

# Résumé du RIEM

## Revue systématique des protocoles de conditionnement chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

### Résumé

- Les données probantes d'essais randomisés sont insuffisantes, ou ces essais sont de taille limitée, pour de nombreuses comparaisons entre les protocoles de conditionnement chez les receveurs d'une greffe de CSH. Dans l'ensemble, le manque d'uniformité dans la mesure et la communication des résultats, la connectivité limitée des réseaux de données probantes, et l'hétérogénéité clinique entre les études ont limité la capacité d'effectuer des méta-analyses en réseau, le nombre de protocoles comparés variant selon le résultat.
- Les conclusions de la méta-analyse en réseau donnent à penser que CY+ICT était associé à une mortalité globale significativement moins élevée un an après la greffe comparativement à BU+CY, et à deux et quatre ans après la greffe comparativement à BU+CY et à BU+FLUD.
- Aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les protocoles de conditionnement pour la rechute (quatre protocoles comparés), la GVHD aiguë (neuf protocoles comparés) ou la GVHD chronique (trois protocoles comparés). Parmi les neuf protocoles comparés, CY+ICT faisait piètre figure pour ce qui est de la survenue d'une GVHD aiguë.

### Quelle est la question?

- L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) est utilisée pour le traitement de cancers hématologiques et lymphoïdes depuis les années 1960, et des améliorations continues ont fait de cette greffe l'option curative de choix pour nombre de patients. Pour faciliter la prise de la greffe des cellules du donneur, les propres cellules immunitaires du receveur doivent être affaiblies ou détruites, avant la greffe, par l'utilisation d'une série de médicaments chimiothérapeutiques et/ou de procédures d'irradiation, que l'on appelle protocole de conditionnement. Bien qu'il existe une variété de protocoles de ce type (p. ex. myéloablatifs, non myéloablatifs, et à intensité réduite), le meilleur protocole est inconnu pour le moment.

### Quel était le but de l'étude?

- L'objectif de cette revue était de comparer les avantages (p. ex. réduction de la mortalité et de la rechute) et les effets indésirables (p. ex. risque accru de problèmes liés à la greffe de CSH) de protocoles concurrents utilisés pour préparer les patients avant la greffe.

### Comment l'étude a-t-elle été menée?

- On a interrogé Medline, PubMed, Embase et le registre Cochrane des essais contrôlés, en 2013, pour recenser les essais randomisés auprès de receveurs d'une greffe de CSH. Les résultats ont été mis à jour en 2015 et en 2017. Les études ont été considérées si les patients avaient reçu une allogreffe de CSH pour le traitement de néoplasies hématologiques ou de maladies hématologiques bénignes et avaient été répartis aléatoirement pour recevoir un traitement de conditionnement. Les résultats d'intérêt incluaient la mortalité globale, la mortalité non liée à la rechute, la rechute de maladie sous-jacente, le risque de GVHD aiguë ou chronique, et des effets indésirables particuliers. Nous avons procédé à des méta-analyses en réseau bayésien pour comparer les protocoles de conditionnement en fonction des résultats d'intérêt dans la mesure du possible. Quant aux résultats pour lesquels une méta-analyse en réseau n'était pas possible, des résumés narratifs détaillés ont été préparés.

### Qu'a révélé l'étude?

- Dix-huit essais ont évalué 18 protocoles de conditionnement uniques chez 2 361 patients en tout. Trois essais n'ont pas été considérés dans les méta-analyses en réseau soit parce qu'ils avaient été menés strictement auprès de patients souffrant d'anémie aplasique (2 études, n = 213), soit parce que les protocoles de conditionnement n'étaient pas décrits suffisamment en détail (c.-à-d. « conditionnement standard », avec ou sans irradiation lymphoïde totale; 1 étude, n = 235). Un total de 1 913 patients dans 15 essais [9 protocoles : fludarabine (FLU)+irradiation corporelle totale (ICT), globuline antithymocyte (ATG)+irradiation lymphoïde totale (ILT), ICT, cyclophosphamide (CY)+ICT, busulfan (BU)+CY, ATG+FLUD+BU, étoposide (ETP)+ICT, melphalan (MELPH)+ICT, BU+FLUD] ont pu être inclus dans les méta-analyses en réseau. Dans l'ensemble, il y avait beaucoup de variabilité dans les populations de patients pour ce qui est de l'âge, de la maladie hématologique sous-jacente, du risque de rechute ou de mortalité, et du donneur de cellules (c.-à-d. apparenté vs non apparenté, apparié vs non apparié). Les années de publication des essais allaient de 1988 à 2015.
- Les réseaux pour chaque résultat étaient clairsemés, la plupart des comparaisons entre protocoles de conditionnement étant éclairées par des données indirectes seulement, et beaucoup des comparaisons directes reposant sur des études uniques avec des nombres de patients réduits. L'hétérogénéité clinique entre les populations étudiées a été notée. Des méta-analyses en réseau séparées pour la mortalité globale ont été effectuées à 100 jours, ainsi qu'à 1, 2, 4 et 5 ans. En ce qui concerne le retour de la maladie (rechute), les études où les patients ont été suivis pendant une période médiane de 2 à 3 ans ont été incluses dans le réseau. La cyclophosphamide (CY)+irradiation corporelle totale (ICT) a été considéré comme le protocole de conditionnement standard aux fins de comparaison.

- CY+ICT et BU+CY ont été associés à des taux semblables de MVO à 28 jours après la greffe (2 études); toutefois, à  $\geq 100$  jours après la greffe, CY+ICT réduisait significativement le risque de MVO comparativement à BU+CY (4 études). CY+ICT était associé à une incidence réduite de bronchiolite oblitérante comparativement à BU+CY (1 étude).

- **Mortalité globale.** Pour la mortalité à 100 jours, aucune différence statistiquement significative n'a été constatée entre les cinq protocoles comparés, soit CY+ICT, CY+busulfan (BU), BU+fludarabine (FLUD), ICT+étoposide (ETP), et ICT+melphalan (MELPH). À 1 an, une diminution significative de la mortalité globale a été démontrée pour CY+ICT comparativement à BU+CY, et à 2 et 4 ans, comparativement à BU+CY ou à BU+FLUD.
- **Mortalité non liée à la rechute.** Il n'a pas été possible d'effectuer des méta-analyses pour la mortalité non liée à la rechute (MNLr). Des résumés narratifs montrent une MNLr significativement réduite à 1, 2 et 5 ans pour BU+FLUD comparativement à BU+CY dans une étude (Rambaldi, 2014), mais non dans deux autres études où ont été comparés les mêmes protocoles (Lee, 2013 et Liu, 2013). À 1 an de suivi, FLUD+ICT semblait donner une MNLr réduite comparativement à CY+ICT selon une étude (Bornhauser, 2011). De même, l'incidence cumulative précoce et tardive (7 ans) de MNLr était significativement réduite pour CY+ICT comparativement à BU+CY; toutefois, après correction pour tenir compte du stade précoce ou avancé de la maladie et de l'âge ( $>$  ou  $<$  30 ans) du donneur dans un modèle à variables multiples, aucune différence significative n'a été observée entre les protocoles (Ringden, 1999).
- **Rechute de la maladie.** Les données de quatre protocoles ont servi à la méta-analyse en réseau de la rechute à 2 ou à 3 ans après la greffe (CY+ICT, BU+CY, BU+FLUD, et FLUD+ICT). Il n'y avait pas de différence significative entre les protocoles pour ce qui est du risque de rechute.
- **Maladie du greffon contre l'hôte aiguë et chronique (GVHD aiguë, GVHD chronique).** Les 9 protocoles disponibles ont été considérés dans la méta-analyse en réseau pour la GVHD aiguë, tandis que seulement 3 (CY+ICT, BU+CY, et BU+FLUD) ont pu l'être dans un réseau pour la GVHD chronique. Pour le risque de GVHD aiguë, ICT seulement a représenté le meilleur protocole; toutefois, il n'y avait pas de différence significative en ce qui concerne le risque de GVHD aiguë quand ICT était comparé à n'importe quel autre protocole qu'ATG+BU+FLUD et MELPH+ICT. Le protocole de conditionnement standard, CY+ICT, était le deuxième avant-dernier parmi les 9 protocoles et ne différait pas significativement des autres protocoles. Il n'existait aucune différence significative entre les 3 protocoles considérés dans le réseau GVHD chronique.
- **Autres conclusions relatives aux effets indésirables.** Une méta-analyse par paires comparant CY+ICT à BU+CY pour le risque de maladie veino-occlusive (MVO) 28 jours après la greffe n'a révélé aucune différence significative entre les protocoles. Toutefois, une méta-analyse en réseau comprenant CY+ICT, MELPH+ICT, BU+FLUD et BU+CY a démontré que CY+ICT réduisait significativement le risque de MVO par rapport à BU+CY à  $\geq 100$  jours après la greffe. D'autres effets indésirables, y compris une toxicité pour un organe précis et des infections, ont été décrits dans un trop petit nombre d'études pour permettre la méta-analyse. D'après une étude seulement, CY+ICT réduisait significativement le risque de bronchiolite oblitérante par rapport à BU+CY dans le suivi à long terme. Dans une étude, CY+ICT a été associé à un plus haut risque de culture sanguine positive à 100 jours comparativement à BU+CY; toutefois, dans une autre étude, il n'y avait pas de différence significative entre les deux protocoles pour ce qui est du risque de bactériémie après 2 ans. La seule étude comparant les protocoles modifiés de BU+CY et de BU+FLUD a révélé un risque significativement plus élevé de pneumonie grave dans le groupe BU+FLUD modifié après 1,4 an, ce qui a entraîné la fin de l'étude. Enfin, l'ajout de FLUD à CY+ATG dans les protocoles de conditionnement pour les patients présentant une anémie aplasique a été associé à une toxicité et à des complications pulmonaires significativement réduites en lien avec le protocole.

**Auteurs :** Dianna Wolfe, Brian Hutton, David Moher, Fatemeh Yazdi, Chris Bredeson, Natasha Kekre, David Allan.

Pour plus de renseignements,  
écrivez à Brian Hutton :  
[bhutton@ohri.ca](mailto:bhutton@ohri.ca)

Cette recherche a été financée par IRSC - Réseau sur l'innocuité et l'efficacité des médicaments et menée par des chercheurs affiliés aux institutions suivantes:



Instituts de recherche  
en santé du Canada  
Canadian Institutes of  
Health Research



Ottawa Hospital  
Research Institute  
Institut de recherche  
de l'Hôpital d'Ottawa

Lien vers la publication [en anglais seulement]: [Hutton et al, 2015.](#)