



# Tolérance des anti-VEGF

Nathalie Puche, Cynthia Kamami-Levy

L'arrivée des anti-VEGF a révolutionné la prise en charge de la DMLA. Quand les médecins choisissent un traitement basé sur les études cliniques, le critère d'efficacité est souvent considéré comme le plus important. Cependant, le profil particulier des patients traités (âge et comorbidités) ne doit pas faire oublier les effets secondaires de ces molécules.

## Sous le microscope

La différence entre les molécules anti-VEGF (taille, cible, structure) se retrouve-t-elle sur la différence en termes d'efficacité ou de sécurité (tableau I) ?

En termes de taille, le fragment d'anticorps ranibizumab est le plus petit, alors que l'aflibercept et le bévacizumab contiennent un fragment Fc. Ce dernier joue un rôle important en transportant les anticorps dans la circulation systémique. Les anti-VEGF sont déjà utilisés en oncologie par voie intraveineuse et peuvent provoquer des hémorragies, des événements cardiovasculaires ou des poussées d'hypertension artérielle.

**Tableau I.** Caractéristiques pharmacologiques des anti-VEGF utilisés.

	Ranibizumab	Aflibercept	Bévacizumab
Taille	48 kDa	97-115 kDa	149 kDa
Structure	Fragment d'anticorps	Protéine de fusion recombinante Fc domaine	Anticorps complet Fc domaine
Cible	Tous les isoformes du VEGF-A	Tous les isoformes du VEGF-A, VEGF-B et Placenta Growth Factor	Tous les isoformes du VEGF-A
Demi-vie - oculaire - systémique	9 jours 2 heures	Non déterminé 4-5 jours	6,7 jours 20 jours

## Conflits d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts.

Service d'ophtalmologie, département de rétine,  
Centre hospitalier intercommunal de Créteil

## Dans les études

### Études prospectives

Le but premier des études prospectives face à face analysant ranibizumab versus bévacizumab était d'évaluer la non-infériorité du bévacizumab. L'analyse de l'incidence des effets secondaires est donc limitée étant donné le suivi sur une durée limitée d'un nombre restreint de patients.

L'étude anglaise IVAN [1], sur 600 patients suivis pendant deux ans, ne retrouve pas de différence significative sur la répartition des effets secondaires dans les deux groupes. L'étude américaine CATT [2], sur 1 200 patients suivis pendant deux ans, ne retrouve pas non plus de différence sauf pour la survenue d'hémorragies digestives un peu plus fréquentes dans le groupe bévacizumab. Enfin, l'étude française GEFAL [3], menée sur 500 patients pendant un an et dont les résultats ont été révélés à l'ARVO 2013 par le Pr Kodjikian, retrouve aussi des effets indésirables graves digestifs à type d'hémorragies digestives plus fréquentes dans le groupe bévacizumab, mais sans différence significative (1,2% vs 2,1%,  $p = 0,05$ ). Comme les études comparatives précédentes (CATT, IVAN MANTA), la méta-analyse de GEFAL ne retrouve pas significativement plus d'effets indésirables systémiques sévères ni de décès dans un des deux groupes.

Une revue de la littérature avec méta-analyse présentée à l'ARVO 2013 [4] par Takashi *et al.* reprend toutes les études randomisées contrôlées incluant le ranibizumab et comprenant plus de 100 patients avec un suivi supérieur à un an ; elle retrouve que le risque d'accident vasculaire cérébral (AVC) est plus significativement élevé en traitement mensuel par ranibizumab qu'en protocole *pro re nata* (PRN) (RR 2,79, 95% CI 1,19-6,54), tandis que le risque d'infarctus du myocarde (IDM) et la mortalité ne sont pas influencés par le schéma de traitement. Enfin, le traitement par aflibercept serait associé significativement à un risque plus élevé d'AVC ( $p = 0,014$ ).

### Études rétrospectives

Les études de pharmacovigilance de phase 4 permettent de mieux évaluer l'incidence des effets indésirables, sur de larges effectifs. Curtis *et al.* [5] ont repris tous les patients âgés de plus de 65 ans atteints de DMLA et bénéficiaires de l'assurance Medicare entre le 1<sup>er</sup> janvier 2004 et le 31 décembre 2007, soit 142 942 patients traités par photothérapie dynamique (PDT), pégaptanib, bévacizumab ou ranibizumab. Les risques relatifs ajustés des patients traités par ranibizumab (n = 19 026) versus bévacizumab (n = 21 815) retrouvent de manière significative une moindre incidence de décès et d'AVC dans le groupe ranibizumab, mais pas de différence sur la survenue d'hémorragies et d'IDM. Ces résultats diffèrent des données des études prospectives qui retrouvaient plus d'hémorragies dans le groupe traité par bévacizumab. Enfin, concernant l'aflibercept, les résultats de VIEW à deux ans montrent que les AVC sévères et décès surviennent dans 3% des cas, sans différence observée entre les groupes (ranibizumab ou différents protocoles d'aflibercept) [6].

### Dans la pratique quotidienne

#### Ranibizumab

Nous avons une bonne expérience du profil de sécurité du ranibuzimab grâce à une grande expérience (plus

de 1,7 millions de patients traités en année d'exposition dans le monde). Cependant, l'attitude de la plupart des médecins quand le patient traité par anti-VEGF a présenté un AVC ou un IDM dans les derniers mois est d'éviter le traitement par anti-VEGF ou de discuter le choix du traitement avec le patient et le cardiologue ou le neurologue. L'étude LUMINOUS, étude observationnelle sur cinq ans, va venir compléter ces acquis.

#### Aflibercept

Nous n'avons pas encore, en France, de retour d'expérience de l'aflibercept. Cependant, nous pouvons profiter de l'expérience de nos confrères internationaux dans l'usage de cette molécule, notamment aux USA. Dans l'American Society of Retina Specialists Preferences and Trends (PAT) Survey de 2012, des cas d'endophtalmie stérile ont été décrits chez 5% des patients. Cependant, dans le monde, aucun cas similaire n'a été rapporté.

### Conclusion

Sans aucun doute, les anti-VEGF représentent un tournant dans le traitement de la DMLA en termes d'efficacité. Le profil de sécurité des différents traitements a, quant à lui, été établi à des degrés variables.

### Références

1. IVAN Study Investigators, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA *et al.* Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
2. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL *et al.* Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-98.
3. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G *et al.*; GEFAL Study Group. Ranibizumab versus bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
4. Takashi *et al.* Cerebrovascular risk by intravitreal injections of vascular endothelial growth factor inhibitors for AMD : systematic review of literature and meta-analysis, program number : 3172
5. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousins SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2010;128(10):1273-9.
6. Heier JS, Brown DM, Chong V *et al.*; VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.