

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe MAUPAS »

Année 2021

N° 62

MÉMOIRE DE DIPLÔME D'ÉTUDES SPÉCIALISÉES
Spécialité Innovation Pharmaceutique et Recherche
TENANT LIEU DE THÈSE D'EXERCICE
pour le
DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Mme Nadège NGO NTJAM, née le 09/04/1986 au CAMEROUN (Boumnyébel)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 12 JUILLET 2021

**Événements indésirables cardiovasculaires des médicaments anti-VEGF
administrés par voie intravitréenne : une revue systématique et méta-analyse
des essais cliniques randomisés**

JURY

Président : Pr Daniel ANTIER, pharmacien, PU-PH, Faculté de Pharmacie et CHRU de TOURS
Membres : Pr Gilles PAINAUD, médecin, PU-PH, Faculté de Médecine et CHRU de TOURS
Pr Theodora ANGOULVANT, médecin, PU-PH, Faculté de Médecine et CHRU de TOURS
Dr Nicolas GREGOIRE, pharmacien, MCU, Université de POITIERS
Dr Olivier LE TILLY, pharmacien biologiste, CHRU de TOURS

ANNEE : 2020 - 2021

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

10 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
GIRAudeau	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

35 MAITRES DE CONFÉRENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLY	Mélanie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

3 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

VANIER	Antoine	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
--------	---------	-----------------------------

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

2 CHARGÉS DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE

1 PHARMACIEN D'OFFICINE – PAST (Enseignant Associé)

JOYEUX	VINCENT	Filière Pharmacie
--------	---------	-------------------

2 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

1 ATER (Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche)

HEREDIA-MARQUEZ	Arturo Vladimir	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
-----------------	-----------------	--



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maîtres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : Lundi 12 juillet 2021

L'étudiant

Mme NGO NTJAM Nodize

Signature

Le Doyen de la Faculté

Mme Véronique Maupoil

Signature

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury

Monsieur le Professeur Daniel ANTIER

Vous me faites l'honneur de présider mon jury et de juger ce travail de thèse. Nos quelques échanges m'ont marqué par votre bienveillance et vos conseils qui m'ont permis de me frayer un chemin dans la voie sinueuse que j'ai entreprise. Je tiens à vous témoigner mon profond respect.

Monsieur le Professeur Gilles PAINAUD

Vous avez été mon premier contact dans le cadre de mon projet car je souhaitais m'orienter vers la pharmacologie. Vous m'avez écouté, conseillé, encouragé, valorisé et ceci toujours dans la bonne humeur. Le respect que vous octroyez aux membres de votre équipe est un exemple pour tout dirigeant. Je vous adresse toute ma reconnaissance pour le directeur de service que vous êtes.

Monsieur le Docteur Nicolas GREGOIRE

Je vous remercie profondément d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. J'espère que ce travail va retenir votre attention afin d'y apporter des axes d'amélioration.

Monsieur le Docteur Olivier LE TILLY

Ton altruisme et ta disponibilité sont exceptionnellement touchants ! Je te remercie d'avoir accepté de juger ce travail de thèse. Les échanges avec toi sont simples et agréables. Très rarement, je t'ai posé une problématique sans que tu ne m'aides à la résoudre. Je t'adresse toute mon admiration.

Madame le Professeur Theodora BEJAN-ANGOULVANT

C'est un privilège pour moi de vous avoir comme directrice de Thèse. J'ai particulièrement pu bénéficier de votre soutien exceptionnel tant sur le plan professionnel que personnel. Votre exigence m'aide à m'améliorer au quotidien. Vous m'avez transmis deux qualités rares de nos jours, qui m'accompagneront toute ma vie, la fiabilité et donner le meilleur de soi. Ma réussite sera la meilleure manière de vous remercier et ce travail en est l'ébauche. C'est avec beaucoup d'enthousiasme et d'espoir que je vais finaliser mes travaux de thèse de science sous votre encadrement.

Mes enseignants et encadrants

Je remercie tous mes enseignants et mes encadrants de m'avoir transmis leurs connaissances, encouragé et cru en moi et ceci même lorsque je n'y croyais pas. Une forte pensée pour mes enseignants et encadrants ; de l'Université de Tours, de la faculté de pharmacie de l'Université de Paris-Saclay, de l'université de Bordeaux, de l'université de Poitiers, du *College of North East London*, du *Government Bilingual Practising High School* Yaoundé et du *Government Bilingual Primary School* Bastos

Aux associations d'étudiants, les assistants sociaux, les administratifs...

Un grand merci pour le travail que vous faites pour nous permettre de mener à terme nos projets.

Mes camarades, collègues, connaissances et ami(e)s

Un mot, une expression et/ou une action et voilà une vie transformée. Je n'aurais pas assez de place si je devais tous vous citer. Je vous remercie de tout cœur car vous êtes nombreux à avoir contribué à me rendre meilleure.

Ma famille

Je vous dis « *Thank you for all the love* »

« *The best revenge is massive success* » - Frank Sinatra

Table des matières

LISTES DES ABBREVIATIONS.....	9
LISTES DES FIGURES.....	11
LISTE DES TABLEAUX.....	12
INTRODUCTION.....	13
1. <i>Le facteur de croissance endothéliale vasculaire.....</i>	<i>13</i>
2. <i>Rôle du VEGF dans les maladies oculaires.....</i>	<i>14</i>
3. <i>Efficacité des anti-VEGF dans les maladies oculaires.....</i>	<i>15</i>
4. <i>Effets indésirables des anti-VEGF.....</i>	<i>17</i>
a. <i>Effets indésirables systémiques liés à une administration intraveineuse.....</i>	<i>17</i>
b. <i>Effets indésirables systémiques liés à une administration intravitréenne</i>	<i>18</i>
5. <i>Evaluation des risques systémiques des anti-VEGF en ophtalmologie par méta-analyse des essais cliniques.....</i>	<i>18</i>
a. <i>Principe</i>	<i>18</i>
b. <i>Intérêts.....</i>	<i>20</i>
c. <i>Limites.....</i>	<i>21</i>
OBJECTIFS.....	22
METHODES.....	22
1. <i>Sources de données</i>	<i>22</i>
2. <i>Sélection et évaluation de la qualité des études.....</i>	<i>22</i>
3. <i>Critères de jugement et extraction des données.....</i>	<i>23</i>
4. <i>Analyses statistiques.....</i>	<i>24</i>
RESULTATS.....	25
1. <i>Caractéristiques et qualité des études.....</i>	<i>25</i>
2. <i>Critères de jugement principaux.....</i>	<i>27</i>

3. Critères de jugement secondaires.....	28
4. Comparaisons secondaires et analyses post hoc	31
DISCUSSION	32
FORCES ET LIMITES DE NOS TRAVAUX.....	34
CONCLUSION ET PERSPECTIVES	35
BIBLIOGRAPHIE.....	36
ANNEXES.....	44

LISTES DES ABBREVIATIONS

AMM	Autorisation de mise sur le marché
Angpt2	Angiopoiétine 2
APTC	<i>Antiplatelet trialists' collaboration</i>
AV	Acuité visuelle
AVC	Accident vasculaire cérébral
CENTRAL	<i>The Cochrane central register of controlled trials</i>
DCI	Dénomination commun internationale
DMLA	Dégénérescence maculaire liée à l'âge
ECR	Essai(s) clinique(s) randomisé(s)
ECVM	Evénements cardiovasculaires majeurs
EGF	<i>Epidermal growth factor</i>
EI	Evénement(s) indésirable(s)
EMA	<i>European Medecine Agency</i>
eNOS	<i>Endothelial NO synthase</i>
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FGF	<i>Fibroblast growth factor</i>
HIF-1	<i>Hypoxia inducible factor 1</i>
HIF-1 α	Sous unité alpha de HIF-1
HIF-1 β	Sous unité beta de HIF-1
HTA	Hypertension artérielle
IC	Intervalle de confiance
IDM	Infarctus du myocarde
IGF	<i>Insuline like growth factor</i>
IL-1	Interleukine 1
IL-6	Interleukine 6
mCNV	Néovascularisation choroïdienne myopique
NO	Monoxyde d'azote
OM	Cedème maculaire
OMD/RD	Cedème maculaire diabétique/rétinopathie diabétique
OR	<i>Odds ratio(s)</i>
OVR	Occlusion veineuse rétinienne
PDGF-B	<i>Platelet derived growth factor-B</i>
PLGF	<i>Placenta growth factor</i>

PRISMA-P	<i>Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols</i>
RSMA	Revue(s) systématique(s) et méta-analyse(s)
RCT	<i>Randomized controlled trials</i>
RTU	Recommandation temporaire d'utilisation
SDF-1	<i>Stromal cell derived factor-1</i>
VEGF	<i>Vascular endothelial growth factor</i>
VEGF R1	<i>Vascular endothelial growth factor receptor type 1</i>
VEGF R2	<i>Vascular endothelial growth factor receptor type 2</i>

LISTES DES FIGURES

Figure 1 : Voie d'activation du HIF-1 dans les rétinopathies liées à la néovascularisation.....	14
Figure 2 : Effets des gènes pro-angiogéniques dans les rétinopathies liées à la néovascularisation... ..	15
Figure 3 : Représentation schématique du principe de la méta-analyse	19
Figure 4 : Représentation graphique d'un <i>forest plot</i>	20
Figure 5 : Représentation graphique d'un <i>funnel plot</i>	21
Figure 6 : Diagramme de flux du processus de sélection des études	25
Figure 7 : Réseau des comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 66 études incluses dans la méta-analyse	26
Figure 8 : Evaluation en pourcentage du risque de biais par domaine à travers les 74 études incluses dans la revue systématique	27
Figure 9 : Forest plot pour les événements cardiovasculaires majeurs (critères APTC), comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles.....	29
Figure 10 : Forest plot pour la mortalité totale, comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles	30
aFigure 1: Réseau des comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 25 études sur la DMLA néovasculaire	44
aFigure 2 : Réseau des comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 23 études sur l' OMD/RD	45
aFigure 3 : Réseau des comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 17 études sur l'OVR.....	46
aFigure 4 : Résumé du risque de biais, jugements des auteurs du risque de biais global pour chaque étude incluse	47
aFigure 5 : <i>Funnel plot</i> pour les événements cardiovasculaires majeurs (critères APTC), comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles.....	48
aFigure 6 : <i>Funnel plot</i> pour la mortalité totale, comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles	48

LISTE DES TABLEAUX

Tableau I : Médicaments anti-VEGF utilisés dans les rétinopathies liées à la néovascularisation.	16
aTableau I : Stratégie de recherche pour MEDLINE et Embase.....	49
aTableau II : Liste des 94 références pour les 74 essais cliniques randomisés incluses dans la revue systématique.	50
aTableau III : Caractéristiques, population et intervention des 74 études incluses.....	59
aTableau IV : Méthodologie et évaluation des événements indésirables systémiques dans les 74 études incluses.....	64
aTableau V : Statistiques sommaires , et analyses de sous-groupes pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles.....	71
aTableau VI : Analyse de sensibilité pour les critères de jugement principaux en changeant de méthode et de modèle statistique	76
aTableau VII : Tests d'asymétrie du <i>funnel plot</i> pour les critères de jugement principaux... ..	77
aTableau VIII : Tableau des preuves GRADE (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>) pour les critères de jugement principaux et les hémorragies non oculaires... ..	78
aTableau IX : Statistiques sommaires pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaisons des différents médicaments anti-VEGF	79
aTableau X : Statistiques sommaires pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaisons faible dose vs forte dose	81
aTableau XI : Statistiques sommaires pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaisons régimes à la demande vs régime mensuel... ..	83

INTRODUCTION

1. Le facteur de croissance endothéliale vasculaire

L'angiogenèse est impliquée dans de nombreuses fonctions physiologiques et pathologiques.^{1,2} L'angiogenèse physiologique est un phénomène qui aboutit au développement du système vasculaire sous la dépendance des facteurs de croissance.¹ Alors que, l'angiogenèse pathologique est impliquée dans la croissance des tumeurs malignes, certaines maladies oculaires et d'autres conditions pathologiques.² Le médiateur principal impliqué dans l'angiogenèse est le facteur de croissance endothéliale vasculaire ou *vascular endothelial growth factor* (VEGF).¹

Le VEGF, identifié en 1989, a été découvert simultanément par deux équipes de chercheurs Leung et al³ et Ferrara et al⁴. Le VEGF appartient à la famille des facteurs de croissance qui comprend le VEGF A, B, C, D et le facteur de croissance placentaire ou *placenta growth factor* (PLGF). L'expression du gène codant le sous type VEGF A conduit à la production de plusieurs isoformes qui diffèrent par leur nature protéique dû à l'épissage alternatif : VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉ et VEGF₂₀₆. L'isoforme VEGF₁₆₅ possède l'activité angiogénique la plus puissante et donc souvent désignée comme le VEGF.⁵

Le VEGF se fixe à deux types de récepteurs membranaires VEGF R1 et VEGF R2. Ces récepteurs sont présents à la surface des cellules endothéliales et possèdent une activité tyrosine kinase. Le récepteur VEGF R1 est exprimé de façon ubiquitaire alors que l'expression du VEGF R2 varie en fonction du lit vasculaire.⁶ Les récepteurs du VEGF sont aussi présents à la surface d'autres types cellulaires dans certaines conditions pathologiques comme les cancers et les retinopathies.² Le VEGF peut aussi se fixer à la neuropiline 1 son co-récepteur, qui favorise sa liaison au VEGF R2.⁶ Après la fixation du VEGF à ses récepteurs, une cascade de signalisation est déclenchée, conduisant à la dimérisation du récepteur suivie de l'autophosphorylation activatrice de l'activité catalytique tyrosine kinase.⁶ Les fonctions du VEGF sont principalement médiées par sa fixation au récepteur VEGF R2. Les principaux effets physiologiques du VEGF au niveau vasculaire sont ⁷ :

- La migration, la prolifération, la survie des cellules endothéliales et l'angiogenèse,
- L'hyperperméabilité et la fenestration vasculaire, principalement au niveau de la microvascularisation,
- La vasodilatation *via* le monoxyde d'azote (NO) puissant vasodilatateur produit par l'*endothelial NO synthase (eNOS)*,
- L'activation de la coagulation en induisant la production du facteur tissulaire, régulateur principal de la coagulation,
- La survie des podocytes qui participent à la filtration glomérulaire,
- Stimule la production du facteur von willebrand à partir des plaquettes

L'augmentation de l'expression du VEGF est stimulée principalement par l'hypoxie *via* la voie de signalisation de l'*hypoxia inducible factor 1* (**HIF-1**) (**Figure 1**) qui est un facteur de transcription.⁸ D'autres facteurs, non exhaustifs, participent à la stimulation de l'expression du VEGF : des cytokines pro-inflammatoires interleukines 1 et 6 (IL-1, IL-6) et d'autres facteurs de croissances comme l'*epidermal growth factor* (EGF), *fibroblast growth factor* (FGF) et *insuline like growth factor* (IGF). Les pathologies liées à une néovascularisation résultent du déséquilibre entre les facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques. Ce déséquilibre qui résulte de l'augmentation des facteurs pro-angiogéniques ou de la diminution des facteurs anti-angiogéniques est dénommé *switch* angiogénique.⁹

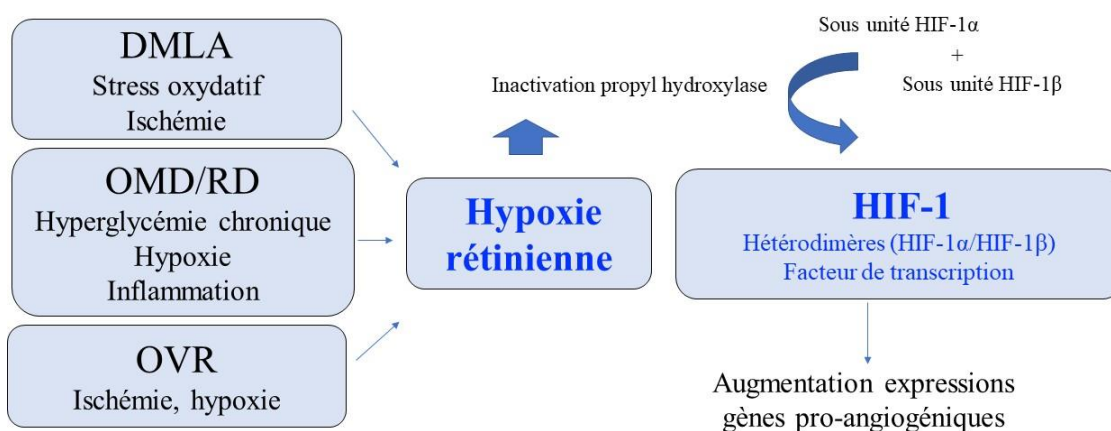


Figure 1 : voie d'activation du HIF-1 dans les rétinopathies liées à la néovascularisation

DMLA, dégénérescence maculaire liée à l'âge forme néovasculaire, HIF-1, Hypoxia Inducible Factor 1 ; HIF-1α, sous unité alpha de HIF-1 ; HIF-1β, sous unité beta de HIF-1 ; OMD/RD, œdème maculaire diabétique/rétinopathie diabétique ; OVR, occlusion veineuse rétinienne

2. Rôle du VEGF dans les maladies oculaires

Le rôle d'un facteur pro-angiogénique dans les pathologies oculaires a été évoqué dès 1940 par Michaelson.¹⁰ En ophtalmologie, la surexpression du VEGF au niveau de la rétine intervient principalement dans trois rétinopathies, la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) dans sa forme humide (néovasculaire), l'œdème maculaire diabétique (OMD) ou l'occlusion veineuse rétinienne (OVR). Cette surexpression du VEGF est favorisée par les conditions pathologiques sous-jacentes.¹⁰ L'augmentation du VEGF dans ces pathologies va conduire à la néovascularisation et à une augmentation de la perméabilité vasculaire responsable d'œdème rétinien. Lorsque l'œdème touche la macula (OM), zone d'acuité visuelle (AV) maximale, il peut entraîner une baisse de l'AV sévère et à long terme, un risque de cécité¹⁰ (**Figure 2**).

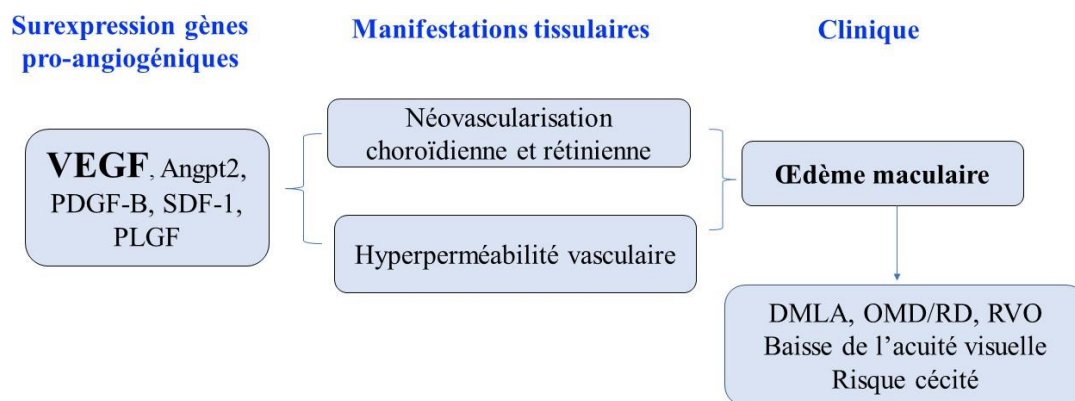


Figure 2 : Effets des gènes pro-angiogéniques dans les rétinopathies liées à la néovascularisation

Angpt2, angiopoïétine 2; *DMLA*, dégénérescence maculaire liée à l'âge forme néovasculaire; *OMD/RD*, œdème maculaire diabétique/rétinopathie diabétique; *OVR*, occlusion veineuse rétinienne; *PDGF-B*, platelet derived growth factor-B; *PLGF*, placental growth factor; *SDF-1*, stromal cell derived factor-1; *VEGF*, vascular endothelial growth factor

La DMLA est une pathologie liée au vieillissement rétinien entraînant la mort cellulaire, aboutissant à un état d'hypoxie. Les facteurs favorisant la DMLA sont : l'âge, l'hérédité et le tabagisme. L'hypoxie stimule la production de HIF-1 responsable ensuite de la production de facteurs pro-angiogéniques : VEGF, PLGF, angiopoïétine 2 (*Angpt2*), *platelet derived growth factor-B* (*PDGF-B*), *stromal cell derived factor-1* (*SDF-1*) et leurs récepteurs (**Figure 1, 2**).¹⁰ Le VEGF est le principal acteur et son inhibition par les médicaments anti-VEGF permet une diminution de la progression de la néovascularisation ainsi qu'une diminution de la perméabilité vasculaire. L'effet clinique résultant sera la régression de l'OM et l'amélioration de l'AV. La DMLA est la principale cause de cécité chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays développés et la troisième cause de cécité dans le monde.¹¹

Dans l'OMD, les facteurs à l'origine de l'hypoxie sont le stress oxydatif lié à l'hyperglycémie chronique et l'inflammation (**Figure 1**). L'OMD est la principale cause de cécité chez les personnes de moins de 50 ans dans les pays développés et la première cause de cécité en France.¹² Dans l'OVR, l'état d'hypoxie est lié à l'ischémie provoquée par l'occlusion veineuse rétinienne (**Figure 1**).

Ainsi, dans les rétinopathies néovasculaires, le *switch* angiogénique est principalement dû à l'hypoxie rétinienne. Ces pathologies entraînent un handicap fonctionnel et représentent ainsi un problème de santé publique.

3. Efficacité des anti-VEGF dans les maladies oculaires

L'utilisation des médicaments anti-VEGF par injection intravitréenne constitue un progrès dans la prise en charge des pathologies oculaires liées à une néovascularisation et sont aujourd'hui le

traitement de référence dans ces pathologies.¹³⁻¹⁵ En effet plusieurs essais cliniques dans ces pathologies ont montré la supériorité des anti-VEGF par injection intravitréenne à ralentir ou stopper l'altération de l'AV comparativement aux thérapeutiques standards non anti-VEGF.¹⁶⁻²⁰ Les traitements non anti-VEGF sont la photothérapie dynamique à la vertéporfine dans la DMLA, l'injection intravitréenne de corticoïdes dans l'OMD, et la photocoagulation au laser dans l'OMD et l'OVR.

Les médicaments anti-VEGF utilisés par voie intravitréenne sont le ranibizumab²¹, l'aflibercept²², le brolucizumab²³, le conbercept, et le bevacizumab (**Tableau 1**).²⁴ Le pegaptanib (oligonucléotide pégylé), premier anti-VEGF mis sur le marché, est aujourd'hui retiré du marché européen, essentiellement en raison d'une moindre efficacité comparativement aux anti-VEGF plus récents.^{25,26} Le conbercept est uniquement autorisé en Chine et le brolucizumab a été récemment autorisé, décembre 2019.²³

Le mécanisme d'action de ces médicaments anti-VEGF passe par leur fixation au VEGF-A et l'inhibition de son interaction avec son récepteur VEGF R2. Ceci aboutit à l'inhibition de la perméabilité vasculaire et de la néovascularisation. La conséquence est la diminution de OM et l'effet clinique résultant est l'amélioration de l'AV. Le ranibizumab et l'aflibercept sont indiqués dans la DMLA néovasculaire, l'OMD/RD et l'OVR. Le conbercept et le brolucizumab sont uniquement indiqués dans la DMLA néovasculaire. Le bevacizumab est mondialement utilisé hors autorisation de mise sur le marché (AMM) par voie intravitréenne dans des pathologies de la rétine.²⁷

DCI	Spécialité de référence / Biosimilaires	Date AMM US FDA et EMA	Type médicament
Bevacizumab	Avastin® / Mvasi, Zirabev	2004, oncologie	Anticorps monoclonal humanisé IgG1
Ranibizumab	Lucentis®	06/2006 - 01/2007	Fragment d'anticorps monoclonal
Brolucizumab	Beovu®	10/2019 -12/2019	Fragment à chaîne unique d'anticorps monoclonal
Aflibercept	Eylea®	11/2011- 11/2012	Protéine de fusion
Conbercept	Lumitin®	12/2013 (China FDA)	Protéine de fusion

Tableau 1 : Médicaments anti-VEGF utilisés dans les rétinopathies liées à la néovascularisation

AMM : autorisation de mise sur le marché ; DCI : dénomination commune internationale ; EMA : European Medicine Agency ; FDA : Food and Drug Administration.

En effet, plusieurs essais cliniques randomisés (ECR) ont montré que la balance bénéfice/risque du bevacizumab dans les pathologies de la rétine, notamment dans la DMLA néovasculaire, était favorable.^{28,29} Ceci a conduit l'organisation mondiale de la santé à l'inscrire sur la liste des médicaments essentiels dans les préparations ophtalmologiques dès 2013 et la France à accorder une recommandation temporaire d'utilisation (RTU) dans la DMLA néovasculaire depuis 2015.

Ce travail de thèse portera sur trois des cinq médicaments anti-VEGF administrés par voie intravitréenne soit : l'aflibercept, le bevacizumab et le ranibizumab.

4. Effets indésirables des anti-VEGF

a. Effets indésirables systémiques liés à une administration intraveineuse

Les anti-VEGF sont utilisés par voie systémique comme anti-angiogéniques dans le traitement de certains cancers solides métastatiques. Dans cette utilisation, le bevacizumab augmente le risque d'événements indésirables (EI) cardiovasculaires, thromboemboliques, hémorragiques ou infectieux.³⁰⁻³³ Les EI les plus fréquents sont l'hypertension artérielle (HTA) et la protéinurie qui ne nécessitent généralement pas l'arrêt du traitement. D'autres EI cardiovasculaires plus rares, mais potentiellement mortels ont été rapportés. Il s'agit d'événements thromboemboliques artériels ou veineux et d'hémorragies graves.

L'HTA est l'EI le plus fréquent des médicaments anti-VEGF rapporté dans les essais cliniques.³⁴ Le mécanisme physiopathologique de cette HTA est principalement lié à la diminution de la production de NO. D'autres mécanismes comme la diminution de la densité vasculaire liée à l'apoptose des cellules endothéliales et la production de l'endothéline, puissant vasoconstricteur, sont aussi évoqués.⁷

La protéinurie est un EI fréquemment rapporté dans les essais cliniques évaluant les médicaments anti-VEGF. Le mécanisme évoqué est la raréfaction cellulaire liée à l'apoptose des podocytes, qui sont impliqués dans la production de l'urine. L'HTA iatrogène pourrait aussi contribuer à cette protéinurie pathologique.⁷

Des événements thromboemboliques comme des accidents vasculaires cérébraux ischémiques et des infarctus du myocarde ont été rapportés dans les essais cliniques. Le mécanisme associe l'apoptose des cellules endothéliales, l'exposition de la matrice extracellulaire au sang circulant suivi d'une activation plaquettaire et formation de thrombus.⁷

Les EI hémorragiques graves rapportés dans les essais cliniques sont principalement gastro-intestinaux ou cérébraux. Le mécanisme associe une diminution de la production du facteur tissulaire et une dysfonction plaquettaire aboutissant à une diminution de la production des facteurs de croissance dont le VEGF.⁷

La prise en charge optimale de ces EI est primordiale pour maintenir la balance bénéfice/risques des médicaments anti-VEGF favorable à long terme. Quelques recommandations françaises concernant l'utilisation des médicaments anti-VEGF ont été publiées.³⁴

b. Effets indésirables systémiques liés à une administration intravitréenne

Lorsque que les médicaments anti-VEGF sont utilisés par voie intravitréenne, il existe un passage systémique de ces médicaments. Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie de ces médicaments ont montré qu'il existe un faible passage systémique^{35,36} mais parfois suffisant pour inhiber le VEGF plasmatique.³⁷ Une étude a détecté une corrélation entre concentration plasmatique du VEGF et risque d'EI systémiques.³⁸ Il existe donc un rationnel pharmacologique pour l'existence d'un risque d'EI systémiques, liés à l'inhibition du VEGF circulant, lors de l'utilisation par voie intravitréenne de ces médicaments. Cependant les posologies utilisées par voie intravitréenne sont très faibles : 1,25 mg/0,05 mL de bevacizumab dans la DMLA néovasculaire, contre 5 à 15 mg/kg soit 350 à 1050 mg de bevacizumab par voie intraveineuse pour un patient de 70 kg selon le type de cancer et le schéma d'administration. La quantité de médicament qui passe dans le sang après une injection intravitréenne est donc très faible, ce qui laisse supposer que si un sur-risque d'EI existe, celui-ci serait probablement faible.

La méta-analyse de Thulliez et al³⁹ a évalué le risque d'EI cardiovasculaires et hémorragiques non oculaires des anticorps monoclonaux administrés par voie intravitréenne chez les patients atteints de DMLA néovasculaire, d' OMD et d' OVR. Cette étude a montré que les patients traités par ranibizumab avaient un risque augmenté de développer des événements hémorragiques non oculaires et en particulier les patients les plus âgés, principalement ceux atteints de DMLA néovasculaire.

Depuis ces travaux, plusieurs autres essais cliniques ont été publiés, notamment évaluant l'aflibercept. Une réévaluation et réactualisation du risque d'EI systémiques des anti-VEGF administrés par voie intravitréenne, toutes pathologies confondues, est donc importante. Plusieurs revues systématiques et méta-analyses (RSMA) se sont intéressées au risque d'EI systémiques avec les anti-VEGF mais la plupart se sont principalement focalisées sur une pathologie.⁴⁰⁻⁴² L'originalité de ce travail consiste dans l'estimation du risque relatif d'EI systémiques à travers toutes les pathologies dans lesquels ces médicaments ont été évalués, afin de gagner en puissance et en représentativité.

5. Evaluation des risques systémiques des anti-VEGF en ophtalmologie par méta-analyse des essais cliniques

a. Principe

Une méta-analyse est une analyse quantitative qui vise à estimer l'effet moyen d'une intervention à partir des effets de l'intervention mesurée dans les études sélectionnées (**Figure 3**).⁴³

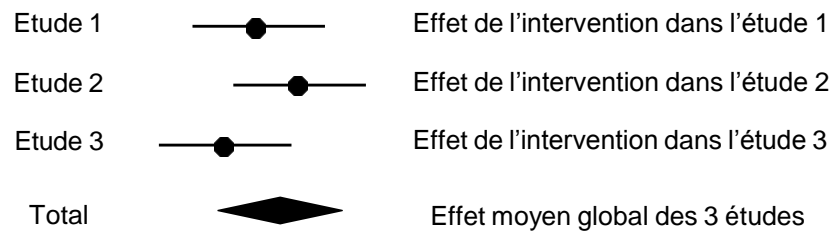


Figure 3 : Représentation schématique du principe de la méta-analyse

En principe, la méta-analyse fait suite à une revue systématique de la littérature consistant en une recherche exhaustive de toutes les études publiées et non publiées, et leur sélection sur des critères préétablis (patients, intervention, comparateur, critère de jugement, type d'étude) et leur qualité méthodologique. La recherche de toutes les études répondant à ces critères est importante pour éviter un biais de publication, biais qui résulte de la prise en compte seulement des études le plus souvent publiées car « positives ».

La méta-analyse peut être réalisée sur des données agrégées (méthode la plus fréquente où seules les données marginales en termes de nombre de patients et nombre d'événements sont connues et utilisées) ou sur les données individuelles des patients (méthode plus rare mais plus puissante). Les deux types d'études principalement utilisées sont les essais cliniques et les études observationnelles. Pour combiner les effets de l'intervention dans les différentes études, il faut choisir un modèle statistique (modèle à effets fixes ou modèle à effets aléatoires), la méthode de pondération (inverse de la variance, Mantel-Haenszel, Peto) et la mesure de risque (risque absolu ou risque relatif). Pour une bonne interprétation du résultat de l'effet moyen estimé, il est recommandé d'évaluer l'hétérogénéité et de rechercher les sources de cette hétérogénéité, si présente.

Les résultats d'une méta-analyse sont typiquement représentés par un *forest plot* contenant⁴⁴ (**Figure 4**) :

- Nom des études incluses et leur année de publication,
- Données ayant servi pour réaliser la méta-analyse : soit le nombre de patients ayant eu l'événement et le nombre de total de patients dans chaque groupe, soit la valeur de l'effet et sa précision,
- Poids assignés à chaque étude : poids estimés selon le modèle statistique et la méthode de pondération choisie, puis convertis en pourcentage de sorte que la somme des poids soit égale à 100 %,
- Représentation graphique des valeurs d'effet et de leur intervalle de confiance :
 - Les carrés représentent les valeurs d'effet dont la taille est proportionnelle à leur poids,

- Les traits horizontaux correspondent aux intervalles de confiance associés à leur valeur d'effet,
- Le losange correspond à l'effet global moyen obtenu par méta-analyse,
- Résultats de la mesure de l'hétérogénéité : résultats du test Q de Cochran (représentés parfois par le symbole χ^2 ou χ^2) et la valeur de l'indicateur I^2

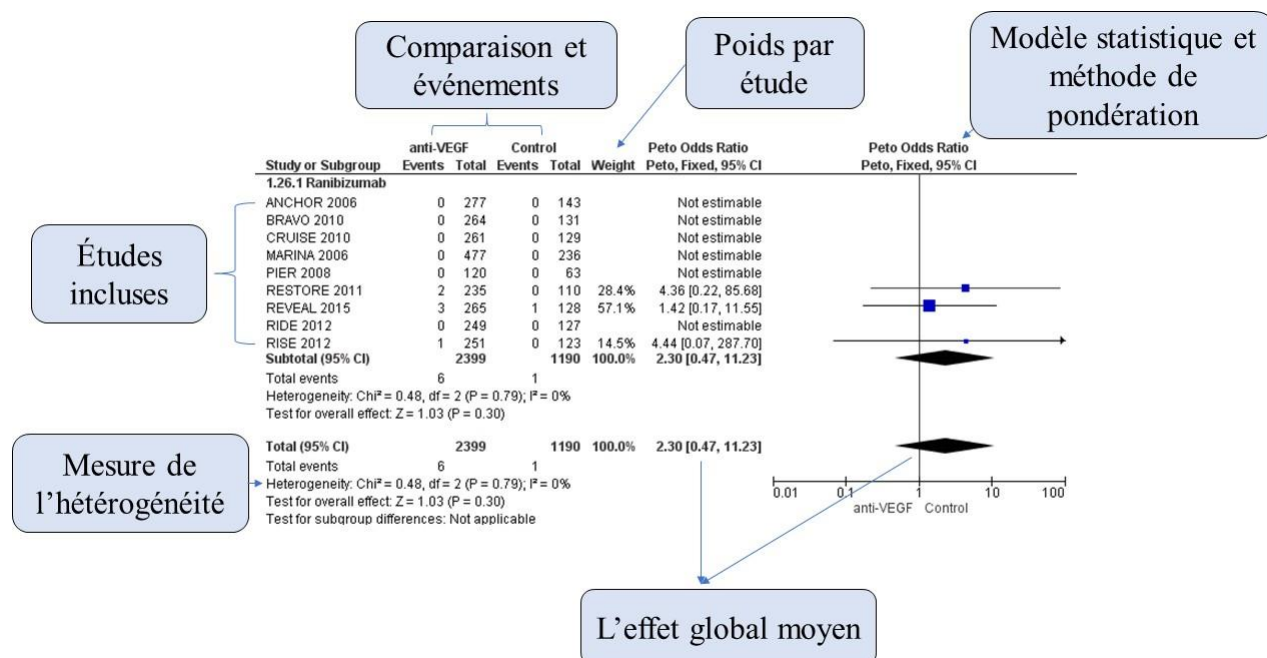


Figure 4 : Représentation graphique d'un *forest plot*

b. Intérêts

Les intérêts d'une RSMA sont nombreux. Le premier intérêt est d'augmenter la puissance statistique pour estimer l'effet étudié en améliorant la précision. C'est la méthode de choix permettant d'étudier des effets rares dans la population ne pouvant pas être mis en évidence dans les essais cliniques. En cas de résultats discordants entre différents essais cliniques, une RSMA permet de lever le doute en estimant l'effet global moyen. Une RSMA recherche les sources de variabilités de l'effet étudié, l'hétérogénéité, en réalisant des analyses en sous-groupes. La qualité de chaque étude incluse dans une RSMA est évaluée. Ceci permet de mettre en évidence les biais dans les études donc de juger de la validité interne du résultat propre à chaque étude, ainsi que les résultats finaux de la RSMA. Pour finir, une RSMA permet aussi une meilleure représentativité en incluant des patients de caractéristiques différentes. Ceci permet la généralisation d'un résultat à une plus large population utile en pratique clinique courante.

c. Limites

Les limites d'une RSMA peuvent être regroupées en deux grand types, les limites liées à la méthodologie et celle liées aux limites des études incluses.

La principale limite dans la méthodologie est le risque de biais de publication. Ce biais est recherché graphiquement à l'aide d'un *funnel plot* et statistiquement par des tests d'asymétrie. Le *funnel plot* (**Figure 5**) permet de représenter graphiquement les valeurs d'effet associées aux études incluses dans la méta-analyse en fonction de leur précision. Si ces valeurs sont réparties, globalement, de manière symétrique autour de la valeur d'effet global moyen obtenue à travers la méta-analyse, alors la présence d'un biais de publication est considérée comme peu probable. Inversement, en présence d'asymétrie, il est considéré que le résultat de la méta-analyse soit probablement affecté par un biais de publication.

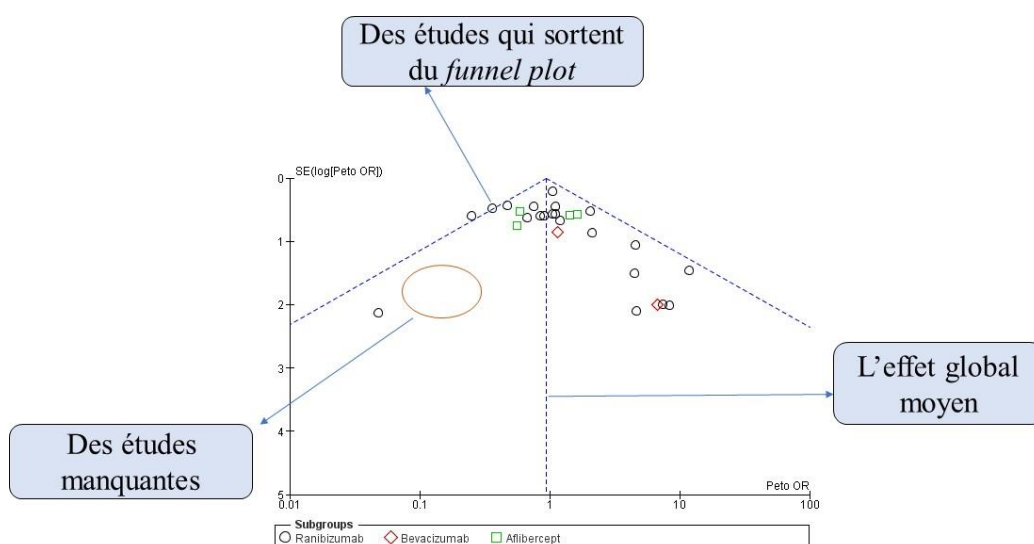


Figure 5 : Représentation graphique d'un *funnel plot*

OBJECTIFS

L'objectif principal de cette thèse a été d'évaluer le risque d'EI systémiques liés à l'utilisation intravitréenne des médicaments anti-VEGF comparativement aux traitements contrôles, non anti-VEGF dans les essais cliniques.

Les objectifs secondaires étaient d'étudier le risque d'EI systémiques en fonction du type d'anti-VEGF (aflibercept, bevacizumab, ranibizumab), de la dose d'anti-VEGF et du schéma d'administration.

Ces travaux ont permis de réactualiser la quantification du risque d'EI systémiques lié à ces médicaments après la méta-analyse de Thulliez et al³⁹ et ont été publiés dans *JAMA Ophthalmology* 2021, PMID 33856414.

METHODES

Pour répondre à nos objectifs, nous avons réalisé une RSMA des données d'essais cliniques randomisés conformément aux recommandations PRISMA-P⁴⁵ et aux recommandations PRISMA Harms⁴⁶. Le protocole d'étude est enregistré et accessible sur le site PROSPERO (CRD42019129864).

1. Sources de données

Pour la revue systématique, nous avons réalisé la recherche des essais dans les bases de données électroniques : MEDLINE, Embase, et le registre d'essais cliniques de Cochrane (CENTRAL) depuis la création de la base de données jusqu'au 7 mars 2019 avec une mise à jour dans MEDLINE et dans CENTRAL jusqu'au 7 juillet 2020, sans restriction de langue. Les références des essais éligibles et des méta-analyses ont également été recherchées, afin d'identifier d'autres études supplémentaires. La recherche a combiné des termes Mesh (*medical subject headings*) et des termes libres concernant les médicaments, la voie d'administration et le type d'étude (**aTableau I dans l'annexe**). Les références ont été gérées à l'aide de EndNote (Clarivate Analytics). Après élimination des doublons, deux auteurs (N.N.N., T.B.-A.) ont sélectionné les articles en fonction de leur titre et de leur résumé, puis évalué le texte intégral des études éligibles pour l'inclusion. Les désaccords ont été résolus par la discussion.

2. Sélection et évaluation de la qualité des études

Nous avons inclus des ECR en groupes parallèles avec un suivi d'au moins 6 mois évaluant des adultes traités par médicaments anti-VEGF administrés par voie intravitréenne par rapport à des traitements

contrôles (*sham* ou traitement standard) ou avec des médicaments anti-VEGF. Si les résultats d'une étude étaient rapportés dans plusieurs publications, les données incluses dans la méta-analyse ont été extraites de la publication qui était la plus appropriée, afin d'éviter d'utiliser des données en double. Le suivi le plus long a été considéré jusqu'à ce que 10% ou plus des patients (seuil arbitraire) du groupe de contrôle soient passés dans le groupe actif.

Nous avons exclu les études qui évaluaient une injection intravitréenne unique sans possibilité de réadministration ou dans le contexte d'une chirurgie oculaire, qui évaluaient une combinaison de médicaments anti-VEGF. Nous avons aussi exclu des essais pédiatriques, des essais n'ayant pas rapporté d'EI systémiques et des études qui randomisaient les yeux, sauf si les auteurs avaient rapporté des données sur les EI par participant.

Notre comparaison principale était les médicaments anti-VEGF *vs* les traitements contrôles. Les comparaisons secondaires étaient les comparaisons entre deux médicaments anti-VEGF, entre deux doses (dose faible *vs* dose élevée pour le même régime), et entre les schémas d'administration (à la demande *vs* mensuel). L'outil Cochrane Risk of Bias 2 a été utilisé pour évaluer la qualité de chaque ECR inclus par deux auteurs (N.N.N et T.B.-A).⁴⁷ Les divergences étaient résolues par la discussion. Les domaines suivants, adaptés à l'évaluation des EI ont été pris en compte : processus de randomisation, déviations par rapport à l'intervention prévue, données manquantes, mesure du critère de jugement, et notification sélective.

3. Critères de jugement et extraction des données

Les critères de jugement principaux étaient la mortalité totale et les événements cardiovasculaires majeurs (ECVM) selon les critères de la *collaboration Antiplatelet Trialists* (APTC).⁴⁸ L'APTC est un critère composite qui englobe, infarctus du myocarde non fatal ou accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique ou hémorragique non fatal ou décès de cause vasculaire ou inconnue. Les critères de jugement secondaires incluaient les composantes d'ECVM (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde (IDM) et AVC), les événements hémorragiques non oculaires, événements cardiovasculaires (insuffisance cardiaque, thromboembolie veineuse, HTA et protéinurie), les EI systémiques graves et tous les EI systémiques.

L'extraction des données a été réalisé par un auteur (N.N.N) à partir de la publication originale ou de la base de données ClinicalTrials.gov dans le fichier RevMan, version 5.3 (Cochrane) et une feuille de calcul Excel 2018 (Microsoft Corp) dont l'exactitude a été vérifiée par un auteur (T.B.-A). Les données extraites comprenaient des informations sur la conception et la population de l'étude, les médicaments anti-VEGF et les EI systémiques déclarés. Pour la comparaison principale, nous avons regroupé les données des groupes évaluant plusieurs doses du même médicament anti-VEGF en un seul bras de traitement.

4. Analyses statistiques

Nous avons estimé les effets de l'intervention pour chaque étude en calculant les *odds ratios* (OR) avec des intervalles de confiance à 95 %. Nous avons utilisé un modèle à effets fixes pour regrouper les OR en utilisant la méthode de Peto. L'hétérogénéité entre les études a été évaluée à l'aide de la statistique Q de Cochrane (valeurs χ^2 , p-value) et la statistique d'incohérence I^2 . Les analyses de sous-groupes selon le type de médicaments anti-VEGF, la maladie oculaire, la qualité de l'étude et la durée du suivi ont été systématiquement réalisées pour les critères de jugement principaux et chaque fois que nécessaire pour les critères de jugement secondaires.

Nous avons évalué le biais de publication en inspectant visuellement les *funnels* plot et en utilisant des tests d'asymétrie pour les critères de jugement principaux. Nous avons effectué des analyses de sensibilité en changeant la méthode de pondération et le modèle statistique. Toutes les analyses ont été réalisées avec RevMan et RStudio, version 1.2.5033, (R Foundation for Statistical Computing).

RESULTATS

1. Caractéristiques et qualité des études

Nous avons récupéré 4403 références (**Figure 6**), évalué 309 articles en texte intégral pour éligibilité et retenu 94 articles (**aTableau II**) rapportant des résultats de 74 ECR avec 82 comparaisons (une étude pouvait participer à plus d'une comparaison).

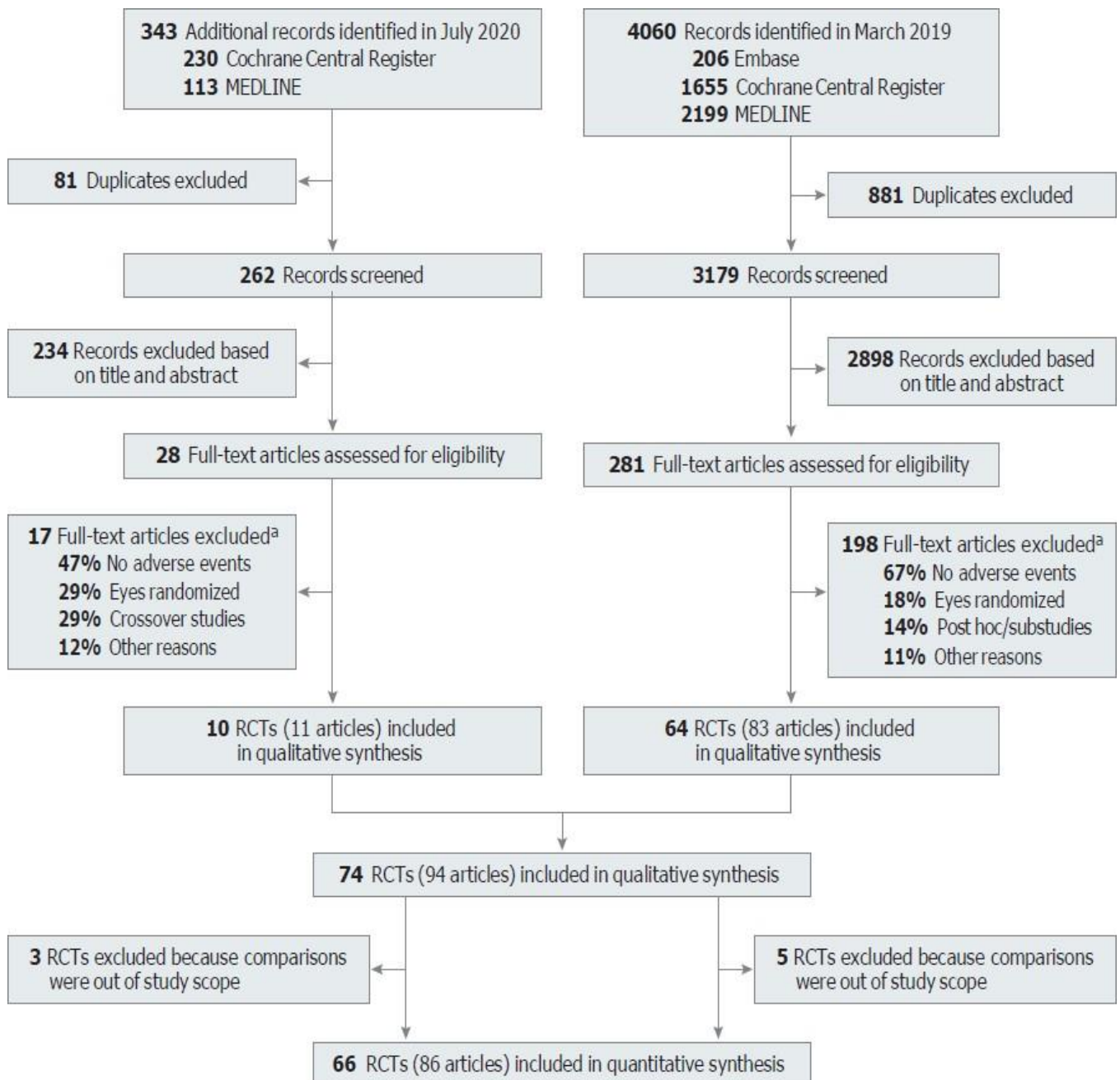


Figure 6 : Diagramme de flux du processus de sélection des études

RCT, randomized controlled trials ; a, plus d'une raison d'exclusion pour chaque référence

Parmi ces comparaisons 37 évaluaient un médicament anti-VEGF par rapport au contrôle, 24 évaluaient plusieurs doses ou régimes du même agent anti-VEGF, et 21 ont évalué les médicaments anti-VEGF entre eux (**Figure 7**).

Dans l'analyse qualitative, 32 études (43%) ont inclus 14 190 patients (60%) atteints de DMLA néovasculaire, 24 études (32%) comprenaient 5424 patients (23 %) atteints de OMD/RD et 17 études (23 %) comprenaient 3 757 patients (16 %) atteints de OVR. L'âge moyen était de 77 ans (étendu, 50-101 ans) dans les études sur la DMLA néovasculaire, 61 ans (étendu : 21-91 ans) dans les études sur l'OMD/RD et 64 ans (étendu, 20-91 ans) dans les études sur l'OVR. Une petite étude⁴⁹ a inclus 122 patients atteints de néovascularisation choroïdienne myopique (âge moyen, 58 ans, étendu : 27-83 ans) (**aTableau III** dans l'**annexe**). Pour l'analyse quantitative, 32 comparaisons ont été réalisées dans 25 études sur la DMLA néovasculaire, 28 comparaisons dans 23 études sur la OMD/RD et 21 comparaisons dans 17 études sur la OVR (**aFigures 1, 2 et 3** dans l'**annexe**).

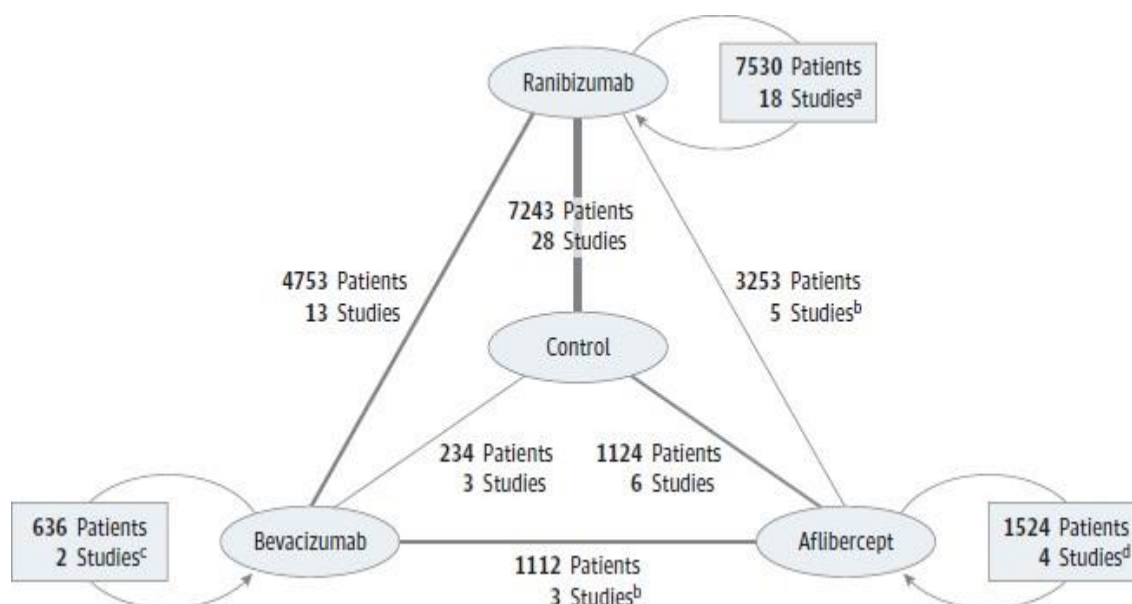


Figure 7 : Réseau des comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 66 études incluses dans la méta-analyse

Comparaisons (anti-VEGF vs contrôle, anti-VEGF vs autre anti-VEGF, et comparaison de dose ou de régime pour le même anti-VEGF) pour les 66 études incluses (certaines études ont participé à plus d'une comparaison) avec le nombre de patients randomisés pour la comparaison.

^a Études avec comparaisons de la dose ou du régime de ranibizumab vs ranibizumab ; 8 études ont participé à d'autres comparaisons (7 ranibizumab vs contrôle, 1 bevacizumab vs ranibizumab).

^b Deux études ont participé à une autre comparaison (2 bevacizumab vs ranibizumab).

^c Études avec comparaisons de régimes de bevacizumab vs bevacizumab ; 1 étude a participé à une autre comparaison (bevacizumab vs ranibizumab).

^d Études comparant l'aflibercept à la dose ou au régime de l'aflibercept ; 3 études ont participé à d'autres comparaisons (2 aflibercept vs ranibizumab et 1 aflibercept vs contrôle).

Parmi les études incluses, l'évaluation des EI était le critère de jugement principal et secondaire pré-spécifié dans 3 (4 %) et 7 (9 %) études respectivement. Dix études (14 %) ont évalué spécifiquement les ECV. Toutes les études ont pré-spécifié la période de surveillance des EI systémiques qui correspondait à la durée de l'étude, en moyenne 16 mois pour les ECR sur la DMLA néovasculaire, 14 mois pour les ECR sur l'OMD/RD, 9 mois pour les ECR sur l'OVR et 6 mois pour les ECR sur la néovascularisation choroïdienne myopique. Les patients ayant des antécédents d'événements cardiovasculaires ont été exclus dans 33 études (45 %) et l'information n'a pas été rapportée dans 6 études (8 %) (**aTableau IV** dans l'**annexe**). Deux études comparant l'aflibercept au ranibizumab dans la DMLA néovasculaire ont été considérées ensemble dans l'analyse qualitative et quantitative parce qu'elles avaient des protocoles similaires et ont rapporté des EI groupés.¹⁹

Seule une étude (1 %) a été considérée comme présentant un faible risque global de biais pour tous les critères. Les autres études ont été considérées comme présentant un risque global de biais élevé (89 %) ou assez préoccupant (8 %) (**Figure 8, aFigure 4** dans l'**annexe**). Une étude présentait un risque élevé de biais de sélection ; 22 (30 %) des études présentaient un risque élevé de biais de performance, 39 (53 %) un risque élevé de biais de détection et 58 (78 %) un risque élevé de biais d'attrition. Aucune étude ne présentait un risque élevé de biais de notification sélective (**Figure 8, aFigure 4** dans l'**annexe**). Quarante-trois (58 %) des études étaient sponsorisées par l'industrie.

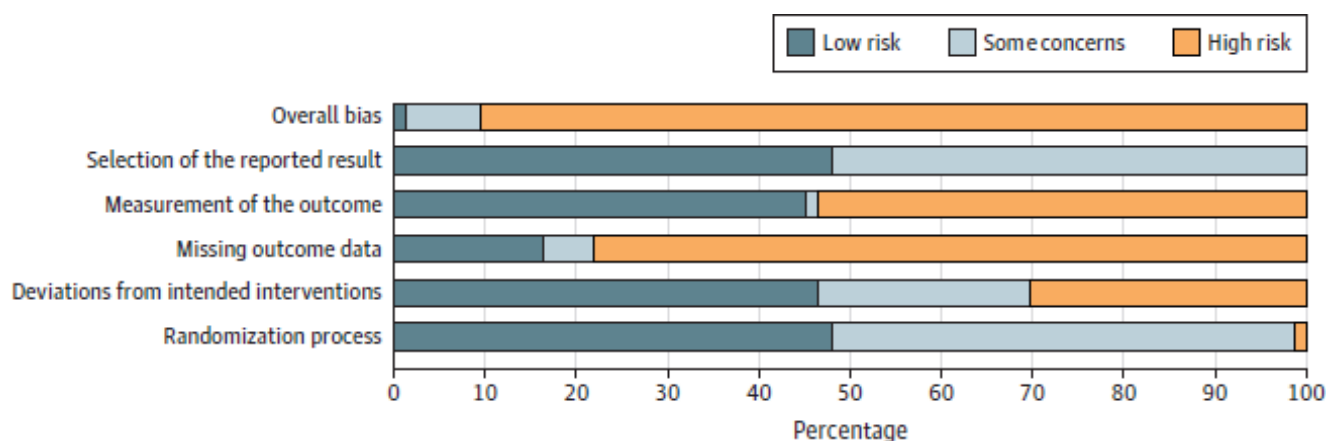


Figure 8 : Evaluation en pourcentage du risque de biais par domaine à travers les 74 études incluses dans la revue systématique

2. Critères de jugement principaux

Les comparaisons entre les médicaments anti-VEGF et les traitements contrôles pour les ECV sont présentées dans la **figure 9**.^{16,17,49-74} Les médicaments anti-VEGF n'ont pas augmenté le risque d'ECV par rapport aux traitements contrôles dans 29 ECR, sans hétérogénéité (OR, 1,16 ; IC à

95%, 0,85-1,58 ; $P = 0,36$; $I^2 = 0\%$, $P = 0,99$ pour l'hétérogénéité) (**Figure 9**). La durée du suivi, le type de médicament, la maladie et la qualité de l'étude n'ont pas influencé l'effet du traitement (différences entre les sous-groupes : durée, $P = 0,91$; type de médicament, $P = 0,78$; maladie, $P = 0,82$; et qualité de l'étude, $P = 0,60$) (**aTableau V** dans l'**annexe**). Le résultat n'a pas changé dans les analyses de sensibilité (**aTableau VI** dans l'**annexe**). Aucune asymétrie n'a été observée dans le *funnel plot* (**aFigure 5**, **aTableau VII** dans l'**annexe**).

Les comparaisons entre les médicaments anti-VEGF et les traitements contrôles pour la mortalité totale sont présentées dans la **Figure 10**.^{16,17,49–58,60–81} Les anti-VEGF n'ont pas augmenté le risque de mortalité totale par rapport aux traitements contrôles dans 35 ECR, sans hétérogénéité (OR, 1,27 ; IC à 95 %, 0,82-1,96 ; $P = 0,29$; $P = 0,85$ pour l'hétérogénéité ; $I^2 = 0\%$) (**Figure 10**). Le résultat n'a pas changé dans les analyses de sensibilité (**aTableau VI** dans l'**annexe**). Une certaine asymétrie était apparente dans le *funnel plot* (**aFigure 6** dans l'**annexe**), sans qu'aucun test d'asymétrie ne soit en faveur d'un biais de publication significatif (**aTableau VII** dans l'**annexe**). Le type de médicament anti-VEGF, la qualité de l'étude et la durée du suivi n'ont pas influencé l'effet du traitement (différences entre sous-groupes : type de médicament anti-VEGF, $P = 0,56$; qualité de l'étude, non applicable ; et durée du suivi, $P = 0,60$) (**aTableau V** dans l'**annexe**). Il y avait une interaction (différence entre les sous-groupes : $P = 0,04$) dans le risque de mortalité en fonction de la maladie sous-jacente, avec une augmentation (OR, 1,80 ; IC à 95 %, 1,03- 3,16 ; $P = 0,04$) du risque de décès chez les patients atteints de OMD/RD, mais aucune augmentation n'a été observée chez les patients atteints de DMLA néovasculaire ou d'OVR.

3. Critères de jugement secondaires

Les médicaments anti-VEGF comparés aux traitements contrôles n'ont pas augmenté les risques des composantes d'ECVM : mortalité cardiovasculaire (OR, 1,21 ; IC à 95 %, 0,69-2,10 ; 33 ECR), infarctus du myocarde (OR, 0,86 ; IC à 95 %, 0,55-1,33 ; 26 ECR), ou AVC (OR, 1,50 ; 95 % IC, 0,91-2,48 ; 30 ECR).

Les médicaments anti-VEGF n'ont pas non plus augmenté les autres résultats cardiovasculaires : insuffisance cardiaque (OR, 0,93 ; IC à 95 %, 0,54-1,58 ; 17 ECR), thrombo-embolie veineuse (OR, 1,23 ; IC à 95 %, 0,40-3,79 ; 9 ECR), hypertension artérielle (OR, 0,94 ; IC à 95 %, 0,76-1,17 ; 28 ECR), la protéinurie (OR, 2,30 ; IC à 95 %, 0,47-11,23 ; 9 ECR avec le ranibizumab seulement), tous les EI systémiques graves (OR, 0,99 ; IC à 95 %, 0,83-1,18 ; 19 ECR) et tous les EI systémiques (OR, 0,93 ; IC à 95 %, 0,78-1,10 ; 11 ECR) (**aTableau V** dans l'**annexe**).

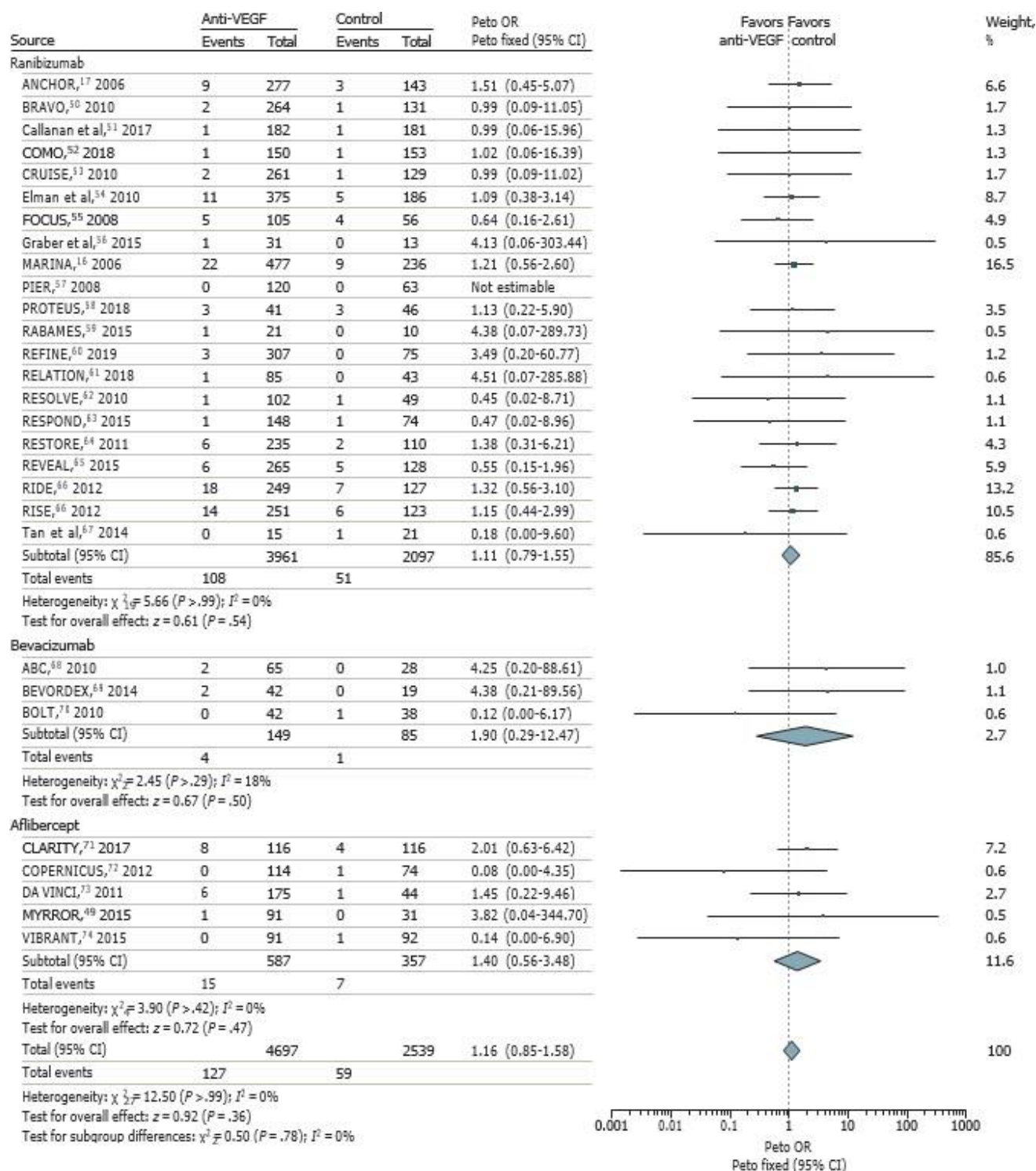


Figure 9 : Forest plot pour les événements cardiovasculaires majeurs (critères APTC), comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles

Événement cardiovasculaires majeurs évalués selon les critères de l'Antiplatelet Trialists' collaboration (APTC)⁴⁸, un composite d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique non fatal ou de décès dû à des causes vasculaires ou inconnues. Les carrés représentent les valeurs moyennes, la taille des carrés indiquant le poids et les lignes horizontales représentant les IC à 95 %. Les diamants représentent la moyenne regroupée, les points des diamants représentant les IC à 95 %. OR indique *odds ratios*.

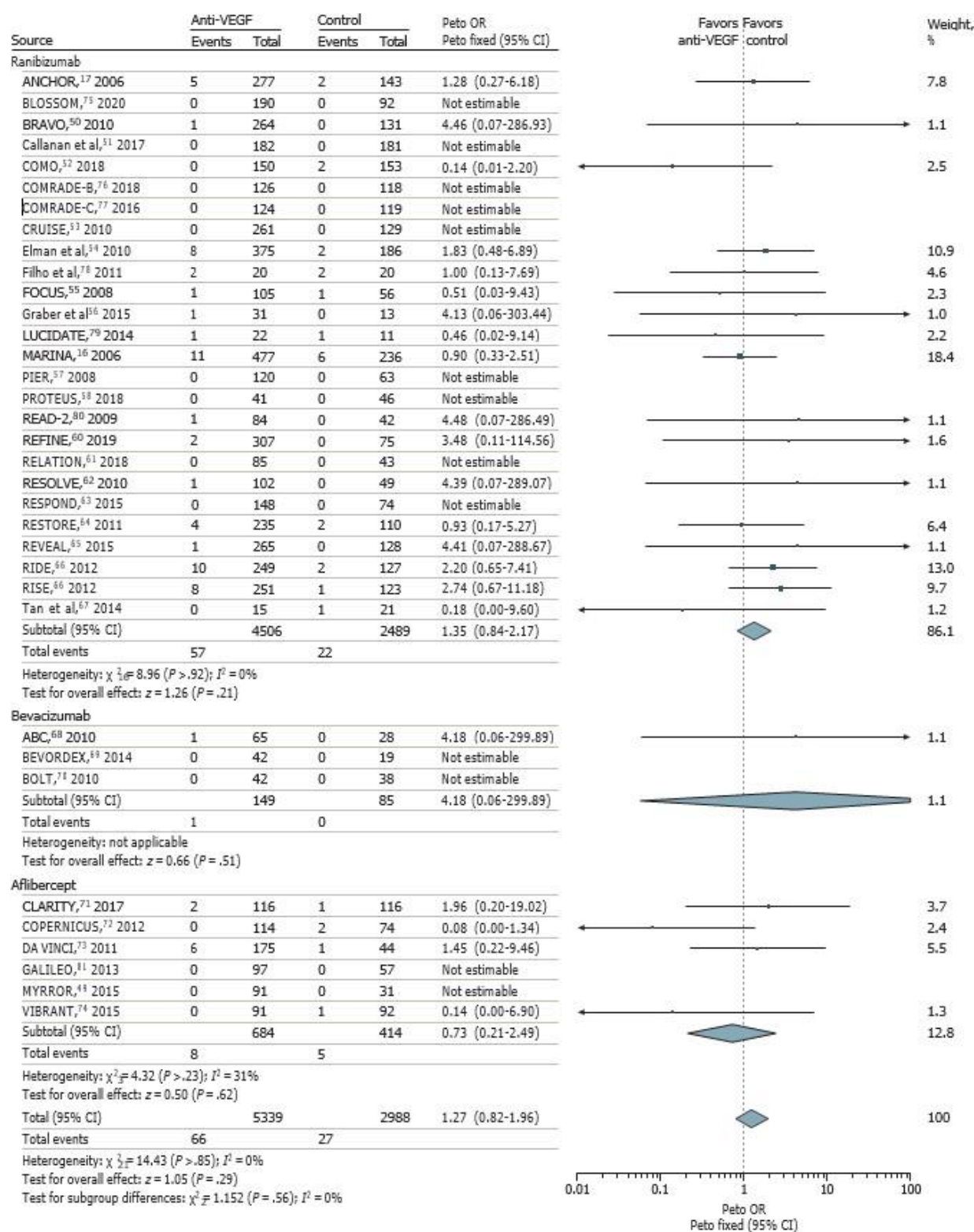


Figure 10 : Forest plot pour la mortalité totale, comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles
 Les carrés représentent les valeurs moyennes, la taille des carrés indiquant le poids et les lignes horizontales représentant les IC à 95 % . Les diamants représentent la moyenne regroupée, les points des diamants représentant les IC à 95 % . OR indique *odds ratios*

Les médicaments anti-VEGF, principalement le ranibizumab, ont augmenté les risques d'hémorragie non oculaire par rapport aux traitements contrôles (OR 1,46 ; IC à 95 %, 1,01-2,10 ; P = 0,04 ; P = 0,81 pour l'hétérogénéité ; $I^2 = 0\%$). Cette association était plus forte chez les patients atteints de DMLA néovasculaire (OR, 1,57 ; IC à 95 %, 1,01-2,44), mais la maladie sous-jacente ne semblait pas influencer le risque (différence entre les sous-groupes : P = 0,88). Le type de médicament anti-VEGF, la qualité de l'étude et la durée du suivi n'ont pas influencé le risque d'hémorragie non oculaire (différences entre sous-groupes : type de médicament anti-VEGF, P = 0,78 ; qualité de l'étude, P = 0,47 et durée du suivi, P = 0,57) (**aTableau V** dans l'**annexe**).

La qualité globale de preuves pour les principaux résultats et pour le risque d'hémorragie non oculaire a été jugée faible, principalement en raison du risque de biais et la généralisabilité des résultats (**aTableau VIII** dans l'**annexe**).

4. Comparaisons secondaires et analyses *post hoc*

Peu d'études ont comparé un anti-VEGF à un autre, à l'exception du bevacizumab par rapport au ranibizumab (**aTableau IX** dans l'**annexe**). Aucun médicament n'a été associé à une augmentation ou à une diminution du risque de mortalité, d'ECVM ou des composantes d'ECVM lorsqu'ils sont comparés. L'hypertension artérielle semblait être plus faible (OR, 0,69 ; IC 95%, 0,50-0,95 ; P = 0,02 ; $I^2 = 0\%$) chez les patients qui ont reçu du bevacizumab par rapport à ceux qui ont reçu du ranibizumab. Il y a eu une légère augmentation des EI systémiques graves dans les études sur le bevacizumab par rapport au ranibizumab (OR, 1,19 ; IC à 95 %, 1,03-1,39 ; P = 0,02, $I^2 = 0\%$).

La comparaison entre les doses faibles et élevées pour le régime mensuel a pu être analysée dans les études évaluant le ranibizumab et l'aflibercept (**aTableau X** dans l'**annexe**). Il n'y avait pas de différences statistiquement significatives en ce qui concerne la mortalité, les ECVM ou les composantes d'ECVM, et les autres critères cardiovasculaires dans les études à faible dose (0,3 et 0,5 mg) par rapport aux études à forte dose (0,5 et 2 mg), sauf pour le risque d'AVC et tous les EI systémique graves. Ces risques étaient plus faibles avec le ranibizumab à faible dose (OR, 0,55 ; IC à 95 %, 0,33-0,93 pour l'AVC, et OR, 0,70 ; IC à 95 %, 0,52-0,96 pour tous les EI systémiques graves). Avec l'aflibercept, nous avons observé un risque accru d'IDM avec la dose la plus faible (0,5 mg) par rapport à la dose la plus élevée (2 mg) (OR 2,43 ; IC à 95 %, 1,03-5,75), mais le nombre d'événements était faibles (21) ; ce résultat doit donc être interprété avec prudence. Les schémas d'administration à la demande n'ont pas été associés à un risque plus faible d'ECVM, de mortalité ou d'autres critères de jugement par rapport aux schémas d'administration mensuelle (**aTableau XI** dans l'**annexe**).

Une analyse *post hoc* des sous-groupes dans les études qui excluaient ou incluaient des patients atteints de maladies cardiovasculaires n'a révélé aucun biais de recrutement potentiel pour les ECVM,

la mortalité totale et l'hémorragie non oculaire (différences entre les sous-groupes : ECVI, $P = 0,58$; mortalité totale, $P = 0,37$; et hémorragie non oculaire, $P = 0,48$) (**aTableau V** dans l'**annexe**).

DISCUSSION

Cette revue systématique et méta-analyse a évalué plusieurs EI systémiques cardiovasculaires associés aux médicaments anti-VEGF administrés par voie intravitréenne dans une large population de patients atteints de maladies oculaires et inclus dans des essais cliniques. Nos résultats suggèrent que les médicaments anti-VEGF n'étaient pas été associés à un risque accru d'ECVI ou de ses composants par rapport aux traitements contrôles non-anti-VEGF, sans influence du type de médicament, du type de maladie oculaire, de la qualité de l'étude ou de la durée du suivi. Ces résultats sont concordants avec les résultats d'autres RSMA.⁸² L'incidence de la mortalité globale était faible, 0,9 % dans le groupe témoin, ce qui est cohérent aux données précédentes.^{83,84} Une augmentation de la mortalité globale n'a été observée que chez les patients diabétiques, une population à très haut risque, mais ces résultats n'ont pas été ajustés sur les autres facteurs de risque cardiovasculaire. Une récente étude de cohorte rétrospective a suggéré que, chez les patients ayant des antécédents d'IDM, l'utilisation du bevacizumab par voie intravitréenne était associée à une augmentation de la mortalité globale par rapport aux témoins appariés selon l'âge et le sexe qui avaient subi un IDM mais n'avaient pas reçu de bevacizumab.⁸⁵ Notre méta-analyse était basée sur des données agrégées, et aucun ajustement pour les antécédents de maladie cardiovasculaire n'était possible. De plus, nous avons inclus des études avec un suivi d'au moins 6 mois et nous ne pouvons pas déterminer si un risque accru était apparent dans les études à court terme. Une méta-analyse récente⁸⁶ évaluant le risque de décès associé aux médicaments anti-VEGF par voie intravitréenne a décrit des résultats similaires avec moins d'études incluses, et avec inclusion d'études avec plus de 30% de croisement (cross over) entre les groupes, ce qui pourrait avoir influencé l'estimation du risque dans le groupe témoin.

Nos résultats confirment les constatations antérieures d'un risque accru d'événements hémorragiques non oculaires^{39,87} principalement avec le ranibizumab chez les patients atteints de DMLA néovasculaire. La prévalence des événements hémorragiques non oculaires était de 2,4 % et la plupart de ces événements étaient considérés comme graves. Cependant, nous n'avons pas pu ajuster nos résultats sur les traitements susceptibles d'augmenter le risque hémorragique, tels que les médicaments antithrombotiques, qui sont couramment prescrits chez les patients diabétiques et les personnes de plus de 60 ans à haut risque cardiovasculaire.

Les comparaisons directes entre le bevacizumab et le ranibizumab ont montré une augmentation du risque d'EI systémique grave et une diminution du risque d'HTA avec le bevacizumab. Aucune différence significative n'a été observée entre l'aflibercept et le bevacizumab ou le ranibizumab, mais

le nombre d'études était faible. Les données pharmacocinétiques et pharmacodynamiques après administration intravitréenne chez l'homme et le singe ont montré que les concentrations sériques étaient plus élevées pour le bevacizumab que pour le ranibizumab, avec une diminution correspondante persistante et plus importante des concentrations plasmatiques de VEGF pour le bevacizumab que pour le ranibizumab.^{36,37,88}

Le risque accru d'EI systémique grave avec le bevacizumab n'a cependant pas été observé dans une méta-analyse basée sur des données individuelles chez des patients atteints de DMLA néovasculaire.⁸⁹ Dans cette méta-analyse, le risque d'EI systémique grave était inférieur à celui rapporté dans les publications originales, peut-être en raison du processus de vérification des données avant la mise en commun des données individuelles de plusieurs études. De plus, dans notre comparaison principale, le type de médicament ne semblait pas influencer les risques d'ECVM, de mortalité totale et d'hémorragie non oculaire des médicaments anti-VEGF par rapport aux traitements contrôles. Cette constatation est conforme aux données de prescription en vie réelle^{83,84,90} et à une récente méta-analyse comparant différents médicaments anti-VEGF administrés par voie intravitréenne.⁹¹ De plus, nos comparaisons entre les doses n'ont révélé aucune différence significative dans les risques, à l'exception d'un risque plus faible d'AVC et d'EI systémiques graves avec le ranibizumab à faible dose (0,3 mg) par rapport à la dose standard (0,5 mg). Les risques d'AVC étaient faibles (1,2 % pour 0,3 mg et 1,6 % pour 0,5 mg) avec peu d'événements, principalement en raison des études SAILOR⁹² et RISE-RIDE.⁹³ Ces résultats étaient en accord avec les analyses groupées de données individuelles de patients^{94,95}, même si les critères d'inclusion et la méthode utilisée pour estimer ces risques pouvaient varier et expliquer certaines des différences apparentes. Une augmentation inattendue du risque d'IDM a été observée avec une faible dose d'aflibercept (0,5 mg) par rapport à la dose standard (2 mg), mais ce résultat doit être considéré avec prudence étant donné le faible nombre d'études (3) et d'événements (21). En outre, les comparaisons directes entre les doses peuvent avoir une validité limitée, surtout en l'absence de connaissances sur la concentration plasmatique, car la dose est parfois mal associée aux concentrations plasmatiques, ce qui masque une relation concentration-réponse existante. Aucune différence de risque n'a été observée pour un schéma d'administration à la demande *vs* un schéma mensuel.

FORCES ET LIMITES DE NOS TRAVAUX

L'une des forces de notre RSMA est que, contrairement aux méta-analyses publiées précédemment, nous n'avons pas limité nos analyses à une seule maladie oculaire.⁸² Nous avons plutôt considéré tous les patients adultes inclus dans les essais qui ont évalué les médicaments anti-VEGF, afin d'augmenter la puissance de détection des signaux de sécurité. Certaines de ces maladies sont également associées à un risque cardiovasculaire élevé⁹⁶, une population dans laquelle les EI systémiques graves des médicaments anti-VEGF sont plus susceptibles d'être détectés. Bien que les risques cardiovasculaires puissent différer entre les populations, la randomisation permet de comparer les groupes et d'estimer les OR entre les groupes de façon non biaisée (puisque les groupes étaient comparables).

Notre méta-analyse présente plusieurs limites. L'incidence des EI systémiques grave n'a été considérée comme un résultat primaire que dans 3 études, ce qui laisse les autres études ouvertes à un biais de détection potentiel, difficile à évaluer en raison du peu d'informations disponibles sur la surveillance des EI systémiques graves et sur l'insu de l'évaluateur des EI systémiques. Les méthodes de déclaration des EI systémiques étaient hétérogènes et les données déclarées à l'aide du système MedDRA n'ont pas toujours pu être incluses dans notre méta-analyse, car MedDRA se concentre sur la déclaration des événements sans les analyser dans le contexte du diagnostic du patient (on pourra ainsi déclarer pour un même patient une hémorragie digestive haute, un ulcère duodénal, et une anémie, sans pour autant qu'un diagnostic ait été posé, ici par exemple un ulcère duodénal responsable d'une hémorragie et d'une anémie). Un certain nombre d'études n'ont rapporté aucun événement pour différents résultats (plusieurs études avec « zéro » événements), ce qui pourrait également augmenter la difficulté de l'analyse, mais nos résultats n'ont pas varié lorsque différentes méthodes pour combiner les données ont été testées. Nous n'avons utilisé que des données publiées, aucun essai non publié n'ayant été retrouvé ; un biais de publication ne peut donc être exclu. Le suivi moyen maximum des études incluses était de 16 mois, ce qui pourrait être trop court pour détecter une augmentation des EI systémiques rares. L'exclusion des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire de plusieurs essais cliniques, l'absence de données concernant les comorbidités des patients et l'impossibilité d'ajuster ces comorbidités limitent la généralisabilité ou transposabilité de l'évaluation du risque pour les patients en pratique clinique. En raison de la faible incidence, de l'absence d'une puissance suffisante pour démontrer un risque accru, de l'exclusion des patients ayant des antécédents de maladie cardiovasculaire et d'un biais d'attrition potentiel dans les études incluses (perte de suivi), nos résultats doivent être interprétés avec prudence et considérés comme des signaux de sécurité.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Les résultats de notre revue systématique et méta-analyse suggèrent que les injections intravitréennes des médicaments anti-VEGF n'étaient pas associées à une augmentation d'événements cardiovasculaire majeurs. L'augmentation de la mortalité chez les patients diabétiques et des hémorragies non oculaires, en particulier chez les patients atteints de DMLA néovasculaire, pourrait représenter un signal de sécurité, mais les études n'étaient pas suffisamment puissantes pour évaluer correctement une légère augmentation de l'incidence des EI systémiques graves. Les cardiologues et les ophtalmologistes doivent être conscients de ces signaux de sécurité, en particulier chez les patients à très haut risque (comme les patients diabétiques ou très âgés). La surveillance continue des EI systémiques graves chez les patients traités par des injections intravitréennes des médicaments anti-VEGF au moyen d'études de population reste nécessaire afin d'affiner l'estimation de ces risques et optimiser la balance bénéfice/risque.

BIBLIOGRAPHIE

1. Kamba T, Tam BYY, Hashizume H, Haskell A, Sennino B, Mancuso MR, et al. VEGF-dependent plasticity of fenestrated capillaries in the normal adult microvasculature. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2006 Feb;290(2):H560-576.
2. Longo R, Sarmiento R, Fanelli M, Capaccetti B, Gattuso D, Gasparini G. Anti-angiogenic therapy: rationale, challenges and clinical studies. *Angiogenesis*. 2002;5(4):237–56.
3. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science*. 1989 Dec 8;246(4935):1306–9.
4. Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 1989 Jun 15;161(2):851–8.
5. Ferrara N, Gerber H-P, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003 Jun;9(6):669–76.
6. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J*. 2011 Jul 15;437(2):169–83.
7. Verheul HMW, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer*. 2007 Jun;7(6):475–85.
8. Vadlapatla R, Vadlapudi A, Mitra A. Hypoxia-Inducible Factor-1 (HIF-1): A Potential Target for Intervention in Ocular Neovascular Diseases. *CDT*. 2013 Jun 1;14(8):919–35.
9. Hanahan D, Folkman J. Patterns and emerging mechanisms of the angiogenic switch during tumorigenesis. *Cell*. 1996 Aug 9;86(3):353–64.
10. Campochiaro PA, Aiello LP, Rosenfeld PJ. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents in the Treatment of Retinal Disease: From Bench to Bedside. *Ophthalmology*. 2016 Oct;123(10S):S78–88.
11. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. *The Lancet Global Health*. 2013 Dec;1(6):e339–49.
12. SNOF. Les maladies de la vue [Internet]. SNOF. [cited 2021 Jun 5]. Available from: <https://www.snof.org/public/expliquer/les-maladies-de-la-vue>
13. Kim LA, D’Amore PA. A Brief History of Anti-VEGF for the Treatment of Ocular Angiogenesis. *The American Journal of Pathology*. 2012 Aug;181(2):376–9.
14. Lanzetta P, Loewenstein A, Vision Academy Steering Committee. Fundamental principles of an anti-VEGF treatment regimen: optimal application of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy of macular diseases. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Jul;255(7):1259–73.

15. Ferrara N, Adamis AP. Ten years of anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2016 Jun;15(6):385–403.
16. Rosenfeld PJ, Kaiser PK. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *n engl j med*. 2006;13.
17. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432–44.
18. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GL et al, Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–908.
19. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):193–201.
20. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, Warburton J, Weichselberger A, Wieland M, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2017 Sep;124(9):1296–304.
21. Narayanan R, Kuppermann BD, Jones C, Kirkpatrick P. Ranibizumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Oct;5(10):815–6.
22. Stewart MW, Gripon S, Kirkpatrick P. Aflibercept. *Nat Rev Drug Discov*. 2012 Mar 30;11(4):269–70.
23. Markham A. Brolucizumab: First Approval. *Drugs*. 2019 Dec;79(18):1997–2000.
24. Ellis LM. Bevacizumab. *Nat Rev Drug Discov*. 2005 May;Suppl:S8-9.
25. Ahmadi MA, Lim JJ. Pharmacotherapy of age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother*. 2008 Dec;9(17):3045–52.
26. European Medicines Agency. Macugen [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cited 2020 Mar 6]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/macugen>
27. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2007 Dec;55(6):417–20.
28. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 29;(8):CD005139.
29. Moja L, Lucenteforte E, Kwag KH, Bertele V, Campomori A, Chakravarthy U, et al. Systemic safety of bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Sep 15;(9):CD011230.
30. 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 Nov 19;300(19):2277.

31. Ranpura V, Hapani S, Wu S. Treatment-related mortality with bevacizumab in cancer patients: a meta-analysis. *JAMA*. 2011 Feb 2;305(5):487–94.
32. Zhang X, Ran Y, Shao Y, Wang K, Zhu Y. Incidence and risk of severe infections associated with aflibercept in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2016 Jan;81(1):33–40.
33. Totzeck M, Mincu RI, Rassaf T. Cardiovascular Adverse Events in Patients With Cancer Treated With Bevacizumab: A Meta- Analysis of More Than 20 000 Patients. *JAMA*. 2017 Aug 2;6(8).
34. Halimi J-M, Azizi M, Bobrie G, Bouché O, Deray G, des Guetz G, et al. Vascular and renal effects of anti-angiogenic therapy. *Nephrol Ther*. 2008 Dec;4(7):602–15.
35. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol*. 2014 Dec;98(12):1636–41.
36. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC, Dhoot DS, Pieramici DJ, See R, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina (Philadelphia, Pa)*. 2017 Oct;37(10):1847–58.
37. Hirano T, Toriyama Y, Iesato Y, Imai A, Murata T. Changes in plasma vascular endothelial growth factor level after intravitreal injection of bevacizumab, aflibercept, or ranibizumab for diabetic macular edema: *Retina*. 2018 Sep;38(9):1801–8.
38. Rogers CA, Scott LJ, Reeves BC, Downes S, Lotery AJ, Dick AD, et al. Serum Vascular Endothelial Growth Factor Levels in the IVAN Trial; Relationships with Drug, Dosing, and Systemic Serious Adverse Events. *Ophthalmol Retina*. 2018 Feb;2(2):118–27.
39. Thulliez M; A. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal antivascular endothelial growth factor monoclonal antibodies: systematic review and meta-analysis. *JAMA ophthalmology*. 2014 Nov;132(11):1317–26.
40. Korobelnik J-F, Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):202–8.
41. Sarwar S, Clearfield E, Soliman MK, Sadiq MA, Baldwin AJ, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Feb 8;2:CD011346.
42. Song W, Xia X. Ranibizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion: a meta-analysis of dose effects and comparison with no anti-VEGF treatment. *BMC Ophthalmol*. 2015 Mar 29;15:31.
43. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.2 (updated February 2021) [Internet]. 2021 [cited 2021 Jun 7]. Available from: www.training.cochrane.org/handbook

44. Cucherat M. Méta-analyse des essais thérapeutiques. Masson. 1997.
45. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Gherzi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev*. 2015 Jan 1;4:1.
46. Zorzela L, Loke YK, Ioannidis JP, Golder S, Santaguida P, Altman DG, et al. PRISMA harms checklist: improving harms reporting in systematic reviews. *BMJ*. 2016 Feb 1;352:i157.
47. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019 Aug 28;l4898.
48. 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. Antiplatelet Trialists' Collaboration. *BMJ*. 1994 Jan 8;308(6921):81–106.
49. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik J-F, Vitti R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1220–7.
50. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102-1112.e1.
51. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcóstegui B, Li X-Y, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Mar;255(3):463–73.
52. Bandello F, Augustin A, Tufail A, Leaback R. A 12-month, multicenter, parallel group comparison of dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab in branch retinal vein occlusion. *European Journal of Ophthalmology*. 2018 Nov;28(6):697–705.
53. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-1133.e1.
54. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-1077.e35.
55. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2 Results. *American Journal of Ophthalmology*. 2008 May;145(5):862-874.e3.
56. Graber M, Glacet-Bernard A, Fardeau C, Massamba N, Atassi M, Rostaqui O, et al. Comparison of early management of central retinal vein occlusion with ranibizumab versus hemodilution. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Nov;38(9):815–21.

57. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *American Journal of Ophthalmology*. 2008 Feb;145(2):239-248.e5.
58. Figueira J, Fletcher E, Massin P, Silva R, Bandello F, Midena E, et al. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):691–700.
59. Pielon A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol*. 2015 Feb;93(1):e29–37.
60. Xiaoxin Li, Dai H, Li X, Han M, Li J, Suhner A et al, Dai H, Li X, Han M, Li J, Suhner A, et al. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema: results from the 12-month REFINE study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Mar;257(3):529–41.
61. Lang GE, Liakopoulos S, Vögeler J, Weiß C, Spital G, Gamulescu M-A, et al. The RELATION study: efficacy and safety of ranibizumab combined with laser photocoagulation treatment versus laser monotherapy in NPDR and PDR patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2018 May;96(3):e377–85.
62. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, 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 Nov 1;33(11):2399–405.
63. Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau A-S, de Takacs F. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2015 Jun;50(3):209–16.
64. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
65. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, et al. The REVEAL Study. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1402–15.
66. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789–801.
67. Tan MH, Mcallister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized Controlled Trial of Intravitreal Ranibizumab Versus Standard Grid Laser for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Jan;157(1):237-247.e1.
68. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010 Jun 9;340(jun09 4):c2459–c2459.

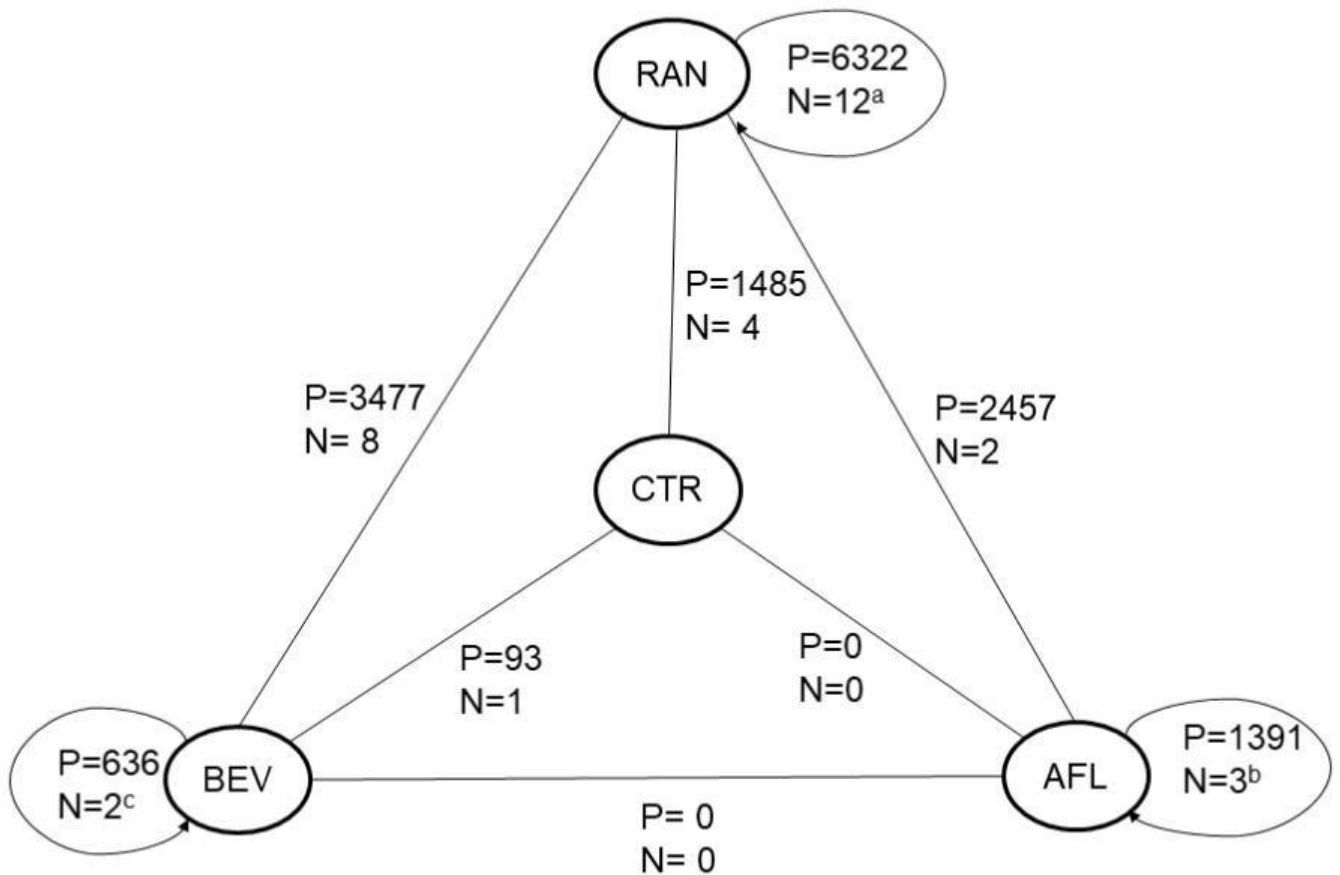
69. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2473–81.
70. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078-1086.e2.
71. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10085):2193–203.
72. Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2012 May;119(5):1024–32.
73. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1819–26.
74. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):538–44.
75. Wei W, Weisberger A, Zhu L, Cheng Y, Liu C, BLOSSOM Study Group. Efficacy and Safety of Ranibizumab in Asian Patients with Branch Retinal Vein Occlusion: Results from the Randomized BLOSSOM Study. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(1):57–66.
76. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol*. 2018 Feb;96(1):e10–8.
77. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus E-M, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2016 Sep;169:258–67.
78. Filho JAR, Messias A, Almeida FPP, Ribeiro JAS, Costa RA, Scott IU, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2011 Nov;89(7):e567–72.
79. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A Randomized Trial to Assess Functional and Structural Effects of Ranibizumab versus Laser in Diabetic Macular Edema (the LUCIDATE Study). *American Journal of Ophthalmology*. 2014 May;157(5):960-970.e2.

80. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175-2181.e1.
81. Holz FG, Roider J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J Ophthalmol*. 2013 Mar;97(3):278–84.
82. Thulliez M, Angoulvant D, Pisella P-J, Bejan-Angoulvant T. Overview of Systematic Reviews and Meta-analyses on Systemic Adverse Events Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Medication Use. *JAMA Ophthalmol*. 2018 01;136(5):557–66.
83. Xu Y, Tan CS. Safety and complications of intravitreal injections performed in an Asian population in Singapore. *International Ophthalmology*. 2017 Apr;37(2):325–32.
84. Sangroongruangsri S, Chaikledkaew U, Kumluang S, Wu O, Geue C, Ratanapakorn T, et al. Real-World Safety of Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab Treatments for Retinal Diseases in Thailand: A Prospective Observational Study. *Clin Drug Investig*. 2018 Sep;38(9):853–65.
85. Hanhart J, Comaneshter DS, Freier-Dror Y, Vinker S. Mortality associated with bevacizumab intravitreal injections in age-related macular degeneration patients after acute myocardial infarct: a retrospective population-based survival analysis. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2018 Apr;256(4):651–63.
86. Reibaldi M, Fallico M, Avitabile T, Bonfiglio V, Russo A, Castellino N, et al. Risk of Death Associated With Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* [Internet]. 2019 Nov 21 [cited 2019 Nov 22]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamaophthalmology/fullarticle/2755977>
87. Schmucker C, Ehlken C, Agostini HT, Antes G, Ruecker G, Lelgemann M, et al. A safety review and meta-analyses of bevacizumab and ranibizumab: off-label versus goldstandard. *PLoS ONE*. 2012;7(8):e42701.
88. Christoforidis JB, Briley K, Binzel K, Bhatia P, Wei L, Kumar K, et al. Systemic Biodistribution and Intravitreal Pharmacokinetic Properties of Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in a Nonhuman Primate Model. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Nov 1;58(13):5636–45.
89. Maguire MG, Shaffer J, Ying G, Chakravarthy U, Berg K, Bragadóttir R, et al. Serious Adverse Events with Bevacizumab or Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: Meta-analysis of Individual Patient Data. *Ophthalmology Retina*. 2017 Sep;1(5):375–81.
90. Maloney MH, Payne SR, Herrin J, Sangaralingham LR, Shah ND, Barkmeier AJ. Risk of Systemic Adverse Events after Intravitreal Bevacizumab, Ranibizumab, and Aflibercept in Routine Clinical Practice. *Ophthalmology*. 2020 Aug 8;
91. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2019 May;9(5):e022031.

92. 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 Sep;116(9):1731–9.
93. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013–22.
94. Zarbin MA, Francom S, Grzeschik S, Tuomi L, Haskova Z, Macfadden W, et al. Systemic Safety in Ranibizumab-Treated Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Patient-Level Pooled Analysis. *Ophthalmology Retina*. 2018 Nov;2(11):1087–96.
95. Zarbin MA, Dunger-Baldauf C, Haskova Z, Koovejee P, Mousseau M-C, Margaron P, et al. Vascular Safety of Ranibizumab in Patients With Diabetic Macular Edema: A Pooled Analysis of Patient-Level Data From Randomized Clinical Trials. *JAMA Ophthalmol*. 2017 May 1;135(5):424.
96. Wong T, Larsen E, Klein R, Mitchell P, Couper D, Klein B, et al. Cardiovascular Risk Factors for Retinal Vein Occlusion and Arteriolar EmboliThe Atherosclerosis Risk in Communities & Cardiovascular Health studies. *Ophthalmology*. 2005 Apr;112(4):540–7.

ANNEXES

aFigure 1 : Réseau des comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 25 études sur la DMLA néovasculaire



Comparaisons (anti-VEGF vs contrôle, anti-VEGF vs un autre anti-VEGF et comparaison de dose ou de régime pour le même anti-VEGF)

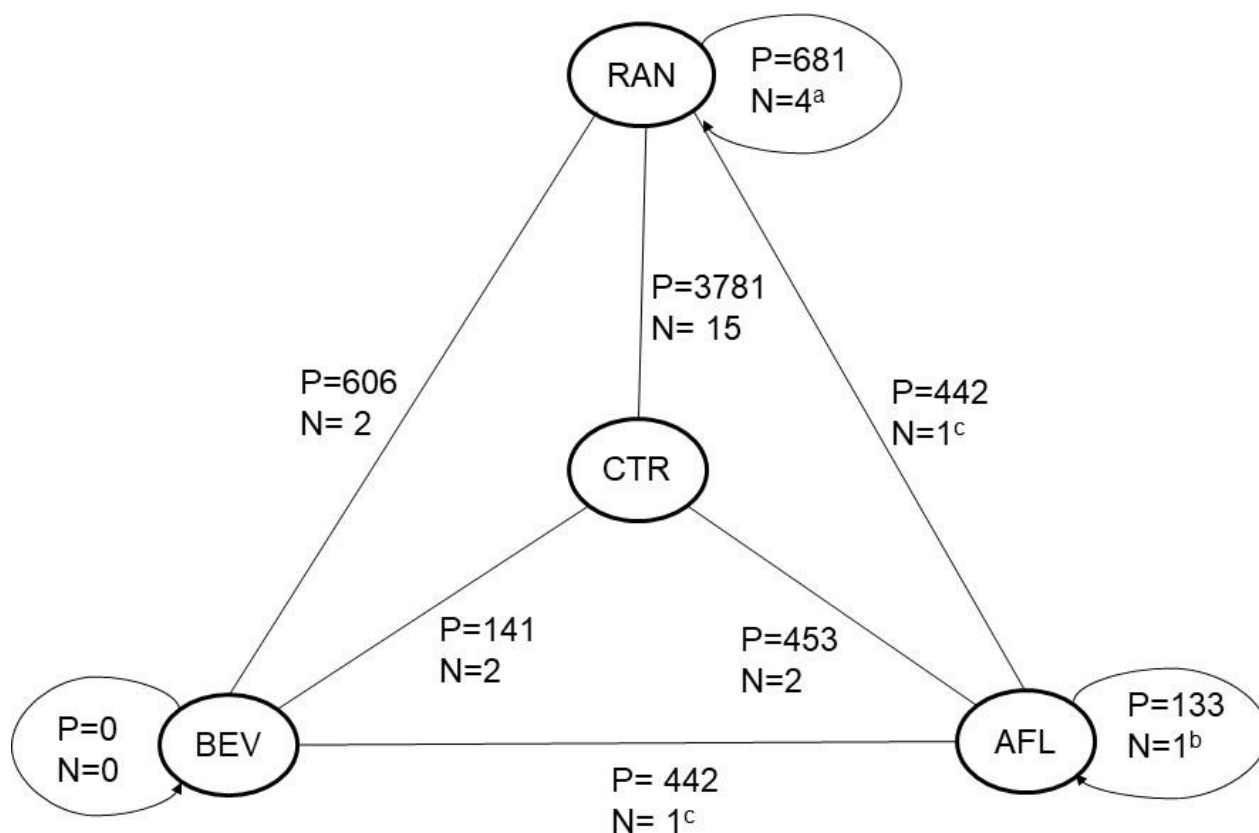
AFL : aflibercept ; BEV : bevacizumab ; CTR : contrôle ; N : nombre d'études pour la comparaison (certaines études ont participé à plus d'une comparaison) ; P : nombre de patients randomisés pour la comparaison ; RAN : ranibizumab.

a : études avec comparaisons de doses ou de régimes RAN vs RAN ; 4 études ont participé à d'autres comparaisons (3 RAN vs CTR , 1 BEV vs RAN).

b : études avec comparaisons de doses ou de schémas thérapeutiques AFL vs AFL ; 2 études ont participé à d'autres comparaisons (AFL vs RAN).

c:études avec comparaisons de régimes de traitement BEV vs BEV, 1 étude a participé à une autre comparaison (BEV vs RAN).

aFigure 2 : Réseau de comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 23 études sur l'OMD/RD



Comparaisons (anti-VEGF vs contrôle, anti-VEGF vs un autre anti-VEGF et comparaison de dose ou de régime pour le même anti-VEGF)

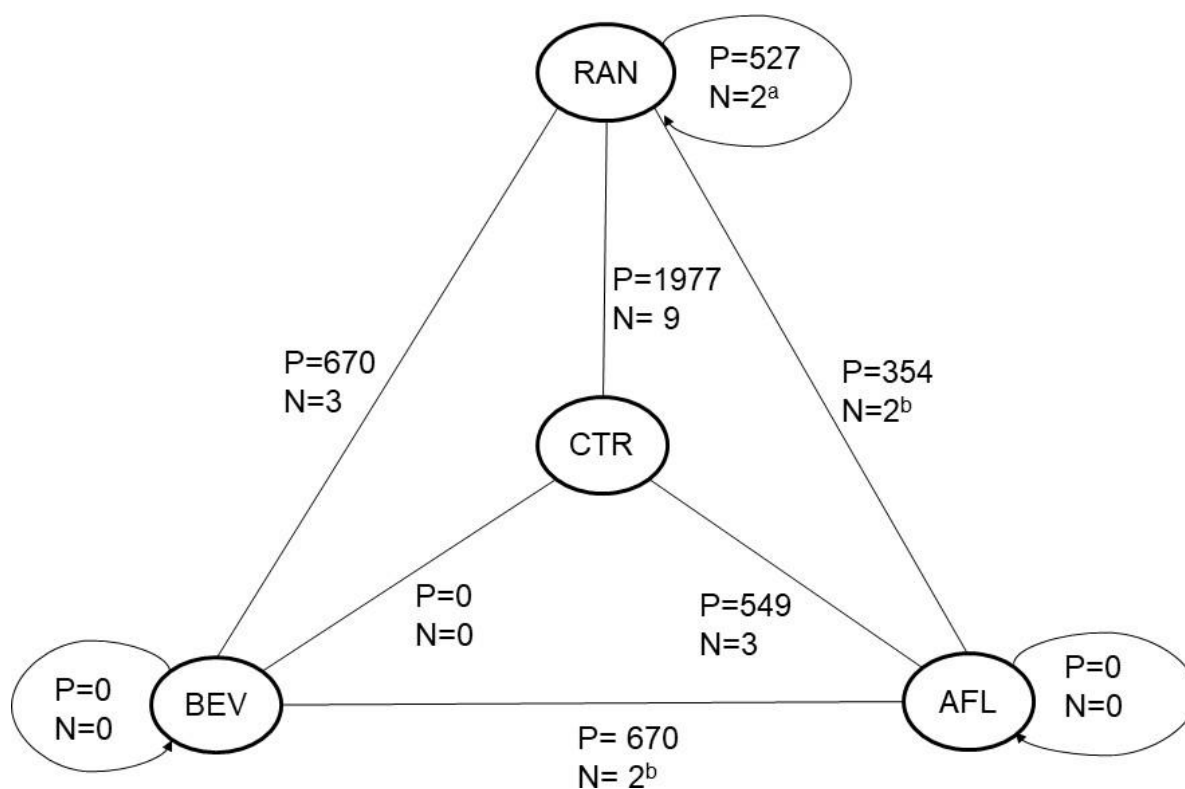
AFL : aflibercept ; BEV : bevacizumab ; CTR : contrôle ; N : nombre d'études pour la comparaison (certaines études ont participé à plus d'une comparaison) ; P : nombre de patients randomisés pour la comparaison ; RAN : ranibizumab.

a : Études avec comparaisons de doses ou de régimes RAN vs RAN ; 2 études ont participé à d'autres comparaisons (RAN vs CTR).

b : Comparaison du régime AFL vs AFL ; l'étude a participé à d'autres comparaisons (AFL vs CTR).

c : L'étude a participé à une autre comparaison (BEV vs RAN)

aFigure 3 : Réseau des comparaisons des médicaments anti-VEGF pour les 17 études sur l'OVR



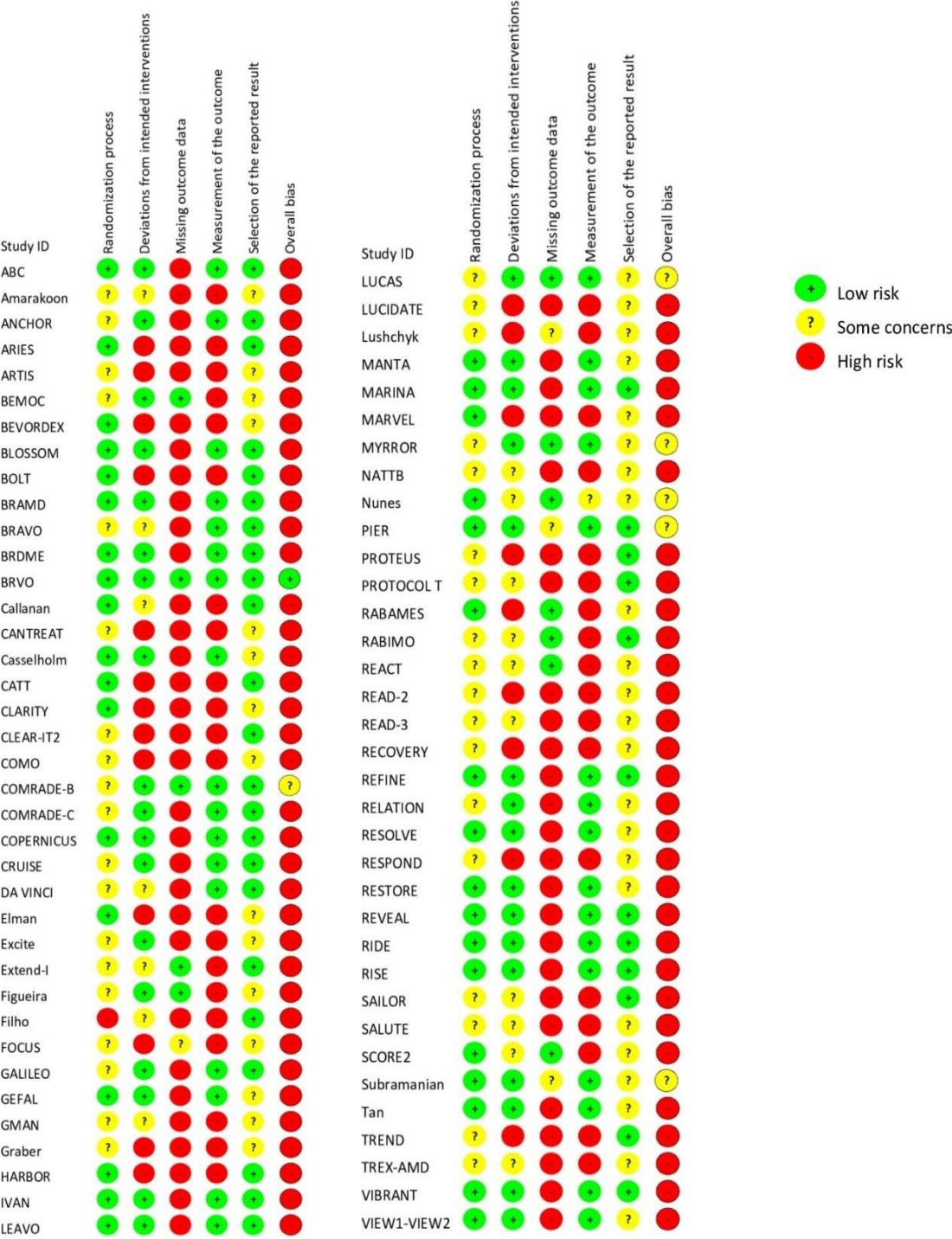
Comparaisons (anti-VEGF vs contrôle, anti-VEGF vs un autre anti-VEGF et comparaison de dose ou de régime pour le même anti-VEGF)

AFL : aflibercept ; BEV : bevacizumab ; CTR : contrôle ; N : nombre d'études pour la comparaison (certaines études ont participé à plus d'une comparaison) ; P : nombre de patients randomisés pour la comparaison ; RAN : ranibizumab.

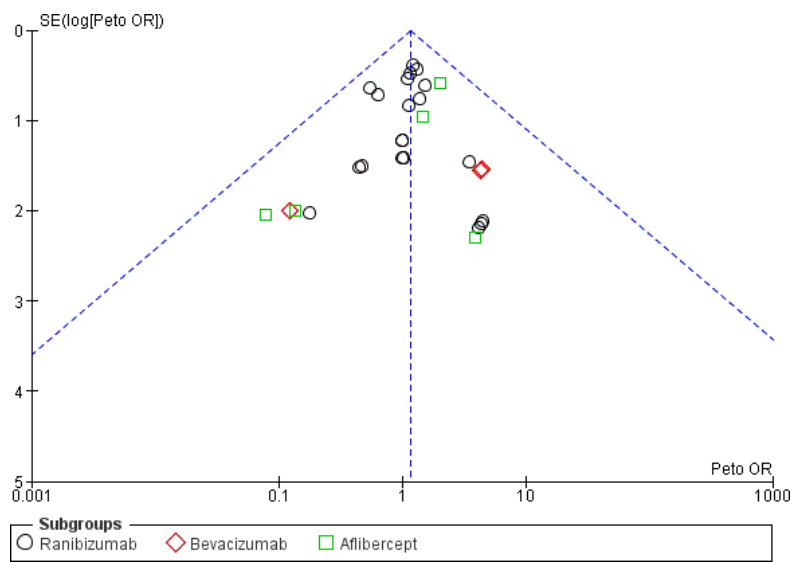
a : Les 2 études ont participé à une autre comparaison (RAN vs CTR).

d : Une étude a participé à une autre comparaison (BEV vs RAN)

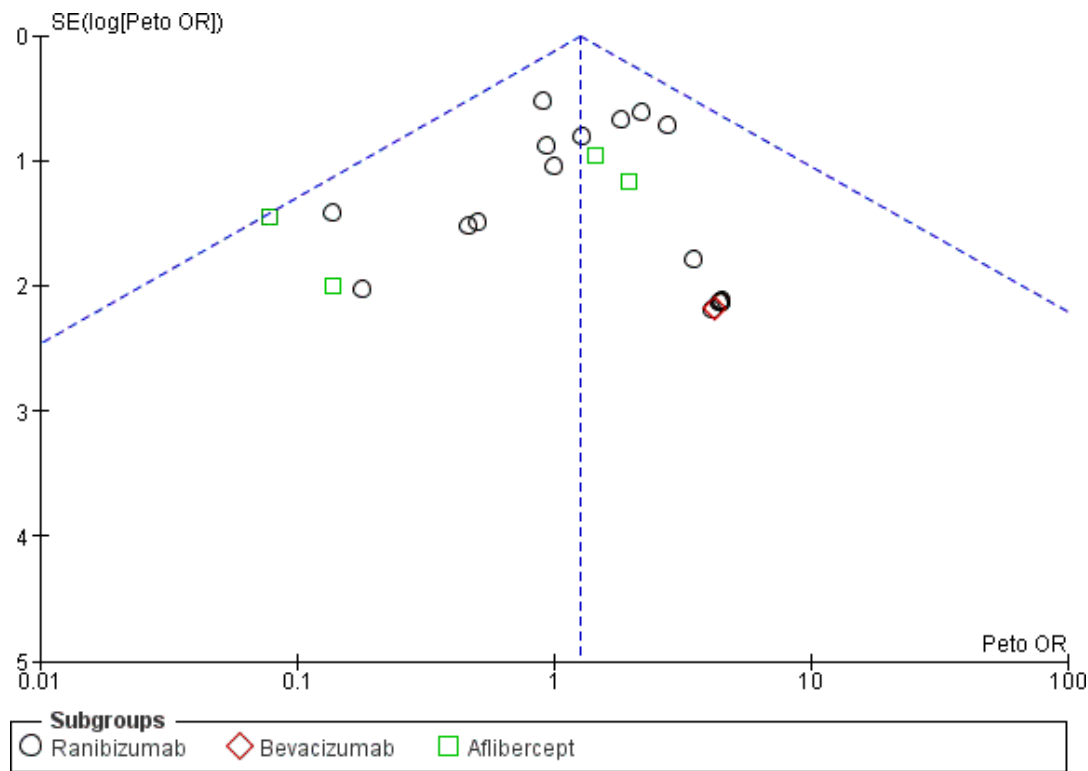
aFigure 4 : Résumé du risque de biais, jugements des auteurs du risque de biais global pour chaque étude incluse



aFigure 5 : *Funnel plot* pour les événements cardiovasculaires majeurs (critères APTC), comparaison anti-VEGF vs contrôle



aFigure 6 : *Funnel plot* pour la mortalité totale, comparaison anti-VEGF vs contrôle



aTableau I. Stratégie de recherche pour MEDLINE et Embase

Date	Database	Search query	articles
07/03/2019, 07/07/2020	Medline	"Search (((((((((((bevacizumab) OR ranibizumab) OR afibercept) OR anti-VEGF) OR anti-vascular endothelial growth factor) OR ("Receptors, Vascular Endothelial Growth Factor/antagonists and inhibitors"[MeSH Terms])) OR "Neovascularization, Pathologic/drug therapy"[MeSH Terms]) OR vascular endothelial growth factor antagonist) OR vascular endothelial growth factor inhibitor)) AND (((((((intravitreal) OR "Injections, Intraocular"[MeSH Terms]) OR intraocular) OR "Injections, Intraocular"[MeSH Terms]) OR intra-vitreale) OR intra-ocular) OR intravitreous) OR ocular))) AND (((clinical trial) OR randomized controlled trial) OR randomized) OR randomization) OR randomised)"	2199, 113
07/03/2019	Embase	search (('bevacizumab'/exp OR 'ranibizumab'/exp OR 'vasculotropin receptor'/exp OR 'vasculotropin inhibitor'/exp OR 'neovascularization(pathology)'/exp/dm_dt) AND ('intraocular drug administration'/exp OR intravitrealdrug administration'/exp) AND ('clinical trial'/de OR 'controlled clinical trial'/de OR 'randomized controlled trial'/de) AND ([embase]/lim NOT([embase]/lim AND [medline]/lim))	206

aTableau II. Liste des 94 références des 74 essais cliniques randomisés incluses dans la revue systématique

1.	Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2010 Sep;150(3):315-324.e1.
2.	Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, van den Born LI, Baarsma S, Missotten T. Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of on-demand therapy every 4 or 8 weeks. <i>Acta Ophthalmol</i> . 2019 Feb;97(1):107–12.
3.	Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, Singh A. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-related Macular Degeneration (FOCUS): Year 2 Results. <i>American Journal of Ophthalmology</i> . 2008 May;145(5):862-874.e3.
4.	Bandello F, Augustin A, Tufail A, Leaback R. A 12-month, multicenter, parallel group comparison of dexamethasone intravitreal implant versus ranibizumab in branch retinal vein occlusion. <i>European Journal of Ophthalmology</i> . 2018 Nov;28(6):697–705.
5.	Bayer Study Director. Managing Neovascular (Known as “Wet”) Age-related Macular Degeneration Over 2 Years Using Different Treatment Schedules of 2 mg Intravitreal Aflibercept Injected in the Eye - Full Text View - ClinicalTrials.gov [Internet]. 2020 [cited 2020 Aug 14]. Available from: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02581891
6.	Berg K, Hadzalic E, Gjertsen I, Forsaa V, Berger LH, Kinge B, et al. Ranibizumab or Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to the Lucentis Compared to Avastin Study Treat-and-Extend Protocol. <i>Ophthalmology</i> . 2016 Jan;123(1):51–9.
7.	Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration According to LUCAS Treat-and-Extend Protocol. <i>Ophthalmology</i> . 2015 Jan;122(1):146–52.
8.	Berger A, Sheidow T, Cruess AF, Arbour JD, Courseau A-S, de Takacs F. Efficacy/safety of ranibizumab monotherapy or with laser versus laser monotherapy in DME. <i>Canadian Journal of Ophthalmology</i> . 2015 Jun;50(3):209–16.
9.	Boyer D, Heier J, Brown DM, Clark WL, Vitti R, Berliner AJ, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion. <i>Ophthalmology</i> . 2012 May;119(5):1024–32.
10.	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. <i>Ophthalmology</i> . 2009 Sep;116(9):1731–9.

11. Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion: 12-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2011 Aug;118(8):1594–602.
12. Brown DM, Campochiaro PA, Singh RP, Li Z, Gray S, Saroj N, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1124-1133.e1.
13. Brown DM, Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPERNICUS Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2013 Mar;155(3):429-437.e7.
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1432–44.
15. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57-65.e5.
16. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013–22.
17. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, Heier JS, Suñer IJ, Li Z, et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013 May;120(5):1046–56.
18. Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, Massin P, Corcóstegui B, Li X-Y, et al. A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal implant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 Mar;255(3):463–73.
19. Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Macular Edema following Central Retinal Vein Occlusion: Twelve-Month Outcomes of a Phase III Study. *Ophthalmology*. 2011 Oct;118(10):2041–9.
20. Campochiaro PA, Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2015 Mar;122(3):538–44.
21. Campochiaro PA, Heier JS, Feiner L, Gray S, Saroj N, Rundle AC, et al. Ranibizumab for Macular Edema following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1102-1112.e1.
22. Casselholm de Salles M, Amrén U, Kvanta A, Epstein DL. Injection frequency of aflibercept versus ranibizumab in a treat-and-extend regimen for central retinal vein occlusion: A Randomized Clinical Trial. *Retina*. 2019 Jul;39(7):1370–6.
23. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative

- treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *The Lancet*. 2013 Oct;382(9900):1258–67.
24. Clark WL, Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Haller JA, Vitti R, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2016 Feb;123(2):330–6.
 25. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, et al. A Randomized Trial to Assess Functional and Structural Effects of Ranibizumab versus Laser in Diabetic Macular Edema (the LUCIDATE Study). *American Journal of Ophthalmology*. 2014 May;157(5):960-970.e2.
 26. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, Vitti R, et al. One-Year Outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2012 Aug;119(8):1658–65.
 27. Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, Gordon CM, Tolentino M, Berliner AJ, et al. The DA VINCI Study: Phase 2 Primary Results of VEGF Trap-Eye in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2011 Sep;118(9):1819–26.
 28. Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callana D, Gallemore R, Bennett, M et al, Do DV, Sepah YJ, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, et al. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes—Protocol 3 with high dose). *Eye*. 2015 Dec;29(12):1538–44.
 29. Ehlers JP, Wang K, Singh RP, Babiuch AS, Schachat AP, Yuan A, et al. A Prospective Randomized Comparative Dosing Trial of Ranibizumab in Bevacizumab-Resistant Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology Retina*. 2018 Mar;2(3):217–24.
 30. Eldem BM, Muftuoglu G, Topbaş S, Çakir M, Kadayıfcılar S, Özmert E, et al. A randomized trial to compare the safety and efficacy of two ranibizumab dosing regimens in a Turkish cohort of patients with choroidal neovascularization secondary to AMD. *Acta Ophthalmol*. 2015 Sep;93(6):e458–64.
 31. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1064-1077.e35.
 32. Feltgen N, Bertelmann T, Bretag M, Pfeiffer S, Hilgers R, Callizo J, et al. Efficacy and safety of a fixed bimonthly ranibizumab treatment regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration: results from the RABIMO trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017 May;255(5):923–34.
 33. Figueira J, Fletcher E, Massin P, Silva R, Bandello F, Midena E, et al. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2018 May;125(5):691–700.
 34. Figueira J, Silva R, Henriques J, Caldeira Rosa P, Lains I, Melo P, et al. Ranibizumab for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy: An Exploratory Randomized Controlled Trial. *Ophthalmologica*. 2015

Dec 3;235(1):34–41.

35. Filho JAR, Messias A, Almeida FPP, Ribeiro JAS, Costa RA, Scott IU, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2011 Nov;89(7):e567–72.
36. Gillies MC, Lim LL, Campain A, Quin GJ, Salem W, Li J, et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2473–81.
37. Graber M, Glacet-Bernard A, Fardeau C, Massamba N, Atassi M, Rostaqui O, et al. Comparison of early management of central retinal vein occlusion with ranibizumab versus hemodilution. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Nov;38(9):815–21.
38. Hattenbach L-O, Feltgen N, Bertelmann T, Schmitz-Valckenberg S, Berk H, Eter N, et al. Head-to-head comparison of ranibizumab PRN versus single-dose dexamethasone for branch retinal vein occlusion (COMRADE-B). *Acta Ophthalmol*. 2018 Feb;96(1):e10–8.
39. Heier JS, Boyer D, Nguyen QD, Marcus D, Roth DB, Yancopoulos G, et al. The 1-year Results of CLEAR-IT 2, a Phase 2 Study of Vascular Endothelial Growth Factor Trap-Eye Dosed As-needed After 12-week Fixed Dosing. *Ophthalmology*. 2011 Jun;118(6):1098–106.
40. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006 Nov;124(11):1532–42.
41. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik J-F, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Dec;119(12):2537–48.
42. Heier JS, Clark WL, Boyer DS, Brown DM, Vitti R, Berliner AJ, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2014 Jul;121(7):1414–1420.e1.
43. Ho AC, Busbee BG, Regillo CD, Wieland MR, Van Everen SA, Li Z, et al. Twenty-four-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2014 Nov;121(11):2181–92.
44. Hoerauf H, Feltgen N, Weiss C, Paulus E-M, Schmitz-Valckenberg S, Pielen A, et al. Clinical Efficacy and Safety of Ranibizumab Versus Dexamethasone for Central Retinal Vein Occlusion (COMRADE C): A European Label Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2016 Sep;169:258–67.
45. Holz FG, Roeder J, Ogura Y, Korobelnik J-F, Simader C, Groetzbach G, et al. VEGF Trap-Eye for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion: 6-month results of the phase III GALILEO study. *Br J*

- Ophthalmol. 2013 Mar;97(3):278–84.
46. Hykin P, Prevost AT, Vasconcelos JC, Murphy C, Kelly J, Ramu J, et al. Clinical Effectiveness of Intravitreal Therapy With Ranibizumab vs Aflibercept vs Bevacizumab for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019 29;
 47. Ikuno Y, Ohno-Matsui K, Wong TY, Korobelnik J-F, Vitti R, Li T, et al. Intravitreal Aflibercept Injection in Patients with Myopic Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1220–7.
 48. Ishibashi T, Li X, Koh A, Lai TYY, Lee F-L, Lee W-K, et al. The REVEAL Study. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1402–15.
 49. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams RG, Rampakakis E, Scarino A, et al. Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab in Patients with Neovascular Age-Related Macular Disease: One-Year Results of the Randomized Canadian Treat-and-Extend Analysis Trial with Ranibizumab Study. *Ophthalmology*. 2019 Jun 1;126(6):841–8.
 50. Kertes PJ, Galic IJ, Greve M, Williams G, Baker J, Lahaie M, et al. Efficacy of a Treat-and-Extend Regimen With Ranibizumab in Patients With Neovascular Age-Related Macular Disease. *JAMA Ophthalmol*. 2020 Mar;138(3):244–50.
 51. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faÿsse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013 Nov;120(11):2300–9.
 52. Korobelnik J-F, Holz FG, Roider J, Ogura Y, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Resulting from Central Retinal Vein Occlusion: One-Year Results of the Phase 3 GALILEO Study. *Ophthalmology*. 2014 Jan;121(1):202–8.
 53. Krebs I, Schmetterer L, Boltz A, Told R, Vécsei-Marlovits V, Egger S, et al. 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 Mar;97(3):266–71.
 54. Lang GE, Liakopoulos S, Vögeler J, Weiß C, Spital G, Gamulescu M-A, et al. The RELATION study: efficacy and safety of ranibizumab combined with laser photocoagulation treatment versus laser monotherapy in NPDR and PDR patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2018 May;96(3):e377–85.
 55. Li X, Hu Y, Sun X, Zhang J, Zhang M. Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration in China. *Ophthalmology*. 2012 Oct;119(10):2087–93.
 56. Lushchik T, Amarakoon S, Martinez-Ciriano JP, van den Born LI, Baarsma GS, Missotten T. Bevacizumab in age-related macular degeneration: a randomized controlled trial on the effect of injections every 4 weeks, 6 weeks and 8 weeks. *Acta Ophthalmologica*. 2013 Sep;91(6):e456–61.

57. Mahmood S, Roberts SA, Aslam TM, Parkes J, Barugh K, Bishop PN. Routine versus As-Needed Bevacizumab with 12-Weekly Assessment Intervals for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Jul;122(7):1348–55.
58. Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying G, Jaffe GJ, Grunwald JE, et al. Ranibizumab and Bevacizumab for Treatment of Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012 Jul;119(7):1388–98.
59. Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, Jaffe GL et al, Martin DF, Maguire MG, Ying G, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897–908.
60. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, 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 Nov 1;33(11):2399–405.
61. Menon G, Chandran M, Sivaprasad S, Chavan R, Narendran N, Yang Y. Is it necessary to use three mandatory loading doses when commencing therapy for neovascular age-related macular degeneration using bevacizumab? (BeMOc Trial). *Eye*. 2013 Aug;27(8):959–63.
62. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1078-1086.e2.
63. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE Study : ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
64. Narayanan R, Panchal B, Das T, Chhablani J, Jalali S, Ali MH. A randomised, double-masked, controlled study of the efficacy and safety of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of macular oedema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL Report No. 1. *Br J Ophthalmol*. 2015 Jul;99(7):954–9.
65. Narayanan R, Panchal B, Stewart MW, Das T, Chhablani J, Jalali S, et al. Grid laser with modified pro re nata injection of bevacizumab and ranibizumab in macular edema due to branch retinal vein occlusion: MARVEL report no 2. *Clin Ophthalmol*. 2016;10:1023–9.
66. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789–801.
67. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, et al. Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology*. 2009 Nov;116(11):2175-2181.e1.

68. Nunes RP, Hirai FE, Barroso LF, Badaró E, Novais E, Rodrigues EB, et al. Effectiveness of monthly and fortnightly anti-VEGF treatments for age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol.* 2019 Jun;82(3):225–32.
69. Ogura Y, Roeder J, Korobelnik J-F, Holz FG, Simader C, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal Aflibercept for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 18-Month Results of the Phase 3 GALILEO Study. *American Journal of Ophthalmology.* 2014 Nov;158(5):1032-1038.e2.
70. Pielen A, Mirshahi A, Feltgen N, Lorenz K, Korb C, Junker B, et al. Ranibizumab for Branch Retinal Vein Occlusion Associated Macular Edema Study (RABAMES): six-month results of a prospective randomized clinical trial. *Acta Ophthalmol.* 2015 Feb;93(1):e29–37.
71. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *American Journal of Ophthalmology.* 2008 Feb;145(2):239-248.e5.
72. Rosenfeld PJ, Kaiser PK. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *n engl j med.* 2006;13.
73. Schauwvlieghe AME, Dijkman G, Hooymans JM, Verbraak FD, Hoyng CB, Dijkgraaf MGW, et al. Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study. Wedrich A, editor. *PLoS ONE.* 2016 May 20;11(5):e0153052.
74. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik J-F, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology.* 2011 May;118(5):831–9.
75. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2014 Jan;121(1):193–201.
76. Scott IU, VanVeldhuisen PC, Ip MS, Blodi BA, Oden NL, Awh CC, et al. Effect of Bevacizumab vs Aflibercept on Visual Acuity Among Patients With Macular Edema Due to Central Retinal Vein Occlusion: The SCORE2 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 May 23;317(20):2072.
77. Sepah YJ, Sadiq MA, Boyer D, Callanan D, Gallemore R, Bennett M, et al. Twenty-four-Month Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes – Protocol 3 with High Dose (READ-3) Study. *Ophthalmology.* 2016 Dec;123(12):2581–7.
78. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2018 Jan;125(1):57–65.
79. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, Riddell A, Murphy C, Kelly J, et al. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised,

- controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2017 Jun;389(10085):2193–203.
80. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye*. 2010 Nov;24(11):1708–15.
 81. Tan MH, Mcallister IL, Gillies ME, Verma N, Banerjee G, Smithies LA, et al. Randomized Controlled Trial of Intravitreal Ranibizumab Versus Standard Grid Laser for Macular Edema Following Branch Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 2014 Jan;157(1):237-247.e1.
 82. Tano Y, Ohji M. EXTEND-I: safety and efficacy of ranibizumab in Japanese patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmologica*. 2010 Feb 16;88(3):309–16.
 83. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010 Jun 9;340(jun09 4):c2459–c2459.
 84. Vader MJC, Schauwvlieghe A-SME, Verbraak FD, Dijkman G, Hooymans JMM, Los LI, et al. Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Diabetic Macular Edema (BRDME): The BRDME Study, a Randomized Trial. *Ophthalmol Retina*. 2020 Feb 27;
 85. Vader MJC, Schauwvlieghe A-SME, Verbraak FD, Dijkman G, Hooymans JMM, Los LI, et al. Comparing the Efficacy of Bevacizumab and Ranibizumab in Patients with Retinal Vein Occlusion: The Bevacizumab to Ranibizumab in Retinal Vein Occlusions (BRVO) study, a Randomized Trial. *Ophthalmology Retina*. 2020 Jun 1;4(6):576–87.
 86. Wang F, Yuan Y, Wang L, Ye X, Zhao J, Shen M, et al. One-Year Outcomes of 1 Dose versus 3 Loading Doses Followed by Pro Re Nata Regimen Using Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The ARTIS Trial. *J Ophthalmol*. 2019;2019:7530458.
 87. Wei W, Weisberger A, Zhu L, Cheng Y, Liu C. Efficacy and Safety of Ranibizumab in Asian Patients with Branch Retinal Vein Occlusion: Results from the Randomized BLOSSOM Study. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(1):57–66.
 88. Wells JA, AyalaAR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015 Mar 26;372(13):1193–203.
 89. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351–9.
 90. Wykoff CC, Ou WC, Croft DE, Payne JF, Brown DM, Clark WL, et al. Neovascular age-related macular degeneration management in the third year: final results from the TREX-AMD randomised trial. *Br J Ophthalmol*. 2017 Aug 4;bjophthalmol-2017-310822.

91. Wykoff CC, Croft DE, Brown DM, Wang R, Payne JF, Clark L, et al. Prospective Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2514–22.
92. Wykoff CC, Nittala MG, Zhou B, Fan W, Velaga SB, Lampen SIR, et al. Intravitreal Aflibercept for Retinal Nonperfusion in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology Retina*. 2019 Dec;3(12):1076–86.
93. Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology Retina*. 2017 Jul;1(4):314–21.
94. Xiaoxin Li, Dai H, Li X, Han M, Li J, Suhner A et al, Dai H, Li X, Han M, Li J, Suhner A, et al. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema: results from the 12-month REFINE study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Mar;257(3):529–41.

aTableau III. Caractéristiques, population et intervention des 74 études incluses

Study	FUP(mo)	Wom en (%)	Mean Age (Range) , y	Active Treatment				Control Treatment			
				Drug	N _t	Dose(m g)/ regimen	IVI (me an)	Drug	N _c	Dose(mg)/ regimen	IVI (mea n)
AMD											
ABC, 2010 ⁸³	12	47	80 (50-85)	BEV	65	1.25/PR N	7	VTP	16	-	-
								SH	12		
Amarakoon et al, 2019 ^{2,a}	12	62	78 (NR)	BEV	60	1.25/8w ks	6	BEV	60	1.25/4wks	9
ANCHOR, 2006 ¹⁴ , 2009 ¹⁵	12	50	77(53-97)	RAN	140	0.3/mo	11	VTP	143	-	-
					140	0.5/mo	11				
ARIES, 2019 ^{5, a}	24	57	76 (NR)	AFL	135	2.0/TE ¹	12	AFL	136	2.0/TE ¹	13
ARTIS, 2019 ^{86, a}	12	36	70 (NR)	RAN	54	0.5 /PRN	6	RAN	54	0.5 /PRN + LD	7
BEMOC, 2013 ^{61, a}	12	72	NR (NR)	BEV	50	1.25/6w ks	5	BEV	50	1.25/6wks + LD	6
BRAMD, 2016 ⁷³	12	56	78 (NR)	BEV	166	1.25/mo	NR	RAN	166	0.5/mo	NR
CANTREAT, 2019 ⁴⁹ , 2020 ⁵⁰	24	60	79 (NR)	RAN	287	0.5 /TE	18	RAN	293	0.5 /mo	24
CATT, 2011 ⁵⁹ , 2012 ⁵⁸	24	61	79 (50-90)	BEV	300	1.25/PR N	14	RAN	298	0.5/PRN	13
					286	1.25/mo			301	0.5/mo	
CLEAR-IT2, 2011 ³⁹	12	62	78 (53-94)	AFL	32	2.0/12w ks	4	AFL	32	0.5/12wks	4
					31	4.0/12w ks	4				
					32	0.5/4wk s	7				
					32	2.0/4wk s	6				
EXCITE, 2011 ⁷⁴	12	59	75 (50-83)	RAN	120	0.3/qt	6	RAN	118	0.5/qt	6
					115	0.3/mo ²	11				
EXTEND-I, 2010 ⁸²	12	23	70 (NR)	RAN	35	0.3/mo	11	RAN	41	0.5/mo	11
FOCUS, 2006 ⁴⁰ , 2008 ³	24	53	74 (50-93)	RAN + VTP	106	0.5/mo	21	VTP	56	-	-

GEFAL, 2013 ⁵¹	12	66	79 (52-98)	BEV	25 5	1.25/PR N	7	RAN	24 6	0.5/PRN	7
GMAN, 2015 ^{57, a}	24	61	NR (NR)	BEV	16 6	1.25/PR N	NR	BEV	16 5	1.25/12wks	NR
HARBOR, 2013 ¹⁷ , 2014 ⁴³	24	59	79 (50-98)	RAN	27 5	0.5/PRN	13	RAN	27 3	2.0/PRN	11
					27 6	0.5/mo	21		27 4	2.0/mo	22
IVAN, 2012 ²³	12	60	78 (NR)	BEV	14 5	1.25/PR N	NR	RAN	15 5	0.5/PRN	NR
					14 9	1.25/mo			15 7	0.5/mo	
LUCAS, 2015 ⁷ , 2016 ⁶	24	68	78 (NR)	BEV	22 0	1.25/TE	18	RAN	22 1	0.5/TE	18
Lushchyk et al, 2013 ^{56, a}	12	66	77 (NR)	BEV	64	1.25/8wks	NR	BEV	64	1.25/4wks	NR
					63	1.25/6wks					
MANTA, 2013 ⁵³	12	64	77 (NR)	BEV	15 4	1.25/PR N	9	RAN	16 3	0.5/PRN	9
MARINA, 2006 ⁷²	24	65	77 (52-95)	RAN	23 8	0.3/mo	24	SH	23 8	-	-
					24 0	0.5/mo	24				
NATTB, 2012 ^{55, a}	12	34	NR (NR)	BEV	94	1.25/12wks	5	BEV	91	1.25/6wks	8
Nunes et al, 2019 ⁶⁸	12	53	75(NR)	BEV	15	1.25/mo	14	RAN	15	0.5/mo	11
					15	1.25/2wks					
PIER, 2008 ⁷¹ , 2010 ³³	12	60	78 (54-94)	RAN	60	0.3/mo	NR	SH	63	-	-
					61	0.5/mo	NR				
RABIMO, 2017 ³²	12	65	NR (NR)	RAN	20	0.5 /PRN	5	RAN	20	0.5 /2mo	8
SAILOR, 2009 ¹⁰	12	59	79 (51-101)	RAN	11 69	0.3/PRN	4	RAN	12 09	0.5/PRN	6
SALUTE, 2015 ³⁰	12	47	71 (53-87)	RAN	48	0.5 /TE	6	RAN	45	0.5 /PRN	6
Subramanian et al, 2010 ⁸⁰	12	4	79 (NR)	BEV	20	1.25/PR N	8	RAN	8	0.5/PRN	4
TREND, 2018 ⁷⁸	12	55	75 (NR)	RAN	32 3	0.5 /TE	9	RAN	32 7	0.5 /mo	11
TREX-AMD, 2015 ⁹¹ , 2017 ⁹¹ , 2017 ⁹⁰	24	63	77 (59-96)	RAN	40	0.5 /TE	19	RAN	20	0.5 /mo	26
VIEW 1, View 2, 2012 ⁴¹ , 2014 ⁷⁴	24	56	76 (NR)	AFL	61 5	0.5/4wks	16	RAN	60 9	0.5/4wks	17

					61 6	2.0/8wk s	11				
					61 7	2.0/4wk s	16				
DME/PDR											
BEVORDEX, 2014 ^{36,b}	12	36	62 (NR)	BEV	15	1.25/PR	9	DEX	19	-	-
				BEV + DEX	27	N					
BOLT, 2010 ⁶²	12	31	64 (40-86)	BEV	42	1.25/PR N	NR	LS	38	-	-
BRDME, 2020 ⁸⁴	6	33	64 (NR)	BEV	86	1.25/mo	6	RAN	84	0.5/mo	6
Callanan et al, 2017 ¹⁸	12	37	64 (24-89)	RAN	18 2	0.5/mo	9	DEX	18 1	-	-
CLARITY, 2017 ⁷⁹	12	33	51 (NR)	AFL	11 6	2.0/PRN	7	LS	11 6	-	-
DA VINCI, 2011 ²⁶ , 2012 ²⁷	12	41	62 (NR)	AFL	45	2.0/PRN	7	LS	44		-
					44	2.0/8wk s	7				
					44	0.5/4wk s	12				
					44	2.0/4wk s	11				
Elman et al, 2010 ^{31, b}	12	44	63 (55-70)	RAN	37 2	0.5/PRN	NR	SH / TMC	31 9	-	-
Figuiera et al, 2016 ³⁴	12	26	NR (45-65)	RAN	10	0.5/PRN	NR	LS	13	-	-
				RAN+L S	12		NR				
Filho et al, 2011 ³⁵	12	NR	NR (NR)	RAN+L S	20	0.5/16w ks	NR	LS	20	-	-
LUCIDATE, 2014 ²⁵	11	36	66 (58-75)	RAN	22	0.5/PRN	9	LS	11	-	-
PROTEUS, 2018 ³³	12	37	55 (NR)	RAN+L S	41	0.5/PRN	4	LS	46	-	-
Protocol T, 2015 ⁸⁸ , 2016 ⁸⁹	24	47	61 (NR)	AFL	22 4	2.0/mo ³	NR	RAN	21 8	0.3/mo ³	NR
				BEV	21 8	1.25/mo ³	NR				NR
REACT, 2018 ²⁹	12	59	63 (NR)	RAN	12	0.3/TE	10	RAN	15	0.3/mo	11
READ-2, 2009 ⁶⁷	6	58	62 (NR)	RAN	42	0.5/2mo	NR	LS	42	-	-
				RAN+L S	42						
READ-3, 2015 ²⁸ , 2016 ⁷⁷	24	44	64 (35-87)	RAN	77	0.5/PRN	17	RAN	75	2.0/PRN	18
RECOVERY, 2019 ^{92,a}	12	48	48 (NR)	AFL	20	2.0/qt	4	AFL	23	2.0/mo	11

REFINE, 2019 ⁹⁴	12	54	59 (NR)	RAN	30 7	0.5/PRN	8	LS	77	-	-
RELATION, 2018 ⁵⁴	12	38	64 (NR)	RAN+L S	85	0.5/PRN	5	LS	43	-	-
RESOLVE, 2010 ⁶⁰	12	46	64 (32- 85)	RAN	51 51	0.3/PRN 0.5/PRN	NR	SH	49	-	-
RESPOND, 2015 ⁸	12	40	62 (NR)	RAN RAN+L S	75 73	0.5/PRN	9 9	LS	72	-	-
RESTORE, 2011 ⁶³	12	42	63 (54- 72)	RAN+S L RAN+L S	11 6 11 8	0.5/PRN	7 7	SH	11 1	-	-
REVEAL, 2015 ⁴⁸	12	44	61 (NR)	RAN+S L RAN+L S	13 3 13 2	0.5/PRN	8 7	LS	13 1	-	-
RIDE, 2012 ⁶⁶ , 2013 ¹⁶	24	43	63 (53- 74)	RAN	12 5 12 7	0.3/mo 0.5/mo	21 22	SH	13 0	-	-
RISE, 2012 ⁶⁶ , 2013 ¹⁶	24	44	62 (52- 72)	RAN	12 5 12 5	0.3/mo 0.5/mo	22 21	SH	12 7	-	-
RVO											
BLOSSOM, 2020 ⁸⁷	6	49	60 (NR)	RAN	19 0	0.5/PRN	5	SH	93	-	-
BRAVO, 2010 ²¹ , 2011 ¹¹	6	47	66 (26- 91)	RAN	13 4 13 1	0.3/mo 0.5/mo	6 6	SH	13 2	-	-
BRVO, 2020 ⁸⁵	6	66	68 (NR)	BEV	14 4	1.25/mo	6	RAN	14 2	0.5/mo	6
Casselholm et al, 2018 ²²	18	33	70(NR)	AFL	22	2.0/TE	11	RAN	23	0.5/TE	14
COMO, 2018 ⁴	12	42	67 (NR)	RAN	15 3	0.5/PRN	8	DEX	15 4	-	-
COMRADE-B, 2018 ³⁸	6	55	66 (NR)	RAN	12 6	0.5/PRN	5	DEX	11 8	-	-
COMRADE C, 2016 ⁴⁴	6	40	66 (NR)	RAN	12 4	0.5/PRN	5	DEX	11 9	-	-
COPERNICUS, 2012 ⁹ , 2013 ¹³ , 2014 ⁴²	6	43	66 (NR)	AFL	11 5	2.0/mo	6	SH	74	-	-

CRUISE, 2010 ¹² , 2011 ¹⁹	6	43	68 (20-91)	RAN	13 2	0.3/mo	6	SH	13 0	-	-
					13 0	0.5/mo	6				
GALILEO, 2013 ⁴⁵ , 2014 ⁵² , 2014 ⁶⁹	12	44	62 (NR)	AFL	10 6	2.0/mo	12	SH	71	-	-
Graber et al, 2015 ³⁷	6	32	62 (NR)	RAN	20	0.5/PRN	4	HD	13	-	-
				RAN+H D	11		3				
LEAVO, 2019 ⁴⁶	24	43	69(NR)	AFL	15 4	2.0/TE	11	RAN	15 5	0.5/TE	12
				BEV	15 4	1.25/TE	12				
MARVEL, 2015 ⁶⁴ , 2016 ⁶⁵	12	45	52 (NR)	BEV	38	1.25/PRN	3	RAN	37	0.5/PRN	4
RABAMES, 2015 ⁷⁰	6	52	66 (43-82)	RAN	10	0.5	3	LS	10	-	-
				RAN+LS	11	0.5	3				
SCORE 2, 2017 ⁷⁶	6	69	43 (NR)	AFL	18 0	2.0/mo	6	BEV	18 2	1.25/mo	6
Tan et al, 2014 ⁸¹	12	53	68 (41-87)	RAN	15	0.5/PRN	8	LS	21	-	-
VIBRANT, 2015 ²⁰ , 2016 ²⁴	6	45	65 (NR)	AFL	91	2.0/4wks	6	LS	92	-	-
mCNV											
MYRROR, 2015 ⁴⁷	6	76	58 (27-83)	AFL	91	2.0/PRN	4	SH	31	-	-

AFL, aflibercept; BEV, bevacizumab; DEX, dexamethazone; HD, hemodilution; IVI, intravitreal injections; LD, loading dose; LS, active laser; mo, months; wks, weeks; NR, not reported; PRN, pre re nata (as needed); qt=quarterly (every 3 months), RAN=ranibizumab, SH= sham; SL, sham laser; TE, treat and extend; TMC, triamcinolone; VTP, verteporfine,

^acomparison not included in the quantitative analysis, ^bstudies in which eyes were randomized,

¹TE begins at week 16 for the treatment group and week 48 for the control group, ²Treatment arm not included in the quantitative analysis, ³monthly regimen for the first year then TE for the second year

aTableau IV. Méthodologie et évaluation des événements indésirables systémiques dans les 74 études incluses

Study	Design	Exclusion if CVD history	Main outcome	Systemic Safety	ROB2
ABC, 2010 ⁸³	Double-masked	yes	Proportion of patients gaining ≥ 15 letters of VA at 1 y	ATEs specifically assessed at 12 mo	high
Amarakoon, 2019 ²	Open-label	yes	Change in VA between baseline and 1 y	Succinct report of SAEs at 12 mo; Patient questioning, with special emphasis placed on CV events	high
ANCHOR, 2006 ¹⁴ , 2009 ¹⁵	Double-masked	no	Patients losing < 15 letters from baseline VA at 1 y	Succinct report of SAEs; incidence and severity of SAEs at 12 mo	high
ARIES, 2020 ⁵	Open-label	no	Change in BCVA as Measured by the ETDRS Letter Score	Succinct report of SAEs	high
ARTIS, 2019 ⁸⁶	Double-masked	no	Mean change in BCVA between baseline and 1 y	Incidence of ATEs	high
BEMOC, 2013 ⁶¹	Open-label	no	Mean change BCVA at 54 wks	succinct report of SAEs at 12 mo	high
BEVO RDEX, 2014 ³⁶	Single-masked	yes	Percentage of eyes in which BCVA improved by 10 or more letters at the 48-wks visit, or the 50- wks visit if further treatment had been indicated at 48 wks	Incidence of SAEs at 12 mo; Patient questioning, with special emphasis placed on CV events	high
BLOSSOM, 2020 ⁸⁷	Double-masked	yes	Change from baseline BCVA to the average level of BCVA	Succinct report of SAEs	high
BOLT, 2010 ⁶²	Open-label	yes	Mean difference in ETDRS BCVA at 12 mo	ATEs specifically assessed; SAEs, including ATEs, BP, and ECG findings, at 12 mo	high

BRAMD, 2016 ⁷³	Triple-masked	no	Change in BCVA in the study eye from baseline to 12 mo	Occurrence of SAEs for 12 mo, Patients questioning ,MedDRA Coding system for SAEs. All serious SAEs were reviewed by the principal investigator	high
BRAVO, 2010 ²¹ , 2011 ¹¹	Double-masked	yes	Mean change from baseline BCVA letter score at 6 mo	Succinct report of incidence and severity SAEs and serious SAEs at 12 mo; Vital signs, any new sign , symptom , illness, or worsening of any preexisting medical condition was recorded as an AEs	high
BRDME, 2020 ⁸⁴	Double-masked	no	Difference in BCVA change in the study eye from baseline to month 6	Incidence of SAEs and serious SAEs, MedDRA coding, (secondary outcome)	high
BRVO, 2020 ⁸⁵	Double-masked	no	Change in BCVA of the study eye from baseline to 6 months	Incidence of SAEs and MedDRA coding, (Secondary outcome)	low
Callanan et 2017 ¹⁸	Single-masked	no	Average change in BCVA from baseline at each visit over 12 mo	Succinct report of SAEs at 12 mo	high
CANTREAT, 2019 ⁴⁹ , 2020 ⁵⁰	Open-label	no	Mean change (ETDRS letters) from baseline to month 12	Succinct report of SAEs	high
CATT, 2011 ⁵⁹ , 2012 ⁵⁸	Single-masked	no	Mean change in VA between baseline and 1 y	ATEs as defined by APTC specifically assessed; SAEs through 24 mo; Patient questioning, MedDRA coding, review by a medical monitor	high
Casselholm et 2018 ²²	Double-masked	no	Number of injections given per patient (18 months)	Succinct report of SAEs	high
CLARITY, 2017 ⁷⁹	Single-masked	yes	BCVA letter change from baseline to 52 wks	ATEs as defined by APTC specifically assessed; SAEs through 12	high
CLEAR-IT2, 2011 ³⁹	Double-masked	no	Mean change in central retinal/lesion thickness (CR/LT) from baseline to 12 wks	succinct report of SAEs through 12 mo; Clinical laboratory tests, and vital signs	high
COMO, 2018 ⁴	Open-label	no	Mean change from baseline in BCVA at mo 12	succinct report SAEs through 12 mo	high

COMRADE-C, 2016 ⁴⁴	Double - masked	yes	Mean average change in BCVA from baseline to mo 1 through mo 6	Incidence of treatment-emergent SAEs, relationship to the drug or not through 6 mo ; Changes in vital signs (BP and heart rate)	high
COMRADE-B, 2018 ³⁸	Double - masked	yes	Mean average change in BCVA from baseline to mo 1 through mo 6	Incidence of SAEs and serious SAEs, including their relationship to the study treatment and/or ocular injection procedure, during the 6-month study period (secondary outcome); Changes in vital signs, and laboratory evaluations, MedDRA coding	some concern
COPERNICUS, 2012 ⁹ , 2013 ¹³ , 2014 ⁴²	Double-masked	yes	Proportion of eyes with a gain of 15 ETDRS letters or more in BCVA from baseline to wks 24	Incidence of SAEs and serious SAEs, SAEs of interest at 6 mo	high
CRUISE, 2010 ¹² , 2011 ¹⁹	Double-masked	yes	Mean change from baseline BCVA letter score at 6 mo	Succinct report of AEs; incidence and severity SAEs and serious SAEs at 6 mo	high
DAVINCI, 2011 ²⁷ , 2012 ²⁶	Double-masked	Yes	Mean change in BCVA from baseline to the wks 24 visit	Succinct report of AEs; incidence and severity of SAEs and serious SAEs through 6 mo	high
Elman et al, 2010 ³¹	single-masked	Yes	Mean change in VA at 1 y, adjusted for baseline VA	Succinct report of safety (could be assessed at patient level, and participants with 2 study eyes were assigned to the nonsham group) through 12 mo	high
EXCITE, 2011 ⁷⁴	Double-masked	unclear	Mean change in BCVA at 12 mo	Succinct report of SAEs, serious SAEs, through 12 mo; changes vital signs	high
EXTEND-I, 2010 ⁸²	Open-label	unclear	Mean change from baseline in BCVA score at 6mo	Succinct report of AEs; incidence of grade 3 targeted AE in study eye and fellow eye up to 6 mo (primary end point) ;Non directive questioning, vital signs, laboratory values	high
Figuiera et al, 2016 ³⁴	Open-label	yes	Regression of neovascularization at 12 mo	Succinct report of SAEs (secondary outcome) through 12 mo	high
Filho et al, 2011 ³⁵	single-masked	yes	Total area (mm ²) of fluorescein leakage (FLA) from active NV	succinct report of SAEs through 12 mo	high

FOCUS, 2006 ⁴⁰ , 2008 ³	single- masked	unclea r	Proportion of patients losing <15 letters at 12 mo	Succinct report of SAEs; incidence and severity SAEs at 24 mo (primary end point)	high
GALILEO, 2013 ⁴⁵ , 2014 ⁵² , 201 4 ⁶⁹	Double- masked	no	Proportion of patients who gained ≥15 letters in BCVA at wks 24 compared with baseline	succinct report of SAEs through 12 mo	high
GEFAL 2013 ⁵¹	Double- masked	no	Mean change in BCVA score measured on ETDRS between baseline and final evaluations	Succinct report of incidence and severity SAEs and serious SAEs; MedDRA coding	high
GMAN, 2015 ⁵⁷	single- masked	yes	Mean BCVA at 92 wks	Succinct report of SAEs through 24 mo	high
Graber et 2015 ³⁷	Open-label	yes	Mean change in BVCA in ETDRS letters at 6 mo	succinct report of SAEs through 6 mo	high
HARBO R, 2013 ¹⁷ , 2014 ⁴³	Double- masked	no	Change From Baseline in BCVA at mo 12	ATEs (APTC criteria) specifically assessed, SAEs potentially related to systemic VEGF-A inhibition through 24 mo	high
IVAN, 2013 ²³	Double- masked	no	BVCA measured as ETDRS at 2 y	ATEs specifically assessed; occurrence of an ATE or heart failure through 12; MedDRA coding	high
LEAVO, 2019 ⁴⁶	Double- masked	unclea r	change in BCVA letter score from baseline to 100 weeks	Succinct report of SAEs	high
LUCAS, 2015 ⁷ , 2016 ⁶	Double- masked	no	Change in BCVA at 1 y as measured on the EDTRS VA chart	Frequency of ATE	Some concern
LUCIDATE, 2014 ²⁵	Open-label	yes	Change in retinal function and anatomy at 48 wks compared to baseline	succinct reporting SAEs; BP measurement	high
Lushchik et 2013 ⁵⁶	Open-label	yes	Change in VA between baseline and 1 y	Succinct report of SAEs through 12 mo; Patient questioning, with special emphasis placed on CV events	high
MANTA, 2013 ⁵³	Double- masked	yes	Mean change in BCVA between baseline and 1 y	Succinct report of SAEs (secondary outcome) through 12 mo ; Patients exploration and documentation in the caserecord forms	high

MARINA, 2006 ⁷²	Double- masked	no	Proportion of patients losing <15 letters at 12 mo	Succinct report of SAEs; incidence and severity of SAEs	high
MARVEL, 2015 ⁶⁴ , 2016 ⁶⁵	Double- masked	no	Change in the BCVA score from baseline at mo 12 versus mo 6	Succinct report of SAEs	high
MYR ROR, 2015 ⁴ 7	Double- masked	yes	Mean change in BCVA from baseline to wks 24	Succinct report SAEs through 6 mo ; examinations, ECG, vital signs, and clinical safetylaboratory tests	some concern
NATTB, 2012 ⁵⁵	Open-label	no	Mean change in VA measurements between baseline and 48 wks	Succinct report of SAEs through 12 mo; Patients questioning	high
Nunes et 2019 ⁶⁸	Double- masked	no	ETDRS BCVA and CMT as measured by SDOCT	Succinct report of SAEs	some concern
PIER, 2008 ⁷¹ , 2010 ¹	Double- masked	no	Mean change from baseline to 12 mo in VA score	Succinct report of SAEs; Incidence and severity of SAEs at 12 mo ; changes in vial signs	some concern
PROT EUS, 2018 ³³	Open-label	yes	Regression of NV total, on the disc (NVD) plus elsewhere (NVE), defined as any decrease in the area of NV from the baseline to mo 12	Succinct report of incidence and severity of SAEs relatedto the treatment(secondary outcomes) through 12	high
Protocol 2015 ⁸⁸ , 2016 ⁸⁹	single- masked	no	Mean change in visual acuity E-ETDRS at 1 year	Succinct report of SAEs through 24 mo	high
RABAMES, 2015 ⁷⁰	Open-label	yes	Mean change in BVCA from baseline to 6 mo	SAEs and serious SAEs, evalutaed at each visit through 12 mo	high
RAB IMO, 2017 32	Open-label	no	Impact of the injection frequency on VA development (BCVA after 12 mo in comparisonto baseline)	Incidence of SAEs and serious SAEs though 12 mo	high
RE AC T, 20 18 ² 9	Open-label	no	BCVA from baseline at 6-mo and 12-mo (secondary outcome)	Incidence of SAEs and serious SAEs through 12 mo (primary outcome); Non directive patient questioning, orother means	high

READ-2, 2009 ⁶⁷	Open-label	unclear	Change from baseline in BCVA at 6 mo	Succinct report of SAEs through 6 mo	high
READ-3, 2015 ²⁸ , 2016 ⁷⁷	Double-masked	no	unclear	Incidence of SAEs and serious SAEs, by changes in vital signs and laboratory parameters through 12 mo	high
RECOVERY, 2019 ⁹²	Open-label	yes	Change in total from baseline to year 1	Succinct report of SAEs	high
REFINE, 2019 ⁹⁴	Double-masked	Yes	Mean average change in BCVA from mo 1 to 12 versus baseline	Succinct report of incidence and severity of SAEs and serious SAEs through 12 mo	high
RELATION, 2018 ⁵⁴	Double-masked	yes	Mean change in BCVA from baseline to mo 12	succinct report of all treatment emergent SAEs (TEAEs) and serious SAEs through 12 mo	high
RESOLVE, 2010 ⁶⁰	Double - masked	unclear	Mean change in BCVA from baseline to 1 mo through 12 mo	Succinct report of serious SAEs measurement, Nondirective	high
RESPOND, 2015 ⁸	Open-label	yes	Mean Change From Baseline in BCVA at mo 12	Incidence and severity of SAEs MedDRA coding	high
RESTORE, 2011 ⁶³	Double-masked	yes	Mean change in BCVA from baseline to 1 mo through 12 mo and safety	Succinct report of incidence of SAEs and serious SAEs at 12 mo; Vital signs, laboratory parameters	high
REVEAL, 2015 ⁴⁸	Double-masked	yes	Mean average change in BCVA from baseline to mo 1 through 12	Incidence SAEs and serious SAEs through 12 mo	high
RIDE/RISE, 2012 ⁶⁶ , 2013 ¹⁶	Double - masked	yes	Proportion of patients gaining 15 ETDRS letters in BCVA score at 24 mo	Succinct report of SAEs through 12 mo; Vital signs, Nondirective questioning, Patient examination, laboratory testing, or other means	high
SAILOR, 2009 ¹⁰	single-masked	no	Several efficacy end points including changes in BCVA over time	Succinct report of serious SAEs evaluated through 12 mo	high
SALUTE, 2015 ³⁰	Open-label	no	Change in BCVA from baseline to mo 12 in the two treatment groups	Incidence of SAEs and serious SAEs (secondary outcome); Telephone patient questioning, electrocardiogram, vital signs, physical condition	high

SCORE 2017 ⁷⁶	single-masked	no	Mean change VA letter score (VALS) from the randomization visit to the 6-mo follow-up visit, based on the e-ETDRS VA letters	APTC specifically assessed through 12 mo; MedDRA coding	high
Subramanian et al, 2010 ⁸⁰	Double-masked	yes	VA and foveal thickness at 1 y	ATEs specifically assessed; SAEs (eg, BP, gastrointestinal, thromboembolic disease) through 12 mo	some concern
Tan et al, 2014 ⁸¹	Double-masked	yes	Mean change from baseline BCVA letter score between the ranibizumab group and standard of care groups at 12 mo	Incidence and severity SAEs (secondary outcome) at 12mo; Telephone patient questioning	high
TREND, 2018 ⁷⁸	single-masked	no	change in BCVA from baseline to 12 mo	Succinct report of incidence and severity of SAEs and serious SAEs at 12 mo; physical examination, vital signs	high
TREX-AMD, 2015 ⁹¹ , 2017 ⁹³	Open-label	no	Mean change ETDRS BCVA change from baseline to (6,12,18,24,30, and 36 mo)	Incidence and severity of SAEs (secondary outcome) through 36 mo	high
VIBRANT, 2015 ²⁰ , 2016 ²⁴	Double-masked	no	Proportion of eyes that gained ≥ 15 ETDRS letters in BCVA from baseline at week 4	Incidence SAEs and serious SAEs through 12 mo	high
VIEW 1-View 2, 2012 ^{41,a} , 2014 ^{75'a}	Double-masked	no	Proportion of patients maintaining vision at weeks 52 (losing <15 ETDRS letters)	Succinct report of SAEs through 24 mo; Telephone patient questioning	high

ATEs, atherothrombotic events; AEs, adverse events, BCVA, best-corrected visual acuity; CVD, cardiovascular disease; ECG, electrocardiogram; ETDRS, Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study; mo, month; SAEs, serious adverse events VA, visual acuity; wks, weeks, ^a Two studies with the same protocol pooled together in the meta-analysis as a single study, ^b Two studies with the same protocol pooled together in the meta-analysis as a single study.

aTableau V. Statistiques sommaires, et analyses de sous-groupes pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaison médicaments anti-VEGF vs traitements contrôles.

Outcome/Subgroup	Studies	Events	Patients	Peto OR [95%CI]	p-Overall	p-Het	I ²	p-Int
Major CV events (APTC)	29	186	7236	1.16 [0.85, 1.58]	0.36	0.99	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	21	159	6058	1.11 [0.79, 1.55]	0.54	1.00	0	0.78
Bevacizumab	3	5	234	1.90 [0.29, 12.47]	0.50	0.29	18	
Aflibercept	5	22	944	1.40 [0.56, 3.48]	0.47	0.42	0	
By disease								
AMD	5	54	1570	1.20 [0.67, 2.13]	0.54	0.66	0	0.82
DME/PDR	15	118	3974	1.19 [0.80, 1.76]	0.38	0.96	0	
RVO	8	13	1570	0.74 [0.24, 2.30]	0.60	0.80	0	
mCNV	1	1	122	3.82 [0.04, 344.70]	0.56	NA	NA	
By follow up duration								
6 months	7	11	1353	0.90 [0.26, 3.18]	0.88	0.71	0	0.91
12 months	18	90	4259	1.21 [0.77, 1.88]	0.41	0.95	0	
24 months	4	85	1624	1.14 [0.72, 1.82]	0.57	0.85	0	
By study quality								
High risk	27	185	6931	1.15 [0.84, 1.57]	0.38	0.99	0	0.60
some concern	2	1	305	3.82 [0.04, 344.70]	0.56	NA	NA	
By exclusion of patients with CV disease history								
Excluded	21	127	4759	1.21 [0.83, 1.77]	0.32	0.97	0	0.58
Not excluded	6	48	2165	1.19 [0.65, 2.19]	0.57	0.85	0	
No information	2	11	312	0.60 [0.17, 2.13]	0.43	0.83	0	
Total mortality	35	93	8327	1.27 [0.82, 1.96]	0.29	0.85	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	26	79	6995	1.35 [0.84, 2.17]	0.21	0.92	0	0.56
Bevacizumab	3	1	234	4.18 [0.06, 299.89]	0.51	NA	NA	
Aflibercept	6	13	1098	0.73 [0.21, 2.49]	0.62	0.23	31	
By disease								
AMD	5	27	1570	1.00 [0.45, 2.25]	1.00	0.86	0	0.04
DME/PDR	18	58	4173	1.80 [1.03, 3.16]	0.04	0.99	0	
RVO	11	8	2462	0.27 [0.06, 1.12]	0.07	0.49	0	
mCNV	1	0	122	NE	NA	NA	NA	
By follow up duration								

6 months	10	6	2217	0.58 [0.11, 3.08]	0.52	0.28	21	0.60
12 months	21	47	4486	1.24 [0.66, 2.31]	0.50	0.93	0	
24 months	4	40	1624	1.47 [0.76, 2.86]	0.26	0.47	0	
By study quality								
High risk	32	93	7778	1.27 [0.82, 1.96]	0.29	0.85	0	NA
some concern	3	0	549	NE	NA	NA	NA	
By exclusion of patients with CV disease history								
Excluded	25	5570	62	1.56 [0.91, 2.68]	0.11	0.85	0	0.37
Not excluded	7	2319	27	0.78 [0.35, 1.74]	0.55	0.44	0	
No information	3	438	4	1.49 [0.19, 11.84]	0.71	0.59	0	
Non-ocular hemorrhage	19	135	5547	1.46 [1.01, 2.10]	0.05	0.81	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	15	130	5033	1.47 [1.01, 2.13]	0.04	0.72	0	0.78
Bevacizumab	2	0	173	NE	NA	NA	NA	
Aflibercept	2	5	341	1.07 [0.12, 9.31]	0.95	0.53	0	
By disease								
AMD	5	95	1570	1.57 [1.01, 2.44]	0.04	0.66	0	0.88
DME/PDR	9	30	2523	1.14 [0.52, 2.48]	0.74	0.51	0	
RVO	4	9	1332	1.37 [0.35, 5.31]	0.65	0.45	0	
mCNV	1	1	122	3.82 [0.04, 344.70]	0.56	NA	NA	
By follow up duration								
6 months	4	7	1151	1.29 [0.27, 6.29]	0.75	0.43	0	0.57
12 months	11	52	2772	1.86 [1.03, 3.34]	0.04	0.93	0	
24 months	4	76	1624	1.24 [0.75, 2.03]	0.40	0.24	29	
By study quality								
High risk	16	124	4998	1.52 [1.03, 2.22]	0.03	0.77	0	0.47
some concern	3	11	549	0.93 [0.26, 3.32]	0.92	0.50	0	
By exclusion of patients with CV disease history								
Excluded	12	3253	32	1.01 [0.48, 2.16]	0.97	0.55	0	0.48
Not excluded	5	1982	90	1.70 [1.09, 2.67]	0.02	0.92	0	
No information	2	312	13	1.19 [0.37, 3.85]	0.78	0.34	0	
CV mortality	33	58	7991	1.21 [0.69, 2.10]	0.50	0.77	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	24	48	6659	1.33 [0.72, 2.43]	0.36	0.85	0	0.53
Bevacizumab	3	1	234	4.18 [0.06, 299.89]	0.51	NA	NA	
Aflibercept	6	9	1098	0.61 [0.14, 2.58]	0.50	0.22	34	

By disease								
AMD	5	16	1570	0.82 [0.29, 2.34]	0.72	0.47	0	0.27
DME/PDR	17	39	4140	1.60 [0.81, 3.16]	0.17	0.97	0	
RVO	10	3	2159	0.28 [0.03, 2.95]	0.29	0.12	60	
mCNV	1	0	122	NE	NA	NA	NA	
Myocardial infarction	26	91	6803	0.86 [0.55, 1.33]	0.49	0.53	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	20	78	5930	0.79 [0.49, 1.27]	0.33	0.47	0	0.41
Bevacizumab	3	3	234	4.26 [0.36, 50.22]	0.25	1.00	0	
Aflibercept	3	10	639	1.00 [0.26, 3.76]	1.00	0.32	13	
By disease								
AMD	5	23	1570	0.93 [0.39, 2.24]	0.88	0.07	57	0.97
DME/PDR	16	61	3921	0.82 [0.48, 1.41]	0.48	0.69	0	
RVO	5	7	1312	0.89 [0.19, 4.15]	0.88	0.44	0	
Cardiac failure	17	63	5260	0.93 [0.54, 1.58]	0.79	0.10	32	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	14	54	4792	0.77 [0.43, 1.36]	0.36	0.14	30	0.16
Bevacizumab	1	3	61	4.49 [0.37, 53.93]	0.24	NA	NA	
Aflibercept	2	6	407	3.60 [0.48, 27.14]	0.21	NA	NA	
By disease								
AMD	3	14	1294	1.28 [0.42, 3.92]	0.66	0.24	29	0.77
DME/PDR	10	46	2863	0.82 [0.44, 1.54]	0.54	0.05	47	
RVO	4	3	1103	1.24 [0.12, 13.07]	0.86	0.37	0	
Stroke	30	71	7535	1.50 [0.91, 2.48]	0.11	0.57	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	22	58	6391	1.57 [0.91, 2.73]	0.11	0.66	0	0.93
Bevacizumab	3	3	234	1.16 [0.11, 12.66]	0.90	0.16	50	
Aflibercept	5	10	910	1.23 [0.31, 4.85]	0.76	0.20	34	
By disease								
AMD	5	20	1570	2.35 [0.92, 5.99]	0.07	0.54	0	0.11
DME/PDR	16	41	4100	1.70 [0.88, 3.31]	0.12	0.64	0	
RVO	8	9	1743	0.32 [0.08, 1.26]	0.10	0.64	0	
mCNV	1	1	122	3.82 [0.04, 344.70]	0.56	NA	NA	
VTE/PE	9	14	2249	1.23 [0.40, 3.79]	0.72	0.25	23	0.03
By anti-VEGF								
Ranibizumab	6	13	1857	1.64 [0.52, 5.21]	0.40	0.66	0	
Bevacizumab	2	0	173	NE	NA	NA	NA	

Aflibercept	1	1	219	0.01 [0.00, 0.92]	0.05	NA	NA	
By disease								
AMD	1	0	93	NE	NA	NA	NA	1.00
DME/PDR	6	11	1522	1.23 [0.34, 4.42]	0.75	0.16	40	
RVO	2	3	634	1.23 [0.12, 13.03]	0.86	0.28	14	
Arterial hypertension	28	407	7169	0.94 [0.76, 1.17]	0.58	0.27	13	0.83
By anti-VEGF								
Ranibizumab	21	341	6191	0.93 [0.73, 1.18]	0.53	0.16	24	
Bevacizumab	3	8	234	1.51 [0.32, 7.09]	0.60	0.42	0	
Aflibercept	4	58	744	0.96 [0.54, 1.71]	0.89	0.44	0	
By disease								
AMD	5	158	1570	0.93 [0.65, 1.33]	0.68	0.35	9	0.99
DME/PDR	13	156	3181	0.94 [0.65, 1.35]	0.73	0.50	0	
RVO	10	93	2418	0.96 [0.63, 1.47]	0.86	0.08	41	
Proteinuria	9	7	3589	2.30 [0.47, 11.23]	0.30	0.79	0	
Ranibizumab	9	7	3589	2.30 [0.47, 11.23]	0.30	0.79	0	NA
By disease								
AMD	3	0	1316	NE	NA	NA	NA	NA
DME/PDR	4	7	1488	2.30 [0.47, 11.23]	0.30	0.79	0	
RVO	2	0	785	NE	NA	NA	NA	
All serious SAEs	19	749	4681	0.99 [0.83, 1.18]	0.90	0.79	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	14	656	3889	1.00 [0.83, 1.20]	0.98	0.67	0	0.63
Bevacizumab	1	6	80	0.44 [0.08, 2.30]	0.33	NA	NA	
Aflibercept	4	87	712	1.01 [0.59, 1.71]	0.98	0.60	0	
By disease								
AMD	2	123	581	0.88 [0.58, 1.34]	0.55	0.88	0	0.70
DME/PDR	10	529	2535	1.02 [0.82, 1.26]	0.89	0.35	10	
RVO	6	94	1443	0.97 [0.64, 1.49]	0.90	0.90	0	
mCNV	1	3	122	3.91 [0.28, 53.74]	0.31	NA	NA	
All SAEs	11	1334	2518	0.93 [0.78, 1.10]	0.39	0.95	0	
By anti-VEGF								
Ranibizumab	9	1238	2255	0.93 [0.77, 1.11]	0.41	0.87	0	0.93
Bevacizumab	1	7	80	1.22 [0.26, 5.72]	0.80	NA	NA	
Aflibercept	1	89	183	0.90 [0.50, 1.60]	0.71	NA	NA	
By disease								
DME/PDR	7	853	1566	0.87 [0.70, 1.09]	0.23	0.83	0	0.41
RVO	4	481	952	1.01 [0.78, 1.32]	0.94	0.93	0	

AE: adverse events; AMD: age related macular degeneration; APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI, confidence interval; CV: cardiovascular; DME, diabetic macular edema; Q, cochrane test; I^2 , measure of inconsistency; OR, Odds-ratio; NA, not applicable, NE, not estimable; PE, pulmonary embolism ; RVO, Retinal Vein Occlusion-related edema; SAE, systemic serious adverse events; VEGF, vascular endothelial growth factor; VTE, venous thromboembolism; PDR, proliferative diabetic retinopathy

aTableau VI. Analyse de sensibilité pour les critères de jugement principaux en changeant de méthode et de modèle

Method used for APTC criteria	Odds Ratio (95%CI)*	Relative Risk (95%CI)*
Peto, Fixed (95% CI)	1.16 [0.85, 1.58]	/
Mantel Haenszel, Fixed (95% CI)	1.11 [0.82, 1.51]	1.11 [0.82, 1.49]
Mantel Haenszel, Random (95% CI)	1.10 [0.81, 1.51]	1.10 [0.81, 1.49]
Inverse variance, Fixed (95% CI)	1.10 [0.81, 1.51]	1.10 [0.81, 1.49]
Inverse variance, Random (95% CI)	1.10 [0.81, 1.51]	1.10 [0.81, 1.49]
Method used for Total mortality		
Peto, Fixed (95% CI)	1.27 [0.82, 1.96]	/
Mantel Haenszel, Fixed (95% CI)	1.17 [0.76, 1.80]	1.17 [0.76, 1.78]
Mantel Haenszel, Random (95% CI)	1.15 [0.73, 1.83]	1.15 [0.73, 1.80]
Inverse variance, Fixed (95% CI)	1.15 [0.73, 1.83]	1.15 [0.73, 1.80]
Inverse variance, Random (95% CI)	1.15 [0.73, 1.83]	1.15 [0.73, 1.80]

* Studies with zero events in both groups were excluded

aTableau VII. Tests d'asymétrie du *funnel plot* pour les critères de jugement principaux

Test	z	p-value
APTC criteria		
Rank correlation test of funnel plot asymmetry	-0.4544	0.6495
Linear regression test of funnel plot asymmetry	-0.61516	0.5438
Total mortality		
Rank correlation test of funnel plot asymmetry	0.11279	0.9102
Linear regression test of funnel plot asymmetry	-0.56286	0.5798

aTableau VIII. Tableau des preuves GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*) pour les critères de jugement principaux et les hémorragies non oculaires.

							Summary of findings				
Participants (studies) Follow up	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Publication bias	Overall certainty of evidence	Study event rates (%)		Relative effect (95% CI)	Anticipated absolute effects	
							With control	With any anti-VEGF		Risk with control	Risk difference with any anti-VEGF
Major cardiovascular disease (follow up: range 6 months to 24 months)											
7236 (29 RCTs)	S ^a	NS	S ^b	NS	none _{c,d}	⊕⊕⊕⊖ LOW	59/2539 (2.3%)	127/4697 (2.7%)	OR 1.16 (0.85 to 1.58)	23 per 1 000	4 more per 1 000 (from 3 fewer to 13 more)
Total mortality (follow up: range 6 months to 24 months)											
8327 (35 RCTs)	S ^a	NS	S ^b	NS	none _{c,d}	⊕⊕⊕⊖ LOW	27/2988 (0.9%)	66/5339 (1.2%)	OR 1.27 (0.82 to 1.96)	9 per 1 000	2 more per 1 000 (from 2 fewer to 9 more)
Non-ocular hemorrhage (follow up: range 6 months to 24 months)											
5547 (19 RCTs)	S ^a	NS	S ^b	NS	none _{c,d}	⊕⊕⊕⊖ LOW	35/1962 (1.8%)	100/3585 (2.8%)	OR 1.46 (1.01 to 2.10)	18 per 1 000	8 more per 1 000 (from 0 fewer to 19 more)

CI: Confidence interval; NS: not serious; OR: Odds ratio; S: serious

- Almost all studies reported lost to follow up patients which could have biased the estimation of the event rate, especially for rare events, such as adverse systemic events.
- Almost all studies excluded patients with a history of cardiovascular events (myocardial infarction, stroke) within 3 to 6 months prior to the trial beginning, thus selecting a population at lower risk for cardiovascular events and limiting the generalizability of the results.
- Funnel plot asymmetry tests were not significant
- We included only randomized controlled trials in our meta-analysis. Randomization produced comparable groups.

aTableau IX. Statistiques sommaires pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaisons des différents médicaments anti-VEGF

Outcome/Subgroup	Studies	Events	Patients	Peto OR [95%CI]	p-Overall	p-Het	I ²
aflibercept vs ranibizumab							
APTC event	5	130	3213	0.81 [0.55, 1.20]	0.29	0.13	47
Total mortality	5	95	3213	1.01 [0.64, 1.58]	0.98	0.14	46
Non-ocular haemorrhage	3	22	2861	0.98 [0.39, 2.42]	0.96	0.99	0
CV mortality	5	45	3213	1.18 [0.62, 2.24]	0.61	0.05	61
Myocardial infarction	5	55	3213	0.70 [0.39, 1.25]	0.23	0.95	0
Cardiac failure	3	44	2861	0.95 [0.50, 1.80]	0.87	0.81	0
Stroke	4	37	3170	0.59 [0.30, 1.19]	0.14	0.07	62
VTE/PE	3	11	2861	1.35 [0.37, 4.95]	0.65	0.66	0
Arterial hypertension	3	370	2861	0.84 [0.65, 1.07]	0.15	0.99	0
Proteinuria	1	3	442	1.90 [0.20, 18.38]	0.58	NA	NA
All serious SAEs	3	753	2861	0.99 [0.82, 1.20]	0.94	0.65	0
All SAEs	2	1739	2419	1.15 [0.94, 1.41]	0.18	NA	NA
aflibercept vs bevacizumab							
APTC event	3	42	1112	0.89 [0.48, 1.65]	0.71	0.38	0
Total mortality	3	30	1112	0.65 [0.31, 1.35]	0.25	0.22	33
Non-ocular haemorrhage	2	11	804	0.81 [0.25, 2.68]	0.74	0.16	49
CV mortality	3	15	1112	0.65 [0.23, 1.81]	0.41	0.21	36
Myocardial infarction	3	16	1112	0.98 [0.37, 2.64]	0.97	0.21	35
Cardiac failure	2	23	804	1.07 [0.46, 2.46]	0.88	0.32	0
Stroke	3	13	1112	1.15 [0.39, 3.44]	0.80	0.03	72
VTE/PE	2	5	804	1.47 [0.25, 8.50]	0.67	0.36	0
Arterial hypertension	2	74	804	1.41 [0.87, 2.31]	0.16	0.37	0
Proteinuria	1	5	442	0.65 [0.11, 3.78]	0.63	NA	NA
All serious SAEs	1	169	442	1.09 [0.75, 1.61]	0.65	NA	NA
bevacizumab versus ranibizumab							
APTC event	9	166	4231	0.85 [0.62, 1.17]	0.32	0.77	0
Total mortality	12	176	4631	1.16 [0.86, 1.58]	0.33	0.89	0
Non-ocular haemorrhage	4	17	1576	0.53 [0.20, 1.39]	0.20	0.40	0
Mortality CV	8	61	3539	1.11 [0.67, 1.84]	0.69	0.97	0
Myocardial infarction	10	63	4259	0.81 [0.49, 1.34]	0.41	0.43	0
Cardiac failure	5	38	2700	0.82 [0.43, 1.56]	0.54	0.33	13
Stroke	11	68	4304	0.94 [0.58, 1.52]	0.80	0.26	20
VTE/PE	7	22	3465	1.23 [0.53, 2.84]	0.63	0.30	18

Arterial hypertension	8	181	3098	0.69 [0.50, 0.95]	0.02	0.59	0
Proteinuria	2	72	1621	1.22 [0.76, 1.96]	0.41	0.41	0
All serious SAEs	7	987	3642	1.19 [1.03, 1.39]	0.02	0.54	0

AE: adverse event; APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI, confidence interval; CV, cardiovascular, Q, cochrane test; P, measure of inconsistency; OR, Odds-ratio; NA, not applicable ; PE, pulmonary embolism ; SAE, systemic adverse events; VTE, venous thromboembolism;

aTableau X. Statistiques sommaires pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaisons faible dose vs forte dose

Outcome/Subgroup	Studies	Events	Patient	Peto OR [95%CI]	p-Overall	p-Het	I ²
ranibizumab 0,5 vs 2 mg							
APTC event	2	68	1247	0.93 [0.57, 1.52]	0.78	0.67	0
Total mortality	2	50	1247	1.08 [0.61, 1.90]	0.80	0.90	0
Non-ocular Haemorrhage	1	37	1095	0.94 [0.49, 1.81]	0.85	NA	NA
CV mortality	2	31	1247	1.38 [0.68, 2.81]	0.38	0.36	0
Myocardial infarction	2	31	1247	0.71 [0.35, 1.45]	0.35	0.45	0
Cardiac failure	2	29	1247	1.23 [0.59, 2.56]	0.59	0.18	44
Stroke	2	10	1247	0.44 [0.13, 1.54]	0.20	0.33	0
VTE/PE	1	5	1095	0.67 [0.11, 3.85]	0.65	NA	NA
Arterial hypertension	2	83	1247	0.92 [0.59, 1.43]	0.71	0.93	0
All serious SAE	1	106	1095	1.08 [0.72, 1.61]	0.70	NA	NA
ranibizumab 0,3 vs 0,5 mg							
APTC event	9	164	4514	0.91 [0.67, 1.25]	0.58	0.98	0
Total mortality	10	101	4590	0.78 [0.53, 1.16]	0.23	0.49	0
Non-ocular Haemorrhage	10	182	4590	0.89 [0.66, 1.20]	0.43	0.66	0
CV mortality	9	52	4470	1.02 [0.59, 1.76]	0.96	0.89	0
Myocardial infarction	9	75	4514	1.23 [0.78, 1.94]	0.38	0.23	25
Cardiac failure	4	29	1014	0.80 [0.38, 1.69]	0.56	0.07	62
Stroke	10	57	4590	0.55 [0.33, 0.93]	0.03	0.43	0
VTE/PE	3	7	737	1.33 [0.30, 5.90]	0.71	NA	NA
Arterial hypertension	10	399	4590	0.87 [0.71, 1.07]	0.20	0.32	14
Proteinuria	7	2	4156	1.01 [0.06, 16.23]	0.99	0.15	51
All serious SAE	7	193	1615	0.70 [0.52, 0.96]	0.02	0.76	0
All SAE	2	236	358	0.86 [0.55, 1.36]	0.53	0.95	0
afibercept 0,5 vs 2 mg							
APTC event	3	44	1365	1.63 [0.89, 2.96]	0.11	0.75	0
Total mortality	3	37	1365	1.20 [0.63, 2.31]	0.58	0.22	34
Non-ocular Haemorrhage	2	7	1302	0.76 [0.17, 3.37]	0.72	0.35	0
CV mortality	3	15	1365	1.16 [0.42, 3.22]	0.77	0.10	63
Myocardial infarction	3	21	1365	2.43 [1.03, 5.75]	0.04	0.28	13
Cardiac failure	3	13	1365	0.63 [0.21, 1.88]	0.41	0.23	32
Stroke	3	13	1365	0.63 [0.21, 1.89]	0.41	0.94	0
VTE/PE	2	5	1277	0.68 [0.12, 3.95]	0.67	NA	NA
Arterial hypertension	3	150	1365	1.02 [0.73, 1.43]	0.91	0.13	52
All serious SAE	3	330	1365	1.22 [0.95, 1.56]	0.12	0.87	0
All SAE	1	888	1214	0.96 [0.74, 1.23]	0.74	NA	NA

AE: adverse event; APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI, confidence interval; Q, cochrane test; NA, not applicable; P, measure of inconsistency; OR, Odds-ratio; n : number; PE, pulmonary embolism ; RVO, Retinal Vein Occlusion-related edema; SAE, systemic serious adverse events; VTE, venous thromboembolism;

aTableau XI. Statistiques sommaires pour les critères de jugement principaux et secondaires, comparaisons régimes à la demande *vs* régime mensuel

Outcome/Subgroup	Studies	Events	Patients	Peto OR [95%CI]	p-Overall	p-Het	I ²
APTC event	9	109	3481	1.02 [0.70, 1.50]	0.91	0.17	30
Total mortality	9	124	3481	1.11 [0.77, 1.59]	0.58	0.33	13
Non-ocular Haemorrhage	4	49	2374	1.14 [0.65, 2.01]	0.65	0.77	0
CV mortality	6	45	2192	1.15 [0.64, 2.07]	0.65	0.08	51
Myocardial infarction	7	41	3414	1.15 [0.62, 2.13]	0.66	0.33	13
Cardiac failure	6	48	2765	1.28 [0.72, 2.27]	0.40	0.89	0
Stroke	9	39	3481	0.95 [0.50, 1.78]	0.87	0.32	14
Arterial hypertension	6	169	2480	1.11 [0.81, 1.52]	0.50	0.34	12
VTE/PE	5	17	3265	0.90 [0.35, 2.33]	0.82	1.00	0
All serious SAE	6	382	2510	1.02 [0.82, 1.27]	0.87	0.30	17
All SAE	3	443	1020	0.84 [0.65, 1.07]	0.16	0.71	0


AE: adverse event; APTC: antiplatelet trialists' collaboration; CI, confidence interval; Q, cochrane test; I², measure of inconsistency; OR, Odds-ratio; n : number; PE, pulmonary embolism ; RVO, Retinal Vein Occlusion-related edema; SAE, systemic serious adverse events; VTE, venous thromboembolism;

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné (e) Nadège NGO NTJAM

Déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature : 

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21709375

N° Thèse : 62

Nom et Prénom : NGO NTJAM Nadège Emilie

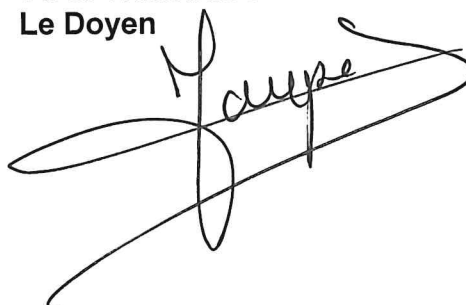
Sujet : Événements indésirables cardiovasculaires des médicaments anti-VEGF administrés
par voie intravitréenne : une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques
randomisés

Tours, le : 12/07/2021

Le(s) Directeur(s) de Thèse :



Vu et Transmis :
Le Doyen



Mme Nadège, NGO NTJAM
N° 62

TITRE DE LA THÈSE

Événements indésirables cardiovasculaires des médicaments anti-VEGF administrés par voie intravitréenne : une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques randomisés

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les médicaments anti-VEGF administrés par voie intravitréenne sont aujourd'hui le traitement de référence dans certaines pathologies rétinienues liées à une néovascularisation, comme la dégénérescence maculaire liée à l'âge de forme néovasculaire (DMLA), l'œdème maculaire diabétique ou lié à une occlusion de la veine de la rétine. Ces pathologies altèrent l'acuité visuelle et représentent ainsi un problème de santé publique. Le risque systémique de ces médicaments, principalement cardiovasculaire, n'est pas encore établi.

Plusieurs revues systématiques et méta-analyses ont montré une augmentation d'événements thromboemboliques artériels et veineux, hémorragiques et infectieux de ces médicaments lorsqu'ils sont utilisés par voie systémique. Des études de pharmacocinétique et de pharmacodynamie ont montré un passage systémique de ces médicaments après administration intravitréenne, passage faible mais suffisant pour inhiber le VEGF plasmatique dans certaines études.

Pour étudier le risque systémique de médicaments anti-VEGF administré par voie intravitréenne comparativement aux médicaments non anti-VEGF, nous avons réalisé une revue systématique et méta-analyse des essais cliniques randomisés. Cette revue systématique a été réalisée sur Medline, Embase et le registre central Cochrane des essais cliniques. Nos critères de jugements principaux étaient les événements cardiovasculaires majeurs et la mortalité totale.

Nous avons retrouvé 74 essais cliniques répondant aux critères d'inclusion pour l'analyse qualitative, dont 66 essais ont été inclus dans l'analyse quantitative. Les médicaments anti-VEGF administrés par voie intravitréenne n'augmentent pas les événements cardiovasculaires majeurs (OR, 1.16 ; 95%IC, 0.85-1.58), mais nous avons retrouvé une augmentation de la mortalité chez les patients diabétiques (OR, 1.80 ; 95%IC, 1.03-3.16) et des hémorragies non oculaires chez les patients atteints de DMLA traités par ranibizumab (OR, 1.57 ; 95%IC, 1.01-2.44). Notre étude est la première revue systématique des essais cliniques randomisés qui a étudié les risques cardiovasculaires de ces médicaments dans toutes les pathologies oculaires pour lesquelles ils sont utilisés et a montré un signal d'élévation de la mortalité chez les patients diabétiques et des hémorragies non oculaires méritant la poursuite de la surveillance de ces médicaments.

MOTS-CLÉS : anti-VEGF, intravitréenne, ranibizumab, aflibercept, bevacizumab, méta-analyse, effets indésirables systémiques

JURY

Président : Pr Daniel ANTIER, pharmacien, PU-PH, Faculté de Pharmacie et CHRU de TOURS
Membres : Pr Gilles PAINAUD, médecin, PU-PH, Faculté de Médecine et CHRU de TOURS
Pr Theodora ANGOULVANT, médecin, PU-PH, Faculté de Médecine et CHRU de TOURS
Dr Nicolas GREGOIRE, pharmacien, MCU, Université de POITIERS
Dr Olivier LE TILLY, pharmacien biologiste, CHRU de TOURS

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 12 juillet 2021, Faculté de Pharmacie, TOURS