



# Actualités scientifiques<sup>MC</sup>

RAPPORT DU DÉPARTEMENT D'OPHTALMOLOGIE ET DES SCIENCES DE LA VISION,  
FACULTÉ DE MÉDECINE, UNIVERSITÉ DE TORONTO

## Les avantages et les risques de l'inhibition du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) au niveau oculaire : de la recherche à l'application pratique

Par Subodh Verma, M.D., Ph.D., FRCSC, FAHA,  
Alan R. Berger, B.Sc., M.D., FRCSC et  
David R. Chow, M.D., FRCSC

Les inhibiteurs du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) intravitréens (le ranibizumab et le bécavizumab) ont révolutionné le traitement de nombreuses maladies oculaires, incluant la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA)<sup>1,2</sup>, l'œdème maculaire diabétique (OMD)<sup>3</sup>, l'occlusion veineuse rétinienne (OVR)<sup>4,5</sup> et même la rétinopathie de la prématurité<sup>6</sup>. Pourtant, leur utilisation fait l'objet d'une surveillance continue en raison de leurs potentiels effets indésirables (EI) localisés et systémiques, en particulier le risque d'événements cardiovasculaires (CV)<sup>7-13</sup>. De plus, alors que le ranibizumab a été approuvé pour une administration intraoculaire, le bécavizumab (indiqué pour le traitement systémique de divers cancers) est souvent utilisé au même titre que ce médicament. L'utilisation hors indication d'un médicament pour traiter une maladie pour laquelle un autre agent a été approuvé est la source de controverses aux niveaux médical et juridique. L'absence d'essai clinique à répartition aléatoire (ECR) important ayant la puissance nécessaire pour différencier clairement les profils d'innocuité du ranibizumab et du bécavizumab contribue largement aux débats actuels sur l'innocuité de ces médicaments. Il est peu probable qu'un tel essai soit réalisé en raison des diverses contraintes principalement associées à la nécessité d'un échantillon de relativement grande taille (> 20 000 patients) qui fournirait la puissance requise pour détecter des différences statistiquement significatives entre les deux médicaments. En l'absence d'un tel essai, les signes observés dans les ECR d'efficacité, ainsi que les études basées sur la population, les méta-analyses et les études observationnelles doivent être pris en considération. Le présent numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques* vise à fournir aux ophtalmologistes une analyse approfondie des données probantes actuelles sur l'innocuité des anti-VEGF intravitréens actuellement disponibles et une opinion d'expert sur ces données, étant donné

qu'elles leur seront utiles dans leur pratique clinique quotidienne et pour les patients qui ont un profil spécifique.

### Le rôle essentiel de la signalisation du VEGF dans l'angiogenèse et l'homéostasie CV

#### Le rôle du VEGF dans le développement embryonnaire

La voie de signalisation du VEGF, comme le démontrent les expériences d'ablation génétique chez des souris, joue un rôle essentiel dans la formation des vaisseaux<sup>14-16</sup>. Elle induit l'émergence, la différenciation, la prolifération et la migration des cellules endothéliales, ce qui entraîne le développement du système CV par le biais de la vasculogenèse (formation *de novo* de tubes) et de l'angiogenèse (croissance de nouveaux tubes à partir de tubes préexistants)<sup>16</sup>. L'angiogenèse se divise en plusieurs stades bien caractérisés<sup>17</sup>. Le premier stade comprend l'envoi de signaux biologiques qui activent les récepteurs présents sur les cellules endothéliales dans les vaisseaux sanguins déjà existants. Les cellules endothéliales activées libèrent des protéases qui dégradent la membrane basale, afin de permettre aux cellules endothéliales de s'échapper de la paroi des vaisseaux parents. Les cellules endothéliales prolifèrent ensuite dans la matrice environnante et bourgeonnent et migrent vers la source du stimulus angiogénique. Ces bourgeons forment des boucles qui deviennent la lumière des vaisseaux.

La formation des vaisseaux est un processus hautement dynamique qui implique un remodelage intense<sup>18</sup>. Des données récentes montrent que des cellules spécifiques situées aux extrémités des bourgeons capillaires, appelées cellules de tête ou « tip cells », contrôlent la ramification des vaisseaux sanguins et cette ramification est contrôlée par les gradients de VEGF<sup>19,20</sup>.

L'expression du gène du VEGF, stimulée dans des conditions d'hypoxie, est régulée par des mécanismes transcriptionnels et post-transcriptionnels<sup>21,22</sup>. Le VEGF agit par le biais de deux récepteurs à activité tyrosine kinase à haute affinité (VEGFR-1 et VEGFR-2) qui sont exprimés sur presque tous les tissus organiques dont l'expression est positivement régulée pendant l'angiogenèse<sup>23-25</sup>. Bien que l'on

#### Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision

Jeffrey Jay Hurwitz, M.D.,  
Rédacteur

Professeur et président

Martin Steinbach, Ph.D.

Directeur de la recherche

#### The Hospital for Sick Children

Elise Heon, M.D.

Ophthalmologiste en chef

#### Mount Sinai Hospital

Jeffrey J. Hurwitz, M.D.

Ophthalmologiste en chef

#### Princess Margaret Hospital (Clinique des tumeurs oculaires)

E. Rand Simpson, M.D.

Directeur, Service d'oncologie oculaire

#### St. Michael's Hospital

Alan Berger, M.D.

Ophthalmologiste en chef

#### Sunnybrook Health Sciences Centre

Peter J. Kertes, M.D.

Ophthalmologiste en chef

#### University Health Network

Toronto Western Hospital Division

Robert G. Devenyi, M.D.

Ophthalmologiste en chef

Les opinions exprimées dans cette publication ne reflètent pas nécessairement celles du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision, Faculté de médecine, Université de Toronto, du commanditaire ou de l'éditeur, mais sont celles de l'auteur qui se fonde sur la documentation scientifique existante. On a demandé à l'auteur de révéler tout conflit d'intérêt potentiel relatif au contenu de cette publication. *Ophthalmologie – Conférences scientifiques* est rendue possible grâce à une subvention à l'éducation sans restrictions.

pense que le VEGFR-2 soit à l'origine de la plupart des fonctions angiogéniques attribuées au VEGF, le rôle de la signalisation du VEGFR-2 est moins évident. Certains le considèrent comme un récepteur leurre<sup>26</sup>.

### Voie de signalisation du VEGF dans l'homéostasie CV et oculaire

Les expériences sur des modèles animaux démontrent également le rôle essentiel du VEGF et de la signalisation du VEGF dans l'homéostasie du système vasculaire adulte<sup>24,27</sup>. Le VEGF est essentiel à la survie endothéliale, à la réparation CV et à la régénérescence. On pense que les lésions endothéliales sont l'un des événements initiaux les plus importants dans le développement de l'athéromatose, telle que l'infarctus du myocarde (IM) et les accidents vasculaires cérébraux (AVC). Le VEGF agit par l'intermédiaire d'une voie complexe pour stimuler la production d'oxyde nitrique (NO), que l'on a bien décrite comme étant le plus important médiateur de la santé vasculaire. Par la promotion de la santé endothéliale, le VEGF protège des lésions vasculaires et a d'importantes propriétés anti-inflammatoires et anti-thrombotiques. Par conséquent, l'inhibition du VEGF, en particulier au niveau systémique, peut avoir des effets délétères potentiels sur le système CV, et sur de multiples systèmes organiques, étant donné le rôle essentiel de la perfusion vasculaire.

Chez 65 % des souris mutantes, la délétion génétique du VEGF dans la lignée endothéliale a entraîné une dégénérescence endothéliale progressive, des microhémorragies, une thrombose vasculaire et la mort subite à l'âge de 25 semaines. De plus, la délétion du VEGF endothélial n'a pas entraîné une modification détectable du taux de VEGF circulant ou du taux d'ARNm total du VEGF dans tous les organes examinés. Cela indique que le facteur paracrine VEGF ne pouvait pas compenser la déficience en VEGF endothélial<sup>24</sup>. Izumiya et ses collaborateurs<sup>24</sup> ont montré que l'inhibition du VEGF favorise la progression rapide de l'hypertrophie cardiaque compensatrice vers une insuffisance dans le cœur de souris présentant une surcharge de pression.

### Le VEGF et l'angiogenèse pathologique

Inversement, cette signalisation du VEGF qui est essentielle dans la médiation de l'angiogenèse et impliquée dans différents processus développementaux et dans l'homéostasie CV, est également un puissant stimulateur de l'angiogenèse pathologique<sup>28,29</sup>. De nombreuses expériences ont démontré sans équivoque que chez les adultes, le VEGF est nécessaire à la croissance pathologique des vaisseaux dans de nombreuses affections, incluant l'inflammation<sup>30</sup>, l'arthrite<sup>31</sup>, les rétinopathies<sup>32</sup> et les cancers<sup>28</sup>. Les agents anti-angiogéniques qui ciblent la voie de signalisation du VEGF sont devenus un élément important du traitement standard de multiples affections qui ont été causées par l'angiogenèse, notamment le cancer et les rétinopathies. Les anti-VEGF qui agissent localement au niveau des yeux et présentent des caractéristiques physiques permettant une exposition systémique minime, offrent une solution idéale pour traiter les symptômes débilissants et rétablir la vision chez les patients atteints de DMLA.

### Effets CV potentiels de l'inhibition du VEGF

Il est bien documenté que le stress et/ou les lésions vasculaires entraînent une régulation positive du VEGF<sup>25</sup>. Les interactions du VEGF avec le VEGFR-2 sur les cellules endothéliales entraînent la production de NO et de prostaglandine I<sub>2</sub>, une augmentation de la perméabilité, la prolifération, la migration et la survie des cellules endothéliales. Ces effets qui dépendent du VEGF sont essentiels à l'interaction entre les cellules endothéliales et plaquettaires, à la vasodilatation et à la prévention de l'adhésion des cellules sanguines aux cellules endothéliales limi-

tantes. L'inhibition de la signalisation du VEGF peut donc altérer l'homéostasie vasculaire et la réponse physiologique au stress, ce qui à son tour peut compromettre la cicatrisation des plaies et entraîner de l'hypertension, une thrombose artérielle, une dysfonction cardiaque, une protéinurie et des effets indésirables rénaux (Tableau 1)<sup>25</sup>.

### L'intersection unique de la DMLA et des maladies CV : cause ou effet ?

De nombreuses études appuient la notion que la DMLA est associée à une maladie vasculaire systémique sous-jacente, incluant les AVC ischémiques et hémorragiques accessoires<sup>33,34</sup> et l'IM<sup>35</sup>. De plus, de nombreux facteurs de risque traditionnels de maladies CV et cérébrovasculaires (i.e. diabète, hypertension, tabagisme, mauvaise alimentation, mode de vie sédentaire) sont également associés à la DMLA<sup>36,37</sup>. Hogg et ses collaborateurs<sup>38</sup> ont suggéré que les maladies CV jouent un rôle étio- logique dans le développement de la néovascularisation choroïdienne (NVC) chez un certain nombre d'adultes.

**Tableau 1 : Mécanismes possibles des effets indésirables liés à l'inhibition systémique du VEGF chez les patients atteints d'un cancer**

#### Hypertension

- Taux réduit de production de nitroxyde et de prostaglandine I<sub>2</sub> entraînant l'inhibition de la vasodilatation
- Diminution de la densité des artéioles et des capillaires (raréfaction)

#### Thrombose artérielle

- Apoptose des cellules endothéliales
- Trouble de l'homéostasie des cellules endothéliales-plaquettaires; agrégation plaquettaire
- Exposition de la matrice extracellulaire aux cellules sanguines

#### Cardiomyopathie

- Augmentation de la résistance vasculaire périphérique
- Inhibition de la croissance des cardiomyocytes dépendant du VEGF en réponse à l'ischémie ou à l'élévation de la tension artérielle
- Modifications ischémiques dans les artéioles coronaires

#### Protéinurie et effets indésirables rénaux

- Trouble de la fonction dépendante du VEGF et interaction entre les cellules endothéliales et les podocytes dans la barrière de filtration glomérulaire
- Micro-angiopathie thrombotique
- Lésions des cellules endothéliales

#### Problème au niveau de la cicatrisation des plaies

- Altération de la néovascularisation
- Trouble au niveau de l'interaction entre les cellules
- La réduction du taux de facteur tissulaire induit par le VEGF sur les cellules endothéliales entraîne une altération de la cascade de la coagulation et l'activation des plaquettes

#### Perforation intestinale

- Modifications ischémiques au niveau des parois intestinales
- Altération de la cicatrisation des plaies

VEGF = Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire  
Reproduit avec la permission de Chen HX, Cleck JN. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(8):465-477. Copyright © 2009 Macmillan Publishers Ltd.

## Les thérapies anti-VEGF intravitréennes et le risque de maladies CV

L'innocuité systémique des anti-VEGF intravitréen n'a jamais été totalement établie. L'administration intraoculaire devrait cependant entraîner des EI systémiques beaucoup moins nombreux comparativement à leur usage systémique en oncologie. Il existe également de nombreuses inconnues en ce qui concerne la pharmacocinétique des anti-VEGF dans l'œil.

### Structure moléculaire, pharmacologie et pharmacocinétique des anti-VEGF

On a suggéré que le bévacizumab (anticorps pleine longueur) a une plus longue demi-vie dans l'œil que le ranibizumab (fragment d'anticorps). Le fragment cristallisable (Fc) du bévacizumab facilite également le transport de la molécule de l'œil dans la circulation, entraînant un risque théoriquement plus élevé d'EI systémiques comparativement au ranibizumab<sup>39</sup>.

Selon Bakri et ses collaborateurs<sup>40</sup>, chez les lapins, la demi-vie est de 2,88 jours pour le ranibizumab et de 4,32 jours pour le bévacizumab. De plus, de petites quantités de bévacizumab intravitréen, mais non de ranibizumab, ont été détectées dans le deuxième œil non traité et dans le sérum<sup>40</sup>. Les dosages de la radioactivité chez des animaux ont également révélé que les deux agents pénètrent dans toutes les couches rétinienne, y compris l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR)<sup>41,42</sup>. La radioactivité a également été détectée dans le sérum jusqu'à 7 jours après l'injection intravitréenne de bévacizumab radioactif<sup>41</sup>. Récemment, des études menées par Barros-Pereira et ses collaborateurs<sup>43</sup> et Carneiro et ses collaborateurs<sup>44</sup> ont révélé une réduction significative du taux plasmatique de VEGF au cours des 28 premiers jours suivant l'injection de bévacizumab intravitréen chez des patients atteints de DMLA ( $P = 0,00006$  et  $0,0002$ , respectivement). En revanche, le ranibizumab intravitréen n'a pas été associé à une réduction significative du taux systémique de VEGF.

### Données probantes provenant d'essais cliniques et d'études basées sur la population

Dans d'importants ECR sur le ranibizumab, les effets systémiques indésirables étaient rares<sup>10</sup>. Les données regroupées de 3 essais à répartition aléatoire sur le ranibizumab (MARINA, ANCHOR et FOCUS) ont révélé des taux d'événements athérotrombotiques (EAT) de 4,8 %,

4,3 % et 4,4 % dans les groupes recevant le ranibizumab 0,5 mg et 0,3 mg et le groupe témoin, respectivement. La différence dans les taux entre les groupes recevant le ranibizumab et le groupe témoin n'était pas statistiquement significative<sup>45</sup>. Cependant, il existait des indications d'un risque accru d'AVC avec le ranibizumab 0,5 mg<sup>45,46</sup>. L'analyse des données regroupées des 3 essais sur le ranibizumab a révélé un taux plus élevé, mais non de façon significative, d'AVC dans le groupe recevant le ranibizumab 0,5 mg (2,7 %) à 2 ans comparativement au groupe témoin (1,1 % ;  $P = 0,15$ )<sup>45</sup>. Une analyse intérimaire de l'essai SAILOR incluant environ 2400 patients a suggéré que les patients recevant la dose élevée de ranibizumab présentaient un risque accru d'AVC (1,2 % pour le groupe recevant 0,5 mg vs 0,3 % pour le groupe recevant 0,3 mg ;  $P = 0,02$ ). À un an, l'incidence de l'AVC est demeurée plus élevée dans le groupe recevant 0,5 mg, mais la différence entre les groupes n'était pas statistiquement significative. Les patients qui avaient des antécédents d'AVC présentaient un risque plus élevé, mais on n'a pas noté un risque accru d'IM ou de mort vasculaire<sup>46</sup>.

Une revue dans la littérature de 22 études cliniques ( $N = 12\ 699$ ) sur le bévacizumab intravitréen met en lumière un taux accru d'hypertension (0,46 % des patients), d'événements cérébrovasculaires (0,21 %) et d'IM (0,19 %), qui sont les EI systémiques les plus fréquemment associés au bévacizumab<sup>47</sup>. Pourtant, le nombre de patients inclus dans les études sur le bévacizumab demeure trop restreint pour que l'on puisse tirer de fermes conclusions sur son innocuité CV, en particulier comparativement au ranibizumab.

Deux récentes études ont renforcé les débats grandissants sur l'utilisation du ranibizumab vs le bévacizumab chez les patients atteints de DMLA. Dans l'étude CATT (*Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial*), les taux d'événements athérotrombotiques et veinothrombotiques et de mortalité n'étaient pas significativement différents entre le ranibizumab et le bévacizumab<sup>48</sup>. Cependant, un plus grand nombre de patients traités par le bévacizumab ont présenté des EI systémiques graves – principalement des hospitalisations – comparativement aux patients traités par le ranibizumab (24,1 % vs 19,0 % ;  $P = 0,04$  ; Tableau 2). Ce risque d'événements systémiques graves est demeuré 29 % plus élevé après ajustement pour tenir compte des caractéristiques démographiques et des maladies coexistantes initialement ( $P = 0,04$ ). Bien qu'aucun système organique spécifique n'ait été systématiquement responsable de la différence dans les EI, on a observé les différences les plus marquées dans les taux d'infections et de troubles gastro-intestinaux.

**Tableau 2 : CATT : Événements indésirables sélectionnés 1 an après le recrutement**

	Ranibizumab Mensuellement	Bevacizumab Mensuellement	Ranibizumab PRN	Bévacizumab PRN
N (Série d'analyse de l'innocuité)	301	286	298	300
Morts de toutes causes	4 (1,3 %)	4 (1,4 %)	5 (1,7 %)	11 (3,7 %)
Événements artériothrombotiques	7 (2,3 %)	7 (2,3 %)	6 (2,0 %)	8 (2,7 %)
IM non mortel	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)
AVC non mortel	3 (1,0 %)	3 (1,0 %)	1 (0,3 %)	2 (0,7 %)
Mort de causes vasculaires	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	2 (0,7 %)	5 (1,7 %)
Événements thrombotiques veineux	0	4 (1,4 %)	2 (0,7 %)	1 (0,3 %)
≥ EIG systémique <sup>a</sup>	53 (17,6 %)	64 (22,4 %)	61 (20,5 %)	77 (25,7 %)

<sup>a</sup> 24,1 % vs 19,0 %; rapport de risque 1,29 (intervalle de confiance à 95 % 1,01–1,66,  $P = 0,04$ ); principalement les hospitalisations et les troubles gastro-intestinaux  
CATT = *Comparison of the Age-related Macular Degeneration Treatment Trial*; PRN = au besoin; IM = infarctus du myocarde; EIG = événements indésirables graves  
Adapté de CATT Research Group. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.

Cependant, il est nécessaire de rappeler que l'essai CATT n'avait pas été principalement conçu ou n'avait pas la puissance nécessaire pour que l'on puisse établir de façon concluante des différences dans les EI entre les deux agents.

Dans une étude récente basée sur la population qui incluait près de 147 000 bénéficiaires du Régime d'assurance-maladie ayant fait une demande de règlement à la DMLA dont ils étaient atteints, un risque significativement moins élevé d'AVC a été noté chez les patients traités par le ranibizumab comparativement au bévacizumab (rapport de risque 0,81 ; intervalle de confiance [IC] à 99 % 0,68-0,98)<sup>49</sup>. De plus, l'analyse secondaire qui n'incluait que les patients qui avaient reçu le bévacizumab (N = 21 815) ou le ranibizumab (N = 19 026) comme traitement de première ligne, révèle un rapport de risque significativement moins élevé de mortalité (0,86; IC à 95 % 0,75-0,98) et d'AVC (0,78; IC à 95 % 0,64-0,96) chez les patients traités par le ranibizumab comparativement au bévacizumab (Figure 1). Une autre analyse menée par Gower et ses collaborateurs<sup>50</sup> a indiqué un risque 11 % plus élevé de mortalité toutes causes (rapport de risque 1,11 ; IC à 95 % 1,01-1,23) et un risque 57 % plus élevé d'accident vasculaire cérébral hémorragique (rapport de risque 1,57 ; IC à 99 % 1,04-2,37) chez les sujets (N = 77 886 ; 46 % ranibizumab) traités par le bévacizumab comparativement au ranibizumab.

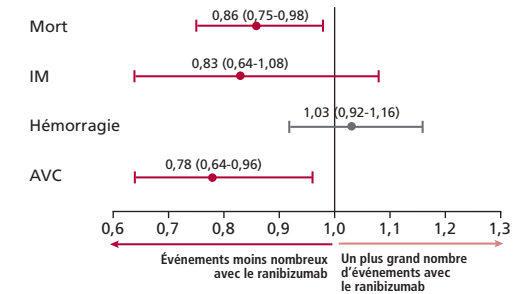
### Les anti-VEGF intravitréens et le risque d'EI oculaires Endophtalmite et inflammation intra-oculaire grave

Dans les essais cliniques sur le ranibizumab, les EI oculaires ont été rares. Les taux d'endophtalmite présumée et d'inflammation intra-oculaire grave par injection étaient de 0,05 % et de 0,03 %, respectivement<sup>51</sup>. Les cas rapportés d'inflammation oculaires pour le bévacizumab varient de 0,1 % à 0,8 %<sup>52-55</sup>. Dans l'essai CATT, < 1 % des patients ont présenté des EI oculaires<sup>48</sup>. On a noté 6 cas d'endophtalmite (2 parmi les utilisateurs du ranibizumab mensuel et 4 cas parmi les utilisateurs du bévacizumab mensuel [P = 0,45]), ainsi qu'un cas de pseudo-endophtalmite dans le groupe recevant le ranibizumab mensuel. Cependant, dans l'essai CATT, les deux médicaments ont été fournis dans des flacons en verre<sup>56</sup>. Dans la pratique quotidienne, le ranibizumab est fourni en un conditionnement uni-dose et le bévacizumab hors-indication nécessite un aliquotage et un stockage dans des seringues en plastique. L'aliquotage de doses intra-oculaires d'un plus grand flacon à usage unique est à l'origine de certaines préoccupations quant au risque additionnel de contamination pendant le processus d'aliquotage, comme le soulignent des rapports de cas groupés d'EI oculaires associés au bévacizumab, notamment une inflammation intra-oculaire.

Au Canada, il y a eu plusieurs rapports en octobre 2008 d'un syndrome appelé le syndrome toxique du segment antérieur (STSA)/d'endophtalmite stérile après une injection intravitréenne de bévacizumab appartenant à un lot spécifique<sup>57</sup>. Par conséquent, il a été recommandé d'interrompre l'utilisation intravitréenne du bévacizumab provenant de ce lot. En décembre 2008, Santé Canada a demandé à Roche d'envoyer une lettre aux professionnels de la santé leur indiquant que l'usage ophtalmologique du bévacizumab n'est pas autorisé<sup>58</sup>.

Au cours de l'été 2011, des cas groupés graves d'endophtalmite causée par *Streptococcus*, qui dans certains cas a entraîné la cécité et des lésions cérébrales, ont été rapportés en Floride et au Tennessee<sup>59</sup>. En Floride, des cas ont été associés à l'utilisation du

**Figure 1 : Rapports de risque ajustés d'événements indésirables à 1 an chez des patients recevant le ranibizumab comparativement au bévacizumab comme traitement de première ligne**



N= 40 841 (21 815 patients recevant le bévacizumab et 19 026 patients recevant le ranibizumab)  
Curtis LH, et coll. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(10):1273-1279.

bévacizumab délivré par une pharmacie spécialisée d'Hollywood en Floride. La pharmacie avait reconditionné le bévacizumab, qui de flacons stériles sans agent de conservation à usage unique de 100 mg/4 mL, a été reconditionné dans des seringues individuelles de 1 mL. Cette pratique, réalisée dans des conditions d'asepsie insatisfaisantes, peut entraîner une contamination bactérienne. Ainsi, la Food and Drug Administration (FDA) a émis une lettre alertant les professionnels de la santé sur le risque d'infection résultant de l'utilisation du bévacizumab reconditionné pour injections intra-vitréennes<sup>60</sup>. Une autre lettre a été requise par Santé Canada en décembre 2011, dans laquelle Roche rappelait que le bévacizumab n'est pas formulé pour un usage intravitréen<sup>61</sup>.

### Augmentation de la pression intra-oculaire

L'augmentation transitoire à court terme de la pression intra-oculaire (PIO) immédiatement après le traitement anti-VEGF intravitréen est un phénomène bien décrit<sup>62</sup>. Des rapports récents suggèrent également qu'il est possible que la PIO demeure élevée après un traitement anti-VEGF intravitréen<sup>63-65</sup>. Tsang et ses collaborateurs<sup>65</sup> ont identifié 25 yeux antérieurement normotendus qui ont développé une hypertension oculaire soutenue après un traitement anti-VEGF pour une DMLA néovasculaire. Cependant, d'après les données disponibles, il était impossible de déterminer si le ranibizumab est plus susceptible d'entraîner une hypertension oculaire soutenue que le bévacizumab.

### Aperçu des positions adoptées par les organismes de réglementation

Les préoccupations suscitées par les EI sont amplifiées lorsqu'un médicament est utilisé hors-indication en raison de la possibilité d'importantes sous-déclarations de ces événements. Étant donné les préoccupations suscitées par le risque d'effets indésirables, le *Royal College of Ophthalmology* du Royaume-Uni a recommandé de ne pas utiliser le bévacizumab intravitréen pour le traitement de la DMLA humide<sup>66</sup>.

Le document *Guidance for Industry* récemment publié par la FDA concernant l'évaluation du risque CV associé aux nouvelles thérapies antidiabétiques pour traiter le diabète mellitus de type 2, indique qu'il est important de reconnaître que les signes de lésions CV ne peuvent pas être interprétés de façon concluante

dans le cadre de petits essais d'efficacité<sup>67</sup>. Dans la mesure du possible, ces petits signes doivent être évalués dans d'importants essais prospectifs qui ont une puissance adéquate. De plus, en l'absence d'essais importants, la FDA exige une surveillance post-commercialisation attentive et la stratification des risques pour tous les médicaments dont le rapport de risque est supérieur à 1,3. Il est également important de garder à l'esprit que les petits signes observés dans de petits essais ont évolué en préjudice important dans d'importantes méta-analyses, et ont entraîné le retrait des médicaments (p. ex. la rosiglitazone, le rofécoxib).

### Conclusion

D'un point de vue scientifique, les données probantes disponibles concordent avec la pharmacologie différente du ranibizumab et du bévacizumab. Il a été démontré chez l'humain que le traitement de la DMLA par injections intravitréennes de bévacizumab est associé à une réduction du taux systémique de VEGF, ce qui jusqu'à présent n'a pas été observé avec le ranibizumab. Ces données pourraient fournir des arguments biologiques plausibles et crédibles de la toxicité CV différentielle, et sont appuyées par plusieurs approches comparatives basées sur la population. Il est également important de noter que la monographie canadienne actuelle du bévacizumab a été actualisée, afin de souligner les EI systémiques associés au traitement intravitréen indiqué ci-dessus<sup>68</sup>.

Cependant, il est difficile de tirer une conclusion satisfaisante des débats sur l'innocuité des anti-VEGF intravitréens, malgré les résultats à un an de l'essai CATT. En l'absence de données plus convaincantes issues d'essais cliniques, les études basées sur la population, les méta-analyses et les analyses de données regroupées de petits essais cliniques fournissent les meilleures données d'innocuité de l'usage des anti-VEGF chez les patients atteints de DMLA. Étant donné qu'il est peu probable que les essais cliniques en cours fournissent une réponse définitive sur l'innocuité systémique de ces agents, il existe un besoin accru de développer des programmes de surveillance et de base de données d'innocuité avec les patients sur différentes thérapies anti-VEGF pour diverses affections oculaires. En raison de leur âge avancé et de leurs diverses affections comorbides, pratiquement tous les patients atteints de DMLA présentent un risque d'EI CV et autres EI associés à l'inhibition du VEGF et/ou à une préparation du médicament et à des méthodes d'administration inappropriées.

**Le D<sup>r</sup> Verma** est chirurgien-cardiologue et chercheur au Keenan Research Centre, Li Ka Shing Knowledge Institute, à l'hôpital St. Michael. Il détient une chaire de recherche au Canada sur l'athérosclérose et est professeur agrégé au sein du Département de chirurgie, Université de Toronto. **Le D<sup>r</sup> Chow** est spécialisé dans les maladies et la chirurgie de la rétine, hôpital St. Michael; professeur adjoint au sein du Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision à l'Université de Toronto, et co-directeur du Toronto Retinal Institute.

### Références:

1. Wong TY, Liew G, Mitchell P. Clinical update: new treatments for age-related macular degeneration. *Lancet*. 2007;370(9583):204-206.
2. van Wijngaarden P, Qureshi SH. Inhibitors of vascular endothelial growth factor (VEGF) in the management of neovascular age-related macular degeneration: a review of current practice. *Clin Exp Optom*. 2008;91(5):427-437.

3. Nicholson BP, Schachat AP. A review of clinical trials of anti-VEGF agents for diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010;248(7):915-930.
4. Karia N. Retinal vein occlusion: pathophysiology and treatment options. *Clin Ophthalmol*. 2010;4:809-816.
5. Wong TY, Scott IU. Clinical practice. Retinal-vein occlusion. *N Engl J Med*. 2010;363(22):2135-2144.
6. Mintz-Hittner HA, Kennedy KA, Chuang AZ. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med*. 2011;364(7):603-615.
7. Abouammoh M, Sharma S. Ranibizumab versus bevacizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2011;22(3):152-158.
8. Davis J, Olsen TW, Stewart M, Sternberg P Jr. How the comparison of age-related macular degeneration treatments trial results will impact clinical care. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(4):509-514.
9. Lim LS, Cheung CM, Mitchell P, Wong TY. Emerging evidence concerning systemic safety of anti-VEGF agents—should ophthalmologists be concerned? *Am J Ophthalmol*. 2011;152(3):329-331.
10. Mitchell P. A systematic review of the efficacy and safety outcomes of anti-VEGF agents used for treating neovascular age-related macular degeneration: comparison of ranibizumab and bevacizumab. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(7):1465-1475.
11. Kelly SP, Barua A. A review of safety incidents in England and Wales for vascular endothelial growth factor inhibitor medications. *Eye (Lond)*. 2011;25(6):710-716.
12. Tolentino M. Systemic and ocular safety of intravitreal anti-VEGF therapies for ocular neovascular disease. *Surv Ophthalmol*. 2011;56(2):95-113.
13. Freund KB, Vance SK. Systemic safety of bilateral intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina*. 2011;31(1):1-3.
14. Carmeliet P, Ferreira V, Breier G, et coll. Abnormal blood vessel development and lethality in embryos lacking a single VEGF allele. *Nature*. 1996;380(6573):435-439.
15. Ferrara N, Carver-Moore K, et coll. Heterozygous embryonic lethality induced by targeted inactivation of the VEGF gene. *Nature*. 1996;380(6573):439-442.
16. Miquerol L, Langille BL, Nagy A. Embryonic development is disrupted by modest increases in vascular endothelial growth factor gene expression. *Development*. 2000;127(18):3941-3946.
17. Hillen F, Griffioen AW. Tumour vascularization: sprouting angiogenesis and beyond. *Cancer Metastasis Rev*. 2007;26(3-4):489-502.
18. Eichmann A, Yuan L, Moyon D, Lenoble F, Pardanau L, Breat C. Vascular development: from precursor cells to branched arterial and venous networks. *Int J Dev Biol*. 2005;49(2-3):259-267.
19. Gerhardt H, Golding M, Fruttiger M, et coll. VEGF guides angiogenic sprouting utilizing endothelial tip cell filopodia. *J Cell Biol*. 2003;161(6):1163-1177.
20. Eichmann A, Le Noble F, Autiero M, Carmeliet P. Guidance of vascular and neural network formation. *Curr Opin Neurobiol*. 2005;15(1):108-115.
21. Levy AP, Levy NS, Wegner S, Goldberg MA. Transcriptional regulation of the rat vascular endothelial growth factor gene by hypoxia. *J Biol Chem*. 1995;270(22):13333-13340.
22. Levy AP, Levy NS, Goldberg MA. Post-transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor by hypoxia. *J Biol Chem*. 1996;271(5):2746-2753.
23. Mac Gabhann F, Popel AS. Interactions of VEGF isoforms with VEGFR-1, VEGFR-2, and neuropilin in vivo: a computational model of human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(1):H459-474.
24. Lee S, Chen TT, Barber CL, et coll. Autocrine VEGF signaling is required for vascular homeostasis. *Cell*. 2007;130(4):691-703.
25. Chen HX, Cleck JN. Adverse effects of anticancer agents that target the VEGF pathway. *Nat Rev Clin Oncol*. 2009;6(8):465-477.
26. Meyer RD, Mohammadi M, Rahimi N. A single amino acid substitution in the activation loop defines the decoy characteristic of VEGFR-1/FLT-1. *J Biol Chem*. 2006;281(2):867-875.
27. Izumiya Y, Shiojima I, Sato K, Sawyer DB, Colucci WS, Walsh K. Vascular endothelial growth factor blockade promotes the transition from compensatory cardiac hypertrophy to failure in response to pressure overload. *Hypertension*. 2006;47(5):887-893.
28. Hicklin DJ, Ellis LM. Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *J Clin Oncol*. 2005;23(5):1011-1027.
29. Pradeep CR, Sunila ES, Kuttan G. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF receptors in tumor angiogenesis and malignancies. *Integr Cancer Ther*. 2005;4(4):315-321.
30. McDonald DM. Angiogenesis and remodeling of airway vasculature in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(10 Pt 2): S39-45.
31. Wang JG, Xu WD, Zhai WT, et coll. Disorders in angiogenesis and redox pathways are main factors contributing to the progression of rheumatoid arthritis: a comparative proteomic study. *Arthritis Rheum*. 2011 17 octobre [Publication électronique avant l'impression].

32. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et coll. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-1487.
33. Liao D, Mo J, Duan Y, et coll. Is age-related macular degeneration associated with stroke among elderly americans? *Open Ophthalmol J*. 2008;2:37-42.
34. Wong TY, Klein R, Sun C, et coll; Atherosclerosis Risk in Communities Study Age-related macular degeneration and risk for stroke. *Ann Intern Med*. 2006;145(2): 98-106.
35. Duan Y, Mo J, Klein R, et coll. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007; 114(4):732-737.
36. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1143-1150.
37. Sun C, Klein R, Wong TY. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology*. 2009; 116(10):1913-1919.
38. Hogg RE, Woodside JV, Gilchrist SE, et coll. Cardiovascular disease and hypertension are strong risk factors for choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2008; 115(6):1046-1052.
39. Kim H, Robinson SB, Csaky KG. FcRn receptor-mediated pharmacokinetics of therapeutic IgG in the eye. *Mol Vis*. 2009;15:2803-2812.
40. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et coll. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007;114(5):855-859.
41. Heidschka P, Fietz H, Hofmeister S, et coll. Penetration of bevacizumab through the retina after intravitreal injection in the monkey. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007; 48(6):2814-2823.
42. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et coll. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007;27(9):1260-1266.
43. Barros-Pereira R, Costa R, Falcao M, et coll. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. Présenté à la réunion annuelle ARVO 2011. Fort Lauderdale (FL): 1-5 mai 2011. Affiche A591.
44. Carneiro AM, Costa R, Falcão MS, et coll. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol*. 2011 29 septembre [Publication électronique avant l'impression].
45. Boyer D. Meta-analysis of APTC events in key phase II and III studies with ranibizumab in wet AMD [AAO oral presentation]. Présenté à la 2008 réunion annuelle de l'American Academy of Ophthalmology. Atlanta (GA): 8-11 novembre 2008.
46. Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116(9):1731-1739.
47. Micieli JA, Micieli A, Smith AE. Identifying systemic safety signals following intravitreal bevacizumab: systematic review of the literature and the Canadian Adverse Drug Reaction Database. *Can J Ophthalmol*. 2010;45(3):231-238.
48. CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
49. 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):1273-1279.
50. Gower EW, Cassard C, Chu L, Varma R, Klein R. Adverse Event Rates Following Intravitreal Injection of Avastin or Lucentis for Treating Age-Related Macular Degeneration. Présenté à la réunion annuelle ARVO 2011. Fort Lauderdale (FL): 1-5 mai 2011. Résumé # 6644.
51. Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et coll. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2010;94(1):2-13.
52. Georgopoulos M, Polak K, Prager F, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Characteristics of severe intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):457-462.
53. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1344-13449.
54. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et coll; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):81-87.
55. Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, et coll. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(11):1911-1915.
56. CATT: Lucentis® – Avastin® Trial. Manual of Procedures. Disponible à : [http://www.med.upenn.edu/cpob/studies/documents/CATTManualofProcedures-May2010\\_000.pdf](http://www.med.upenn.edu/cpob/studies/documents/CATTManualofProcedures-May2010_000.pdf). Date de consultation : 19 novembre 2011.
57. Berger AR, Sharma S. Severe intraocular inflammation/endothelitis following off-label treatment with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology Scientific Update*. 2009.
58. Santé Canada. Cas d'inflammation oculaire, d'endophtalmite et de syndrome toxique du segment antérieur à la suite de l'administration intraoculaire, non autorisée, d'Avastin (bevacizumab) - Pour les professionnels de la santé. Disponible à : [http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2008/avastin\\_4\\_hpc-cps-fra.php](http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2008/avastin_4_hpc-cps-fra.php). Date de consultation : 19 novembre 2011.
59. Pollack A. Avastin Injections Are Reported to Cause Blindness. The New York Times. Publié le 30 août 2011. Disponible à : <http://www.nytimes.com/2011/08/31/health/31drug.html>. Date de consultation : 20 novembre 2011.
60. FDA Alerts Health Care Professionals of Infection Risk from Repackaged Avastin Intravitreal Injections. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm270296.htm>. Date de consultation : 20 novembre 2011.
61. Santé Canada. AVASTIN® (bevacizumab) - Cas d'inflammation oculaire grave entraînant la perte de la vue à la suite de l'utilisation dans l'œil - Pour les professionnels de la santé. Disponible à : [http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/\\_2011/avastin\\_8\\_hpc-cps-fra.php](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2011/avastin_8_hpc-cps-fra.php). Date de consultation : 12 janvier 2012.
62. Kim JE, Mantravadi AV, Hur EY, Covert DJ. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(6):930-934.
63. Adelman RA, Zheng Q, Mayer HR. Persistent ocular hypertension following intravitreal bevacizumab and ranibizumab injections. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010; 26(1):105-110.
64. Good TJ, Kimura AE, Mandava N, Kahook MY. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal injections of anti-VEGF agents. *Br J Ophthalmol*. 2011; 95(8):1111-1114.
65. Tseng JJ, Vance SK, Della Torre KE, et coll. Sustained increased intraocular pressure related to intravitreal antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *J Glaucoma*. 2011 16 mars. [Publication électronique avant l'impression]
66. The Royal College of Ophthalmologists The Intravitreal Use of Bevacizumab (Avastin) in Age related Macular Degeneration 2009. Disponible à : <http://www.rcophth.ac.uk/documents.asp?section=39&sectionTitle=Publications&searchterm=bevacizumab&rx=0&sy=0>. Date de consultation : 20 novembre 2011.
67. Clinical Perspectives on FDA Guidance for Industry: Diabetes Mellitus – Evaluating CV Risk in New Anti-diabetic Therapies to Treat T2DM. Disponible à : <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/NewsEvents/UCM209087.pdf>. Date de consultation : 20 novembre 2011.
68. Hoffmann-La Roche Ltée. Avastin® (bévacizumab) monographie de produit. Date d'autorization : 2 septembre 2011.

**Déclaration de divulgation :** Le D<sup>r</sup> Verma a été conseiller/consultant et conférencier ou membre d'un bureau de conférenciers pour AstraZeneca, Novartis, Roche et Merck. Le D<sup>r</sup> Berger est rémunéré à titre de consultant pour Novartis Pharmaceuticals Canada et a fait partie du conseil consultatif d'Alcon Canada, de Novartis, d'Allergan Canada et de Bausch & Lomb. Son département reçoit des subventions à l'éducation et à la recherche de Novartis et d'Alcon. Le D<sup>r</sup> Chow a été conseiller/consultant pour Arctic Dx, Bausch & Lomb Surgical et Synergetics.

Les auteurs remercient Radmila Day pour son aide dans la rédaction de ce manuscrit.

SNELL Communication Médicale reconnaît qu'elle a reçu une subvention à l'éducation sans restrictions de Novartis Pharmaceuticals Canada Inc. pour la publication de ce numéro d'*Ophthalmologie – Actualités scientifiques*. L'octroi de cette subvention était fonction de l'acceptation par le commanditaire de la politique établie par le Département d'ophtalmologie et des sciences de la vision et par SNELL Communication Médicale garantissant le but éducatif de la publication. Cette politique garantit que l'auteur et le rédacteur jouissent en tout temps d'une indépendance scientifique rigoureuse totale sans l'interférence de toute autre partie. Cette publication peut inclure des discussions sur des produits ou des indications pour des produits qui n'ont pas fait l'objet d'une approbation par Santé Canada. Son contenu est à visée exclusivement médicale, scientifique et éducative.