Académie d'Orléans –Tours
Université François-Rabelais

FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

Année 2015 **N°**

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Par

THULLIEZ Marie
Née le 02/03/1986 à Hazebrouck (59)

Présentée et soutenue publiquement le 22 juin 2015

TITRE

ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES ET RISQUE DE SAIGNEMENT LIES A L'UTILISATION DES ANTICORPS ANTI-VEGF PAR VOIE INTRA VITRÉENNE : REVUE SYSTÉMATIQUE ET META-ANALYSE

Jury

Président de Jury :	**Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA**
Membres du jury :	**Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT** **Monsieur le Professeur Gilles PAINTAUD** **Madame le Docteur Marie Laure LE LEZ** **Madame le Docteur Théodora BEJAN- ANGOULVANT**

FACULTÉ DE MÉDECINE
TOURS

UNIVERSITE FRANCOIS RABELAIS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN
Professeur Patrice DIOT

VICE-DOYEN
Professeur Henri MARRET

ASSESSEURS
Professeur Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*
Professeur Mathias BUCHLER, *Relations internationales*
Professeur Hubert LARDY, *Moyens – relations avec l'Université*
Professeur Anne-Marie LEHR-DRYLEWICZ, *Médecine générale*
Professeur François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*
Professeur Philippe ROINGEARD, *Recherche*

SECRETAIRE GENERALE
Madame Fanny BOBLETER

****

DOYENS HONORAIRES
Professeur Emile ARON (†) – *1962-1966*
Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962
Professeur Georges DESBUQUOIS (†)- *1966-1972*
Professeur André GOUAZÉ - *1972-1994*
Professeur Jean-Claude ROLLAND – *1994-2004*
Professeur Dominique PERROTIN – *2004-2014*

PROFESSEURS EMERITES

Professeur Alain AUTRET
Professeur Catherine BARTHELEMY
Professeur Jean-Claude BESNARD
Professeur Patrick CHOUTET
Professeur Etienne DANQUECHIN-DORVAL
Professeur Guy GINIES
Professeur Olivier LE FLOCH
Professeur Etienne LEMARIE
Professeur Chantal MAURAGE
Professeur Léandre POURCELOT
Professeur Michel ROBERT
Professeur Jean-Claude ROLLAND

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. Ph. ANTHONIOZ - A. AUDURIER – Ph. BAGROS - G. BALLON – P.BARDOS - Ch. BER
J. BRIZON - Mme M. BROCHIER - Ph. BURDIN - L. CASTELLANI J.P. FAUCHIER - B. GREN
A. GOUAZE – M. JAN – J.-P. LAMAGNERE - F. LAMISSE – J. LANSAC – J. LAUGIER - G. LE
G. LEROY - Y. LHUINTRE - M. MAILLET - Mlle C. MERCIER – J. MOLINE - Cl. MORAINE - J.F
J. MURAT - Ph. RAYNAUD – JC. ROLLAND – Ph. ROULEAU - A. SAINDELLE - J.J. SANTINI - D.
– J. THOUVENOT - B. TOUMIEUX - J. WEILL.

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

MM.	ALISON Daniel	Radiologie et Imagerie médicale
	ANDRES Christian	Biochimie et Biologie moléculaire
	ANGOULVANT Denis	Cardiologie
	ARBEILLE Philippe	Biophysique et Médecine nucléaire
	AUPART Michel	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	BABUTY Dominique	Cardiologie
	BALLON Nicolas	Psychiatrie ; Addictologie
Mme	BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; Radiothérapie
MM.	BERNARD Louis	Maladies infectieuses ; maladies tropicales
	BEUTTER Patrice	Oto-Rhino-Laryngologie
	BINET Christian	Hématologie ; Transfusion
	BODY Gilles	Gynécologie et Obstétrique
	BONNARD Christian	Chirurgie infantile
	BONNET Pierre	Physiologie
Mme	BONNET-BRILHAULT Frédérique	Physiologie
MM.	BOUGNOUX Philippe	Cancérologie ; Radiothérapie
	BRILHAULT Jean	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	BRUNEREAU Laurent	Radiologie et Imagerie médicale
	BRUYERE Franck	Urologie
	BUCHLER Matthias	Néphrologie
	CALAIS Gilles	Cancérologie ; Radiothérapie
	CAMUS Vincent	Psychiatrie d'adultes
	CHANDENIER Jacques	Parasitologie et Mycologie
	CHANTEPIE Alain	Pédiatrie
	COLOMBAT Philippe	Hématologie ; Transfusion
	CONSTANS Thierry	Médecine interne ; Gériatrie et Biologie du vieillissement
	CORCIA Philippe	Neurologie
	COSNAY Pierre	Cardiologie
	COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et Imagerie médicale
	COUET Charles	Nutrition
	DANQUECHIN DORVAL Etienne	Gastroentérologie ; Hépatologie
	DE LA LANDE DE CALAN Loïc	Chirurgie digestive
	DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
	DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique ; médecine d'urgence
	DESTRIEUX Christophe	Anatomie
	DIOT Patrice	Pneumologie
	DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & Cytologie pathologiques
	DUMONT Pascal	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
	EL HAGE Wissam	Psychiatrie adultes
	FAUCHIER Laurent	Cardiologie
	FAVARD Luc	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	FOUQUET Bernard	Médecine physique et de Réadaptation
	FRANCOIS Patrick	Neurochirurgie
	FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & Cytologie pathologiques
	FUSCIARDI Jacques	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	GAILLARD Philippe	Psychiatrie d'Adultes
	GYAN Emmanuel	Hématologie ; thérapie cellulaire
	GOGA Dominique	Chirurgie maxillo-faciale et Stomatologie
	GOUDEAU Alain	Bactériologie -Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
	GRUEL Yves	Hématologie ; Transfusion
	GUERIF Fabrice	Biologie et Médecine du développement et de la reproduction
	GUILMOT Jean-Louis	Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire
	GUYETANT Serge	Anatomie et Cytologie pathologiques
	HAILLOT Olivier	Urologie
	HALIMI Jean-Michel	Thérapeutique ; médecine d'urgence (Néphrologie et Immunologie c
	HANKARD Régis	Pédiatrie
	HERAULT Olivier	Hématologie ; transfusion
	HERBRETEAU Denis	Radiologie et Imagerie médicale
Mme	HOMMET Caroline	Médecine interne, Gériatrie et Biologie du vieillissement
MM.	HUTEN Noël	Chirurgie générale
	LABARTHE François	Pédiatrie
	LAFFON Marc	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale ; médecine d'urgence
	LARDY Hubert	Chirurgie infantile
	LAURE Boris	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
	LEBRANCHU Yvon	Immunologie
	LECOMTE Thierry	Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie
	LESCANNE Emmanuel	Oto-Rhino-Laryngologie

	LINASSIER Claude	Cancérologie ; Radiothérapie
	LORETTE Gérard	Dermato-Vénéréologie
	MACHET Laurent	Dermato-Vénéréologie
	MAILLOT François	Médecine Interne
	MARCHAND-ADAM Sylvain	Pneumologie
	MARRET Henri	Gynécologie et Obstétrique
	MARUANI Annabel	Dermatologie
	MEREGHETTI Laurent	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	MORINIERE Sylvain	O.R.L.
	MULLEMAN Denis	Rhumatologie
	PAGES Jean-Christophe	Biochimie et biologie moléculaire
	PAINTAUD Gilles	Pharmacologie fondamentale, Pharmacologie clinique
	PATAT Frédéric	Biophysique et Médecine nucléaire
	PERROTIN Dominique	Réanimation médicale ; médecine d'urgence
	PERROTIN Franck	Gynécologie et Obstétrique
	PISELLA Pierre-Jean	Ophtalmologie
	QUENTIN Roland	Bactériologie-Virologie ; Hygiène hospitalière
	REMERAND Francis	Anesthésiologie et Réanimation chirurgicale
	ROBIER Alain	Oto-Rhino-Laryngologie
	ROINGEARD Philippe	Biologie cellulaire
	ROSSET Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologique
	ROYERE Dominique	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
	RUSCH Emmanuel	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
	SALAME Ephrem	Chirurgie digestive
	SALIBA Elie	Biologie et Médecine du développement et de la Reproduction
Mme	SANTIAGO-RIBEIRO Maria	Biophysique et Médecine Nucléaire
MM.	SIRINELLI Dominique	Radiologie et Imagerie médicale
	THOMAS-CASTELNAU Pierre	Pédiatrie
Mme	TOUTAIN Annick	Génétique
MM.	VAILLANT Loïc	Dermato-Vénéréologie
	VELUT Stéphane	Anatomie
	WATIER Hervé	Immunologie.

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	LEBEAU Jean-Pierre	Médecine Générale
Mme	LEHR-DRYLEWICZ Anne-Marie	Médecine Générale

PROFESSEURS ASSOCIES

MM.	MALLET Donatien	Soins palliatifs
	POTIER Alain	Médecine Générale
	ROBERT Jean	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Mme	ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique : addictologie
M.	BAKHOS David	Physiologie
Mme	BERNARD-BRUNET Anne	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	BERTRAND Philippe	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
Mme	BLANCHARD Emmanuelle	Biologie cellulaire
	BLASCO Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
M.	BOISSINOT Éric	Physiologie
Mme	CAILLE Agnès	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
M.	DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
Mme	DUFOUR Diane	Biophysique et Médecine nucléaire
M.	EHRMANN Stephan	Réanimation médicale
Mme	FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie	Anatomie et Cytologie pathologiques
M.	GATAULT Philippe	Néphrologie
Mmes	GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	GOUILLEUX Valérie	Immunologie
	GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Biostatistiques, Informatique médical et Technologies de Communication
MM.	HOARAU Cyrille	Immunologie
	HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
Mmes	LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie - Virologie ; Hygiène hospitalière
	LE GUELLEC Chantal	Pharmacologie fondamentale ; Pharmacologie clinique
	MACHET Marie-Christine	Anatomie et Cytologie pathologiques
MM.	PIVER Eric	Biochimie et biologie moléculaire

	ROUMY Jérôme	Biophysique et médecine nucléaire in vitro
Mme	SAINT-MARTIN Pauline	Médecine légale et Droit de la santé
MM.	SAMIMI Mahtab	Dermatologie
	TERNANT David	Pharmacologie – toxicologie
Mme	VALENTIN-DOMELIER Anne-Sophie	Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière
M.	VOURC'H Patrick	Biochimie et Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFERENCES

Mme	ESNARD Annick	Biologie cellulaire
M.	LEMOINE Maël	Philosophie
Mme	MONJAUZE Cécile	Sciences du langage - Orthophonie
M.	PATIENT Romuald	Biologie cellulaire

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE

Mmes	HUAS Caroline	Médecine Générale
	RENOUX-JACQUET Cécile	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

M.	BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
Mmes	BRUNEAU Nicole	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	CHALON Sylvie	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	CHARBONNEAU Michel	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	COURTY Yves	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
	GAUDRAY Patrick	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	GILOT Philippe	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
	GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
Mmes	GOMOT Marie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
	GRANDIN Nathalie	Chargée de Recherche CNRS – UMR CNRS 7292
	HEUZE-VOURCH Nathalie	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
MM.	KORKMAZ Brice	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
	LAUMONNIER Frédéric	Chargé de Recherche INSERM - UMR INSERM 930
	LE PAPE Alain	Directeur de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
Mme	MARTINEAU Joëlle	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 930
MM.	MAZURIER Frédéric	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
	MEUNIER Jean-Christophe	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 966
	RAOUL William	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7292
Mme	RIO Pascale	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1069
M.	SI TAHAR Mustapha	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour la Faculté de Médecine

Mme	BIRMELE Béatrice	Praticien Hospitalier *(éthique médicale)*
M.	BOULAIN Thierry	Praticien Hospitalier *(CSCT)*
Mme	CRINIERE Lise	Praticien Hospitalier *(endocrinologie)*
M.	GAROT Denis	Praticien Hospitalier *(sémiologie)*
Mmes	MAGNAN Julie	Praticien Hospitalier *(sémiologie)*
	MERCIER Emmanuelle	Praticien Hospitalier *(CSCT)*

Pour l'Ecole d'Orthophonie

Mme	DELORE Claire	Orthophoniste
MM.	GOUIN Jean-Marie	Praticien Hospitalier
	MONDON Karl	Praticien Hospitalier
Mme	PERRIER Danièle	Orthophoniste

Pour l'Ecole d'Orthoptie

Mme	LALA Emmanuelle	Praticien Hospitalier
M.	MAJZOUB Samuel	Praticien Hospitalier

RESUME

ÉVENEMENTS CARDIOVASCULAIRES ET RISQUE DE SAIGNEMENT LIES A L'UTILISATION DES ANTICORPS ANTI-VEGF PAR VOIE INTRA VITREENNE : REVUE SYSTEMATIQUE ET META-ANALYSE

OBJECTIF : Réaliser une revue systématique et méta-analyse afin d'évaluer le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs et d'hémorragies non oculaires chez les patients traités par injection intra-vitréenne (IVT) d'anticorps monoclonaux anti facteur de croissance endothélial (anti-VEGF).

METHODE : Nous avons inclus les essais cliniques randomisés issus des bases de données MEDLINE et Cochrane Central, comparant le ranibizumab ou le bevacizumab versus un traitement non anti-VEGF, ainsi que ceux comparant le ranibizumab avec le bevacizumab, chez des patients atteints d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme exsudative (DMLA), d'un œdème maculaire diabétique (OMD) ou d'une occlusion veineuse rétinienne (OVR). Nous avons utilisé un modèle à effet fixe et présenté les résultats sous forme d'odds ratios (ORs) IC95%.

RESULTATS : Vingt-et-un essais évaluant 9557 patients ont été répertoriés. Les anticorps anti–VEGF n'augmentaient pas de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (OR, 1,18; IC 95%, 0,81 - 1,71) ou d'événements hémorragiques non oculaires (OR, 1,42; IC 95%, 0,95 - 2,13) dans les groupes traités, comparé au groupe contrôle. Le bevacizumab n'augmentait pas le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (OR, 0,94; IC 95%, 0,59 - 1,52) ou d'événements hémorragiques non oculaires (OR, 2,56; IC à 95%, 0,78 - 8,38) comparé au ranibizumab.

CONCLUSION : Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation significative d'évènements cardiovasculaires majeurs et d'hémorragies non oculaires avec les IVT d'anti-VEGF. Cependant, des études plus puissantes seraient nécessaires afin d'évaluer correctement ces risques.

Mots clés : Injection intra-vitréenne, anticorps anti VEGF, ranibizumab, bevacizumab, évènements cardiovasculaires, hémorragie non oculaire.

ABSTRACT

CARDIOVASCULAR EVENTS AND BLEEDING RISK ASSOCIATED WITH INTRAVITREAL ANTIVASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR MONOCLONAL ANTIBODIES: SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS

OBJECTIVE: To conduct a systematic review and meta-analysis to evaluate the risk of major cardiovascular and nonocular hemorrhagic events in patients who receive intravitreal (IVT) antivascular endothelial growth factor (anti-VEGF) monoclonal antibody (mAb).

METHOD: The MEDLINE and Cochrane Central databases were searched for randomized clinical trials comparing ranibizumab or bevacizumab with no anti-VEGF treatment, as well as those comparing ranibizumab with bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD), diabetes mellitus–associated macular edema (DME) or retinal vein occlusions (RVOs)
We used a fixed-effects model and report the results as odds ratios (ORs) and 95%CIs.

RESULTS: Twenty-one trials that evaluated 9557 patients were retrieved. Anti-VEGF mAbs did not significantly increase the risk of major cardiovascular events (OR, 1.18; 95%CI, 0.81-1.71) or nonocular hemorrhagic events (OR, 1.42; 95%CI, 0.95-2.13) in treatment groups compared with control populations. Bevacizumab did not increase the risk of major cardiovascular events (OR, 0.94; 95%CI, 0.59-1.52) or nonocular hemorrhagic events (OR, 2.56; 95%CI, 0.78-8.38) compared with ranibizumab.

CONCLUSION: We showed that intravitreal anti-VEGF-mAbs were not associated with significant increases in major cardiovascular or nonocular hemorrhagic events, but studies and meta-analyses were not powered enough to correctly assess these risks.

Key-words: Intravitreal injection, anti-VEGF monoclonal antibodies, ranibizumab, bevacizumab, cardiovascular events, non ocular hemorrhagic event.

REMERCIEMENTS

Aux membres du Jury :

A Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA

Vous me faites l'honneur de présider cette thèse.
Monsieur le Professeur Pisella, vos compétences dans le domaine de la chirurgie réfractive sont à l'origine de ma venue sur Tours et m'ont convaincue de poursuivre dans cette voie. Vous avez participé à la réalisation d'un de mes rêves qui était d'allier l'utile à l'agréable en m'accordant l'interchu en Guadeloupe. Merci pour votre dynamisme, votre bonne humeur et votre bienveillance qui nous guide au quotidien tel un aiguilleur du ciel ! Vous pilotez votre service tel un Airbus A380 !
Veuillez trouver ici l'expression de ma très grande estime et de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT

Vous me faites l'honneur de participer à mon jury de thèse.
Votre disponibilité, votre esprit critique et vos conseils judicieux ont été précieux tout au long de ce travail. Merci pour votre générosité, votre soutient lors des différentes présentations et votre patience durant les longues soirées de relecture.
Que ce travail soit l'expression de mon plus grand respect et de ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Gilles PAINTAUD

Vous me faites l'honneur de juger cette thèse.
Je vous remercie pour votre disponibilité et d'avoir accepté d'examiner ce travail.
Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Marie Laure LE LEZ

Tu me fais l'honneur de juger cette thèse.
Je te remercie d'avoir pris le temps, malgré tes nombreuses obligations d'examiner ce travail. La rétine médicale étant ton cheval de bataille, ton avis nous a été précieux. Merci pour ta disponibilité et ton implication dans le service au quotidien et particulièrement pour nous les internes.
Que ce travail soit l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Madame le Docteur Théodora BEJAN- ANGOULVANT

Tu m'as fait l'honneur de diriger cette thèse.
Une rencontre, une idée hasardeuse, un brin de cardiologie mélangé à une pincée d'ophtalmologie, le tout saupoudré d'un voile de pharmacologie et nous voilà parties sur le chemin de la thèse. Ta patience, ta transmission du savoir, et ta bienveillance ont été un élément majeur dans la réalisation de ce travail. De façon rassurante, tu étais présente à chaque étape de mon internat et toujours de bons conseils.
Je te remercie de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagnée tout au long de ce projet avec une disponibilité et un enthousiasme sans faille.
Sois assurée de mon profond respect et de ma sincère gratitude.

A mes Maîtres d'internat et Enseignants :

-Monsieur le Docteur Jean Marie BAUDET : Vous m'avez fait découvrir « Le Monde de l'Ophtalmologie » avec cette passion qui vous anime au quotidien. Votre dévouement auprès des internes et votre générosité n'ont d'égal que la réussite de votre service. Pour tout ce que vous m'avez appris, je vous remercie.

- Madame le Docteur Emmanuelle LALA : Pour ta patience, ton oreille attentive, tes conseils judicieux et nos conversations thermo mix… Pour tous ces bons moments passés à Clocheville et au bloc à tes côtés, je te remercie.

-Madame le Docteur Sophie ARSENE : Bien que je n'aie pas eu l'occasion d'être ton binôme, merci pour les avis « rétine chir » et autres toujours précieux.

-Monsieur le Docteur Jean RATEAU : Greffe, kératocône, chir ref, et une bonne dose de bonne humeur, merci pour cette recette magique que tu détiens et que tu partages sans modération.

-Monsieur le Docteur Samuel MAJZOUB : Un de mes grands regrets est celui de ne pas avoir eu l'occasion de partager ton savoir de paupiériste et de glaucomateux.

-Monsieur le Professeur Thierry DAVID : Merci pour votre accueil et votre pédagogie, optimale et rigoureuse même sous les tropiques.

-Madame le Docteur Annie-Pierre JONVILLE-BERA : Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service alors que je n'étais encore toute jeune, faute de quoi cette thèse n'aurait jamais vu le jour.

Aux chefs qui m'ont encadrée :

Claire, Marie, Thomas, Marine, Gildas, Naoual et Guillaume, je vous remercie pour votre enseignement et votre disponibilité. Et tout particulièrement à toi Guillaume pour ta bonne humeur communicative, ton soutien et ton doctorat en « Word » qui m'a bien aidé pour la mise en page de cette thèse. Cornée, cataracte, glaucome, le reste … tu connais la chanson !

A mes co-internes :

Flavien, Sarah, Léa, Etienne, Sonia, et Ammar.

A l'équipe d'ophtalmologie :

Merci à l'ensemble de l'équipe de consultation, infirmières et aides soignantes, aux orthoptistes et élèves orthoptistes, à l'équipe d'explo de choc et sans oublier les secrétaires et infirmières de programmation qui font tourner le service de consultation.
Merci aussi à l'équipe du bloc, de chirurgie ambulatoire, et d'hospitalisation.

A mes amis :

- La Team de Bourges : Valou, Jo, Elodie et Gaufrette, toujours fidèles au poste. Merci pour ces moments de complicité et de partage. Je compte sur toi Valou pour assurer la 1 ère partie !

- La Team de Blois : Flo, Ramzi et Youness, ma famille d'accueil ! Merci pour ces soirées à la maison au coin du feu, à refaire le monde ou pas … Votre optimisme et votre bienveillance me sont chers.

- La Team de Dreux : Cécilia, Émeline, Alice, Julie, Pierre Yves et Joachim. Qui a dit que Dreux c'était nul ? Merci pour ces moments passés ensemble, rien de tel pour se changer les idées.

- La Team de Gwada : Chacha, Tania, Aimée, Pauline, Charles et Olivier : Merci pour ces 6 mois inoubliables pleins de soleil et de bonne humeur. A quand la prochaine soirée antillaise?

- La Team du Nord : Merci à ceux qui restent présents malgré la distance.

- Merci à toi Hédia pour ta relecture.

A ma famille

Enfin mes remerciements vont à ma famille, qui m'a soutenu tout au long de mon parcours. Merci pour votre soutient au quotidien, depuis toutes ces années vous êtes toujours présents dans les bons et les mauvais moments et ce malgré la distance. Soyez assurés de ma profonde gratitude d'être venus à Tours ce jour.

Aux collègues des Laboratoires :

-Sandra du laboratoire Alcon
-Myriam du laboratoire Bayer
-Bertrand du laboratoire Horus
-Brigitte du laboratoire Europhta
-David du laboratoire Théa

Parce que vous avez, chacun à votre manière, marqué mon internat, et transmis votre savoir, je vous remercie.

« La beauté est dans les yeux de celui qui regarde. »
Oscar Wilde

TABLE DES MATIÈRES

RESUME 6
ABSTRACT 7
REMERCIEMENTS 8
TABLE DES MATIÈRES 11
INTRODUCTION 13
I. RAPPEL ANATOMIQUE 13
II. LES DIFFÉRENTES MACULOPATHIES 14
A. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA) 14
1. Définition 14
2. Épidémiologie 14
3. Facteurs de risque 15
La DMLA est une pathologie multifactorielle : 15
4. Physiopathogénie 15
B. L'Œdème Maculaire Diabétique (OMD) 15
1. Définition 15
2. Épidémiologie 16
3. Facteurs de risque 16
4. Physiopathogénie 17
C. L'Occlusion Veineuse Rétinienne (OVR) 18
1. Définition 18
2. Epidémiologie 18
3. Facteurs de risque 19
4. Physiopathogénie 19
III. LES THÉRAPEUTIQUES 20
A. Les différentes options thérapeutiques 20
B. Les anti-VEGF 20
IV. OBJECTIF DE L'ÉTUDE 22
MATÉRIELS ET MÉTHODE 23
I.BASE DE DONNÉES ET STRATÉGIE DE RECHERCHE 23
II. CRITÈRES D'INCLUSION 23
III. ÉVALUATION DU RISQUE DE BIAIS 23
IV. CRITÈRES DE JUGEMENT 23
V. EXTRACTION DES DONNÉES 24
VI. ANALYSE STATISTIQUE 24
RÉSULTATS 25
I. ÉTUDES INCLUES 25
II. RISQUE DE BIAIS 29

III. ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS 30
IV. ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES NON OCULAIRES 31
V. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES 32
DISCUSSION 33
LIMITES DE L'ÉTUDE 34
CONCLUSION 36
REFERENCES 37
ANNEXES 39
I.eTable 1 : Stratégie de recherche 39
II.eTable 2 : résumé statistique de la comparaison des anticorps anti-vegf versus groupe contrôle pour les critères principaux et secondaires, et l'analyse en sous- groupe. 40
III.eTable 3 : Analyse de sensibilité pour le critère APTC selon différentes méthodes. 41
IV.eTable 4 : Résumé statistiques de l'analyse en sous-groupe de la durée du suivi dans le groupe ranibizumab versus groupe contrôle 41
V.eTable5 : Résumé statistique de la comparaison du bevacizumab versus le ranibizumab pour les critères principaux et secondaires. 42
VI.eTable 6 : Résumé statistique de la relation dose-effet du ranibizumab pour les critères principaux et secondaires 42
VII.eTable 7 : Analyse de sensibilité pour les hémorragies non oculaires selon différentes méthodes 43
VIII.eFigure 1 : Graphique du risque de biais. 43
IX.eFigure 2: Graphique en entonnoir pour les événements cardiovasculaire majeurs (critères APTC). 44
X.eFigure 3 : Graphique en entonnoir pour les hémorragies non oculaires. 44
ARTICLE ORIGINAL 45
SERMENT D'HIPPOCRATE 55

INTRODUCTION

I. RAPPEL ANATOMIQUE

La rétine est une fine membrane de 550 µm d'épaisseur qui tapisse la face interne du globe oculaire. Ce tissu neuro-sensoriel, constitué de dix couches histologiques, permet de capter les informations visuelles et de les transmettre au système nerveux central.

On distingue une région centrale maculaire d'un diamètre de 5,5 mm, centrée par la fovéa. Celle-ci est la zone d'acuité maximale, qui donne la vision la plus précise en éclairage diurne.

La rétine est vascularisée par l'artère centrale de la rétine, qui provient de l'artère ophtalmique, branche de l'artère carotide interne.

Anatomiquement, l'artère centrale de la rétine se divise, au niveau de la papille, en 4 branches (artères rétiniennes temporales supérieure et inférieure, et nasales supérieure et inférieure) qui se divisent en réseau terminal, non anastomotique.

La vascularisation rétinienne présente deux particularités : l'existence de « jonctions serrées » étanches entre les cellules endothéliales vasculaires (barrière hémato-rétinienne interne), et l'absence d'innervation vasculaire sympathique et parasympathique. Ainsi, le débit sanguin rétinien est régi par un système d'autorégulation locale afin de maintenir un débit constant.

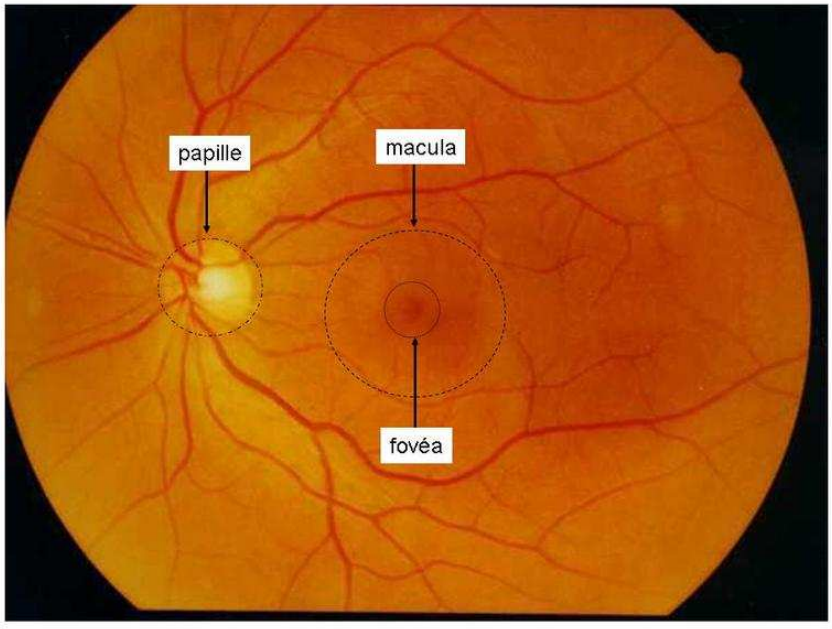


Photo : Fond d'œil normal

II. LES DIFFÉRENTES MACULOPATHIES

Les pathologies oculaires telles que la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), l'œdème maculaire diabétique(OMD) et l'occlusion veineuse rétinienne (OVR) sont des maladies fréquentes qui mettent en jeu le pronostic visuel et représentent donc un problème majeur de santé public.

A. La Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age (DMLA)

1. Définition

Le terme de dégénérescence maculaire liée à l'âge correspond à un ensemble de lésions dégénératives secondaires à des facteurs de susceptibilité génétiques et/ou environnementaux, qui altèrent l'aire centrale de la rétine chez les personnes âgées de plus de 50 ans. L'atteinte est en général bilatérale, mais peut être asymétrique.
Ce terme inclut des stades précoces sans retentissement fonctionnel, regroupés sous le terme de maculopathie liée à l'âge (MLA), et des stades tardifs (DMLA exsudative ou atrophique) caractérisés par une atteinte de la fonction visuelle centrale :

- La MLA est la forme précoce de la maladie. Elle précède la DMLA. Elle est caractérisée par la présence de drusens et/ou d'altérations de l'épithélium pigmentaire.

- La DMLA proprement dite peut prendre deux formes :

  - La forme atrophique, dite aussi "forme sèche", caractérisée par des altérations de l'épithélium pigmentaire entraînant une perte des photorécepteurs et un amincissement fovéolaire ; son évolution est lentement progressive.

  - La forme exsudative, appelée "forme humide" ou "forme néovasculaire", caractérisée par le développement de néovaisseaux choroïdiens qui peuvent se traduire par la présence de décollement séreux rétinien, d'un décollement de l'épithélium pigmentaire et/ou par la présence d'hémorragie rétinienne; l'évolution peut être rapidement progressive voire brutale.

2. Épidémiologie

La DMLA est la principale cause de malvoyance et de cécité légale chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays développés et la troisième cause de cécité dans le monde. [1-3]

La prévalence globale de la maladie est de 8% après 50 ans, soit environ 1,5 million de personnes en France. La forme exsudative de la DMLA est nettement moins fréquente (20%) que la forme atrophique mais entraîne les complications fonctionnelles les plus sévères.

3. Facteurs de risque

La DMLA est une pathologie multifactorielle :

-Facteurs de risque avérés :

- L'âge
- L'hérédité
- Le tabagisme

-Facteurs de risque suspectés:

- Sexe féminin
- Ethnie
- Alimentation
- Obésité
- Facteurs de risque cardiovasculaire

4. Physiopathogénie

La DMLA est la conséquence du vieillissement rétinien qui entraîne des modifications anatomiques telles que :

- L'altération des segments externes des photorécepteurs
- L'accumulation de lipofuscine au niveau de l'épithélium pigmentaire
- L'accumulation de débris cellulaires et diminution de la perfusion choroïdienne

Ceci va tendre vers l'hypoxie et stimuler les facteurs inflammatoires et pro-angiogéniques qui favorisent la formation de néovaisseaux choroïdiens et la survenue de la forme exsudative de la DMLA.

En l'absence de traitement, l'exsudation à travers les néovaisseaux choroïdiens entraîne rapidement une destruction des photorécepteurs, pouvant être responsable d'une baisse d'acuité visuelle sévère, de métamorphopsies et d'un scotome central.

B. L'Œdème Maculaire Diabétique (OMD)

1. Définition

L'oedème maculaire du diabétique peut s'associer à tous les stades de Rétinopathie Diabétique (RD). Cependant, son incidence augmente avec la sévérité de la rétinopathie.

La classification de la RD est établie en fonction du risque visuel lié à la sévérité de l'ischémie rétinienne. Elle débute par un stade de rétinopathie diabétique non proliférante minime puis modérée, et évolue vers la rétinopathie diabétique non proliférante sévère (ou préproliférante) caractérisée par une ischémie rétinienne étendue, puis vers le stade de rétinopathie diabétique proliférante avec la présence de néovaisseaux à la surface de la rétine et/ou sur la papille.

Classification de la maculopathie diabétique selon l'ALFEDIAM

- Œdème maculaire : tout épaississement rétinien ou exsudat du pôle postérieur.
- Œdème maculaire focal : épaississement rétinien focal ou exsudats, secondaires à des points de fuite localisés.
- Œdème maculaire diffus : épaississement rétinien étendu, secondaire à des diffusions à partir de l'ensemble du lit capillaire dilaté.
- Œdème maculaire tractionnel
- Maculopathie ischémique : occlusion étendue des capillaires maculaires et parfois des artérioles à destinée maculaire.

La baisse d'acuité visuelle liée à l'œdème maculaire est progressive, et peut entraîner une cécité.

2. Épidémiologie

La rétinopathie diabétique est la troisième cause de cécité tout âge confondu et la première cause avant 50 ans.[4] On estime qu'environ 30% des diabétiques sont porteurs d'une rétinopathie, soit environ un million de patients en France. On peut estimer qu'après 15 années de diabète, 2% des diabétiques sont aveugles et 10% souffrent de malvoyance.

La rétinopathie diabétique est aussi fréquente au cours du diabète de type 1 qu'au cours du diabète de type 2.

Le risque à long terme des diabétiques de type 2 est moins celui d'une rétinopathie proliférante que celui d'un œdème maculaire.

3. Facteurs de risque

L'OMD est la 1 ère cause de baisse d'acuité visuelle chez le patient diabétique. Son incidence est corrélée à:

- La durée du diabète
- La qualité du contrôle glycémique
- La prise d'insuline
- La sévérité de la rétinopathie diabétique
- L'hypertension artérielle
- Le syndrome d'apnée du sommeil

4. Physiopathogénie

La RD est une conséquence de l'hyperglycémie chronique.

De nombreux mécanismes sont impliqués dans la pathogénie de la RD: activation de la voie de l'aldose-réductase conduisant à l'accumulation intracellulaire de sorbitol, la glycation des protéines entraînant un épaississement des membranes basales, le stress oxydatif, l'activation du système rétine angiotensine, l'inflammation, et une hypoxie relative ayant pour conséquence la sécrétion locale de facteurs de croissance angiogéniques tel que le facteur de croissance vasculaire endothélial (VEGF).

La conséquence étant une stimulation de la néo-angiogénèse et également de la perméabilité capillaire menant à l'œdème rétinien. (Schéma n°1)

Les phénomènes occlusifs et œdémateux évoluent de façon concomitante, les phénomènes œdémateux prédominant au pôle postérieur, constituant l'œdème maculaire, et les phénomènes occlusifs affectant surtout la rétine périphérique.

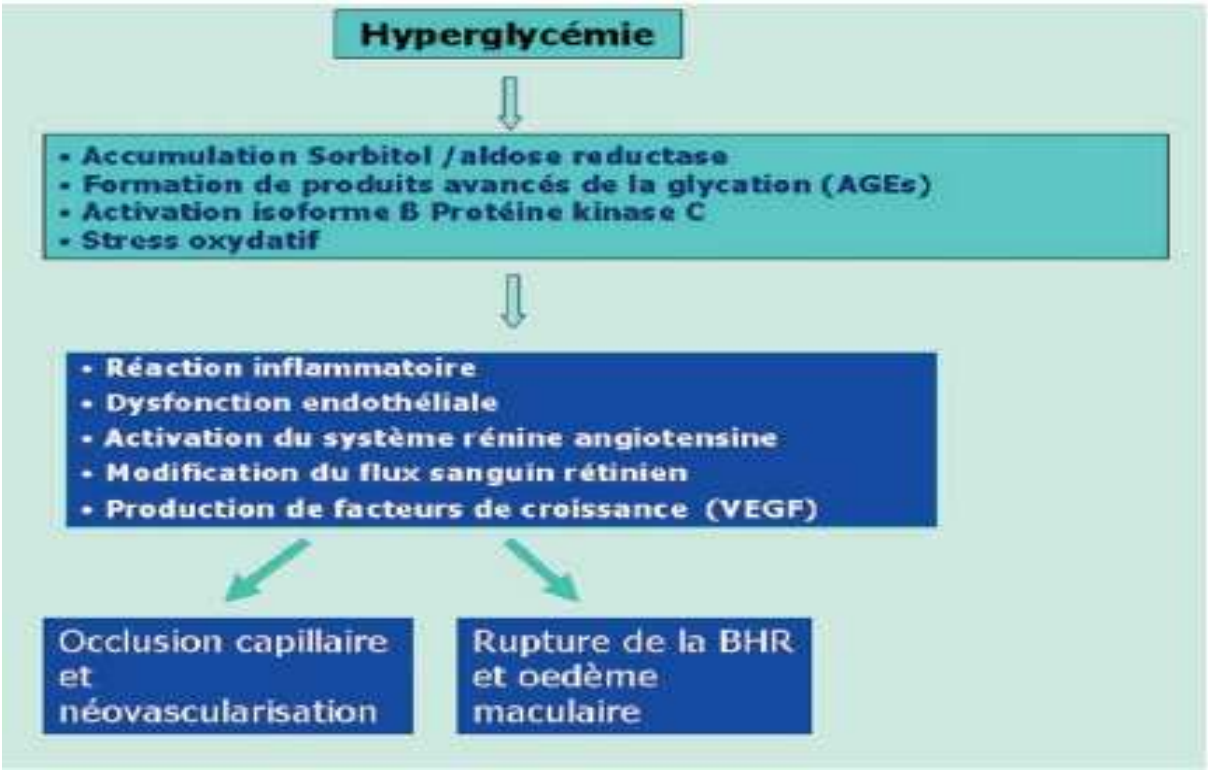


Schéma n°1 : Mécanismes impliqués dans la pathogénie de la rétinopathie diabétique.

C. L'Occlusion Veineuse Rétinienne (OVR)

1. Définition

L'OVR est une pathologie fréquente, en particulier chez le sujet âgé présentant des facteurs de risque vasculaire. L'OVR comprend les occlusions de veine centrale de la rétine (OVCR) et les occlusions de branches veineuses rétiniennes (OBVR).

- L'OVCR

Elle résulte d'une gêne au retour veineux des veines rétiniennes se rendant à la papille (dilatation et tortuosité veineuse, œdème papillaire, hémorragies rétiniennes +/- nodules cotonneux).
Le pronostic fonctionnel dépend de la forme clinique de l'OVCR. On décrit en effet deux formes principales :

- **Les formes non-ischémiques** sont les plus fréquentes, 3/4 environ de l'ensemble des OVCR. Elles ont, dans la moitié des cas, une évolution favorable.
  L'évolution est ailleurs moins favorable s'il existe :
  - un passage vers une forme ischémique (environ 1/4 des cas).
  - la persistance d'un **oedème maculaire cystoïde (OMC),** responsable d'une baisse d'acuité visuelle permanente.

- **Les formes ischémiques** représentent environ 1/4 des OVCR. On peut les apparenter à un infarcissement hémorragique de la rétine. Elles sont de pronostic beaucoup plus sévère. Elles peuvent se compliquer de néovascularisation irienne, pré-rétinienne et/ou pré-papillaire.

- L'OBVR

Les modifications du fond d'oeil au cours des OBVR sont identiques à celles des OVCR, mais limitées au territoire drainé par la veine occluse : l'occlusion est située à un croisement artério-veineux (signe du croisement), liée à la compression de la veine rétinienne par la paroi épaissie de l'artère artérioscléreuse.

- Dans la majorité des cas, l'évolution est spontanément favorable.
- L'évolution peut être défavorable s'il existe :
  - une maculopathie ischémique.
  - un **œdème maculaire** persistant.
  - des néovaisseaux prérétiniens.

2. Epidémiologie

L'OVR est l'affection vasculaire rétinienne la plus fréquente après la RD et représente la 2ème cause de cécité avant 50 ans. [4] L'incidence augmente avec l'âge, avec un maximum autour de 60-65 ans.

3. Facteurs de risque

- Sujets de plus de 50 ans (dans 75% des cas après 60 ans)
- Sexe masculin
- Facteurs de risque vasculaire : Artériosclérose, HTA, hypercholestérolémie, diabète, tabagisme, syndrome d'apnée du sommeil
- Hypertonie oculaire (OVCR)
- Trouble de coagulation chez les patients < 50 ans.

4. Physiopathogénie

La pathogénie des OVCR et OBVR n'est pas complètement élucidée, mais il a été suggéré qu'un dysfonctionnement hémodynamique ou que l'épaississement de la paroi de l'artère centrale de la rétine, athéroscléreuse, pourrait entraîner une compression de la veine centrale adjacente et son occlusion, entraînant une stase veineuse rétinienne, une rupture de la barrière hémato-rétinienne et une augmentation de la perméabilité vasculaire par production de médiateurs pro-inflammatoires et du VEGF.

L'OMC après OVCR est due à une diffusion de l'ensemble du lit capillaire maculaire périfovéolaire ; celui-ci peut persister de façon prolongée, malgré la régression de la dilatation veineuse. Son pronostic fonctionnel est médiocre.
Il en est de même pour l'œdème maculaire de l'OBVR, qui est cependant moins sévère car sectoriel, et limité au territoire maculaire intéressé par l'occlusion veineuse.

III. LES THÉRAPEUTIQUES

A. Les différentes options thérapeutiques

Le traitement de ces maladies est primordial afin de retarder la perte de vision chez ces patients âgés et de préserver leur pronostic fonctionnel.

Pour la DMLA exsudative, l'injection intra vitréenne des anti-VEGF est actuellement le traitement de première intention. En cas de réponse insuffisante, il est possible d'y associer un traitement par photothérapie dynamique à la vertéporfine.

Pour l'OMD, la prise en charge de 1 ère intention consiste à l'équilibre des facteurs systémiques tels que l'équilibre glycémique, tensionnel, lipidique et le traitement du syndrome d'apnée du sommeil. En cas d'œdème maculaire diffus associé à une acuité visuelle inférieure à 5/10, un traitement par anti VEGF en intra vitréen est indiqué. En cas d'échec, un traitement par injection intra vitréenne de corticoïde est aussi possible. Enfin, le laser reste indiqué dans le cadre des œdèmes maculaires focaux ou à prédominance focale.

Les injections d'anti VEGF et de corticoïdes sont devenues le traitement de première intention de l'œdème maculaire de l'OVR associé à une baisse d'acuité visuelle <5/10. Elles sont associées au traitement des facteurs de risque cardiovasculaire. La photocoagulation au laser Argon reste indiquée en cas de mal perfusion rétinienne étendue au-delà d'une hémirétine.

B. Les anti-VEGF

Le VEGF est un facteur de croissance endothélial présent dans l'organisme sous plusieurs isoformes: $VEGF_{121,}VEGF_{145}$, $VEGF_{165}$, VGF_{183}, $VEGF_{206}$.
Il est présent au niveau de plusieurs organes comme le cerveau, le rein, l'appareil disgestif et l'œil où il participe à l'angiogenèse, l'inflammation et la perméabilité vasculaire.

Au niveau de l'œil, le VEGF est fortement concentré dans l'épithélium pigmentaire rétinien et permet le développement embryologique de la vascularisation de l'œil, le maintien d'un flux sanguin suffisant pour assurer le bon fonctionnement de l'épithélium pigmentaire et des photorécepteurs et joue un rôle trophique (nutrition) pour la choriocapillaire et de maintien de la fenestration de la choriocapillaire.[5]

La DMLA, l'OMD et l'OVR ont en commun une dysrégulation de la synthèse de médiateurs inflammatoires. Il est synthétisé en excès sous l'influence de divers stimuli tels que l'hypoxie rétinienne[6-8] ou l' hyperglycémie.[9] (Schéma n°2)

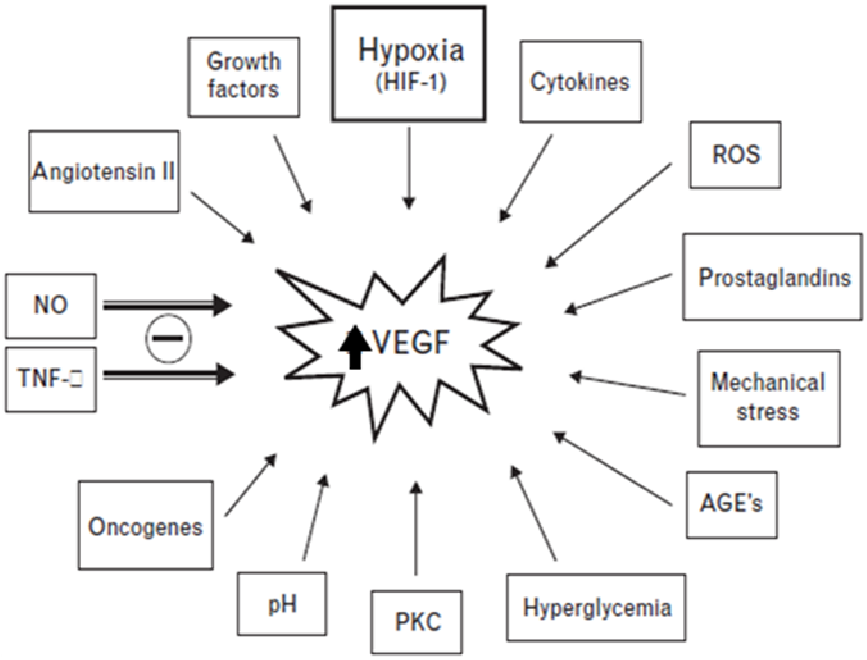


Schéma n°2 : Facteurs de régulation du VEGF.

Plusieurs traitements anti-VEGF sont disponibles pour le traitement de l'œdème maculaire: le pegaptanib, l'aflibercept et deux anticorps monoclonaux : le ranibizumab et le bevacizumab.

Le pegaptanib est un oligonucléotide pegylé (Macugen) qui cible uniquement l'isoforme VEGF 165 et ayant l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour la DMLA exsudative en 2004 aux Etats-Unis et en 2006 en Europe.

L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante (Eylea, 2012) bloquant toutes les isoformes de VEGF-A ainsi que le facteur de croissance placentaire (PlGF). Il possède l'AMM dans le traitement de la DMLA exsudative, l'OMD et l'OVR en Europe et aux États-Unis.

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps humanisé (Lucentis, 2007), bloquant toutes les isoformes du VEGF et ayant l'autorisation pour le traitement de la DMLA exsudative, l'OMD, et l'OVR en Europe et aux Etats Unis.[10]

Le bevacizumab, est un anticorps complet humanisé (Avastin) ayant l'AMM pour le traitement des cancers solides métastatiques (2005) [11] mais qui est largement utilisé hors AMM pour la DMLA exsudative, l'OMD, et l'OVR. Son utilisation semble valable en raison de son moindre coût [12] et de son efficacité comparable à d'autres traitements.[13]

Seules les deux dernières molécules ont été inclues dans l'étude, le pegaptanib n'étant plus utilisé, ayant démontré une efficacité moindre, et l'aflibercept étant une protéine de fusion récemment mise sur le marché.

Ces agents anti-VEGF administrés par voie intravitréenne bloquent l'action de l'isoforme VEGF-A, inhibant la néovascularisation.[14] Ils ont montré leur efficacité en préservant la fonction visuelle dans la DMLA, [15] l'OMD, [16] et l'OVR. [17,18] (Schéma n°3)

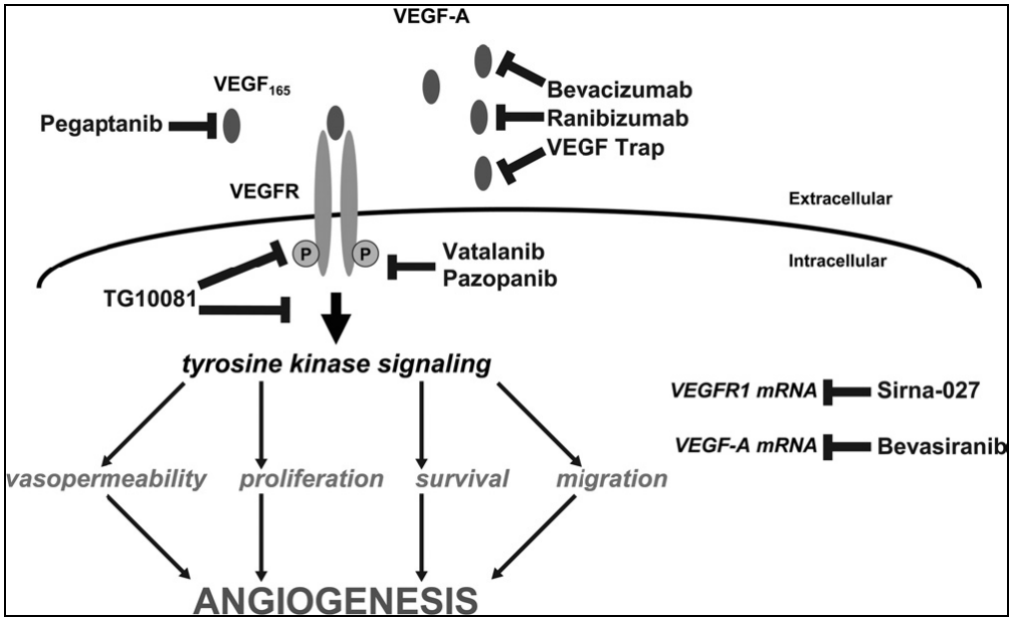


Schéma n°3 : Sites d'inhibition des différents anti-VEGF.

Cependant, les effets systémiques de ces agents par voie intravitréenne, sont inconnus. L'usage systémique du bevacizumab dans le traitement du cancer colorectal a été associé à de graves effets indésirables cardiovasculaires tels que l'hypertension, [19] la survenue d'évènements thromboemboliques artériels, [20,21] d'hémorragies et de décès.[22]

Étant donné qu'un passage systémique des agents anti-angiogéniques par voie intravitréenne ait été démontré, [23,24] il existe donc un rationnel en faveur de la survenue possible d'événements indésirables systémiques.

Bien que le bevacizumab par voie intravitréenne soit administré à une dose de 1,0 à 2,5 mg (150 fois moins que la dose systémique utilisée en oncologie), [25] l'inhibition du VEGF peut induire des effets indésirables systémiques graves chez des patients diabétiques ou des personnes âgées à risque accru d'évènements indésirables cardiovasculaires.[26] De plus, certains essais cliniques [27] suggèrent que l'utilisation intra vitréenne de ranibizumab est associée à une légère augmentation du risque d'hémorragie non oculaire.

IV. OBJECTIF DE L'ÉTUDE

Pour répondre à ces questions, nous avons donc réalisé une revue systématique et une méta-analyse des essais cliniques, afin d'évaluer le risque d'évènement indésirable cardiovasculaire et d'hémorragie non oculaires associé à l'utilisation des anticorps anti-VEGF, ranibizumab et bevacizumab par voie intravitréenne, chez des patients atteints de DMLA, d'OMD et d'OVR.

MATÉRIELS ET MÉTHODE

I.BASE DE DONNÉES ET STRATÉGIE DE RECHERCHE

Les études ont été identifiées dans les bases de données d'essais contrôlés de MEDLINE et Cochrane, de la date de création jusqu'au 30 juin 2013, sans restriction de langue. Les mots clés suivants ont été utilisés: *bevacizumab, ranibizumab, intravitréenne, essai clinique, et essai randomisé contrôlé.*
Nous avons aussi examiné la bibliographie des méta-analyses et des études sélectionnées. (Annexe eTable 1).

II. CRITÈRES D'INCLUSION

La sélection des études admissibles a été faite par un auteur (MT). Les critères d'inclusion étaient des essais cliniques randomisés comparant le ranibizumab ou le bevacizumab par voie intravitréenne versus l'absence de traitement (placebo) ou un traitement non-antiangiogénique, chez les patients atteints de DMLA exsudative, OMD ou OVR. Les essais comparant différents protocoles thérapeutiques de ranibizumab ou bevacizumab ont également été inclus dans cette revue systématique pour une analyse dose-effet.
Pour tenir compte des résultats cardiovasculaires cliniquement pertinents comme la mortalité, nous avons inclus les études avec une période de suivi minimum de 3 mois.

III. ÉVALUATION DU RISQUE DE BIAIS

Deux auteurs (MT et TB-A.) ont évalué la qualité méthodologique des essais sélectionnés en fonction des critères de risque de biais de Cochrane. Nous avons examiné les domaines suivants: (1) séquence de randomisation (biais de sélection), (2) dissimulation de la répartition (biais de sélection), (3) masquage des participants et du personnel (biais de performance), et (4) masquage de l'évaluation des résultats (biais de détection) des évènements indésirables. Nous avons considéré le risque de biais comme faible si le masquage des participants, du personnel et l'évaluation des résultats était convenable; autrement, le risque de biais était considéré comme élevé ou inconnu.

IV. CRITÈRES DE JUGEMENT

Nos critères de jugement principaux étaient les événements cardiovasculaires majeurs, utilisant les critères de « the Antiplatelet Trialists' Collaboration » (APTC) [28], et les événements hémorragiques non oculaires. Le critère APTC est un critère composite comprenant l'infarctus du myocarde non fatal qu'il soit ischémique ou hémorragique, l'AVC ou le décès vasculaire ou de cause inconnue.

Les critères secondaires incluaient la mortalité toutes causes confondues, la mortalité cardio-vasculaire, l'accident vasculaire cérébral, l'infarctus du myocarde, les événements thromboemboliques veineux (ETEV), l'hypertension artérielle et la protéinurie.

V. EXTRACTION DES DONNÉES

Les données provenant des essais inclus ont été extraites par un auteur (MT), avec une relecture complète des données extraites par un deuxième auteur (TB-A.). Les différences retrouvées ont été jugées par les deux auteurs.

Nous avons extrait les données de la plus longue période de suivi possible en s'assurant que moins de 10% des patients du groupe contrôle ne passe dans le groupe avec le traitement actif. Quand le nombre de patient ayant changé de groupe était supérieure à 10%, nous incluions uniquement les données recueillies avant le croisement.

VI. ANALYSE STATISTIQUE

Nous avons extrait des données agrégées de rapports publiés. Nous rapportons les résultats sous forme d'odds ratios (ORs) avec un IC à 95%. Nous avons mené une méta-analyse à effets fixes en utilisant la méthode de Peto [29], celle-ci étant plus puissante et moins biaisée en cas de faible taux d'événements et de déséquilibre non significatif entre les groupes de traitement.

Notre comparaison principale était le traitement anti-VEGF versus un groupe contrôle. Dans les essais qui ont évalué différentes posologies du même anticorps, nous avons rassemblé l'ensemble des doses d'anticorps dans un seul bras versus le groupe contrôle, afin de conserver la randomisation (par exemple, le ranibizumab, 0,3 mg et 0,5 mg).

Nous nous sommes ensuite intéressés à la comparaison du bevacizumab versus le ranibizumab et enfin nous avons comparé une forte dose versus une faible dose d'anticorps. Cette dernière comparaison n'était possible que pour les études évaluant deux doses ou plus du même anticorps (seules les études ranibizumab).

L'hétérogénéité statistique entre les essais a été évaluée avec le test du χ^2 et I^2. L'hétérogénéité a été considérée comme significative si la valeur de P était <0,1 et considérée comme élevée si la valeur de I^2 était supérieur à 50%.

Nous avions prévu une analyse en sous-groupe pour étudier l'effet des différentes variables: le type d'anticorps utilisé (ranibizumab ou bevacizumab), type de maladie (DMLA, OMD ou OVR), la durée de suivi et la qualité de l'étude.

Pour les résultats principaux, nous avons effectué une analyse de sensibilité en utilisant la méthode Mantel-Haenszel avec un modèle à effet fixe (0,5) et une régression linéaire comme décrit par Sweeting et al [30]. Nous avons effectué des analyses de sensibilité pour évaluer l'impact des études dans lesquelles le traitement contrôle pouvait provoquer des événements cardiovasculaires indésirables (par exemple: la vertéporfine). Le test de corrélation et le test de régression linéaire ont été utilisés pour tester l'asymétrie du graphique en entonnoir évaluant le biais de publication.

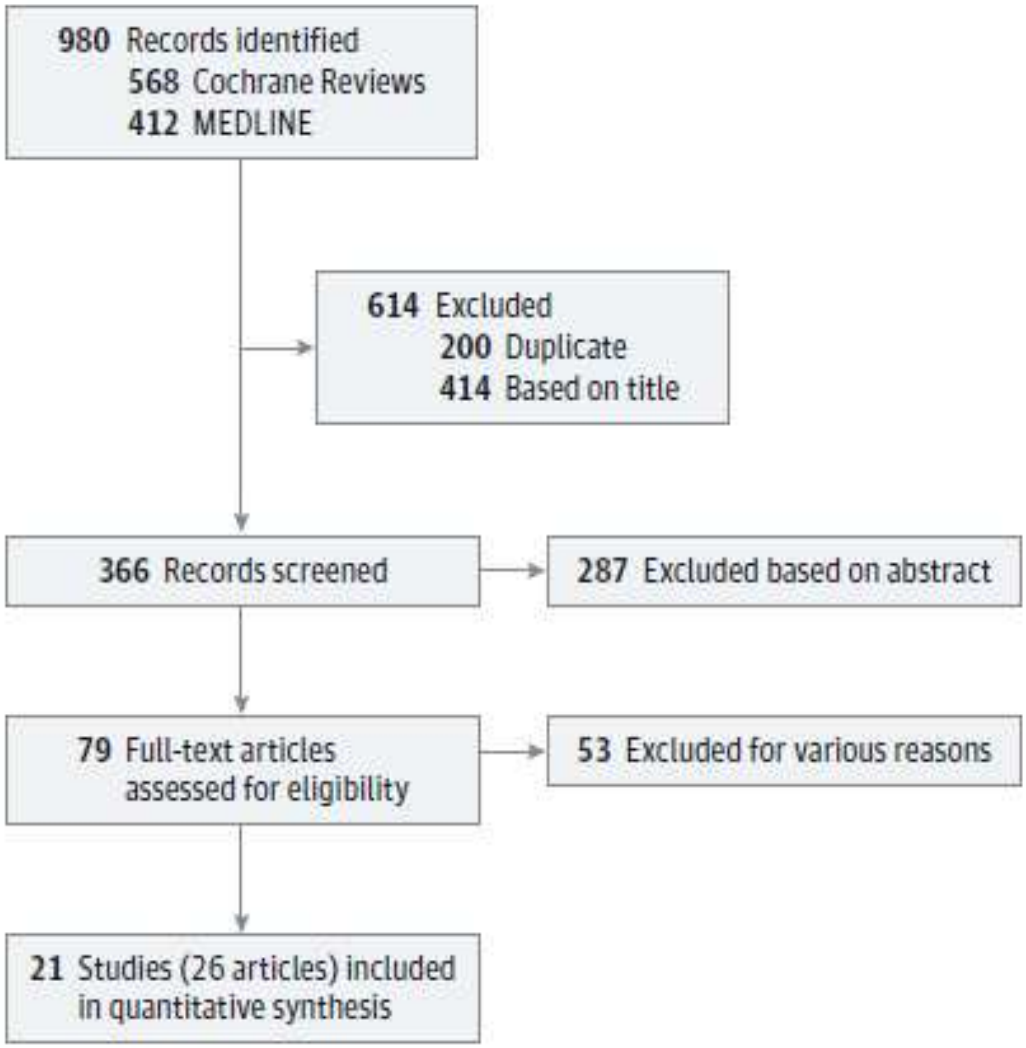
Les analyses statistiques ont été effectuées à l'aide de Revman, la version 5.1, et des logiciels de R, la version 2.11.1[31] (la méta package[32])

RÉSULTATS

I. ÉTUDES INCLUES

Le nombre d'études identifiées à chaque étape de la revue systématique est illustré dans la figure 1. Après la suppression des références en double, les recherches ont identifié 780 articles. Selon nos critères de sélection, 21 essais cliniques randomisés [13, 17, 18, 27,33-54] ont été récupérés dont 9557 patients (tableau).

Figure 1. Diagramme de flux de la sélection des études



*Les principales raisons de l'exclusion des articles en texte intégral étaient l'absence d'effets indésirables rapportés ou l'absence de détails sur les événements indésirables.

Douze études [13, 27,33-46] incluaient des patients atteints de la DMLA (6616 patients; âge moyen 78 ans) et comparaient le ranibizumab versus un groupe contrôle (4 études), deux doses de ranibizumab (3 études), le bevacizumab versus un groupe contrôle (1 étude), et le ranibizumab versus le bevacizumab (4 études).

Sept études [47-52] incluaient des patients atteints d'OMD (2152 patients; âge moyen 63 ans) et comparaient le ranibizumab versus un groupe contrôle (6 études) ou le bevacizumab versus un groupe contrôle (1 étude). Deux études [55,56] ont été exclues car deux yeux par patient pouvaient être randomisés, donc cela impliquait un report des événements indésirables par œil et non par patient.

Nous avons décidé de conserver les données de l'étude Elman et al [50], car bien que deux yeux soient randomisés, les auteurs rapportaient les événements indésirables par participant. Deux études [17, 18, 53,54] incluaient des patients atteints d' OVR (n=789) et évaluaient le ranibizumab versus le placebo.

L'étude comparative entre le ranibizumab et le groupe contrôle incluait 12 études (n=4346),* deux études comparaient le bevacizumab et un groupe contrôle (n=332), [42,52] et 4 études comparaient le bevacizumab et le ranibizumab (n = 2181) .[13, 43- 46]

Le suivi des événements indésirables était de 24 mois dans 5 études, 12 mois dans 13 études, et moins de 12 mois dans trois études.

Dix études ont comparé une dose élevée avec une faible dose de ranibizumab: soit 0,5 mg ou 0,3 mg sur une base mensuelle, ou la même dose mensuelle versus trimestrielle. Pour cette comparaison une durée de suivi plus longue était possible.

*Références 17, 18, 27, 33-38, 47-51, 53, 54

Tableau : Caractéristiques des études incluses

Source	Maladie/Insu /Suivi	Nombre de patients/ Yeux (%femme)	Age moyen (tranche)	Actif/ Traitement contrôle	Exclusion si ATCD de maladie CV	Critère d'éfficacité	Critères de tolérance : Evènements indésirables (EI)	Risque de biais
MARINA ,[27] 2006[b]	DMLA/ double insu/ 24M	716/716 (65)	77 (52-95)	Ranibizumab/placebo	Non	Proportion de patients ayant perdu <15 lettres à 12M (critère principal)	Succinct: Incidence et sévérité des EI oculaires et non oculaires	Faible
ANCHOR,[33,34] 2006, 2009	DMLA/ double insu/ 12M[c]	423/423 (50)	77 (53-97)	Ranibizumab/ verteporfine	Non	Proportion de patients ayant perdu <15 lettres d'AV entre le début et 12M (critère principal)	Succinct: Incidence et sévérité des EI oculaires et non oculaires	Faible
FOCUS,[35,36] 2006, 2008	DMLA/ simple insu/ 24M	162/162 (53)	74 (50-93)	Ranibizumab+verteporfine/ placebo	Inconnu	Proportion de patients ayant perdu <15 lettres à 12M (critère principal)	Succinct: Incidence et sévérité des EI oculaires et non oculaires à 24M (critère principal)	Inconnu/ élevé
PIER,[37,38] 2008, 2010[b]	DMLA/ double insu/ 12M[c]	184/184 (60)	78 (54-94)	Ranibizumab/placebo	Inconnu	Différence du score d'AV de base et à 12M (critère principal). Changement de groupe après 12M	Succinct: Incidence et sévérité des EI oculaires et non oculaires	Faible
SAILOR,[39] 2009[b]	DMLA/ simple insu/ 12M	2378/2378 (59)	79 (51-101)	Ranibizumab/ ranibizumab	Non	Plusieurs critères d'efficacité y compris la modification du score MAVC	Succinct: Incidence des EI graves oculaires et non oculaires pendant 12M (critère principal mais pas de test d'hypothèse formel)	Inconnu / élevé
EXTEND-I,[40] 2010[b]	DMLA/ ouvert/ 12M	88/88 (23)	70 (NR)	Ranibizumab/ ranibizumab	Inconnu	Différence du score MAVC de base et à 6M (critère principal)	Succinct: Incidence des EI de grade 3 dans l'oeil étudié et l'oeil controlatéral jusqu'à 6M (critère principal)	Inconnu / élevé
EXCITE,[41] 2011[b]	DMLA/ double insu/ 12M	353/353 (59)	75 (50-83)	Ranibizumab/ ranibizumab	Inconnu	Différence du score MAVC à 12M (critère principal)	Succinct: EI, EI graves, et signes vitaux ont été évalués chaque mois durant l'étude.	Inconnu / élevé
ABC, [42] 2010	DMLA/ double insu/ 12M	131/131 (47)	80 (50-85)	Bevacizumab/ verteporfine/ placebo	Oui	Proportion de patients ayant gagné ≥15 lettres d'AV à 1an (critère principal)	ETEV spécifiquement évalués: déclaration des EI à chaque visite.	Faible
Subramanian et al, [43] 2010	DMLA/ double insu/ 12M	28/28 (4)	79 (NR)	Ranibizumab/ bevacizumab	Oui	AV et épaisseur fovéale à 1 an (critère principal).135 patients initialement prévus	ETEV spécifiquement évalués: EI oculaire et systémique (pression artérielle, maladie gastro-intestinal, thromboembolique, …)	Faible
CATT, [13,44] 2011, 2012	DMLA/ simple insu/ 24M	1208/1208 (61)	79 (50-90)	Ranibizumab/ bevacizumab	Non	Différence d'AV entre le début et 1 an (critère principal)	Succinct: Incidence des EI oculaires et systémiques	Inconnu / élevé
IVAN, [45] 2012	DMLA/ double insu/ 12M	628/628 (60)	78 (NR)	Ranibizumab/ bevacizumab	Non	MAVC mesuré comme ETDRS à 2ans (critère principal, étude en cours)	ETEV spécifiquement évalués: Survenue d'un événement thromboembolique ou d'insuffisance cardiaque	Faible
MANTA, [46] 2013	DMLA/ double insu/ 12M	317/317 (64)	77 (NR)	Ranibizumab/ bevacizumab	Oui	Différence de la MAVC entre le début et 1an (critère principal). (4 et 2 patients ont reçu le même médicament dans l'autre œil pendant le suivi	Succinct: EI	Faible
READ-2, [47] 2009 [d]	OMD/ ouvert/ 6M	126/126 (58)	62 (NR)	Ranibizumab/ laser	Inconnu	Différence de la MAVC à 6M (critère principal)	Succinct: évaluation de la tolérance	Inconnu / élevé
RESOLVE,[48] 2010	OMD/ double insu/ 12M	151/151 (46)	64 (32-85)	Ranibizumab/ placebo	Inconnu	Différence de la MAVC entre le début et chaque mois pendant 12M.	Succinct: EI graves	Inconnu / élevé

RESTORE[49] 2011	OMD/ double insu/ 12M	345/345 (42)	63 (54-72)	Ranibizumab+ laser/ placebo	Oui	Différence de la MAVC entre de base et mensuelle pendant 12M et la tolérance (critère principal)	Succinct: Incidence des EI et EI graves à 12M	Faible
Elman et al,[50] 2010	OMD/ simple insu/ 12M	691/854 (44)	63 (55-70)	Ranibizumab/ placebo, triamcinolone	Oui	Différence d'AV à 1 an comparé à celle de départ (critère principal)	Succinct: Tolerance	Inconnu / élevé
RIDE,[51] 2012 [b]	OMD/ double insu/ 24M	382/382 (43)	63 (53-74)	Ranibizumab/ placebo	Oui	Proportion de patients ayant gagné 15 lettres à l'ETDRS au score MAVC à 24M (critère principal)	Succinct: Evaluations incluant signes vitaux, tolérance	Faible
RISE,[51] 2012 [b]	OMD/ double insu/ 24M	377/377 (44)	62(52-72)	Ranibizumab/ placebo	Oui	Proportion de patients ayant gagné 15 lettres à l'ETDRS au score MAVC à 24M (critère principal)	Succinct: Evaluations incluant signes vitaux, tolérance	Faible
BOLT,[52] 2010	OMD/ ouvert/ 12M	80/80 (31)	64 (40-86)	Bevacizumab/ laser	Oui	Différence de la MAVC à l'ETDRS à 12M	ETEV spécifiquement évalués: EI systémiques, y compris les ETEV, TA, et les résultats de l'ECG à 12M	Inconnu / élevé
BRAVO,[17, 53] 2010, 2011[b,f]	OVR/ double insu/ 6M	397/397 (47)	66 (26-91)	Ranibizumab/ placebo	Oui	Différence du score MAVC de base à 6M (critère principal)	Succinct: Incidence et gravité des EI oculaires et non oculaires, et EI graves	Faible
CRUISE,[18, 54] 2010, 2011[b,f]	OVR / double insu/6M	392/392 (43)	68 (20-91)	Ranibizumab/ placebo	Oui	Différence du score MAVC de base à 6M (critère principal)	Succinct: Incidence et gravité des EI oculaires et non oculaires, et EI graves	Faible

Abréviations: ABC, Avastin (bevacizumab) pour la forme néovasculaire de la dégénerescence maculaire liée à l'âge; EI, événement indésirable; DMLA,dégénérescence maculaire liée à l'âge; ANCHOR, anticorps anti-VEGF pour le traitement de la DMLA exsudative; ETEV, événements thromboembolique; MAVC, meilleure acuité visuelle corrigée; BOLT, injection intravitréenne de bevacizumab ou traitement Laser dans la gestion des œdème maculaire diabétique; TA, la tension artérielle; BRAVO, ranibizumab pour le traitement des œdème maculaire lié à l'occlusion veineuse rétinienne: Evaluation de l'efficacité et de la sécurité; CATT, Comparaison des traitements de la DMLA; CRUISE, ranibizumab pour le traitement des œdème maculaire lié à l' occlusion veineuse centrale: Evaluation de l'efficacité et de la sécurité; CV, cardiovasculaire; OMD, œdème maculaire diabétique; ECG, électrocardiogramme; ETDRS, Etude du traitement précoce de la rétinopathie diabétique; EXCITE, efficacité et tolérance du traitement mensuel par rapport au ranibizumab trimestriel dans la DMLA exsudative ; EXTEND, efficacité et tolérance du ranibizumab chez les patients japonnais présentant une néovascularisation choroïdienne sous-fovéolaire secondaire à la DMLA; FOCUS, ranibizumab combiné à la thérapie photodynamique à la vertéporfine dans DMLA exsudative ; IVAN, traitements alternatifs pour inhiber le VEGF dans la DMLA exsudative; MANTA, Avastin versus Lucentis dans la DMLA; MARINA, essai sue l'anticorps anti-VEGF ranibizumab dans le traitement de la forme néovasculaire de la DMLA; NR, non rapporté; PIER, Phase IIIb, multicentrique, randomisée, en double aveugle, controlée par injection placebo, étude de l'efficacité et l'innocuité du ranibizumab chez des sujets atteints NVC sous-fovéale avec ou sans CNV visible secondaire à la DMLA; READ, ranibizumab pour l'œdème maculaire diabétique; RESOLVE, Tolérance et éfficacité du ranibizumab dans l'œdème maculaire diabétique ;RESTORE, ranibizumab en monothérapie ou associé au Laser coparé à la monothérapie laser pour l'œdème maculaire diabétique; RIDE, ranibizumab pour l'œdème maculaire diabétique; RISE, ranibizumab pour l'œdème maculaire diabétique; RVO, occlusion veineuse rétinienne; SAILOR, évaluation de la tolérance du Lucentis en intravitréen pour la DMLA; VA, Acuité visuelle.

a) Les informations sur le rapport d'EI ont été considérées comme succinct si les auteurs ne mentionnent pas que ETE ont été spécifiquement évalués.

b) Inclus dans l'étude effet-dose.

c) Les données à 24 mois ont été utilisées pour la comparaison de 2 doses de ranibizumab.

d) Seules les données relatives à la mortalité cardiovasculaire global et ont été inclus pour éviter les biais de déclaration.

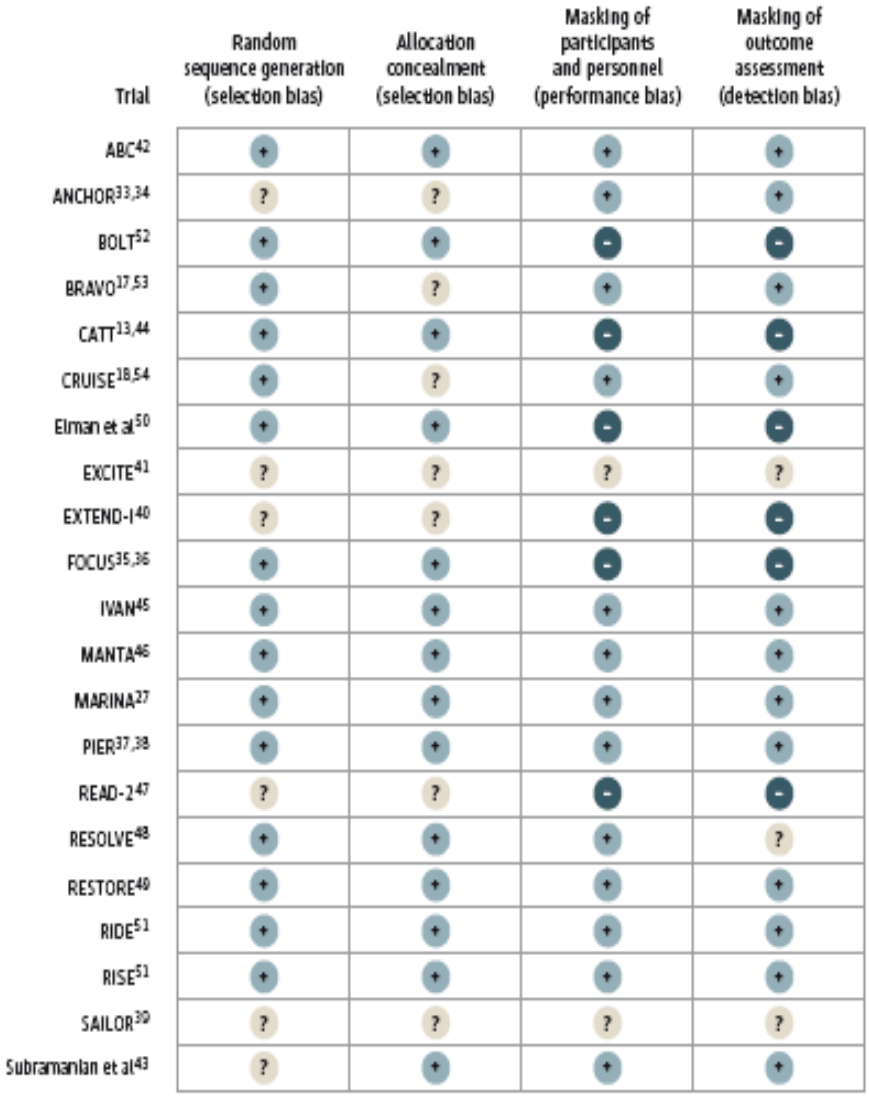
e) Seul le groupe de triamcinolone a été considéré, parce que les patients dans le groupe placebo pouvaient recevoir un autre traitement anti-VEGF au cours de la première année.

f) Les données à 12 mois ont été utilisés pour la comparaison de 2 doses de ranibizumab.

II. RISQUE DE BIAIS

Douze études (57%) ont été considérées comme étant à faible risque de biais concernant l'examen de la performance et des biais (Tableau, figure 2, et eFigure 1 en annexe). Le biais de sélection a été jugé à faible risque dans 13 études (62%) et inconnu (informations manquantes) dans 8 études (38%).

Figure 2. Risk of Bias Summary for Each Included Study



See the Table footnote for the expanded names of the studies.

III. ÉVÉNEMENTS CARDIOVASCULAIRES MAJEURS

Le traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF n'a pas augmenté de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (critères APTC) par rapport au traitement de référence, sans hétérogénéité significative (OR, 1,18; IC 95%, 0,81 - 1,71; P = 0,38; I^2 = 0%) (Figure 3 et eTable 2 en annexe).

Aucune asymétrie n'a été observée sur le graphique en entonnoir (eFigure 2). Les résultats n'ont pas changé dans l'analyse de sensibilité avec les différentes méthodes de mise en commun des résultats (eTable 3) ou lorsque les essais avec un groupe traitement par vertéporfine étaient exclus (OR, 1,12; IC 95%, 0,76 - 1,67; P = 0,56).

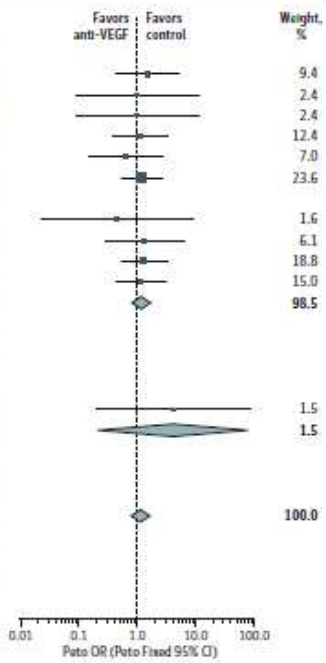
Nous n'avons constaté aucun effet significatif de la durée de suivi dans les études avec le ranibizumab (P = 0,97 pour l'interaction) (eTable 4). Le type de maladie, le type d'anticorps utilisé, ou la qualité des études n'avait pas d'influence significative sur l'effet du traitement (P = 0,98, P = 0,40 et P = 0,38 pour l'interaction, respectivement) (eTable 2).

Aucune différence significative n'a été observée concernant le risque d'événements cardiovasculaires majeurs dans les trois essais comparant directement le bevacizumab au ranibizumab (OR, 0,94; IC 95%, 0,59 - 1,52; P = 0,81; I^2 = 43%) (eTable 5).

Le ranibizumab à faible dose n'était pas moins à risque qu'une dose élevée du médicament (OR, 0,86; IC 95%, 0,62 - 1,21; P = 0,40; I^2 = 0%) (eTable 6).

Figure 3. Forest Plot of Comparisons of Antivascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Monoclonal Antibodies (mAbs) With Controls for Major Cardiovascular Events

Study or Subgroup	Anti-VEGF mAb Events	Anti-VEGF mAb Total	Control Events	Control Total	Peto OR (Peto Fixed 95% CI)	Weight, %
Ranibizumab						
ANCHOR (12 mo)[33,34]	9	227	3	143	1.51 (0.45-5.07)	9.4
BRAVO (6 mo)[17,53]	2	264	1	131	0.99 (0.09-11.05)	2.4
CRUISE (6 mo)[18,54]	2	261	1	129	0.99 (0.09-11.02)	2.4
Elman et al (12 mo)[50]	11	375	5	186	1.09 (0.38-3.14)	12.4
FOCUS (24 mo)[35,36]	5	105	4	56	0.64 (0.16-2.61)	7.0
MARINA (24 mo)[27]	22	477	9	236	1.21 (0.56-2.60)	23.6
PIER (12 mo)[37,38]	0	120	0	63	Not estimable	
RESOLVE (12 mo)[48]	1	102	1	49	0.45 (0.02-8.71)	1.6
RESTORE (12 mo)[49]	6	235	2	110	1.38 (0.31-6.21)	6.1
RIDE (24 mo)[51]	18	249	7	127	1.32 (0.56-3.10)	18.8
RISE (24 mo)[51]	14	251	6	123	1.15 (0.44-2.99)	15.0
Subtotal (95% CI)		**2716**		**1353**	**1.16 (0.80-1.68)**	**98.5**
Total events	90		39			
Heterogeneity: χ^2_9 = 1.46 (P > .99); I^2 = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.76 (P = .45)						
Bevacizumab						
ABC (12 mo)[42]	2	65	0	28	4.25 (0.20-88.61)	1.5
Subtotal (95% CI)		**65**		**28**	**4.25 (0.20-88.61)**	**1.5**
Total events	2		0			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: Z = 0.93 (P = .35)						
Total (95% CI)		**2781**		**1381**	**1.18 (0.81-1.71)**	**100.0**
Total events	92		39			
Heterogeneity: χ^2_{10} = 2.16 (P = .99); I^2 = 0%						
Test for overall effect: Z = 0.87 (P = .38)						
Test for subgroup differences: χ^2_1 = 0.69 (P = .40); I^2 = 0%						



Diamonds represent pooled estimates of odds ratios (ORs) with horizontal width representing CIs. The size of the data markers indicates the relative weight of the study. See the Table footnote for the expanded names of the studies.

IV. ÉVÉNEMENTS HÉMORRAGIQUES NON OCULAIRES

Le traitement par injection intravitréenne d'anticorps anti VEGF n'a pas augmenté de manière significative le risque d'événements hémorragiques non oculaires comparé au groupe contrôle, sans hétérogénéité significative (OR, 1,42; IC à 95%, 0.95- 2.13; P = 0,09; I^2 = 0%) (Figure 4, eTable 2).

Le graphique en entonnoir ne montre pas d'asymétrie (eFigure 3). Les résultats obtenus avec l'analyse de sensibilité n'ont pas changé lorsque différentes méthodes ont été utilisées pour mettre en commun les données (eTable 7).

Nous n'avons constaté aucun impact significatif de la durée de suivi dans les études avec le ranibizumab (P = 0,48) (eTable 4). Le type de maladie ou la qualité de l'étude n'avait pas d'influence sur l'effet du traitement (P = 0,16 et P = 0,75 pour l'interaction, respectivement) (eTable 2).

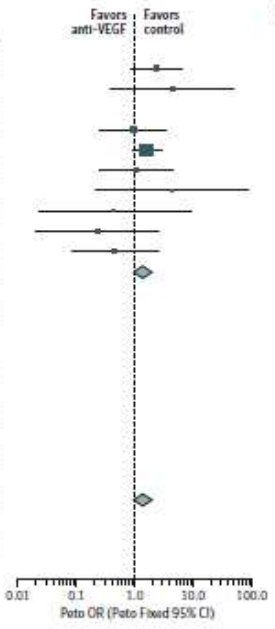
Nous avons observé une augmentation significative du risque d'événement hémorragique non oculaire chez les patients atteints de DMLA (OR, 1,57; IC 95%, 1,01 - 2,44; P = 0,04; I^2 = 0%), mais pas dans ceux atteints d'OMD (OR, 0,54; 95 % CI, 0,17 - 1,74; P = 0,31; I^2 = 0%) ou d'OVR (OR, 4,50; IC 95%, 0,40 - 50,07; P = 0,22).

Une augmentation non significative d'hémorragie non oculaire a été observée avec le bevacizumab dans le seul essai comparant [13] le bevacizumab au ranibizumab chez les patients atteints de DMLA (OR, 2,56; IC 95%, 0,78 - 8,38; P = 0,10) (eTable 5).

Le ranibizumab à faible dose n'était pas moins à risque que le ranibizumab à forte dose (OR, 0,92; IC 95%, 0,67 - 1,26; P = 0,61; I^2 = 0%) (eTable 6).

Figure 4. Forest Plot of Comparisons of Antivascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Monoclonal Antibodies (mAbs) With Controls for Nonocular Hemorrhage Events

Study or Subgroup	Anti-VEGF mAb Events	Anti-VEGF mAb Total	Control Events	Control Total	Peto OR (Peto Fixed 95% CI)	Weight, %
Ranibizumab						
ANCHOR (12 mo)[33,34]	16	227	3	143	2.34 (0.89-6.17)	17.5
BRAVO (6 mo)[17,53]	3	264	0	131	4.50 (0.40-50.07)	2.8
CRUISE (6 mo)[18,54]	0	261	0	129	Not estimable	
FOCUS (24 mo)[35,36]	7	105	4	56	0.93 (0.26-3.34)	10.0
MARINA (24 mo)[27]	43	477	13	236	1.62 (0.91-2.90)	49.1
PIER (12 mo)[37,38]	6	120	3	63	1.05 (0.26-4.29)	8.3
RESOLVE (12 mo)[48]	2	102	0	49	4.44 (0.23-86.52)	1.9
RESTORE (12 mo)[49]	1	235	1	110	0.43 (0.02-8.51)	1.9
RIDE (24 mo)[51]	1	249	2	127	0.23 (0.02-2.51)	2.9
RISE (24 mo)[52]	3	251	3	123	0.46 (0.08-2.53)	5.6
Subtotal (95% CI)		**2341**		**1167**	**1.42 (0.95-2.13)**	**100.0**
Total events	82		29			
Heterogeneity: $\chi^2_6 = 7.79$ ($P = .45$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.70$ ($P = .09$)						
Bevacizumab						
ABC (12 mo)[42]	0	65	0	28	Not estimable	
BOLT (12 mo)[52]	0	42	0	28	Not estimable	
Subtotal (95% CI)		**107**		**66**	**Not estimable**	
Total events	0		0			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: not applicable						
Total (95% CI)		**2448**		**1233**	**1.42 (0.95-2.13)**	**100.0**
Total events	82		29			
Heterogeneity: $\chi^2_6 = 7.79$ ($P = .45$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.70$ ($P = .09$)						



Diamonds represent pooled estimates of odds ratios (ORs) with horizontal width representing CIs. The size of the data markers indicates the relative weight of the study. See the Table footnote for the expanded names of the studies.

V. CRITÈRES DE JUGEMENT SECONDAIRES

Le traitement par injection intravitréenne d'anti-VEGF n'a pas augmenté de façon significative la mortalité globale (OR, 1,53; IC 95%, 0,92 - 2,56; P = 0,10; I^2 = 0%), la mortalité cardiovasculaire (OR, 1,29; IC à 95%, 0.70- 2,37; P = 0,42; I^2 = 0%), le risque d'accident vasculaire cérébral (OR, 1,61; IC 95%, 0,85 - 3,05; P = 0,14; I^2 = 0%), d'infarctus du myocarde (OR, 0,92; IC à 95%, 0.54- 1,59; P = 0,77; I^2 = 2%), d'hypertension artérielle (OR, 0,97; IC à 95%, 0.71- 1,32; P = 0,84 ; I^2 = 6%), ou d'ETEV (OR, 1,39; IC 95%, 0,17 - 11,38; P = 0,76; I^2 = 0%) (eTable 2). La protéinurie était rarement rapportée et seulement dans les essais avec le ranibizumab.

Dans les études comparant le bevacizumab versus le ranibizumab, le risque d'ETEV était considérablement augmenté avec le bevacizumab (OR, 3,45; IC 95%, 1,25 à-9,54; P = 0,02; I^2 = 0%) (eTable 5). Le ranibizumab à faible dose été associée de façon non significative à un risque moindre d'AVC comparé au ranibizumab à forte dose (OR, 0,59; IC 95%, 0,34 - 1,04; P = 0,07; I^2 = 10%) (eTable 6).

DISCUSSION

À notre connaissance, cette revue systématique et méta-analyse est la première évaluant les événements cardiovasculaires indésirables systémiques et hémorragiques associés à l'administration intravitréenne d'anticorps anti-VEGF dans une large population de patients inclus dans des essais cliniques randomisés.

Nous avons examiné les études qui incluaient des patients atteints de DMLA, d'OMD ou d'OVR afin d'augmenter la puissance de montrer un effet. De plus, ces maladies sont les seules indications approuvées pour un traitement par anti-VEGF en intravitréen.

Bien que les risques cardio-vasculaires puissent différer entre ces populations, la randomisation permet la comparabilité entre les groupes et une estimation du risque relatif. Ces patients étant souvent associés à un risque cardiovasculaire élevé (l'âge, le diabète et les facteurs de risque cardiovasculaires associés), les événements vasculaires indésirables des anti-VEGF étaient donc plus susceptibles d'être détectés.

Nos résultats suggèrent que l'administration intravitréenne de bevacizumab ou de ranibizumab n'était pas associée à une augmentation du critère de jugement principal APTC comparé au traitement contrôle (placebo, laser, traitements non anti-VEGF). L'effet sur chacune des composantes du critère principal n'a pas été observé de façon homogène.

Nous avons observé une augmentation non significative du risque d'AVC et de décès d'origine cardiovasculaire, mais aucun effet sur le risque d'infarctus du myocarde. Aucune augmentation du risque d''hypertension artérielle était relevé, mais ce critère a été rapporté de façon assez hétérogène dans les différents essais cliniques.

L'augmentation non significative du risque d'AVC observé dans notre méta-analyse concorde avec les conclusions retrouvées dans une analyse groupée de cinq études chez les patients atteints de DMLA .[57] Des résultats controversés ont été publiés concernant le risque d'infarctus du myocarde et d'accident vasculaire cérébral chez les patients traités par injection intravitréenne d'anti-VEGF.[58 -62] Toutes ces études étaient observationnelles (études cas-témoins ou cohortes rétrospectives) et donc soumises à des biais, même si l'ajustement pour les facteurs confondants a été réalisée chez certaines d'entre elles.

Nous n'avons pas observé de différences significatives du risque APTC ou de ses composantes entre le bevacizumab et le ranibizumab, malgré un rationnel en faveur d'une possible augmentation du risque avec le bevacizumab. Ces deux anticorps subissent un passage systémique après injection intravitréenne, mais seul le bevacizumab a été associée à une diminution persistante du taux plasmatiques de VEGF chez les patients atteints de DMLA et d'OMD. [24,63]

Ceci est cohérent avec le profil pharmacologique du bevacizumab qui est un anticorps complet avec une demi-vie plus longue que celle du ranibizumab. En outre, des expériences [64] sur des modèles animaux suggèrent que le bevacizumab peut augmenter l'inflammation vasculaire et l'activation des plaquettes et par conséquent le développement de thrombose.

Les événements hémorragiques non oculaires n'étaient pas significativement augmentés avec le ranibizumab comparé au groupe contrôle. Aucun événement hémorragique n'a été signalé dans le groupe bevacizumab versus le groupe contrôle.

L'augmentation du risque hémorragique était significatif chez les patients atteints de DMLA traités par ranibizumab, en accord avec les résultats de l'étude MARINA [27] et une méta-analyse récente de Schmucker et coll.[65] Ce résultat pourrait s' expliquer par un biais de confusion de l'âge, un facteur connu pour augmenter le risque de saignement chez les malades.[66] Aucun risque hémorragique significatif n'était retrouvé chez les patients atteints d'OMD ou d'OVR, mais le nombre d'évènements rapporté étaient faible.

À notre connaissance, notre méta-analyse est la première à signaler le risque d'ETEV avec les traitements anti-VEGF par voie intravitréenne comparé aux traitements contrôles. Seules deux études [49,51] signalaient 4 ETEV avec le ranibizumab chez les patients atteints d'OMD, montrant une augmentation non significative avec un très large intervalle de confiance. Deux études [44,45] lorsqu'elles sont combinées, ont montré une augmentation significative du risque d'ETEV avec le bevacizumab lorsqu'il est comparé directement au ranibizumab. Toutefois, un sur risque d'ETEV était rapporté chez les patients atteints de cancer traités par du bevacizumab en systémique.[67]

Une augmentation non significative de la mortalité totale était retrouvée avec les anticorps anti-VEGF en intravitréen comparé au traitement contrôle, mais ce résultat doit être interprété avec prudence, compte tenu de la puissance statistique limitée des études incluses. Une méta-analyse précédente [22] a montré une augmentation significative de la mortalité avec le bevacizumab chez les malades atteints de cancer en raison d'événements hémorragiques, mais aussi d'ETEV et d'AVC; cependant, les doses de bevacizumab étaient beaucoup plus élevés et étaient administrés par voie systémique.

LIMITES DE L'ÉTUDE

Nous reconnaissons plusieurs limites dans notre méta-analyse. Tout d'abord, les événements cardio-vasculaires et hémorragiques constituaient les critères secondaires des essais inclus, et donc intrinsèquement soumis au biais de déclaration. Ces biais sont difficiles à évaluer en raison des renseignements limités et de la façon dont les effets ont été signalés.

Quatre études seulement mentionnent des événements thrombotiques ou thromboemboliques artériels comme étant spécifiquement évalués. Plusieurs études ont rapporté zéro événement, ce qui pourrait être problématique, mais nos résultats étaient cohérents même en utilisant différentes méthodes pour mettre en commun les données.

La présente étude a porté sur les données des essais cliniques publiés; les biais de publication résultant des essais non publiés ne peut être excluent, même si tous les graphiques en entonnoir ne montrent pas d'asymétrie significative.

Nous avons inclus les données de l'étude Elman et al [50], étant donné la déclaration des événements indésirables par participants et non par yeux randomisés, et considérant l'analyse en traitement reçu et non en intention de traiter. Malgré l'existence de biais

potentiels, nous pensions que la taille de l'échantillon justifiait son inclusion. Cependant, l'exclusion de cette étude ne changeait en rien nos résultats finaux (données non présentées).

Enfin, nos résultats doivent être interprétés comme des « signaux » de sécurité qui doivent être confirmés. En effet, les études inclues présentaient des échantillons de petite taille et donc pas suffisamment puissants pour montrer une augmentation du risque d'événements indésirables. En outre, la multiplicité des comparaisons dans cette méta-analyse aurait pu conduire à des conclusions erronées.

En utilisant le score de risque de Framingham, nous avons estimé que le risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients atteints de DMLA serait d'environ 3,5% par an. Dans cette hypothèse, plus de 20 000 patients seraient nécessaire pour avoir 80% de chance de montrer une augmentation de 19% du risque APTC avec un traitement anti-VEGF; cette population est beaucoup plus que les 4162 patients inclus dans l'évaluation de l'APTC dans la présente méta-analyse.

Le manque de significativité statistique de nos résultats peut être le résultat d'un manque d'effet de ces traitements sur les événements cardio-vasculaires, ou comme mentionné ci-dessus, un manque de puissance de l'analyse. En outre, l'effet à long terme de ces traitements (> 2 ans) doit être évalué.

CONCLUSION

Notre méta-analyse suggère que l'administration intravitréenne d'anticorps anti-VEGF n'est pas associée à une augmentation significative du risque d'évènements cardiovasculaires et de manifestations hémorragiques systémiques.
Il en est de même pour la mortalité globale, la mortalité cardio-vasculaire ou l'AVC.

Toutefois, certains signaux de sécurité, tels que le risque d'hémorragie non oculaire chez les patients traités pour une DMLA par du ranibizumab et le risque d'ETEV avec le bevacizumab, justifient de réaliser des essais de plus forte puissance.

L'étude de ces risques est nécessaire pour établir le risque relatif de l'utilisation hors AMM du bevacizumab par rapport au ranibizumab, mais aussi l'usage de ces deux médicaments comparé au placebo.

REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness.... *JAMA*. 2004;291 (15):1900-1901.
2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-572.
3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844-851.
4. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. *Eye (Lond)*. 2012;26(suppl 2):S1-S16.
5. Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(3):284-330.
6. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest*. 1995;72(6):638-645.
7. Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105(3):412-416.
8. Shima DT, Gougos A, Miller JW, et al. Cloning and mRNA expression of vascular endothelial growth factor in ischemic retinas of *Macaca fascicularis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(7):1334-1340.
9. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006; 142(6):961-969.
10. Lucentis: label and approval history: highlights of prescribing information. http://www.accessdata .fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014 /125156s094lbl.pdf. Accessed June 22, 2014.
11. Avastin: label and approval history: highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda .gov/drugsatfda_docs/label/2013 /125085s285lbl.pdf. Accessed June 22, 2014.
12. Steinbrook R. The price of sight—ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl JMed*. 2006;355(14):1409-1412.
13. Martin DF,Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908.
14. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(23):10457-10461.
15. IpMS, Scott IU, Brown GC, et al; American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1837-1846.
16. Virgili G, ParravanoM, Menchini F, BrunettiM. Antiangiogenic therapywith anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12: CD007419. doi:10.1002/14651858.CD007419.pub3.
17. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117 (6):1102-1112.e1101. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.021.
18. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117 (6):1124-1133.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.022.
19. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X,Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: ameta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460-468.
20. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16): 1232-1239.
21. Hapani S, Sher A, Chu D,Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: ameta-analysis. *Oncology*. 2010;79(1-2): 27-38.
22. Ranpura V, Hapani S,Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: ameta-analysis. *JAMA*. 2011;305(5):487-494.
23. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):726-733.
24. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):454-459.
25. Michels S. Is intravitreal bevacizumab (Avastin) safe? *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1333-1334.
26. Simó R, Hernández C. Intravitreous anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51(9): 1574-1580.
27. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
28. Antiplatelet Trialists' Collaboration.Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.
29. BradburnMJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.
30. SweetingMJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004;23(9):1351-1375.
31. R Development Core Team (2010). *R: A Language and Environment for Statistical Computing.* Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. http://www.R-project.org. Accessed June 22, 2014.
32. Schwarzer G. Meta:meta-analysis with R. R package, version 1.6-1. http://CRAN.R-project.org /package=meta. Published 2010. Accessed June 22, 2014.
33. Brown DM, Kaiser PK, MichelsM, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432- 1444.
34. Brown DM, MichelsM, Kaiser PK, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1): 57-65.e55.
35. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11): 1532-1542.
36. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A, Group FS; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145(5):862-874.

37. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.
38. Abraham P, Yue H,Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):315-324.e311. doi:10.1016/j.ajo.2010.04 .011.
39. 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.
40. Tano Y, OhjiM; Group E-IS. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients
with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2010;88(3):309-316.
41. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-839.
42. Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010;340:c2459. doi:10.1136/bmj.c2459.
43. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1708-1715.
44. Martin DF,Maguire MG, Fine SL, et al; Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7): 1388-1398.
45. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al; IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7): 1399-1411.
46. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al; MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):266-271.
47. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-2181.e2171. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.023.
48. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405.
49. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE Study Group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.
50. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e35. doi:10 .1016/j.ophtha.2010.02.031.
51. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4): 789-801.
52. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078- 1086.e1072. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.045.
53. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-1602.
54. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-2049.
55. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina*. 2011;31(6):1009-1027.
56. SoheilianM, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-1150.
57. Bressler NM, Boyer DS, Williams DF, et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials. *Retina*. 2012;32(9): 1821-1828.
58. Campbell RJ, Gill SS, Bronskill SE, Paterson JM, Whitehead M, Bell CM. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial growth factor inhibitors: nested case-control study. *BMJ*. 2012;345:e4203. doi:10.1136/bmj.e4203.
59. Campbell RJ, Bell CM, Paterson JM, et al. Stroke rates after introduction of vascular endothelial growth factor inhibitors for macular degeneration: a time series analysis. *Ophthalmology*. 2012;119(8):1604-1608.
60. Kemp A, Preen DB, Morlet N, et al.Myocardial infarction after intravitreal vascular endothelial
growth factor inhibitors: a whole population study. *Retina*. 2013;33(5):920-927.
61. Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, et al. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica*. 2011;225(4):211-221.
62. 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.
63. Matsuyama K, Ogata N, MatsuokaM,Wada M, Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br JOphthalmol*. 2010;94(9):1215-1218.
64. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, et al. Bevacizumab immune complexes activate platelets and induce thrombosis in FCGR2A transgenicmice. *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):171-181.
65. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus gold standard. *PLoS One*. 2012;7(8):e42701. doi:10.1371/journal .pone.0042701.
66. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al; IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79.
67. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X,Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: ameta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19): 2277-2285.

ANNEXES

I.eTable 1 : Stratégie de recherche

Medline	Search strategy 1 for ranibizumab studies	
15/09/2012	("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields]))	290 articles
15/09/2012	("ranibizumab"[Supplementary Concept] OR "ranibizumab"[All Fields]) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial[ptyp])	147 articles
	Search strategy 2 for bevacizumab studies	
15/09/2012	("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields]) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])) AND intravitreal[All Fields]	269 articles
15/09/2012	("bevacizumab"[Supplementary Concept] OR "bevacizumab"[All Fields]) AND (("randomized controlled trial"[Publication Type] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "randomized controlled trial"[All Fields] OR "randomised controlled trial"[All Fields]) OR ("clinical trial"[Publication Type] OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[All Fields])) AND intravitreal[All Fields] AND (Clinical Trial[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp])	213 articles
Cochrane library		
15/05/2012	"ranibizumab":ti,ab,kw or "bevacizumab":ti,ab,kw	568 articles
Juin, 2013	Search strategy was updated until june 2013 using search alerts that allowed us to retrieve 52 additional articles.	52 articles

II.eTable 2 : résumé statistique de la comparaison des anticorps anti-vegf versus groupe contrôle pour les critères principaux et secondaires, et l'analyse en sous- groupe.

	Studies (N)	Patients (N)	Events (N)		OR [95%CI]	p-value	I^2	p-interaction*
			Anti-VEGF	Control	Peto, fixed			
Major cardiovascular events (APTC criteria)	12	4162	92	39	1.18 [0.81, 1.71]	0.38	0%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	11	4069	90	39	1.16 [0.80, 1.68]	0.45	0%	0.40
Bevacizumab vs control	1	93	2	0	4.25 [0.20, 88.6]	0.35	NE	
By diseases								
AMD	5	1570	38	16	1.20 [0.67, 2.13]	0.54	0%	0.98
DMO	5	1807	50	21	1.18 [0.71, 1.96]	0.51	0%	
RVO	2	785	4	2	0.99 [0.18, 5.45]	0.99	0%	
By study quality								
Low risk	9	3289	75	29	1.28 [0.85, 1.95]	0.24	0%	0.38
Unknown / High risk	3	873	17	10	0.85 [0.38, 1.92]	0.70	0%	
Non-ocular hemorrhage	12	3681	82	29	1.42 [0.95, 2.13]	0.09	0%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	10	3508	82	29	1.42 [0.95, 2.13]	0.09	0%	NE
Bevacizumab vs control	2	173	0	0	NE	NE	NE	
By diseases								
AMD	5	1570	72	23	1.57 [1.01, 2.44]	0.04	0%	0.16
DMO	5	1326	7	6	0.54 [0.17, 1.74]	0.31	0%	
RVO	2	785	3	0	4.50 [0.40, 50.1]	0.22	NE	
By study quality								
Low risk	9	3289	73	25	1.46 [0.95, 2.24]	0.09	12%	0.75
Unknown / High risk	3	392	9	4	1.19 [0.37, 3.85]	0.78	0%	
Total mortality	14	4368	51	16	1.53 [0.92, 2.56]	0.10	0%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	12	4195	50	16	1.51 [0.90, 2.54]	0.12	0%	0.64
Bevacizumab vs control	2	173	1	0	4.18 [0.06, 299.9]	0.51	NE	
Cardiovascularmortality	14	4368	34	13	1.29 [0.70, 2.37]	0.42	0%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	12	4195	33	13	1.25 [0.68, 2.33]	0.47	0%	0.58
Bevacizumab vs control	2	173	1	0	4.18 [0.06, 299.9]	0.51	NE	
Myocardialinfarction	13	4242	39	21	0.92 [0.54, 1.59]	0.77	2%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	11	4069	37	21	0.88 [0.51, 1.52]	0.64	2%	0.32
Bevacizumab vs control	2	173	2	0	4.25 [0.20, 88.6]	0.35	NE	
Stroke	14	4368	33	10	1.61 [0.85, 3.05]	0.14	0%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	12	4195	33	9	1.73 [0.91, 3.30]	0.10	0%	0.19
Bevacizumab vs control	2	173	0	1	0.12 [0.00, 6.17]	0.29	NE	
Hypertension	12	3681	139	71	0.97 [0.71, 1.32]	0.84	6%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	10	3508	138	71	0.96 [0.70, 1.30]	0.78	0%	0.33
Bevacizumab vs control	2	173	1	0	6.72 [0.13, 340.2]	0.34	NE	
VTE / Pulmonaryembolism	5	1268	3	1	1.39 [0.17, 11.38]	0.76	0%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	3	1095	3	1	1.39 [0.17, 11.38]	0.76	0%	NE
Bevacizumab vs control	2	173	0	0	NE	NE	NE	
Proteinuria	9	3357	3	0	4.39 [0.39, 49.51]	0.23	0%	
By type of Mab								
Ranibizumab vs control	9	3357	3	0	4.39 [0.39, 49.51]	0.23	NE	NE
Bevacizumab vs control	NA	NA	NA	NA	NE	NE	NE	

*: between subgroups.

APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI: confidence interval; I^2: measure of inconsistency (or percent of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance); MAbs: monoclonal antibodies; OR: Odds-ratio; N: number; NA: not available; NE: not estimable; VEGF: vascular endothelial growth factor; VTE: venous thromboembolism.

III.eTable 3 : Analyse de sensibilité pour le critère APTC selon différentes méthodes.

Method used for APTC criteria*	OR [95%CI]
Peto OR	1.18 [0.81, 1.71]
MH OR with 0.5 correction	1.18 [0.80, 1.72]
MH OR with no correction	1.16 [0.79, 1.70]
MH OR with treatment arm continuity correction	1.18 [0.81, 1.73]
Logistic regression	1.18 [0.80, 1.72]

* Studies with no events in both groups were excluded.

IV.eTable 4 : Résumé statistiques de l'analyse en sous-groupe de la durée du suivi dans le groupe ranibizumab versus groupe contrôle.

	Studies (N)	Patients (N)	Events (N)		OR [95%CI]	p-value	I^2	p-interaction*
			Ranibizumab	Control	Peto, fixed			
Major cardiovascular events (APTC criteria)								
<=6 months	2	785	4	2	0.99 [0.18, 5.45]	0.99	0%	0.97
12 months	5	1660	27	11	1.21 [0.61, 2.41]	0.58	0%	
24 months	4	1624	59	26	1.14 [0.72, 1.82]	0.57	0%	
Non-ocular hemorrhage events								
<=6 months	2	785	3	0	4.50 [0.40, 50.07]	0.22	NE	0.48
12 months	4	1099	25	7	1.75 [0.83, 3.69]	0.14	0%	
24 months	4	1624	54	22	1.24 [0.75, 2.03]	0.40	29%	

*: between subgroups.
APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI: confidence interval; I^2: measure of inconsistency (or percent of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance); OR: Odds-ratio; N: number; NA: not available; NE: not estimable; VTE: venous thromboembolism.

V.eTable5 : Résumé statistique de la comparaison du bevacizumab versus le ranibizumab pour les critères principaux et secondaires.

	Studies (N)	Patients (N)	Events (N)		OR [95%CI]	p-value	I^2
			Bevacizumab	Ranibizumab	Peto, fixed		
Major cardiovascular events (APTC criteria)	3	2112	34	37	0.94 [0.59, 1.52]	0.81	43%
Non-ocular hemorrhage events	1	1185	8	3	2.56 [0.78, 8.38]	0.10	NE
Total mortality	4	2140	46	40	1.17 [0.76, 1.80]	0.48	0%
Cardiovascular mortality	3	1817	14	13	1.10 [0.52, 2.37]	0.80	8%
Myocardialinfarction	4	2134	11	13	0.87 [0.39, 1.96]	0.74	0%
Stroke	4	2134	9	12	0.77 [0.33, 1.83]	0.56	20%
Hypertension	2	1207	4	3	1.36 [0.31, 6.02]	0.68	NE
VTE/Pulmonaryembolism	3	1817	12	3	3.45 [1.25, 9.54]	0.02	0%
Proteinuria	NA	NA	NA	NA	NE	NE	NE

APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI: confidence interval; I^2: measure of inconsistency (or percent of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance); OR: Odds-ratio; N: number; NA: not available; NE: not estimable; VTE: venous thromboembolism.

VI.eTable 6 : Résumé statistique de la relation dose-effet du ranibizumab pour les critères principaux et secondaires.

Ranibizumab dose-response studies	Studies (N)	Patients (N)	Events (N)		OR [95%CI]	p-value	I^2
			Low-dose	High-dose	Peto, fixed		
Major cardiovascular events (APTC criteria)	9	4515	65	76	0.86 [0.62, 1.21]	0.40	0%
Non-ocular hemorrhage events	9	4515	76	84	0.92 [0.67, 1.26]	0.61	0%
Total mortality	10	4591	40	53	0.77 [0.51, 1.16]	0.21	0%
Cardiovascular mortality	10	4591	22	23	0.97 [0.54, 1.75]	0.93	0%
Myocardial infarction	9	4515	33	32	1.05 [0.64, 1.71]	0.85	19%
Stroke	9	4515	18	31	0.59 [0.34, 1.04]	0.07	10%
Hypertension	9	4515	181	208	0.88 [0.71, 1.08]	0.23	0%
VTE/Pulmonary embolism	3	738	1	0	7.45 [0.15, 375.4]	0.32	NE
Proteinuria	8	4277	1	1	1.02 [0.06, 16.33]	0.99	51%

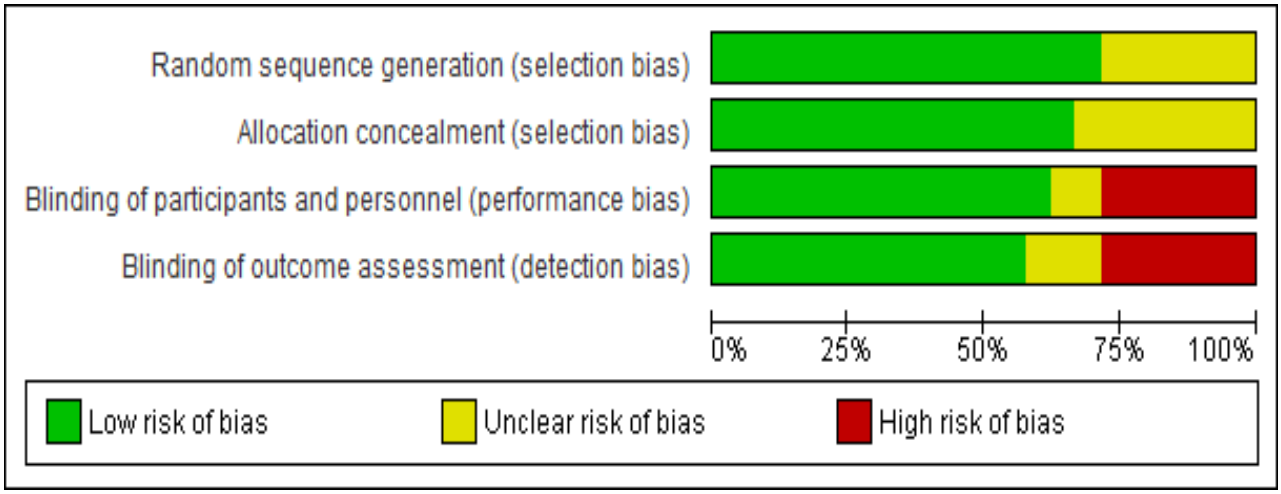
APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI: confidence interval; I^2: measure of inconsistency (or percent of total variation across studies due to heterogeneity rather than chance); OR: Odds-ratio; N: number; NA: not available; NE: not estimable; VTE: venous thromboembolism.

VII.eTable 7 : Analyse de sensibilité pour les hémorragies non oculaires selon différentes méthodes.

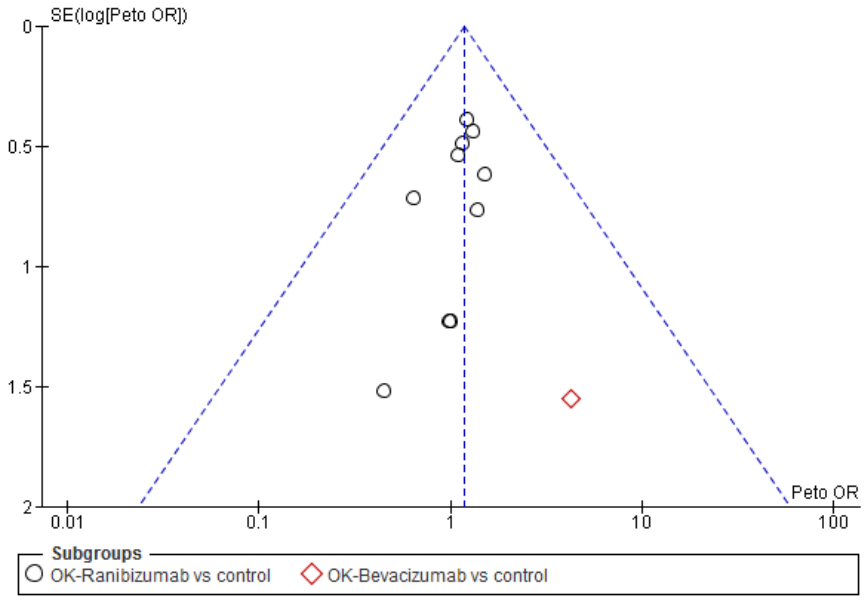
Method used for non ocular hemorrhage events*	OR [95%CI]
Peto OR	1.42 [0.95, 2.13]
MH OR with 0.5 correction	1.42 [0.93, 2.18]
MH OR with no correction	1.36 [0.88, 2.11]
MH OR with treatment arm continuity correction	1.44 [0.94, 2.22]
Logistic regression	1.42 [0.92, 2.19]

* Studies with no events in both groups were excluded.

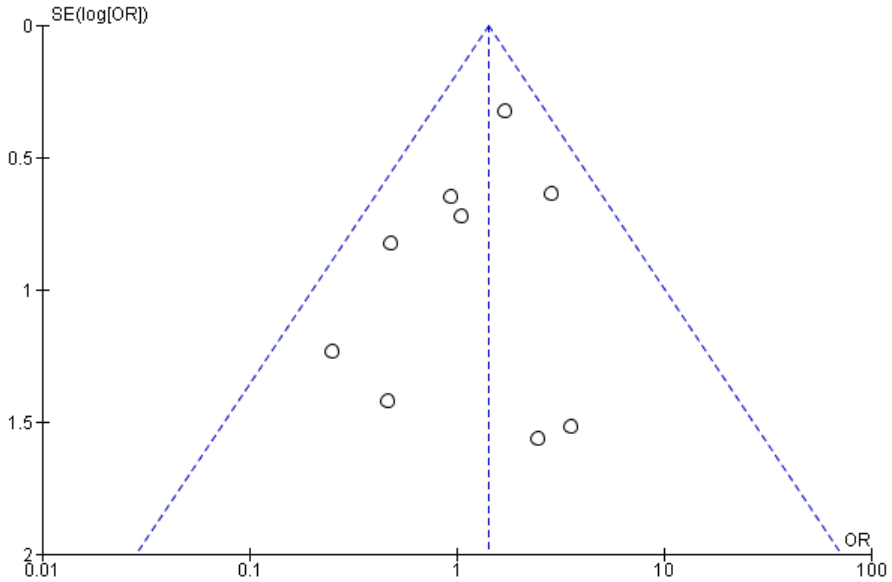
VIII.eFigure 1 : Graphique du risque de biais.



IX.eFigure 2: Graphique en entonnoir pour les événements cardiovasculaire majeurs (critères APTC).



X.eFigure 3 : Graphique en entonnoir pour les hémorragies non oculaires.



ARTICLE ORIGINAL

Original Investigation

Cardiovascular Events and Bleeding Risk Associated With Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies

Systematic Review and Meta-analysis

Marie Thuillez, MD; Denis Angoulvant, MD, PhD; Marie Laure Le Lez, MD; Annie-Pierre Jonville-Bera, MD; Pierre-Jean Pisella, MD, PhD; François Gueyffier, MD, PhD; Theodora Bejan-Angoulvant, MD, PhD

IMPORTANCE Few data exist regarding the systemic safety of intravitreal antivascular endothelial growth factor (anti-VEGF) monoclonal antibody (mAb).

OBJECTIVE To conduct a systematic review and meta-analysis to evaluate the risk of major cardiovascular and nonocular hemorrhagic events in patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD), diabetes mellitus–associated macular edema (DME), or retinal vein occlusions (RVOs) who receive intravitreal anti-VEGF mAbs.

DATA SOURCES The MEDLINE and Cochrane Central databases were searched for potentially eligible studies.

STUDY SELECTION Randomized clinical trials comparing ranibizumab or bevacizumab with no anti-VEGF treatment, as well as those comparing ranibizumab with bevacizumab in patients with AMD, DME, or RVOs.

DATA EXTRACTION AND SYNTHESIS We used a fixed-effects model and report the results as odds ratios (ORs) and 95% CIs.

MAIN OUTCOMES AND MEASURES Primary end points were major cardiovascular and nonocular hemorrhagic events. Secondary end points were all-cause mortality, cardiovascular mortality, stroke, myocardial infarction, venous thromboembolic events (VTEs), and hypertension.

RESULTS Twenty-one trials that evaluated 9557 patients were retrieved. Anti-VEGF mAbs did not significantly increase the risk of major cardiovascular events (OR, 1.18; 95% CI, 0.81-1.71) or nonocular hemorrhagic events (OR, 1.42; 95% CI, 0.95-2.13) in treatment groups compared with control populations. Bevacizumab did not increase the risk of major cardiovascular events (OR, 0.94; 95% CI, 0.59-1.52) or nonocular hemorrhagic events (OR, 2.56; 95% CI, 0.78-8.38) compared with ranibizumab, but significantly increased VTEs (OR, 3.45; 95% CI, 1.25-9.54). Subgroup analysis showed a significant increase of nonocular hemorrhagic events in patients with AMD in ranibizumab vs control trials (OR, 1.57; 95% CI, 1.01-2.44). Anti-VEGF mAbs did not significantly increase overall mortality, cardiovascular mortality, stroke, myocardial infarction, VTEs, or hypertension.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE We showed that intravitreal anti-VEGF-mAbs were not associated with significant increases in major cardiovascular or nonocular hemorrhagic events, but studies and meta-analyses were not powered enough to correctly assess these risks. Increased risks of VTEs with bevacizumab and nonocular hemorrhagic events in older patients with AMD with ranibizumab should be cautiously interpreted because more safety data are needed.

JAMA Ophthalmol. 2014;132(11):1317-1326. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.2333
Published online July 24, 2014.

Supplemental content at Jamaophthalmology.com

Author Affiliations: Author affiliations are listed at the end of this article.

Corresponding Author: Theodora Bejan-Angoulvant, MD, PhD, Pharmacologie Clinique, Centre Hospitalier Regional Universitaire de Tours, Hôpital Bretonneau, 2 Bd Tonnellé, Tours 37044 CEDEX 9, France (theodora.angoulvant@univ-tours.fr).

Neovascular age-related macular degeneration (AMD) is the leading cause of vision loss among elderly people in developed countries.[1-3] Diabetes mellitus–associated macular edema (DME) is the main cause of vision loss in the working age population, followed by retinal vein occlusion (RVO).[4] Treatment of these diseases is of major importance in delaying vision loss in this elderly patient population, and therefore in providing functional benefit. Treatment options for neovascular AMD include laser photocoagulation and verteporfin photodynamic therapy; treatment options for DME and RVO include laser photocoagulation and intravitreal injection of corticosteroids.

The vascular endothelial growth factor (VEGF)-A isoform is a cytokine that promotes angiogenesis and vascular permeability.[5] Expression of VEGF is upregulated in pathologic conditions such as hypoxia in regions of the ischemic retina[6-8] or hyperglycemia.[9] Several anti-VEGF treatments are available for treatment of macular edema: pegaptanib sodium, aflibercept, and 2 monoclonal antibodies (mAbs): ranibizumab and bevacizumab. Ranibizumab, a humanized mAb fragment, is the only approved mAb for treatment of AMD, DME, and RVO in Europe and the United States.[10] Bevacizumab, a full-length humanized antibody, is approved for the treatment of metastatic solid cancers[11] but is widely used as an off-label treatment for AMD, DME, and RVO. Its off-label use is worthwhile because of its lower cost compared with other treatments[12] and comparable efficacy.[13] Anti-VEGF agents administered by intravitreal injection block the action of VEGF-A isoforms, inhibit VEGF-driven neovascularization,[14] and have shown efficacy in preserving visual acuity in AMD,[15] DME,[16] and RVO.[17,18]

However, the systemic safety of these intravitreal agents is unknown. Systemic use of bevacizumab in colorectal cancer therapy has been associated with serious cardiovascular adverse effects, such as hypertension,[19] arterial thromboembolic events,[20] hemorrhage,[21] and death.[22] Because intravitreal antiangiogenic agents have been associated with detectable levels in the systemic circulation,[23,24] there is a rationale for the potential occurrence of systemic adverse events. Although intravitreal bevacizumab is administered at a dose of 1.0 to 2.5 mg (150 times less than the systemic dose used in cancer),[25] VEGF inhibition may induce systemic adverse effects that could be serious for patients with diabetes or elderly patients who are at increased risk for cardiovascular adverse events.[26] Moreover, some clinical trials[27] suggested that intravitreal use of ranibizumab was associated with a small increase in nonocular hemorrhage risk.

To address these issues, we performed a systematic review and meta-analysis of clinical trials to investigate the risk of cardiovascular adverse events and nonocular hemorrhage associated with intravitreal use of the anti-VEGF mAbs ranibizumab and bevacizumab in patients with wet AMD, DME, and RVO.

Methods

Information Sources and Search Strategy

Studies were identified by searching MEDLINE and Cochrane Central Register of Controlled Trials databases from inception until June 30, 2013, without language restrictions. The following key words were used: *bevacizumab*, *ranibizumab*, *intravitreal*, *clinical trial*, and *randomized controlled trial*. We also reviewed the reference lists of meta-analyses and selected studies (eTable 1 in the Supplement).

Eligibility Criteria and Study Selection

The selection of eligible studies was done by one author (M.T.). Inclusion criteria were parallel randomized clinical trials comparing intravitreal ranibizumab or bevacizumab with no treatment (sham) or a non-antiangiogenic treatment in patients with wet AMD, DME, or RVO. Trials that compared different treatment regimens of ranibizumab or bevacizumab were also included in this systematic review for a dose-response analysis. To address clinically relevant cardiovascular outcomes as well as mortality, we only included studies with a minimum 3-month follow-up period.

Risk of Bias Assessment

Two authors (M.T. and T.B.-A.) assessed the methodologic quality of the selected trials according to the Cochrane risk of bias criteria. We considered the following domains: (1) random sequence generation (selection bias), (2) allocation concealment (selection bias), (3) masking of participants and personnel (performance bias), and (4) masking of outcome assessment (detection bias) for adverse events. We considered the risk of bias to be low if masking of participants, personnel, and outcome assessment was adequate; otherwise, the risk of bias was considered to be unknown or high.

End Points

Our main end points were major cardiovascular events using the Antiplatelet Trialists' Collaboration (APTC) criteria[28] and nonocular hemorrhage events. The APTC end point is a composite of nonfatal myocardial infarction, nonfatal ischemic or hemorrhagic stroke, or death due to a vascular or unknown cause. Secondary end points included all-cause mortality, cardiovascular mortality, stroke, myocardial infarction, venous thromboembolic events (VTEs), arterial hypertension, and proteinuria.

Data Extraction

End point data from eligible trials were extracted by one author (M.T.), with a full review of the data extracted by a second author (T.B.-A.), and differences were adjudicated by both authors. We extracted data from the longest follow-up period whenever possible and if fewer than 10% of patients crossed over from the control to active treatment group. When crossover was above 10% we included only data collected before the crossover.

Statistical Analysis

We extracted aggregate data from published reports. We report the results as odds ratios (ORs) with 95% CIs. We conducted a fixed-effects meta-analysis using the Peto method[29] because it is more powerful and less biased in cases of low event rates and no significant imbalance between treatment groups.

Our main comparison was anti-VEGF treatment vs control. In trials that evaluated 2 or more doses of the same mAb we preserved randomization but collapsed the different dose

intervention arms (eg, ranibizumab, 0.3 mg and 0.5 mg) into single treatment arms. Secondary comparisons were bevacizumab vs ranibizumab and high-dose vs low-dose regimens. This latter comparison was possible only for studies that evaluated 2 or more doses of the same mAb (ranibizumab-only studies).

Statistical heterogeneity across trials was assessed with χ^2 and I^2 tests. Heterogeneity was considered significant if the P value was <.1 and considered high if the I^2 value was above 50%. We planned subgroup analysis to investigate the effect of different covariates on outcome measures: the type of mAb used (ranibizumab or bevacizumab), type of disease (AMD, DME, or RVO), follow-up duration, and study quality.

For primary outcomes, we conducted sensitivity analysis using the fixed Mantel-Haenszel method with a classical (0.5) and a treatment arm continuity correction as described by Sweeting et al[30] and with a logistic method. We performed sensitivity analyses to evaluate the impact of studies in which the control treatment was known to be associated with adverse cardiovascular events (eg, verteporfin).

Publication bias was assessed by examination of the funnel plot asymmetry. The rank correlation test and the weighted linear regression test were used to test for funnel plot asymmetry. Statistical analyses were performed using Revman, version 5.1, and R software, version 2.11.1[31] (the meta package[32]).

Results

Included Studies

The number of studies identified at each stage of the systematic review is shown in **Figure 1**. After removing duplicate references, the searches identified 780 records. According to our selection criteria, 21 randomized clinical trials[13,17,18,27,33-54] were retrieved including 9557 patients (**Table**).

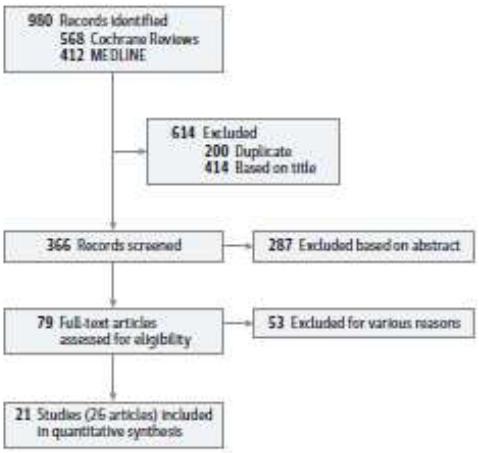
Twelve studies[13,27,33-46] included patients with AMD (6616 patients; mean age, 78 years) and compared ranibizumab vs control (4 studies), 2 doses of ranibizumab (3 studies), bevacizumab vs control (1 study), and ranibizumab vs bevacizumab (4 studies).

Seven studies[47-52] included patients with DME (2152 patients; mean age, 63 years) and compared ranibizumab vs control (6 studies) or bevacizumab vs control (1 study). Two studies[55,56] were excluded because 2 eyes per patient were possibly randomized and data for adverse events were reported by studied eye rather than by patient. We decided to retain data from the Elman et al[50] study, even if 2 eyes were possibly randomized, because the authors reported adverse events data by participants. Two studies[17,18,53,54] included patients with RVO (n = 789) and evaluated ranibizumab vs sham injections.

Comparison between ranibizumab and control treatment included 12 studies (n = 4346),* between bevacizumab and control included 2 studies (n = 332),[42,52] and between bevacizumab and ranibizumab included 4 studies (n = 2181).[13,43-46] Follow-up for adverse events was 24 months in 5 studies, 12 months in 13 studies, and less than 12 months in 3 studies. Ten studies compared a high dose with a low dose of ranibizumab: either 0.5 mg or 0.3 mg on a monthly basis, or the same dose in a monthly vs quarterly regimen. For this comparison longer follow-up was possible.

*References 17, 18, 27, 33-38, 47-51, 53, 54

Figure 1. Flow Diagram of Study Selection



The main reasons for exclusion of full-text articles were absence of adverse events reporting or absence of details regarding adverse events.

Risk of Bias

Twelve studies (57%) were considered to be at low risk regarding consideration of both performance and detection bias (Table, **Figure 2**, and eFigure 1 in the Supplement). Selection bias was judged at low risk in 13 studies (62%) and unknown (information missing) in 8 studies (38%).

Major Cardiovascular Events

Anti-VEGF mAb treatment did not significantly increase the risk of major cardiovascular events (APTC criteria) compared with control treatment, with no significant heterogeneity (OR, 1.18; 95% CI, 0.81-1.71; P = .38; I^2 = 0%) (**Figure 3** and eTable 2 in the Supplement). No asymmetry was observed in the funnel plot (eFigure 2 in the Supplement). The results did not change in sensitivity analysis when different methods to pool the data were used (eTable 3 in the Supplement) or when trials with active verteporfin treatment were excluded (OR, 1.12; 95% CI, 0.76-1.67; P = .56). We found no significant effect of follow-up duration in ranibizumab studies (P = .97 for interaction) (eTable 4 in in the Supplement). The type of disease, type of mAb used, or quality of the studies did not significantly influence treatment effect (P =.98, P =.40, and P = .38 for interaction, respectively) (eTable 2 in the Supplement). No significant difference was observed regarding the risk of major cardiovascular events in the 3 trials directly comparing bevacizumab with ranibizumab (OR, 0.94; 95% CI, 0.59-1.52; P = .81; I^2 = 43%) (eTable 5 in the Supplement). Low-dose ranibizumab was not associated with a lower risk compared with a high dose of the drug (OR, 0.86; 95% CI, 0.62-1.21; P = .40; I^2 = 0%) (eTable 6 in the Supplement).

Table. Characteristics of Included Studies

Source	Disease/Design/ Follow-up	No. of Patients/Eyes (% Women)	Mean Age (Range), y	Active/ Control Treatment	Exclusion If CVD History	Efficacy Outcome	Safety Outcome[a]	Risk of Bias
MARINA,[27] 2006[b]	AMD/ double-masked/ 24 mo	716/716 (65)	77 (52-95)	Ranibizumab/ sham	No	Proportion of patients losing <15 letters at 12 mo (primary end point)	Succinct report of AEs; incidence and severity of ocular and nonocular AEs	Low
ANCHOR,[33,34] 2006, 2009	AMD/ double-masked/ 12 mo[c]	423/423 (50)	77 (53-97)	Ranibizumab/ verteporfin	No	Patients losing <15 letters from baseline VA at 12 mo (primary end point)	Succinct report of AEs; incidence and severity of ocular and nonocular AEs	Low
FOCUS,[35,36] 2006, 2008	AMD/ single-masked/ 24 mo	162/162 (53)	74 (50-93)	Ranibizumab plus verteporfin/sham	Unclear	Proportion of patients losing <15 letters at 12 mo (primary end point)	Succinct report of AEs; incidence and severity of ocular and nonocular AEs at 24 mo (primary end point)	Unclear or high
PIER,[37,38] 2008, 2010[b]	AMD/ double-masked/ 12 mo[c]	184/184 (60)	78 (54-94)	Ranibizumab/ sham	Unclear	Mean change from baseline to 12 mo in VA score (primary end point); crossover after 12 mo	Succinct report of AEs; incidence and severity of ocular and nonocular AEs	Low
SAILOR,[39] 2009[b]	AMD/ single-masked/ 12 mo	2378/2378 (59)	79 (51-101)	Ranibizumab/ ranibizumab	No	Several efficacy end points including changes in BCVA over time	Succinct report of AEs; incidence of ocular and nonocular serious AEs evaluated through 12 mo (primary end point, but no formal hypothesis testing)	Unclear or high
EXTEND-I,[40] 2010[b]	AMD/ open-label/ 12 mo	88/88 (23)	70 (NR)	Ranibizumab/ ranibizumab	Unclear	Mean change from baseline in BCVA score at 6 mo (primary end point)	Succinct report of AEs; incidence of grade 3 targeted AE in study eye and fellow eye up to 6 mo (primary end point)	Unclear or high
EXCITE,[41] 2011[b]	AMD/ double-masked/ 12 mo	353/353 (59)	75 (50-83)	Ranibizumab/ ranibizumab	Unclear	Mean change in BCVA at 12 mo (primary end point)	Succinct report of AEs, serious AEs, and changes in vital signs assessed monthly	Unclear or high
ABC,[42] 2010	AMD/ double-masked/ 12 mo	131/131 (47)	80 (50-85)	Bevacizumab/ verteporfin, sham	Yes	Proportion of patients gaining ≥15 letters of VA at 1 y (primary end point)	ATEs specifically assessed: AE report at each visit	Low
Subramanian et al,[43] 2010	AMD/ double-masked/ 12 mo	28/28 (4)	79 (NR)	Ranibizumab/ bevacizumab	Yes	VA and foveal thickness at 1 y (primary outcomes); 135 patients initially planned	ATEs specifically assessed; ocular and systemic AEs (eg, BP, gastrointestinal, thromboembolic disease)	Low
CATT,[12,44] 2011, 2012	AMD/ single-masked/ 24 mo	1208/1208 (61)	79 (50-90)	Ranibizumab/ bevacizumab	No	Mean change in VA between baseline and 1 y (primary outcome)	Succinct report of AEs; incidence of ocular and systemic AEs	Unclear or high
IVAN,[45] 2012	AMD/ double-masked/ 12 mo	628/628 (60)	78 (NR)	Ranibizumab/ bevacizumab	No	BVCA measured as ETDRS at 2 y (primary outcome, study ongoing)	ATEs specifically assessed; occurrence of an arteriothrombotic event or heart failure	Low
MANTA,[46] 2013	AMD/ double-masked/ 12 mo	317/317 (64)	77 (NR)	Ranibizumab/ bevacizumab	Yes	Mean change in BCVA between baseline and 1 y (primary outcome); 4 and 2 patients received the same drug in the fellow eye during follow-up	Succinct report of AEs	Low
READ-2,[47] 2009[d]	DME/ open-label/ 6 mo	126/126 (58)	62 (NR)	Ranibizumab/ laser	Unclear	Change from baseline in BCVA at 6 mo (primary outcome)	Succinct report of safety evaluations	Unclear or high
RESOLVE,[48] 2010	DME/ double-masked/ 12 mo	151/151 (46)	64 (32-85)	Ranibizumab/ sham	Unclear	Mean change in BCVA from baseline to 1 mo through 12 mo	Succinct report of serious AEs	Unclear or high
RESTORE,[49] 2011	DME/ double-masked/ 12 mo	345/345 (42)	63 (54-72)	Ranibizumab plus laser/sham	Yes	Mean change in BCVA from baseline to 1 mo through 12 mo and safety (primary outcome)	Succinct report of incidence of AEs and serious AEs at 12 mo	Low

(continued)

Nonocular Hemorrhage Events

Anti-VEGF mAb treatment did not significantly increase the risk of nonocular hemorrhage events when compared to control, with no significant heterogeneity (OR, 1.42; 95% CI, 0.95-2.13; $P = .09$; $I^2 = 0\%$) (**Figure 4**, eTable 2 in the Supplement). No asymmetry was observed in the funnel plot (eFigure 3 in

Table. Characteristics of Included Studies (continued)

Source	Disease/Design/ Follow-up	No. of Patients/Eyes (% Women)	Mean Age (Range), y	Active/ Control Treatment	Exclusion if CVD History	Efficacy Outcome	Safety Outcome[a]	Risk of Bias
Elman et al,[50] 2010[e]	DME/ single-masked/ 12 mo	691/854 (44)	63 (55-70)	Ranibizumab/ sham, triamcinolone	Yes	Mean change in VA at 1 y, adjusted for baseline VA (primary outcome)	Succinct report of safety (could be assessed at patient level, and participants with 2 study eyes were assigned to the non-sham group)	Unclear or high
RIDE,[51] 2012[b]	DME/ double-masked/ 24 mo	382/382 (43)	63 (53-74)	Ranibizumab/ sham	Yes	Proportion of patients gaining 15 ETDRS letters in BCVA score at 24 mo (primary outcome)	Succinct evaluations included vital signs, safety assessments	Low
RISE,[51] 2012[b]	DME/ double-masked/ 24 mo	377/377 (44)	62 (52-72)	Ranibizumab/ sham	Yes	Proportion of patients gaining 15 ETDRS letters in BCVA score at 24 mo (primary outcome)	Succinct evaluations included vital signs, safety assessments	Low
BOLT,[52] 2010	DME/ open-label/ 12 mo	80/80 (31)	64 (40-86)	Bevacizumab/ laser	Yes	Mean difference in ETDRS BCVA at 12 mo	ATEs specifically assessed; systemic AEs, including thromboembolic events, BP, and ECG findings, at 12 mo	Unclear or high
BRAVO,[17,53] 2010, 2011[b,f]	RVO/ double-masked/ 6 mo	397/397 (47)	66 (26-91)	Ranibizumab/ sham	Yes	Mean change from baseline BCVA letter score at 6 mo (primary outcome)	Succinct report of incidence and severity of ocular and nonocular AEs and serious AEs	Low
CRUISE,[18,54] 2010, 2011[b,f]	RVO/ double-masked/ 6 mo	392/392 (43)	68 (20-91)	Ranibizumab/ sham	Yes	Mean change from baseline BCVA letter score at 6 mo (primary outcome)	Succinct report of incidence and severity of ocular and nonocular AEs and serious AEs	Low

Abbreviations: ABC, Avastin (Bevacizumab) for Choroidal Neovascular Age Related Macular Degeneration; AE, adverse event; AMD, age-related macular degeneration; ANCHOR, Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration; ATEs, atherothrombotic events; BCVA, best-corrected visual acuity; BOLT, Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema; BP, blood pressure; BRAVO, Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: Evaluation of Efficacy and Safety; CATT, Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials; CRUISE, Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema After Central Retinal Vein Occlusion Study: Evaluation of Efficacy and Safety; CVD, cardiovascular disease; DME, diabetes mellitus–associated macular edema; ECG, electrocardiogram; ETDRS, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; EXCITE, Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration; EXTEND, Safety and Efficacy of Ranibizumab in Japanese Patients With Subfoveal Choroidal Neovascularization Secondary to Age-Related Macular Degeneration; FOCUS, Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration; IVAN, Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularization; MANTA, Avastin Versus Lucentis in Age Related Macular Degeneration; MARINA, Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration; NR, not reported; PIER, Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection–Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects With Subfoveal CNV With or Without Classic CNV Secondary to AMD; READ, Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes; RESOLVE, Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement; RESTORE, Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy for Diabetic Macular Edema; RIDE, Ranibizumab for Diabetic Macular Edema; RISE, Ranibizumab for Diabetic Macular Edema; RVO, retinal vein occlusion; SAILOR, Safety Assessment of Intravitreous Lucentis for AMD; VA, visual acuity.

[a] Information about AE reporting was considered succinct if the authors did not mention that ATEs were specifically assessed.

[b] Included in the dose-response study.

[c] Data for 24 months were used for ranibizumab dose comparison.

[d] Only data for overall and cardiovascular mortality were included to avoid reporting bias.

[e] Only the triamcinolone group was considered, because patients in the sham group could receive anti-VEGF alternative treatment during the first year.

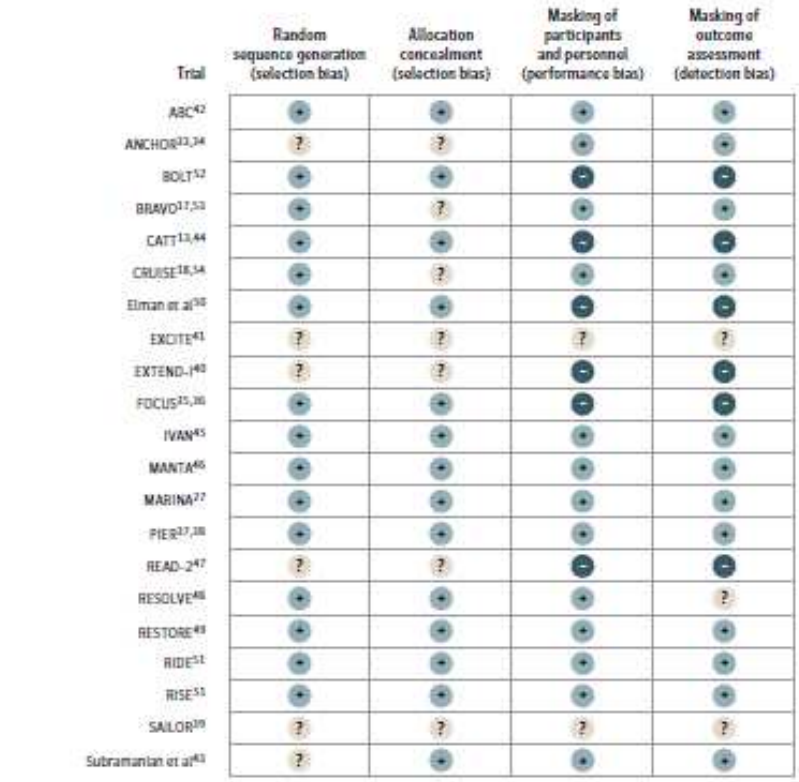
[f] Data for 12 months were used for the ranibizumab dose comparison.

the Supplement). The results obtained with sensitivity analysis did not change when different methods were used to pool the data (eTable 7 in the Supplement). We found no significant impact of follow-up duration in ranibizumab studies ($P = .48$) (eTable 4 in the Supplement). The type of disease or study quality did not influence the treatment effect ($P = .16$ and $P = .75$ for interaction, respectively) (eTable 2 in the Supplement). We observed a significantly increased risk of nonocular hemorrhage events in patients with AMD (OR, 1.57; 95% CI, 1.01-2.44; $P = .04$; $I^2 = 0\%$) but not in those with DME (OR, 0.54; 95% CI, 0.17-1.74; $P = .31$; $I^2 = 0\%$) or RVO (OR, 4.50; 95% CI, 0.40-50.07; $P = .22$). A nonsignificant increase of nonocular hemorrhage was observed with bevacizumab in the only trial[13] comparing bevacizumab with ranibizumab and reported events in patients with AMD (OR, 2.56; 95% CI, 0.78-8.38; $P = .10$) (eTable 5 in the Supplement). Low-dose ranibizumab was not associated with a lower risk compared with high-dose ranibizumab (OR, 0.92; 95% CI, 0.67-1.26; $P = .61$; $I^2 = 0\%$) (eTable 6 in the Supplement).

Secondary End Points

Anti-VEGF treatment did not significantly increase the risks of overall mortality (OR, 1.53; 95% CI, 0.92-2.56; $P = .10$; $I^2 = 0\%$), cardiovascular mortality (OR, 1.29; 95% CI, 0.70-2.37; $P = .42$; $I^2 = 0\%$), stroke (OR, 1.61; 95% CI, 0.85-3.05; $P = .14$; $I^2 = 0\%$), myocardial infarction (OR, 0.92; 95% CI, 0.54-1.59; $P = .77$; $I^2 = 2\%$), hypertension (OR, 0.97; 95% CI, 0.71-1.32; $P = .84$; $I^2 = 6\%$), or VTEs (OR, 1.39; 95% CI, 0.17-11.38;

Figure 2. Risk of Bias Summary for Each Included Study



See the Table footnote for the expanded names of the studies.

$P = .76$; $I^2 = 0\%$) (eTable 2 in the Supplement). Proteinuria was rarely reported and only in ranibizumab trials. In trials comparing bevacizumab vs ranibizumab VTEs were significantly increased with bevacizumab (OR, 3.45; 95% CI, 1.25-9.54; $P = .02$; $I^2 = 0\%$) (eTable 5 in the Supplement). Low-dose ranibizumab was associated with a nonsignificantly lower risk of stroke compared with high-dose ranibizumab (OR, 0.59; 95% CI, 0.34-1.04; $P = .07$; $I^2 = 10\%$) (eTable 6 in the Supplement).

Discussion

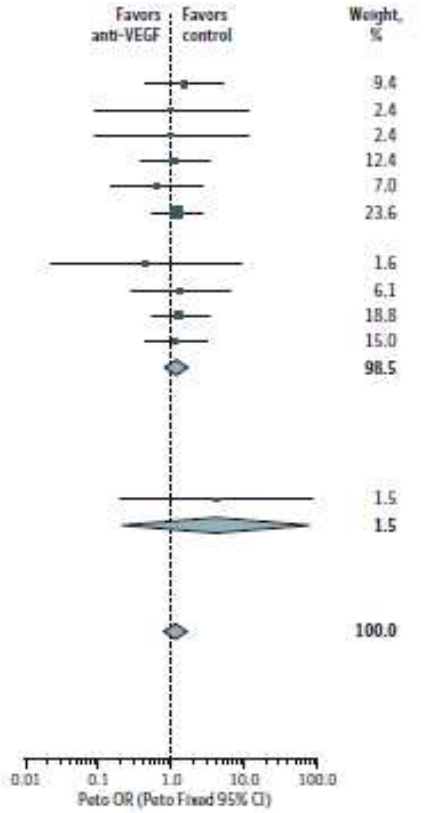
To our knowledge, this systematic review and meta-analysis is the first specifically investigating systemic cardiovascular and hemorrhagic adverse events associated with intravitreal administration of anti-VEGF mAbs in a large population of patients included in randomized clinical trials. We considered studies that included patients with AMD, DME, or RVO to increase the power to detect safety signals and because these diseases are the only approved indications for intravitreal anti-VEGF treatment. Although cardiovascular risks may differ among these populations, randomization allows group comparability and relative risk estimation. These conditions are also associated with a high cardiovascular risk (age, diabetes, and associated cardiovascular risk factors). Anti-VEGF treatment adverse vascular events are therefore more likely to be detected in this population at high risk for cardiovascular events.

Our results suggest that intravitreal administration of the anti-VEGF mAbs ranibizumab or bevacizumab was not associated with an increased composite APTC end point compared with control treatments (sham, laser, and other non-anti-VEGF interventions). The effect on each component of the composite end point was not homogenous. We observed nonsignificant increases in stroke and cardiovascular death risks, but no effect on myocardial infarction. No increased risk of hypertension was apparent, but this end point was heterogeneously reported in clinical trials. The nonsignificant increase in stroke risk observed in our meta-analysis is consistent with previous findings in a pooled analysis of 5 studies in patients with AMD.[57] Controversial results were published regarding the risk of myocardial infarction and stroke in patients treated with intravitreal anti-VEGF mAbs.[58-60] All of these studies were observational (case-control or retrospective cohorts) and therefore subject to biases even if adjustment for confounding factors was performed in some of them.

We did not observe any significant differences in APTC risk or in its components between bevacizumab and ranibizumab despite a rationale for a potential risk increase with bevacizumab. Both ranibizumab and bevacizumab undergo sys-

Figure 3. Forest Plot of Comparisons of Antivascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Monoclonal Antibodies (mAbs) With Controls for Major Cardiovascular Events

Study or Subgroup	Anti-VEGF mAb Events	Anti-VEGF mAb Total	Control Events	Control Total	Peto OR (Peto Fixed 95% CI)	Weight, %
Ranibizumab						
ANCHOR (12 mo)[33,34]	9	227	3	143	1.51 (0.45-5.07)	9.4
BRAVO (6 mo)[17,53]	2	264	1	131	0.99 (0.09-11.05)	2.4
CRUISE (6 mo)[18,54]	2	261	1	129	0.99 (0.09-11.02)	2.4
Elman et al (12 mo)[50]	11	375	5	186	1.09 (0.38-3.14)	12.4
FOCUS (24 mo)[35,36]	5	105	4	56	0.64 (0.16-2.61)	7.0
MARINA (24 mo)[27]	22	477	9	236	1.21 (0.56-2.60)	23.6
PIER (12 mo)[37,38]	0	120	0	63	Not estimable	
RESOLVE (12 mo)[48]	1	102	1	49	0.45 (0.02-8.71)	1.6
RESTORE (12 mo)[49]	6	235	2	110	1.38 (0.31-6.21)	6.1
RIDE (24 mo)[51]	18	249	7	127	1.32 (0.56-3.10)	18.8
RISE (24 mo)[51]	14	251	6	123	1.15 (0.44-2.99)	15.0
Subtotal (95% CI)		**2716**		**1353**	**1.16 (0.80-1.68)**	**98.5**
Total events	90		39			
Heterogeneity: $\chi^2_9 = 1.46$ ($P > .99$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.76$ ($P = .45$)						
Bevacizumab						
ABC (12 mo)[42]	2	65	0	28	4.25 (0.20-88.61)	1.5
Subtotal (95% CI)		**65**		**28**	**4.25 (0.20-88.61)**	**1.5**
Total events	2		0			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: $Z = 0.93$ ($P = .35$)						
Total (95% CI)		**2781**		**1381**	**1.18 (0.81-1.71)**	**100.0**
Total events	92		39			
Heterogeneity: $\chi^2_{10} = 2.16$ ($P = .99$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 0.87$ ($P = .38$)						
Test for subgroup differences: $\chi^2_1 = 0.69$ ($P = .40$); $I^2 = 0\%$						



Diamonds represent pooled estimates of odds ratios (ORs) with horizontal width representing CIs. The size of the data markers indicates the relative weight of the study. See the Table footnote for the expanded names of the studies.

temic passage after intravitreal injection, but only bevacizumab was associated with a persistent decrease in plasma levels of VEGF in patients with AMD and DME.[24,63] This is consistent with bevacizumab's pharmacologic profile as a full mAb with a half-life longer than that of ranibizumab. Furthermore, experiments[64] in animal models suggested that bevacizumab may increase vascular inflammation and platelet activation and therefore the development of thrombosis.

Nonocular hemorrhagic events were not significantly increased with ranibizumab compared with control groups. No hemorrhagic events were reported in bevacizumab vs control studies. The increase in nonocular hemorrhagic risk was significant in patients with AMD who received ranibizumab, consistent with the MARINA[27] study results and a recent meta-analysis by Schmucker et al.[65] This finding could be explained by the confounding effect of age, a factor known to increase bleeding risk in medically ill patients.[66] No significant hemorrhagic risk was apparent in patients with DME or RVO, but the number of reported events was low.

To our knowledge, this is the first meta-analysis to report VTE risk with intravitreal anti-VEGF treatments compared with control treatments. Only 2 studies[49,51] reported 4 VTE events with ranibizumab in patients with DME, showing a nonsignificant increase with a very wide CI. When combined, 2 studies[44,45] showed a significant increase in VTE risk with bevacizumab when directly compared with ranibizumab. An increased VTE risk associated with systemic bevacizumab in patients with cancer has been reported.[67]

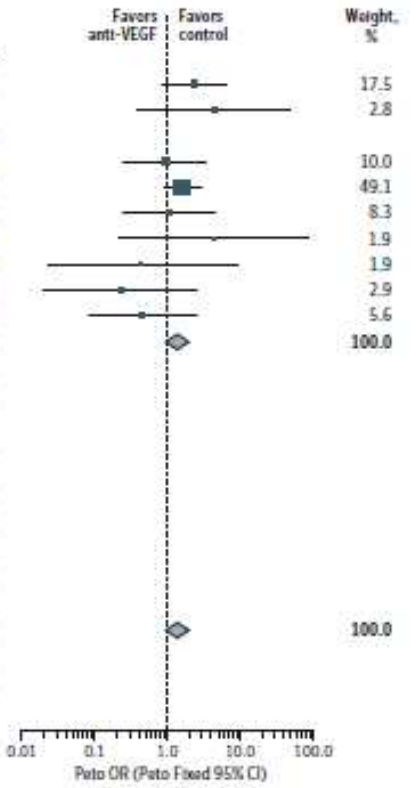
A nonsignificant increase in total mortality was apparent with intravitreal anti-VEGF mAbs compared with control treatment, consistent with both ranibizumab and bevacizumab, but this finding should be interpreted with caution, given the limited statistical power of the included studies. A previous meta-analysis[22] showed a significant increase in bevacizumab-related mortality in patients with cancer mainly because of hemorrhagic events, but also because of VTE and stroke; however, doses of bevacizumab were much higher and were administered by the systemic route.

Study Limitations

We acknowledge several limitations of our meta-analysis. First, cardiovascular and hemorrhagic events were secondary safety outcomes, and therefore inherently subject to potential detection or reporting bias. These biases were difficult to evaluate because included studies contained limited information on how harms were reported. Four studies only men-

Figure 4. Forest Plot of Comparisons of Antivascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Monoclonal Antibodies (mAbs) With Controls for Nonocular Hemorrhage Events

Study or Subgroup	Anti-VEGF mAb Events	Anti-VEGF mAb Total	Control Events	Control Total	Peto OR (Peto Fixed 95% CI)	Weight, %
Ranibizumab						
ANCHOR (12 mo)[33,34]	16	227	3	143	2.34 (0.89-6.17)	17.5
BRAVO (6 mo)[17,53]	3	264	0	131	4.50 (0.40-50.07)	2.8
CRUISE (6 mo)[18,54]	0	261	0	129	Not estimable	
FOCUS (24 mo)[35,36]	7	105	4	56	0.93 (0.26-3.34)	10.0
MARINA (24 mo)[37]	43	477	13	236	1.62 (0.91-2.90)	49.1
PIER (12 mo)[37,38]	6	120	3	63	1.05 (0.26-4.29)	8.3
RESOLVE (12 mo)[48]	2	102	0	49	4.44 (0.23-86.52)	1.9
RESTORE (12 mo)[49]	1	235	1	110	0.43 (0.02-8.51)	1.9
RIDE (24 mo)[51]	1	249	2	127	0.23 (0.02-2.51)	2.9
RISE (24 mo)[51]	3	251	3	123	0.46 (0.08-2.53)	5.6
Subtotal (95% CI)		**2341**		**1167**	**1.42 (0.95-2.13)**	**100.0**
Total events	82		29			
Heterogeneity: $\chi^2_6 = 7.79$ ($P = .45$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.70$ ($P = .09$)						
Bevacizumab						
ABC (12 mo)[42]	0	65	0	28	Not estimable	
BOLT (12 mo)[52]	0	42	0	28	Not estimable	
Subtotal (95% CI)		**107**		**66**	**Not estimable**	
Total events	0		0			
Heterogeneity: not applicable						
Test for overall effect: not applicable						
Total (95% CI)		**2448**		**1233**	**1.42 (0.95-2.13)**	**100.0**
Total events	82		29			
Heterogeneity: $\chi^2_6 = 7.79$ ($P = .45$); $I^2 = 0\%$						
Test for overall effect: $Z = 1.70$ ($P = .09$)						



Diamonds represent pooled estimates of odds ratios (ORs) with horizontal width representing CIs. The size of the data markers indicates the relative weight of the study. See the Table footnote for the expanded names of the studies.

tioned arteriothrombotic or thromboembolic events as being specifically assessed. Several studies reported zero events, which could be problematic, but our results were consistent even when using different methods to pool the data. The present review focused on published clinical trial data; publication bias resulting from unpublished trials cannot be excluded even if all tests for funnel plot asymmetry were nonsignificant. We included data from the Elman et al[50] study, despite reporting of adverse events according to study participants rather than eyes randomized. This resulted in a received-treatment and not intention-to-treat analysis. We believed that the sample size of this study justified its inclusion, even if it could generate potential bias. However, excluding this study did not change our final results (data not shown).

Finally, our results should be interpreted as safety signals that need to be confirmed. Indeed, included studies were of small sample size and therefore not powered enough to show an increase in adverse events risk. Furthermore, the multiplicity of comparisons in this meta-analysis could have led to spurious findings. By using the Framingham risk score we estimated that the baseline risk score of patients with AMD would be approximately 3.5% annually for major cardiovascular events. In this hypothesis, more than 20 000 patients would be necessary to have 80% power to show a 19% increase in APTC risk by anti-VEGF treatment; this population is far more than the 4162 patients included in the APTC evaluation in the present meta-analysis. The lack of statistical significance of our results may be the result of a lack of effect of these treatments on cardiovascular events, or, as mentioned above, a lack of power of the analysis. Furthermore, the long-term effect of these treatments (>2 years) needs to be evaluated.

Conclusions

Our meta-analysis suggests that intravitreal administration of anti-VEGF mAbs is not associated with significant increases in risks of systemic cardiovascular and hemorrhagic events or in overall mortality, cardiovascular mortality, or stroke in elderly patients. However, some safety signals, such as nonocular hemorrhagic risk in older patients with AMD observed with ranibizumab and VTE risk with bevacizumab, warrant continued monitoring in sufficiently powered studies. Studies of these safety risks are needed to establish the relative safety of off-label use of bevacizumab compared with ranibizumab and of both drugs compared with placebo.

ARTICLE INFORMATION

Submitted for Publication: December 2, 2013; final revision received April 1, 2014; accepted April 24, 2014.

Published Online: July 24, 2014. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.2333.

Author Affiliations: Ophthalmology Department, Centre Hospitalier Regional Universitaire de Tours, Bretonneau Hospital, Tours, France (Thulliez, Le Lez, Pisella); Cardiology Department, Centre Hospitalier Regional Universitaire de Tours, Trousseau Hospital, Tours, France (Angoulvant); Equipe d'Accueil 4245 University Francois Rabelais, Tours, France (Angoulvant); Pharmacology Department, Centre Hospitalier Regional Universitaire de Tours, Bretonneau Hospital, Tours, France (Jonville-Bera, Bejan-Angoulvant); Clinical Pharmacology Department, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France (Gueyffier); Unité Mixte de Recherche 5558, Centre National de la Recherche Scientifique, Villeurbanne, France (Gueyffier); Faculty of Medicine, Université Claude Bernard Lyon 1, Lyon, France (Gueyffier); Faculty of Medicine, University François-Rabelais, Génétique, Immunothérapie, Chimie et Cancer, Tours, France (Bejan-Angoulvant); .

Author Contributions: Dr Bejan-Angoulvant had full access to all the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis.
Study concept and design: Thulliez, Bejan-Angoulvant.
Acquisition, analysis, or interpretation of data: All authors.
Drafting of the manuscript: Thulliez, Angoulvant, Bejan-Angoulvant.
Critical revision of the manuscript for important intellectual content: All authors.
Statistical analysis: Thulliez, Bejan-Angoulvant.
Administrative, technical, or material support: Jonville-Bera.
Study supervision: Angoulvant, Pisella, Gueyffier, Bejan-Angoulvant.

Conflict of Interest Disclosures: Dr Angoulvant receives personal fees from AstraZeneca, Novartis, Lilly, MSD, Servier Laboratories, Amgen, and Bayer; grants from Lilly; and nonfinancial support from MSD; no funds were received for the present study. Dr Gueyffier receives nonfinancial support from Servier Laboratories; grants from Teva, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Janssen-Cilag, UCB Pharma, Novartis, Urgo Pharmaceutical, Schering-Plough, Novo Nordisk, Trophos, and Teikoku Pharma; and has Novadiscovery shares; no funds were received for the present study. No other disclosures are reported.

Additional Contributions: Clémence Bourgeois, BSc (Pharmacology Department, Centre Hospitalier Regional Universitaire de Tours) assisted with review of some of the selected publications. Gilles Paintaud, MD, PhD, and Hervé Watier, MD, PhD, (MabImprove Labex) provided support and advice. There was no financial compensation for the services.

REFERENCES

1. Bressler NM. Age-related macular degeneration is the leading cause of blindness ... *JAMA*. 2004;291(15):1900-1901.

2. Friedman DS, O'Colmain BJ, Muñoz B, et al; Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564-572.

3. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82(11):844-851.

4. Brand CS. Management of retinal vascular diseases: a patient-centric approach. *Eye (Lond)*. 2012;26(suppl 2):S1-S16.

5. Poumaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res*. 2008;27(3):284-330.

6. Pe'er J, Shweiki D, Itin A, Hemo I, Gnessin H, Keshet E. Hypoxia-induced expression of vascular endothelial growth factor by retinal cells is a common factor in neovascularizing ocular diseases. *Lab Invest*. 1995;72(6):638-645.

7. Pe'er J, Folberg R, Itin A, Gnessin H, Hemo I, Keshet E. Vascular endothelial growth factor upregulation in human central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1998;105(3):412-416.

8. Shima DT, Gougos A, Miller JW, et al. Cloning and mRNA expression of vascular endothelial growth factor in ischemic retinas of *Macaca fascicularis*. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(7):1334-1340.

9. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(6):961-969.

10. Lucentis: label and approval history: highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/125156s094lbl.pdf. Accessed June 22, 2014.

11. Avastin: label and approval history: highlights of prescribing information. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2013/125085s285lbl.pdf. Accessed June 22, 2014.

12. Steinbrook R. The price of sight—ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1409-1412.

13. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GJ; CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908.

14. Aiello LP, Pierce EA, Foley ED, et al. Suppression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) using soluble VEGF-receptor chimeric proteins. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92(23):10457-10461.

15. Ip MS, Scott IU, Brown GC, et al; American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115(10):1837-1846.

16. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007419. doi:10.1002/14651858.CD007419.pub3.

17. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, et al. Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1102-1112.e1101. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.021.

18. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, et al. Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1124-1133.e1. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.022.

19. Ranpura V, Pulipati B, Chu D, Zhu X, Wu S. Increased risk of high-grade hypertension with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Am J Hypertens*. 2010;23(5):460-468.

20. Scappaticci FA, Skillings JR, Holden SN, et al. Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(16):1232-1239.

21. Hapani S, Sher A, Chu D, Wu S. Increased risk of serious hemorrhage with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *Oncology*. 2010;79(1-2):27-38.

22. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305(5):487-494.

23. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):726-733.

24. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S, Kralinger MT, Kieselbach GF. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(4):454-459.

25. Michels S. Is intravitreal bevacizumab (Avastin) safe? *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1333-1334.

26. Simó R, Hernández C. Intravitreous anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51(9):1574-1580.

27. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.

28. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994;308(6921):81-106.

29. Bradburn MJ, Deeks JJ, Berlin JA, Russell Localio A. Much ado about nothing: a comparison of the performance of meta-analytical methods with rare events. *Stat Med*. 2007;26(1):53-77.

30. Sweeting MJ, Sutton AJ, Lambert PC. What to add to nothing? use and avoidance of continuity corrections in meta-analysis of sparse data. *Stat Med*. 2004;23(9):1351-1375.

31. R Development Core Team (2010). *R: A Language and Environment for Statistical Computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing. http://www.R-project.org. Accessed June 22, 2014.

32. Schwarzer G. Meta: meta-analysis with R. R package, version 1.6-1. http://CRAN.R-project.org/package=meta. Published 2010. Accessed June 22, 2014.

33. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.

34. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65.e55.

35. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1532-1542.

36. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A, Group FS; FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):862-874.

37. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(2):239-248.

38. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):315-324.e311. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.011.

39. 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.

40. Tano Y, Ohji M; Group E-IS. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2010;88(3):309-316.

41. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al; EXCITE Study Group. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology*. 2011;118(5):831-839.

42. Tufail A, Patel PJ, Egan C, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010;340:c2459. doi:10.1136/bmj.c2459.

43. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond)*. 2010;24(11):1708-1715.

44. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, et al; Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398.

45. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al; IVAN Study Investigators. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411.

46. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, et al; MANTA Research Group. A randomised double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2013;97(3):266-271.

47. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009;116(11):2175-2181.e2171. doi:10.1016/j.ophtha.2009.04.023.

48. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-2405.

49. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al; RESTORE Study Group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625.

50. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-1077.e35. doi:10.1016/j.ophtha.2010.02.031.

51. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.

52. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1078-1086.e1072. doi:10.1016/j.ophtha.2010.03.045.

53. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1594-1602.

54. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, et al. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: twelve-month outcomes of a phase III study. *Ophthalmology*. 2011;118(10):2041-2049.

55. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating short-term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina*. 2011;31(6):1009-1027.

56. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alo or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-1150.

57. Bressler NM, Boyer DS, Williams DF, et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials. *Retina*. 2012;32(9):1821-1828.

58. Campbell RJ, Gill SS, Bronskill SE, Paterson J Whitehead M, Bell CM. Adverse events with intravitreal injection of vascular endothelial grow factor inhibitors: nested case-control study. *BM* 2012;345:e4203. doi:10.1136/bmj.e4203.

59. Campbell RJ, Bell CM, Paterson JM, et al. Stroke rates after introduction of vascular endothelial growth factor inhibitors for macular degeneration: a time series analysis. *Ophthalmolo* 2012;119(8):1604-1608.

60. Kemp A, Preen DB, Morlet N, et al. Myocardi infarction after intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors: a whole population stud *Retina*. 2013;33(5):920-927.

61. Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS, et al. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica*. 2011;225(4):211-2

62. Curtis LH, Hammill BG, Schulman KA, Cousin SW. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies fo age-related macular degeneration. *Arch Ophthaln* 2010;128(10):1273-1279.

63. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M, Wada M Takahashi K, Nishimura T. Plasma levels of vascul endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthaln* 2010;94(9):1215-1218.

64. Meyer T, Robles-Carrillo L, Robson T, et al. Bevacizumab immune complexes activate platele and induce thrombosis in FCGR2A transgenic mic *J Thromb Haemost*. 2009;7(1):171-181.

65. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus gold standard. *PLoS One*. 2012;7(8):e42701. doi:10.1371/journal.pone.0042701.

66. Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al; IMPROVE Investigators. Factors at admission associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators. *Chest*. 2011;139(1):69-79.

67. Nalluri SR, Chu D, Keresztes R, Zhu X, Wu S. Risk of venous thromboembolism with the angiogenesis inhibitor bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(19):2277-2285.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

Vu, le Directeur de Thèse

Vu, le Doyen
de la Faculté de médecine de TOURS

Académie d'Orléans – Tours
Université François-Rabelais

Faculté de Médecine de TOURS

THULLIEZ Marie

57 pages – 1 tableaux – 4 figures – 3 schémas - 1 photo
Annexes : 7 tableaux- 3 figures

Résumé :

OBJECTIF : Réaliser une revue systématique et méta-analyse afin d'évaluer le risque d'événements cardio-vasculaires majeurs et d'hémorragies non oculaires chez les patients traités par injection intra-vitréenne (IVT) d'anticorps monoclonaux anti facteur de croissance endothélial (anti-VEGF).

MÉTHODE : Nous avons inclus les essais cliniques randomisés issus des bases de données MEDLINE et Cochrane Central, comparant le ranibizumab ou le bevacizumab versus un traitement non anti-VEGF, ainsi que ceux comparant le ranibizumab avec le bevacizumab, chez des patients atteints d'une dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme exsudative (DMLA), d'un œdème maculaire diabétique (OMD) ou d'une occlusion veineuse rétinienne (OVR). Nous avons utilisé un modèle à effet fixe et présenté les résultats sous forme d'odds ratios (ORs) IC95%.

RÉSULTATS : Vingt-et-un essais évaluant 9557 patients ont été répertoriés. Les anticorps anti–VEGF n'augmentaient pas de manière significative le risque d'événements cardiovasculaires majeurs (OR, 1,18; IC 95%, 0,81 - 1,71) ou d'événements hémorragiques non oculaires (OR, 1,42; IC 95%, 0,95 - 2,13) dans les groupes traités, comparé au groupe contrôle. Le bevacizumab n'augmentait pas le risque d'évènements cardiovasculaires majeurs (OR, 0,94; IC 95%, 0,59 - 1,52) ou d'événements hémorragiques non oculaires (OR, 2,56; IC à 95%, 0,78 - 8,38) comparé au ranibizumab.

CONCLUSION : Nous n'avons pas mis en évidence d'augmentation significative d'évènements cardiovasculaires majeurs et d'hémorragies non oculaires avec les IVT d'anti-VEGF. Cependant, des études plus puissantes seraient nécessaires afin d'évaluer correctement ces risques.

Mots clés : Injection intra-vitréenne, anticorps anti VEGF, ranibizumab, bevacizumab, évènement cardiovasculaire, hémorragie non oculaire.

Jury :

Président de Jury :	Monsieur le Professeur Pierre-Jean PISELLA
Membres du jury :	Monsieur le Professeur Denis ANGOULVANT Monsieur le Professeur Gilles PAINTAUD Madame le Docteur Marie Laure LE LEZ Madame le Docteur Théodora BEJAN- ANGOULVANT

Date de la soutenance : Le 22 juin 2015