

Revue générale

Glaucome et grossesse

RÉSUMÉ : En France, l'âge moyen des mères à l'accouchement du premier enfant est de 31 ans. À cet âge, la prévalence du glaucome est très faible, de l'ordre de 0,16 % [1], mais la pathologie doit être connue, car le passage systémique des collyres expose le fœtus à des risques malformatifs, voire létaux. Pour des raisons éthiques, aucune étude clinique n'évalue les risques encourus par le fœtus quand des antiglaucmateux sont utilisés chez la femme enceinte. L'ensemble des recommandations émane d'études animales ou d'études rétrospectives de cas cliniques, dont le niveau de preuve scientifique est bas.



M. POLI

Centre ophtalmologique Pôle Vision Val d'Ouest, LYON.

Généralités

Chez la femme enceinte non glaucomateuse, une baisse pressionnelle significative de 1 et 2 mmHg, est observée, respectivement, au cours des deuxième et troisième trimestres de la grossesse [2, 3], et cette baisse est majorée en cas de grossesse gémellaire [4]. Elle s'explique par l'imprégnation hormonale augmentant la voie uvéosclérale, par la diminution de la pression veineuse épisclérale et par l'acidose relative qui diminue la production d'humeur aqueuse.

Dans cette période, la plupart des glaucomes sont stables, ce qui autorise une réduction du traitement hypotonisant [5, 6]. Les travaux de Brauner *et al.* ont ainsi montré qu'au cours de la grossesse, seuls 36 % des glaucomes présentent un déséquilibre pressionnel et, dans ces cas, une détérioration du champ visuel (CV) était à déplorer dans 50 % des cas [6].

Les traitements du glaucome présentent un double risque : le risque tératogène, maximal au cours de l'embryogénèse, c'est-à-dire entre les 3^e et 8^e semaines de grossesse, et le risque fœto-toxique direct des molécules administrées. Le passage transplacentaire d'un principe actif expose le fœtus à des concentrations plasmatiques parfois plus élevées que celles auxquelles est exposée la

mère, du fait de l'immaturation métabolique fœtale.

Toute patiente glaucomateuse en âge de procréer devrait donc bénéficier d'un équilibre pressionnel optimal. En cas de non-contrôle pressionnel ou d'évolution de la maladie, un traitement physique (trabéculoplastie laser et/ou chirurgie) devrait être envisagé par anticipation. Si la chirurgie est indiquée, elle devra être réalisée au minimum 3 mois avant la mise en route d'une grossesse. Enfin, le glaucome ne contre-indique pas un accouchement par voie basse, lequel n'induirait qu'un pic de pression intraoculaire (PIO) limité à 3 ou 4 mmHg [7].

Traitements antiglaucmateux

1. Traitements médicaux

Quel que soit le collyre antiglaucmateux, 80 % du volume instillé est drainé vers les voies lacrymales, et une fraction du principe actif rejoint ainsi la circulation maternelle puis fœtale, sans passage hépatique. Cependant, les taux plasmatiques de principe actif peuvent être réduits de 40 à 67 % par occlusion du point et du canalicule lacrymal (5 minutes au minimum) [8, 9], et de 65 % par la fermeture des yeux [9].

Ces mesures doivent donc être indiquées dans tous les cas.

En l'absence de données scientifiques de haut niveau de preuve, il faut considérer que toute molécule est à risque pour le fœtus, et un traitement ne doit être indiqué qu'en cas de menace de progression de la maladie, après information claire de la patiente et en concertation avec l'obstétricien. L'épargne thérapeutique devra être maximale au cours de l'embryogénèse (deux premiers mois de grossesse).

L'association de deux principes actifs de la même classe thérapeutique (ex. : les β -bloquants) par voie locale et générale est proscrite car elle augmente la toxicité

fœtale. Le port de lentilles de contact est aussi contre-indiqué car elles constituent un réservoir de principe actif à risque d'augmenter l'exposition fœtale.

Une fois ces précautions prises, nous pouvons nous baser sur deux textes de référence quant à l'utilisation des traitements antiglaucomeux au cours de la grossesse : les recommandations de la United States Food and Drug Administration (FDA) ainsi que celles du Centre de Référence sur les Agents Tératogènes (CRAT) (*tableaux I et II*).

La **brimonidine**, agoniste $\alpha 2$ -adrénergique, sera employée en première intention aux 1^{er} et 2^e trimestres de la grossesse. Elle devra être arrêtée au 3^e tri-

mestre car son utilisation a été associée chez le jeune enfant à des apnées centrales par passage de la barrière hémato-encéphalique. **L'apraclonidine** n'est pas recommandée au cours de la grossesse [10].

Les **collyres β -bloquants** sont employés en 2^e, voire en 1^{re} intention, car cette classe thérapeutique est indiquée dans le traitement général de l'hypertension artérielle (HTA) gravidique avec un recul clinique important (il faut privilégier les formulations en gel et à libération prolongée (LP) qui réduisent notablement le passage systémique de la molécule).

Toutefois, leur utilisation au 3^e trimestre expose le fœtus aux risques de brady-

Catégorie FDA	Évaluation du risque	DCI (nom commercial)
Catégorie A	<ul style="list-style-type: none"> Pas de risque démontré pour le fœtus. Sécurité établie à l'aide d'études humaines. 	Aucun
Catégorie B	<ul style="list-style-type: none"> Études animales négatives, mais absence de données contrôlées disponibles chez la femme, ou études animales positives mais non confirmées chez la femme. Sécurité présumée sur la base d'études animales. 	Sympathomimétiques Brimonidine
Catégorie C	<ul style="list-style-type: none"> Études animales positives, mais absence de données disponibles dans l'espèce humaine : évaluer le rapport bénéfice/risque. Sécurité incertaine, effets secondaires fœtaux démontrés sur des modèles animaux. 	Bétabloquants IAC topiques IAC voie générale Analogues des PG Parasympathomimétiques Pilocarpine, atropine
Catégorie D	<ul style="list-style-type: none"> Risque fœtal évident, n'administrer le produit qu'en cas d'urgence, en l'absence d'alternative thérapeutique moins toxique. Effets secondaires sur le fœtus mis en évidence dans des études humaines. 	Aucun
Catégorie X	<ul style="list-style-type: none"> Risque toxique pour le fœtus, contre-indication formelle à l'usage du médicament. 	Aucun

Tableau I : Classification des médicaments antiglaucomeux et recommandations d'usage au cours de la grossesse de la United States Food and Drug Administration (FDA). DCI : dénomination commune internationale, IAC : inhibiteurs de l'anhydrase carbonique, PG : prostaglandines.

	Grossesse quel que soit le terme	Allaitement
1 ^{re} intention	Analogue de prostaglandine F2alpha Bimatoprost Latanoprost Travoprost Bétabloquant Timolol gel ou LP Inhibiteur de l'anhydrase carbonique Dorzolamide Brinzolamide	Analogue de prostaglandine F2alpha Bimatoprost Latanoprost Travoprost Bétabloquant Timolol LP ou gel Inhibiteur de l'anhydrase carbonique Dorzolamide Brinzolamide
2 ^e intention	Brimonidine Cartéolol Pilocarpine	

Tableau II : Classification des médicaments antiglaucomeux et recommandations d'usage du CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes).

Revue générale

cardie et de troubles du rythme cardiaque [11], et il est donc préférable de les éviter à l'approche du terme de la grossesse. En cas d'accouchement non planifié, le monitoring cardio-vasculaire du nouveau-né devra être renforcé (bradycardie, hypotension artérielle, hypoglycémie du nouveau-né).

En troisième intention, **les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique (IAC)** peuvent être employés, mais leur utilisation a été associée à une diminution du poids de naissance. Le **brinzolamide** sera utilisé préférentiellement car le **dorzolamide** a été associé chez l'animal à des cas de malformation des corps vertébraux. Enfin, des cas de tératome sacro-coccygien et d'acidose tubulo-rénale néo-natale ont été rapportés en cas de traitement par IAC oraux [12].

Historiquement, l'utilisation des **analogues des prostaglandines** était évitée car cette classe thérapeutique est employée pour l'interruption médicale de grossesse au cours des 10 premières semaines ou pour le déclenchement pharmacologique des contractions utérines au cours du troisième trimestre. Une récente étude portant sur onze patientes exposées au latanoprost au cours de leur grossesse n'a pas mis en évidence d'effets indésirables fœtaux ou néonataux [13].

Les **agents cholinergiques** ont été associés à des cas d'hyperthermie, agitation, épilepsie et hypersudation néonatales au cours du troisième trimestre de la grossesse.

En cas de crise d'hypertonie aiguë, l'utilisation du **mannitol** peut être envisagée, s'il y a nécessité absolue, bien qu'aucune donnée expérimentale et clinique ne soit disponible pour ce médicament.

Enfin, s'agissant des nouvelles classes thérapeutiques, les inhibiteurs des Rho kinases et les prostaglandines donneuses d'acide nitrique, nous n'avons à ce jour pas de recul suffisant pour éva-

POINTS FORTS

- Au cours de la grossesse, les traitements du glaucome présentent un double risque: le risque tératogène, maximal au cours de l'embryogénèse (entre la 3^e et la 8^e semaine de grossesse), et le risque fœto-toxique direct des molécules administrées. L'épargne thérapeutique doit être maximale.
- Le suivi doit être au minimum trimestriel.
- Les taux plasmatiques de principe actif peuvent être réduits de 40 à 67 % par occlusion du point et du canalicule lacrymal (5 minutes au minimum), et de 65 % par la fermeture des yeux.
- Les collyres alpha-2 adrénergiques (brimonidine) sont contre-indiqués en fin de grossesse et au cours de l'allaitement. Une précaution d'emploi concerne les analogues des prostaglandines et les bêtabloquants en fin de grossesse.
- Le laser SLT est une procédure de choix et est à envisager en prévision d'une grossesse.
- Le glaucome ne contre-indique pas un accouchement par voie basse.

luer leur sécurité d'emploi au cours de la grossesse.

2. Traitements physiques

Les interventions physiques par trabéculoplastie laser (sélective: SLT ou Argon: TRLA) sont des traitements de choix du glaucome à angle ouvert chez la femme enceinte dans le but de respecter l'épargne thérapeutique topique [14]. Il faut cependant noter que leur efficacité est moindre chez le sujet jeune [15].

Par ailleurs, une iridotomie laser peut être pratiquée en cas de syndrome de dispersion pigmentaire ou de menace de fermeture de l'angle [10].

L'utilisation des anesthésiques locaux est permise quel que soit le terme de la grossesse. En revanche, les anti-inflammatoires non stéroïdiens topiques sont à éviter car leur utilisation par voie générale a été associée à des cas de sténose du canal artériel fœtal et de néphropathie néonatale.

3. Chirurgie

La chirurgie du glaucome reste une indication exceptionnelle. Elle doit être discutée seulement en cas de menace fonctionnelle malgré un traitement local bien conduit.

L'anesthésie générale est rarement indiquée au cours de la grossesse car elle expose la mère et l'enfant à des risques élevés. L'**anesthésie loco-régionale** est donc une technique de choix au cours de la grossesse. L'exposition aux anesthésiques locaux (**lidocaïne** sous-ténonienne ou péribulbaire) n'expose pas au risque de malformation fœtale [16].

L'usage des antimétabolites (5-FU et mitomycine C) est contre-indiqué à tous les stades de la grossesse [17], et le risque de fibrose postopératoire est donc élevé chez ces patientes jeunes atteintes de glaucomes souvent sévères.

Les **chirurgies filtrantes** doivent être réalisées suffisamment tôt avant un

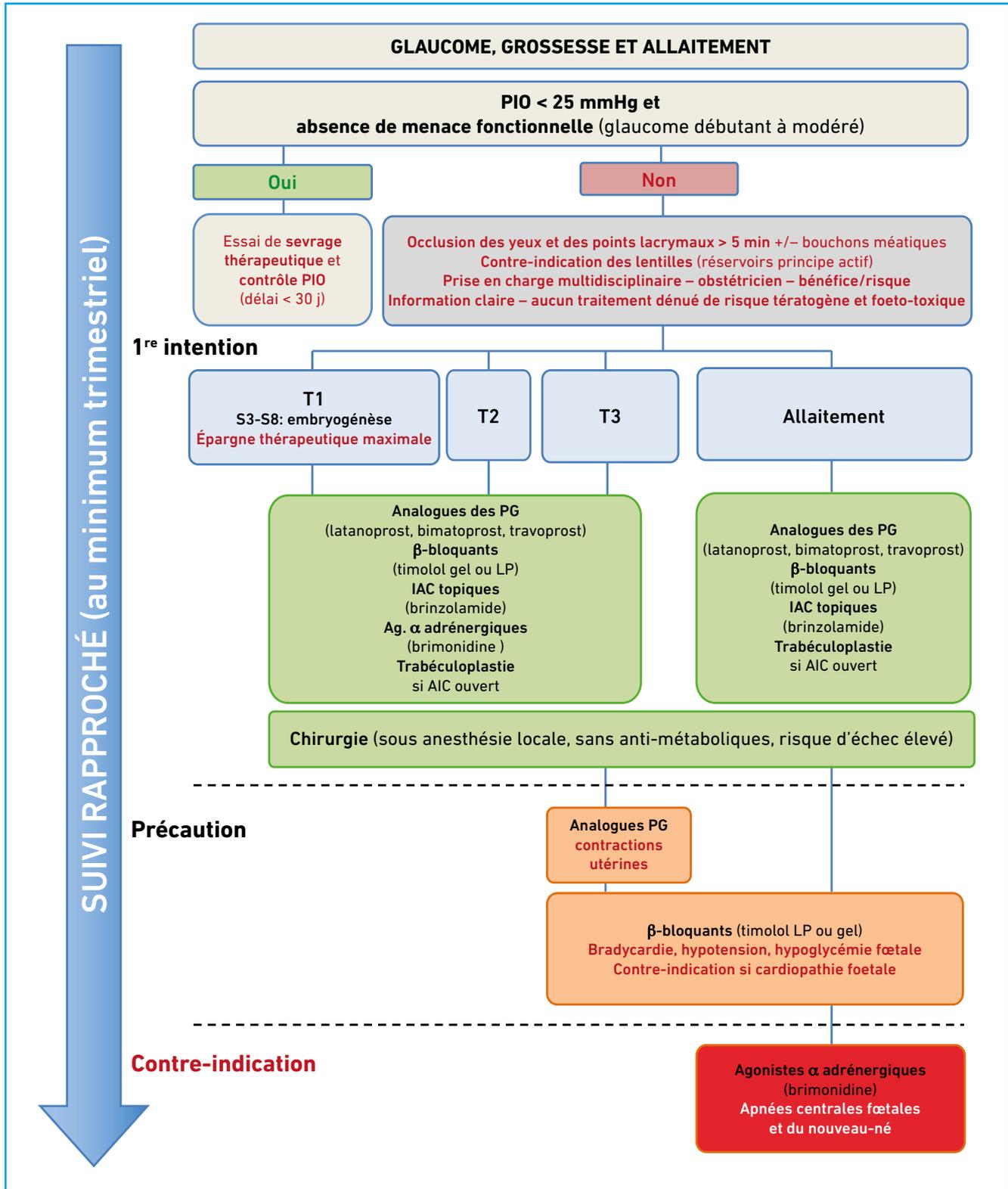


Fig. 1 : Récapitulatif de la prise en charge du glaucome pendant la grossesse.

Revue générale

éventuel accouchement par voie basse. En effet, l'effet Valsalva inhérent à la délivrance peut compromettre l'intégrité oculaire en cas de cicatrisation incomplète du site opératoire. Lorsque cela n'est pas possible, le choix d'une césarienne sera discuté avec les obstétriciens. Les **micro-implants de drainage du glaucome (MIGS) trouvent leur intérêt dans cette indication** : réduction du temps opératoire, de la taille des incisions, anesthésie topique possible, profil de sécurité satisfaisant.

La gestion postopératoire peut comporter des **corticoïdes topiques** et de l'**érythromycine** topique quel que soit le stade de la grossesse (classe B de la FDA) [18]. Les aminosides (gentamicine, néomycine et tobramycine) et les fluoroquinolones (ciprofloxacine, levofloxacine, gatifloxacine et moxifloxacine) sont contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement (respectivement classe D et C de la FDA).

Enfin, la cyclodestruction, lorsqu'elle est réalisée sous anesthésie loco-régionale, est réalisable quel que soit le terme de la grossesse. Les nouvelles techniques disponibles (ultrasons, laser diode micro-pulsé) réduisent significativement le risque de phtyose bulbaire. Cette technique est cependant réservée aux cas de glaucomes réfractaires et/ou en cas de baisse profonde de l'acuité visuelle [19].

Suivi

Le suivi doit être rapproché, **au minimum trimestriel**, et inclure la réalisation d'un champ visuel et d'une analyse de structure à chaque visite de contrôle afin d'adapter le traitement local aux contraintes imposées par les risques inhérents à chaque étape de la grossesse.

Allaitement et glaucome

Peu d'informations sont disponibles concernant l'excrétion des molécules antiglaucomeuses topiques dans le lait maternel.

La **brimonidine**, capable de passer la barrière hémato-encéphalique, est contre-indiquée car elle expose au risque de défaillance respiratoire centrale du nouveau-né (apnée). Les collyres **β-bloquants** peuvent être employés mais le principe de précaution appelle à éviter leur utilisation en cas de troubles cardio-respiratoires du nourrisson. La demi-vie des **analogues de prostaglandines** étant très courte, notamment celle du latanoprost, il est possible d'utiliser cette classe thérapeutique en administrant le collyre immédiatement après l'allaitement. L'usage topique des **IAC** a été approuvé par l'American Academy of Pediatrics [18]. La voie générale des IAC n'est pas contre-indiquée (**fig. 1**).

BIBLIOGRAPHIE

1. THAM YC, LI X, WONG TY *et al.* Global prevalence of glaucoma and projections of glaucoma burden through 2040: a systematic review and meta-analysis. *Ophthalmology*, 2014;121:2081-2090.
2. QURESHI IA, XI XR, WU XD. Intraocular pressure trends in pregnancy and in the third trimester hypertensive patients. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 1996;75:816-819.
3. EFE YK, UGURBAS SC, ALPAY A *et al.* The course of corneal and intraocular pressure changes during pregnancy. *Can J Ophthalmol*, 2012;47:150-154.
4. SAYLIK M, SAYLIK SA. Not only pregnancy but also the number of fetuses in the uterus affects intraocular pressure. *Indian J Ophthalmol*, 2014;62:680-682.
5. MENDEZ-HERNANDEZ C, GARCIA-FEIJOO J, SAENZ-FRANCES F *et al.* Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *Clin Ophthalmol*, 2012;6: 1629-1632.
6. BRAUNER SC, CHEN TC, HUTCHINSON BT *et al.* The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol*, 2006;124:1089-1094.
7. BLUMEN-OHANA E, SELLEM E. Pregnancy & glaucoma: SFO-SFG recommendations. *J Fr Ophtalmol*, 2020;43:63-66.
8. PASSO MS, PALMER EA, VAN BUSKIRK EM. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology*, 1984;91:1361-1363.
9. ZIMMERMAN TJ, KOONER KS, KANDARAKIS AS *et al.* Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol*, 1984;102:551-553.
10. RAZEGHINEJAD MR, NOWROOZADEH MH. Anti-glaucoma medication exposure in pregnancy: an observational study and literature review. *Clin Exp Optom*, 2010;93:458-465.
11. WAGENVUORT AM, VAN VUGT JM, SOBOTKA M *et al.* Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? *Teratology*, 1998;58:258-262.
12. OZAWA H, AZUMA E, SHINDO K *et al.* Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur J Pediatr*, 2001;160:321-322.
13. DE SANTIS M, LUCCHESI A, CARDUCCI B *et al.* Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 2004;138:305-306.
14. COLEMAN AL, MOSAED S, KAMAL D. Medical therapy in pregnancy. *J Glaucoma*, 2005;14:414-416.
15. SAFRAN MJ, ROBIN AL, POLLACK IP. Argon laser trabeculoplasty in younger patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol*, 1984;97:292-295.
16. MOORE PA. Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc*, 1998;129:1281-1286.
17. JOHNSON SM, MARTINEZ M, FREEDMAN S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol*, 2001; 45:449-454.
18. SALIM S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2014;25:93-97.
19. WERTHEIM M, BROADWAY DC. Cyclodiode laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy. *Br J Ophthalmol*, 2002;86:1318-1319.

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