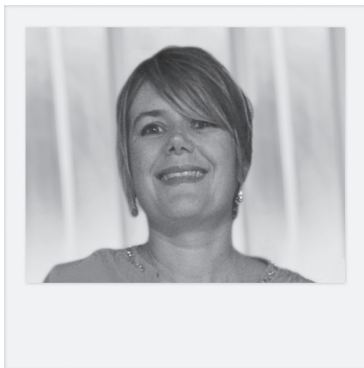


Diagnostic et prise en charge des anomalies rétinien- niennes associées à la grossesse

RÉSUMÉ : Les pathologies rétinien-
niennes représentent une large variété de conditions propres à la grossesse,
ou plus souvent des maladies qui s'aggravent en réponse aux modifications hématologiques, hormonales,
métaboliques, cardiovasculaires ou immunologiques liées à la grossesse.

La rétinopathie diabétique est la maladie avec atteinte rétinienne la plus fréquemment rencontrée pendant
la grossesse. Cependant, il n'existe pas de recommandations précises concernant les traitements et prise en
charge de l'œdème maculaire et de la rétinopathie diabétique proliférante pendant la grossesse. La nécessité
de débiter un traitement n'est pas clairement admise, étant donné que ces deux conditions peuvent régresser
chez certaines patientes en *post-partum*. Il n'existe aucun moyen de prédire chez quelles patientes les
atteintes rétinien-
niennes liées au diabète vont progresser ou régresser sans traitement. De nombreux facteurs
sont susceptibles de modifier la progression de la rétinopathie pendant la grossesse et, selon eux, différentes
stratégies thérapeutiques ont été proposées.

Les autres maladies rétinien-
niennes associées à la grossesse sont relativement rares, et leurs traitements mal
définis.



→ M.-H. ERRERA¹, RP KOHLY²,
L. DA CRUZ²

¹ Centre hospitalier national des
Quinze-Vingts, CIC 1423, Université
Pierre-et-Marie-Curie, PARIS.

² Moorfields Eye Hospital, LONDRES,
Royaume-Uni.

Nous avons publié en 2013 une
revue de la littérature concer-
nant les maladies rétinien-
niennes associées à la grossesse incluant : la
rétinopathie diabétique (RD), les néo-
vascularisations chorioretinien-
niennes d'étiologies diverses, la rétinopathie
associée à la prééclampsie/et à l'éclamp-
sie et la rétinopathie séreuse centrale.

Cette revue de la littérature se basait
notamment sur les recommandations
officielles américaines et britanniques
concernant la prise en charge et le
suivi du diabète pendant la grossesse
(*American Diabetes Association [ADA]*
[1, 2] et, au Royaume-Uni, le *National
Institute for Health and Care Excellence*
[NICE]) [3]. De plus, les options de trai-
tement pour les maladies rétinien-
niennes

se sont élargies depuis ces dernières
années avec l'introduction des traite-
ments anti-VEGF (*Anti-vascular endo-
thelial growth factor*).

Le rôle de ces agents anti-VEGF comme
l'aflibercept, le ranibizumab ou le beva-
cizumab, reste à déterminer pendant la
grossesse. Avant l'ère de ces nouvelles
thérapies, les options de traitement de
la néovascularisation chorioretinienne
étaient limitées à la photocoagulation
par laser (pour les membranes extrafo-
véolaires) ou la corticothérapie. Nous
avons donc étudié l'utilisation des anti-
VEGF pendant la grossesse en réalisant
une recherche dans la base de données
PubMed. La période de recherche était
limitée en grande partie aux années
2000-2014.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

Le diabète pendant la grossesse

1. Les effets de la grossesse sur la rétinopathie diabétique

Parmi les patientes diabétiques en dehors de toute grossesse, la prévalence de la rétinopathie est de 10 à 36 %, que le diabète soit de type 1 ou 2. Ce taux augmente dans les cas de diabète de type 1 [4, 5]. Des études précédentes avaient montré une prévalence de la RD lors de l'examen d'une patiente enceinte avec un diabète de type 1 de 57 à 62 % et de 17-28 % dans les diabètes de type 2 [5, 7]. La grossesse aggrave la rétinopathie des diabétiques de type 1 et dans une moindre mesure ceux de type 2.

Les effets de la grossesse dans la progression de la RD ont été étudiés dans de nombreuses études dont DCCT et DIEP chez 180 et 140 patientes, respectivement [8, 9]. Cette progression était globalement de 8 à 70 % [10, 11].

>>> Chez les femmes diabétiques de type 1, équilibrées sur le plan glycémique avant la grossesse, la RD touche 5 à 27 % des cas avec un risque de menace visuelle de 2 à 5 % [12-14].

>>> Chez les femmes diabétiques de type 2, la prévalence de la RD est plus faible pendant la grossesse (3 à 14 %) avec peu de progression vers la forme proliférante, sauf quand la glycémie et/ou la tension artérielle (TA) ne sont pas contrôlées [5, 14].

La sévérité de la rétinopathie initiale augmente le risque de la voir s'aggraver, surtout lors des 2^e et 3^e trimestres [9, 15]. Le risque de progression de la RD dans le *post-partum* immédiat est incertain. Toutefois, il n'existe pas de risque à long terme. Dans le cas où une progression vers la RD proliférative survient, celle-ci peut régresser après l'accouchement [15].

2. Prise en charge du diabète pendant la grossesse

• Stratégies de surveillance

Les femmes enceintes doivent être prises en charge par une équipe multidisciplinaire, incluant diabétologue, obstétricien et ophtalmologiste. Si possible, la grossesse doit être planifiée chez les femmes enceintes, et ce en raison de l'importance de réduire le taux d'HbA1c avant la grossesse chez les diabétiques de type 2, même si la RD est déjà préexistante [6].

Chez les femmes avec un diabète de type 1 ou 2 désirant une grossesse, l'ADA recommande les objectifs glycémiques suivants (sans hypoglycémie excessive): avant le repas, au coucher et pendant la nuit une glycémie de 60-99 mg/dL, un pic de glucose postprandial de 100-129 mg/dL HbA1c < 6 % [16, 17].

Le contrôle de la TA a un effet positif sur l'œdème maculaire et la progression de la RD [16]. Ainsi, les recommandations de l'ADA sont une TA contrôlée à moins de 130/80 pendant les 9 mois de la grossesse [16, 17].

Au Royaume-Uni, la réalisation d'une rétinophoto couleur est recommandée pour dépister la RD lors du premier examen anténatal, et répétée ensuite à 28 semaines si le premier examen est normal [3]. Si une RD est retrouvée, un examen de la rétine est réalisé à 16-20 semaines.

D'autres auteurs recommandent que la surveillance ophtalmologique en l'absence de RD soit plus fréquente, et suggèrent au moins un examen par trimestre et ensuite post-délivrance, comme c'est le cas en France [18, 19]. Ce suivi régulier est basé sur une étude (DCCT) ayant retrouvé l'augmentation d'un risque de progression pendant le 2^e trimestre de la grossesse et ensuite pendant la première année *post-partum* [8].

>>> Rétinopathie diabétique minime ou absence de rétinopathie diabétique

Les recommandations de l'ADA sont: réaliser un examen ophtalmologique pendant les 1^{er} et 3^e trimestres, avec une surveillance rapprochée tous les 1 à 6 mois pendant la grossesse et la première année *post-partum* [16, 17]. Les recommandations au Royaume-Uni (NICE) sont: réaliser un examen à 1 mois en cas de rétinopathie retrouvée lors de rétinophotos de dépistage, excepté en cas de RD proliférante pour laquelle un examen ophtalmologique est souhaité en urgence [3].

>>> Rétinopathie modérée non proliférante

Les recommandations américaines (ADA) sont de réaliser un examen ophtalmologique tous les trimestres pendant la grossesse [16, 17]. Pour d'autres auteurs, la fréquence de ces examens dépend de la progression de la RD, de la présence de facteurs de risque concomitants comme une hypertension artérielle et/ou une hypercholestérolémie, un contrôle rapide de la glycémie pendant la grossesse, une intensification du traitement par insuline, etc. [20]. Schultz *et al.* recommandent un examen du fond d'œil une fois pendant le 1^{er} et le 2^e trimestre dans les cas de RD minime, et toutes les 4 à 6 semaines pendant les 2^e et 3^e trimestres pour les rétinopathies non proliférantes modérées et sévères [21].

>>> Rétinopathies non proliférantes sévères et proliférantes

Bien que les bonnes pratiques américaines et britanniques (ADA et NICE) [3, 16, 17] recommandent "d'évaluer et traiter la RD par photocoagulation au laser", il n'existe pas de conseils spécifiques concernant le *timing* et l'utilisation du traitement laser dans la RD proliférante pendant la grossesse. Il est seulement précisé que "la rétinopathie

préexistante peut progresser rapidement pendant la grossesse et doit être traitée avant toute grossesse” [16, 17].

Massin *et al.*, dans leur revue de la littérature, recommandent de planifier la grossesse jusqu'à ce que la panphoto-coagulation laser (PPR) ait été complétée, en cas de RD préproliférante ou proliférante. Cela est l'avis généralement admis [22]. De plus, quand une RD préproliférante ou proliférante est diagnostiquée en début de grossesse, une PPR doit être réalisée rapidement pendant le 1^{er} ou le 2^e trimestre [21].

Quand la progression vers une rétinopathie préproliférante survient pendant la grossesse, le risque de voir apparaître la forme proliférante est très élevée [16, 17]. Les opinions concernant la surveillance et la prise en charge ne sont pas unanimes :

- Gaucher *et al.* ont recommandé une surveillance rapprochée bimensuelle dans les cas de RD non proliférante sévères afin de détecter précocement une progression vers la RD proliférante [23];
- Chan *et al.* pensent que débiter un traitement par PPR alors que la maladie a évolué en rétinopathie proliférante est trop tard pour prévenir le développement d'hémorragie et de rubéose, ainsi que les séquelles majeures associées à une RD proliférante [15].

Chan *et al.* ont montré de bons résultats visuels avec un traitement laser complet : 69 % des yeux conservent une acuité visuelle supérieure à 5/10^e. Cependant, 37,5 % des yeux avaient perdu au moins 3 lignes de vision malgré le traitement. Les auteurs ont expliqué le faible résultat visuel, dans un sous-groupe de patients, par le délai à débiter la PPR [15]. Étant donné les conséquences cécitantes potentielles, les auteurs recommandent que la PPR soit envisagée dans les stades sévères préproliférants. Dans la littérature, des résultats visuels favorables ont été rapportés lorsque la PPR était réalisée

dans des cas de RD proliférante survenant au 2^e trimestre de grossesse [24]. Cependant, en cas de progression de la RD à la fin de la grossesse, une amélioration spontanée est encore possible dans la période *post-partum* [25, 26].

En raison de ces opinions contradictoires, nous pensons que chaque cas est unique, et une PPR rapide doit être envisagée en cas de RD préproliférante ou proliférante en premier lieu plutôt qu'attendre une résolution spontanée.

>>> Rétinopathie diabétique proliférante et traitement chirurgical

Les indications les plus courantes de la chirurgie chez les patients diabétiques sont : les hémorragies intravitréennes (non résolues spontanément après 3 mois d'observation), les décollements de la rétine tractionnels, le glaucome néovasculaire [15]. En 2004, Chan *et al.* ont collecté peu d'informations de la littérature concernant la prise en charge chirurgicale de la RD pendant la grossesse et son résultat final. Ces auteurs ont décrit le traitement agressif *post-partum* incluant la vitrectomie pour hémorragie intravitréenne persistante, vitrectomie-tamponnement par huile de silicone (2 yeux) ou C3F8 (3 yeux) avec indentation dans les décollements de la rétine mixtes (mécanisme rhéomatogène et tractionnel), trabéculotomies avec mitomycine C (2 yeux), implantation de valve Ahmed (1 œil) et laser cyclodiode pour glaucome néovasculaire. À notre connaissance, aucune autre observation n'a été publiée sur ce sujet. Chan *et al.* ont insisté sur les difficultés de la chirurgie pendant la grossesse : réduire au maximum le temps passé en supination et préférer une anesthésie oculaire locale [15].

>>> Œdème maculaire

La présence d'un œdème maculaire en début de grossesse représenterait un risque significatif de dommage

irréversible de la rétine [5, 24]. La récupération visuelle serait limitée même si l'œdème maculaire diminue spontanément après l'accouchement. Les recommandations britanniques prônent l'utilisation du traitement par laser devant un œdème maculaire diabétique [3]. Les recommandations américaines préconisent le traitement par laser en cas d'œdème maculaire significatif [16, 17]. Certains auteurs conseillent d'utiliser le traitement par laser maculaire à un stade très précoce pour prévenir les dommages irréversibles à la rétine [5, 24].

Notons le cas rapporté d'un traitement bilatéral par injection intravitréenne de triamcinolone pour œdème maculaire chez une patiente diabétique de type 1 au 3^e trimestre de grossesse. La baisse d'acuité visuelle et l'œdème maculaire se sont résolus sans effet secondaire chez la mère ou le fœtus [27].

La présence d'un œdème maculaire associée à une RD proliférante représente un cas de figure difficile à gérer. Réaliser une PPR peut entraîner une aggravation de la maladie. Selon les recommandations du groupe *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group* (ETDRS), le traitement de l'œdème maculaire est préférable avant ou lors de la réalisation de la PPR [28].

Cependant, il n'existe pas de recommandations portant sur les meilleurs délais de traitement pendant la grossesse, et peu d'auteurs ont étudié la prise en charge de la maculopathie diabétique pendant la grossesse. Quelques cas cliniques portant sur le traitement par laser pour œdème maculaire significatif pendant le premier mois de grossesse ont montré son efficacité [5, 12]. Malheureusement, les effectifs sont trop petits pour conclure. Notre pratique est de traiter au cas par cas, avec peu d'hésitation à utiliser le laser si l'œdème maculaire est signifi-

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

catif. Le traitement doit être adapté à la sévérité de la maculopathie et au niveau d'acuité visuelle. Il convient toutefois de se souvenir, lorsque l'on traite une patiente enceinte, que cette complication peut régresser *post-partum* [5].

• **Prise en charge pendant et après l'accouchement**

La prise en charge de l'accouchement quand le diabète n'est pas contrôlé est complexe. Bien qu'un risque d'hémorragie de Valsalva ait été décrit chez les patientes avec une RD proliférante, les recommandations américaines rappellent qu'il n'existe pas d'études contrôlées portant sur le risque hémorragique lié à l'accouchement dans ce contexte. Cependant, éviter les efforts de poussées dans la seconde étape de l'accouchement est conseillé, et ce en ayant recours à une anesthésie épidurale ou une césarienne [16, 17, 29].

La régression de la RD est courante après la grossesse, mais incertaine. Un contrôle régulier s'impose par conséquent après l'accouchement. Lauszus *et al.* ont décrit un taux de progression faible de la RD pendant la grossesse (8 %), mais avec tout de même un risque de progression après l'accouchement. Ils en ont conclu que la période *post-partum* pourrait nécessiter autant de surveillance que pendant la grossesse, les facteurs responsables de cette persistance de la RD étant encore à définir [30].

Les recommandations britanniques (NICE) consistent à suivre de manière régulière les patientes enceintes en RD préproliférante pendant au moins 6 mois après la naissance [3].

Les maladies rétinienues pendant une grossesse normale et anormale

Diagnostiquer et réaliser le suivi des maladies rétinienues pendant la gros-

sesse est compliqué en raison du risque tératogène de l'angiographie à la fluorescéine. Le risque potentiel est représenté par la fluorescéine qui traverse le placenta et la perméabilité augmentée de la barrière hématorétinienne chez le fœtus [31]. Utiliser la fluorescéine est controversé et présente un risque potentiel, surtout lors du 1^{er} trimestre de grossesse. Cependant, aucune anomalie à la naissance ou complications pendant la grossesse n'ont été rapportées en liaison avec les angiographies à la fluorescéine [32].

Les recommandations sont d'éviter d'utiliser l'angiographie à la fluorescéine pendant la grossesse et de réaliser diagnostic et traitement des maladies rétinienues en se basant sur les signes cliniques et les résultats de l'*Optical coherence tomography* (OCT).

1. Choriorétinopathie séreuse centrale idiopathique (CRSC)

Dans une étude portant sur 14 cas de CRSC pendant la grossesse (sans prééclampsie), la moitié des cas ont développé les symptômes pendant le 3^e trimestre de grossesse et l'autre moitié pendant les 1^{er} et 2^e trimestres. Dans tous les cas, le pronostic visuel était excellent [33]. Gass *et al.* ont rapporté que 5 % des femmes enceintes avec une CRSC développent une forme sévère [34].

La grossesse représente un facteur de risque de CRSC. L'OCT est l'examen essentiel pour le diagnostic et le suivi des patientes enceintes souffrant de CRSC [35].

La prise en charge de cette pathologie est basée sur l'observation simple et l'arrêt de la corticothérapie responsable (sous toutes ses posologies) si l'état médical le permet, comme cela est aussi recommandé hors grossesse. Le laser argon peut être difficile à réaliser en raison de l'absence d'angiographie,

qui représente normalement une aide à la localisation de la fuite ; de plus, les conséquences potentielles d'une photothérapie dynamique restent inconnues. Il n'existe pas de preuve qu'un accouchement préterme en cas de CRSC sévère améliorerait le futur pronostic visuel. La plupart des cas rapportés décrivent des épisodes modérés chez des patientes ayant poursuivi une grossesse jusqu'à terme [33, 34, 36]. De plus, le risque de récurrence lors d'une grossesse future existe, mais n'est ni prévisible ni systématique [33]. L'étude la plus importante portant sur la CRSC a montré un *odds ratio* de 7 chez les femmes enceintes et pares en comparaison avec les femmes nullipares [37].

2. Rétinopathie et prééclampsie

La prééclampsie est une maladie hypertensive qui apparaît pendant le 3^e trimestre de grossesse en association avec un syndrome maternel (hypertension et protéinurie et plus ou moins des anomalies métaboliques), ou un syndrome fœtal. Au niveau rétinien peuvent apparaître des hémorragies rétinienues, des taches d'Elschnig, un œdème et des nodules cotonneux secondaires aux altérations artérielles. L'atteinte la plus fréquente est un spasme artériolaire sévère avec constriction des artérolles rétinienues. Les décollements séreux de la rétine sont retrouvés dans les cas de prééclampsie sévères avec tension artérielle > 160/110 mmHg (< 1 % des cas de prééclampsie) et plus fréquemment dans les éclampsies.

Saito et Tano ont rapporté 43 % d'anomalies rétinienues et choroïdiennes dans une série de 41 cas de prééclampsies/éclampsies [37]. Ils ont décrit des décollements séreux rétinienus, des opacités de l'épithélium pigmentaire (probablement secondaires à des manifestations d'ischémie choroïdienne) se résolvant souvent en 3 semaines. La rétinoopathie de Purtscher (embols

rétiniens artériolaires secondaires à du liquide amniotique) a un pronostic visuel plus sévère [38-40].

3. Pathologies vasculaires occlusives de la grossesse

- **Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD)**

La CIVD est liée à un certain nombre de complications obstétricales comme l'*abruptio placentæ* (hématome rétro-placentaire [HRP]), une embolie amniotique, une mort fœtale, un avortement, ou une éclampsie. Une coagulation intravasculaire diffuse conduit à une occlusion choroïdienne avec des décollements séreux de la rétine, des hémorragies choroïdiennes et une occlusion vasculaire.

- **Occlusion veineuse rétinienne**

Le risque de thromboembolisme veineux pendant la grossesse est de 0,05-1,8 % [41], le plus souvent pendant le 3^e trimestre et la période *post-partum*. La grossesse s'accompagne d'un état d'hypercoagulation qui peut induire une occlusion veineuse rétinienne, mais des modifications des facteurs de l'hémostase héréditaires ou acquis augmentent encore ce risque.

Le HELLP syndrome (*Haemolysis, elevated liver enzymes* [EL], *low platelets count* [LP]) – une microangiopathie vasculaire thrombotique – est caractérisé par des complications de coagulation et notamment une occlusion de la veine centrale de la rétine.

- **Occlusion artérielle rétinienne**

Mises à part les grossesses compliquées de prééclampsie, une obstruction artériolaire ou artérielle peut résulter d'une hypercoagulabilité avec un déficit acquis ou congénital en facteurs de l'hémostase, ou un syndrome primaire des anticorps antiphospholipides.

POINTS FORTS

- ➞ La grossesse provoque des maladies rétinienne uniques à cette condition, et modifie ou induit des maladies qui peuvent survenir chez les patientes non enceintes.
- ➞ Il n'existe pas de recommandations précises notamment dans la pathologie la plus fréquemment étudiée, la rétinopathie diabétique, sur sa prise en charge pendant la grossesse et en *post-partum*. Ce manque de consensus reflète la difficulté pratique qui consiste à surveiller, au plan ophtalmologique, des patientes pendant une période chargée en de nombreux autres examens et interventions médicales.
- ➞ Récemment, à cause de l'utilisation des anti-VEGF comme traitement des néovascularisations choroïdiennes secondaires à la myopie, à la choroïdite ponctuée interne, à la choroïdopathie maculaire hémorragique du sujet jeune et au glaucome néovasculaire du diabète, il est fréquent de traiter les patients jeunes et particulièrement les femmes en âge de procréer. Cependant, peu de rapports existent sur une exposition accidentelle pendant la grossesse avec effet tératogène. À présent, comme il existe peu de données de sécurité concernant le traitement par anti-VEGF pendant la grossesse, leur utilisation n'est pas recommandée. Une phase d'information à ce sujet avec les patientes enceintes est essentielle, en évoquant la balance : risque pour le fœtus *versus* perte de vision chez la mère.

4. Les membranes néovasculaires choroïdiennes pendant la grossesse

- **Liées aux choroïdites internes ponctuées (PIC)**

Des cas cliniques suggèrent que l'apparition ou la récurrence de membranes néovasculaires secondaires dans le cadre de PIC pourraient être favorisées pendant les 1^{er} et 2^e trimestres de la grossesse [42, 43].

- **Le syndrome de pseudohistoplas-mose oculaire (Presumed ocular histoplasmosis syndrome [POHS])**

Les néovascularisations chorioretiniennes ont été rapportées comme progressant pendant la grossesse et en *post-partum* immédiat [43, 44].

- **Myopie**

La forte myopie est la cause la plus fréquente de néovascularisation choroïdienne chez le jeune patient.

Ghaem-Maghani *et al.* ont rapporté la progression de cette néovascularisation chez les patients myopes pendant la grossesse et la prééclampsie.

L'hypothèse serait une baisse rapide du flux de l'artère utérine et une augmentation conséquente du volume circulant, entraînant la rupture de vaisseaux fragiles [45]. Dans ce cas, une césarienne n'avait pas prévenu cette complication pendant la seconde grossesse pré-éclamptique.

Wu *et al.* ont rapporté 1 cas de néovascularisation choroïdienne relatif à la myopie 3 mois après la délivrance, sans lien avec aucune complication liée à la grossesse [43].

- **Néovascularisation choroïdienne idiopathique**

Seuls 2 cas ont été rapportés dans la littérature pendant les 1^{er} et 3^e trimestres de grossesse [42, 46].

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

Traitement des maladies rétinienues pendant la grossesse

Taskapili *et al.* ont décrit l'utilisation d'une injection intravitréenne de corticoïde chez une patiente avec un HELLP syndrome et un décollement séreux de la rétine bilatéral. D'autres articles décrivent la prise en charge de la néovascularisation choroïdienne pendant la grossesse, tout en soulignant la difficulté d'utiliser des traitements dans cette population [47].

1. Traitement de la néovascularisation choroïdienne pendant la grossesse

• Photocoagulation au laser

Rhee *et al.*, en 1999, ont décrit les cas de 3 patientes diagnostiquées avec une néovascularisation choroïdienne idiopathique, ou choroïdopathie maculaire hémorragique (ou pseudohistoplasiose), pendant la grossesse et/ou la période *post-partum* [42]. Deux de ces patientes n'avaient pas reçu de traitement pendant la grossesse en raison d'une atteinte fovéolaire probable, d'une acuité visuelle relativement préservée pour l'une des patiente et d'un examen clinique stable pendant les 3 mois de suivi pour l'autre. La 3^e patiente avait été traitée par photocoagulation au laser. L'angiographie à la fluorescéine n'avait pas été réalisée à cause de la grossesse. Sunness *et al.* ont rapporté également de bons résultats visuels et anatomiques dans 1 cas de néovascularisation choroïdienne traité par photocoagulation au laser [48].

• Thérapie photodynamique

Un cas clinique a décrit l'exposition à la vertéporfine dans le cadre d'une néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire, lors de la 1^{re} semaine du *post-partum*. Aucune anomalie congénitale chez l'enfant n'avait été retrouvée à 26 semaines de suivi. Les

auteurs ont souligné que la période critique pour l'œil en développement est à 6 semaines d'âge gestationnel et, dans le cas rapporté, l'exposition était antérieure à cette date [49].

• Bevacizumab

Des publications ont rapporté 21 cas [50] de patientes enceintes diagnostiquées, notamment avec une néovascularisation choroïdienne secondaire à une myopie forte, un syndrome d'histoplasiose oculaire présumé et "une uvéite sarcoïdo-sique". Les yeux présentés avaient reçu des injections de 1,25 mg de bevacizumab du 1^{er} au 3^e trimestre de grossesse. Aucun effet secondaire chez le fœtus n'a été rapporté par ces auteurs après un suivi de 12 mois. Le nombre d'injections intravitréennes variait entre 1 et 6 pendant la durée de la grossesse [43, 44, 51].

Trois des grossesses se sont compliquées de fausse couche pendant le 1^{er} trimestre et une autre a eu un accouchement compliqué à 29 semaines avec prééclampsie [50]. Une complication obstétricale a également été rapportée après injection lors du 1^{er} trimestre tandis que 3 autres patients n'ont pas eu de complications avec un traitement administré à la même période [52]. Cela montre que les effets secondaires d'une exposition au bevacizumab pendant le 1^{er} trimestre de grossesse sont inconnus. De plus, la survenue d'un cas de métrorragie 2 semaines après une injection de bevacizumab intravitréen a été rapporté [53].

En attendant des études visant à établir une telle corrélation, Petrou *et al.* recommandent d'avertir les patientes – avant traitement – sur le risque de fausse-couche [54], et préconisent l'usage de tests de grossesse avant traitement par anti-VEGF. Une contraception adaptée doit également être utilisée chez ces patientes [55].

Récemment, à cause de l'utilisation des anti-VEGF comme traitement des

néovascularisations choroïdiennes secondaires à la myopie, à la choroïdite ponctuée interne, à la choroïdopathie maculaire hémorragique du sujet jeune et au glaucome néovasculaire du diabète, il est fréquent de traiter les patients jeunes et particulièrement les femmes en âge de procréer. Les auteurs, Wu *et al.*, ont émis l'hypothèse que l'inhibition du VEGF par le bevacizumab ou ranibizumab pourrait diminuer les taux de VEGF circulants et donc potentiellement augmenter le risque de prééclampsie. Cela repose sur le fait que la prééclampsie s'accompagne de taux de récepteur 1 au VEGF soluble, circulant, élevé, qui forme des complexes inactifs avec le VEGF. Cependant, peu de rapports existent sur une exposition accidentelle pendant la grossesse avec effet tératogène. À présent, comme il existe peu de données de sécurité concernant le traitement par anti-VEGF pendant la grossesse, leur utilisation n'est pas recommandée. Une phase d'information à ce sujet avec les patientes enceintes est essentielle en évoquant la balance : risque pour le fœtus *versus* perte de vision chez la mère.

• Triamcinolone

La prise en charge dans les cas de néovascularisation choroïdienne a été décrite par Sim *et al.* Dans leur description clinique chez 3 patientes souffrant de néovascularisation choroïdienne secondaire à une choroïdite ponctuée interne pendant la grossesse, l'angiographie à la fluorescéine n'avait pas été utilisée et le *monitoring* était assuré par OCT. Les stratégies adoptées étaient différentes dans chaque cas. Un cas a présenté une régression spontanée de la néovascularisation sans traitement. Deux cas ont bénéficié d'un traitement corticoïde dans le meilleur œil : dans un cas une injection de triamcinolone intravitréenne et dans un autre par corticothérapie orale pour une néovascularisation bilatérale. Tous ces cas sont restés stables en

post-partum, sans complication fœtale à déplorer [56].

Bibliographie

1. RINGHOLM L, VESTGAARD M, LAUGESSEN CS *et al.* Pregnancy-induced increase in circulation IGF-I is associated with progression of DR in women with type I diabetes. *Growth Horm IGF Res*, 2011;11:25-30.
2. SMITH LE, SHEN W, PERRUZZI C *et al.* Regulation of vascular endothelial growth factor-dependent retinal neovascularization by insulin-like growth factor-1 receptor. *Nat Med*, 1999;5:1390-1395.
3. NICE Clinical Guideline CG63. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complication from pre-conception to the postnatal period. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>
4. HADDEN DR. Diabetes in pregnancy. *Diabetologia*, 1986;29:1-9.
5. Rasmussen KL, Laugesen CS, Ringholm L *et al.* Progression of diabetic retinopathy during pregnancy in women with type 2 diabetes. *Diabetologia*, 2010;53:1076-1083.
6. OMORI Y, MINEI S, TESTUO T *et al.* Current status of pregnancy in diabetic women. A comparison of pregnancy in IDDM and NIDDM mothers. *Diabetes Res Clin Pract*, 1994;24:S273-S278.
7. RAHMAN W, RAHMAN FZ, YASSIN S *et al.* Progression of retinopathy during pregnancy in type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Ophthalmol*, 2007;35:231-236.
8. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care*, 2000;23:1084-1091.
9. CHEW EY, RAND L, MILLS JL *et al.* Metabolic control and progression of retinopathy: the Diabetes in Early Pregnancy Study: National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care*, 1993;18:631-637.
10. KLEIN BEK, MOSS SE, KLEIN R. Effect of pregnancy on progression of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*, 1990;13:34-40.
11. PRICE JH, HADDEN DR, ARCHER DB *et al.* Diabetic retinopathy in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol*, 1984;91:11-17.
12. VESTGAARD M, RINGHOLM L, LAUGESSEN CS *et al.* Pregnancy-induced sight-threatening diabetic retinopathy in women with Type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2010;27:431-435.
13. TEMPLE RC, ALDRIDGE VA, SAMPSON MJ *et al.* Impact of pregnancy on the progression of diabetic retinopathy in type 1 diabetes. *Diabet Med*, 2001;18:573-577.
14. CYGANIEK K, HEBDA-SZYDLO A, SKUPIEN J *et al.* Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 2 diabetes from Poland. The impact of pregnancy planning and a comparison with type 1 diabetes subjects. *Endocrine*, 2011;40:243-249.
15. CHAN WC, LIM LT, QUINN MJ *et al.* Management and outcome of sight threatening diabetic retinopathy in pregnancy. *Eye*, 2004;18:826-832.
16. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*, 2009;32:S13-S61.
17. KITZMILLER JL, BLOCK JM, BROWN FM *et al.* Managing preexisting diabetes for pregnancy: summary of evidence and consensus recommendations for care. *Diabetes Care*, 2008;31:1060-1079.
18. AXER-SIEGEL R, HOD M, FINK-COHEN S *et al.* Diabetic retinopathy during pregnancy. *Ophthalmology*, 1996;103:1815-1819.
19. BEN MEHIDI A, MASSIN P, PAQUES M *et al.* Retinopathie diabétique et grossesse. *J Fr Ophthalmol*, 1999;22:602-610.
20. AIELLO LP, CAHILL MT, WONG JS. Systemic considerations in the management of diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*, 2001;132:760-776.
21. SCHULTZ KL, BIRNBAUM AD, GOLDSTEIN DA. Ocular disease in pregnancy. *Curr Opin Ophthalmol*, 2005;16:308-314.
22. MASSIN P, BEN MEHIDI A, PAQUES M *et al.* Management of diabetic complications during pregnancy using diabetic retinopathy as an example. *Diabetes Metab*, 2001;27:S48-S52.
23. GAUCHER D, SALEH M, SAUER A *et al.* Progression de la rétinopathie diabétique durant la grossesse. *J Fr Ophthalmol*, 2010;33:355-361.
24. AGARDH E. A case of progression of diabetic retinopathy during pregnancy. *Acta Ophthalmol Scand*, 2002;80:524-530.
25. CHAPMAN C, BLAYDON S, CLEMENT S *et al.* Utility of routine ophthalmologic examination in patients with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care*, 1993;16:1413-1414.
26. HAGAY ZJ, SCHACHTER M, POLLACK A *et al.* Development of proliferative retinopathy in a gestational diabetes patient following rapid metabolic control. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1994;57:211-213.
27. FAZELAT A, LASHKARI K. Off-label use of intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema in a pregnant patient. *Clin Ophthalmol*, 2011;5:439-441.
28. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*, 1991;98:766-785.
29. HAWTHORNE G. Maternal complications in diabetic pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2011;25:77-90.
30. LAUSZUS FF, KLEBE JG, BEK T *et al.* Increased serum IGF-I during pregnancy is associated with progression of diabetic retinopathy. *Diabetes*, 2003;52:852-856.
31. HALPERIN LS, OLK RJ, SOUBRANE G *et al.* Safety of fluorescein angiography during pregnancy. *Am J Ophthalmol*, 1990;15:109:563-566.
32. YANNUZZI LA, ROHRER KT, TINDEL LJ *et al.* Fluorescein angiography complication survey. *Ophthalmology*, 1986;93:611-617.
33. GASS JDM. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: diagnosis and treatment, 3rd ed. St Louis, Mo: Mosby Year Book 1987.
34. QUILLEN DA, GASS DM, BROD RD *et al.* Central serous chorioretinopathy in women. *Ophthalmology*, 1996;103:72-79.
35. REZAI KA, ELIOTT D. Optical coherence tomographic findings in pregnancy-associated central serous chorioretinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2004;242:1014-1016.
36. HAIMOVICI R, KOH S, GAGNON DR *et al.* The central serous chorioretinopathy case-control study group. Risk factors for central serous chorioretinopathy. *Ophthalmology*, 2004;111:244-249.
37. SAITO Y, TANO Y. Retinal pigment epithelial lesions associated with choroidal ischaemia in pre-eclampsia. *Retina*, 1998;18:103-108.
38. LARA-TORRE E, LEE MS, WOLF MA *et al.* Bilateral retinal occlusion progressing to long-lasting blindness in severe preeclampsia. *Obstet Gynecol*, 2002;100:940-942.
39. CUNNINGHAM FG, FERNANDEZ CO, HERNANDEZ C. Blindness associated with preeclampsia and eclampsia. *Am J Obstet Gynecol*, 1995;172:1291-1298.
40. ELDOR A. Thrombophilia and its treatment in pregnancy. *J Thromb Thrombolysis*, 2001;12:23-30.
41. SIM DA, SHETH HG, KAINES A *et al.* Punctate inner choroidopathy-associated choroidal neovascular membranes during pregnancy. *Eye*, 2008;22:725-727.
42. RHEE P, DEV S, MIELER WF. The development of choroidal neovascularization in pregnancy. *Retina*, 1999;19:520-524.
43. WU Z, HUANG J, SADDI S. Inadvertent use of bevacizumab to treat choroidal neovascularisation during pregnancy: a case report. *Ann Acad Med Singapore*, 2010;39:143-145.
44. TARANTOLA RM, FOLK JC, BOLDT HC *et al.* Intravitreal bevacizumab during pregnancy. *Retina*, 2010;30:1405-1411.
45. GHAEM-MAGHAM S, COOK H, BIRD A *et al.* High myopia and pre-eclampsia: a blinding combination. *BJOG*, 2006;113:608-609.
46. ANASTASILAKIS K, SYMONEONIDIS C, KAPRINIS K *et al.* Peripapillary neovascular membrane in a young pregnant woman and prompt response to ranibizumab injections following uneventful delivery. *Case Rep Ophthalmol*, 2011;2:129-133.
47. TASKAPILI M, KOCABORA S, GULKILIK G. Unusual ocular complications of the HELLP syndrome: persistent macular elevation and localized tractional retinal detachment. *Ann Ophthalmol (Skokie)*, 2007;39:261-263.
48. SUNNESS JS, GASS JDM, SINGERMAN LJ *et al.* Retinal and choroidal changes in pregnancy. In: Singerman LJ, Jampol LM, eds. Retinal and choroidal manifestations of systemic disease. Baltimore: Williams and Wilkins, 1991:262-286.

REVUES GÉNÉRALES

Rétine

49. DE SANTIS M, CARDUCCI B, DE SANTIS L *et al.* First case of post-conception Verteporfin exposure: pregnancy and neonatal outcome. *Acta Ophthalmol Scand*, 2004;82:623-624.
50. POLIZZI S, MAHAJAN VB. Intravitreal anti-VEGF injections in pregnancy: Case series and review of literature. *J Ocul Pharmacol Ther*, 2015;31:605-610.
51. ROSEN E, RUBOWITZ A, FERENCZ JR. Exposure to verteporfin and bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to punctate inner choroidopathy during pregnancy. *Eye*, 2009;23:1479.
52. SULLIVAN L, KELLY SP, GLENN A *et al.* Intravitreal bevacizumab injection in unrecognised early pregnancy. *Eye (Lond)*, 2014;28:492-494.
53. RODRIGUES EB, SHIROMA H, MEYER CH *et al.* Metrorrhagia after intravitreal injection of bevacizumab. *Acta Ophthalmol Scand*, 2007;85:915-916.
54. PETROU P, GEORGALAS I, GIAVARAS G *et al.* Early loss of pregnancy after intravitreal bevacizumab injection. *Acta Ophthalmol*, 2010;88:e136.
55. SANE DC, ANTON L, BROSNIHAN KB. Angiogenic growth factors and hypertension. *Angiogenesis*, 2004;7:193-201.
56. GERSTENBLITH AT, THORNE JE, SOBRIN L *et al.* Punctate inner choroidopathy. A survey analysis of 77 persons. *Ophthalmology*, 2007;114:1201-1204.
- Food and Drug Administration (2005). http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2005/Mar_PI/Visudyne_PI.pdf
- U.S. BL 125085/168 Amendment: Bevacizumab. Genentech, Inc. 1 of 25/Regional (Renal Cell Carcinoma): Final Avastin PI (July 2009).doc www.gene.com/gene/products/information/.../avastin-prescribing.pdf
- 08-GEN-0422 Lucentis 8x10.5 Full 8pt PI www.lucetis.com/lucetis/hcp/pdf/prescribingInformation.pdf -

Pour en savoir plus

- Food and Drug Administration (2000). http://www.fda.gov/medwatch/SAFETY/2000/Visudyne_PI.pdf

Les auteurs ont déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.