



Glaucome chez une femme enceinte : que faire ?

Muriel Poli

En France, l'âge moyen des mères à l'accouchement est de 30 ans. À cet âge, la prévalence du glaucome est heureusement 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 de graves risques malformatifs, voire létaux.

Pour des raisons éthiques, aucune étude clinique ne quantifie les risques fœtaux encourus avec l'utilisation des traitements antiglaucomeux chez la femme enceinte, et l'ensemble des recommandations émane d'études animales ou d'études rétrospectives de cas cliniques dont le niveau de preuve scientifique est moindre. Le traitement du glaucome au cours de la grossesse fait donc l'objet de controverses et nous proposons ici une revue de littérature actualisée à ce sujet.

Généralités

Chez la femme enceinte non glaucomateuse, une baisse pressionnelle significative de 1 et 2 mmHg est observée respectivement au cours du deuxième et du troisième trimestre de la grossesse [2,3] et cette baisse est majorée dans le cas d'une grossesse gémellaire [4].

On constate également que pendant cette période, la plupart des glaucomes sont stables et autorisent 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 présentaient un déséquilibre pressionnel et que dans ces cas, une détérioration du champ visuel était à déplorer dans 50% des cas [6].

Les traitements du glaucome exposent à un double risque : le risque tératogène, maximal au cours de l'embryogénèse qui a lieu entre le troisième et la huitième semaine 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 de la mère du fait de l'immaturation métabolique fœtale.

Toute patiente glaucomateuse en âge de procréer devrait donc bénéficier d'un équilibre pressionnel optimal, et il conviendrait d'envisager un traitement physique (trabéculoplastie LASER et/ou chirurgie) par anticipation dans le cas d'un non-contrôle pressionnel ou d'une évolutivité de la maladie.

Centre ophtalmologique Pole Vision Val d'Ouest, Lyon

Traitements antiglaucomeux

Traitements médicaux

Quel que soit le traitement médical antiglaucomeux, 80% du volume d'un collyre instillé sont drainés vers les voies lacrymales et une fraction du principe actif rejoint ainsi la circulation maternelle, puis fœtale, sans passage hépatique.

Les taux plasmatiques de principe actif peuvent être réduits de 40 à 67% par l'occlusion du point et du canalicule lacrymal (5 minutes minimum) [7,8], et de 65% par la fermeture des yeux [8]. 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 présente un risque pour le fœtus, et un traitement ne doit être indiqué que s'il existe une 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 (2 premiers mois de grossesse).

L'association locale et générale de 2 principes actifs de la même classe thérapeutique (par exemple β -bloquants) est proscrite car elle augmente la toxicité fœtale, et les lentilles de contact doivent être contre-indiquées car elles constituent un réservoir de principe actif risquant d'augmenter l'exposition fœtale.

Nous disposons de 2 textes de référence quant à l'utilisation des traitements antiglaucomeux au cours de la grossesse : les recommandations de la Food and Drug

Dossier

Administration (FDA) et celles du Centre de référence sur les agents tératogènes (CRAT) (*tableaux I et II*).

La **brimonidine (Alphagan®)**, agoniste α_2 -adrénergique, est employée en première intention au premier et au deuxième trimestre de la grossesse. Elle doit être arrêtée au troisième trimestre car son utilisation a été associée chez le jeune enfant à des apnées centrales par passage de la barrière hémato-encéphalique.

L'**apraclonidine (Iopidine®)** n'est pas recommandée au cours de la grossesse [9].

Les **collyres β -bloquants** sont employés en deuxième, voire en première intention car cette classe thérapeutique est indiquée dans le traitement général de l'hypertension artérielle (HTA) gravidique avec un recul clinique important – les formulations gel et LP réduisent notablement

le passage systémique de la molécule et doivent donc être privilégiées. Cependant, leur utilisation au troisième trimestre expose le fœtus aux risques de bradycardie et de troubles du rythme cardiaque [10] et il est donc préférable d'éviter leur utilisation à l'approche du terme de la grossesse. Dans le cas d'un accouchement non planifié, le monitoring cardiovasculaire du nouveau-né doit 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 (Azopt®) est utilisé préférentiellement car le dorzolamide (Trusopt®) a été associé chez l'animal à des cas de malformation des corps

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

Catégorie FDA	Évaluation du risque	DCI (nom commercial)
Catégorie A	Pas de risque démontré pour le fœtus.	0
Catégorie B	Études animales négatives mais absence de données contrôlées disponibles chez la femme ou études animales positives mais non confirmées chez la femme.	Sympathomimétiques Brimonidine (Alphagan®)
Catégorie C	Études animales positives mais absence de données disponibles dans l'espèce humaine : évaluer le rapport bénéfice/risque.	Bêtabloquants IAC topiques IAC voie générale Analogues des PG Para-sympathomimétiques
Catégorie D	Risque fœtal évident, n'administrer le produit qu'en cas d'urgence, en l'absence d'alternative thérapeutique moins toxique.	0
Catégorie X	Risque toxique pour le fœtus, contre-indication formelle à l'usage du médicament	0

Tableau II. Classification des médicaments antiglaucomeux et recommandations d'usage du CRAT (Centre de référence sur les agents tératogènes).

	Grossesse	Allaitement
1 ^{re} intention	Analogues de prostaglandine F2alpha Bimatoprost (Lumigan®) Latanoprost (Xalatan®, Monoprost®...) Travoprost (Travatan®) Bêtabloquants Timolol LP ou gel (Geltim®, Timoptol® LP®, ...) Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique Dorzolamide (Trusopt®) Brinzolamide (Azopt®)	Analogues de prostaglandine F2alpha Bimatoprost (Lumigan®) Latanoprost (Xalatan®, Monoprost®, ...) Travoprost (Travatan®) Bêtabloquants Timolol LP ou gel (Geltim®, Timoptol® LP®, ...) Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique Dorzolamide (Trusopt®) Brinzolamide (Azopt®)
2 ^e intention	Bétaxolol (Bétoptic®) Brimonidine (Alphagan®) Cartéolol (Cartéol®, Cartéol LP®)	

Dossier

vertébraux. Enfin, des cas de téréatome sacrococcygien et d'acidose tubulorénale néonatale ont été rapportés à la suite de traitements par IAC oraux (Diamox®) [11].

Historiquement, l'utilisation des **analogues des prostaglandines** était évitée car cette classe thérapeutique est employée dans l'interruption médicale de grossesse au cours des 10 premières semaines de grossesse ou dans le déclenchement pharmacologique des contractions utérines au cours du troisième trimestre. Une récente étude portant sur 11 patientes exposées au latanoprost au cours de leur grossesse n'a pas mis en évidence d'effets indésirables fœtaux ou néonataux [12].

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

Enfin, face à une crise d'hypertonie aiguë, l'utilisation du **mannitol** peut être envisagée, en cas de nécessité absolue, bien qu'aucune donnée expérimentale et clinique ne soit disponible avec ce médicament.

Enfin, nous n'avons à ce jour pas de recul suffisant pour évaluer la sécurité d'emploi des nouvelles classes thérapeutiques (inhibiteurs des Rho-kinases [Hopressa®] et prostaglandines donneuses d'acide nitrique [Vyzulta®]) au cours de la grossesse.

Traitements physiques

Les traitements 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 d'une épargne thérapeutique topique [13]. Cependant, leur efficacité est moindre chez le sujet jeune [14].

Une iridotomie LASER peut être pratiquée dans le cas d'un syndrome de dispersion pigmentaire ou d'une menace de fermeture de l'angle [9].

Quel que soit le terme de la grossesse, l'utilisation des anesthésiques locaux est permise.

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.

Chirurgie

La chirurgie du glaucome reste une indication dans le cas d'une menace fonctionnelle malgré un traitement local bien conduit.

Anesthésie et glaucome

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 locorégionale** est donc une

technique de choix au cours de la grossesse. L'exposition aux anesthésiques locaux (**lidocaïne** sous-ténoïenne ou péribulbaire) n'expose pas au risque de malformation fœtale [15].

Antimétabolites

L'**usage des antimétabolites (5-FU et mitomycine C) est contre-indiqué à tous les stades de la grossesse** [16] et le risque de fibrose postopératoire est donc élevé chez ces patientes jeunes atteintes de glaucomes souvent sévères. Il n'existe pas de recommandations quant à l'usage du hyaluronate de sodium hautement *cross-linké* (Healaflo®) qui pourrait pallier la contre-indication de ces derniers.

Chirurgies filtrantes

Les **chirurgies filtrantes** doivent être réalisées suffisamment tôt avant un éventuel accouchement par voie basse. En effet, l'effet Valsalva inhérent à la délivrance peut compromettre l'intégrité oculaire si la cicatrisation du site opératoire est incomplète. Le cas échéant, le choix d'une césarienne sera discuté avec les obstétriciens. **Les chirurgies micro-invasives du glaucome trouvent leur intérêt dans cette indication** : réduction du temps opératoire, de la taille des incisions, anesthésie topique possible, profil de sécurité satisfaisant.

Management postopératoire

Le management postopératoire peut comporter des **corticoïdes topiques** et de l'**érythromycine topique** quel que soit le stade de la grossesse (classe B de la FDA) [17]. Les aminosides (gentamycine, néomycine et tobramycine) et les fluoroquinolones (ciprofloxacine, lévofloxacine, gatifloxacine et moxifloxacine) sont contre-indiqués au cours de la grossesse et de l'allaitement (respectivement classe D et C de la FDA).

Cyclodestruction

La cyclodestruction, lorsqu'elle est réalisée sous anesthésie locorégionale, est réalisable quel que soit le terme de la grossesse. Les nouvelles techniques disponibles (ultrasons, laser diode micropulsé), réduisent significativement le risque de phtyse bulbaire. Cette technique est cependant réservée aux cas de glaucomes réfractaires et/ou en présence d'une baisse profonde de l'acuité visuelle [18].

Suivi

Le suivi de la patiente doit être rapproché au cours de la grossesse, **au minimum trimestriel**, avec 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 antiglaucomateuses topiques dans le lait maternel.

La **brimonidine**, capable de passage de 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 cardiorespiratoires du nourrisson. La demi-vie des **analogues des prostaglandines**, notamment celle du latanoprost, étant très courte, 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 [17]. La voie générale des IAC n'est pas contre-indiquée.

Que retenir ?

- Au cours de la grossesse, la plupart des glaucomes sont contrôlés et permettent une réduction du traitement local, mais un tiers d'entre eux présentent un déséquilibre pressionnel.
- Tout traitement est à risque de tératogénicité et de toxicité fœtale et la prise en charge de la patiente devra se faire après information claire des risques encourus, appréciation du rapport bénéfice/risque et concertation multidisciplinaire avec les obstétriciens.
- Quel que soit le traitement, les manœuvres de réduction du passage plasmatique de la molécule devront être observées (occlusion des points lacrymaux de 5 minutes au minimum, fermeture des yeux, contre-indication des lentilles).
- Toutes les patientes glaucomateuses en âge de procréer doivent bénéficier d'une prise en charge optimale, chirurgicale si nécessaire, afin d'autoriser un éventuel sevrage thérapeutique au cours de la grossesse.
- Quand cela est possible, les traitements médicaux doivent être réduits au minimum au cours de l'embryogénèse, c'est-à-dire entre la troisième et la huitième semaine de la grossesse.

Le *tableau III* donne une synthèse des recommandations thérapeutiques et des risques encourus. ...

Dossier

Tableau III. Synthèse des recommandations et des risques encourus pour les différentes classes thérapeutiques antiglaucomateuses.
CI : contre-indication.

Classe thérapeutique	DCI	Grossesse			Allaitement	Risques fœtaux
		T1	T2	T3		
Bêtabloquants	Timolol gel	Oui <i>Précaution</i> À privilégier	Oui À privilégier	Éviter	- Éviter - CI si malformation cardiaque	Bradycardie, hypoglycémie, malformations cardiaques ?
Agonistes α adrénergiques	Brimonidine	Oui <i>Précaution</i> À privilégier	Oui À privilégier	CI	CI	Apnée centrale du nourrisson
IAC topiques	Brinzolamide	Oui <i>Précaution</i>	Oui	Oui À privilégier	Oui À privilégier	Petit poids de naissance
IAC oraux	Acétazolamide	Éviter	Oui	Éviter	Oui	Acidose tubulorénale Kystes sacrococcygiens
Analogues PG	Latanoprost	Oui <i>Précaution</i>	Oui	Éviter	Oui À privilégier	Contractions utérines (avortement, accouchement prématuré)

- Tout au long de la grossesse, la réalisation d'une trabéculoplastie peut permettre une épargne thérapeutique mais les résultats sont moindres chez les patients jeunes.
- La chirurgie doit être réservée aux cas de menace fonctionnelle sévère et réalisée sous anesthésie locorégionale. En l'absence d'antimétabolites, qui sont contre-indiqués, le risque de fibrose précoce de la bulle de filtration est élevé.
- Le suivi des patientes devra être rapproché, trimestriel au minimum, afin de suivre l'évolution de la maladie et adapter les traitements aux contre-indications inhérentes à chaque période du terme.

Pour en savoir plus

Strelow B, Fleischman D. Glaucoma in pregnancy: an update. *Curr Opin Ophthalmol.* 2020;31(2):114-22.

Blumen-Ohana E, Sellem E. Pregnancy & glaucoma: SFO-SFG Recommendations. *J Fr Ophthalmol.* 2020;43(1):63-6.

Références bibliographiques

- [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(11):2081-90.
- [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(9):816-9.
- [3] Efe YK, Ugurbas SC, Alpaya A, Ugurbas SH. The course of corneal and intraocular pressure changes during pregnancy. *Canadian journal of ophthalmology.* *Can J Ophthalmol.* 2012;47(2):150-4.
- [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(6):680-2.

[5] Mendez-Hernandez C, Garcia-Feijoo J, Saenz-Frances F *et al.* Topical intraocular pressure therapy effects on pregnancy. *Clin Ophthalmol.* 2012;6:1629-32.

[6] Brauner SC, Chen TC, Hutchinson BT *et al.* The course of glaucoma during pregnancy: a retrospective case series. *Arch Ophthalmol.* 2006;124(8):1089-94.

[7] Passo MS, Palmer EA, Van Buskirk EM. Plasma timolol in glaucoma patients. *Ophthalmology.* 1984;91(11):1361-3.

[8] Zimmerman TJ, Kooner KS, Kandarakis AS, Ziegler LP. Improving the therapeutic index of topically applied ocular drugs. *Arch Ophthalmol.* 1984;102(4):551-3.

[9] Razeghinejad MR, Nowroozzadeh MH. Anti-glaucoma medication exposure in pregnancy: an observational study and literature review. *Clin Expt Optom.* 2010;93(6):458-65.

[10] Wagenvoort AM, van Vugt JM, Sobotka M, van Geijn HP. Topical timolol therapy in pregnancy: is it safe for the fetus? *Teratology.* 1998;58(6):258-62.

[11] Ozawa H, Azuma E, Shindo K *et al.* Transient renal tubular acidosis in a neonate following transplacental acetazolamide. *Eur J Pediatr.* 2001;160(5):321-2.

[12] De Santis M, Lucchese A, Carducci B *et al.* Latanoprost exposure in pregnancy. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(2):305-6.

[13] Coleman AL, Mosaed S, Kamal D. Medical therapy in pregnancy. *J Glaucoma.* 2005;14(5):414-6.

[14] Safran MJ, Robin AL, Pollack IP. Argon laser trabeculoplasty in younger patients with primary open-angle glaucoma. *Am J Ophthalmol.* 1984;97(3):292-5.

[15] Moore PA. Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc.* 1998;129(9):1281-6.

[16] Johnson SM, Martinez M, Freedman S. Management of glaucoma in pregnancy and lactation. *Surv Ophthalmol.* 2001;45(5):449-54.

[17] Salim S. Glaucoma in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol.* 2014;25(2):93-7.

[18] Wertheim M, Broadway DC. Cyclo diode laser therapy to control intraocular pressure during pregnancy. *Br J Ophthalmol.* 2002;86(11):1318-9.