

3<sup>ème</sup> Journée  
Rétine & Diabète

Vendredi 21 octobre 2022

Salons de l'Aveyron  
17 Rue de l'Aubrac, 75012 Paris

# Anti-VEGF et grossesse

Anne Robinet

BREST

robinet@ophtasiam.com

# Liens d'intérêts

- Abb Vie
- Bayer
- Novartis

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# Rôle du VEGF dans la grossesse : Majeur!

- Il permet le maintien de la grossesse et intervient dans l'implantation embryonnaire.
- Il agit au niveau des circulations placentaire et fœtale en modulant la différenciation du cytotrophoblaste, en modelant les artères spirales, et en agissant sur le développement de la vasculogenèse fœtale.
- Le VEGF intervient aussi dans l'organogenèse (rein, poumon et système nerveux central).



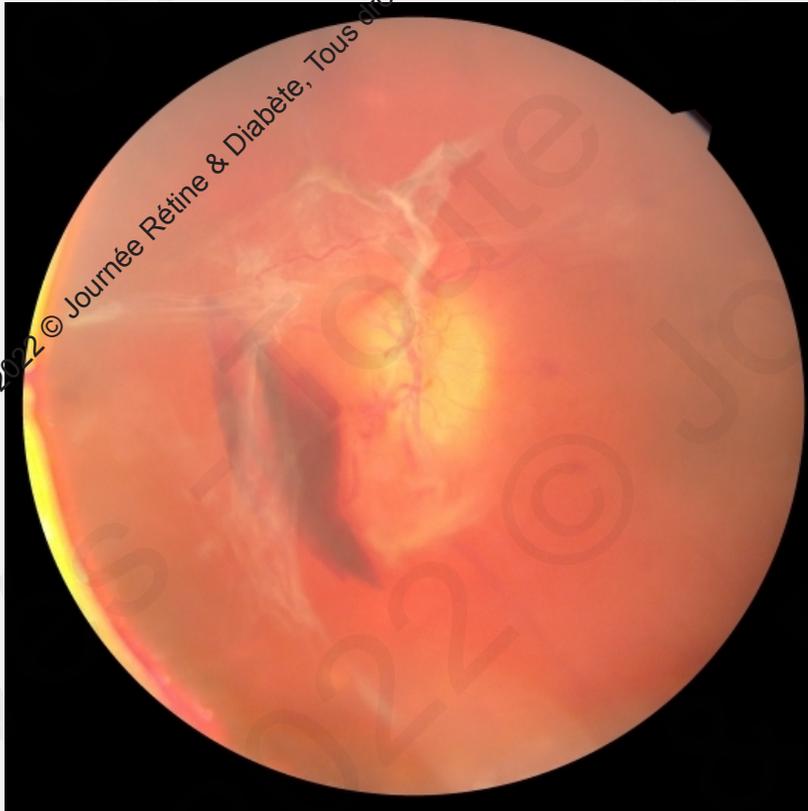
- Risque de fausse couche et de malformations

- HTA et pré-éclampsie



# Pourquoi aurait-on besoin d'utiliser les anti VEGF chez la femme enceinte?

Parce que la grossesse aggrave la Rétinopathie diabétique



Autres causes de néovx du sujet jeune

- Myopie
- PIC
- POHS
- Idiopatique

La grossesse multiplie le risque de progression de la rétinopathie par 2,3

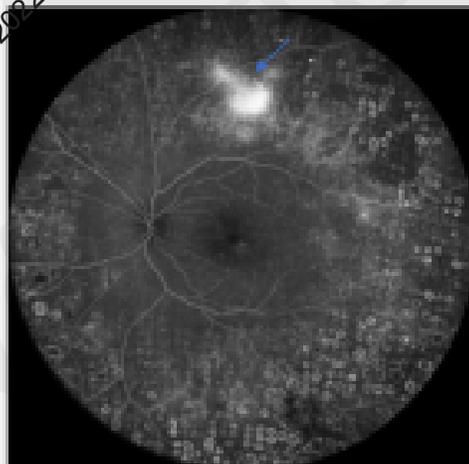
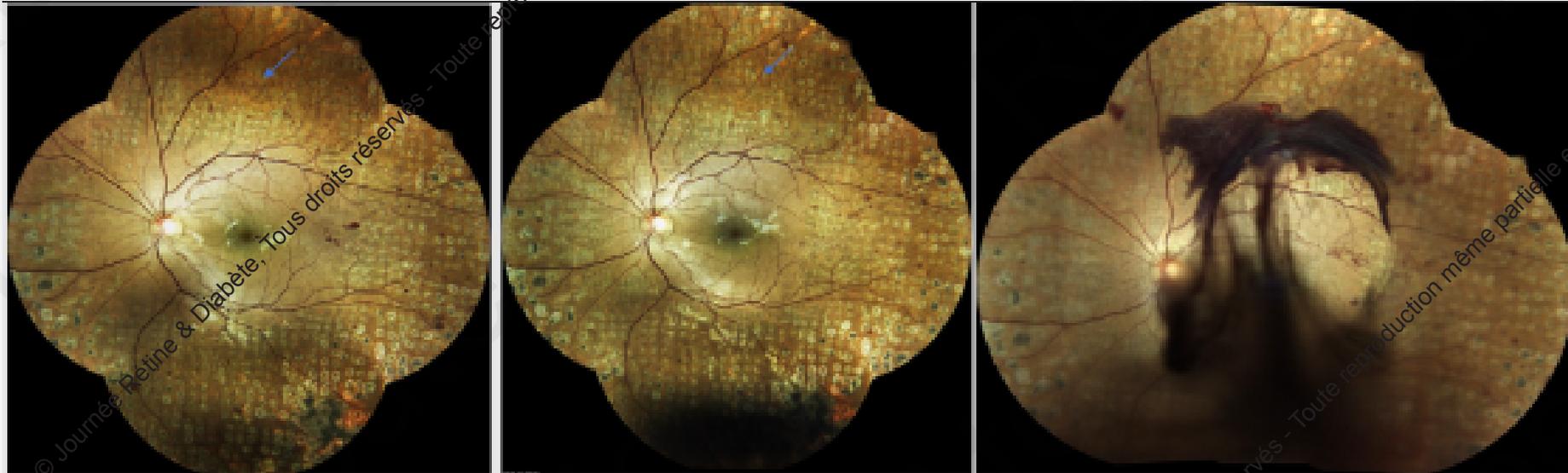
Facteurs de risque (*Best-Chakravarthy 1997 ; Chew-1995 ; Morrison-2016 ; Chandrasekaran-2021*)

- Ancienneté du diabète
- Sévérité de la RD initiale
- rééquilibration glycémique rapide en début de grossesse
- HTA

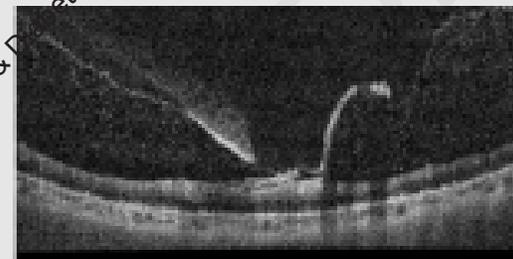
Amélie Lecleire-Collet/J.Uzzan, SFO 2020 : [Prise en charge de la rétinopathie diabétique proliférante pendant la grossesse : risques évolutifs et dilemmes thérapeutiques : à propos de 10 patientes | SFO-online - Société Française d'Ophtalmologie](#)

- L'aggravation de la RDP est survenue dans 50% des yeux: 4 cas d'hémorragie rétro-hyaloïdienne et un cas d'hémorragie du vitré
- La réalisation d'une PPR complète et dense chez ces patientes à risque avec un désir de grossesse est souhaitable

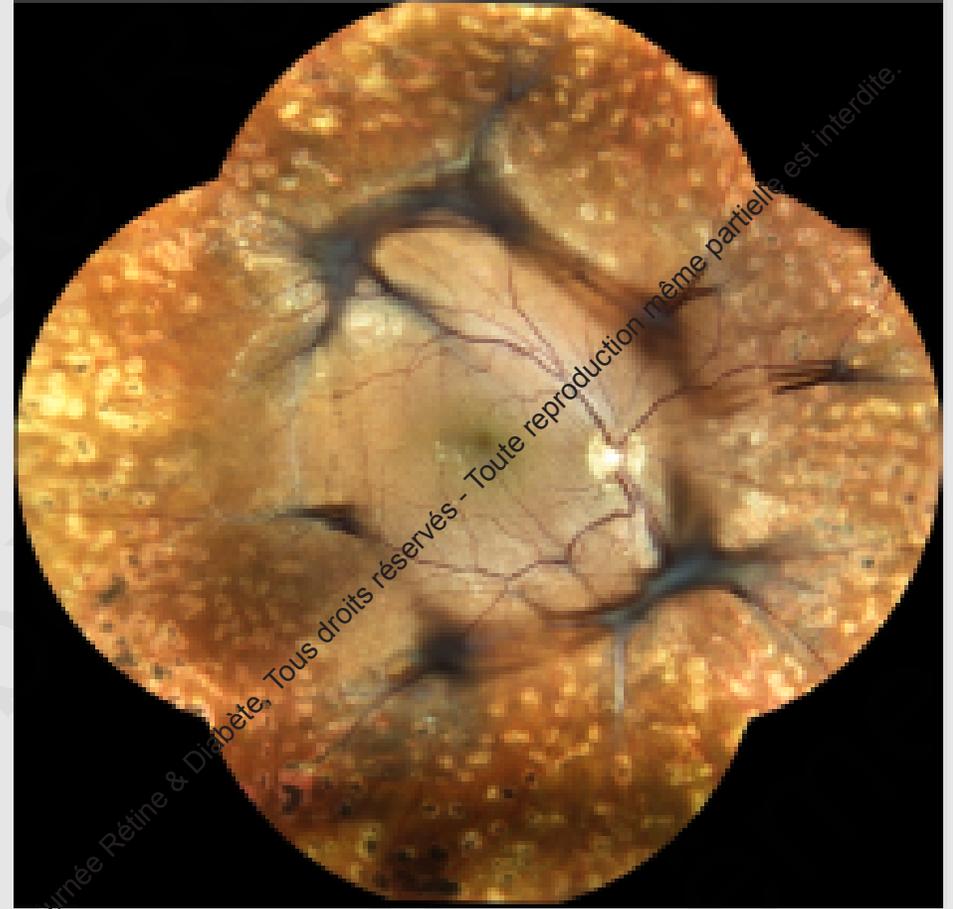
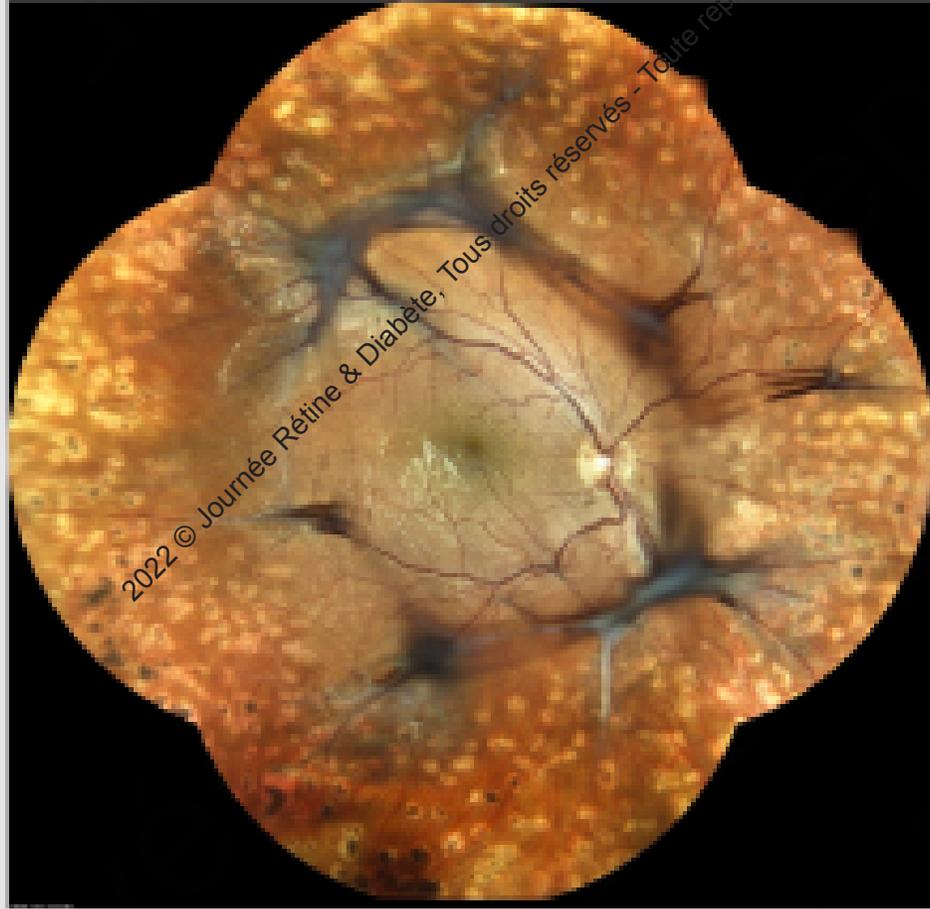
Amélie Lecleire-Collet/J.Uzzan, SFO 2020 : [Prise en charge de la rétinopathie diabétique proliférante pendant la grossesse : risques évolutifs et dilemmes thérapeutiques : à propos de 10 patientes | SFO-online - Société Française d'Ophtalmologie](#)



Croissance des néovaisseaux (flèche bleue) au cours de la grossesse, malgré la PPR.  
Apparition d'une hémorragie intravitréenne et rétrohyaloïdienne à 8 mois de grossesse



Pas d'aggravation de la RD pendant la grossesse,  
PPR réalisée il y a 21 mois



2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

2022 © Journée Rétine & Diabète, Tous droits réservés - Toute reproduction même partielle est interdite.

# La grossesse augmente le risque d'œdème maculaire

- Pendant la grossesse le volume sanguin augmente de 45% : statut de la femme enceinte avec rétention d'eau qui explique une partie de la prise de poids
- Œdème maculaire va donc diminuer en post-partum. pas d'urgence à le traiter par anti-VEGF

# Anti VEGF

- Par voie systémique ils sont contraindiqués chez la femme enceinte.
- Par voie intra-vitréenne étude chez le singe : incidence faible d'anomalies squelettiques et les doses de rani dans le sérum était 13 fois plus importantes que celles observées après injection intravitréenne de 0,05 ml dans l'œil humain
- Pour les 3 Ranibizumab, Bevacizumab, Aflibercept: Catégorie C pour la FDA: les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité embryo-foetale mais pas d'étude chez l'être humain

# Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor medications during pregnancy: current perspective

Morteza Naderan . Masomeh Sabzevari . Keivan Rezaii . Ali Banafshehafshan . Seddigheh Hantoushzadeh 2021

*Int Ophthalmol* (2021) 41:743–751

Les auteurs recommandent un délai de 3 mois après une IVT de Rani ou Afli et de 6 mois après une IVT de Beva avant de mettre en route en grossesse

# Anti VEGF

- Lors d'une IVT d'anti VEGF il y a un passage systémique
- Mais les 3 molécules diffèrent par leur poids moléculaire, leur structure et leur pharmacocinétique
- Pas de données publiées sur le passage placentaire

# Ranibizumab

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal de type IgG1 dépourvu de fragment Fc.

- Poids moléculaire: 48 KD
- Demi-vie courte,
- Clearance rapide: une simple IVT de rani est associée avec une réduction du taux sérique de VEGF pendant une seule journée

# Aflibercept

- Poids moléculaire: 115 KDA
- C'est lui qui réduit le plus le taux du VEGF plasmatique du fait de sa haute affinité
- Clearance moyenne; reste dans la circulation que 2/3 jours après une IVT

une protéine de fusion recombinante composée des fragments des domaines extracellulaires des récepteurs de type 1 et 2 du VEGF humain fusionnés au fragment Fc de l'IgG1 humaine  
L'aflibercept agit comme un leurre soluble de récepteur, qui se lie au VEGF-A et au PlGF avec une affinité supérieure à celle de leurs récepteurs naturels et peut ainsi inhiber la liaison et l'activation de ces récepteurs apparentés.

# Bevacizumab

Le bévacizumab est un anticorps monoclonal, inhibant de la liaison du VEGF à ses récepteurs, Flt-1 (VEGFR-1) et KDR (VEGFR-2), à la surface des cellules endothéliales.

- 149 KDa,
- Clearance la plus lente des 3.
- En plus elle est plus lente chez la femme que chez l'homme
- une dose standard de Beva en intra-vitréen peut réduire le taux de VEGF circulant pendant un mois

**Table 9: Use of intravitreal anti-VEGF agents for diabetic retinopathy in pregnancy**

Study	Timing of anti-VEGF	Condition given	Number of injections	Adverse effect (Mother or fetus)
Sarmad <i>et al.</i> <sup>[63]</sup> (1 patient - Bevacizumab)	4-5 weeks of pregnancy	PDR with DME	2 (1 in each eye)	None
Rosen <i>et al.</i> <sup>[64]</sup> (1 patient - Bevacizumab)	Second Trimester	CNVM following PIC	1	None
Tarantola <i>et al.</i> <sup>[65]</sup> (4 patients - Bevacizumab)	17, 21, 26, and 31 weeks of gestation Lactation and early pregnancy Preconception and 1, 9, 14, 20, 26, and 32 weeks of pregnancy 23 and 36 weeks in successive pregnancies	CNVM in sarcoid CNVM in PIC CNVM in POHS CNVM IN POHS	RE - 4 RE - 14 BE - 9 RE - 2	None None None None
Petrou <i>et al.</i> <sup>[66]</sup> (2 patients - Bevacizumab)	5 weeks of pregnancy 4 weeks of pregnancy	PDR Myopic CNVM	LE - 1 LE - 1	Miscarriage at 10 days Miscarriage at 10 days
Sullivan <i>et al.</i> <sup>[67]</sup> (4 patients - Bevacizumab)	19 days of gestation 21 days of gestation 24 days of gestation 2 preconception and 1 at 20 days of gestation	Idiopathic Juxtafoveal CNVM CNVM in PIC PDR PDR	1 1 BE - 1 each BE - 1 each before conception and 1 more in one eye after conception	None None None Pre-eclampsia and urgent caesarian at 29 weeks. Infant intubation for bradycardia and respiratory distress
Jouve <i>et al.</i> <sup>[68]</sup> and Sarhianaki <i>et al.</i> <sup>[69]</sup> (1 patient each - Ranibizumab)	Third trimester	ICNM		None

CNVM=Choroidal neovascular membrane; PIC=Punctate inner choroidopathy; POHS=Presumed ocular histoplasmosis syndrome; ICNM=Idiopathic choroidal

Article

## Association between Obstetric Complications and Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents or Intravitreal Corticosteroids

Inès Ben Ghezala <sup>1,2,\*</sup>, Anne-Sophie Mariet <sup>2,3,4</sup>, Eric Benzenine <sup>3</sup>, Marc Bardou <sup>2,5</sup>, Alain Marie Bron <sup>1,6</sup>, Pierre-Henry Gabrielle <sup>1,6</sup>, Florian Baudin <sup>1</sup>, Catherine Quantin <sup>2,3,4</sup> and Catherine Creuzot-Garcher <sup>1,6</sup>

- Etude rétrospective sur 10 ans de 2009 à 2018: 5,672,921 IVT en France
- 228 anti-VEGF et corticoïde chez 139 femmes enceintes
- IVTs chez les femmes enceintes représentent 0.004% de l'ensemble des IVT administrées sur cette période de 10 ans, ce qui confirme que les IVT chez la femme enceinte sont très rares
- 16% d'avortements spontanés dans le groupe anti-VEGF contre 3,1% dans le groupe corticostéroïde: non significatif
- Pas de possibilité de démontrer une association significative entre ces complications et les IVT

- Petites séries
- Pas de possibilité d'arriver à mettre en évidence une corrélation entre les anti-VEGF et les complications foétales et maternelles
- En sachant que le taux de fausse couche spontané est de 15 à 20%
- Pas d'effet secondaire systémique des anti-VEGF utilisés en intravitréen dans la Rétinopathie du prématuré avec un suivi jusqu'à 3 ans



## MEDICAMENTS

# Ranibizumab - Grossesse et allaitement

Mise à jour : 13 décembre 2021

## LUCENTIS®

Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal de type IgG1 dépourvu de fragment Fc. Il est dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A). Il est utilisé en injection intravitréenne. Par cette voie d'administration, l'exposition systémique est négligeable (90 000 fois plus faible que les concentrations vitréennes).

## ETAT DES CONNAISSANCES

- Les données publiées chez les femmes enceintes exposées au ranibizumab en cours de grossesse sont très peu nombreuses, mais aucun effet malformatif, foetotoxique ou néonatal n'a été signalé à ce jour.
- Le ranibizumab n'est pas tératogène chez le singe.
- Il n'y a pas de donnée publiée sur le passage placentaire du ranibizumab. Néanmoins, les immunoglobulines passent le placenta en utilisant un récepteur fixant leur fragment Fc. Le ranibizumab en étant dépourvu, il y a donc tout lieu de penser que son passage placentaire (et donc l'exposition foetale), s'il existe, est négligeable.

## EN PRATIQUE

- **En prévision d'une grossesse / En préconceptionnel**
  - Une **consultation préconceptionnelle** est souhaitable afin de faire le point sur la pathologie et son traitement en vue d'une future grossesse.
  - Le ranibizumab peut être utilisé chez une patiente qui souhaite une grossesse.
- **Traiter une femme enceinte**
  - En raison de son passage systémique négligeable, le ranibizumab peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.
- **Découverte d'une grossesse pendant le traitement**
  - **Rassurer** la patiente quant au risque malformatif du ranibizumab.
  - En raison de son passage systémique négligeable, le ranibizumab peut être utilisé quel que soit le terme de la grossesse.

# Conclusion

- Les données du CRAT publiées en décembre 2021 nous autorisent à utiliser le Ranibizumab en intra-vitréen chez la femme enceinte en toute sécurité
- Cela nous permet aussi de rassurer des patientes ayant eu en traitement sans se savoir enceinte
- Cela reste une indication très rare mais malheureusement parfois nécessaire dans des cas graves de RD proliférante