

Résumé du RIEM

Revue systématique comparant les interventions pour la prophylaxie et le traitement de la maladie du greffon contre l'hôte 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 schémas de prophylaxie et de traitement utilisés pour les patients recevant 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 limitait la capacité d'effectuer des méta-analyses en réseau, le nombre de schémas comparés variant selon le résultat.
- **Prophylaxie de la GVHD.**
Les schémas prophylactiques qui réduisaient le risque de GVHD aiguë ou chronique étaient associés à un risque accru de rechute de la maladie. MTX+TAC peut constituer un schéma procurant le meilleur équilibre avantages-risques.
- **Traitement de la GVHD**
La réponse au traitement de la GVHD aiguë peut être améliorée par l'utilisation de mycophénolate mofétil+ stéroïdes; par contre, la survie globale peut être compromise. Ce schéma justifie une étude plus approfondie. Quant à la GVHD chronique, aucun traitement qui serait supérieur aux stéroïdes seuls n'a été trouvé.

Quelle est la question?

- La maladie du greffon contre l'hôte (GVHD) est une complication potentiellement mortelle qui survient fréquemment après une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH). L'appariement du donneur et du receveur pour les principaux antigènes d'histocompatibilité réduit le risque de GVHD; toutefois, 35 à 40 % des receveurs complètement appariés continueront de développer une GVHD aiguë en raison d'antigènes d'histocompatibilité mineurs non appariés. Pour réduire davantage le risque de GVHD, diverses stratégies de prophylaxie et de traitement ont été élaborées. La stratégie idéale pour prévenir ou traiter la GVHD demeure inconnue.

Quel était le but de l'étude?

Les objectifs suivants ont été poursuivis :

1. Comparer les avantages (c.-à-d. prévention de la GVHD) et les inconvénients (p. ex. risque de rechute, d'infection et de mortalité) de schémas concurrents pour la prophylaxie de la GVHD chez les patients recevant une greffe de CSH, et établir une hiérarchie des stratégies d'intervention en fonction de leur efficacité potentielle et de leur innocuité.
2. Comparer les avantages (c.-à-d. prévention de la GVHD) et les inconvénients (p. ex. risque de rechute, d'infection et de mortalité) de schémas concurrents pour le traitement de la GVHD chez les patients recevant une greffe de CSH, et établir une hiérarchie des stratégies d'intervention en fonction de leur efficacité potentielle et de leur innocuité.

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 réparties aléatoirement pour faire l'objet d'une intervention pharmacologique pour la prophylaxie ou le traitement d'une GVHD aiguë ou chronique. Les résultats d'intérêt incluaient la mortalité globale, la rechute de maladie sous-jacente, l'incidence de la GVHD aiguë ou chronique (examen prophylactique), la résolution de la GVHD aiguë ou chronique (examen du traitement), et des effets indésirables particuliers. Nous avons procédé à des analyses distinctes de la prophylaxie et du traitement de la GVHD, par méta-analyse en réseau bayésien pour comparer les interventions 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?

- Trente-deux essais ont évalué 19 schémas uniques de prophylaxie de la GVHD chez 3 875 patients. Sept essais ont évalué 10 stratégies de traitement uniques de la GVHD aiguë (quatre études) et de la GVHD chronique (trois études) chez 830 patients en tout. 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 de la maladie, et du donneur de cellules (c.-à-d. apparenté vs non apparenté, apparié vs non apparié). Les années de publication des essais allaient de 1979 à 2015. Le méthotrexate (MTX)+tacrolimus (TAC) a été considéré comme le traitement prophylactique standard de la GVHD aux fins de comparaison.

- Prophylaxie de la GVHD (QR1) :** La plupart des comparaisons en réseau reposaient sur des données probantes indirectes seulement et des études uniques. Comparativement au traitement de référence MTX+TAC, les données laissent croire à la supériorité de MTX+TAC+sirolimus (SIR) et de SIR+TAC pour la prévention de la GVHD aiguë. Au classement des traitements, MTX+TAC+SIR remportait la palme, mais les différences étaient minimales comparativement à SIR+TAC, CsA+MTX+cellules mésenchymateuses et MTX+TAC+stéroïdes. Pour la prévention de la GVHD chronique, la cyclosporine (CsA)+MTX+globuline antithymocyte (ATG)+stéroïdes l'emportait sur presque tous les autres schémas. En général, les schémas qui étaient associés à des résultats favorables pour la GVHD aiguë et chronique étaient aussi associés à un résultat moins favorable en termes de rechute à 2-3 ans. De même, les agents utilisés en monothérapie étaient moins efficaces pour prévenir la GVHD que les schémas faisant appel à plusieurs agents; toutefois, les agents utilisés en monothérapie étaient généralement plus efficaces pour prévenir la rechute d'une maladie sous-jacente. Les schémas comprenant un inhibiteur de la calcineurine (c.-à-d. TAC ou CsA) permettaient mieux de prévenir la GVHD aiguë que les schémas n'en comprenant pas, mais il n'existait pas de différence significative entre les schémas avec TAC ou avec CsA. Des études uniques donnent à penser que l'ajout d'ATG peut réduire la GVHD chronique sans faire augmenter la mortalité globale ou les rechutes; toutefois, il peut accroître la réactivation du CMV. Les données disponibles semblent indiquer que MTX+TAC pourrait offrir le meilleur équilibre entre les avantages et les risques pour la prophylaxie de la GVHD.
- Traitement de la GVHD (QR2) :** Des méta-analyses en réseau n'étaient pas faisables en raison du nombre réduit d'études divisées entre le traitement de la GVHD aiguë et celui de la GVHD chronique, de la déclaration non uniforme des résultats, et de la forte hétérogénéité entre les études. Une synthèse narrative a donc été produite. Le mycophénolate mofétil (MMF)+stéroïdes s'est révélé supérieur à l'étaanercept+stéroïdes pour le traitement de la GVHD aiguë après 28 et 56 jours de suivi, et les stéroïdes seuls surpassaient l'alemtuzumab (ALZ)+stéroïdes pour le traitement de la GVHD chronique après 9 mois. Aucune autre comparaison n'a révélé de différences statistiquement significatives entre les schémas. Comparativement aux stéroïdes seuls pour le traitement de la GVHD aiguë, MMF+stéroïdes se traduisait par une augmentation de la mortalité globale, mais non de la mortalité non liée à la rechute, après un an de suivi. De même, quand MMF était ajouté aux stéroïdes+soit CsA, soit TAC ou SIR, la mortalité globale augmentait, mais non la mortalité non liée à la rechute, après quatre ans de suivi. Quand ALZ était ajouté aux stéroïdes, la mortalité non liée à la rechute était plus grande, mais non la mortalité globale, après quatre ans de suivi.

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

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:



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