Le dossier – Œil et grossesse

Anti-VEGF et grossesse

RÉSUMÉ : Les anti-VEGF en injection intravitréenne (IVT) ne disposent pas d'AMM chez la femme enceinte. Bien que le passage systémique après IVT soit minime et le retentissement sur le VEGF plasmatique limité, le principe de précaution prévaut. Le VEGF est en effet indispensable à la vasculogenèse, l'angiogenèse et l'organogenèse fœtales.

Les études réalisées chez l'animal ne permettent pas de conclure, les doses administrées et les voies d'abord choisies ne correspondant pas forcément à la pratique clinique. Peu de cas d'IVT d'anti-VEGF chez la femme enceinte sont décrits dans la littérature. Les événements indésirables déclarés se résument en particulier à des fausses couches survenant au cours du premier trimestre de la grossesse. L'imputabilité de l'anti-VEGF est incertaine du fait d'un pourcentage de fausses couches spontanées déjà élevé.

S. BAILLIF
Service d'Ophtalmologie,
Hôpital Pasteur 2, CHU, NICE.

La femme enceinte et le fœtus sont solidaires physiologiquement et métaboliquement. Le placenta n'est pas une barrière étanche et les échanges entre la mère et le fœtus sont constants. Ainsi, tout traitement médicamenteux absorbé par la mère se retrouvera dans la circulation fœtale. Seules les grosses molécules telles que l'héparine ou l'insuline ne traversent pas la barrière hématoplacentaire. Pour toutes les autres molécules, une répercussion immédiate ou retardée est à anticiper.

Peu de médicaments ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) chez la femme enceinte. On estime que 2/3 des prescriptions en cours de grossesse se font hors AMM.

Les anti-VEGF administrés en injection intravitréenne (IVT) n'échappent pas à cette règle. Leur prescription se fait hors AMM et le bénéfice prévisible pour la mère doit être supérieur au risque potentiel pour le fœtus.

Rôle du VEGF dans la grossesse

Le VEGF joue un rôle majeur au cours de la grossesse. Ses actions sont multiples. 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). Un déficit en VEGF au cours de la grossesse aboutit à des fausses couches et à une embryogénèse pathologique.

Passage placentaire des anti-VEGF

Le bevacizumab est une grosse molécule de 149 kD. *A priori*, le bevacizumab ne passe pas la barrière hématoplacentaire du fait de son poids moléculaire élevé [1]. Le ranibizumab ainsi que l'aflibercept ont des poids moléculaires plus faibles (48 kD et 115 kD, respectivement) permettant un passage transplacentaire. Cependant, le fait que le bevacizumab ne puisse pas pénétrer la circulation fœtale ne signifie pas qu'il soit anodin pour le fœtus. En effet, il faut garder à l'esprit les effets théoriques des anti-VEGF sur la circulation placentaire. Par ailleurs, des équipes ont mis en

évidence 3 variantes sériques du bevacizumab après injection sous-conjonctivale ou intravitréenne chez le lapin : le bevacizumab libre, le complexe bevacizumab-VEGF mais aussi des fragments de bevacizumab de poids moléculaire réduit donc apte à traverser la barrière hématoplacentaire [2].

Règlementation

Le bevacizumab ne dispose pas d'AMM en ophtalmologie et il est contre-indiqué chez la femme enceinte en administration systémique. L'aflibercept ainsi que le ranibizumab ne disposent pas d'AMM chez la femme enceinte. En effet, pour ces deux molécules, il n'existe pas de données cliniques (études cliniques) quant à leur utilisation au cours de la grossesse chez l'être humain.

Les études réalisées chez le singe cynomolgus pour le ranibizumab n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la gestation ou le développement embryonnaire ou fœtal. De rares anomalies du squelette (ossification irrégulière ou incomplète du crâne, vertèbres, côtes) ont été retrouvées en cas d'injections intravitréennes de 1 mg de ranibizumab effectuées tous les 14 jours. Pour l'aflibercept, les études menées chez le lapin gravide ont mis en évidence une toxicité embryo-foetale (malformations multiples, fausses couches). Mais, dans ces études, l'aflibercept était injecté tous les 3 jours en intraveineux (dose > 3 mg/kg) ou en sous-cutané (dose > 0,1 mg/kg). Les doses testées chez l'animal sont donc bien supérieures aux doses utilisées en ophtalmologie et le mode d'administration intravitréen n'a pas été systématiquement étudié.

Cependant, ainsi que le précisent les "Résumés des Caractéristiques du Produit" (RCP) des anti-VEGF, une exposition systémique après injection intravitréenne est prouvée et attendue. L'amplitude ainsi que la tolérance ou les conséquences de cette exposition systémique sont encore très débattues et aucune conclusion n'est possible.

Ainsi, après injection intravitréenne d'aflibercept, de bevacizumab ou de ranibizumab, les trois molécules sont détectées dans la circulation systémique, à des doses infimes (de l'ordre du nanomolaire). Il semble que le ranibizumab soit la molécule dont la concentration sérique est la plus faible et dont l'exposition systémique est la plus courte [3]. De même, la réduction du VEGF plasmatique est plus faible après injection de ranibizumab *versus* bevacizumab ou aflibercept [3].

Compte tenu du mécanisme d'action des anti-VEGF, malgré une concentration systémique très faible après administration oculaire, ils doivent être considérés comme potentiellement tératogènes et fœtotoxiques. Ainsi, les RCP recommandent de ne pas utiliser les anti-VEGF pendant la grossesse "*à moins que le bénéfice prévisible pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le fœtus*".

En ce qui concerne les femmes en âge de procréer et chez lesquelles un traitement par anti-VEGF intravitréen est indiqué, les RCP recommandent une contraception efficace. Si une grossesse est envisagée, il est recommandé d'attendre 3 mois après la dernière administration intravitréenne avant la conception. La "*Food and Drug Administration* (FDA)" américaine demande à ce qu'une contraception efficace soit mise en place pendant toute la durée d'un traitement par anti-VEGF intravitréen. Cette contraception doit être poursuivie jusqu'à 6 mois après l'arrêt des injections pour le bevacizumab et 3 mois pour l'aflibercept. La FDA ne mentionne pas de recommandation à propos de la contraception envers le ranibizumab.

Apport de la littérature

Seuls une vingtaine de cas d'utilisation des anti-VEGF en intravitréen chez la femme enceinte sont décrits dans la littérature [4]. Il est bien évident que plus d'injections ont été réalisées dans ce cadre sans qu'elles soient répertoriées et publiées. Dans la plupart des cas, il s'agissait d'injections réalisées lors du premier trimestre de la grossesse alors que la patiente n'en avait pas encore confirmation ou connaissance. Cinq patientes ont été injectées au cours des 2e ou 3e trimestres de la grossesse, sans complications décrites.

Dans plus de 2/3 des cas, le bevacizumab a été injecté. Deux cas de ranibizumab sont décrits et aucun cas avec l'aflibercept du fait de la mise à disposition plus tardive de la molécule. Parmi les 21 cas répertoriés, 3 fausses couches sont dénombrées : survenant après IVT de bevacizumab respectivement à 3, 4 et 7 semaines de gestation. Aucun cas de fausse couche n'est décrit si l'IVT a été administrée aux 2e ou 3e trimestres. L'imputabilité de l'anti-VEGF dans ces fausses couches n'est pas certaine. En effet, le taux de fausses couches est élevé, avec une moyenne de 31 % si sont aussi prises en compte les fausses couches passées inaperçues sur grossesse méconnue ou les fausses couches non déclarées ou ne faisant pas l'objet d'une consultation médicale [5]. Il augmente ensuite avec l'âge de la patiente, atteignant 41 % à 40 ans.

Un cas de pré-éclampsie a été décrit chez une patiente traitée par bevacizumab [6]. Cette dernière avait reçu 2 IVT avant la conception et 1 IVT à 20 jours de gestation. La pré-éclampsie, survenue à la 29e semaine de grossesse, a nécessité une césarienne en urgence. Là encore, l'imputabilité de l'anti-VEGF dans la survenue de l'événement indésirable grave est discutable. La patiente était diabétique et hypertendue, 2 facteurs de risque de pré-éclampsie.

Les 2 injections de ranibizumab rapportées dans la littérature ont eu lieu au 3e trimestre de la grossesse sans conséquences maternelle ou fœtale décrites.

Le dossier – Œil et grossesse

La plupart des patientes n'ont reçu qu'une seule injection d'anti-VEGF au cours de leur grossesse. Seules 5 patientes ont bénéficié de plus de 2 injections (dont 1 patiente de 4 injections et la seconde de 6 injections). Aucun effet secondaire n'a été mentionné pour ces patientes ou leur enfant.

Les indications justifiant l'usage des anti-VEGF chez la femme enceinte sont cohérentes avec le terrain (sujet jeune) et la gravité fonctionnelle attendues : dans la plupart des cas, il s'agit de néovaisseaux choroïdiens prépithéliaux compliquant une myopie forte ou des cicatrices de choroïdite postérieure.

Conclusion

Aucun anti-VEGF ne dispose de l'AMM chez la femme enceinte. Il est illusoire de penser qu'une étude clinique sera disponible dans cette indication. De ce fait, les publications de cas et de séries deviennent importantes tout comme la surveillance post-thérapeutique et la déclaration de tout événement indésirable à l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) et au CRAT (Centre de Référence sur les Agents Tératogènes). Le choix d'une injection intravitréenne d'anti-VEGF chez la femme enceinte peut être nécessaire devant un risque fonctionnel irréversible et en l'absence d'alternative thérapeutique. Dans ce cas, le bénéfice attendu pour la mère doit être supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Bien que le risque de fausse couche décrit ne soit pas forcément imputable à l'anti-VEGF, il convient d'éviter toute IVT lors des 4 à 6 premières semaines de grossesse [7]. En ce qui concerne la molécule à injecter, il est raisonnable de se tourner vers l'anti-VEGF ayant la demi-vie la plus courte, le passage systémique le plus faible et le retentissement sur le VEGF plasmatique le plus limité, soit le ranibizumab selon les données actuelles disponibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. Errera MH, Kohly R, da Cruz L *et al.* Pregnancy-associated retinal diseases and their management. *Surv Ophthalmol*,2013;58:127-142.
2. Nomoto H, Shigara F, Kuno N *et al.* Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2009;50:4807-4813.
3. Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC *et al.* Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab and ranibizumab. *Retina*,2017;37:1847-1858.
4. Polizzi S, Mahajan VB. Intravitreal anti-VEGF injections in pregnancy: case series and review of the literature. *J Ocul Pharmacol Ther*,2015;31:605-610.
5. Wilcox AJ, Weinberg CR, O'Connor JF *et al.* Incidence of early loss in pregnancy. *N Engl J Med*,1988;319:189-194.
6. Sullivan L, Kelly SP, Glenn A *et al.* Intravitreal bevacizumab injection in un-recognised early pregnancy. *Eye*,2014;28:492-494.
7. Peracha ZH, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in pregnancy: what we know, what we don't know, and what we don't know we don't know. *Retina*, 2016;36:1413-1417.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.