



F. ROULAND  
Service d'Ophtalmologie,  
CHU Claude Huriez, LILLE.

## Bêtabloquants en collyres : intérêt des nouvelles formes LP

Les bêtabloquants sont, depuis près de 50 ans, une classe thérapeutique majeure en pathologie cardiovasculaire, avec une réduction démontrée de la morbi-mortalité dans l'hypertension artérielle, l'ischémie myocardique et l'insuffisance cardiaque.

Dans le glaucome, les évolutions successives ont également conservé à cette classe une place de premier plan dans le traitement du glaucome : formes sans conservateur, amélioration de l'efficacité locale et réduction des concentrations, grâce à de nouvelles formulations galéniques permettant un moindre passage plasmatique et un risque réduit d'effets indésirables généraux. Un récent article [1] a traité de l'amélioration de la tolérance générale grâce aux formes à libération prolongée de collyres bêtabloquants, et il nous a paru utile de revenir ici sur l'intérêt global de ces nouvelles galéniques, tant en termes de tolérance que d'efficacité.

### ■ COLLYRES A LIBERATION PROLONGEE : EFFICACITE LOCALE AMELIOREE, PASSAGE PLASMATIQUE REDUIT

Des formulations à libération prolongée ont été récemment développées pour les collyres, par l'utilisation d'excipients à base de polymères de synthèse (carbomères), de gommages végétales (alginates) ou de polyosides d'origine bactérienne (gellanes) et se présentant sous forme de gel fluide. Les bêtabloquants concernés sont le timolol et le cartéolol.

Ces polymères sont des macromolécules constituant un réseau tridimensionnel et sont utilisés dans la formulation de certains véhicules, de façon à allonger le temps de résidence cornéo-conjonctival et à ralentir la libération des

#### Pourquoi les bêtabloquants restent-ils encore un acteur de choix dans le traitement du glaucome ?

1. Il s'agit d'une classe éprouvée disposant de 30 ans de recul, dont le ratio bénéfice/risque est connu et sans surprise.
2. Les bêtabloquants font partie des médicaments les plus efficaces sur la PIO, tout particulièrement le timolol : la *European Glaucoma Society* rappelait en 2008 que le pourcentage de réduction de la PIO est identique entre timolol et prostaglandines au creux, et voisine au pic (28 % pour le timolol contre 30 à 33 % pour les PG, soit une différence en faveur des PG d'environ 1 mmHg...), et très supérieure à celle des autres classes thérapeutiques disponibles [2]. Les *guidelines* de l'EGS nous rappellent que la pression intraoculaire cible doit être adaptée à chaque patient, tenant compte de l'âge, de la sévérité de l'atteinte initiale, de la valeur de la pression intraoculaire et du taux de progression du champ visuel. Les bêtabloquants sont donc encore parfaitement indiqués chez un grand nombre de patients.
3. Les effets indésirables des bêtabloquants sont extrêmement rares en utilisation locale et généralement surestimés [3, 4], et doivent être mis en regard des effets indésirables qui existent également pour les autres classes : les problèmes d'hypertrichose ou d'œdème maculaire cystoïde sous prostaglandines sont aussi à prendre en considération !
4. Leur coût est modéré, en comparaison aux classes thérapeutiques plus récentes, et ce paramètre peut faire pencher la balance en leur faveur en première intention, dans un contexte de nécessaire vigilance sur les coûts de santé.

principes actifs. Le principe actif est emprisonné dans les mailles du polymère et relargué progressivement, au fur et à mesure de l'ionisation de ce dernier par les larmes. En conséquence, les concentrations dans les tissus oculaires, et notamment dans l'humeur aqueuse, d'un principe actif associé à une telle forme LP sont très significativement supérieures à celles qui sont observées avec une solution standard, comme cela a pu être mesuré avec la gentamicine [5] (*fig. 1*).

## Prescrire un collyre bêtabloquant en pratique

- On avertira systématiquement par courrier le médecin référent du patient.
- Les contre-indications formelles: asthme, bronchite chronique sévère, extrémités froides, seront recherchées par un interrogatoire simple, de même que la prise de médicaments anti-arythmiques, antagonistes calciques et digoxine. Une consultation chez un cardiologue ne sera nécessaire qu'en cas d'antécédents cardiaques douteux chez un patient non suivi régulièrement.
- On vérifiera que la fréquence cardiaque n'est pas inférieure à 50 battements par minute.
- Enfin, même en administration locale, un bêtabloquant peut positiver un contrôle anti-dopage en cas de compétition sportive.

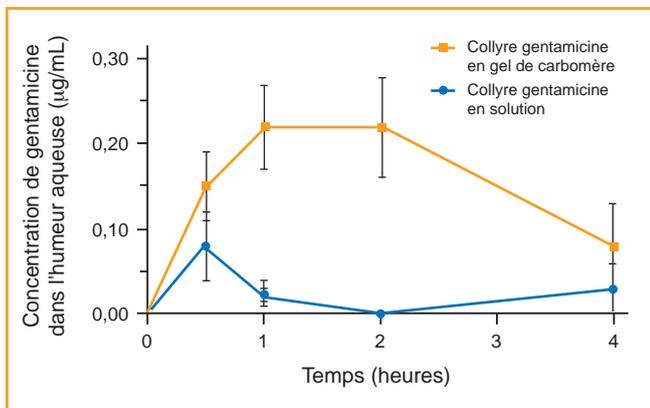


Fig. 1: Exemple de concentrations en principe actif selon que le collyre est formulé en solution ou en gel de carbomère [5].

Une telle formulation à libération prolongée en gel permet donc d'obtenir des concentrations locales équivalentes à celles d'une solution classique avec un moindre dosage en principe actif et une libération ralentie de ce dernier (d'où l'appellation "LP"), permettant un écrêtage du pic plasmatique et une réduction notable des taux sériques. A titre d'exemple, le timolol classiquement formulé en solution à 0,5 % devant être administré matin et soir est également disponible sous forme LP en tant que gel dosé à 0,5 % ou à 0,1 % et administré une seule fois par jour, correspondant à une exposition au principe actif divisée par 5 à 10.

### ■ MOINS DE PRINCIPE ACTIF POUR UNE EFFICACITE COMPARABLE

La recherche de dose et de posologie des collyres LP sous forme gel a été conduite dans l'optique d'une efficacité sur la PIO similaire à celle du même principe actif en solution classique.

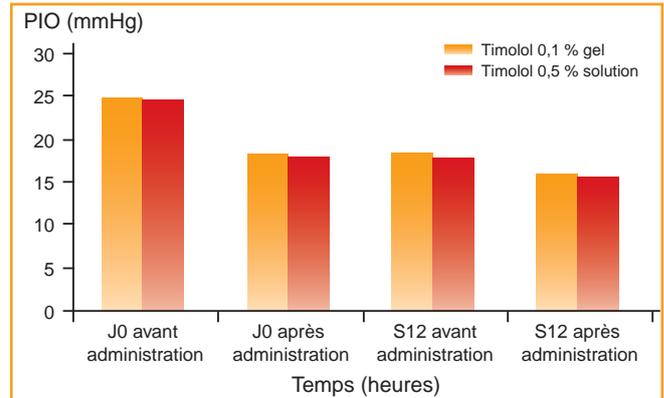


Fig. 2: Evolution de la PIO moyenne en mmHg sur 24 heures chez des patients glaucomateux après administration de timolol 0,5 % solution ou de timolol 0,1 % gel [7].

Ainsi, pour une concentration identique de 0,5 % de timolol administré 2 fois par jour sous forme solution ou 1 seule fois par jour sous forme LP, une efficacité comparable sur la PIO a été observée chez 286 patients traités durant 24 semaines [6].

Une autre étude portant sur 210 patients glaucomateux a montré qu'un gel de timolol à 0,1 % administré à raison d'une seule goutte par jour permet une baisse de la PIO à 12 semaines de 27 %, identique à celle obtenue avec une solution classique de timolol à 0,5 % 1 goutte matin et soir [7] (fig. 2).

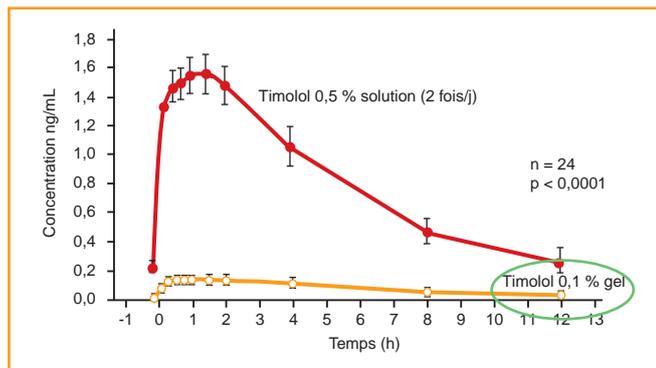
En remplacement d'un traitement par latanoprost chez des patients mal observants [8], le timolol gel 0,1 % permet une amélioration du confort oculaire sans différence significative d'efficacité ( $p = 0,53$ ).

Chez des patients déjà traités par bêtabloquant pour un glaucome à angle ouvert primitif ou une hypertension oculaire [9], la substitution du traitement antérieur par du timolol gel 0,1 % permet, en 3 à 6 mois, une baisse additionnelle de 13 % de la PIO ( $p < 0,001$ ).

### ■ DES CONCENTRATIONS SERIQUES REDUITES

L'administration de timolol 0,5 % une fois par jour sous forme LP génère des concentrations plasmatiques moyennes inférieures à 0,3 ng/mL, contre 0,3 à 0,5 avec une solution à 0,5 % administrée 2 fois par jour [10].

Une étude réalisée avec une forme LP de timolol à 0,1 % en administration quotidienne unique montre qu'après 2 semaines



**Fig. 3 :** Concentrations plasmatiques de timolol après instillation d'un collyre de timolol en solution à 0,5 % ou d'un gel à 0,1 %.

de traitement, la concentration sérique de timolol est 10 fois moins élevée après instillation de timolol gel 0,1 % (1 goutte par jour) qu'après instillation de timolol solution 0,5 % (1 goutte 2 fois par jour) [11, 12] (**fig. 3**).

Chez le sujet hypertense ou glaucomeux, les résultats sont similaires. Selon l'heure de prélèvement, les concentrations sériques diminuent d'un facteur 5 à 10 avec une formulation LP à 0,1 % [13]. Des résultats de même nature sont observés avec une forme LP de carteolol : à concentration égale, une seule administration par jour sous forme LP, au lieu de deux sous forme solution, réduit notablement les concentrations sériques [14]. La réduction du passage plasmatique de principe actif grâce à ces formes LP permet de minimiser les risques systémiques.

## CONCLUSION

Tout comme en cardiologie, les bêtabloquants ont suivi d'importantes évolutions en ophtalmologie. Récemment, les formulations LP ont permis d'optimiser la tolérance systémique du produit par comparaison à un collyre en solution classique en réduisant les taux plasmatiques de principe actif avec une efficacité thérapeutique comparable.

En outre, certains de ces produits comportent des propriétés complémentaires intéressantes : les excipients à base de carbomères, utilisés également en tant que larmes artificielles, exercent une protection de la surface oculaire souvent altérée

dans le glaucome et, comme dans toutes les classes thérapeutiques en administration oculaire, les formes sans conservateur garantissent une meilleure tolérance locale en traitement chronique. ■

## Bibliographie

- MOTREFF P. Tolérance cardiologique des bêtabloquants en collyres. *Réalités Cardiologiques*, numéro spécial, mai 2009.
- European Glaucoma Society. Terminology and Guidelines for Glaucoma. Dogma. Savona, Italy. 2008.
- BECKERS HJ, SCHOUTEN JS, WEBERS CA, VAN DER VALK R, HENDRIKSE F. Side effects of commonly used glaucoma medications : comparison of tolerability, chance of discontinuation, and patient satisfaction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008 ; 246 : 1 485-90.
- MUSKENS RP, WOLFS RC, WITTEMAN JC, HOFMAN A, DE JONG PT, STRICKER BH, JANSONIUS NM. Topical beta-Blockers and Mortality. *Ophthalmology*, 2008 ; 115 : 2 037-43.
- LEHR CM, LEE YH, LEE VH. Improved ocular penetration of gentamicin by mucoadhesive polymer polycarbophil in the pigmented rabbit. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994 ; 35 : 2 809-14.
- SHEDDEN A, LAURENCE J, TIPPING R ; TIMOPTIC-XE 0.5 % STUDY GROUP. 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. *Clin Ther*, 2001 ; 23 : 440-50.
- ROULAND JF, MOREL-MANDRINO P, ELENA PP, POLZER H, SUNDER RAJ P. Timolol 0.1 % gel (Nyogel 0.1 % once daily versus conventional timolol 0.5 % solution twice daily : a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica*, 2002 ; 216 : 449-54.
- DAN JA, BELYEA DA. Efficacy of a gel compound of timolol 0.1 % q.d. in patients with low compliance. ARVO, Fort Lauderdale, USA, May 4-9, 2003. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2003 ; 4 367/B26.
- ARDJOMAND N, KOMERICKI P. Timolol maleat Hydrogel 0,1 % – Eine prospektive multizentrische Studie. *Spektrum Augenheilkd*, 2001 ; 15 : 9-13.
- SHEDDEN AH, LAURENCE J, BARRISH A, OLAH TV. Plasma timolol concentrations of timolol maleate : timolol gel-forming solution (TIMOPTIC-XE) once daily versus timolol maleate ophthalmic solution twice daily. *Doc Ophthalmol*, 2001 ; 103 : 73-9.
- NINO J, TAHVANAINEN K, UUSITALO H, TURJANMAA V, HUTRI-KAHONEN N, KAILA T, ROPO A, KUUSELA T, KAHONEN M. Cardiovascular effects of ophthalmic 0.5 % timolol aqueous solution and 0.1 % timolol hydrogel. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2002 ; 22 : 271-8.
- UUSITALO H, NINO J, TAHVANAINEN K, TURJANMAA V, ROPO A, TUOMINEN J, KAHONEN M. Efficacy and systemic side-effects of topical 0.5 % timolol aqueous solution and 0.1 % timolol hydrogel. *Acta Ophthalmol Scand*, 2005 ; 83 : 723-8.
- ROULAND JF, MOREL-MANDRINO P, ELENA PP, POLZER H, SUNDER RAJ P. Timolol 0.1 % gel (Nyogel 0.1 %) once daily versus conventional timolol 0.5 % solution twice daily : a comparison of efficacy and safety. *Ophthalmologica*, 2002 ; 216 : 449-54.
- RENARD P, KOVALSKI JL, COCHEREAU I *et al.* Comparison of carteolol plasmatic levels after repeated instillations of long-acting and regular formulations of carteolol 2 % in glaucoma patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2005 ; 243 : 1 221-7.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflit d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.