant l'Université Paul-Sabatier de Toulouse*

par

DUPUY Océane
Née, le 17/01/1991 à PARIS (75)

Directeur de thèse : M. Alain REGNIER

JURY

PRESIDENT :
M. Pierre FOURNIE

Professeur à l'Université Paul-Sabatier de TOULOUSE

ASSEESSEURS :
M. Alain REGNIER
M. Jean-Yves DOUET

Professeur à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE
Maître de Conférences à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

MEMBRE INVITE :
Mme Sophie JUGANT

Chargée de consultation à l'Ecole Nationale Vétérinaire de TOULOUSE

Répartition des Enseignants-Chercheurs par Département.

Mise à jour : 03/11/2017

DIRECTRICE : ISABELLE CHMITELIN

ELEVAGE ET PRODUITS/SANTÉ PUBLIQUE VÉTÉINAIRE	SCIENCES BIOLOGIQUES ET FONCTIONNELLES	SCIENCES CLINIQUES DES ANIMAUX DE COMPAGNIE, DE SPORT ET DE LOISIRS
<p>Responsable : M. SANS</p> <p><u>ALIMENTATION ANIMALE :</u> M. ENJALBERT Francis, PR Mme PRIYMENKO Nathalie, MC Mme MEYNADIER Annabelle, MC</p> <p><u>ÉPIDÉMIOLOGIE :</u> Mathilde PAUL, MC</p> <p><u>PARASITOLOGIE-ZOOLOGIE :</u> M. FRANC Michel, PR M. JACQUIET Philippe, PR M. LIENARD Emmanuel, MC Mme BOUHSIRA Emilie, MC</p> <p><u>HYGIÈNE ET INDUSTRIE DES ALIMENTS :</u> M. BRUGÈRE Hubert, PR M. BAILLY Jean-Denis, PR Mme BIBBAL Delphine, MC Mme COSTES Laura, AERC Mme DAVID Laure, MCC</p> <p><u>PATHOLOGIE DE LA REPRODUCTION :</u> M. BERTHELOT Xavier, PR M. BERGONIER Dominique, MC Mme CHASTANT-MAILLARD Sylvie, PR Mme HAGEN-PICARD Nicole, PR M. NOUVEL Laurent-Xavier, MC Mme MILA Hanna, MC</p> <p><u>PATHOLOGIE DES RUMINANTS :</u> M. SCHELCHER François, PR M. FOUCRAS Gilles, PR M. CORBIÈRE Fabien, MC M. MAILLARD Renaud, PR M. MEYER Gilles, PR</p> <p><u>PRODUCTION ET PATHOLOGIE AVIAIRE ET PORCINE :</u> Mme WARET-SZKUTA Agnès, MC M. JOUGLAR Jean-Yves, MC M. GUERIN Jean-Luc, PR M. LE LOC'H Guillaume, MC</p> <p><u>PRODUCTIONS ANIMALES AMÉLIORATION GÉNÉTIQUE ÉCONOMIE :</u> M. DUCOS Alain, PR M. SANS Pierre, PR M. RABOISSON Didier, MC</p>	<p>Responsable : Mme GAYRARD</p> <p><u>ANATOMIE :</u> M. MOGICATO Giovanni, MC M. LIGNEREUX Yves, PR Mme DEVIERS Alexandra, MC</p> <p><u>ANATOMIE PATHOLOGIQUE - HISTOLOGIE :</u> M. DELVERDIER Maxence, PR Mme LETRON-RAYMOND Isabelle, PR Mme BOURGES-ABELLA Nathalie, PR Mme LACROUX Caroline, PR M. GAIDE Nicolas, AERC</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE :</u> Mme BOUCLAINVILLE-CAMUS Christelle, MC</p> <p><u>MICROBIOLOGIE – IMMUNOLOGIE - MALADIES INFECTIEUSES :</u> M. MILON Alain, PR M. BERTAGNOLI Stéphane, PR M. VOLMER Romain, MC Mme BOULLIER Séverine, MC Mme DANIELS Héléne, MC</p> <p><u>BIOSTATISTIQUES :</u> M. CONCORDET Didier, PR M. LYAZRHI Faouzi, MC</p> <p><u>PHARMACIE-TOXICOLOGIE :</u> M. PETIT Claude, PR Mme CLAUW Martine, PR M. GUERRE Philippe, PR M. JAEG Philippe, MC</p> <p><u>PHYSIOLOGIE –PHARMACOLOGIE THÉRAPEUTIQUE :</u> M. BOUSQUET-MELOU Alain, PR Mme GAYRARD-TROY Véronique, PR Mme FERRAN Aude, MC M. LEFEBVRE Hervé, PR</p> <p><u>BIOCHIMIE :</u> Mme BENNIS-BRET Lydie, MC</p> <p><u>ANGLAIS :</u> M. SEVERAC Benoît, PLPA Mme MICHAUD Françoise, PCEA</p>	<p>Responsable : Mme CADIERGUES</p> <p><u>ANESTHÉSIOLOGIE</u> M. VERWAERDE Patrick, MC</p> <p><u>CHIRURGIE :</u> M. AUTEFAGE André, PR M. ASIMUS Erik, MC M. MATHON Didier, MC Mme MEYNAUD-COLLARD Patricia, MC Mme PALIERNE Sophie, MC</p> <p><u>MÉDECINE INTERNE :</u> Mme DIQUELOU Armelle, MC M. DOSSIN Olivier, MC Mme LAVOUE Rachel, MC Mme GAILLARD-THOMAS Elodie, MCC</p> <p><u>OPHTALMOLOGIE :</u> M. DOUET Jean-Yves, MC</p> <p><u>DERMATOLOGIE :</u> Mme CADIERGUES Marie-Christine, PR</p> <p><u>IMAGERIE MÉDICALE</u> M. CONCHOU Fabrice, MC</p> <p><u>BIOLOGIE MOLECULAIRE. :</u> Mme TRUMEL Catherine, PR</p> <p><u>PATHOLOGIE DES ÉQUIDES :</u> M. CUEVAS RAMOS Gabriel, MC Mme LALLEMAND Elodie, AERC</p>

A NOTRE JURY DE THESE,

A Monsieur le Professeur Pierre FOURNIE

Professeur des Universités

Praticien hospitalier

Ophthalmologie

Qui nous a fait l'honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse,

Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur Alain REGNIER

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Physiopathologie oculaire

Qui nous a conseillé et guidé dans l'élaboration de ce travail,

Hommages respectueux

A Monsieur le Docteur Jean-Yves DOUET

Maître de Conférences de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Ophthalmologie vétérinaire et comparée

Qui nous a fait l'honneur d'être assesseur à notre jury de thèse,

Hommages respectueux

A Monsieur le Professeur Didier CONCORDET

Professeur de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Mathématiques, Statistiques et Modélisation

Qui nous a apporté son expertise lors de l'élaboration de ce travail,

Sincères remerciements

A Madame le Docteur Sophie JUGANT

Chargée de Consultations de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Ophthalmologie

Pour sa participation à ce travail et son aide,

Sincères remerciements

TABLE DES MATIERES

TABLE DES ILLUSTRATIONS.....	3
LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
INTRODUCTION.....	6
I. PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE.....	8
A. Mécanisme du myosis.....	8
1. Rappels d'anatomie et de physiologie.....	8
2. Innervation autonome de la pupille.....	9
B. Régulation de la pression intraoculaire.....	10
1. Production de l'humeur aqueuse.....	10
2. Elimination de l'humeur aqueuse.....	11
3. Mesure de la pression intraoculaire.....	12
C. Glaucome félin.....	15
1. Epidémiologie clinique.....	15
2. Physiopathologie.....	15
a) Classification.....	15
b) Evolution.....	16
3. Diagnostic et traitements médicaux usuels.....	17
D. Timolol.....	19
1. Propriétés pharmacologiques.....	19
2. Formes galéniques à usage ophtalmique.....	19
3. Pharmacodynamique.....	21
a) Mode d'action.....	21
b) Effets généraux.....	22
c) Effets oculaires.....	22
(i) Effet sur la pupille.....	22
(ii) Effet sur la pression intraoculaire.....	23

II.	DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE	26
A.	Protocole expérimental	26
	1. Objectifs de l'étude	26
	2. Matériel et méthodes	26
	a) Matériel	26
	b) Méthodes	27
	3. Analyse des données et paramètres statistiques	28
B.	Résultats	30
	1. Diamètre pupillaire.....	30
	2. Pression intraoculaire	33
	3. Fréquence cardiaque.....	36
C.	Discussion	38
	1. Effet myotique	38
	2. Effet anti glaucomateux	39
	3. Effets secondaires locaux et généraux.....	41
	a) Effets secondaires locaux	41
	b) Effets secondaires cardiovasculaires	41
	c) Effets secondaires respiratoires	43
	d) Intérêts de la forme longue action	44
	CONCLUSION.....	45
	BIBLIOGRAPHIE.....	50

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 : Innervation autonome de la pupille chez le chat.....	9
Figure 2 : Voies d' élimination de l'humeur aqueuse	12
Figure 3 : Aspect normal de l'angle irido-cornéen du chat en gonioscopie.....	17
Figure 4 : Structure chimique du timolol	19
Figure 5 : Chronologie des mesures et des instillations des agents oculaires.....	28
Figure 6 : Photographies illustrant le changement de diamètre pupillaire faisant suite au traitement.....	30
Figure 7 : Evolution du diamètre pupillaire moyen de l'œil traité et de l'œil controlatéral au cours de l'étude 1.....	31
Figure 8 : Evolution de la différence moyenne de diamètre pupillaire entre les phases pré traitement et de traitement de l'étude 1	32
Figure 9 : Evolution du diamètre pupillaire moyen lors des phases pré traitement et de traitement de l'étude 2	33
Figure 10 : Evolution de la PIO moyenne de l'œil traité et de l'œil controlatéral lors de l'étude 1	34
Figure 11 : Evolution de la PIO moyenne lors des phases pré traitement et de traitement de l'étude 1	35
Figure 12 : PIO moyenne au cours des phases pré traitement et de traitement de l'étude 2	36
Figure 13 : Fréquence cardiaque moyenne au cours des phases pré traitement et de traitement.....	37

LISTE DES ABREVIATIONS

% = pourcent

ACh = Acétylcholine

AMPc = Adénosine Monophosphate cyclique

ATP = Adénosine Triphosphate

bpm = battement par minute

Ca²⁺ = ion calcium

FeLV = Feline Leukemia Virus

FIV = Feline Immunodeficiency Virus

h = heure

HA = humeur aqueuse

K⁺ = ion potassium

Mg²⁺ = ion magnésium

Mg²⁺ATPase = pompe à ions magnésium faisant intervenir une adénosine triphosphatase

mL = millilitre

mm = millimètre

mmHg = millimètre de mercure

NA = noradrénaline

Na⁺ = ion sodium

Na/K ATPase = pompe à ions sodium et potassium faisant intervenir une adénosine triphosphatase

ng = nanogramme

PIO = pression intraoculaire

PO = par voie orale

SD = Standard Deviation (écart type)

IV = par voie intraveineuse

INTRODUCTION

Le glaucome se caractérise comme un ensemble d'affections aboutissant à une élévation de la pression intraoculaire et à une dégénérescence de la rétine et du nerf optique. Il concernerait 1% des chats de plus de 7 ans (Kroll 2001). Il s'agit donc d'une affection peu rare en médecine féline, qui pourra être rencontrée par tous les vétérinaires praticiens.

Le timolol est une molécule largement utilisée en collyre pour traiter cette affection. Elle est couramment mise en place en première intention, qu'elle soit utilisée seule (Timoptol 0,25 et 0,5%, MSD ; Digaol 0,25 et 0,5%, Théa ; Gaoptol 0,25 et 0,5%, Europhta) ou associée à des inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (Cosopt, MSD ; Azarga, Alcon). A l'heure actuelle, il n'existe pas de formulation vétérinaire.

Il s'agit d'un puissant agent bêtabloquant non sélectif qui agit comme antagoniste compétitif des récepteurs bêta-adrénergiques. Son instillation oculaire a été décrite pour réduire la pression intraoculaire chez le chat sain et causer un myosis de l'œil traité (Kroll 2001). Elle peut également avoir des répercussions systémiques, notamment cardiaques (Gunther-Harrington 2016). Le traitement peut être administré sous forme de solution à 0,5% deux fois par jour ou sous forme de solution formant un gel *in situ* au contact de la cornée (Timoptic XE 0,25 et 0,5%, Merck Sharp & Dohm ; Timoptol LP 0,25 et 0,5% MSD). Cette formulation permet une application unique par jour puisqu'elle accroît le temps de contact du timolol avec la cornée et sa biodisponibilité oculaire (Kiland 2016). Elle semble donc intéressante pour un emploi chez le chat, mais elle a été peu étudiée en médecine vétérinaire comparativement à la forme collyre.

L'effet anti-glaucomeux du timolol en fait une molécule intéressante lors d'élévation de la pression intraoculaire chez l'animal. Cependant, cet effet a été davantage étudié chez le chien et chez l'Homme que chez le chat. Pourtant, l'espèce féline présente des particularités à la fois anatomiques, physiologiques et épidémiologiques non négligeables pouvant modifier l'efficacité du traitement. Nous savons notamment que le glaucome du chat est presque toujours secondaire et d'évolution chronique, nécessitant un traitement au long cours qui soit à la fois

efficace, bien toléré et facile d'administration. Or, les résultats concernant les effets du timolol sur la pression intraoculaire du chat sont inconstants selon les études et nous n'avons que très peu de données sur les effets secondaires systémiques de son application topique.

Nous nous sommes donc intéressés à l'efficacité d'une instillation oculaire unique et répétée de collyre de timolol 0,5% gel sur la réduction de la pression intraoculaire du chat sain. Nous avons également cherché à objectiver ses effets secondaires locaux et systémiques, afin de savoir s'il est effectivement indiqué dans le cadre du glaucome félin et de connaître ses éventuelles précautions d'utilisation.

La première partie de ce travail consistera en une synthèse bibliographique portant sur le mécanisme physiologique du myosis, sur la régulation et la mesure de la pression intraoculaire, ainsi que sur la physiopathologie du glaucome et ses particularités chez le chat. Enfin, les connaissances actuelles sur les propriétés pharmacologiques, les formes galéniques, le mécanisme d'action et les effets oculaires et systémiques du timolol seront exposés.

L'étude expérimentale que nous avons réalisée afin d'étudier les effets de l'instillation oculaire de timolol sur le diamètre pupillaire, la pression intraoculaire et la fréquence cardiaque du chat sera décrite et discutée dans la seconde partie.

I. PREMIERE PARTIE : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

A. Mécanisme du myosis

1. Rappels d'anatomie et de physiologie

L'iris est un diaphragme qui part des corps ciliaires et recouvre la face antérieure du cristallin. Cette structure est percée en son centre d'un orifice de diamètre variable, la pupille, qui permet d'ajuster la quantité de lumière entrant dans la chambre postérieure de l'œil.

La taille de la pupille est contrôlée par un couple de muscles antagonistes innervés par le système nerveux autonome. Le muscle sphincter de la pupille permet la contraction de l'iris, le myosis, et le muscle dilatateur de l'iris permet d'agrandir le diamètre pupillaire en provoquant la mydriase. Le muscle sphincter de l'iris est constitué d'une bande plate et fine de fibres lisses, positionnée de manière circulaire dans le stroma autour de la pupille. Ses fibres sont orientées verticalement chez le chat, c'est pourquoi sa pupille, de forme ronde en mydriase, s'allonge verticalement en myosis. Le muscle dilatateur de la pupille est constitué d'une seule couche de fibres musculaires lisses organisées radialement, s'étendant du muscle sphincter à la périphérie de l'iris. (Gelatt 2014)

Le chat présente une réponse pupillaire à la lumière à la fois directe (l'éclairement d'un œil provoque son myosis) et consensuelle (l'éclairement d'un œil provoque le myosis de l'œil controlatéral). Il s'agit d'un prédateur plus actif à l'aube et au crépuscule, lorsque la lumière se fait rare. La capacité de son iris à moduler le diamètre pupillaire lors des changements d'intensité lumineuse est donc primordiale pour son activité de chasse. Grâce à sa vision binoculaire, conférée par ses yeux frontaux, et à une bonne mobilisation de ses pupilles, il a également une excellente vision stéréoscopique lui permettant de situer des objets proches très précisément dans l'espace (Sun 2014).

2. Innervation autonome de la pupille

L'iris a une innervation double réciproque, c'est-à-dire que la stimulation d'un des muscles iriens s'accompagne de l'inhibition de l'autre (Figure 1). Les fibres nerveuses parasympathiques de l'iris correspondent à la branche autonome du nerf III oculomoteur qui prend relais dans le ganglion ciliaire ; tandis que les fibres sympathiques trouvent leur origine dans le tronc cervical et prennent relais dans le ganglion cervical crânial (Maggs 2016).

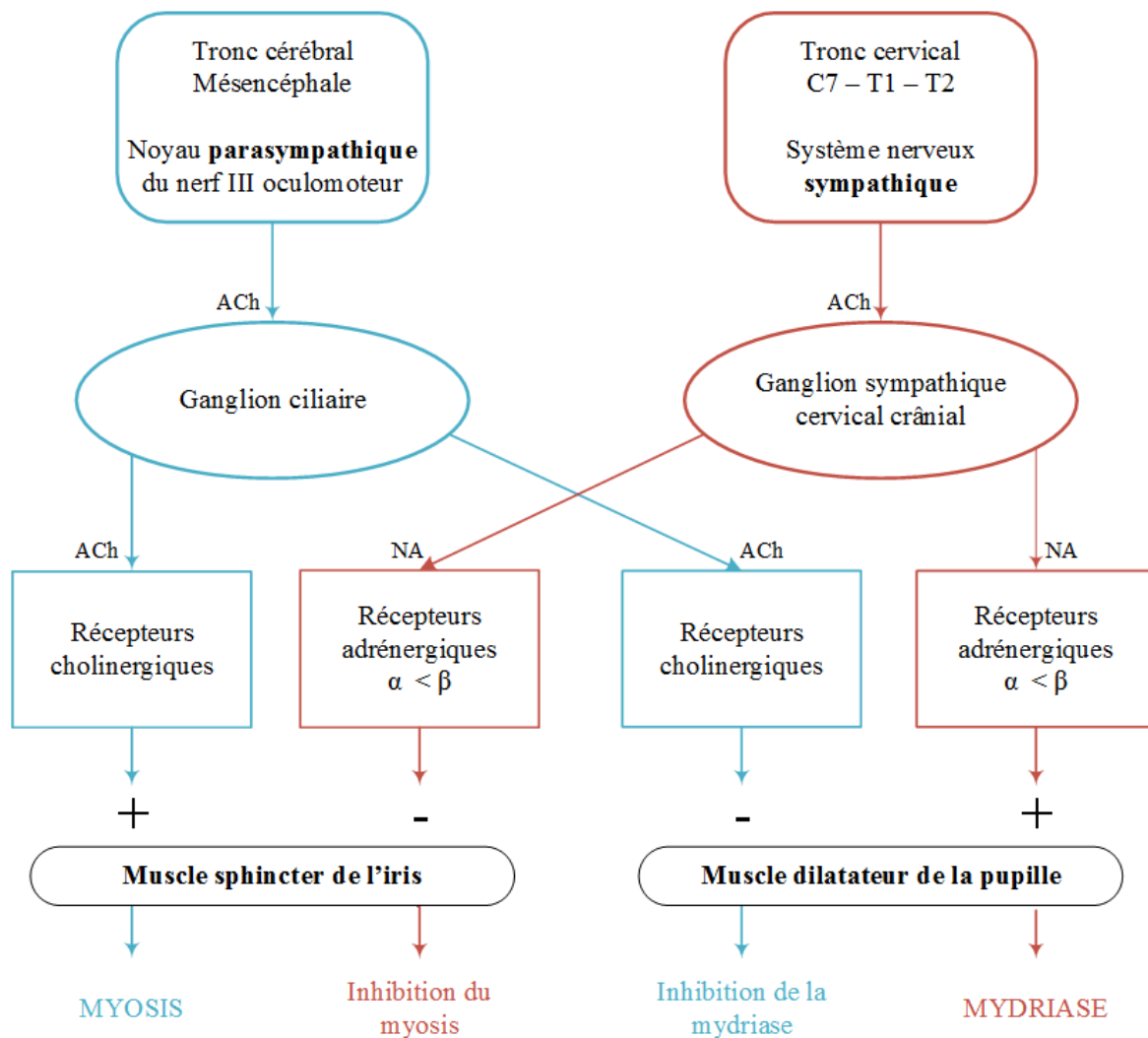


Figure 1 : Innervation autonome de la pupille chez le chat (création personnelle)

La stimulation parasympathique (en bleu) aboutit à l'induction du myosis et à l'inhibition de la mydriase, tandis que la stimulation sympathique (en rouge) aboutit à l'induction de la mydriase et à l'inhibition du myosis.

Le muscle dilatateur de la pupille est principalement sous influence sympathique, mais il contient également des fibres nerveuses parasympathiques ; il subit une double innervation (Ehinger 1967). Chez le chat, il contient des récepteurs adrénergiques principalement de type α et dans une moindre mesure de type β .

C'est l'inverse pour le sphincter de l'iris et les muscles ciliaires qui sont très majoritairement innervés par le système nerveux parasympathique, bien qu'ils comprennent également un nombre significatif de terminaisons nerveuses sympathiques (Geltzer 1969). Ils contiennent quant à eux une très grande majorité de fibres bêta-adrénergiques (Van Alphen 1965).

Ainsi, une stimulation sympathique provoque la mydriase tandis qu'une stimulation parasympathique déclenche le myosis.

B. Régulation de la pression intraoculaire

La pression intraoculaire (PIO) est due à la présence permanente d'humeur aqueuse dans la chambre antérieure, la pupille et la chambre postérieure du globe. Le maintien d'une pression physiologique résulte de l'équilibre entre sa production au niveau des corps ciliaires et son drainage dans l'angle iridocornéen.

1. Production de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse (HA) est un liquide transparent qui circule en permanence selon un processus dynamique dans le globe oculaire, grâce à des courants de convection thermiques. Elle assure la nutrition des structures non vascularisées de l'œil (notamment la cornée et le cristallin) et permet l'évacuation de leurs déchets métaboliques. Elle participe également au maintien dans une position physiologique des différents éléments constitutifs du globe, tout en assurant la transparence optique de son segment antérieur.

Elle est produite dans la chambre postérieure par les procès ciliaires, situés en arrière de l'iris. Sa production est sous contrôle autonome (système nerveux sympathique et parasympathique) et humoral (Gelatt 2014). Elle est assurée par trois mécanismes : la diffusion, l'ultrafiltration et la sécrétion. (Maggs 2016)

La diffusion passive concerne les petites molécules solubles qui suivent leur gradient de concentration au travers des capillaires ciliaires. L'ultrafiltration est également un mécanisme passif. Le différentiel de pression entre les capillaires des corps ciliaires et celle de la chambre postérieure de l'œil permet la mise en place d'une pression hydrostatique grâce à laquelle les molécules peuvent se déplacer sans consommer d'énergie.

La sécrétion active quant à elle nécessite de l'énergie sous forme d'ATP. Ce mécanisme représente 80 à 90% de la formation de l'humeur aqueuse, contre 10 à 20% pour les mécanismes passifs.

La molécule la plus concernée par ce type de transport est l'ion sodium. Sa sécrétion active dans la chambre postérieure est en partie assurée par la présence de pompes Na/K ATPase au sein de l'épithélium ciliaire (Gelatt 2014), mais sa voie de sécrétion principale reste celle de l'anhydrase carbonique. Cet enzyme catalyse une réaction qui aboutit à la formation d'acide carbonique à partir d'eau et de dioxyde de carbone. Lors de la dissociation de l'acide carbonique, des ions bicarbonates sont libérés ; ils entraînent alors avec eux l'eau et le sodium dans la chambre postérieure.

2. Elimination de l'humeur aqueuse

L'humeur aqueuse ainsi produite quitte la chambre postérieure, traverse la pupille puis circule dans la chambre antérieure, très profonde chez le chat. Elle s'écoule ensuite dans l'angle iridocornéen entre les fibres du ligament pectiné pour parvenir dans la fente ciliaire (McLellan 2011). Elle peut ensuite être éliminée par deux voies distinctes : la voie trabéculaire (ou traditionnelle) et la uvéosclérale (Figure 2).

La voie traditionnelle représente jusqu'à 97% de l'élimination de l'humeur aqueuse chez le chat, pour seulement 85% chez le chien. L'humeur aqueuse est filtrée à travers les faisceaux du réseau trabéculaire, puis elle est drainée par des vaisseaux collecteurs formant le plexus aqueux de l'angle iridocornéen. Elle parvient ensuite dans le plexus veineux de la sclère où elle peut rejoindre les veines épisclérales et conjonctivales ou bien les veines vortiqueuses puis la circulation systémique.

La voie uvéosclérale est presque anecdotique chez le chat puisqu'elle concerne moins de 3% d'élimination de l'humeur aqueuse. Elle correspond à son passage dans le muscle ciliaire puis dans l'espace supraciliaire ou suprachoroïdal. L'humeur aqueuse diffuse ensuite au travers de la sclère, dans l'orbite, par des pores scléraux (Maggs 2016).

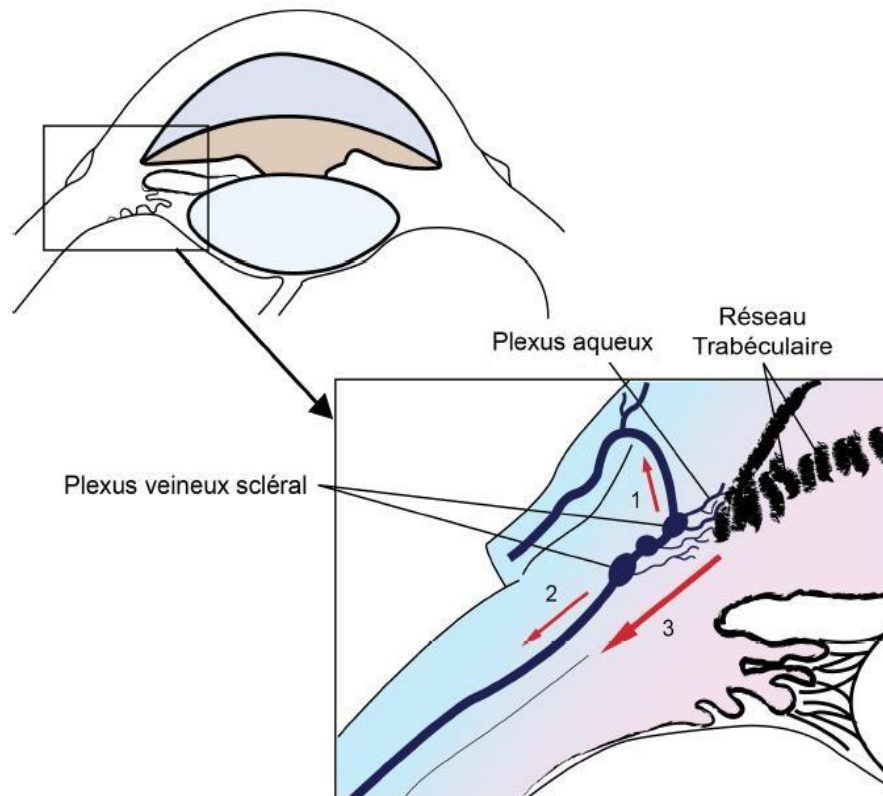


Figure 2 : Voies d' élimination de l'humeur aqueuse (d'après Maggs 2016)

L'humeur aqueuse peut être éliminée par la voie trabéculaire où elle rejoint les veines épisclérales et conjonctivales (1) ou les veines vortiqueuses (2). Elle peut également s'écouler selon la voie uvéosclérale (3) au travers du muscle ciliaire puis de la sclère.

L'humeur aqueuse suit un flux continu dans le segment antérieur du globe : son élimination doit donc être en adéquation permanente avec sa production, afin que la pression intraoculaire reste stable.

3. Mesure de la pression intraoculaire

La mesure de la pression intraoculaire fait partie de l'examen ophtalmologique complet. Pour l'obtenir de manière non invasive, les méthodes les plus employées

par les vétérinaires en pratique courante sont la tonométrie par aplanissement (Tonopen®) et la tonométrie par rebond (Tonovet®). Il est question dans les deux cas de mesurer le tonus du globe oculaire, ce qui permet d'estimer la force exercée par l'humeur aqueuse sur les parois de l'œil et d'obtenir une valeur de pression intraoculaire en mmHg (Von Spiessen 2015).

La tonométrie par aplanissement consiste à appliquer un embout de petite taille sur la cornée, préalablement anesthésiée. L'appareil se tient comme un stylo et ses embouts peuvent être à usage unique. Il mesure la force requise pour aplanir la surface cornéenne en un point donné et indique une estimation de la PIO.

La tonométrie par rebond consiste à propulser de manière électromagnétique une légère tige métallique au centre de la cornée. La décélération de la sonde et sa durée de contact avec la cornée dépendent de la pression intraoculaire. Les paramètres de son mouvement sont mesurés et permettent d'obtenir une valeur estimée de la PIO. Cette dernière technique a l'avantage de ne pas nécessiter d'anesthésie préalable de la cornée (Gelatt 2014). Cependant, s'il est indispensable qu'elle soit réalisée, l'anesthésie locale n'influe pas sur les mesures obtenues (Rusanen 2010).

Les deux techniques sont bien tolérées par les chats et permettent d'obtenir des valeurs fiables, à la fois chez l'animal sain et chez l'animal atteint de glaucome. Elle peuvent donc être utilisées pour le diagnostiquer (McLellan 2013). La reproductibilité des mesures a également été prouvée. Le Tonopen® donne des valeurs en moyenne inférieures de 2 à 3mmHg à celles obtenues avec le Tonovet®. Il est donc conseillé d'utiliser le même appareil si l'on souhaite réaliser un suivi de la PIO (Rusanen 2010).

Plusieurs études ont récemment démontré que le Tonovet® permettait une meilleure corrélation des valeurs avec celles obtenues par manométrie ; la tonométrie par rebond est donc plus exacte que la tonométrie par aplanissement. Sa précision est maximale pour des valeurs de PIO comprises entre 25mmHg et 55mmHg. En revanche, elle sous-estime la pression en dessous de 25mmHg et manque de précision pour des PIO supérieures à 50mmHg (McLellan 2013; Rusanen 2010).

Certains paramètres peuvent influencer les mesures et doivent être pris en considération. L'emploi de mydriatiques (tels que l'atropine ou le tropicamide) fait notamment augmenter la PIO car la dilatation de la pupille limite temporairement l'élimination de l'humeur aqueuse. Il est donc préférable de réaliser la mesure de pression intraoculaire avant d'avoir recours à ces molécules et de réaliser le fond d'œil à la fin de l'examen ophtalmologique. L'usage local chronique de la dexaméthasone augmente aussi la PIO de manière significative (Famose 2011). Certaines affections cornéennes (surtout celles qui modifient l'épaisseur de la cornée) peuvent également fausser l'examen en provoquant selon les cas une sous-estimation ou une surestimation des mesures (Von Spiessen 2015).

Chez le chat sain, la valeur moyenne de la pression intraoculaire mesurée par tonométrie par aplanissement est de $19,9 \pm 5,6$ mmHg (Gelatt 2014). La valeur moyenne obtenue par tonométrie à rebond est légèrement plus élevée : $20,74 \pm 0,48$ mmHg (Rusanen 2010).

La pression-intraoculaire peut cependant varier de manière physiologique d'un individu à l'autre et au cours du temps chez un même individu. Ainsi la PIO diminue en moyenne de 1,7 mmHg par année chez le chat au-delà de 7 ans et les femelles ont une PIO moyenne plus élevée que celle des mâles (respectivement $12,8 \pm 4,1$ mmHg et $11,7 \pm 3,7$ mmHg) (Kroll 2001). Le statut reproducteur est également un facteur à prendre en compte, la PIO augmentant de 3,8 mmHg en moyenne chez les femelles en période de chaleurs. Les chattes gravides ayant un taux de progestérone inférieur à 2 ng/mL voient leur PIO significativement diminuer par rapport aux femelles non gravides ou présentant un taux élevé de progestérone (Ofri 2002).

Il a aussi été mis en évidence que la pression intraoculaire suit un rythme circadien. Si certaines espèces comme le chien ou l'Homme voient leur PIO augmenter au cours de la journée, c'est l'inverse chez le chat. Sa pression intraoculaire est au plus bas le jour et atteint son maximum au cours de la nuit ; l'augmentation moyenne de 4 mmHg ayant lieu entre 21h et 6h. Ce rythme inversé pourrait être expliqué par le fait qu'il s'agisse d'un animal à comportement crépusculaire (Del Sole 2007).

C. Glaucome félin

1. Epidémiologie clinique

Le glaucome est un ensemble d'affections oculaires qui aboutissent à une accumulation d'humeur aqueuse dans le globe et à une élévation temporaire ou permanente de la pression intraoculaire, entraînant une atteinte fonctionnelle du nerf optique et des cellules ganglionnaires de la rétine. Chez l'Homme, cette affection est avant tout décrite comme une neuropathie optique éventuellement associée à une augmentation de la PIO. En médecine vétérinaire en revanche, sa définition diffère légèrement car l'hypertension oculaire est toujours au centre du mécanisme pathologique.

Le glaucome peut être unilatéral ou bilatéral. Il touche de manière indifférente les mâles et les femelles. Sa fréquence de l'espèce féline est comprise entre 0,3 et 0,9% de la population générale. Il toucherait 1% des individus de plus de 7 ans (Kroll 2001), l'âge moyen des chats diagnostiqués étant de 9 ans. Il s'agit donc d'une affection oculaire rencontrée couramment chez le chat, bien qu'elle soit plus rare que chez le chien ou chez l'Homme chez qui la prévalence est évaluée à 1,7%.

Chez le chat, on considère que la pression intraoculaire est anormalement élevée si elle est supérieure à 25mmHg ou s'il y a une différence entre les deux yeux de plus de 12mmHg (Famose 2011).

2. Physiopathologie

a) Classification

Les glaucomes peuvent être classés selon leur durée d'évolution (aigüe ou chronique), selon l'apparence macroscopique de l'ouverture de l'angle iridocornéen (angle ouvert, étroit ou fermé) et selon leur étiologie (primaire ou secondaire).

Dans le cas d'un glaucome primaire, l'élimination de l'humeur aqueuse au travers de la fente ciliaire est restreinte. Dans de très rares cas, l'angle iridocornéen est ouvert et présente une anatomie normale ; c'est la physiologie de la fente qui est modifiée et ne permet pas à l'HA d'être drainée correctement. La plupart du temps

l'angle apparaît cependant constitutionnellement anormal ; il est alors dit étroit ou fermé.

Les causes de glaucome primaire sont le plus souvent congénitales, comme la goniodystrophie ou encore la goniodysgénésie (Jegou 2007). Une prédisposition raciale a été décrite chez le burmese, le siamois, l'european shorthair et le persan (Gelatt 2014). Ce type de glaucome est sûrement sous-diagnostiqué, mais il reste relativement rare chez le chat comparativement au chien.

Le glaucome secondaire est la forme la plus courante chez le chat, elle représente 95 à 98% des cas (McLellan 2011). Dans ce cas, la circulation d'humeur aqueuse est perturbée secondairement à une autre affection oculaire. La fente ciliaire présente toujours un écrasement (Jegou 2007).

Les causes sont nombreuses et variées. Chez le chat, par ordre de fréquence, on retrouve principalement (Wilcock 1990) :

- l'uvéite lymphoplasmocytaire ; l'angle étant alors obstrué par des débris inflammatoires ou par des synéchies. Les maladies les plus impliquées dans les uvéites chroniques chez le chat sont le FIV, le FeLV et la toxoplasmose (Gelatt 2014) ;
- la néoplasie, la plus fréquente étant le mélanome irien diffus ;
- la luxation du cristallin, qui est soumise à controverse car il est difficile de déterminer avec certitude si elle est une cause ou une conséquence du glaucome.

b) Evolution

Outre les conséquences oculaires liées à la cause primaire du glaucome, l'hypertension oculaire peut endommager toutes les structures de l'œil. Le glaucome peut provoquer de la douleur, surtout si l'augmentation de la PIO est très importante et brutale. Il peut entraîner une hydrophthalmie, une buphtalmie, une instabilité du cristallin, une cataracte secondaire et une mydriase. Parmi les signes cliniques courants chez le chien on retrouve l'œdème cornéen et la congestion des veines épisclérales, qui sont plutôt des manifestations d'apparition tardive chez le chat. Si la pression intraoculaire n'est pas rapidement régulée, le fond d'œil peut être endommagé. On peut alors objectiver une excavation de la papille ou des lésions du

nerf optique. La dégénérescence des cellules ganglionnaires diminue l'acuité visuelle et peut mener rapidement à la cécité (Famose 2011).

L'évolution du glaucome chez le chat est souvent progressive, graduelle et particulièrement insidieuse. Une augmentation de la pression intraoculaire de manière modérée et chronique n'entraîne pas nécessairement de signes cliniques qui alertent les propriétaires. C'est pourquoi 70% des chats atteints de glaucome sont déjà aveugles lors de leur première consultation chez le vétérinaire (McLellan 2011).

3. Diagnostic et traitements médicaux usuels

Le diagnostic du glaucome s'appuie essentiellement sur la tonométrie. Il est conseillé de ne pas se fier à une valeur unique de pression intraoculaire mais de répéter les mesures, surtout dans le cadre de signes cliniques frustes. La gonioscopie est également indiquée car elle permet d'évaluer l'ouverture de la fente ciliaire et l'aspect du ligament pectiné (Figure 3). Cependant elle ne donne aucune information sur l'intégrité du réseau trabéculaire. La visualisation du fond d'œil par ophtalmoscopie est fondamentale pour évaluer l'intégrité du nerf optique et de la papille. Chez le chat, une échographie oculaire peut également être indiquée dans un second temps pour rechercher des causes d'uvéites ou une éventuelle néoplasie (Famose 2011).

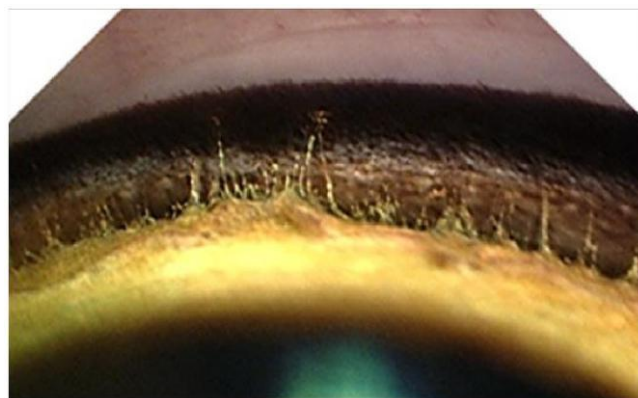


Figure 3 : Aspect normal de l'angle irido-cornéen du chat en gonioscopie (d'après McLellan 2011). Chez le chat, la vallée ciliaire est beaucoup plus large et les fibres du ligament pectiné sont plus fines et espacées que chez le chien.

Le traitement en phase aiguë est avant tout symptomatique et doit permettre de réguler la pression intraoculaire au plus vite. Dans un second temps ou lors de glaucome chronique, il est important d'établir un diagnostic étiologique pour adapter le traitement au mieux et résoudre, si possible, la cause primaire ; ce qui peut parfois nécessiter un traitement chirurgical. Les traitements médicaux usuels s'appuient sur deux principes permettant de réduire l'accumulation d'humeur aqueuse dans le globe : limiter sa formation et améliorer son élimination.

Parmi les molécules les plus employées chez le chat, on retrouve quatre classes de médicaments (Jegou 2007) :

- les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, comme l'acétazolamide, le brinzolamide ou le dorzolamide, qui permettent une réduction de la production d'humeur aqueuse en inhibant la formation d'acide carbonique (voir partie B.1.) ;

- les sympatholytiques (ou bêtabloquants) comme le timolol et le betaxolol, qui permettent également une diminution de la production d'humeur aqueuse mais par un mécanisme différent. Leur mode de fonctionnement sera abordé dans la partie D.

- les parasympathomimétiques, dont fait partie la pilocarpine. Elle favorise l'évacuation d'humeur aqueuse en provoquant le myosis et la contraction du muscle ciliaire qui augmentent l'ouverture de l'angle iridocornéen;

- Les agents osmotiques, comme le mannitol, sont uniquement utilisés dans un contexte d'hypertension oculaire majeure (PIO > 50mmHg) et aiguë. Ils permettent de gérer le glaucome dans l'urgence en jouant sur la diffusion de l'humeur aqueuse ; ils font regagner le plasma à l'eau intraoculaire.

Les analogues des prostaglandines (latanaprost, bimatoprost, travoprost) sont une classe nouvelle de molécules prometteuses chez le chien. Leur mode d'action principal est d'augmenter l'élimination de l'HA par voie uvéosclérale en relaxant les fibres du muscle ciliaire. Cette voie est presque anecdotique chez le chat et son muscle ciliaire contient relativement peu de récepteurs prostanoides F (FP) sur lesquels se fixent ces analogues des prostaglandines, contrairement au chien ou à l'Homme. Ils ont une moindre efficacité dans cette espèce et sont donc peu utilisés (McLellan 2015).

D. Timolol

Le timolol est le premier agent hypotensif oculaire bêtabloquant mis sur le marché en 1978. Il a alors révolutionné le traitement du glaucome car il était plus efficace et causait moins d'effets indésirables que les autres molécules disponibles à cette époque (Maślanka 2014).

1. Propriétés pharmacologiques

Il a pour formule chimique brute $C_{13}H_{24}N_4O_3S$ (Figure 4). C'est une molécule appartenant à la classe des antagonistes bêta-adrénergiques, aussi appelés bêtabloquants. Contrairement à d'autres molécules de sa catégorie, le timolol ne possède pas d'effet bêta-sympathomimétique intrinsèque ni d'effet stabilisateur des membranes. C'est un puissant sympatholytique non cardiosélectif, se liant avec une affinité similaire aux récepteurs adrénérgiques β_1 et β_2 . Il est cinq à dix fois plus puissant que le propranolol. Il existe sous formulation IV, PO ou sous forme de topique oculaire. Etant modérément lipophile, il a la capacité de traverser la cornée (Hoover 2016).

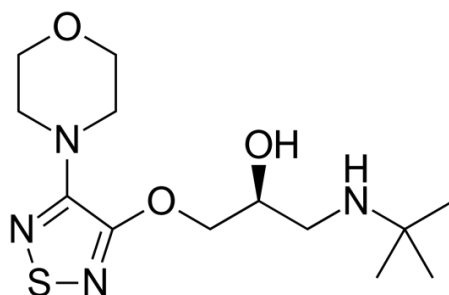


Figure 4 : Structure chimique du timolol (d'après PubChem Compound Database 2017)

2. Formes galéniques à usage ophtalmique

On trouve le timolol à usage ophtalmique sous deux formes galéniques distinctes : collyre et solution formant un gel *in situ*. Il n'existe pas de formulation vétérinaire à ce jour.

La solution en collyre contient du maléate de timolol en solution et des excipients tels que le chlorure de benzalkonium. Certaines spécialités ont pour unique principe actif le timolol (Timoptol 0,25 et 0,5%, MSD ; Digaol 0,25 et 0,5%, Théa ; Gaoptol 0,25 et 0,5%, Europhtha), tandis que d'autres l'associe à un inhibiteur de l'anhydrase carbonique. Le Cosopt (MSD) contient ainsi du dorzolamide et l'Azarga (Alcon) du brinzolamide. C'est la forme la plus utilisée actuellement car elle est très largement distribuée, bien tolérée et facile d'utilisation.

En revanche, l'emploi de cette forme galénique présente des limites. La biodisponibilité oculaire du principe actif est inférieure à 1% à cause du renouvellement physiologique rapide du film lacrymal, d'une dilution rapide par les larmes et, dans une moindre mesure, d'une absorption conjonctivale (Abdelkader 2012). Le collyre éliminé par les larmes est en grande partie absorbé par la muqueuse des canaux lacrymaux et passe ainsi dans la circulation sanguine générale où il peut causer des effets secondaires systémiques (Kumar 2002). Une étude réalisée en 2002 a en effet mis en évidence une absorption systémique d'en moyenne quatre cinquièmes du timolol administré sous sa forme collyre (Korte 2002).

L'autre forme galénique du timolol à usage ophtalmique correspond à une solution contenant du maléate de timolol et de la gomme de gelanne (Gelrite, Merck Sharp & Dohm), un hétéropolysaccharide anionique hydrosoluble produit par la bactérie *Sphingomonas elodea* (Timoptic XE 0,25 et 0,5%, Merck Sharp & Dohm ; Timoptol LP 0,25 et 0,5% MSD). La solution, liquide à température ambiante, subit une transition vers une phase gel *in situ* au contact du film pré cornéen. C'est la réticulation entre la gomme de gelanne et les cations monovalents et divalents présents dans le film lacrymal (Na^+ , K^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+}) qui permet la formation du gel. Elle est proportionnelle à la quantité disponible de ces ions, généralement élevée due à une production lacrymale réflexe suite à l'instillation du topique (Abdelkader 2012). Cette forme galénique combine les avantages d'un collyre et d'un gel en limitant leurs inconvénients.

L'instillation sous forme de collyre permet une administration d'un volume reproductible de principe actif ainsi qu'une vision moins floue qu'avec un hydrogel (Abdelkader 2012). La viscosité du gel *in situ* permet une réduction importante du drainage lacrymal et ainsi une meilleure biodisponibilité oculaire du timolol

(Rupenthal 2011). La prolongation du temps de contact avec la cornée autorise ainsi une administration moins fréquente du gel que du collyre (Abdelkader 2012). Cette formulation augmente également la pénétration oculaire du timolol à travers la cornée de l'animal (Rosenlund 1996), diminuant la concentration de principe actif nécessaire à un résultat optimal (Bonnin 2012). L'utilisation du timolol sous sa forme gel *in situ* limiterait donc ses effets secondaires systémiques. Cependant, la viscosité du gel pourrait être à l'origine d'un larmoiement important et de la formation de croûtes sur les paupières (Rupenthal 2011).

La fréquence d'administration efficace de cette forme galénique est plus faible qu'avec une solution en collyre, ce qui pourrait conduire à une meilleure observance du traitement ainsi qu'à une diminution de ses effets secondaires systémiques (Kumar 2002). Néanmoins, la réticulation indispensable à la formation de la phase gel impliquant les cations des larmes, la transition de phase pourrait être altérée chez les animaux souffrant de sécheresse oculaire (Abdelkader 2012).

3. Pharmacodynamique

a) Mode d'action

Le timolol agit sur les récepteurs bêta-adrénergiques. Ces récepteurs comprennent sept passages transmembranaires couplés à l'adényl cyclase par une protéine G. Leur stimulation induit la formation d'AMPc à partir d'ATP. Ce messager secondaire active ensuite une protéine kinase A, qui va à son tour phosphoryler une diversité de protéines (Lechat 2006).

Le timolol est un antagoniste compétitif de ces récepteurs adrénergiques et a une affinité similaire pour β_1 et β_2 . Il a donc un effet sympatholytique, c'est-à-dire qu'il inhibe le système nerveux sympathique en bloquant l'action des catécholamines. Certaines molécules bêtabloquantes ont un effet agoniste faible sur les récepteurs β en l'absence de stimulation sympathique, ce qui n'est pas le cas du timolol. Il n'a pas d'effet dépresseur cardiaque intrinsèque ni d'effet stabilisateur des membranes (Mouillé 1976).

b) Effets généraux

Les récepteurs adrénergiques β_1 sont prédominants dans le tissu nodal. En les bloquant de manière compétitive, le timolol réduit l'effet de la stimulation cardiaque sympathique. Son action a pour conséquence de diminuer la chronotropie, l'inotropie et la dromotropie du cœur. Il diminue donc le débit cardiaque, la pression artérielle systolique et la pression artérielle diastolique. Il réduit le travail du myocarde et sa consommation de dioxygène.

Au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire, l'action du timolol a pour effet de diminuer la production de rénine et par conséquent celle d'angiotensine. En agissant au niveau des récepteurs β_2 , majoritaires au niveau des muscles lisses bronchiques et vasculaires, il augmente la résistance bronchique et provoque une vasoconstriction périphérique. Enfin, son action bêtabloquante au niveau du foie et des muscles squelettiques inhibe les effets de l'adrénaline sur la stimulation de la glycolyse. Le timolol peut donc accentuer une hypoglycémie et augmenter sa durée de réponse à l'insuline (Lechat 2006; Hoover 2016).

Son élimination systémique a lieu à la fois par voie hépatique et par voie rénale. L'utilisation du timolol est contre indiquée en cas de bradycardie, de bloc atrio-ventriculaire, d'asthme, de bronchopneumonie et de trouble respiratoire obstructif. Elle est déconseillée dans le cadre de l'insuffisance cardiaque et de diabète sucré.

c) Effets oculaires

(i) *Effet sur la pupille*

Chez le chat, le timolol provoque un myosis. Il agit sur la pupille via les nombreuses fibres bêta-adrénergiques du muscle sphincter de l'iris, en empêchant l'inhibition du myosis par le système nerveux parasympathique (Kiland 2016; Willis 2004). Le timolol agit également sur le muscle dilatateur de la pupille en se fixant principalement sur les récepteurs β_1 , empêchant ainsi la mydriase (Maggs 2016).

En revanche, chez les primates (dont l'homme), il n'a aucune incidence sur le diamètre pupillaire (Hoover 2016). Cette observation peut être expliquée par la différence de répartition des récepteurs α et β adrénergiques au sein de la pupille

chez ces différentes espèces. Si le muscle sphincter de l'iris est particulièrement pourvu en fibres bêta-adrénergiques chez le chat, on trouve chez l'Homme une répartition équitable entre les récepteurs de type β et α . Chez le singe, on ne trouve quasiment que des récepteurs α . Quant au muscle dilatateur de la pupille, il contient peu de récepteurs β chez le chat, très peu chez le singe et ils sont presque absents chez l'Homme (Gelatt 2014).

(ii) *Effet sur la pression intraoculaire*

L'instillation oculaire de timolol entraîne une diminution de la PIO ; c'est pour cette raison qu'il est couramment utilisé dans le traitement du glaucome. Le mécanisme à l'origine de cet effet a longtemps été mal compris. En effet, il était difficile de déterminer s'il était lié à son action bêtabloquante et sur quelle structure oculaire il agissait précisément.

On sait désormais grâce à de nombreuses études que le timolol n'a aucun effet sur l'élimination de l'humeur aqueuse (Zimmerman 1977; Coakes 1978; Liu 1980). Une étude a prouvé qu'il diminuait le flux d'HA dans la chambre antérieure et il est actuellement admis que son mécanisme d'action repose sur la diminution de la production de l'humeur aqueuse. Chez l'Homme, il la diminue en moyenne de $34 \pm 9\%$ (Coakes 1978). Chez le chat, la formation de l'humeur aqueuse est réduite de 28%, 56%, et 71% par l'injection intracaméculaire de timolol en solution à 0,005 %, 0,025 % et 0,15% respectivement (Liu 1980).

Plusieurs hypothèses ont été émises pour comprendre quel était le mécanisme d'action par lequel le timolol pouvait réduire la formation d'humeur aqueuse.

La première est que cette action repose sur l'inactivation d'enzymes impliqués dans la formation d'HA. Elle semble aujourd'hui peu probable. En effet, le timolol n'a pas d'action sur l'anhydrase carbonique (Liu 1980) et les antagonistes adrénergiques affectent très peu les enzymes de l'épithélium ciliaire (Na/K ATPase, Mg^{2+} ATPase, prostaglandines) participant aux voies de production de l'HA (Mašlanka 2014).

La seconde explication possible est que la diminution de PIO serait bien liée à la propriété bêtabloquante du timolol. De nombreuses études vont dans ce sens.

Nathanson (1980) a montré la présence de récepteurs bêta-adrénergiques, principalement du type β_2 , dans les procès ciliaires. Il a été démontré que les bêta-agonistes sympathomimétiques, comme le salbutamol et la terbutaline, augmentent la production d'humeur aqueuse (Maślanka 2014). L'innervation adrénergique semble participer activement au mécanisme d'action hypotensif du timolol. En effet, la dénervation sympathique réduit considérablement l'effet anti-glaucomeux du timolol chez le chat sain. Le fait qu'une administration de salbutamol 30 minutes après l'instillation de timolol abolisse totalement sa réponse anti-glaucomeuse suggère également fortement que son mécanisme d'action repose sur le blocage des récepteurs bêta-adrénergiques des procès ciliaires (Colasanti 1981).

On pourrait supposer qu'il agit sur l'épithélium ciliaire en réduisant la concentration intracellulaire en AMPc, jouant ainsi sur une diminution de la sécrétion active d'HA. La localisation principale de récepteurs β_2 dans l'épithélium ciliaire (Nathanson 1980) est un élément en faveur de cette hypothèse, mais d'autres auteurs ont constaté que le timolol pouvait agir indépendamment des voies médiées par l'AMPc (McLaughlin 2001).

On peut également penser que le timolol agit sur le réseau capillaire des procès ciliaires et a un effet sur l'ultrafiltration de l'humeur aqueuse. Les capillaires ciliaires contiennent des récepteurs adrénergiques de type β_2 , dont la stimulation induit une vasodilatation ; et des récepteurs α en moindre mesure, dont la stimulation induit à l'inverse une vasoconstriction qui diminue le flux sanguin dans les procès ciliaires. Un influx nerveux sympathique aboutit habituellement à une vasodilatation, les récepteurs β étant les plus nombreux. S'ils sont bloqués, la noradrénaline libérée pourrait alors activer les récepteurs α et provoquer une vasoconstriction (Liu 1984). Une étude a effectivement montré que la réduction de production d'humeur aqueuse du timolol était due à une stimulation alpha-adrénergique du système nerveux sympathique (Naito 2001). Cette découverte expliquerait pourquoi lorsqu'on dénerve le ganglion cervical supérieur la PIO n'est plus diminuée par le timolol malgré le blocage des récepteurs β . Les récepteurs α ne sont pas stimulés et la vasoconstriction ne peut pas se produire. Il s'agit à l'heure actuelle de l'hypothèse la plus probable, même si rien ne permet d'exclure un mécanisme combiné.

Le timolol sous forme topique est éliminé localement par les larmes et absorbé en petite quantité par la conjonctive. La fraction qui pénètre au travers de la cornée est éliminée via l'humeur aqueuse par la voie conventionnelle et finit dans les vaisseaux conjonctivaux. La fraction éliminée par les larmes peut également rejoindre la circulation générale via une absorption à travers la muqueuse des canaux lacrymaux (Dickstein 2001). La molécule se retrouve donc dans le sang, ce qui signifie que son application topique peut avoir des répercussions systémiques (Plummer 1986).

II. DEUXIEME PARTIE : ETUDE EXPERIMENTALE

A. Protocole expérimental

1. Objectifs de l'étude

Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité du timolol longue action sous forme de gel *in situ* sur la diminution de la pression intraoculaire chez le chat sain, ainsi que ses effets secondaires sur le diamètre pupillaire. On a aussi cherché à objectiver les effets systémiques de cette molécule administrée par voie oculaire en étudiant ses répercussions sur la fréquence cardiaque et sur l'œil controlatéral non traité. Cette étude avait également pour objectif d'évaluer les différences entre les effets d'une application unique (effets à court terme) et ceux d'applications répétées sur plusieurs jours (effets à moyen terme).

2. Matériel et méthodes

Ce protocole expérimental a été élaboré en deux parties :

- L'étude 1 a étudié les effets d'une administration unique du collyre : elle a été réalisée sur deux jours ;
- L'étude 2 a étudié les effets d'une administration quotidienne du collyre : elle a été réalisée sur dix jours consécutifs.

a) Matériel

Des chats de type européen, stérilisés et âgés de 2 à 3 ans ont été recrutés. Tous étaient habitués et tolérants aux manipulations. L'étude 1 comprenait 16 chats (8 mâles et 8 femelles) tandis que l'étude 2 en comprenait 7 (3 mâles et 4 femelles). Les chats participant à chaque étude appartenaient à deux lots totalement différents.

Préalablement à leur introduction dans leur étude respective, tous ont subi un examen ophtalmologique complet effectué par un vétérinaire ophtalmologiste, c'est-à-dire : un examen visuel de l'œil et ses annexes, un test de Schirmer, une mesure de pression intraoculaire au tonomètre à rebond (TonoVet®, Icare, Finlande), un

examen du segment antérieur de l'œil à la lampe à fente (Kowa SL 14) et un examen du fond d'œil à l'ophtalmoscope indirect (Panoptic, Welch Allyn). Un des chats participant à l'étude 1 présentait une plage de mélanose irienne dans l'œil droit. Tous ont été déclarés sains, c'est-à-dire ne présentant aucun signe clinique pouvant modifier la réponse pharmacologique au collyre de timolol.

Nous avons utilisé du maléate de timolol à 0,5% sous forme de solution formant un gel *in situ* au contact de la cornée (Timoptic XE 0,5%, MSD), dont les effets locaux ont été comparés à un gel contrôle, mélange d'acide hyaluronique, d'eau purifiée, de chlorure de sodium et de chlorure de calcium (Viskyl, TVM).

Les mesures de pression intraoculaire ont été réalisées avec un tonomètre à rebond (Tonovet®, Icare, Finlande). Le diamètre pupillaire horizontal a été mesuré avec un pied à coulisse de Jameson (Lawton, Tubbingen, Allemagne) positionné de manière adjacente à la cornée, entre les positions 3 et 9h. La fréquence cardiaque a été mesurée sur une minute à l'aide d'un stéthoscope positionné au point d'intensité sonore maximale sur la cage thoracique de l'animal, au moyen d'une contention douce. Une ambiance lumineuse artificielle uniforme a été maintenue tout au long de l'expérience.

b) Méthodes

Pour chaque individu un tirage au sort a déterminé quel serait l'œil traité. Toutes les mesures d'un même paramètre ont été réalisées par le même vétérinaire ophtalmologiste.

▪ *Phase pré traitement*

La fréquence cardiaque, la pression intraoculaire et le diamètre pupillaire des deux yeux de chaque individu ont été mesurés huit fois sur une journée pour l'étude 1 (à 8h, 9h, 10h, 12h, 14, 16, 18 et 20h) et quatre fois par jour pendant cinq jours consécutifs pour l'étude 2 (à 8h, 12h, 14 et 20h), afin d'obtenir des valeurs de référence pré traitement.

▪ *Phase de traitement*

Après la première mesure de la journée, une goutte de timolol gel (Timoptic XE 0,5%, MSD) a été instillée dans l'œil tiré au sort et une goutte de gel contrôle

(Viskylal®, TVM) a été appliquée dans l'œil controlatéral. L'étude 1 a eu lieu sur une journée et l'étude 2 s'est étendue sur cinq jours consécutifs, avec une instillation de timolol répétée de manière similaire chaque matin (Figure 5). Les mêmes paramètres que ceux évalués durant la phase de contrôle ont été mesurés après traitement et selon une chronologie identique.

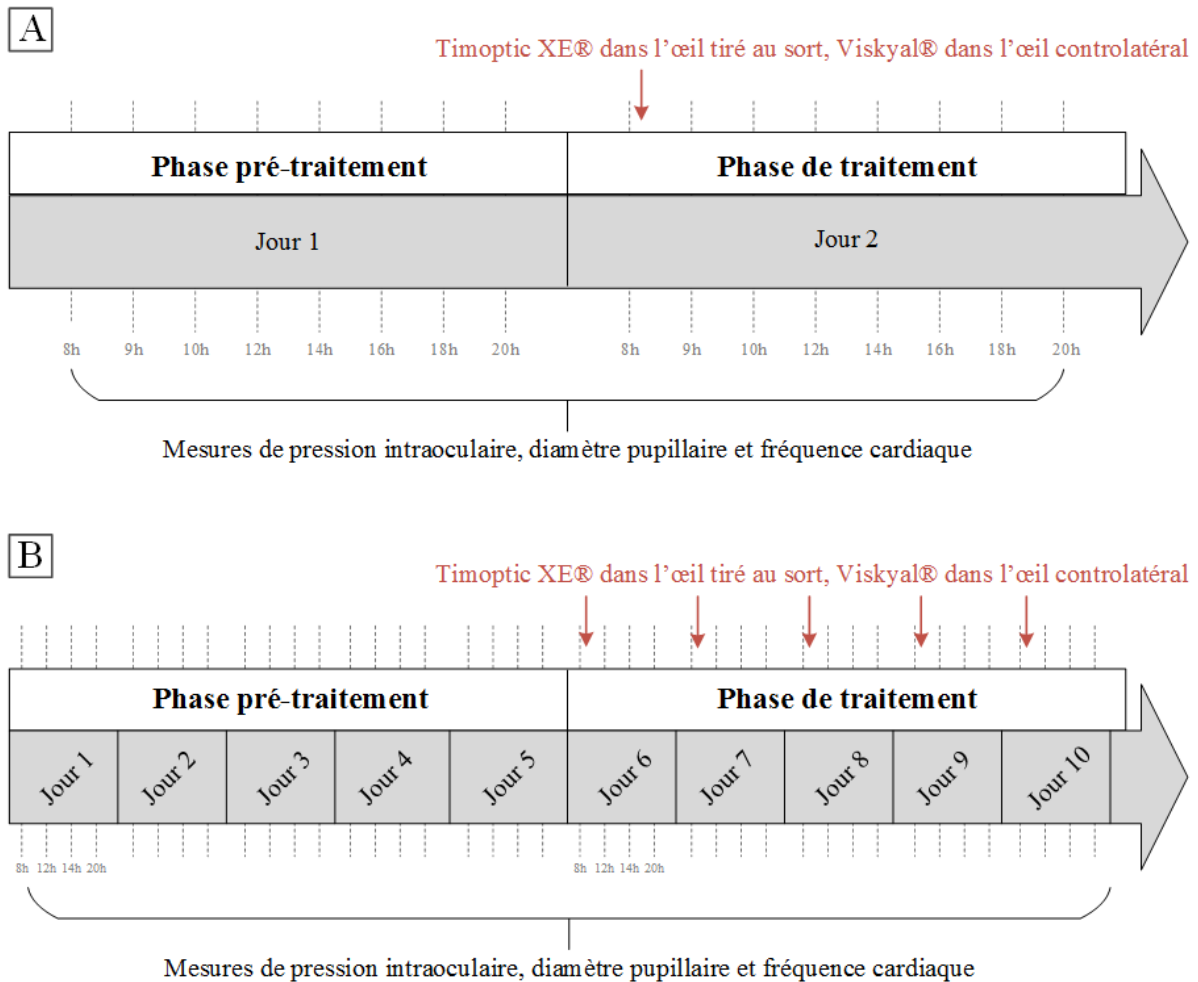


Figure 5 : Chronologie des mesures et des instillations des agents oculaires pour les études 1 (A) et 2 (B).

3. Analyse des données et paramètres statistiques

Les variations de fréquence cardiaque, de pression intraoculaire et de diamètre pupillaire ont été calculées comme la différence entre les valeurs de référence et celles acquises pendant la phase de traitement pour chacun des chats. Ces variations ont été analysées à la fois pour l'œil traité et pour l'œil controlatéral.

Les sources de variations prises en compte dans ce modèle linéaire ont été le

temps, considéré comme un facteur à effet fixe, et l'animal considéré comme un facteur à effet aléatoire.

Une analyse de variance a été réalisée pour rechercher un effet du traitement à l'aide d'un test de Student apparié bilatéral d'égalité d'une moyenne à 0, grâce à la fonction statistique du logiciel Microsoft Excel ®. Les hypothèses ont été les suivantes :

- $H_0 : m_1 - m_2 = 0$, où m_1 est la moyenne des résultats de référence et m_2 la moyenne des résultats obtenus lors de la phase de traitement
- $H_1 : m_1 - m_2 \neq 0$

Les paramètres utilisés pour calculer la valeur de p (*p-value*) ont été le degré de liberté de la variance résiduelle et la valeur pratique du test (T) dont le calcul est détaillé ci-dessous.

$$T = \frac{|\bar{X}|}{\frac{SD}{\sqrt{n}}} = \sqrt{n} \times \frac{|\bar{X}|}{SD}$$

\bar{X} est la moyenne des différences des valeurs entre la phase 1 et la phase 2; SD est l'écart type des différences des valeurs entre la phase 1 et la phase 2 et n est le nombre de valeurs utilisées pour calculer la moyenne.

On a décidé de rejeter l'hypothèse nulle si la probabilité que la différence entre les moyennes soit due au hasard était inférieure à 5%. Une valeur de p inférieure à 0,05 était donc considérée comme significative. Les résultats ont été interprétés comme suit :

- H_0 validée correspondait à l'absence de preuve de l'effet du traitement,
- H_0 rejetée avec une différence positive signifiait que le traitement avait un effet significatif faisant diminuer les valeurs du paramètre considéré,
- H_0 rejetée avec une différence négative signifiait que le traitement avait un effet significatif en augmentant les valeurs de ce paramètre.

B. Résultats

1. Diamètre pupillaire

Durant la phase pré traitement de l'étude 1, il n'a pas été montré de différence significative ($p= 0,38$) entre le diamètre pupillaire moyen des deux yeux au cours de la journée. On a cependant noté des variations importantes entre les différents individus avec des valeurs allant de 2,5mm à 9mm, pour une moyenne de $5,5 \pm 1,3$ mm. Lors de la phase de traitement, une différence de diamètre pupillaire entre les deux yeux a été rapidement observée (Figures 6 et 7). L'anisocorie était en moyenne de $1,8 \pm 0,87$ mm.



Figure 6 : Photographies illustrant le changement de diamètre pupillaire faisant suite au traitement. On observe des pupilles de taille égale avant traitement (photographie de gauche) puis un myosis anisocorique se développant sur l'œil gauche 1h30 après instillation de timolol maléate 0,5% longue action dans cet œil (photographie de droite).

Le traitement a eu un effet significatif sur le diamètre pupillaire de l'œil dans lequel il était instillé ($p = 3,5.10^{-12}$). L'administration de timolol a en effet provoqué un myosis en moins d'une heure chez tous les animaux. Il s'est discrètement et progressivement relâché au cours de la journée mais a perduré toute la durée de l'étude soit au moins 12 heures.

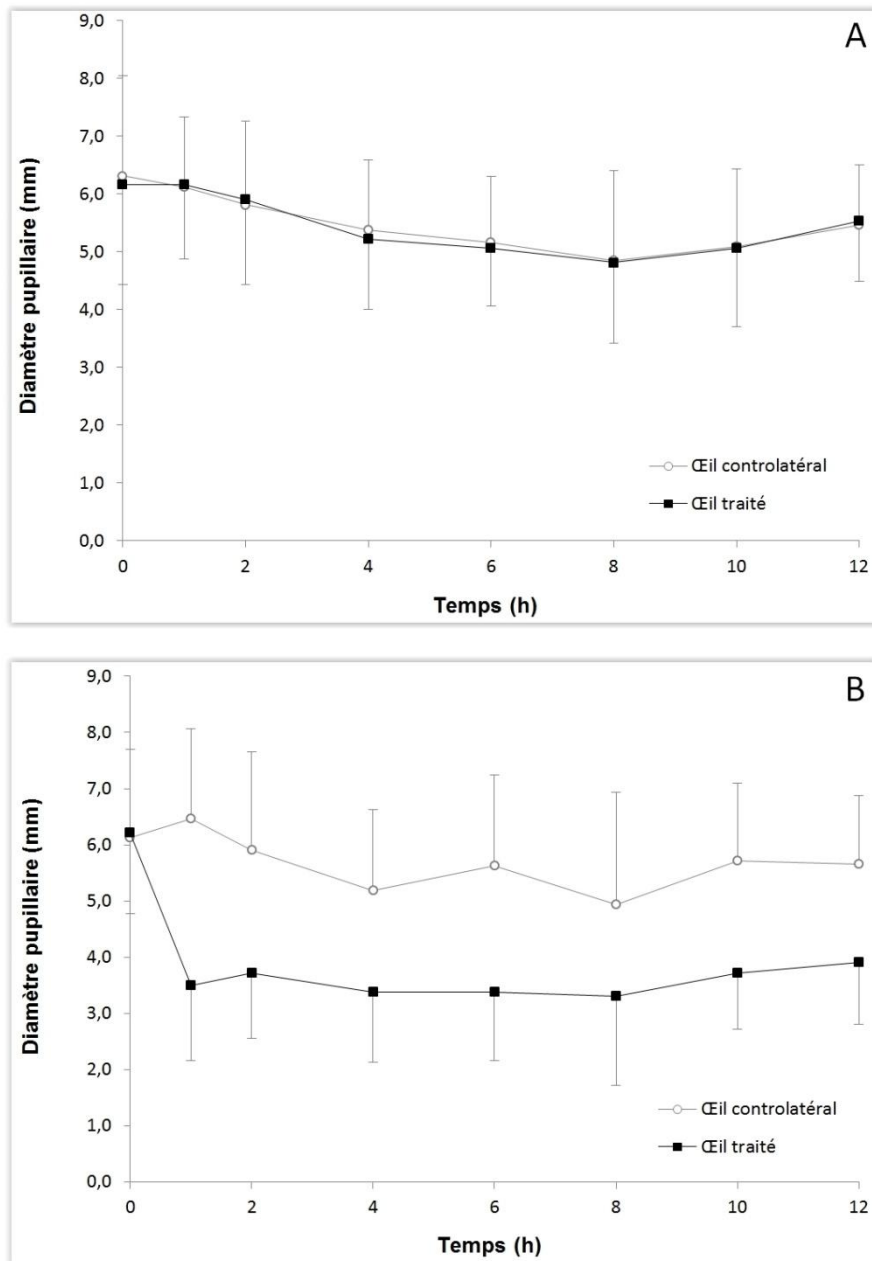


Figure 7 : Evolution du diamètre pupillaire moyen de l'œil traité et de l'œil controlatéral au cours de l'étude 1. Les barres d'erreurs représentent les écarts types. A : durant la phase pré traitement ; B : durant la phase de traitement.

Le diamètre pupillaire a diminué en moyenne de $1,6 \pm 0,79\text{mm}$, ce qui correspond à une réduction de 29%. L'effet maximal a été observé lors de la mesure suivant l'instillation du traitement, pour une diminution de l'ouverture pupillaire de $2,66 \pm 0,89\text{mm}$, soit 44%. En revanche, le traitement n'a pas eu d'effet significatif ($p = 0,1$) sur l'œil controlatéral (Figure 8).

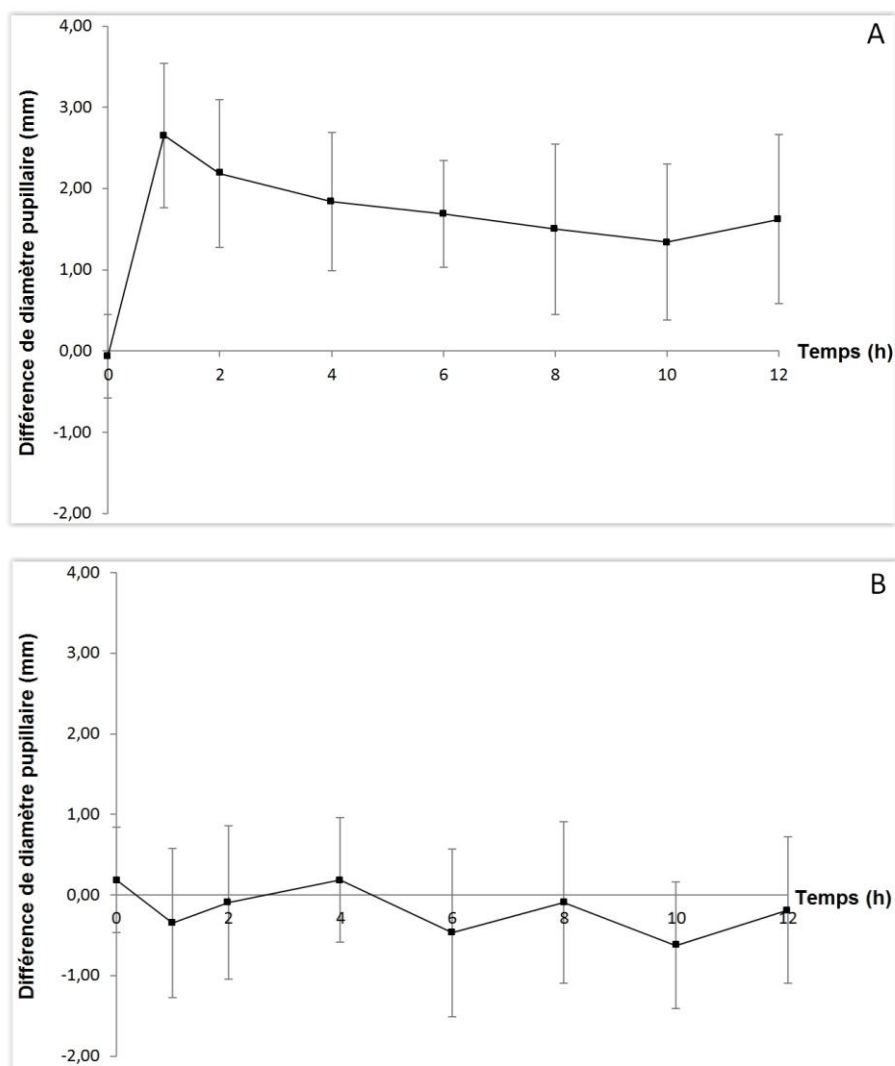


Figure 8 : Evolution de la différence moyenne de diamètre pupillaire entre les phases pré traitement et de traitement de l'étude 1, pour l'œil traité (A) et l'œil controlatéral (B). Les barres d'erreur correspondent aux écarts types.

L'administration de timolol une fois par jour pendant 5 jours consécutifs a été à l'origine d'une anisocorie marquée, avec une différence d'ouverture pupillaire moyenne de $2,1 \pm 0,57$ mm entre les deux yeux.

Elle a provoqué un myosis de l'œil traité ($p = 1,68 \cdot 10^{-5}$) avec une réduction moyenne de $1,74 \pm 0,74$ mm, soit 26% du diamètre pupillaire. L'effet maximal sur cet œil a été atteint 48h après la première administration de timolol ; le diamètre pupillaire ayant diminué de 36%. La pupille de l'œil traité était toujours en myosis lors de l'instillation de timolol des jours 2 à 5 : l'effet myotique durait donc au moins 24h.

Le traitement répété a étonnamment provoqué une augmentation du diamètre pupillaire de l'œil controlatéral ($p = 0,01$) chez 85% des chats. On a en effet pu constater que le diamètre pupillaire moyen était plus important lors de la phase de

traitement que lors de la phase de référence, avec une dilatation moyenne de $0,9 \pm 0,4\text{mm}$, soit une augmentation de 10%. Cet effet a été noté durant les 4 premiers jours de la phase de traitement (Figure 9) et a été plus marqué lors de la première journée de traitement, avec un effet maximal de 20% de dilatation pupillaire.

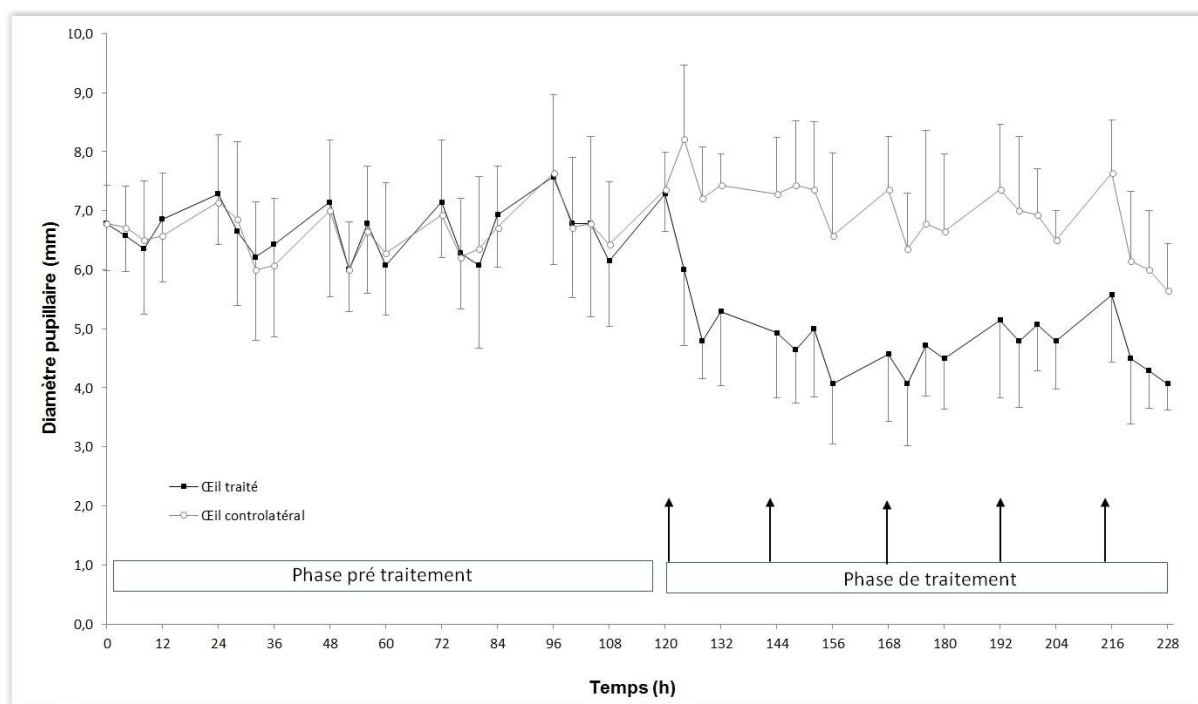


Figure 9 : Evolution du diamètre pupillaire moyen lors des phases pré traitement et de traitement de l'étude 2. Les flèches représentent les instillations de timolol. Les barres d'erreur correspondent aux écarts types.

2. Pression intraoculaire

Nous avons constaté lors de la phase pré traitement que la pression intraoculaire moyenne augmentait progressivement au cours de la journée (Figure 10). La valeur moyenne la plus basse était obtenue lors de la première mesure de la matinée ($17,3 \pm 2,8\text{mmHg}$) et la plus élevée était atteinte lors de la dernière mesure ($22,7 \pm 6,3\text{mmHg}$), soit une augmentation physiologique de plus de 30%. Cette évolution au cours de la journée a été retrouvée de manière similaire lors de la phase de traitement.

Nous n'avons pas montré de différence significative de la PIO entre les deux yeux lors de la phase pré traitement ($p = 0,32$ pour l'étude 1, $p = 0,3$ pour l'étude 2).

Lors de la phase de traitement de l'étude 1, les valeurs moyennes de la PIO pour l'œil traité étaient systématiquement inférieures à celles de l'œil controlatéral au cours de la journée, avec cependant d'importantes variations interindividuelles.

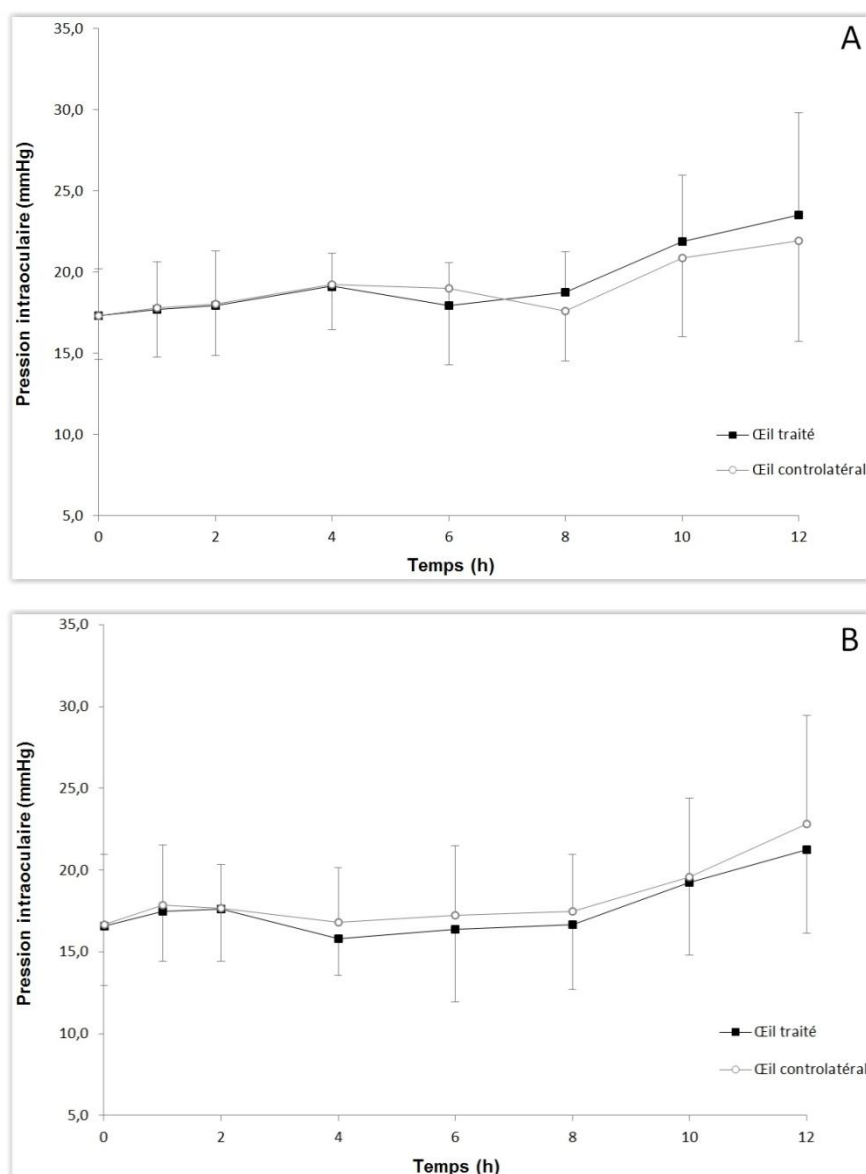


Figure 10 : Evolution de la PIO moyenne de l'œil traité et de l'œil controlatéral lors de l'étude 1. Les barres d'erreurs représentent les écarts types. A : durant la phase pré traitement ; B : durant la phase de traitement.

La variation de la PIO de l'œil traité au cours de l'étude semblait indiquer une tendance à la baisse suite au traitement, les moyennes étant toujours inférieures à celles obtenues lors de la phase pré traitement (Figure 11). Cependant, cette diminution est restée modérée ($1,6 \pm 1,1$ mmHg en moyenne) et n'a pas été trouvée

statistiquement significative ($p = 0,12$) par rapport aux valeurs contrôles. Le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur l'œil controlatéral ($p = 0,37$).

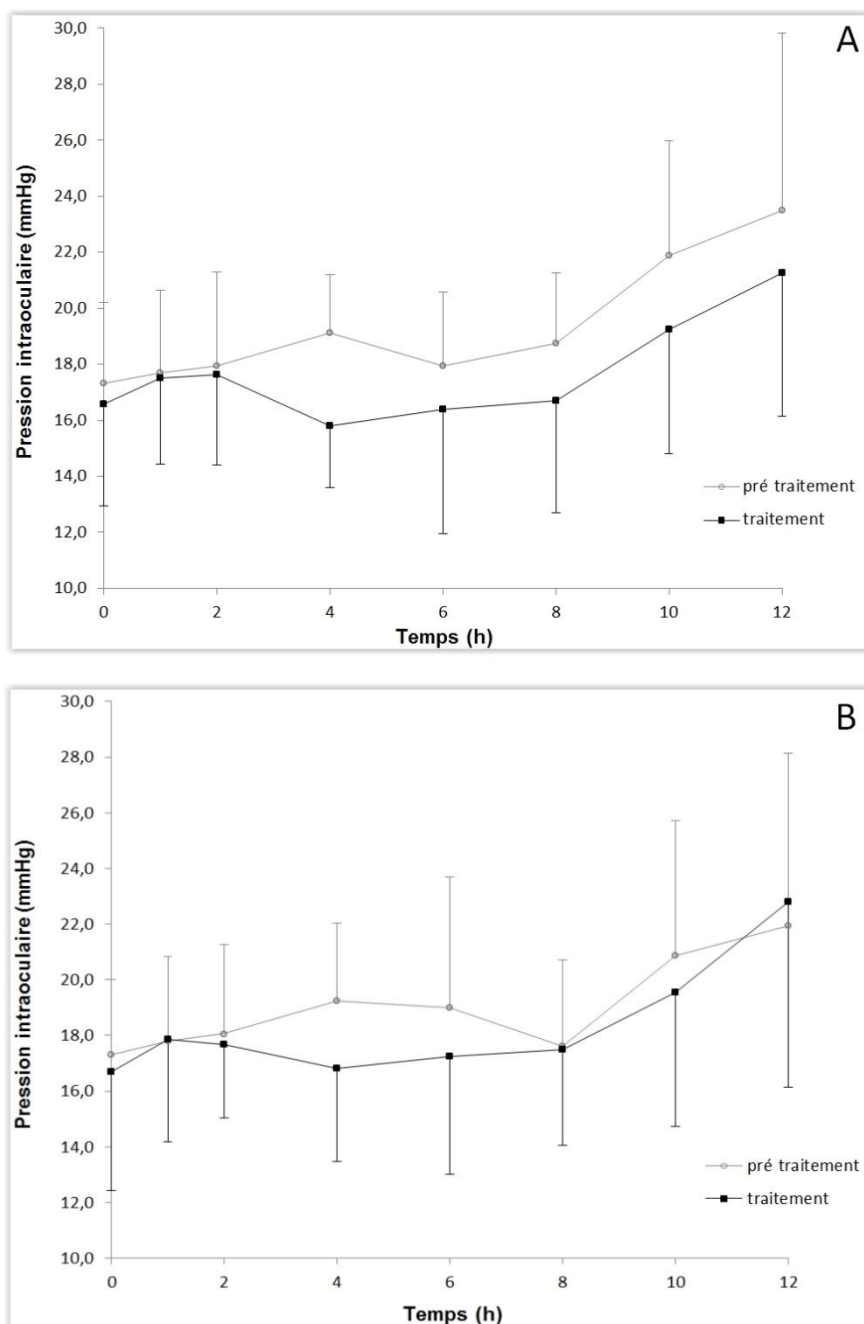


Figure 11 : Evolution de la PIO moyenne lors des phases pré traitement et de traitement de l'étude 1, pour l'œil traité (A) et l'œil controlatéral (B). Les barres d'erreur correspondent à l'écart type.

L'instillation quotidienne de timolol longue action sur cinq jours en revanche a entraîné une diminution significative de la PIO de l'œil traité ($p = 2.10^{-4}$). Cet effet n'était pas constant et uniquement significatif les trois premiers jours du traitement, entraînant une diminution moyenne de la PIO de 14%, 6% et 9% respectivement. La

diminution maximale de $4,14 \pm 1,95\text{mmHg}$ a eu lieu 4h après l'instillation de timolol le deuxième matin. Le traitement répété (Figure 12) n'a pas eu d'effet sur la PIO de l'œil controlatéral ($p = 0,75$).

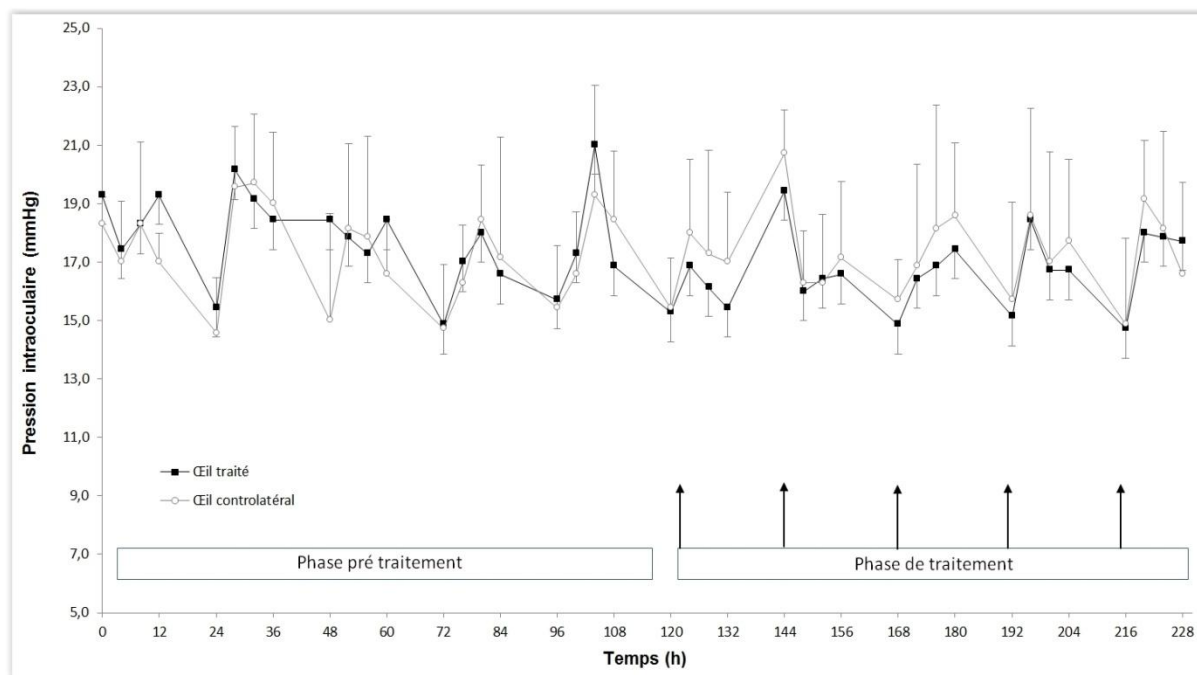


Figure 12 : PIO moyenne au cours des phases pré traitement et de traitement de l'étude 2. Les flèches représentent les instillations de timolol. Les barres d'erreur correspondent aux écarts types.

Lors de l'administration unique de timolol, deux chats ont présenté un épiphora léger et un chat a présenté un blépharospasme modéré de l'œil traité lors de la dernière mesure de la journée.

3. Fréquence cardiaque

L'analyse statistique a montré que l'instillation unique de timolol longue action dans un des deux yeux a eu un effet significatif ($p = 0,039$) sur la diminution de la fréquence cardiaque. Elle a chuté de $173 \pm 35\text{bpm}$ à $157 \pm 20\text{bpm}$ en moyenne. Cela représentait une diminution moyenne de $16,8 \pm 8,4\text{bpm}$, soit 10% de la fréquence cardiaque d'origine. Cet effet a été stable et a persisté durant les 12 heures de l'étude 1. L'effet maximal (16% de réduction) a été observé 4h après l'instillation de timolol. Lors de l'étude 2 la fréquence cardiaque a montré une tendance à la réduction ($p= 0,06$) qui n'était cependant pas significative (Figure 13 B).

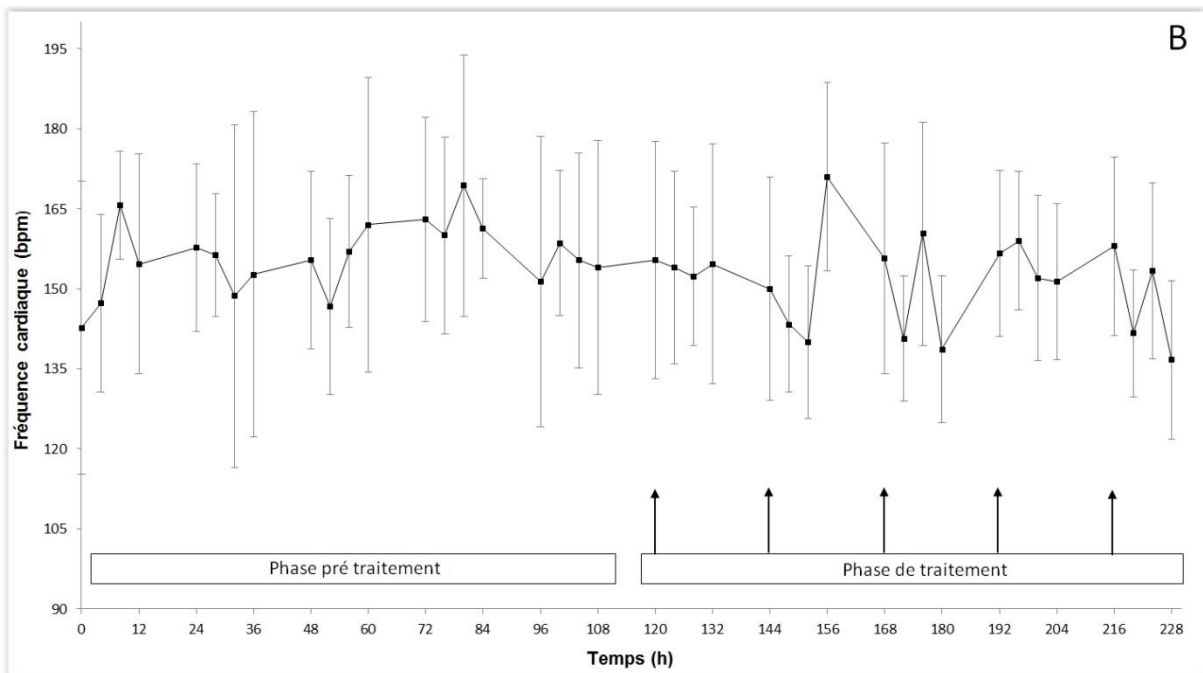
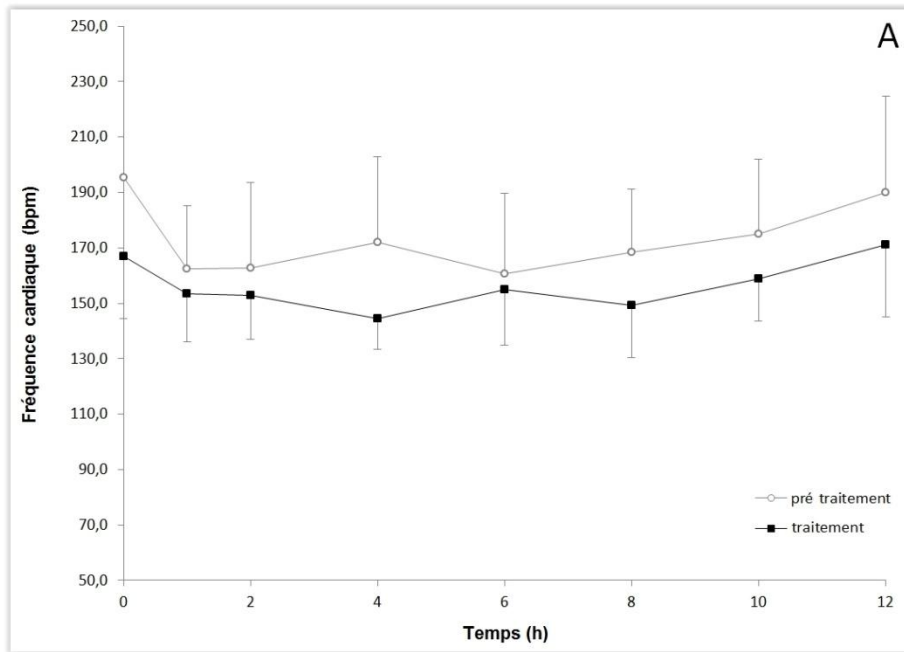


Figure 13 : Fréquence cardiaque moyenne au cours des phases pré traitement et de traitement pour l'étude 1 (A) et pour l'étude 2 (B). Les barres d'erreur correspondent aux écarts types.

C. Discussion

1. Effet myotique

L'effet myotique du timolol sur l'œil traité a été comparable lors des études 1 et 2. L'intensité du myosis n'a pas été modifiée par l'administration répétée, les moyennes de réduction du diamètre pupillaire étant similaires pour les deux études (29 et 26% respectivement).

Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature. Plusieurs études ont montré qu'une instillation de timolol à 0,5% en solution (Wilkie 1991a) et en collyre formant un gel *in situ* (Kiland 2016) entraînait un myosis de l'œil traité chez le chat sain comme chez le chat atteint de glaucome primaire. Wilkie (1991a) a montré que la réduction moyenne de la pupille était de 38,7% avec du timolol en solution 0,5%, ce qui est supérieur d'environ 10% à nos propres résultats.

Une étude a identifié un effet myotique de la solution sur 55% des chats traités alors que dans notre étude tous étaient concernés (Gunther-Harrington 2016).

Le délai et la durée d'action que nous avons mis en évidence sont en accord avec les études scientifiques. Wilkie (1991a) a observé l'installation du myosis 30 minutes après une instillation de timolol 0,5% en solution, avec un effet qui a persisté au moins 12h. Ces valeurs sont proches de celles observées dans notre étude après une administration unique. Gunther-Harrington (2016) a trouvé que l'effet myotique du timolol en solution à 0,5% durait moins de 24h pour la plupart des chats mais pouvait s'étendre jusqu'à 48h chez certains, ce qui appuie les résultats de l'étude 2.

Aucune de ces études n'a montré d'effet sur le diamètre pupillaire de l'œil controlatéral chez le chat, même lors d'administration répétée.

Chez le chien, Wilkie (1991b) a pu mettre en évidence un effet myotique du timolol en solution à 0,5% sur l'œil controlatéral, avec une diminution moyenne du diamètre pupillaire de 14%, alors que d'autres auteurs n'ont pas noté d'effet sur l'œil opposé (Plummer 2006), ou encore n'ont pas identifié un myosis significatif sur l'œil traité (Smith 2010).

A notre connaissance une seule étude a montré un effet mydriatique du timolol chez le chat quand la solution était administrée directement dans la chambre postérieure. Une solution de timolol à 0,025% a dilaté la pupille de 120% et une solution à 0,15% l'a dilatée de 106%. Les concentrations intraoculaires obtenues

étaient cependant bien supérieures à celles pouvant être atteintes dans l'humeur aqueuse par une application topique (Liu 1980). A ce jour nous n'avons pas d'hypothèse permettant d'expliquer nos observations.

Le timolol formant un gel *in situ* est donc déconseillé lors de cataracte nucléaire car le myosis induit conduirait à une occultation du champ visuel. Il doit également être évité lors d'uvéite hypertensive, car le myosis provoqué risquerait d'être à l'origine de la formation de synéchies.

2. Effet anti glaucomateux

Avec l'administration unique de collyre timolol à 0,5% longue action, nous avons constaté une tendance de la PIO de l'œil traité à diminuer, mais seule l'administration répétée a permis de mettre en évidence un effet significatif du traitement, et ce dès le premier jour. Cet effet n'a cependant pas été constant au cours de l'étude et est resté léger, avec de fortes variations individuelles. Notre étude expérimentale n'a pas montré de diminution de la PIO de l'œil controlatéral.

Les résultats de la littérature concernant le chat sont relativement différents d'une étude à l'autre. Certains auteurs affirment qu'une seule administration de timolol en collyre à 0,5% dans un œil entraîne une diminution significative de la PIO des chats sains à la fois sur l'œil traité et sur l'œil controlatéral (Willis 2004), avec une baisse moyenne de 22% pour l'œil traité et 16% pour l'œil controlatéral (Wilkie 1991a). D'autres n'ont observé qu'un effet sur l'œil traité du timolol collyre à 2% et 4% avec une diminution de $2,5 \pm 0,8$ mmHg et $4,5 \pm 0,4$ mmHg respectivement (Colasanti 1981), ces concentrations étant bien plus élevées que celles des spécialités commercialisées. Une étude plus récente réalisée sur des chats sains et des chats atteints de glaucome primaire congénital n'a mis en évidence aucun effet significatif sur la PIO du timolol formant un gel *in situ* 0,5%, quelle que soit son heure d'administration (Kiland 2016).

L'effet anti glaucomateux du timolol a été davantage étudié chez le chien, mais les résultats sont tout aussi disparates. Si certains articles montrent qu'une administration unique de timolol 0,5% en collyre diminue la PIO des deux yeux (Wilkie 1991b) avec une réduction moyenne de 2,5mmHg pour l'œil traité et

1,4mmHg pour l'œil controlatéral, d'autres n'ont pu montrer un effet significatif que sur l'œil traité avec deux instillations par jour (Plummer 2006). Dans certaines études une diminution semble s'amorcer pour l'œil controlatéral même si elle n'est pas significative (Svec 1986; Maehara 2004) et pour d'autres il n'y a aucun effet sur la PIO du chien sain du timolol 0,5% en collyre instillé deux fois par jour (Smith 2010). Une étude comparable à la nôtre en termes de forme galénique employée et de protocole a été réalisée sur des beagles sains. Une instillation par jour de timolol 0,5% en collyre formant un gel *in situ* a entraîné une diminution moyenne de la PIO de l'œil traité de 5,3mmHg et a été efficace dès le premier jour de traitement, l'effet hypotenseur oculaire ayant persisté pendant 24h. Une diminution non significative de la PIO a été observée sur l'œil controlatéral (Takiyama 2006).

Une des hypothèses qui permettrait d'expliquer l'effet limité du timolol dans notre étude malgré un effet démontré de réduction de la production d'humeur aqueuse concerne son mécanisme d'action. Qu'il s'agisse d'une baisse de production endogène par les glandes surrénales ou d'une moindre stimulation des corps ciliaires par le système nerveux sympathique, le manque de catécholamines locales lorsque l'animal est au repos pourrait empêcher la réduction de pression intraoculaire par les bétabloquants.

Chez l'Homme, il a été démontré que l'effet bétabloquant du timolol ne s'exerce pas sur l'œil durant le sommeil, par manque de stimulation sympathique (Brubaker 1991). Une étude a également montré que l'absence de tonus sympathique obtenue par dénervation chez le chat réduit grandement l'effet anti-glaucomeux du timolol (Colasanti 1981). Nous savons que le chat a une PIO plus élevée la nuit et qu'il est plus actif à l'aube et au crépuscule. La plupart des chats passent la majeure partie de la journée à dormir. Le fait que nos mesures ont été obtenues sur des chats d'intérieur très calmes tout au long de notre étude pourrait donc expliquer en partie nos résultats.

Cependant, cette hypothèse est à modérer. Kiland (2016) a récemment réalisé une étude dans laquelle du timolol 0,5% formant un gel *in situ* était administré à 20h chez des chats pendant trois jours consécutifs. Le traitement n'a pas eu d'effet significatif sur la PIO. En revanche, les mesures de PIO ont été réalisées seulement à partir du quatrième jour : on ne peut pas conclure quant à un potentiel effet anti

glaucomateux du timolol au cours de la nuit et qui persisterait moins de douze heures.

3. Effets secondaires locaux et généraux

a) Effets secondaires locaux

L'effet secondaire local le plus couramment rapporté après instillation oculaire de timolol est l'hyperhémie conjonctivale. Il a été montré que les bêtabloquants diminuent la production lacrymale chez l'Homme (Bonomi 1980). L'utilisation du timolol par voie topique peut donc conduire à une irritation locale et à des symptômes comme l'hyperhémie conjonctivale, l'épiphora ou le blépharospasme. Nous avons pu objectiver de légers signes d'irritation oculaire qui n'auraient pas contraindiqué une poursuite du traitement chez trois des animaux. Il s'agit d'une molécule généralement très bien tolérée localement.

Une étude utilisant du timolol 0,5% collyre a observé du ptyalisme dans les cinq minutes ayant suivi l'instillation du traitement chez 10% des chats testés (Gunther 2016), ce qui n'a pas été le cas dans notre étude. La forme galénique longue action que nous avons testée entraîne parfois une vision trouble pendant une à deux heures après l'instillation du traitement chez l'Homme (Kumar 2002; Rosenlund 1996). Même si l'on peut supposer qu'il en est de même pour le chat, l'inconfort reste minime. Au cours de notre étude aucun individu n'a semblé être incommodé (blépharospasme, frottement des yeux, baisse d'aisance à la démarche) suite à l'administration du collyre formant un gel *in situ*.

b) Effets secondaires cardiovasculaires

Lors de l'étude 1 nous avons montré un effet significatif du timolol longue action appliqué par voie topique sur la fréquence cardiaque. La diminution observée est en accord avec d'autres études réalisées sur des chats sains. Ribeiro (2008) a obtenu des résultats identiques à notre étude avec une diminution moyenne de 17bpm suite à une instillation de timolol 0,5% en solution. Gunther-Harrington (2016) a observé un effet plus marqué avec une diminution moyenne de 25bpm vingt cinq minutes après l'instillation de timolol 0,5% en solution. A l'inverse, dans l'étude de Kiland (2016) qui étudiait les effets du collyre de timolol 0,5% formant un gel *in situ*

aucune modification de la fréquence cardiaque n'est apparue après instillation du traitement. Des études ont montré que chez le chien sain deux instillations de maléate de timolol à 0,5% en collyre réduisent significativement la fréquence cardiaque après un jour de traitement (Smith 2010) ou à partir du septième jour de traitement (Maehara 2004) et provoquent une réduction moyenne de la fréquence cardiaque de 12bpm chez des chiens atteints de glaucome primaire congénital (Plummer 2006). Ces résultats ont également été observés avec une instillation deux fois par jour de collyre de timolol à 4% et 6% sur des chiens sains et atteints de glaucome primaire entraînant une diminution moyenne de 10% de leur fréquence cardiaque (Gelatt 1995).

Lors de l'étude 2, une tendance à la diminution de la fréquence cardiaque a également été observée mais elle n'était pas significative par rapport aux valeurs pré traitement, malgré une administration quotidienne sur cinq jours du collyre. Plusieurs hypothèses peuvent expliquer cette différence de résultat.

Premièrement, le nombre d'individus recruté était plus nombreux de 30% dans la première étude et les résultats peuvent donc être considérés comme plus représentatifs des modifications observées. Ensuite, la fréquence cardiaque moyenne des chats lors de la phase pré traitement était différente entre les deux études (173 ± 35 bpm pour l'étude 1 et 156 ± 20 bpm pour l'étude 2). Or, il a récemment été constaté l'absence d'effet cardiaque du timolol administré en collyre chez des chats dont la valeur de fréquence cardiaque basale était inférieure à 175bpm (Gunther-Harrington 2016). Les chats recrutés dans notre étude étaient habitués aux manipulations et n'ont pas manifesté le moindre signe de nervosité durant les mesures. Il est possible d'imaginer qu'un chat de propriétaire manipulé par un vétérinaire a un tonus sympathique plus élevé. Il peut donc être difficile de montrer un effet significatif d'une instillation oculaire de timolol longue action sur la fréquence cardiaque lorsque l'échantillon présente un tel biais.

D'autres effets cardiovasculaires du timolol en application ophtalmique que nous n'avons pas cherché à mettre en évidence dans cette étude ont été décrits dans la littérature.

Gunther-Harrington (2016) a montré qu'une instillation de timolol en solution à 0,5% dans un œil suffisait à réduire la fonction systolique dans les vingt minutes suivant l'application chez le chat sain, ce qui s'expliquerait par l'effet inotrope négatif

des bêtabloquants. Cette étude a également mis en évidence des blocs atrioventriculaires de type 1 suite à l'instillation du topique chez 10% des chats. Ces effets ont été considérés comme sans danger pour les sujets traités. Chez le chien sain, plusieurs études ont montré une réduction de la pression artérielle suite à l'instillation de timolol 0,5% en collyre. Svec (1986) observe ainsi une réduction maximale de la pression artérielle de 7mmHg quatre-vingt-dix minutes après l'administration du collyre, tandis que Maehara (2004) met en évidence une diminution maximale de 19mmHg après deux administrations par jour pendant 28 jours. En revanche, une étude plus récente utilisant du timolol à 0,5% sous sa forme collyre formant un gel *in situ* en une administration par jour durant sept jours chez le chien sain ne montre aucun effet du traitement sur la pression artérielle (Takiyama 2006).

Des précautions d'utilisation du timolol ophtalmique sont donc conseillées si l'animal a des antécédents de bradycardie, d'arythmie ou de troubles de la conduction.

c) Effets secondaires respiratoires

Bien que nous n'ayons pas évalué les effets secondaires respiratoires du timolol longue action, nous savons que les bêtabloquants ont la capacité de se fixer sur les récepteurs β_2 présents dans l'appareil respiratoire et qu'ils peuvent entraîner un bronchospasme.

Une étude réalisée chez l'Homme n'a montré aucun effet d'une instillation de timolol 0,5% en collyre sur la fonction pulmonaire, malgré une biodisponibilité systémique du principe actif d'en moyenne 78%. Les individus testés étaient tous sains et n'avaient pas déclaré de condition respiratoire préexistante (Korte 2002). En revanche, l'utilisation de ce collyre peut rapidement conduire à une aggravation de maladies respiratoires obstructives, d'asthme et d'affections respiratoires sous-jacentes (Soots 1985, Nelson 1986, Diggory 1994).

L'utilisation de timolol ophtalmique est donc à déconseiller chez les chats atteints de troubles respiratoires et notamment d'asthme félin.

d) Intérêts de la forme longue action

La forme galénique du timolol utilisée dans notre étude comporte plusieurs avantages non négligeables par rapport à un collyre conventionnel.

Chez l'Homme, il a été montré qu'une instillation par jour de timolol 0,5% sous sa forme collyre formant un gel *in situ* équivalait une administration deux fois par jour de collyre de timolol 0,5% en termes d'effet sur la pression intraoculaire (Rosenlund 1996, Shedden 2001). La formation du gel au contact de la cornée permet en effet une rémanence du principe actif beaucoup plus importante que sous sa forme collyre, facilement éliminée par les larmes. Cette propriété du timolol longue action lui permet d'être efficace avec une administration journalière unique ; ce qui est avantageux dans le cadre du traitement du glaucome félin. En effet, les chats n'étant pas toujours faciles à appréhender lors des soins, il est intéressant de limiter les manipulations qui peuvent être source de stress pour eux. L'observance du traitement par les propriétaires peut également s'en trouver améliorée.

Le fait que le timolol soit administré sous forme de gouttes garantit une facilité d'emploi supérieure à celle que l'on pourrait avoir avec un gel ophtalmique. Cela limite également les désagréments locaux liés à ce type de galénique (croûtes sur les paupières, animal qui se frotte les yeux).

L'utilisation du timolol formant un gel *in situ* est également utile pour réduire les effets secondaires systémiques du traitement. En effet, une étude chez l'Homme a montré qu'une instillation par jour de timolol 0,5% longue action aboutissait à des concentrations plasmatiques de timolol moins importantes que deux instillations par jour de timolol 0,5% collyre ($0,71 \pm 0,46\text{ng/mL}$ et $0,91 \pm 0,51\text{ng/mL}$ respectivement). Ces résultats sont obtenus à la fois grâce à la différence de fréquence d'administration du timolol longue action, mais également à une absorption systémique réduite (Dickstein 1996). D'autres auteurs ont observé une diminution de la fréquence cardiaque moins importante avec la forme longue action du timolol administrée une fois par jour qu'avec sa forme collyre administrée deux fois par jour (Rosenlund 1996, Dickstein 2001, Kumar 2002). Bonnin (2012) a également montré que cette galénique permettait de limiter les effets secondaires systémiques du traitement ophtalmique sur la fréquence cardiaque à l'effort, ainsi que sur la fonction pulmonaire.

CONCLUSION

Nous avons montré qu'une instillation de maléate de timolol collyre formant un gel *in situ* à 0,5% chez le chat sain cause un myosis marqué de l'œil traité dès la première administration, pendant au moins 12 heures. Nous avons constaté lors d'une administration sur plusieurs jours une dilatation légère de la pupille controlatérale chez certains chats. Cet effet n'avait jamais été décrit auparavant. L'utilisation de ce collyre doit donc se faire avec prudence en cas de glaucome secondaire à une uvéite. Provoquer le myosis serait en effet contre-indiqué car cela pourrait aboutir à la formation de synéchies.

Dans notre étude, une administration unique de timolol longue action à 0,5% ne s'est pas traduite par une baisse significative de la pression intraoculaire. L'administration quotidienne de ce collyre pendant cinq jours a provoqué une diminution modérée et inconstante de la pression intraoculaire de l'œil traité. Nos résultats montrent que l'effet hypotenseur oculaire de ce collyre semble limité chez le chat sain, ce qui est en accord avec une observation faite précédemment aux Etats-Unis (Kiland 2016).

Afin d'avoir une idée plus fiable quant à son utilisation pratique, il serait essentiel d'évaluer les effets du timolol sur la pression intraoculaire de chats de compagnie et atteints de glaucome secondaire. En effet, nous ne disposons que de résultats chez des chats atteints de glaucome primaire, ce qui reste exceptionnel en pratique. La limite majeure de nos études est d'avoir obtenu des résultats sur des chats sains au tempérament calme et donc avec un tonus sympathique supposé faible. De plus, les mesures ont été réalisées durant la journée. Compte tenu du rythme circadien de la pression intraoculaire dans l'espèce féline, une étude portant sur les effets du timolol administré le soir pourrait permettre d'obtenir des résultats plus marqués. Nous n'avons testé que la concentration usuelle de 0,5% qui est efficace chez le chien. Il est possible que le chat puisse nécessiter une concentration plus élevée pour parvenir à des résultats similaires.

Nous avons également mis en évidence que le traitement oculaire réduit la fréquence cardiaque de chats ayant une valeur de base supérieure à 170bpm. Il n'a induit dans notre étude que de rares effets secondaires locaux chez certains

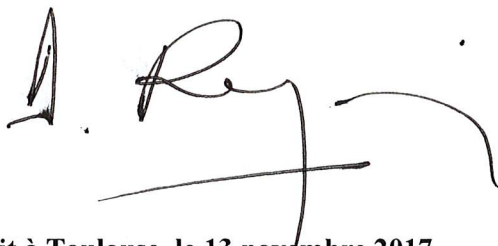
individus, comme un épiphora et un blépharospasme léger. Le timolol étant un bêtabloquant qui entraîne une diminution de la production lacrymale, il ne devrait pas être utilisé en cas d'affection cornéenne (kératite, ulcère cornéen) mais reste globalement bien toléré localement. Compte tenu de ses effets secondaires systémiques cardiovasculaires et respiratoires, son utilisation au long court devrait motiver une surveillance de la fréquence cardiaque et il ne devrait pas être utilisé chez des chats présentant des troubles cardiaques (tels que bradycardie, arythmie, bloc atrioventriculaire) ou respiratoires, notamment de l'asthme félin. Cependant, la forme galénique du timolol testée dans notre étude augmentant la rémanence du principe actif sur la cornée, elle permet une fréquence d'administration moins élevée que la forme collyre, ce qui atténue les effets secondaires systémiques du traitement.

Bien que le timolol 0,5% en collyre longue action ait un effet limité sur la pression intraoculaire chez le chat sain, il reste un médicament facile d'utilisation, bien toléré localement avec peu d'effets secondaires. L'intérêt de son utilisation au long cours lors du glaucome chronique chez le chat est modéré lorsqu'il est utilisé seul ; mais son association synergique avec d'autres molécules anti-glaucomeuses comme les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique peut être efficace.

AGREMENT SCIENTIFIQUE

En vue de l'obtention du permis d'imprimer de la thèse de doctorat vétérinaire

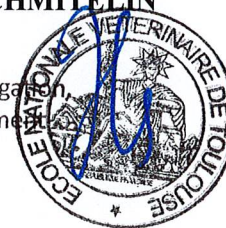
Je soussigné, **Alain REGNIER**, Enseignant-chercheur, de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, directeur de thèse, certifie avoir examiné la thèse de **Océane DUPUY** intitulée «**Effets de l'instillation oculaire unique et répétée d'un collyre gélifié *in situ* de maléate de timolol 0.5% sur l'ouverture pupillaire, la pression intraoculaire et la fréquence cardiaque chez le chat sain** » et que cette dernière peut être imprimée en vue de sa soutenance.



Fait à Toulouse, le 13 novembre 2017
Professeur Alain REGNIER
Enseignant chercheur
de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse

Vu :
La Directrice de l'Ecole Nationale
Vétérinaire de Toulouse
Isabelle CHMITELIN

Pour la Directrice et par délégation,
le Directeur de l'enseignement
et de la vie étudiante
Hubert BRUGERE



Vu :
Le Président du jury :
Professeur Pierre FOURNIÉ



Vu et autorisation de l'impression :
Président de l'Université
Paul Sabatier
Monsieur Jean-Pierre VINEL

Le Président de l'Université Paul Sabatier
par délégation,
La Vice-Présidente de la CFVU


Régine ANDRÉ-OBRECHT

Mlle Océane DUPUY
a été admis(e) sur concours en : 2012
a obtenu son diplôme d'études fondamentales vétérinaires le : 23/06/2016
a validé son année d'approfondissement le : 14/09/2017
n'a plus aucun stage, ni enseignement optionnel à valider.

BIBLIOGRAPHIE

ABDELKADER H, ALANY R (2012). Controlled and continuous release ocular drug delivery systems : pros and cons. *Current Drug Delivery*, **9**, 421-430.

BONNIN N, NEZZAR H, DUBRAY C, RENAULT D, OLMIERE C, CHIAMBARETTA F (2012). Plasma levels and systemic safety of 0.1% unpreserved timolol maleate gel, 0.5% timolol aqueous solution and 0.5% timolol maleate gel. *Journal Français d'Ophthalmologie*, **35**, 9-16.

BONOMI L, ZAVARISE G, NOYA E, MICHIELETTO S (1980). Effects of timolol maleate on tear flow in human eyes. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **213**, 19-22.

BRUBAKER R (1991). Flow of aqueous humor in humans. *Investigative ophthalmology & visual science*, **32**, 3145-3166.

COAKES R, BRUBAKER R (1978). The mechanism of timolol in lowering intraocular pressure in the normal eye. *Archives of ophthalmology*, **96**, 2045-2048.

COLASANTI B, TROTTER R (1981). Effects of selective beta 1-and beta 2-adrenoreceptor agonists and antagonists on intraocular pressure in the cat. *Investigative ophthalmology & visual science*, **20**, 69-76.

DEL SOLE M, SANDE P, BERNADES J, ABA M, ROSENSTEIN R (2007). Circadian rhythm of intraocular pressure in cats. *Veterinary Ophthalmology*, **10**, 155-161.

DICKSTEIN K, AARSLAND T (1996). Comparison of the effects of aqueous and gellan ophthalmic timolol on peak exercise performance in middle-aged men. *American journal of ophthalmology*, **121**, 367-371.

DICKSTEIN K, HAPNES R, AARSLAND T (2001). Comparison of aqueous and

gellan ophthalmic timolol with placebo on the 24-hour heart rate response in patients on treatment for glaucoma. *American journal of ophthalmology*, **132**, 626-632.

DIGGORY P, HEYWORTH P, CHAU G, MCKENZIE S, SHARMA A (1994). Unsuspected bronchospasm in association with topical timolol a common problem in elderly people: can we easily identify those affected and do cardioselective agents lead to improvement?. *Age and ageing*, **23**, 17-21.

DULAURENT T, FAMOSE F. *Association pour la Formation en Ophtalmologie Vétérinaire* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.afov.net/spip.php?rubrique27> (consulté le 18/04/2017).

EHINGER B (1967). Double innervation of the feline iris dilator. *Archives of Ophthalmology*, **77**, 541-545.

GELATT K, LAROCCA R, GELATT J, STRUBBE D, MACKAY E (1995). Evaluation of multiple doses of 4 and 6% timolol and timolol combined with 2% pilocarpine in clinically normal beagles and beagles with glaucoma. *American journal of veterinary research*, **56**, 1325-1331.

GELATT K (2014). *Essentials of veterinary ophthalmology*. 3e édition. Ames : John Wiley & Sons, Inc. 723 p. ISBN 978-1-118-77192-1.

GELTZER A (1969). Autonomic innervation of the cat iris: an electron microscopic study. *Archives of Ophthalmology*, **81**, 70-83.

GUNTHER-HARRINGTON C, ONTIVEROS E, HODGE T, VISSER L, STERN J (2016). Effects of 0.5% timolol maleate ophthalmic solution on heart rate and selected echocardiographic indices in apparently healthy cats. *Journal of Veterinary Internal Medicine*, **30**, 733-740.

HOOVER D (2016). Timolol. *Pharmacological substances and targets* [en ligne], **6**,

1-6. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780128012383993425> (consulté le 18/01/2017).

JEGOU J (2007). Glaucomes des carnivores domestiques: revue actualisée du traitement médical et intérêt des prostaglandines. *Bulletin de l'Académie Vétérinaire de France* [en ligne], **160**, 303-311.
<http://academieveterinaire.free.fr/bulletin/pdf/2007/numero04/303> (consulté le 11/05/2017).

KILAND J, VOSS A, MCLELLAN G (2016). Effect of timolol maleate gel-forming solution on intraocular pressure, pupil diameter, and heart rate in normal and glaucomatous cats. *Veterinary Ophthalmology*, **19**, 91-96.

KORTE J, KAILA T, SAARI M (2002). Systemic bioavailability and cardiopulmonary effects of 0.5% timolol eyedrops. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, **240**, 430-435.

KROLL M, MILLER P, RODAN I (2001). Intraocular pressure measurements obtained as part of a comprehensive geriatric health examination from cats seven years of age or older. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **219**, 1406-1410.

KUMAR S, PANNU B, SAWHNEY R, JAIN R, SOOD S (2002). Comparative efficacy of gel-forming and ophthalmic solutions of 0.5% timolol in open-angle glaucoma. *Annals of ophthalmology*, **34**, 211-214.

LECHAT P. *Faculté de médecine Pierre et Marie Curie* [en ligne]. Disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmaco/poly/POLY.Chp.10.1.3.2.html> (consulté le 27/01/2017).

LIU H, CHIOU G, GARG L (1980). Ocular hypotensive effects of timolol in cat eyes. *Archives of Ophthalmology*, **98**, 1467-1469.

LIU J, BARTELS S, NEUFELD A (1984). Effects of timolol on intraocular pressure following ocular adrenergic denervation. *Current eye research*, **3**, 1113-1117.

MAEHARA S, ONO K, ITO N, TSUZUKI K, SENO T, YOKOYAMA T, YAMASHITA K, IZUMISAWA Y, KOTANI T (2004). Effects of topical nipradilol and timolol maleate on intraocular pressure, facility of outflow, arterial blood pressure and pulse rate in dogs. *Veterinary ophthalmology*, **7**, 147-150.

MAGGS D, MILLER P, OFRI R (2016). *Ophthalmologie Vétérinaire Slatter*. 5e édition. Paris: Med'com. 508 p. ISBN 978-2-35403-221-0.

MAŚLANKA T (2014). Autonomic drugs in the treatment of canine and feline glaucoma – Part II: Medications that lower intraocular pressure by reducing aqueous humour production. *Polish Journal of Veterinary Sciences*, **17**, 753-76.

MCLAUGHLIN C, PEART D, PURVES R, CARRÉ D, PETERSON-YANTORNO Kim, MITCHELL Claire, MACKNIGHT A, CIVAN M (2001). Timolol may inhibit aqueous humor secretion by cAMP-independant action on ciliary epithelial cells. *American Journal of Physiology*, **281**, 865-875.

MCLELLAN G, MILLER P (2011). Feline glaucoma-a comprehensive review. *Veterinary Ophthalmology*, **14**, 15-29.

MCLELLAN G, KEMMERLING J, KILAND J (2013). Validation of the TonoVet rebound tonometer in normal and glaucomatous cats. *Veterinary Ophthalmology*, **16**, 111-118.

MCLELLAN G, TEIXEIRA L (2015). Feline glaucoma. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **45**, 1307-1333.

MOUILLÉ P, SCHMITT H, CHEYMOL G, GAUTIER E (1976). Cardiovascular and β -adrenergic blocking effects of timolol. *European journal of pharmacology*, **35**, 235-243.

NAITO A, IZUMI H, KARITA K, TAMAI M (2001). Effects of a beta-adrenergic blocking agent timolol on intraocular pressure responses induced by stimulation of

cervical sympathetic nerve in the cat. *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, **195**, 219-225.

NATHANSON J (1980). Adrenergic regulation of intraocular pressure: identification of beta 2-adrenergic-stimulated adenylate cyclase in ciliary process epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **77**, 7420-7424.

National Institute of Health. *National Center for Biotechnology Information* [en ligne]. Disponible sur : <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5281056> (consulté le 20/01/2017).

NELSON W, FRAUNFELDER F, SILLS J, ARROWSMITH J, KURITSKY J (1986). Adverse respiratory and cardiovascular events attributed to timolol ophthalmic solution. *American journal of ophthalmology*, **102**, 606-611.

OFRI R, SHUB N, GALIN Z, SHEMESH M, SHORE L (2002). Effect of reproductive status on intraocular pressure in cats. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, **63**, 159-162.

PLUMMER C, MACKAY E, GELATT K (2006). Comparison of the effects of topical administration of a fixed combination of dorzolamide–timolol to monotherapy with timolol or dorzolamide on IOP, pupil size, and heart rate in glaucomatous dogs. *Veterinary ophthalmology*, **9**, 245-249.

RIBEIRO A, JUNIOR D, CHAMPION T, BRUNETTO M, CAMACHO A, LAUS J (2008). Effects of topical levobunolol or fixed combination of dorzolamide-timolol or association of dorzolamide-levobunolol on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in healthy cats. *Arquivo Brasileiro de Medicina Veterinária e Zootecnia*, **60**, 1045-1052.

ROSENLUND E (1996). The intraocular pressure lowering effect of timolol in gel-forming solution. *Acta Ophthalmologica*, **74**, 160-162.

RUPENTHAL I, GREEN C, ALANY R (2011). Comparison of ion-activated in situ gelling systems for ocular drug delivery. Part 1: Physicochemical characterisation and in vitro release. *International Journal of Pharmaceutics*, **411**, 69-77.

RUSANEN E, FLORIN M, HÄSSIG M, SPIESS B (2010). Evaluation of a rebound tonometer (Tonovet®) in clinically normal cat eyes. *Veterinary Ophthalmology*, **13**, 31-36.

SHEDDEN A, LAURENCE J, TIPPING R (2001). Efficacy and tolerability of timolol maleate ophthalmic gel-forming solution versus timolol ophthalmic solution in adults with open-angle glaucoma or ocular hypertension: a six-month, double-masked, multicenter study. *Clinical Therapeutics*, **23**, 440-450.

SMITH L, MILLER P, FELCHLE L (2010). Effects of topical administration of latanoprost, timolol, or a combination of latanoprost and timolol on intraocular pressure, pupil size, and heart rate in clinically normal dogs. *American journal of veterinary research*, **71**, 1055-1061.

SOOTS J, FOURNIER E, RIOU Y, RAMON P, WALLAERT B (1985). Bronchospasme induit par le maléate de timolol administré par voie oculaire. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, **25**, 71-73.

SUN W, MAY P (2014). Central pupillary light reflex circuits in the cat. II. Morphology, ultrastructure, and inputs of preganglionic motoneurons: cat pupillary preganglionic motoneurons. *Journal of Comparative Neurology*, **522**, 3978-4002.

SVEC A, STROSBURG A (1986). Therapeutic and systemic side effects of ocular beta-adrenergic antagonists in anesthetized dogs. *Investigative ophthalmology & visual science*, **27**, 401-405.

TAKIYAMA N, SHOJI S, HABATA I, OHBA S (2006). The effects of timolol maleate gel forming solution on normotensive beagle dogs. *Journal of Veterinary Medical Science*, **68**, 631-633.

VAN ALPHEN G, KERN R, ROBINETTE S (1965). Adrenergic receptors of the intraocular muscles: comparison to cat, rabbit, and monkey. *Archives of Ophthalmology*, **74**, 253-259.

VON SPIESSEN L, KARCK J, ROHN K, MEYER-LINDENBERG A (2015). Clinical comparison of the TonoVet® rebound tonometer and the Tono-Pen® applanation tonometer in dogs and cats with ocular disease: glaucoma or corneal pathology. *Veterinary Ophthalmology*, **18**, 20-27.

WILCOCK B, PEIFFER R, DAVIDSON M (1990). The causes of glaucoma in cats. *Veterinary Pathology*, **27**, 35-40.

WILKIE D, LATIMER C (1991a). Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in cats. *American Journal of Veterinary Research*, **52**, 436-440.

WILKIE D, LATIMER C (1991b). Effects of topical administration of timolol maleate on intraocular pressure and pupil size in dogs. *American journal of veterinary research*, **52**, 432–435.

WILLIS A (2004). Ocular hypotensive drugs. *Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*, **34**, 755-776.

ZIMMERMAN T, KAUFMAN H (1977). Timolol : a beta-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Archives of Ophthalmology*, **95**, 601-604.

Toulouse, 2017

NOM : DUPUY

PRENOM : Océane

TITRE : Effets de l'instillation oculaire unique et répétée d'un collyre gélifié *in situ* de timolol 0,5% sur l'ouverture pupillaire, la pression intraoculaire et la fréquence cardiaque chez le chat sain

RESUME :

Le but de cette étude était d'évaluer les effets d'une instillation unique et répétée de timolol 0,5% formant un gel *in situ* sur la pression intraoculaire (PIO), le diamètre pupillaire et la fréquence cardiaque du chat sain. Dans un premier protocole, le timolol a été instillé une fois dans un œil tiré au sort chez seize chats puis dans une seconde étude il a été appliqué tous les matins pendant cinq jours chez sept chats. La PIO, l'ouverture pupillaire et la fréquence cardiaque ont été mesurées.

Le traitement a provoqué un myosis marqué de l'œil traité pendant douze heures. L'administration quotidienne répétée a provoqué une diminution modérée et inconstante de la PIO de l'œil traité et une mydriase de l'œil controlatéral. La fréquence cardiaque a diminué pour les chats ayant une valeur de base supérieure à 170bpm. Cette étude montre que le timolol longue action 0,5% a un effet modéré sur la PIO du chat sain, induit un myosis de l'œil traité et peut diminuer la fréquence cardiaque.

MOTS CLEFS : Timolol, Pression intraoculaire, Diamètre pupillaire, Myosis, Glaucome, Fréquence cardiaque, Chat

TITLE : Effects of a single and repeated ocular administration of timolol 0,5% in gel forming solution on pupil size, intraocular pressure and heart rate in healthy cats

ABSTRACT :

The purpose of this study was to assess the effects of a single and repeated administrations of timolol 0,5% gel forming solution on intraocular pressure (IOP), pupil size and heart rate in healthy cats. In a first study, timolol was administrated once in a randomly assigned eye in sixteen cats then in a second study it was administrated every morning for five days in seven cats. IOP, pupil size and heart rate were measured.

Treatment induced a marked myosis in the treated eye for twelve hours. Daily administration for five days caused a mild and irregular decrease of IOP in the treated eye and an inscrease in pupil size in the fellow eye. Heart rate descreased in cats with basal value over 170bpm. This study shows that the long acting timolol 0,5% ophtalmic *in situ* gel has a mild effect on IOP in healthy cats, causes a myosis in the treated eye and can decrease heart rate.

KEY WORDS : Timolol, Intraocular pressure, Pupil size, Myosis, Glaucoma, Heart rate, Cat