



**HAL**  
open science

## Effets cutanés des collyres anti-glaucomeux

Alexandra Patchinsky

► **To cite this version:**

Alexandra Patchinsky. Effets cutanés des collyres anti-glaucomeux. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03805955

**HAL Id: hal-03805955**

**<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03805955v1>**

Submitted on 7 Oct 2022

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



## AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : [ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr](mailto:ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr)

## LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

[http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg\\_droi.php](http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php)

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

# THÈSE

pour obtenir le grade de

## DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement dans le cadre du troisième cycle de  
Médecine Spécialisée en Dermatologie

Par Alexandra PATCHINSKY

Le 22 septembre 2020

Effets cutanés des collyres anti-glaucomeux.

**Membres du jury :**

**Madame le Professeur Bursztejn Anne-Claire**

**Présidente & Directrice**

**Monsieur le Professeur Gillet Pierre**

**Juge**

**Madame le Professeur Angioi-Duprez Karine**

**Juge**

**Madame le Docteur Petitpain Nadine**

**Juge**



**Président de l'Université de Lorraine** :  
**Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine**  
**Professeur Marc BRAUN**

**Vice-doyenne**  
Pr Laure JOLY

**Assesseurs :**

*Premier cycle* : Dr Nicolas GAMBIER  
*Deuxième cycle* : Dr Antoine KIMMOUN  
*Troisième cycle* : Pr Laure JOLY  
*Formation à la recherche* : Pr Nelly AGRINIER  
*Relations Grande Région* : Pr Thomas FUCHS-BUDER  
*CUESIM* : Pr Stéphane ZUILY  
*SIDES* : Dr Julien BROSEUS  
*Vie Facultaire* : Dr Philippe GUERCI  
*Etudiant* : Mme Audrey MOUGEL

**Chargés de mission**

*Docimologie* : Dr Jacques JONAS  
*Orthophonie* : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER  
*PACES* : Pr Mathias POUSSEL  
*Relations internationales* : Pr Jacques HUBERT

*Présidente du Conseil de la Pédagogie* : Pr Louise TYVAERT  
*Président du Conseil Scientifique* : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

**DOYENS HONORAIRES**

Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

**PROFESSEURS HONORAIRES**

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY -  
Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL – Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE -  
Jean-Louis BOUTROY – Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT Jean-  
François CHASSAGNE - François CHERRIER – Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean-  
Bernard DUREUX - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH -  
Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ -  
Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT -  
Claude HURIET - Michèle KESSLER - François KOHLER - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES -  
Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-  
Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Michel  
MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET – Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude  
PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis  
REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Michel SCHWEITZER -  
Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT -  
Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT -  
Michel WEBER – Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

**PROFESSEURS ÉMÉRITES**

Etienne ALIOT - Pierre BEY - Henry COUDANE - Serge BRIANÇON - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Michèle KESSLER - Alain LE FAOU - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

*(Disciplines du Conseil National des Universités)*

### **42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie et cytogénétique)**

Professeur Christo CHRISTOV

#### **3<sup>e</sup> sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)**

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

### **43<sup>e</sup> Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)**

Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Radiologie et imagerie médicale)**

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD - Professeure Valérie CROISÉ -

Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY - Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

### **44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur Bernard NAMOUR - Professeur Jean-Luc OLIVIER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

#### **3<sup>e</sup> sous-section (Biologie cellulaire)**

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

#### **4<sup>e</sup> sous-section : (Nutrition)**

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

### **45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)**

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et Mycologie)**

Professeure Marie MACHOUART

#### **3<sup>e</sup> sous-section : (Maladies infectieuses ; maladies tropicales)**

Professeur Bruno HOEN - Professeur Thierry MAY - Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

### **46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Épidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

#### **4<sup>e</sup> sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)**

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

### **47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Professeur Pierre FEUGIER

#### **2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT - Professeur Guillaume VOGIN

#### **3<sup>e</sup> sous-section : (Immunologie)**

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

#### **4<sup>e</sup> sous-section : (Génétique)**

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

### **48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

#### **1<sup>re</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER

Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

**2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY

**3<sup>e</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

**4<sup>e</sup> sous-section : (Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie)**

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Neurologie)**

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD - Professeur Luc TAILLANDIER

Professeure Louise TYVAERT

**2<sup>e</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)**

Professeur Bernard KABUTH

**5<sup>e</sup> sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)**

Professeur Jean PAYSANT

**50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Rhumatologie)**

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLÉ

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)**

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

**3<sup>e</sup> sous-section : (Dermato-vénérologie)**

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN - Professeur Jean-Luc SCHMUTZ

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

**51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pneumologie ; addictologie)**

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

**2<sup>e</sup> sous-section : (Cardiologie)**

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET - Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)**

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)**

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

**52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Néphrologie)**

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

**4<sup>e</sup> sous-section : (Urologie)**

Professeur Pascal ESCHWEGE - Professeur Jacques HUBERT

**53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)**

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY

Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Professeur Jean-Marc BOIVIN – Professeur Paolo DI PATRIZIO

**54<sup>e</sup> Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Pédiatrie)**

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET

Professeur Emmanuel RAFFO - Professeur Cyril SCHWEITZER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie infantile)**

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)**

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)**

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

**55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)**

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

**2<sup>e</sup> sous-section : (Ophtalmologie)**

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)**

Professeure Muriel BRIX

=====

**PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS**

**61<sup>e</sup> Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL**

Professeur Walter BLONDEL

**64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

**65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Professeure Céline HUSELSTEIN

=====

**PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

**MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS**

**42<sup>e</sup> Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Anatomie)**

Docteur Bruno GRIGNON

**2<sup>e</sup> sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)**

Docteure Isabelle KOSCINSKI

**44<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)**

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN -

Docteur Abderrahim OUSSALAH

**2<sup>e</sup> sous-section : (Physiologie)**

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

**45<sup>e</sup> Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)**

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Héléne JEULIN - Docteure Véronique VENARD

**2<sup>e</sup> sous-section : (Parasitologie et mycologie)**

Docteure Anne DEBOURGOGNE

**46<sup>e</sup> Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)**

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN (stagiaire)

**2<sup>e</sup> sous-section (Médecine et Santé au Travail)**

Docteure Isabelle THAON

**3<sup>e</sup> sous-section (Médecine légale et droit de la santé)**

Docteur Laurent MARTRILLE

**47<sup>e</sup> Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Hématologie ; transfusion)**

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

**2<sup>e</sup> sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)**

Docteure Lina BOLOTINE

**3<sup>e</sup> sous-section : (Immunologie)**

Docteure Alice AARNINK (stagiaire)

**4<sup>e</sup> sous-section : (Génétique)**

Docteure Céline BONNET

#### **48<sup>e</sup> Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

**1<sup>e</sup> sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)**

Docteur Philippe GUERCI

**2<sup>e</sup> sous-section : (Médecine intensive-réanimation)**

Docteur Antoine KIMMOUN

**3<sup>e</sup> sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)**

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

#### **49<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

**2<sup>e</sup> sous-section : (Neurochirurgie)**

Docteur Fabien RECH (stagiaire)

**3<sup>e</sup> sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)**

Docteur Thomas SCHWITZER (stagiaire)

#### **50<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE**

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)**

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

#### **51<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)**

Docteur Fabrice VANHUYSSE

**4<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)**

Docteure Nicla SETTEMBRE

#### **52<sup>e</sup> Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)**

Docteur Anthony LOPEZ

**2<sup>e</sup> sous-section : (Chirurgie viscérale et digestive)**

Docteur Cyril PERRENOT

#### **53<sup>e</sup> Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE**

**3<sup>e</sup> sous-section : (Médecine générale)**

Docteure Kénora CHAU (stagiaire)

#### **54<sup>e</sup> Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

**4<sup>e</sup> sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)**

Docteure Eva FEIGERLOVA

**5<sup>e</sup> sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)**

Docteur Mikaël AGOPIANTZ (stagiaire)

#### **55<sup>e</sup> Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU**

**1<sup>re</sup> sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)**

Docteur Patrice GALLET

=====

#### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES**

##### **5<sup>e</sup> Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES**

Monsieur Vincent LHUILLIER

##### **7<sup>e</sup> Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES**

Madame Christine DA SILVA-GENEST



### **19<sup>e</sup> Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE**

Madame Joëlle KIVITS

### **64<sup>e</sup> Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE**

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

### **65<sup>e</sup> Section : BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

### **66<sup>e</sup> Section : PHYSIOLOGIE**

Monsieur Nguyen TRAN

### **69<sup>e</sup> Section : NEUROSCIENCES**

Madame Sylvie MULTON

=====

### **MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE**

Docteur Cédric BERBE

=====

### **DOCTEURS HONORIS CAUSA**

Professeur Charles A. BERRY (1982)  
*Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)*  
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)  
*Brown University, Providence (U.S.A)*  
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)  
*Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)*  
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)  
*Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)*  
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)  
*Research Institute for Mathematical Sciences de  
Kyoto (JAPON)*

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)  
*Université de Pennsylvanie (U.S.A)*  
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)  
*Université d'Helsinki (FINLANDE)*  
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)  
*Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)*  
Professeur Daniel G. BICHET (2001)  
*Université de Montréal (Canada)*  
Professeur Marc LEVENSTON (2005)  
*Institute of Technology, Atlanta (USA)*

Professeur Brian BURCHELL (2007)  
*Université de Dundee (Royaume-Uni)*  
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)  
*Université de Wuhan (CHINE)*  
Professeur David ALPERS (2011)  
*Université de Washington (U.S.A)*  
Professeur Martin EXNER (2012)  
*Université de Bonn (ALLEMAGNE)*

## REMERCIEMENTS

## **À NOTRE PRESIDENTE ET DIRECTRICE**

**Madame le Professeur Anne-Claire BURSZTEJN**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier de Dermatologie et Vénérologie, CHRU  
Nancy

Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez accordé dans l'élaboration de ce travail. Nous vous remercions pour vos conseils pour mener à bien cette thèse, et au quotidien dans le service de dermatologie.

Nous vous sommes reconnaissants de nous avoir fait partager vos connaissances en dermatologie. Merci de vous impliquer chaque jour pour que nous soyons bien formés.

Veillez trouver à travers ce travail de thèse l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère admiration.

## À NOTRE JUGE

### **Monsieur le Professeur Pierre GILLET**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance,  
CHRU Nancy

Nous vous remercions de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.  
Nous vous remercions pour votre aide et votre disponibilité.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l'importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver *via* cette thèse l'expression de notre reconnaissance et de notre plus grand respect.

## À NOTRE JUGE

**Madame le Professeur Karine ANGIOI-DUPREZ**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier d’Ophtalmologie, CHRU Nancy

Nous vous remercions de l’honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail.

Nous vous remercions pour vos précieux conseils.

Nous souhaitons exprimer par votre présence l’importance de la collaboration entre nos disciplines.

Veillez trouver *via* cette thèse l’expression de notre reconnaissance et de notre plus grand respect.

## À NOTRE JUGE

**Madame le Docteur Nadine PETITPAIN**

Praticien Hospitalier au Centre Régional de Pharmacovigilance, CHRU Nancy

Nous vous remercions pour le temps que vous nous avez accordé dans l'élaboration de ce travail.

Nous vous sommes reconnaissants d'avoir partagé avec tant de bienveillance vos connaissances et votre expérience en pharmacovigilance.

Veillez trouver *via* cette thèse l'expression de notre reconnaissance et de notre plus grand respect.

*A ma famille,  
mes amis,  
les équipes auprès desquelles je me suis formée,  
merci pour votre soutien.*

# SERMENT

« Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque ».



# TABLE DES MATIERES

PARTIE I : INTRODUCTION .....	18
<i>Les collyres anti-glaucomeux</i> .....	19
• Les bêtabloquants .....	19
• Les analogues de prostaglandines.....	20
• Les inhibiteurs d'anhydrase carbonique.....	20
• Les agonistes alpha-adrénergiques .....	20
• Les parasymphomimétiques (myotiques) .....	20
<i>La pharmacovigilance</i> .....	21
• Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?.....	21
• Quel est le champ d'application de la pharmacovigilance ? .....	21
• Qui peut et qui doit déclarer un effet indésirable médicamenteux ? .....	21
• Comment faire une déclaration de PV ?.....	22
• Eléments et spécifications d'une déclaration de pharmacovigilance .....	22
• Critères d'imputabilité d'un médicament selon la méthode française d'imputabilité .....	23
• Actualisation proposée en 2011 par Arimone <i>et al</i> (8).....	25
• Illustration par les deux cas nancéiens imputant des collyres anti-glaucomeux.....	26
PARTIE II : ARTICLE.....	28
PARTIE III : DISCUSSION .....	39
<i>Conduite à tenir en cas d'effets cutanés locaux des collyres</i> .....	39
• Eczéma de contact.....	39
• Troubles bénins de la pigmentation .....	39
• Mélanome.....	40
• Pseudopemphigoïde et pemphigoïde cicatricielle oculaire.....	40
• Hypertrichose et péri-orbitopathie induites par les analogues de prostaglandines.....	41
<i>Conduite à tenir en cas d'effets cutanés systémiques des collyres</i> .....	41
• Psoriasis .....	41
• Eruption lichénoïde .....	41
• Hyperhidrose généralisée .....	42
• Alopécie .....	42
• Nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe .....	42
• Lupus subaigu.....	42
• Pigmentation unguéale.....	43
• Pemphigoïde bulleuse généralisée.....	43
CONCLUSION .....	44
BIBLIOGRAPHIE.....	45

## LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Voies principales d'élimination de l'humeur aqueuse : 1 correspond à la voie trabéculaire et 2 à la voie uvéo-sclérale .....	19
Figure 2 : Inflammation conjonctivale bilatérale & Figure 3 : Etat oculaire 1,5 an après arrêt des collyres à base de chlorure de benzalkonium. Disparition de l'inflammation conjonctivale mais persistance des symblépharons. ....	27
Figure 4: Flow chart .....	36

# LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Score d'imputabilité intrinsèque en fonction de scores chronologiques et sémiologiques (I0, incompatible ; I1, douteux ; I2, plausible ; I3, vraisemblable ; I4, très vraisemblable).....	25
Table 2. Calcul du score d'imputabilité intrinsèque en fonction des scores chronologiques et sémiologiques selon la méthode d'imputabilité française. ....	25
Table 3. Case reports and case series of local unusual cutaneous AE (contact dermatitis excluded)...	37
Table 4. Case reports and case series of systemic cutaneous AE.....	38

# PARTIE I : INTRODUCTION

Nous avons diagnostiqué, en collaboration avec le service d'ophtalmologie du CHU de NANCY, un cas de pemphigoïde cicatricielle oculaire induite par les collyres anti-glaucomeux. Aucun cas similaire n'avait été déclaré dans la base nationale française de pharmacovigilance.

Par ailleurs, nous avons mis en évidence un cas nancéien d'hyperhidrose induite par un collyre anti-glaucomeux.

Nous nous sommes donc intéressés aux effets cutanés qui pouvaient être induits par cette classe thérapeutique, d'autant plus que les patients traités par collyres anti-glaucomeux sont nombreux, avec environ 800 000 personnes recevant ce type de collyre en France dans l'indication du glaucome chronique à angle ouvert (1). Cette maladie oculaire est associée à la destruction progressive du nerf optique qui affecte 1 à 2 % de la population de plus de 40 ans et environ 10 % après 70 ans. Or, en dermatologie, nous prenons en charge de nombreux sujets âgés, d'où l'idée de travailler sur les effets dermatologiques des collyres anti-glaucomeux.

Dans une première partie nous ferons tout d'abord un rappel sur les différents collyres anti-glaucomeux et leurs effets cutanés actuellement listés dans les résumés des caractéristiques de ces produits, suivie d'une partie sur la déclaration en pharmacovigilance et les éléments nécessaires à l'analyse de l'imputabilité selon la méthode française, avec, pour l'illustrer, l'analyse des 2 cas cités ci-dessus (pemphigoïde cicatricielle et hyperhidrose).

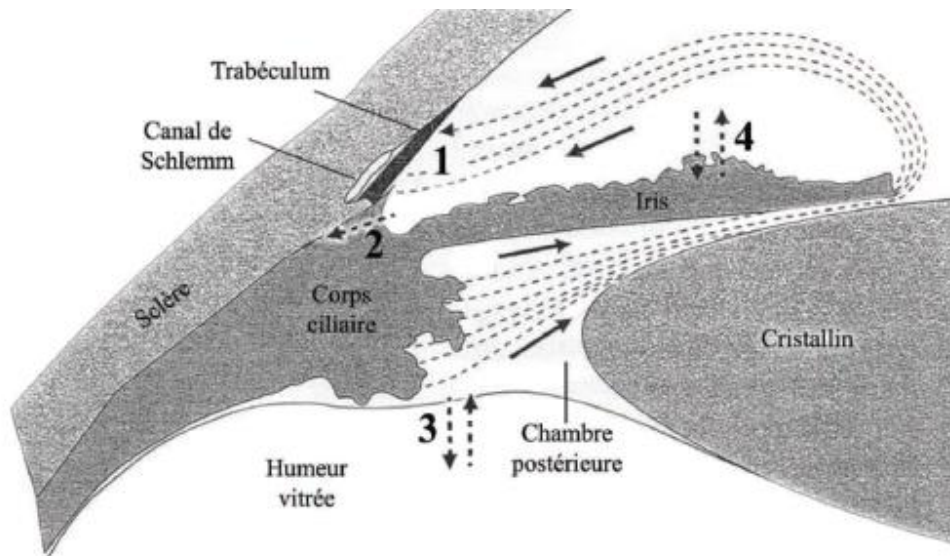
Dans une deuxième partie, nous présenterons sous forme d'article, une revue détaillée de la littérature portant sur tous les effets cutanés rapportés avec des collyres anti-glaucomeux.

Au cours de la discussion nous nous appuyerons sur ces données de la littérature pour détailler la conduite à tenir en pratique devant un effet indésirable cutané lié à un collyre anti-glaucomeux.

Enfin, nous concluons sur l'intérêt de la déclaration en pharmacovigilance des effets des médicaments, notamment des collyres, pour améliorer la connaissance de leur profil de sécurité.

## Les collyres anti-glaucomeux (2)

Le traitement du glaucome chronique à angle ouvert repose sur la baisse de pression intraoculaire. En général, un traitement médical est proposé en première intention et repose sur les collyres anti-glaucomeux. Ces collyres diminuent la pression intraoculaire soit par diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse par le corps ciliaire, soit en augmentant l'élimination de l'humeur aqueuse via la voie trabéculaire et/ou la voie uvéo-sclérale (figure 1). Les alternatives au traitement médical sont la trabéculoplastie et la chirurgie.



**Figure 1 :** Voies principales d'élimination de l'humeur aqueuse : 1 correspond à la voie trabéculaire et 2 à la voie uvéo-sclérale (3)

Les collyres anti-glaucomeux prescrits en première intention sont les bêtabloquants ou les analogues de prostaglandines. Les classes prescrites en seconde intention sont les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, les agonistes alpha-adrénergiques et les parasymphomimétiques.

- **Les bêtabloquants**

Commercialisés sous forme de collyres depuis 1979, ils diminuent la pression intraoculaire en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse. Les principes actifs utilisés sont **le timolol, le cartéolol, le lévobunolol, le bétaxolol** et anciennement le béfunolol et le métipranolol.

Les effets indésirables cutanés mentionnés dans les résumés des caractéristiques du produit (RCP) des collyres bêtabloquants sont : alopécie, psoriasis, réactions allergiques (incluant angioœdème, urticaire, rash localisé et généralisé, prurit, réaction anaphylactique), rash, lupus érythémateux disséminé, hyperhidrose, desquamation cutanée, prurit, dermatose lichénoïde.

- **Les analogues de prostaglandines**

Ce sont des analogues de la prostaglandine naturelle F2alpha, qui se lient aux récepteurs de type FP présents notamment sur le corps ciliaire. Commercialisés depuis 1997, ils diminuent la pression intra-oculaire en favorisant l'élimination de l'humeur aqueuse, majoritairement via la voie uvéo-sclérale. Les principes actifs utilisés sont **le latanoprost, le travoprost, le tafluprost et le bimatoprost**. Ce dernier collyre est un prostamide, il est structurellement apparenté à la prostaglandine F2 alpha mais possède une possibilité supplémentaire d'élimination via la voie trabéculaire.

Les effets indésirables cutanés mentionnés dans les RCP de ces collyres sont : modifications périorbitaires et palpébrales se traduisant par un creusement du sillon palpébral, réactions cutanées localisées sur les paupières ; coloration plus foncée des paupières ; pseudo pemphigus de la conjonctive oculaire, modifications des cils et du duvet palpébral de la paupière (augmentation de la longueur, de l'épaisseur, de la pigmentation et du nombre de cils), rash, prurit, madarose (tafluprost), décoloration de la peau péri-oculaire (bimatoprost).

- **Les inhibiteurs d'anhydrase carbonique**

Commercialisés depuis 1995, ils diminuent la pression intraoculaire en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse.

Les principes actifs sont **le dorzolamide et le brinzolamide**.

Les effets indésirables cutanés mentionnés dans les RCP des collyres à base de dorzolamide sont : dermatite de contact, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique.

Ceux mentionnés pour le brinzolamide sont : madarose, affection de la paupière, érythème de la paupière, rash maculopapuleux, tiraillements cutanés, urticaire, alopecie, prurit généralisé, dermatite, érythème.

- **Les agonistes alpha-adrénergiques**

Ils diminuent la pression intraoculaire à la fois en diminuant la sécrétion de l'humeur aqueuse et en favorisant son élimination.

Les principes actifs actuellement utilisés sont **l'apraclonidine et la brimonidine** et, anciennement, l'adrénaline, la dipivalyl-épinéphrine (ou dipivéphrine) et la phényléphrine.

Les effets indésirables cutanés mentionnés dans les RCP de ces collyres sont : érythème de la paupière, desquamation et/ou rétractation de la paupière, dermatite de contact, œdème de la face.

- **Les parasymphomimétiques (myotiques)**

Ils diminuent la pression intraoculaire en favorisant l'élimination de l'humeur aqueuse.

Le seul principe actif actuellement utilisé est la **pilocarpine**.

Les principes actifs anciennement utilisés étaient l'échothiophate iodide qui n'est plus commercialisé depuis 2002, l'acéclidine et le carbachol qui ne sont plus commercialisés depuis 2003.

Il n'est pas rapporté d'effet indésirable cutané dans les RCP des collyres à base de pilocarpine.

## **La pharmacovigilance**

- **Qu'est-ce que la pharmacovigilance ?**

La pharmacovigilance (PV) est la surveillance des médicaments et la prévention du risque d'effet indésirable résultant de leur utilisation, que ce risque soit potentiel ou avéré (4). La PV concerne tout type d'effet indésirable médicamenteux, y compris en situation d'erreur, d'abus, de surdosage, de mésusage, d'exposition professionnelle, d'exposition lors de la grossesse ou de l'allaitement.

En France la PV est gérée au niveau national par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et, au niveau régional, par le réseau des 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Les CRPV analysent et enregistrent toute déclaration dont ils ont connaissance et la transmettent à l'ANSM sans délai et au plus tard dans les 12 jours s'il s'agit d'un effet grave et dans les 85 jours s'il s'agit d'un effet non grave.

Au niveau européen, l'ANSM communique avec l'agence européenne du médicament (*European Medicines Agency*, EMA) et le *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) qui est le comité d'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance. L'ensemble des cas d'effets indésirables déclarés aux CRPV et enregistrés dans la base nationale de pharmacovigilance est transmis quotidiennement par l'ANSM à la base de données européenne de pharmacovigilance (Eudravigilance), ainsi qu'à la base de l'organisation mondiale de la santé (OMS).

Les laboratoires pharmaceutiques doivent déclarer à EudraVigilance tout effet indésirable survenu dans un Etat membre de l'Union européenne (directement en cas d'effet indésirable grave et dans les 90 jours en cas d'effet indésirable non grave).

- **Quel est le champ d'application de la pharmacovigilance ? (5)**

La pharmacovigilance s'exerce sur les médicaments et produits à finalité sanitaire à usage humain lors d'une utilisation selon les normes, mais aussi lors d'une utilisation hors des recommandations (erreur médicamenteuse par exemple, surdosage...). En cas d'abus de médicament contenant des substances psychoactives, la surveillance est effectuée par l'addictovigilance.

Sont concernés tous les médicaments, y compris les médicaments dérivés du sang, les radiopharmaceutiques (avec isotopes radioactifs), les médicaments homéopathiques, à base de plantes, issus de thérapie innovante et les préparations magistrales, hospitalières, officinales.

Ne relèvent pas de la pharmacovigilance, les effets indésirables des produits cosmétiques (cosmétovigilance), des produits de tatouage (tatouvigilance), des dispositifs médicaux (matériorvigilance), des organes, tissus, cellules, lait maternel issus du corps humain (biovigilance) et des dispositifs de diagnostic *in vitro* (réactovigilance).

- **Qui peut et qui doit déclarer un effet indésirable médicamenteux ?**

Les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes et pharmaciens ont l'obligation de déclarer à leur CRPV sans délai toute suspicion d'effet indésirable médicamenteux dont ils ont connaissance.

Tous les autres professionnels de santé (infirmiers, kinésithérapeutes, ergothérapeutes...) ainsi que les patients et les associations de patients ont la possibilité de déclarer à leur CRPV toute suspicion d'effet indésirable médicamenteux.

- **Comment faire une déclaration de PV ?**

Depuis le 13 mars 2017 il est possible de déclarer en ligne via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère de la santé : [www.signalement-sante.gouv.fr](http://www.signalement-sante.gouv.fr). La déclaration est automatiquement transmise au CRPV dont la personne ayant déclaré l'effet indésirable dépend géographiquement.

Il est possible sinon d'envoyer la déclaration, au mieux via un formulaire de déclaration disponible sur le site de l'ANSM, par email, courrier ou télécopie à son CRPV. Une déclaration par appel téléphonique est également possible.

Les coordonnées de tous les CRPV sont disponibles sur le site de l'ANSM.

- **Éléments et spécifications d'une déclaration de pharmacovigilance**

Chaque cas enregistré dans la BNPV correspond à un codage de l'effet médicamenteux selon le dictionnaire MedDRA. Ce dictionnaire standardisé a été développé par l'*International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH)*, afin de permettre le partage d'informations réglementaires au niveau international.

Voici un exemple de fiche extraite de la BNPV :

La première partie indique le numéro du cas, l'état du dossier, la date de notification et des dernières informations, le CRPV ayant enregistré le cas et le type de cas (effet indésirable ou interaction ou exposition pendant la grossesse...).

<b>Fiche N° :</b> NY20190709 (0)	<b>N° Local :</b>	<b>Centre de :</b> NANCY
<b>Dossier :</b> Complet	<b>Type :</b> Effet indésirable	
<b>Date de notification :</b> 03/04/19	<b>Date dernière information :</b> 09/04/19	

La deuxième partie concerne le patient : son âge, son sexe, sa taille, son poids, ses antécédents et éventuellement la ou les causes de décès.

<b>PATIENT</b>			
<b>Age :</b> 68 ans	<b>Sexe :</b> F	<b>Taille :</b> 162 cm	<b>Poids :</b> 64 kg
<b>Antécédent(s) :</b>	Uvéite(Uvéite), Test tuberculose positif(Test du complexe Mycobacterium tuberculosis positif), Cataracte gauche(Cataracte), Glaucome à angle ouvert chronique(Glaucome à angle ouvert)		
<b>Cause(s) de décès :</b>			

La troisième partie concerne l'effet : la gravité de l'effet, la date de survenue, le code (MedDRA au niveau low level term (LLT)) de l'effet et son évolution.



**EFFET(S) INDESIRABLE(S)**

Gravité : G(Hospitalisation (ou prolongation d'hospitalisation))

Date de survenue	Code	Libellé (MedDRA LLT)	Evolution
30/11/16	10067776	Pemphigoïde oculaire	Rétabli/résolu

La quatrième partie indique pour chaque médicament : son nom de spécialité ou de générique ou par défaut le nom de la substance active (selon les données disponibles), son indication, le numéro de lot (indispensable en cas de vaccin ou de médicament dérivé du sang), sa voie d'administration, la dose administrée, la fréquence d'administration, la durée d'administration, le délai entre la prise du médicament et l'effet, l'arrêt ou non du médicament et leurs conséquences respectives (« Dech » pour *dechallenge*), la ré-administration ou non du médicament (« Rech » pour *rechallenge*), la cotation chronologique, sémiologique, bibliographique entrant dans l'évaluation de l'imputabilité, et le caractère « suspect », signifiant que le médicament est considéré comme susceptible d'avoir entraîné l'effet, ou « concomitant » si le médicament n'est pas directement suspecté mais est présent au moment de l'effet indésirable (comme par exemple un traitement pris au long cours et poursuivi ensuite).

**MEDICAMENT(S)**

COMBIGAN, collyre en solution

Lot	Voie	Dose	Fréquence	Du	Au	Durée	Délai surv	Dech	Rech	C	S	B	I	OMS
	OPH			//16	21/11/17	1 ans		arrêt - 1	3	C2	S2	B2	I2	Suspect

Indication(s)

Glaucome à angle ouvert chronique

La cinquième partie concerne les examens complémentaires.

**EXAMENS COMPLÉMENTAIRES**

Examen	Date	Valeur	Unité	Valeur normale	Classification
--------	------	--------	-------	----------------	----------------

La dernière partie est une partie rédactionnelle libre : le cas est décrit de la façon la plus claire et la plus chronologique possible, sans mention de lieu ou de caractère susceptible d'identifier le patient ou le déclarant.

- **Critères d'imputabilité d'un médicament selon la méthode française d'imputabilité (6)**

L'imputabilité correspond à une évaluation du lien de causalité entre un médicament et un effet chez un patient donné à un moment donné. Chaque médicament est évalué indépendamment par rapport à l'effet indésirable déclaré.

En France, les CRPV utilisent la méthode d'imputabilité proposée en 1978 par Dangoumau *et al* (7) et actualisée en 1985 par Bégau *et al* (6). Cette méthode distingue l'imputabilité intrinsèque, qui

repose sur des critères chronologiques et sémiologiques, et l'imputabilité extrinsèque basée sur les données bibliographiques.

Le score chronologique, variant de C0 (nul) à C3 (vraisemblable), est basé sur :

- Le délai de survenue de l'effet indésirable par rapport à la prise médicamenteuse, qui est :
  - Très suggestif (par exemple choc anaphylactique au cours de l'administration du médicament),
  - Compatible (la plupart des cas déclarés),
  - Incompatible (effet survenu avant la prise du médicament, délai insuffisant ou au contraire très long).
  
- L'évolution de l'effet indésirable à l'arrêt du médicament (dechallenge), qui peut être :
  - Suggestive (régression à l'arrêt),
  - Non-concluante (non connue, séquelles, décès, poursuite du médicament, régression retardée ou favorisée par un autre traitement, recul insuffisant, régression favorisée par un autre traitement),
  - Non-suggestive (persistance voire aggravation de l'effet à l'arrêt du médicament, ou régression de l'effet malgré la poursuite du médicament).
  
- La réintroduction (éventuelle) du médicament (*rechallenge*) qui est :
  - Positive (R+) correspondant le plus souvent à une récurrence de l'effet lors de la ré-administration du médicament,
  - Négative (R-) lors de l'absence de récurrence lors de la ré-administration du médicament,
  - Non faite (R0) car contre-indiquée ou non éthique.

Le score d'imputabilité sémiologique, variant de S0 à S3, repose sur la recherche :

- D'une explication pharmacologique évocatrice du rôle du médicament (plausibilité pharmacologique)
- D'examen(s) complémentaires (biologiques, imagerie...) et si possible de tests spécifiques prouvant ou infirmant l'origine médicamenteuse : positif L(+), non fait L (0), négatif L (-).
- De facteur(s) favorisant(s)
- D'un diagnostic différentiel pouvant écarter l'origine médicamenteuse.

Le score d'imputabilité intrinsèque est une combinaison des scores chronologiques et sémiologiques (tableau 1) :

**Table 1. Score d'imputabilité intrinsèque en fonction de scores chronologiques et sémiologiques (I0, incompatible ; I1, douteux ; I2, plausible ; I3, vraisemblable ; I4, très vraisemblable)**

	S1	S2	S3
C0	I0	I0	I0
C1	I1	I1	I2
C2	I1	I2	I3
C3	I3	I3	I4

L'imputabilité extrinsèque est mesurée séparément, selon les données bibliographiques disponibles, avec :

- B3 : effet listé dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP)
- B2 : effet non listé dans le RCP mais publié, ou listé dans le RCP avec une sémiologie différente ou dans le RCP d'un médicament proche
- B1 : effet non décrit dans la littérature scientifique
- B0 : effet non décrit après recherche exhaustive dans la littérature

• **Actualisation proposée en 2011 par Arimone *et al* (8)**

L'actualisation, non encore appliquée, vise à détailler certains scores pour permettre une meilleure précision de l'évaluation de l'imputabilité en passant de 4 à 6 valeurs et sans associer d'adjectif, qui pourrait être source de confusion ou de mauvaise interprétation. Le tableau 2 montre les scores d'imputabilités intrinsèques selon la méthode d'imputabilité utilisée.

**Table 2 Calcul du score d'imputabilité intrinsèque en fonction des scores chronologique et sémiologique selon la méthode d'imputabilité utilisée.**

Combinaison des scores chronologique et sémiologique	Ancien score d'imputabilité intrinsèque	Nouveau score d'imputabilité intrinsèque
C0S0	I0	I0
C1S1	I1	I1
C1S2	I1	I2
C2S1 – C2S2	I1/I2	I3
C1S3	I3	I4
C3S1 – C2S3	I3	I5
C3S2 – C3S3	I3/I4	I6

Cette réactualisation proposée par Arimone *et al.* en 2011 comporte également un score de niveau d'informativité, coté de NI 0 à NI 2, indépendant du score d'imputabilité, qui permet d'évaluer le niveau d'information disponible à la date donnée pour mieux appréhender le niveau d'imputabilité intrinsèque. Ainsi :

-NI 2 : le délai de survenue de l'effet par rapport à la période d'exposition au médicament est connu ainsi que la notion d'arrêt ou de poursuite du médicament ou de modification de posologie

-NI 1 : seulement une des données précédentes est connue

-NI 0 : ces deux données ne sont pas connues.

- **Illustration par les deux cas nancéiens imputant des collyres anti-glaucomeux**

*Premier cas nancéien: pemphigoïde cicatricielle et collyres contenant du chlorure de benzalkonium*

Il s'agit d'une patiente de 68 ans avec antécédent de glaucome chronique à angle ouvert bilatéral traité par les collyres CARTEOL® (carteolol), COMBIGAN® (brimonidine et timolol) et AZOPT® (brinzolamide).

En avril 2016, la patiente présentait une inflammation de l'œil gauche, suspecte d'être une uvéite virale. Elle était alors traitée par Zelitrex (valaciclovir), mais son état oculaire s'aggravait avec une hyperhémie oculaire et un chemosis bilatéraux (figure 2). Un diagnostic d'uvéite bilatérale antérieure et intermédiaire était suspecté. Une biopsie conjonctivale montrait un infiltrat à plasmocytes, suggérant une conjonctivite immunologique.

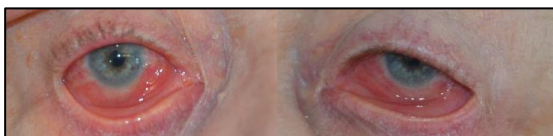
La patiente était alors traitée par corticoïdes systémiques, mais à la décroissance des corticoïdes, l'inflammation conjonctivale réapparaissait. La pression intra-oculaire n'était pas stabilisée et l'acuité visuelle se dégradait.

En décembre 2016, les collyres étaient remplacés par ALPHAGAN® (brimonidine) et COSOPT® (dorzolamide et timolol) en raison de l'inefficacité des collyres précédents.

En janvier 2017, l'inflammation conjonctivale persistait, avec apparition d'une blépharite, de néovaisseaux et d'une fibrose conjonctivale avec présence de symblépharons. Un diagnostic de pemphigoïde oculaire cicatricielle était suspecté, d'autant que la recherche d'anticorps anti BP180 était positive. Il n'y avait pas d'atteinte cutanée ni muqueuse autre.

En raison d'une corticodépendance, un traitement par dapsone et cyclophosphamide était ajouté. A noter que la patiente développait une myopathie cortico-induite et une ostéoporose nécessitant un traitement par acide zolédronique. En août 2017, les collyres anti-glaucomeux étaient suspectés et arrêtés. Cet arrêt était suivi d'une diminution importante de l'inflammation oculaire (figure 3), permettant la décroissance des corticoïdes, l'arrêt du cyclophosphamide et la poursuite du traitement par dapsone à demi-dose seulement.

Les collyres arrêtés comportaient tous du **chlorure de benzalkonium**, suspect d'être à l'origine des symptômes. Un collyre sans chlorure de benzalkonium, GELTIM® (timolol) était alors prescrit et l'absence de récurrence des symptômes confirmait la suspicion du rôle du chlorure de benzalkonium.



**Figure 2** Inflammation conjonctivale bilatérale.



**Figure 3.** Etat oculaire 1,5 an après arrêt des collyres à base de chlorure de benzalkonium. Disparition de l'inflammation conjonctivale mais persistance des symblépharons.

Imputabilité des médicaments suspects (COMBIGAN<sup>®</sup>, AZOPT<sup>®</sup>, CARTEOL<sup>®</sup>, ALPHAGAN<sup>®</sup>, COSOPT<sup>®</sup>) :

- Score chronologique : C2 (plausible) en raison de l'amélioration finale lors de leur arrêt.
- Score sémiologique : S2 (plausible) en raison d'un rôle évocateur des médicaments, l'absence de test spécifique et l'alternative diagnostique (pempfigoïde cicatricielle oculaire idiopathique)
- Score d'imputabilité intrinsèque : I2 (plausible).

Sur le plan bibliographique, COMBIGAN<sup>®</sup> a une imputabilité extrinsèque B2 car l'effet n'est pas listé dans le RCP mais a déjà été publié via son principe actif le timolol (9). CARTEOL<sup>®</sup> et AZOPT<sup>®</sup> ont une imputabilité extrinsèque B1 car l'effet n'est décrit ni dans le RCP ni dans la littérature.

#### Second cas nancéien : hyperhidrose et collyre bêtabloquant (10)

Un homme de 73 ans se plaignait d'hyperhidrose de la partie supérieure du corps depuis quelques mois. Il avait pour antécédents un diabète non insulino-dépendant bien contrôlé par gliclazide depuis un an et une dyslipidémie traitée par simvastatine et omega 3 depuis trois ans. Il avait également un glaucome à angle ouvert traité depuis deux ans par cartéolol. Le bilan biologique montrait des dosages normaux de glycémie et de TSH. Le collyre à base de cartéolol était arrêté et, quelques jours plus tard, le patient rapportait une nette amélioration de l'hyperhidrose.

#### Imputabilité des médicaments

Le médicament suspect est le cartéolol, alors que le gliclazide et la simvastatine sont considérés comme médicaments concomitants. Les omega 3 sont des compléments alimentaires, également considérés comme concomitants.

Le cartéolol a un score chronologique C2 (plausible) en raison du délai compatible et surtout de l'évolution suggestive (guérison à l'arrêt). Son score sémiologique est S2 (plausible) en raison de l'absence d'un déséquilibre du diabète et de l'élimination d'une dysthyroïdie. A noter, l'absence de test spécifique disponible ainsi que l'exclusion non formelle d'une autre étiologie. L'imputabilité intrinsèque du cartéolol est donc I2 (plausible).

L'imputabilité extrinsèque est B2 car l'effet n'est pas rapporté dans le RCP des spécialités à base de cartéolol, mais la survenue d'hyperhidrose a déjà été rapportée avec des bêtabloquants dans la littérature (11).

## PARTIE II : ARTICLE

- 1) Dermatological side-effects of antiglaucoma eye drops: a review.
- 2) Key words: (MESH terms)  
Glaucoma, Open-Angle  
Glaucoma/drug therapy  
Skin/ drug effects  
Ophthalmic Solutions / adverse effects
- 3) Manuscript words: 3494  
Table: 2  
Figure: 1
- 4) A PATCHINSKY<sup>1</sup>, N PETITPAIN<sup>2</sup>, P GILLET<sup>2</sup>, K ANGIOI-DUPREZ<sup>3</sup> JL SCHMUTZ<sup>1</sup>, AC BURSZTEJN<sup>1</sup>
- 5) 1 Service de dermatologie, CHU DE NANCY, rue de Morvan 54500 Vandoeuvre les Nancy, France  
2 Service de pharmacovigilance, CHU DE NANCY, rue de Morvan 54500 Vandoeuvre les Nancy, France  
3 Service d'ophtalmologie, CHU DE NANCY, rue du morvan 54500 Vandoeuvre les Nancy, France
- 6) Anne-Claire Bursztejn, MD, PhD, Dermato-Allergology department, Batiment Philippe Canton, CHRU Nancy, 6 rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre les Nancy, tel: +33383157146, fax: +33383157011, email: [ac.bursztejn@chru-nancy.fr](mailto:ac.bursztejn@chru-nancy.fr)
- 7) No funding sources to disclose
- 8) No conflict of interest to declare

## **Abstract**

Many patients are treated for glaucoma. As every drug, antiglaucoma eye drops can have skin effects. We aim to review all skin effects secondary to the active agents of antiglaucoma eye drops through a literature review.

We have included all articles and their relevant references, in English, French, German or Spanish found in Pubmed up to January 2020 with the following Mesh terms: glaucoma/drug therapy or glaucoma, open-angle/drug therapy cross-referenced with parasympathomimetics/adverse effects or adrenergic agonists/adverse effects or carbonic anhydrase inhibitors/adverse effects or prostaglandins F, synthetic/adverse effects or adrenergic beta-antagonists/adverse effects or ophthalmic solutions/adverse effects. We excluded references with no eye drop or not focusing on the dermatological side effects or poorly documented.

Initial request found 1128 references. We excluded 49 references because of language, 15 with no eye drop, 968 not focusing on the dermatological side effect, 11 poorly documented or redundant. We added 38 linked references and personal researches. We included and analyzed 123 references.

Among local dermatological side effect, we found 66 cases of contact dermatitis, 58 hyperpigmentation, 46 prostaglandin analogue periorbitopathy, 44 ocular cicatricial pemphigoid, 10 eyelashes depigmentation, 9 skin hypertrichosis, 5 melanoma and 3 cases of skin depigmentation.

Among systemic dermatological side effect, we found 11 cases of psoriasis, 5 excessive sweating, 4 lichen planus, 2 alopecia, 2 toxic epidermal necrolysis, 2 erythema multiforme, 1 erythroderma, 1 subacute cutaneous lupus, 1 nail pigmentation and 1 bullous pemphigoid.

Most of the skin effects of antiglaucoma eye drops are local and induced by prostaglandin analogues eye drops. Nevertheless, eye drops can have serious systemic side effects: toxic epidermal necrolysis can be life threatening and ocular cicatricial pemphigoid can lead to blindness.

This literature review demonstrates that antiglaucoma eye drops should probably be more often evoked facing local and systemic skin effects.

## **Introduction**

Approximately 67 million people worldwide have glaucoma (12). This number may even increase due to population aging and demographic expansion; elderly is an essential part of our patients.

Medical care of glaucoma is based on lowering intraocular pressure, mainly with eye drops (13). Currently, two major classes of eye drops are used as first-line treatment: prostaglandin analogue (PGA) (latanoprost, bimatoprost, travoprost, tafluprost) and beta-blockers (BB) (currently timolol, carteolol, betaxolol, levobunolol; and befunolol, metipranolol in the past). Two other classes are used as second-line treatment: adrenergic agonists (brimonidine, apraclonidine in a short-term period; epinephrine and dipivefrine were used in the past) and carbonic anhydrase inhibitors (CAI) (dorzolamide, brinzolamide). Less frequently, parasympathomimetics (pilocarpine currently; carbachol, demecarium bromide, and echothiophate iodide in the past) can be used.

Among drug classes that may induce cutaneous adverse effects (AEs), drugs administered via intraocular route should not be forgotten. Ocular AEs of anti-glaucoma eye drops are well identified by practitioners, but cutaneous AEs are less known, especially systemic AEs. It is worth recalling that the ocular route does not exclude systemic drug exposure since one eye drop is approximately 50  $\mu\text{L}$ , whereas the estimated storage volume of the eye is about 30 $\mu\text{L}$ . Thus, approximately 20  $\mu\text{L}$  (40%) may join the systemic circulation through the highly vascularized tear drainage apparatus. A second drop instilled immediately after the first is even more absorbed by nasal vessels due to lack of capacity of storage (14).

Bias leading to under recognizing eye drops AEs can come from physicians unfamiliar with skin effects induced by eye drops. Another bias can come from patients who may forget to mention their usual eye drops, especially their long term antiglaucoma eye drops.

To provide a useful overview, we performed a literature review on local and systemic skin AEs reported with active substances of anti-glaucoma eye drops.

## **Method**

We searched in Pubmed for all articles referenced until January 2020 with the following MESH terms “glaucoma/drug therapy” or “glaucoma, open-angle/drug therapy” cross-referenced with “parasympathomimetics/adverse effects” or “adrenergic agonists/adverse effects” or “carbonic anhydrase inhibitors/adverse effects” or “prostaglandins F, synthetic/adverse effects” or “adrenergic beta-antagonists/adverse effects” or “ophthalmic solutions/adverse effects”. We included all those written in English, French, German or Spanish reporting dermatological local AE (excluding eyelashes hypertrichosis or hyperpigmentation without skin involvement) or systemic AE induced by an antiglaucoma eye drop with enough clinical data (figure 4).

## **Results**

Initial request found 1128 references. We excluded 49 references because of language, 15 with no eye drop, 968 not focusing on the dermatological side effect, 11 poorly documented or redundant. We added 38 linked references and personal researches. We included and analyzed 123 references. Among local dermatological side effects, we found 66 cases of contact dermatitis, 58 hyperpigmentation, 46 prostaglandin analogue periorbitopathy, 44 ocular cicatricial pemphigoid, 10 eyelashes depigmentation, 9 skin hypertrichosis, 5 melanoma and 3 cases of skin depigmentation.



Among systemic dermatological side effect, we found 11 cases of psoriasis, 5 excessive sweating, 4 lichen planus, 2 alopecia, 2 toxic epidermal necrolysis, 2 erythema multiforme, 1 erythroderma, 1 subacute cutaneous lupus, 1 nail pigmentation and 1 case of bullous pemphigoid.

Local skin effects secondary to antiglaucoma eye drops are described below and synthesized in table 3.

#### Contact dermatitis

We found 66 cases concerning 27 females, 33 males and sex was not specified for 6 cases (15–56). Mean age was 65.2 years [25-87]. Mean time of contact dermatitis occurrence after culprit eye drop initiation was 9.6 months [0.33-60].

Culprit active agent reported was mostly BB eyedrops, and less frequently latanoprost, bimatoprost, dorzolamide, dipivefrine, brimonidine, apraclonidine, and pilocarpine (15–60). We did not find any case associated to the still used travoprost, tafluprost, and brinzolamide.

Patients may also react to an inactive agent: Jappe *et al* found that among patients suspected to have contact dermatitis induced by antiglaucoma eye drops, 0.8% were sensitized to benzalkonium chloride (BAC) which is the main preservative in antiglaucoma eye drops (57).

Cross-reactivity between BB has been reported between befunolol and carteolol (25), befunolol and levobunolol (19), timolol and levobunolol (27,57) timolol and metipranolol (57).

Thirty-six cases had at least one positive patch tests with the culprit eye drop (15–21,23–25,27–29,31,33,34,36,38–42,44,45,47,49,52–54,56) while 9 cases had at least one negative patch test with the culprit eye drop (15,16,22,35,40,43,48,51,55). Two cases had prick test (22,51), one of them was positive (22). Seven cases had skin strip test (32,37,48,50), 5 of them were positive (32,37,48). Two cases had scratch test (50), both positive. Six cases had repeat open application test (ROAT) (15,35,40,41,51,55), 4 of them were positive (15,41,51,55). Four had use test (31,35,43), 3 of them were positive (35,43). All patients who stopped the culprit eye drop recovered.

#### Poliosis and skin depigmentation

We found 10 cases of eyelashes poliosis induced by PGA concerning 8 females and 2 males (61–64). Mean age was 71.2 years [56-86]. Mean time to poliosis occurrence after PGA initiation was 7.6 months [1.5-42]. Four cases discontinued the culprit eye drop, 5 continued and it was not specified for one case. Two recovered, 7 had no improvement at 2 months follow-up while evolution was not specified for 1 case.

One case of sole skin depigmentation induced by PGA, not involving eyelashes, is reported in a 55-year-old male who had been using dorzolamide, timolol and latanoprost for one year for unilateral glaucoma. He also had been using prednisolone eye drops for one year. He developed unilateral depigmented patches of periorbital skin, mainly on the lower eyelid. He was advised to stop dorzolamide, timolol, and prednisolone, but no improvement was noted. He started latanoprost in the other eye when glaucoma became bilateral, and depigmented patches appeared within one year around this eye. He was therefore advised to stop latanoprost and noticed improvement within one month (65).

Skin depigmentation has also been reported with betaxolol in a 47 year-old black male and a 4-months white boy (66).

#### Skin hyperpigmentation

PGAs can induce skin hyperpigmentation: we found 57 cases concerning 46 females and 11 males (67–78). Mean age was 58.1 years [12-83]. Mean time of onset was 9.9 months [0.75-72] ; 49 cases discontinued the culprit eye drop, 7 continued while it was not specified for 1 case. Then 34 cases recovered, 15 improved, 6 didn't improve while evolution was not specified for 2 cases.

Sharpe *et al.* studied periocular pigmentation induced by latanoprost and bimatoprost (79). Their retrospective study included 263 patients using latanoprost and 137 using bimatoprost. Periocular pigmentation within one year of treatment occurred in 5.8% of bimatoprost users (8 patients) and in 0.8% of latanoprost users (2 patients) ( $p=0.004$  between both groups). Each quadrant around the eye, under the eye, and the nose was involved in at least one case. No other AE was observed concomitantly to periocular hyperpigmentation. This higher frequency with bimatoprost is however not found by Inoue *et al.* in eyelid pigmentation (80). These authors studied eyelid pigmentation in 250 patients using PGA in only one eye for at least three months. They found no significant difference of pigmentation frequency between latanoprost, travoprost, tafluprost, and bimatoprost ( $p=0.537$ ) with occurrence in 6% of latanoprost users, 4% of travoprost users, 4% of tafluprost users and 6% of bimatoprost users.

One anecdotal case of hyperpigmentation induced by betaxolol eye drops is reported by Arnoult *et al.* (66).

### Melanoma

We identified 5 cases of melanoma possibly induced by antiglaucoma eye drops (77,81,82). The first concerns a 77-year-old female who developed a melanoma of the lower eyelid 6 years after starting bimatoprost, and brinzolamide eye drops. Surgery was performed, and bimatoprost was ceased (81). Another case is a 68-year-old female who had lower eyelid melanoma 2.5 years after latanoprost initiation. Surgery was performed and latanoprost was continued because physicians didn't impute latanoprost to her eyelid melanoma (77). Estève *et al.* published three other cases possibly induced by latanoprost (82): one lower eyelid melanoma in an 80-year-old female, occurring 18 months after latanoprost initiation; one choroid melanoma in a 53-year-old female, two months after latanoprost initiation; and one case of ear melanoma in a 59-year-old female ten years after latanoprost initiation.

### Ocular cicatricial pemphigoid (OCP)

After pooling data, we found 44 cases concerning 33 females, 10 males and sex was not specified for 1 case (9,83–92). Mean age was 72.8 years [53–91]. Mean time of onset was 10.1 years [3–20]. When ocular lesions occur, patients are usually treated with several antiglaucoma eye drops, rendering all of them potentially imputable. Suspects eye drops reported were timolol, pilocarpine, dipivefrine, epinephrine, echothiophate iodide, betaxolol, apraclonidine, carbachol, demecarium bromide and latanoprost (9,83–92) BAC is nearly always included in such eye drops and is considered to be the responsible agent for OCP occurrence. Evolution was available for 20 cases: 6 improved (9,84,85,91) and 14 cases had ocular lesions unchanged (84–86,88,90).

### Skin hypertrichosis

Eyelashes hypertrichosis induced by PGAs is well known, leading to an increase in the length or thickness of eyelashes (93). The first descriptions were made in 1997 by Johnstone *et al.* in 43 patients (94). Skin hypertrichosis is less frequent but also reported (63,64,78,95–100) After pooling data, we found 9 cases concerning 8 females and 1 male. Mean age was 66.7 years [53–81]. Mean time of onset was 9.0 months [1–42]. Five cases discontinued the culprit eye drop, 1 continued while it was not specified for 3 cases. Four patients recovered, 1 improved, 1 was not better while it was not specified for 3 cases.

### Prostaglandins associated periorbitopathy (PAP)

PAP was first described in 2004 (101). We found 46 cases concerning 24 females and 22 males (67,68,101–113). Symptoms of PAP include deepening of upper lid sulcus (DUES), involution of dermatochalasis, periorbital fat atrophy, mild enophthalmos. Mean age was 70.2 years [37–95]. Mean time of onset was 2.6 years (between 0.25 and 84 months). Twenty patients discontinued the

culprit eye drop, 14 continued while it was not specified for 12 cases. Five patients recovered, 13 improved, 11 were not better, while evolution was not specified for 17 cases.

Patardul *et al.* studied the factors related to PAP in 134 patients using latanoprost, bimatoprost, or travoprost in only one eye for at least 3 months. They showed that PAP occurred more frequently in older patient (OR 3.0 [1.2 -7.8]), in bimatoprost users (OR 4.0 [1.6-9.5]), travoprost users (OR 3.3 [1.1-10.1]) and less frequently when BMI was over 23 kg/m<sup>2</sup> (OR 0.3 [0.1-0.7]) (114). Sakata *et al.* studied DUES healing in 25 patients exposed to bimatoprost for at least six months. Among the 15 patients (60%) who developed DUES, 13 were switched to latanoprost and of them, 11 (85%) improved or recovered from DUES after a 6 months follow-up (115).

Systemic skin adverse effects secondary to antiglaucoma eye drops are described below and synthesized in table 4.

### Psoriasis

After pooling data, we found 10 cases of BB-induced-psoriasis. There were four females and six males, mean age of 71.5 years [31-88], with a mean time of psoriasis onset at 5.4 months [0.75-12](116–118). Symptoms were mainly sited on the scalp (8 patients), on nails in two patients, and one patient had guttate psoriasis. Among the 10 patients, 7 recovered after timolol discontinuation, 2 improved and 1 persisted despite drug discontinuation. Positive rechallenge occurred in one patient.

Concerning CAI eye drops, one case of palms and soles psoriasis is reported in an 80-year-old male, two months after dorzolamide eye drops initiation, with positive rechallenge within six weeks and disappearing in 3 weeks after drops discontinuation (119).

### Lichenoid drug eruption

We found four published cases of lichenoid eruptions possibly induced by antiglaucoma eye drops (44,120,121) . Each case had histology consistent with the diagnosis of lichen planus. They concerned three females and one male with a mean patient age 52.75 years. Mean time of onset was 11.8 months after the start of eyedrops. Lichen planus recovered after eye drop discontinuation within a mean time of 6 weeks. Imputable eye drops were levobunolol in two cases, timolol and dorzolamide in 1 case, and brimonidine in 1 case. In 2 cases, dorzolamide and brimonidine were reintroduced, and symptoms recurred.

### Excessive sweating

Five relevant cases of excessive sweating were reported with eye drops. Two concerned a 55-year-old female and a 2.5-year-old child who experienced excessive sweating 1 to 2 hours after latanoprost eye drops instillation. Latanoprost discontinuation led to recovery and its reintroduction to excessive sweating reoccurrence (122,123) A 3<sup>rd</sup> case concerned a 69-year-old female who experienced excessive sweating between 12 and 16 hours after latanoprost instillation. Latanoprost discontinuation led to recovery, but she refused the rechallenge of latanoprost (124). The 4<sup>th</sup> case is about a 80-year-old male who experienced excessive sweating while on brimonidine eye drops for his glaucoma and recovered when eye drops were stopped (125). Similarly, a 73-year-old male taking carteolol eye drops for 2 years experienced excessive sweating during several months and only recovered when carteolol eye drops were stopped (10).

### Alopecia

Two case reports describe alopecia probably caused by timolol eye drops (126,127) Similarly Fraunfelder *et al* (128) studied 56 cases of alopecia induced by beta-blockers eye drops registered in the National Registry of Drug Induced Ocular Side Effects: 48 with timolol, 5 with betaxolol, 3 with levobunolol. More than 90% patients were female, the duration of therapy before alopecia ranged from one to 24 months (mean time unknown), and the recovery was usually observed between four

and eight months after eye drops discontinuation. All cases corresponded to asymptomatic, diffuse, non-scarring alopecia, consistent with telogen effluvium.

### Generalized eruptions

Two cases of toxic epidermal necrolysis have been found: one week after beginning dorzolamide, timolol and latanoprost eye drops for a 60-year-old female, and 8 days after beginning dorzolamide alone for a 72-year-old female. They recovered after eye drops discontinuation (129,130)

Shelley *et al.* described the case of a 63-year-old male who experienced alopecia and erythroderma three years after timolol eye drops initiation. The first biopsy was consistent with psoriasiform dermatitis with prominent eosinophils, and the second one showed impetiginized lichenified skin, with no evidence of lymphoma. The patient improved after timolol withdrawal, but erythroderma recurred after levobunolol initiation. Levobunolol was switched to pilocarpine, and erythroderma recovered within seven months (127). This recurrence with another beta-blocker supports BB eye drops imputability, although the lesions remain undefined.

Two females (80 and 63-year-old) experienced generalized eruptions considered as erythema multiforme while taking timolol and dorzolamide eyedrops, the first one also taking latanoprost, both since a non-specified time-period. They recovered rapidly after eye drops discontinuation and topical hydrocortisone or antihistaminic treatment (131,132)

### Lupus

One unique case of subacute cutaneous lupus possibly induced by antiglaucoma eye drops has been reported so far (133). It concerned a 78-year-old female who developed polycyclic erythematous lesions in sun-exposed areas one month after beginning timolol eye drops. She was also taking losartan, nebivolol, acetylsalicylic acid, metformin, and lipid-lowering therapy (unspecified) for a long time. Anti-SSA antibodies were positive, while anti-DNA and anti-histone antibodies were negative. She didn't recover with antihistamine and topical corticosteroids but recovered within four weeks when timolol eye drops were stopped.

### Nail pigmentation

Feiler-Ofry *et al.* (134) published a peculiar case of nail pigmentation in a 56-year-old -female who had started timolol eye drops six months before and noticed significant improvement within one month after timolol discontinuation. A vasoactive mechanism was initially suspected but finally excluded considering the absence of other symptoms of vasoconstriction. This led the authors to suspect induced-melanocyte activation.

### Bullous pemphigoid

We found one unique case of induced-bullous pemphigoid concerning a 64-year-old male who successively developed bullae four months after levobunolol eye drops initiation, then 11 months after timolol initiation, with recurrence one week after dorzolamide initiation(135). No further rechallenge was tried.

## Discussion

Antiglaucoma eye drop-induced-contact dermatitis are frequently reported, mostly with BB eye drops. Cross reactivity between BB can be explained by the standard aliphatic chain of various BBs (19). False-negative patch tests can be due to i) evaporation before patch test placement, ii) the low concentration of hapten in commercial products, iii) the fact that eyelid epidermis is thinner than an arm or back epidermis where patch tests are usually applied, or iv) the need of an irritant for allergen penetration (60). Grey and Warshaw have therefore proposed alternative testing methods which consist to perform a scratch patch test by a gentle abrasion of the skin using lancet before patch placement, or to achieve skin prick by pricking the skin with lancet before patch placement or

stripped skin by using an adhesive tape applied and removed 10 or 20 times before patch placement, or ROAT test with the daily application of a pea-size amount of the eye drop to the same area on patient's forearm during at least one week; or by using an increased concentration for the test; or adding an irritant to the eye drop (usually BAC), or by delaying the reading of prick test; or practicing a provocation test by application of the suspected eye drops directly on the conjunctiva (60).

Antiglaucoma eye drop-induced-OCP is less reported but this effect must be known as it can induce ocular sequelae.

Concerning PGA hypertrichosis, it is hypothesized that hair enters the anagen phase earlier in the hair cycle resulting in prolonged anagen phase (136). An animal model shows that this extended duration of anagen phase results in more and longer eyelashes, with no evidence of follicle neogenesis, but also that extended anagen phase could be explained by arresting catagen entry (137).

PGA pigmentation results from the induction of tyrosinase transcription, which leads to melanin synthesis stimulation, without mitotic activity increase (138). PGA depigmentation is less report, involving eyelashes in 10 cases and skin in one sole case. Melanogenesis occurs during the anagen phase and PGA can influence the hair follicle cell cycle by promoting the anagen phase, but melanogenesis impairment during this phase remains unexplained (61). Skin depigmentation with betaxolol is due to hydroxylation of the benzene ring in the para position (66). The proposed mechanism for the betaxolol skin hyperpigmentation was post-inflammatory discoloration (66).

A link between PGA and melanoma is dubious since only 5 cases worldwide are reported with two cases highly questionable because of the short choroid melanoma time to onset and the ear localization, which is quite far from the eye (82). A study conducted by a pharmaceutical company marketing latanoprost eye drop failed to prove any link (139). Further independent studies are needed.

About PAP, it appears to be related to a decrease of orbital fat. Higashiyama *et al.* studied orbital fat volume in 9 patients by using magnetic resonance imaging to compare one eye treated with bimatoprost for at least 6 months to the other eye without prostaglandin analog treatment (140). They showed that the orbital fat means volume of the treated eye ( $14.6 \pm 2.1 \text{ cm}^3$ ) was significantly smaller than that of the untreated side ( $17.0 \pm 4.3 \text{ cm}^3$ ,  $p = 0.04$ ).

Knowing that systemic BB possibly induce or exacerbate psoriasis (141), lichenoid drug eruptions (142), alopecia (143), and lupus (144), it is not surprising to find several cases with BB eye drops.

Concerning psoriasis and CAI eye drops, the sole chronologically relevant case is quite original since, to our knowledge, only one case of psoriasis is reported with systemic carbonic anhydrase inhibitor (145).

Concerning lichenoid drug eruption, dorzolamide and brimonidine had never been previously involved in cutaneous lichenoid eruptions. We identified only one case of unilateral ocular lichen planus induced by brimonidine in a 71-year-old female (146). Nevertheless, the reported cases are chronologically relevant with positive rechallenges.

Concerning excessive sweating, the underlying mechanism with PGA eye drops remains unexplained since the link between prostaglandins and sweating has not been proven (147). To explain excessive sweating with alpha-adrenergic and BB, an imbalance between alpha and beta-adrenergic stimulation as reported with systemic BB (11) might be evoked.

Among the generalized eruptions induce by antiglaucoma eye drops, two cases of erythema multiforme and two cases of toxic epidermal necrolysis are reported, the common eye drop of the four cases is dorzolamide. These cases may remind us to look for non-systemic drug in every drug-induced epidermal necrolysis.

A link between BB eye drops and nail pigmentation is dubious since only one case is reported, without rechallenge, and BB are frequently used worldwide. Nevertheless, the sole case is chronologically relevant.

A link between antiglaucoma eye drops and bullous pemphigoid is dubious since the sole case involve several classes of eye drops, no rechallenge was tried and bullous pemphigoid can naturally relapse.

### **Conclusion**

This literature review, often based on case-reports with positive rechallenge, demonstrates that antiglaucoma eye drops should probably be more often evoked facing local and systemic skin AE. Considering the high number of patients exposed to antiglaucoma eye drops, physicians need, besides notorious AE (hypertrichosis, eyelid contact dermatitis), to be aware of less-known AE such as depigmentation, poliosis, ocular cicatricial pemphigoid or alopecia.

These AE are important to recognize because they may better recover after eye drops cessation than with heavy local or systemic treatments. Greater knowledge would probably increase their notification to the pharmacovigilance system and lead to a better understanding of their mechanism.

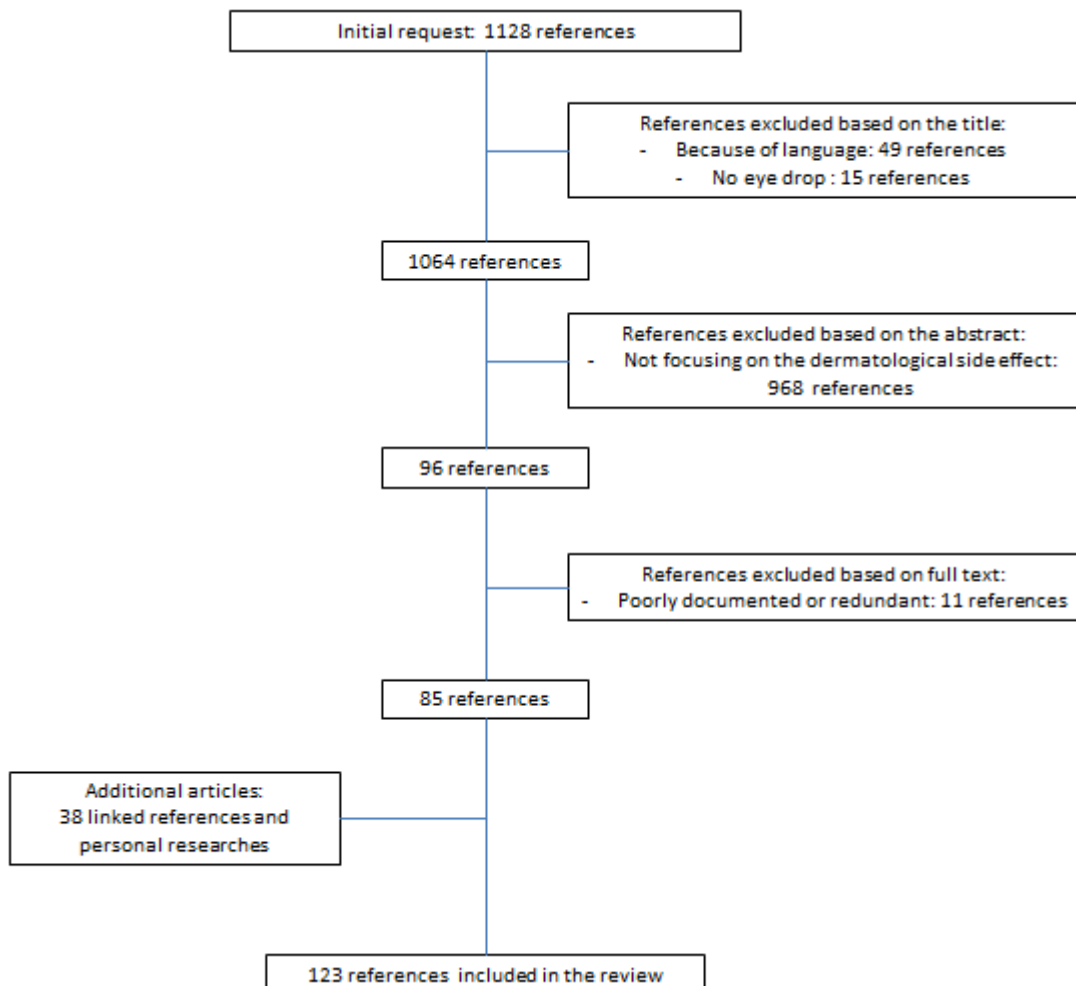


Figure 4: flow chart

Table 3 Case reports and case series of local unusual cutaneous AE (contact dermatitis excluded)

Reference	Number of cases	Mean age (years) [min-max] Sex	Local adverse effect	Imputable eye drop	Mean time period before adverse effect [min-max]	Eye drop discontinuation	Evolution
<b>(61-64)</b>	10	71.2 [56-86] 8 F/2M	Poliosis	7 latanoprost 2 bimatoprost 1 travoprost	7.6 months [1.5-42]	4 yes 5 no 1 unspecified	2 recovery 7 unchanged 1 unspecified
<b>(65)</b>	1	55/M	Skin depigmentation	1 latanoprost	1 year	Yes	Improvement
<b>(66)</b>	2	47/M 4 months/M		2 betaxolol	2 months 6 months	Yes Yes	Improvement Recovery
<b>(67-78)*</b>	57	58.1 [12-83] 46 F/11 M	Skin hyper pigmentation	47 bimatoprost 5 latanoprost 5 travoprost	9.9 months [0.75-72]	49 yes 7 no 1 unspecified	34 recovery 15 improvement 6 unchanged 2 unspecified
<b>(66)</b>	1	75 1 M		1 betaxolol	9 months	Yes	Recovery
<b>(77,81,82)</b>	5	67.4 [53-80] 5 F	Melanoma	4 latanoprost 1 bimatoprost	47.6 months [2-120] =4.0 years	1 yes 1 no 3 unspecified	
<b>(9,83-92)</b>	44	72.8 [53-91] 35 F/9 M	OCP	22 timolol 21 pilocarpine 14 dipivefrine 5 epinephrine 4 echothiophate iodide 1 betaxolol 1 apraclonidine 1 carbachol 1 demecarium bromide 1 latanoprost	10.1 years [3-20]	20 yes 0 no 24 unspecified	6 improvement 14 unchanged 24 unspecified
<b>(63,64,78,95-100)</b>	9	66.7 [53-81] 8F/1M	Skin hyper trichosis	3 bimatoprost 4 latanoprost 2 travoprost	9.0 months [1-42]	5 yes 1 no 3 unspecified	4 recovery 1 improvement 1 unchanged 3 unspecified
<b>(67,68,101-113)</b>	46	70.2 [37-95] 24 F/22 M	PAP	29 bimatoprost 6 latanoprost 6 tafluprost 5 travoprost	30.8 months [0.25-84] = 2.6 years	20 yes 14 no 12 unspecified	5 recovered 13 improvement 11 unchanged 17 unspecified

\*(69) 3 patients receiving travoprost for eyelash alopecia areata + (76) 4 patients receiving bimatoprost for eyelashes hypotrichosis

**Table 4 Case reports and case series of systemic cutaneous AE**

Reference	Number of cases	Age [min-max]/sex	Systemic adverse effect	Imputable eye drop	Time before adverse effect	Treatment	Eye drop discontinuation	Evolution
(116)	1	81/F	Psoriasis	Timolol	3 weeks	0	Yes	Recovery
(118)	8	69.5 [31-88] 5M-3F	Psoriasis	Timolol	6.5 months	?	Yes	5 recovery 2 improvement 1 persistence
(117)	1	64/M	Psoriasis	Timolol	9 months	Topical corticosteroids	Yes	Recovery
(119)	1	80/M	Psoriasis	Dorzolamide	2 months	Phototherapy	Yes	Recovery
(120)	1	70/M	Lichen planus	Timolol Dorzolamide	4 days 7 days	0 0	Yes Yes	Recovery Recovery
(121)	2	58/F 56/F	Lichen planus	Levobunolol	3 years 6 months	Prednisone 0	Yes Yes	Recovery Recovery
(44)	1	27/F	Nail lichen planus	Brimonidine	3 months	0	Yes	Improvement
(122)	1	55/F	Excessive sweating	Latanoprost	1-2 hours	0	Yes	Recovery
(123)	1	child	Excessive sweating	Latanoprost	1-2 hours	0	Yes	Recovery
(124)	1	69/F	Excessive Sweating	Latanoprost	12-16 hours	0	Yes	Recovery
(125)	1	80/M	Excessive sweating	Brimonidine	Unspecified	0	Yes	Recovery
(10)	1	73/M	Excessive sweating	Carteolol	2 years	0	Yes	Recovery
(126)	1	58/M	Alopecia	Timolol	6 months	0	Yes	Recovery
(127)	1	63/M	Alopecia	Timolol	3 years	0	Yes	Recovery
(129)	1	60/F	Toxic epidermal necrolysis	Timolol & dorzolamide & latanoprost	1 week	Conservative	Yes	Recovery
(130)	1	72/F	Toxic epidermal necrolysis	Dorzolamide	8 days	Prednisolone	Yes	Recovery
(127)	1	63/M	Erythroderma	Timolol & levobunolol	3 years Rapidly	Intramuscular injections of triamcinolone	Yes	Recovery
(131)	1	80/F	Erythema multiforme	Timolol & dorzolamide	Unspecified	Hydrocortisone cream	Yes	Recovery
(132)	1	63/F	Erythema multiforme	Dorzolamide	Unspecified	Antihistaminic	Yes	Recovery
(133)	1	78/F	Subacute cutaneous lupus	Timolol	1 month	Antihistaminic & topical corticosteroids	Yes	Recovery
(134)	1	56/F	Nail pigmentation	Timolol	6 months	0	Yes	Improvement
(135)	1	64/M	Bullous pemphigoid	Levobunolol Timolol  Dorzolamide	4 months 11 months  1 week	Prednisone Doxycycline & clobetasol cream & niacin Prednisone & methotrexate	Yes Yes Yes	Recovery Persistence Recovery



## PARTIE III : DISCUSSION

Sur la base de ces données bibliographiques sur les effets cutanés locaux et généraux des différents collyres anti-glaucomeux, il nous a paru intéressant de discuter de leur prise en charge dermatologique. En effet, lorsque le dermatologue rendra son avis à l'ophtalmologiste ou au médecin traitant, il pourra se positionner sur la nécessité de réaliser un bilan allergologique, ou demander des examens spécifiques (biopsie, recherche d'anticorps...), voire demander une suspension du traitement et proposer des alternatives.

### ***Conduite à tenir en cas d'effets cutanés locaux des collyres***

- **Eczéma de contact**

Un eczéma de contact induit par un collyre peut être dû au principe actif ou aux excipients. Ainsi il est important, lors du bilan allergologique, de tester en patch tests le(s) principe(s) actif(s) et certains excipients, notamment le chlorure de benzalkonium (60).

En cas de tests cutanés négatifs et de forte probabilité clinique, il faut alors utiliser des tests cutanés alternatifs comme les *scratch patch tests* ou *stripped skin tests* par exemple.

En cas d'allergie au conservateur, il sera intéressant de conseiller de prescrire le même principe actif sous une forme galénique sans ce conservateur. Par exemple, en cas d'eczéma en présence de chlorure de benzalkonium chez un patient traité par timolol, il est possible de prescrire le collyre GELTIM® qui n'en contient pas.

En cas d'allergie au principe actif, il sera nécessaire de conseiller la prescription d'un autre principe actif et de tenir compte de la possibilité de réactivités croisées, comme par exemple pour les bêtabloquants. En pratique, il est recommandé de tester *a priori* tous les collyres bêtabloquants qui pourraient être utilisés en alternative.

- **Troubles bénins de la pigmentation**

L'hyperpigmentation ou la dépigmentation induite par les analogues de prostaglandines peuvent concerner les cils ou la peau.

Si les dépigmentations semblent plutôt rares (10 cas de poliose des cils et 1 cas de dépigmentation cutanée dans la littérature), les hyperpigmentations induites sont mieux connues et sont listées dans les RCP des analogues de prostaglandines.

Ces troubles de la pigmentation induits étant bénins, le collyre peut être poursuivi. Toutefois si le patient ne tolère pas cet effet indésirable, un changement de collyre peut être préconisé, ces effets étant généralement réversibles à l'arrêt du traitement en plusieurs mois.

A noter que toute inflammation induite par n'importe quelle classe de collyre (par exemple un eczéma de contact) peut engendrer une hyperpigmentation résiduelle post-inflammatoire. Dans tous les cas, des techniques de maquillage pour camouflage peuvent être proposées.

- **Mélanome**

Cinq cas de mélanomes dits « secondaires » aux analogues de prostaglandines sont publiés dans la littérature mondiale, avec deux cas dont l'imputabilité intrinsèque est faible (un cas localisé sur le lobe de l'oreille, et un cas avec un délai très court entre l'introduction du collyre et le diagnostic de mélanome). Le lien de causalité entre la survenue d'un mélanome et l'utilisation de collyres à base d'analogues de prostaglandines reste donc particulièrement douteux. Des études supplémentaires indépendantes sont nécessaires pour évaluer ce risque, comme par exemple une revue des cas déclarés dans la base nationale de pharmacovigilance, ou une étude pharmaco-épidémiologique sur base de données de l'assurance maladie si effectivement ce signal venait à être discuté.

Cliniquement, les signes en faveur d'un mélanome sont l'asymétrie, les bords irréguliers, des couleurs multiples, un diamètre supérieur à 6 millimètres, et sa modification dans le temps. En dermoscopie, les signes en faveur d'un mélanome du visage sont l'assombrissement de la lésion au dermoscope par rapport à l'œil nu, des vaisseaux d'aspect différent par rapport à la peau distante de l'hyperpigmentation, un cerclage folliculaire pigmenté irrégulier (en C ou en bague à chaton), des images granulaires interfolliculaires (*peppering*), des images rhomboïdales interfolliculaires, un obscurcissement des espaces interfolliculaires et intrafolliculaires (148).

- **Pseudopemphigoïde et pemphigoïde cicatricielle oculaire**

Plusieurs classes de collyres peuvent induire une pseudopemphigoïde ou une authentique pemphigoïde oculaire cicatricielle, mais il est important de souligner que le chlorure de benzalkonium est le conservateur commun à toutes ces classes de collyres.

L'ophtalmologue surveille les signes d'inflammation oculaire et s'alertera devant une conjonctivite chronique avec fibrose sous-épithéliale visible sous la forme de stries blanches au niveau des conjonctives tarsales qui correspondent aux premiers signes de la maladie (stade I de la classification de Foster) (149).

Pour le diagnostic, il est recommandé de faire une biopsie conjonctivale avec immunofluorescence directe pour rechercher un dépôt d'immunoglobulines ou de complément sur la membrane basale et de faire une prise de sang pour la recherche d'anticorps anti-peau (BP180, BP230, collagène VII, laminine 332).

Dans ce cas, il faudra arrêter le (ou les) collyre(s) suspect(s) et le/les remplacer, selon les circonstances, par acétazolamide *per os* ou une trabéculoplastie ou une chirurgie du glaucome. En cas d'impossibilité, il est recommandé de choisir des collyres anti-glaucomeux sans chlorure de benzalkonium. En cas de persistance des symptômes malgré l'arrêt du collyre, un traitement

systémique doit être mis en place (dapson, cyclophosphamide, azathioprine sont les plus fréquemment utilisés) (149).

- **Hypertrichose et péri-orbitopathie induites par les analogues de prostaglandines**

L'hypertrichose concerne le plus souvent les cils mais peut également toucher la peau péri-oculaire.

Le traitement de première intention est l'épilation des poils gênants.

La périorbitopathie est de description plus récente (2004) mais maintenant bien documentée.

Ces deux effets indésirables sont bénins et réversibles : le collyre peut être poursuivi si le patient tolère l'effet indésirable cutané induit.

### ***Conduite à tenir en cas d'effets cutanés systémiques des collyres***

- **Psoriasis**

Les collyres bêtabloquants, *via* leur passage systémique, peuvent induire ou exacerber un psoriasis, comme les bêtabloquants systémiques (141). Sur le plan thérapeutique, il est nécessaire de remplacer le traitement par un collyre sans bêtabloquant. Il est également le plus souvent nécessaire de traiter le patient en première intention par dermocorticoïdes.

L'association entre collyre inhibiteur d'anhydrase carbonique et psoriasis repose en revanche sur un seul cas dans la littérature. En pratique, en cas de survenue ou aggravation d'un psoriasis dans l'année suivant l'introduction d'un collyre inhibiteur d'anhydrase carbonique, un lien peut être suspecté, d'autant plus si le patient est âgé. Il paraît alors justifié d'arrêter cette classe médicamenteuse et de s'orienter vers un collyre sans inhibiteur d'anhydrase carbonique ni bêtabloquant. Compte-tenu de la faible documentation de cet effet indésirable, la réintroduction du collyre peut être tentée après guérison des lésions. En cas de récurrence du psoriasis, le collyre devra être définitivement arrêté.

- **Eruption lichénoïde**

Les collyres bêtabloquants, *via* leur passage systémique, peuvent induire des réactions lichénoïdes comme les bêtabloquants systémiques (142). Comme dans le cas du psoriasis, le collyre bêtabloquant doit être remplacé par un collyre d'une autre classe médicamenteuse et un recours aux dermocorticoïdes doit être envisagé.

Deux cas d'éruption lichénoïde sont décrits dans la littérature avec la brimonidine (un cas cutané et un cas oculaire) et un cas avec le dorzolamide. L'imputabilité extrinsèque est donc faible. Cependant si un cas est constaté avec une imputabilité intrinsèque plausible (12) voire supérieure, il convient d'arrêter cette classe de collyre et de traiter le patient, le plus souvent par dermocorticoïdes. Une fois la guérison obtenue, compte-tenu de la faible documentation de cet effet indésirable, la réintroduction du collyre peut être tentée. En cas de récurrence d'éruption lichénoïde, le collyre devra être définitivement arrêté.

- **Hyperhidrose généralisée**

Parmi les médicaments les plus fréquemment rapportés comme potentiels inducteurs d'hyperhidrose (amiodarone, opiacés, interférons, inhibiteur de recapture de la sérotonine, anti inflammatoires non stéroïdiens et anti-œstrogènes) figurent les bêtabloquants (150). Compte tenu du passage systémique des collyres, il n'est donc pas étonnant de trouver un cas rapporté d'hyperhidrose avec un collyre bêtabloquant.

Par ailleurs, trois cas d'hyperhidrose généralisée induite par des analogues de prostaglandines sont rapportés dans la littérature, avec une évolution favorable à l'arrêt seul du médicament, donc une imputabilité intrinsèque plausible.

Avant d'arrêter le collyre, il reste néanmoins primordial d'éliminer les autres causes d'hyperhidrose généralisée, telles que l'anxiété, la grossesse, la ménopause, l'éthylisme chronique, la maladie de Fabry, le diabète, l'acromégalie, le phéochromocytome, les tumeurs (lymphome, tumeurs carcinoïdes...), les infections (tuberculose...), les maladies neurologiques (maladie de Parkinson, sclérose en plaques, accident vasculaire cérébral) (150).

- **Alopécie**

Les collyres bêtabloquants, *via* leur passage systémique, peuvent induire des effluviums télogènes comme parfois observé avec les bêtabloquants systémiques (143). Ces alopecies sont non cicatricielles, donc potentiellement réversibles à l'arrêt du médicament inducteur. Sur le plan thérapeutique, il faut envisager un remplacement par un collyre sans bêtabloquant. Il est judicieux de chercher au préalable d'autres étiologies plus fréquentes en vérifiant notamment la numération formule sanguine et la ferritine pour la recherche d'une carence martiale, la fonction thyroïdienne par le dosage de la TSH et d'effectuer une sérologie syphilitique (151).

- **Nécrolyse épidermique toxique et érythème polymorphe**

Quelques cas d'érythèmes polymorphes, de Stevens-Johnson et de nécrolyses épidermiques toxiques induits par des collyres sont rapportés dans la littérature (152–160).

La prise en charge est identique aux nécrolyses épidermiques induites par des médicaments systémiques, l'important étant de penser également au collyre lors de l'interrogatoire, pour l'arrêter précocement, ceci d'autant plus si le patient ne prend aucun autre médicament connu pour induire une éruption cutanée sévère.

- **Lupus subaigu**

Les collyres bêtabloquants, *via* leur passage systémique, sont susceptibles d'induire un lupus cutané comme les bêtabloquants systémiques (144), mais cet effet semble très rare avec un seul cas décrit dans la littérature.

Devant une suspicion de lupus cutané induit par un collyre, une biopsie cutanée peut être réalisée pour appuyer le diagnostic, de même qu'une recherche d'anticorps anti-nucléaires, anti ADN natif, anti SSA, anti SSB, anti Sm et anti-histones. Sur le plan thérapeutique, il faut remplacer le traitement

oculaire par un collyre sans bêtabloquant, et traiter le patient le plus souvent en première intention par dermocorticoïdes et hydroxychloroquine.

- **Pigmentation unguéale**

Un seul cas a été rapporté d'une hyperpigmentation unguéale induite par un collyre à base de timolol. Les bêtabloquants ne font d'ailleurs pas partie des médicaments rapportés dans la littérature pour induire des hyperpigmentations unguéales (161). Ces médicaments sont :

- l'hydroxyurée, les psoralènes et chimiothérapies peuvent induire une pigmentation brun-noire,
- les tétracyclines et les sels d'or, qui peuvent induire une coloration jaune,
- la clofazimine, qui donne une coloration noire ou brune,
- la minocycline, qui peut rarement induire une coloration bleu-grise,
- l'hydroxychloroquine, qui donne rarement une coloration bleu-brune.

Habituellement la pigmentation survient 3 à 8 semaines après introduction du médicament et guérit 6 à 8 semaines après son arrêt (161).

- **Pemphigoïde bulleuse généralisée**

L'association entre pemphigoïde bulleuse et collyre anti-glaucomeux reste douteuse. Néanmoins, compte tenu de la gravité de la pathologie, en cas de doute sur l'imputabilité du collyre, il paraît recommandable de changer de classe pharmacologique de collyre. En cas d'alternative difficile ou non efficace, une réintroduction peut être envisagée une fois la pemphigoïde bulleuse guérie. En cas de récurrence après réintroduction, le collyre devra être définitivement arrêté.

Dans tous les cas, que l'effet indésirable cutané du collyre soit local ou systémique, il est important de le déclarer en pharmacovigilance. Une meilleure connaissance des effets indésirables des collyres ne peut qu'améliorer la prise en charge des patients et éviter une escalade de traitements visant à soigner les effets issus de l'iatrogénie médicamenteuse. Le recueil de l'ensemble des informations est précieux, allant de la description des symptômes, des médicaments pris en même temps, des facteurs de risque et des antécédents du patient, jusqu'à l'évolution après arrêt ou poursuite du collyre, ainsi que les éventuelles réintroductions. Les missions des CRPV comprennent l'information sur le médicament, ses effets indésirables, ses interactions... L'accès à la base nationale de pharmacovigilance leur permet de bénéficier des informations issues de l'ensemble des déclarations des professionnels de santé et des patients, en sus de l'ensemble de la littérature, et de fournir ainsi une information la plus complète possible. Il permet également de réaliser des travaux de synthèse tels que notre sujet de mémoire qui portera justement sur les déclarations de pharmacovigilance relatives aux collyres anti-glaucomeux.

## CONCLUSION

Les effets indésirables des collyres sont souvent bien connus des ophtalmologistes mais moins bien par d'autres professionnels de santé qui sont parfois amenés à les mettre en évidence voire à les prendre en charge.

Les collyres anti-glaucomeux peuvent être à l'origine de divers effets indésirables cutanés, les plus fréquents étant locaux et induits par les analogues de prostaglandines. Parmi les plus fréquents, les troubles de la pigmentation, la périorbitopathie et l'hypertrichose sont généralement réversibles, contrairement aux troubles de pigmentation de l'iris.

L'eczéma de contact lié aux collyres est également un effet indésirable fréquent, parfois difficile à prouver, nécessitant des tests plus spécifiques comme les *scratch patch tests* ou les *stripped skin tests* en cas de négativité des tests usuels et de forte présomption clinique. Cet effet indésirable illustre également, via le rôle du chlorure de benzalkonium, conservateur présent dans de nombreux collyres, l'intérêt de prendre en compte les excipients dans l'enquête pharmacologique.

Les pseudo-pemphigoïdes oculaires ou pemphigoïdes oculaires cicatricielles doivent être reconnues précocement car ces pathologies peuvent induire des séquelles oculaires, pouvant mener jusqu'à la cécité.

A côté de ces effets locaux, des effets systémiques moins fréquents existent et doivent être connus. L'exemple type est le cas des bêtabloquants qui, instillés localement peuvent induire des effets indésirables similaires à ceux des bêtabloquants systémiques (psoriasis, alopecie, lupus, réactions lichénoïdes...). Le lien éventuel entre mélanome et analogue de prostaglandine est un autre exemple illustrant un effet indésirable probablement très rare, important à signaler mais nécessitant une étude pharmaco-épidémiologique pour confirmer un éventuel signal.

La déclaration systématique des effets indésirables en pharmacovigilance est primordiale pour continuer à identifier les effets indésirables des collyres et garantir le maintien de leur balance bénéfice-risque positive.

# BIBLIOGRAPHIE

1. Glaucome. Inserm - La science pour la santé. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/information-en-sante/dossiers-information/glaucome>
2. Rapport SFO 2014 - Glaucome primitif à angle ouvert. Disponible sur: [https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file\\_100029.html](https://www.em-consulte.com/em/SFO/2014/html/file_100029.html)
3. Remy V. Médicaments et glaucome. Actualités sur la pharmacovigilance des analogues de la prostaglandine F [indice 2 [alpha]]. 2011;188.
4. Organisation de la pharmacovigilance nationale - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: [https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/\(offset\)/0](https://www.anism.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Pharmacovigilance/Organisation-de-la-pharmacovigilance-nationale/(offset)/0)
5. Actualisation des « Bonnes pratiques de pharmacovigilance » - Point d'Information - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Disponible sur: <https://www.anism.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Actualisation-des-Bonnes-pratiques-de-pharmacovigilance-Point-d-Information>
6. Bégau B, Evreux JC, Jouglard J, Lagier G. Imputabilité des effets inattendus ou toxiques des médicaments. Actualisation de la méthode utilisée en France. *Therapie*. 1985;40:111-8.
7. Dangoumau J, Evreux JC, Jouglard J. Méthode d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapie*. 1978;33:373-81.
8. Arimone Y, Bidault I, Dutertre J-P, Gérardin M, Guy C, Haramburu F, et al. Réactualisation de la méthode française d'imputabilité des effets indésirables des médicaments. *Therapies*. 2011;66:517-25.
9. Butt Z, Kaufman D, McNab A, McKelvie P. Drug-induced ocular cicatricial pemphigoid: a series of clinico-pathological reports. *Eye Lond Engl*. 1998;12:285-90.
10. Schmutz JL, Barbaud A, Reichert S, Vasse JP, Trechot P. First report of sweating associated with topical beta-blocker therapy. *Dermatol Basel Switz*. 1997;194:197-8.
11. Schmutz JL, Houet C, Trechot P, Barbaud A, Gillet-Terver MN. Sweating and beta-adrenoceptor antagonists. *Dermatol Basel Switz*. 1995;190:86.
12. Conlon R, Saheb H, Ahmed IIK. Glaucoma treatment trends: a review. *Can J Ophthalmol*. 2017;52:114-24.
13. Marshall LL, Hayslett RL, Stevens GA. Therapy for Open-Angle Glaucoma. *Consult Pharm*. 2018;33:432-45.
14. Labetoulle M, Frau É, Le Jeune C. Systemic adverse effects of topical ocular treatments. *Presse Med*. 2005;34:589-95.
15. Helton J, Storrs FJ. Pilocarpine allergic contact and photocontact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1991;25:133.
16. Armisen M, Vidal C, Quintans R, Suarez A, Castroviejo M. Allergic contact dermatitis from apraclonidine. *Contact Dermatitis*. 1998;39:193.
17. Romaguera C, Grimalt F, Vilaplana J. Contact dermatitis by timolol. *Contact Dermatitis*. 1986;14:248.
18. Fernandez-Vozmediano JM, Blasi NA, Romero-Cabrera MA, Carrascosa-Cerquero A. Allergic contact dermatitis to timolol. *Contact Dermatitis*. 1986;14:252.
19. Corazza M, Virgili A, Mantovani L, Masieri LT. Allergic contact dermatitis from cross-reacting beta-blocking agents. *Contact Dermatitis*. 1993;28:188-9.

20. Van der Meeren HL, Meurs PJ. Sensitization to levobunolol eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1993;28:41-2.
21. Zucchelli V, Silvani S, Vezzani C, Lorenzi S, Tosti A. Contact dermatitis from levobunolol and befunolol. *Contact Dermatitis*. 1995;33:66-7.
22. O'Donnell BF, Foulds IS. Contact allergic dermatitis and contact urticaria due to topical ophthalmic preparations. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:740-1.
23. Nino M, Napolitano M, Scalvenzi M. Allergic contact dermatitis due to the beta-blocker betaxolol in eyedrops, with cross-sensitivity to timolol. *Contact Dermatitis*. 2010;62:319-20.
24. Nino M, Balato A, Ayala F, Balato N. Allergic contact dermatitis due to levobunolol with cross-sensitivity to befunolol. *Contact Dermatitis*. 2007;56:53-4.
25. Nino M, Suppa F, Ayala F, Balato N. Allergic contact dermatitis due to the beta-blocker befunolol in eyedrops, with cross-sensitivity to carteolol. *Contact Dermatitis*. 2001;44:369.
26. Quiralte J, Florido F, de San Pedro BS. Allergic contact dermatitis from carteolol and timolol in eyedrops. *Contact Dermatitis*. 2000;42:245.
27. Horcajada-Reales C, Rodríguez-Soria VJ, Suárez-Fernández R. Allergic contact dermatitis caused by timolol with cross-sensitivity to levobunolol. *Contact Dermatitis*. 2015;73:368-9.
28. Buquicchio R, Foti C, Cassano N, Ventura M, Vena GA. Allergic contact dermatitis from timolol complicating choroidal melanoma-related glaucoma. *Eur J Dermatol*. 2009;19:74-5.
29. Blumetti B, Brodell RT, Helms SE, Brodell LP, Bredle DL. Contact dermatitis to levobunolol eyedrops superimposed on IgE-mediated rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:817-8.
30. Hashimoto Y, Aragane Y, Kawada A. Allergic contact dermatitis due to levobunolol in an ophthalmic preparation. *J Dermatol*. 2006;33:507-9.
31. Carrière M, Giordano-Labadie F, Schwarze HP, Loche F, Bazex J. Difficulties in the interpretation of patch test reactions to ophthalmic beta-blockers. *Contact Dermatitis*. 1998;39:319-20.
32. Erdmann S, Hertl M, Merk HF. Contact dermatitis from levobunolol eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1999;41:44-6.
33. Erdmann SM, Sachs B, Merk HF. Allergic contact dermatitis from phenylephrine in eyedrops. *Am J Contact Dermat*. 2002;13:37-8.
34. Giordano-Labadie F, Lepoittevin JP, Calix I, Bazex J. Allergie de contact aux bêtabloqueurs des collyres: allergie croisée? *Ann Dermatol Venerol*. 1997;124:322-4.
35. Sánchez-Pérez J, Jesús Del Río M, Fernández-Villalta MJG, García-Díez A. Positive use test in contact dermatitis from betaxolol hydrochloride. *Contact Dermatitis*. 2002;46:313-4.
36. Garcia F, Blanco J, Juste S, Garces MM, Alonso L, Marcos ML, et al. Contact dermatitis due to levobunolol in eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1997;36:230.
37. Koch P. Allergic contact dermatitis due to timolol and levobunolol in eyedrops, with no cross-sensitivity to other ophthalmic beta-blockers. *Contact Dermatitis*. 1995;33:140-1.
38. Di Lernia V, Albertini G, Bisighini G. Allergic contact dermatitis from levobunolol eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1995;33:57.
39. Kanzaki T, Kato N, Kabasawa Y, Mizuno N, Yuguchi M, Majima A. Contact dermatitis due to the beta-blocker befunolol in eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1988;19:388.



40. Kalavala M, Statham BN. Allergic contact dermatitis from timolol and dorzolamide eye drops. *Contact Dermatitis*. 2006;54:345.
41. Jerstad KM, Warshaw E. Allergic contact dermatitis to latanoprost. *Am J Contact Dermat*. 2002;13:39-41.
42. Pérez-Rodríguez E, González-Pérez R, Poza P, Feliciano L, López-Correcher B, Matheu V. Contact dermatitis caused by latanoprost-containing eye drops with good tolerance to bimatoprost eye drops. *Contact Dermatitis*. 2008;58:370-1.
43. Lai C-H, Lai I-C, Chi C-C. Allergic contact dermatitis caused by latanoprost ophthalmic solution. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16:627-9.
44. Sodhi PK, Verma L, Ratan J. Dermatological side effects of brimonidine: a report of three cases. *J Dermatol*. 2003;30:697-700.
45. Sodhi PK, Verma L, Ratan SK. Contact dermatitis from topical bimatoprost. *Contact Dermatitis*. 2004;50:50.
46. Delaney YM, Salmon JF, Mossa F, Gee B, Beehne K, Powell S. Periorbital dermatitis as a side effect of topical dorzolamide. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:378-80.
47. Mancuso G, Berdondini RM. Allergic contact blepharoconjunctivitis from dorzolamide. *Contact Dermatitis*. 2001;45:243.
48. Shimada M, Higaki Y, Kawashima M. Allergic contact dermatitis due to dorzolamide eyedrops. *Contact Dermatitis*. 2001;45:52.
49. Aalto-Korte K. Contact allergy to dorzolamide eyedrops. *Contact Dermatitis*. 1998;39:206.
50. Linares Mata T, Pardo Sánchez J, de la Cuadra Oyanguren J. Contact dermatitis caused by allergy to dorzolamide. *Contact Dermatitis*. 2005;52:111-2.
51. Kluger N, Guillot B, Raison-Peyron N. Systemic contact dermatitis to dorzolamide eye drops. *Contact Dermatitis*. 2008;58:167-8.
52. Vilaplana J, Zaballos P, Romaguera C. Contact dermatitis by dipivefrine. *Contact Dermatitis*. 2005;52:169-70.
53. Parra A, Casas L, Tombo MJ, Ya nez M, Vila L. Contact dermatitis from dipivefrine with possible cross-reaction to epinephrine. *Contact Dermatitis*. 1998;39:325-6.
54. Silvestre JF, Carnero L, Ramón R, Albares MP, Botella R. Allergic contact dermatitis from apraclonidine in eyedrops. *Contact Dermatitis*. 2001;45:251.
55. Cusano F, Luciano S, Capozzi M, Verrilli DA. Contact dermatitis from pilocarpine. *Contact Dermatitis*. 1993;29:99.
56. Ortiz FJ, Postigo C, Ivars J, Ortiz PL, Merino V. Allergic contact dermatitis from pilocarpine and thimerosal. *Contact Dermatitis*. 1991;25:203-4.
57. Jappe U, Uter W, Menezes de Pádua CA, Herbst RA, Schnuch A. Allergic contact dermatitis due to beta-blockers in eye drops: a retrospective analysis of multicentre surveillance data 1993-2004. *Acta Derm Venereol*. 2006;86:509-14.
58. Blondeau P, Rousseau JA. Allergic reactions to brimonidine in patients treated for glaucoma. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol*. 2002;37:21-6.
59. Holdiness MR. Contact dermatitis to topical drugs for glaucoma. *Am J Contact Dermat*. 2001;12:217-9.

60. Grey KR, Warshaw EM. Allergic Contact Dermatitis to Ophthalmic Medications: Relevant Allergens and Alternative Testing Methods. *Dermat Contact Atopic Occup Drug*. 2016;27:333-47.
61. Chen CS, Wells J, Craig JE. Topical prostaglandin f2 $\alpha$  analog induced poliosis. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:965-6.
62. Waheed K, Laganowski H. Bilateral poliosis and granulomatous anterior uveitis associated with latanoprost use and apparent hypotrichosis on its withdrawal. *Eye Lond Engl*. 2001;15:347-9.
63. Özyurt S, Çetinkaya GS. Hypertrichosis of the malar areas and poliosis of the eyelashes caused by latanoprost. *Actas Dermosifiliogr*. 2015;106:74-5.
64. O'Toole L, Cahill M, O'Brien C. Eyelid hypertrichosis associated with latanoprost is reversible. *Eur J Ophthalmol*. 2001;11:377-9.
65. Lin M, Schmutz M, Mosaed S. Latanoprost-induced Skin Depigmentation. *J Glaucoma*. 2017;26:246-8.
66. Arnoult L, Bowman ZL, Kimbrough RL, Stewart RH. Periocular cutaneous pigmentary changes associated with topical betaxolol. *J Glaucoma*. 1995;4:263-7.
67. Yang HK, Park KH, Kim T-W, Kim DM. Deepening of eyelid superior sulcus during topical travoprost treatment. *Jpn J Ophthalmol*. 2009;53:176-9.
68. Holló G, Kóthy P. Prostaglandin analogue-induced pigmentation of the skin of the nasal septum and nasal alae in a glaucoma patient. *Eur J Ophthalmol*. 2015;25:38-9.
69. Schmutz J-L, Barbaud A, Tréchet P. Hyperpigmentation cutanée péri-oculaire après application de travoprost. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:537.
70. Chien K-H, Lu D-W, Chen J-T. Extensive facial skin pigmentation after latanoprost treatment. *Cutan Ocul Toxicol*. 2009;28:185-7.
71. Kook MS, Lee K. Increased eyelid pigmentation associated with use of latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 2000;129:804-6.
72. Wand M, Ritch R, Isbey EK, Zimmerman TJ. Latanoprost and Periocular Skin Color Changes. *Arch Ophthalmol*. 2001;119:614-5.
73. Herndon LW, Williams RD, Wand M, Asrani S. Increased periocular pigmentation with ocular hypotensive lipid use in African Americans. *Am J Ophthalmol*. 2003;135:713-5.
74. Galloway GD, Eke T, Broadway DC. Periocular cutaneous pigmentary changes associated with bimatoprost use. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1609-10.
75. Doshi M, Edward DP, Osmanovic S. Clinical course of bimatoprost-induced periocular skin changes in Caucasians. *Ophthalmology*. 2006;113:1961-7.
76. Priluck JC, Fu S. Latisse-Induced Periocular Skin Hyperpigmentation. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:792-3.
77. Calladine D, Harrison RJ. Severe Darkening of a Facial Skin Graft From Latanoprost. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:1427-8.
78. Modschiedler K, von den Driesch P, Paus R. Hyperpigmentierung und hypertrichose der augenlider nach anwendung von bimatoprost-augentropfen. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2005;3:276-7.
79. Sharpe ED, Reynolds AC, Skuta GL, Jenkins JN, Stewart WC. The clinical impact and incidence of periocular pigmentation associated with either latanoprost or bimatoprost therapy. *Curr Eye Res*. 2007;32:1037-43.

80. Inoue K, Shiokawa M, Higa R, Sugahara M, Soga T, Wakakura M, et al. Adverse periocular reactions to five types of prostaglandin analogs. *Eye Lond Engl*. 2012;26:1465-72.
81. Sun LL, Welch RT, Vu P. Lower eyelid melanoma during bimatoprost (Lumigan) therapy. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2012;40:213-4.
82. Estève E, Beau-Salinas F, Estève L, Lemaçon J-M, Autret-Leca E, Le Louet H, et al. Mélanomes associés au latanoprost: trois cas. *Ann Dermatol Venereol*. 2009;136:60-1.
83. Gibran SK. Unilateral drug-induced ocular pseudopemphigoid. *Eye Lond Engl*. 2004;18:1270.
84. Bhol K, Mohimen A, Neumann R, Yunis J, Foster S, Yunis EJ, et al. Differences in the anti-basement membrane zone antibodies in ocular and pseudo-ocular cicatricial pemphigoid. *Curr Eye Res*. 1996;15:521-32.
85. Anders N, Wollensak J. Okuläres Pseudopemphigoid nach topischer Medikamentenapplikation. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 1994;205:61-4.
86. Fiore PM, Jacobs IH, Goldberg DB. Drug-induced pemphigoid. A spectrum of diseases. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:1660-3.
87. Patten JT, Cavanagh HD, Allansmith MR. Induced ocular pseudopemphigoid. *Am J Ophthalmol*. 1976;82:272-6.
88. Herbort CP, Matter M, Uffer S. Topical retinoic acid treatment of drug-induced pseudopemphigoid. *Ophthalmologica*. 1986;193:27-33.
89. Pouliquen Y, Patey A, Foster CS, Goichot L, Savoldelli M. Drug-induced cicatricial pemphigoid affecting the conjunctiva. Light and electron microscopic features. *Ophthalmology*. 1986;93:775-83.
90. Hirst LW, Werblin T, Novak M, Green WR, Pollack I. Drug-Induced Cicatrizing Conjunctivitis Simulating Ocular Pemphigoid. *Cornea*. 1982;1:121-8.
91. Tseng SC, Maumenee AE, Stark WJ, Maumenee IH, Jensen AD, Green WR, et al. Topical retinoid treatment for various dry-eye disorders. *Ophthalmology*. 1985;92:717-27.
92. Hoffer KJ. Pemphigoid related to epinephrine treatment. *Am J Ophthalmol*. 1977;83:601.
93. Alm A, Grierson I, Shields MB. Side Effects Associated with Prostaglandin Analog Therapy. *Surv Ophthalmol*. 2008;53:93-105.
94. Johnstone MA. Hypertrichosis and increased pigmentation of eyelashes and adjacent hair in the region of the ipsilateral eyelids of patients treated with unilateral topical latanoprost. *Am J Ophthalmol*. 1997;124:544-7.
95. Shafi F, Madge SN. Skin graft hypertrichosis associated with prostaglandin analog in the treatment of glaucoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2014;30:3-5.
96. Monselise A, Shapiro J, Lui H. Inner canthus hypertrichosis: a side effect of prostaglandin analogue treatment for glaucoma. *J Cutan Med Surg*. 2011;15:298-9.
97. Ortiz-Perez S, Olver JM. Hypertrichosis of the upper cheek area associated with travoprost treatment of glaucoma. *Ophthal Plast Reconstr Surg*. 2010;26:376-7.
98. Rouxel A-M, Roguedas-Contios A-M, Misery L. Hypertrichose malaire et ciliaire induite par le bimatoprost. *Ann Dermatol Venereol*. 2007;134:780-1.
99. Hart J, Shafranov G. Hypertrichosis of vellus hairs of the malar region after unilateral treatment with bimatoprost. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:756-7.

100. Mukhopadhyay R, Plumb A. A rare complication from prostaglandin analogue therapy. *Clin Exp Optom.* 2009;92:137-8.
101. Peplinski LS, Albiani Smith K. Deepening of lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *Optom Vis Sci.* 2004;81:574-7.
102. Nakakura S, Tabuchi H, Kiuchi Y. Latanoprost Therapy After Sunken Eyes Caused by Travoprost or Bimatoprost. *Optom Vis Sci.* 2011;88:1140-4.
103. Shrirao N, Khurana M, Mukherjee B. Prostaglandin-associated periorbitopathy. *Indian J Ophthalmol.* 2016;64:459.
104. Tan J, Berke S. Latanoprost-induced prostaglandin-associated periorbitopathy. *Optom Vis Sci.* 2013;90:245-7.
105. Sira M, Verity DH, Malhotra R. Topical bimatoprost 0.03% and iatrogenic eyelid and orbital lipodystrophy. *Aesthet Surg J.* 2012;32:822-4.
106. Ung T, Currie ZI. Periocular changes following long-term administration of latanoprost 0.005%. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28:42-4.
107. Noma K, Kakizaki H. Bilateral upper eyelid retraction caused by topical bimatoprost therapy. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2012;28:33-5.
108. Jayaprakasam A, Ghazi-Nouri S. Periorbital fat atrophy - an unfamiliar side effect of prostaglandin analogues. *Orbit Amst Neth.* 2010;29:357-9.
109. Aydin S, Işikligil I, Tekşen YA, Kir E. Recovery of orbital fat pad prolapsus and deepening of the lid sulcus from topical bimatoprost therapy: 2 case reports and review of the literature. *Cutan Ocul Toxicol.* 2010;29:212-6.
110. Yam JCS, Yuen NSY, Chan CWN. Bilateral deepening of upper lid sulcus from topical bimatoprost therapy. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009;25:471-2.
111. Filippopoulos T, Paula JS, Torun N, Hatton MP, Pasquale LR, Grosskreutz CL. Periorbital changes associated with topical bimatoprost. *Ophthal Plast Reconstr Surg.* 2008;24:302-7.
112. Tappeiner C, Perren B, Iliev ME, Frueh BE, Goldblum D. Orbitale Fettgewebsatrophie bei lokaler Bimatoprost-Therapie- Kann Bimatoprost einen Enophthalmus verursachen? *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 2008;225:443-5.
113. Sakata R, Shirato S, Miyata K, Aihara M. Incidence of deepening of the upper eyelid sulcus on treatment with a tafluprost ophthalmic solution. *Jpn J Ophthalmol.* 2014;58:212-7.
114. Patradul C, Tantisevi V, Manassakorn A. Factors Related to Prostaglandin-Associated Periorbitopathy in Glaucoma Patients. *Asia-Pac J Ophthalmol Phila Pa.* 2017;6:238-42.
115. Sakata R, Shirato S, Miyata K, Aihara M. Recovery from deepening of the upper eyelid sulcus after switching from bimatoprost to latanoprost. *Jpn J Ophthalmol.* 2013;57:179-84.
116. Glass LRD, Nguyen M, Winn BJ, Schrier A. Timolol drops causing reversible psoriatic fingernail changes. *JAMA Ophthalmol.* 2013;131:1134.
117. Puig L, Goñi FJ, Roqué AM, Bordas FD, de Moragas JM. Psoriasis Induced by Ophthalmic Timolol Preparations. *Am J Ophthalmol.* 1989;108:455-6.
118. Mir-Bonafé JF, Rozas-Muñoz E, Pedemonte-Sarrias E, Mir-Bonafé M, Mir-Bonafé JM, Piquero-Casals J, et al. Psoriasis precipitated by timolol eye drops. A series of eight cases. *Australas J Dermatol.* 2020;61:91-3.

119. Margolin L. Severe psoriasis palmaris et plantaris associated with topical use of dorzolamide. *Clin Drug Investig.* 2003;23:487-9.
120. Mullins RJ, Lones R, Dutta B. Lichenoid drug eruption secondary to topical timolol and dorzolamide eye-drops. *Australas J Dermatol.* 2004;45:151-2.
121. Beckman KA, Chanes L, Kaufman SR. Lichen planus associated with topical beta-blocker therapy. *Am J Ophthalmol.* 1995;120:530-1.
122. Kumar H, Sony P, Gupta V. Profound sweating episodes and latanoprost. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2005;33:675.
123. Schmidtborn F. Systemische Nebenwirkung von Latanoprost bei einem Kind mit Aniridie und Glaukom. *Ophthalmol.* 1998;95:633-4.
124. Prieto de Paula JM, Cepedello Pérez S, Uzcátegui Urdaneta MG, Franco Hidalgo S. Latanoprost y crisis de sudoracion. *Rev Clin Esp.* 2014;214:169-70.
125. Carreiro M, Vidal M, Gaston FG, Viarengo P, Bagheri H, Sailler L, et al. Hyponatrémie par sudation liée à un collyre iatrogène. *Rev Médecine Interne.* 2001;22:174-5.
126. Muramatsu K, Nomura T, Shiiya C, Nishiura K, Tsukinaga I. Alopecia Induced by Timolol Eye-drops. *Acta Derm Venereol.* 2017;97:295-6.
127. Shelley WB, Shelley ED. Chronic erythroderma induced by  $\beta$ -blocker (timolol maleate) eyedrops. *J Am Acad Dermatol.* 1997;37:799-800.
128. Fraunfelder FT. Alopecia Possibly Secondary to Topical Ophthalmic  $\beta$ -Blockers. *J Am Med Assoc.* 1990;263:1493.
129. Flórez Á, Rosón E, Conde A, González B, García-Doval I, de la Torre C, et al. Toxic epidermal necrolysis secondary to timolol, dorzolamide, and latanoprost eyedrops. *J Am Acad Dermatol.* 2005;53:909-11.
130. Asensio-Sánchez VM. Necrosis epidérmica toxica por colirio de dorzolamida. *An Med Interna.* 2008;25:47-8.
131. Munshi V, Ahluwalia H. Erythema multiforme after use of topical dorzolamide. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2008;24:91-3.
132. Santos VM, Castro RA, Lima CC, Moraes MB, Sugai T a. M. Skin eruption and thrombocytopaenia in a woman with glaucoma: a case report. *West Indian Med J.* 2010;59:102-5.
133. Bilewicz-Stebel M, Miziołek B, Bergler-Czop B, Stańkowska A. Drug-induced Subacute Cutaneous Lupus Erythematosus Caused by a Topical Beta Blocker - Timolol. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26:44-7.
134. Feiler-Ofry V, Godel V, Lazar M. Nail Pigmentation following Timolol Maleate Therapy. *Ophthalmologica.* 1981;182:153-6.
135. Spivak D, Orion E, Brenner S. Bullous pemphigoid possibly triggered and exacerbated by ophthalmic preparations. *Int J Dermatol.* 2000;39:554-5.
136. Neshet R, Mimouni M, Elnaddaf H, Nemet A, Kidron D. Characterization of prostaglandin F<sub>2</sub> $\alpha$  receptors in human eyelids. *Eur J Ophthalmol.* 2015;25:81-4.
137. Tauchi M, Fuchs TA, Kellenberger AJ, Woodward DF, Paus R, Lütjen-Drecoll E. Characterization of an in vivo model for the study of eyelash biology and trichomegaly: mouse eyelash morphology, development, growth cycle, and anagen prolongation by bimatoprost: Characterization of mouse eyelashes as a study model. *Br J Dermatol.* 2010;162:1186-97.

138. Kapur R, Osmanovic S, Toyran S, Edward DP. Bimatoprost-induced periocular skin hyperpigmentation: histopathological study. *Arch Ophthalmol.* 2005;123:1541-6.
139. Tressler CS, Wiseman RL, Dombi TM, Jessen B, Huang K, Kwok KK, et al. Lack of evidence for a link between latanoprost use and malignant melanoma: an analysis of safety databases and a review of the literature. *Br J Ophthalmol.* 2011;95:1490-5.
140. Higashiyama T, Minamikawa T, Kakinoki M, Sawada O, Ohji M. Decreased orbital fat and enophthalmos due to bimatoprost: Quantitative analysis using magnetic resonance imaging. *PLoS One.* 2019;14:e0214065.
141. Balak DM, Hajdarbegovic E. Drug-induced psoriasis: clinical perspectives. *Psoriasis Auckl NZ.* 2017;7:87-94.
142. DeRossi SS, Ciarrocca KN. Lichen planus, lichenoid drug reactions, and lichenoid mucositis. *Dent Clin North Am.* 2005;49:77-89.
143. Guzmán-Sánchez D, Asz-Sigall D. Alopecias due to drugs and other skin and systemic disorders. *Curr Probl Dermatol.* 2015;47:97-106.
144. Lowe GC, Lowe G, Henderson CL, Grau RH, Hansen CB, Sontheimer RD. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol.* 2011;164:465-72.
145. Kuroda K, Kojima T, Tanabe E, Fujita M, Shinkai H. Pustular psoriasis precipitated by acetazolamide. *J Dermatol.* 1995;22:784-7.
146. Ventura-Abreu N, Fernández-Aceñero MJ, Narváez-Palazón C, Romo-López A. Brimonidine-induced unilateral ocular lichen planus: a case report. *Arq Bras Oftalmol.* 2019;82:236-8.
147. Fujii N, Singh MS, Halili L, Boulay P, Sigal RJ, Kenny GP. Cutaneous vascular and sweating responses to intradermal administration of prostaglandin E1 and E2 in young and older adults: a role for nitric oxide? *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2016;310:1064-72.
148. Thomas L. Fiche numéro 10. Réalités thérapeutiques en Dermato-Vénérologie, numéro 278. Disponible sur: <https://www.realites-dermatologiques.com/feuilleter/numero-278/>
149. Huang LC, Wong JR, Alonso-Llamazares J, Nousari CH, Perez VL, Amescua G, et al. Pseudopemphigoid as caused by topical drugs and pemphigus disease. *World J Ophthalmol.* févr 2015;5:1-15.
150. Maillard H, Lecouflet M. Prise en charge d'une hyperhidrose. *Ann Dermatol Vénéréol.* 2015;142:252-61.
151. Abecassis-Cotta S. Pelade et autres alopecies acquises (sauf alopecies cicatricielles et androgénétiques). *EMC - Dermatol.* 2009;4:1-15.
152. Das A, Banerjee A, Tripathy K. Topical moxifloxacin-induced Stevens-Johnson syndrome. *J Cataract Refract Surg.* 2017;43:860-1.
153. Dhavaleshwar A, Nayak V, Hande M, Pai R. Topical moxifloxacin-induced toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *J Postgrad Med.* 2019;65:125-6.
154. Parmar NV, Kuruvila S, Ganguly S, Krishna CV. Ofloxacin eyedrops-induced toxic epidermal necrolysis treated with intravenous immunoglobulin. *Int J Dermatol.* 2014;53:547-8.
155. Arnold M, Wilkerson M. A case of erythema multiforme major following administration of ciprofloxacin ophthalmic drops. *Dermatol Online J.* 2017;23:13030
156. Genvert GI, Cohen EJ, Donnenfeld ED, Blecher MH. Erythema Multiforme After Use of Topical Sulfacetamide. *Am J Ophthalmol.* 1985;99:465-8.

157. Gottschalk HR. Stevens-Johnson Syndrome From Ophthalmic Sulfonamide. Arch Dermatol. 1976;112:513.
158. Rubin Z. Ophthalmic Sulfonamide-Induced Stevens-Johnson Syndrome. Arch Dermatol. 1977;113:235.
159. Byrom L, Zappala T, Muir J. Toxic epidermal necrolysis caused by over the counter eyedrops: Toxic epidermal necrolysis. Australas J Dermatol. 2013;54:144-6.
160. Fine HF, Kim E, Eichenbaum KD, Antoniadis K, Williams CA. Toxic epidermal necrolysis induced by sulfonamide eyedrops. Cornea. 2008;27:1068-9.
161. Piraccini BM, Iorizzo M, Antonucci A, Tosti A. Drug-induced nail abnormalities. Expert Opin Drug Saf. 2004;3:57-65.

---

## **RESUME DE LA THESE**

Les patients avec un glaucome sont une part importante de nos patients et auront tendance à augmenter avec le vieillissement de la population.

Les effets oculaires des collyres sont assez bien connus par les praticiens contrairement aux effets cutanés. La méconnaissance de ces effets peut conduire à des escalades thérapeutiques injustifiées.

Les effets cutanés locaux comprennent les troubles de la pigmentation, l'hypertrichose et la périorbitopathie via les analogues de prostaglandines, les eczémas de contact et pemphigoïdes cicatricielles oculaires via toutes les classes de collyres. Un doute subsiste sur le lien entre mélanome et analogue de prostaglandines.

Les effets cutanés systémiques des collyres anti-glaucomeux comprennent psoriasis, alopecie, hyperhidrose, toxidermie, érythème polymorphe, érythrodermie, lichen, lupus. Un doute subsiste sur le lien entre collyres et hyperpigmentation unguéale, également entre collyres et pemphigoïde bulleuse.

Il faut se souvenir du passage systémique possible des collyres. Il est important de déclarer ses effets indésirables en pharmacovigilance pour mieux connaître le lien possible entre chaque médicament et chaque effet cutané, et ainsi prévenir les patients des effets indésirables possibles.

---

**TITLE:** Dermatological side-effects of antiglaucoma eye drops: a review

---

**THESE :** MEDECINE SPECIALISEE – ANNEE 2020

---

**MOTS-CLES :** glaucome, collyres, pharmacovigilance, effets cutanés

---

**INTITULE ET ADRESSE :**

UNIVERSITE DE LORRAINE

Faculté de médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDOEUVRE-LÈS-NANCY