

Résumé du RIEM

Revue systématique comparant les interventions de prévention et de traitement des infections virales, fongiques et bactériennes chez les receveurs d'une allogreffe de cellules souches hématopoïétiques

Résumé

- **Peu de données probantes ont été trouvées.** Les données probantes d'essais randomisés évaluant les agents anti-infectieux dans la population recevant une greffe de CSH sont insuffisantes ou proviennent d'essais de taille limitée. Les méta-analyses en réseau ont été largement incapables de révéler des différences entre les interventions pour tous les types de prophylaxie et de traitement des infections. Les cliniciens peuvent tenir compte des données probantes provenant d'autres populations de patients immunodéprimés pour élaborer leurs stratégies cliniques de lutte contre les infections.
- **Conclusions.** 1) Le gancyclovir est actuellement l'agent antiviral le plus efficace pour la prophylaxie du CMV, mais il peut être associé à plus de neutropénie comparativement aux autres agents anti-CMV. Des antiviraux plus récents, mais tout aussi efficaces, ou d'autres approches novatrices comme la vaccination contre le CMV sont nécessaires. 2) Le voriconazole semble meilleur que l'itraconazole, l'amphotéricine B et le fluconazole pour prévenir les infections fongiques invasives, même si les études évaluant le posaconazole et les échinocandines étaient insuffisantes. 3) Il manque de données sur la prophylaxie antibactérienne et le traitement empirique de la neutropénie fébrile. 4) La diversité des populations de patients et des méthodes d'une étude à l'autre exige une interprétation attentive des conclusions présentées.

Quelle est la question?

- Bien que l'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques (CSH) soit devenue une intervention vitale dans le traitement de divers troubles malins et non malins, la mortalité liée à l'infection demeure un risque important. Malgré les avancées dans les traitements antimicrobiens liés à l'allogreffe de CSH au cours des dernières années, l'infection compte encore pour 16 à 19 % des décès après cette greffe. Il existe une variabilité considérable entre les installations de traitement pour le soin des patients qui reçoivent une greffe, tant pour la prévention que pour le traitement de l'infection.

Quel était le but d'étude?

Les objectifs suivants ont été poursuivis :

1. Comparer les avantages et les inconvénients d'agents préventifs (y compris de stratégies préventives) et thérapeutiques (y compris de traitements préventifs/empiriques) concurrents pour les infections virales chez les patients recevant une greffe de CSH pour établir une hiérarchie des stratégies d'intervention en fonction de leur efficacité potentielle et de leur innocuité.
2. Comparer les avantages et les inconvénients d'agents préventifs (y compris de stratégies préventives) et thérapeutiques (y compris de traitements préventifs/empiriques) concurrents pour les infections fongiques chez les patients recevant une greffe de CSH pour établir une hiérarchie des stratégies d'intervention en fonction de leur efficacité potentielle et de leur innocuité.
3. Comparer les avantages et les inconvénients d'agents préventifs (y compris de stratégies préventives) et thérapeutiques (y compris de traitements préventifs/empiriques) concurrents pour les infections bactériennes chez les patients recevant une greffe de CSH pour 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 des essais randomisés de protocoles prophylactiques ou thérapeutiques pour les infections virales, fongiques et bactériennes chez les patients recevant une greffe de CSH pour le traitement de néoplasies hématologiques ou de maladies hématologiques bénignes. Les résultats ont été mis à jour en 2015 et en 2017. Les résultats d'intérêt incluaient la mortalité et les infections confirmées après prophylaxie (cytomégalovirus [CMV], infections fongiques invasives, infections bactériennes). Nous avons procédé à des méta-analyses en réseau bayésien pour comparer les interventions. 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-trois essais portaient sur des protocoles prophylactiques et thérapeutiques assortis pour des infections virales, fongiques et bactériennes chez 7 712 patients. Les réseaux de données probantes pour les protocoles prophylactiques et thérapeutiques étaient généralement limités (entre 3 et 6 interventions). Les populations à l'étude variaient pour ce qui est de l'âge, de la maladie sous-jacente, du risque de rechute/mortalité, du donneur et de la définition des indicateurs de résultat (dans certains cas). Les années de publication allaient de 1985 à 2015. Les protocoles prophylactiques et thérapeutiques variaient par type d'infection, et incluaient l'acyclovir (ACY), le brincidofovir (BRI), le gancyclovir (GAN), le létermovir (LET), le maribavir (MAR), le valaciclovir (VAL), le foscarnet (FOS), l'amphotéricine B (AMP), le fluconazole (FLU), l'itraconazole (ITR), le posaconazole (POS), le voriconazole (VOR), le kétoconazole (KET), la nystatine (NYS), la vancomycine (VAN), la céfépime (CEF), la ceftazidime (CEFT), le méropénem (MER) et la nétilmicine (NET). Dans la formulation de réseaux d'études pour les résultats, les liens entre les traitements ont souvent été éclairés par des essais uniques, et la majorité des études incluses était de taille réduite. La méta-analyse n'était pas faisable pour tous les indicateurs de résultat.

- **Recherche future.** Les études futures devraient examiner attentivement le comparateur d'intérêt, la population de patients et l'évaluation de l'aspect économique des interventions. L'utilisation d'agents antifongiques chez les receveurs de CSH continue d'être extrapolée à partir d'autres populations et des études plus ciblées sur les greffes sont recommandées.

Question de recherche 1 : Infections virales

- La méta-analyse en réseau n'a été possible que pour les résultats signalés d'essais de prophylaxie du CMV à partir de la prise de la greffe. Bien que la plupart des essais aient fait état d'infections à CMV confirmées au cours d'un suivi prolongé, les durées de suivi variaient considérablement après l'arrêt de la médication à l'étude.
- Deux méta-analyses en réseau ont porté sur des indicateurs de résultat mesurant une infection à CMV confirmée durant le traitement et au cours d'un suivi prolongé. Peu de différences entre les agents prophylactiques ont été constatées en raison du peu de données probantes. GAN semblait constamment se classer le mieux dans les deux réseaux, même si les différences significatives par rapport aux autres traitements étaient limitées à MAR. Une méta-analyse en réseau de l'incidence de la neutropénie médicamenteuse a révélé que GAN était associé à un risque plus élevé comparativement à VAL, à ACY et à MAR.
- Aucune différence significative dans la mortalité globale n'a été relevée dans les méta-analyses en réseau évaluant les protocoles de prophylaxie du CMV.
- Dans une étude unique comparant des traitements préventifs, aucune différence d'effets sur l'infection à CMV, la pneumonie à CMV ou la mortalité à 180 jours n'a été observée entre GAN et FOS.
- De petites études menées il y a plus de 20 ans ont montré qu'ACY était supérieur à un placebo pour la prévention du virus de l'herpès simplex et du virus varicelle-zona.

Question de recherche 2 : Infections fongiques

- La méta-analyse en réseau n'a été possible que pour les résultats signalés d'essais évaluant la prophylaxie des infections fongiques. Des méta-analyses en réseau ont été effectuées pour les infections fongiques invasives (IFI) confirmées, les IFI confirmées ou probables, et toutes les IFI (confirmées, probables ou possibles). Aucune différence significative n'a été démontrée entre les agents antifongiques prophylactiques dans les réseaux évaluant les IFI confirmées ou toutes les IFI. VOR était significativement plus efficace que FLU pour la prévention des IFI confirmées ou probables.
- Une méta-analyse en réseau n'a pas révélé de différences pertinentes pour la mortalité à 180 jours entre VOR, FLU et ITR. Un essai a montré une mortalité globale significativement réduite avec KET comparativement à NYS dans le mois suivant la prise de la greffe.
- Chez les patients présentant une réaction du greffon contre l'hôte, POS peut offrir plus d'avantages que FLU pour la prévention des infections invasives. Une étude a montré que VOR était plus efficace qu'AMP pour le traitement de l'aspergillose et la mortalité connexe après 12 semaines.

Question de recherche 3 : Infections bactériennes

- Des méta-analyses en réseau n'ont pas été possibles et des résumés narratifs des conclusions des études ont été préparés.
- Une étude a évalué l'inclusion de VAN (ou sa non-inclusion) dans les protocoles prophylactiques. Les protocoles l'incluant n'ont pas amélioré l'efficacité potentielle de la prévention des infections à Cocci Gram positif, de la septicémie ou de la fièvre comparativement aux protocoles sans VAN.
- La neutropénie fébrile (NF) a été considérée comme un substitut de l'infection bactérienne. Trois études ont évalué le traitement de la NF chez les patients immunodéprimés, y compris les patients recevant une greffe de CSH. Aucune différence n'a été démontrée pour ce qui est d'améliorer la NF entre les protocoles de traitement utilisant NET. MER était associé à un succès clinique significativement plus grand à la fin du traitement que CEFT. La pipéracilline-tazobactam a été associée à un succès thérapeutique significativement plus grand 72 heures après le début du traitement par rapport à CEF; toutefois, la différence s'est estompée avec le temps. Il n'y avait pas de différences dans la mortalité globale entre les interventions.

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.](#)

Auteurs : Dianna Wolfe,
Fatemeh Yazdi, Brian Hutton,
David Moher, Chris Bredeson,
Juthaporn Cowan, David Allan.

Pour plus de renseignements,
écrivez à Brian Hutton :
bhutton@ohri.ca