

UNIVERSITE PARIS VAL-DE-MARNE
FACULTE DE MEDECINE DE CRETEIL

ANNEE 2002

N°

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE
DOCTEUR EN MEDECINE
Discipline : SANTÉ PUBLIQUE

Présenté(e) et soutenu(e) publiquement le

à

Par

Sandrine Katsahian

Née le 18/10/72 à Créteil (94 000)

TITRE : EVALUATION DE L'AUTOGREFFE DE CELLULES SOUCHES
HEMATOPOÏÉTIQUES DANS LE MYELOME MULTIPLE : REALISATION D'UNE META
ANALYSE SUR DONNEES INDIVIDUELLES.

PRESIDENT DE THESE :

Pr J.P.Ferland

DIRECTEUR DE THESE :

Pr S.Chevret

Signature du

Président de thèse

LE CONSERVATEUR DE LA

BILIOTHEQUE UNIVERSITAIRE

Cachet de la bibliothèque

universitaire

Pour mes parents et Christophe,

Je remercie vivement

le Pr Jean-Paul FERMAND pour avoir accepté la présidence de cette thèse et pour avoir rendu ce travail possible,

le Pr Sylvie CHEVRET qui a dirigé ce travail, pour sa patience et ses conseils ; qu'elle trouve ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon admiration,

le Pr Philippe RAVAUD qui a bien voulu apporter ses compétences dans l'évaluation de ce travail,

le Dr Bernard ASSELAIN pour avoir accepté de juger ce travail,

Je tiens aussi à remercier toute l'équipe du DBIM pour son accueil amical et tout particulièrement :

Vincent LEVY pour son soutien et son écoute ; Raphaël PORCHER pour tout ce que j'ai appris à ses côtés ; mais aussi Sarah ZOHAR, Anne DRIHEME, Aurélien LATOUCHE, Stéphanie GOURDAIN et Cendrine CHAFFAUT pour leur gaîté et leur bonne humeur.

Enfin, je remercie ma famille et mes amis, en particulier Fabrice, Sabrina, Delphine, Sandrine, Akou, Cécile, Nassim et Mehdi

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION	7
CHAPITRE 2 : METHODES	11
2.1 OBJECTIFS	11
2.1.1 <i>Objectif principal</i>	11
2.1.2 <i>Objectif secondaire</i>	11
2.2 SELECTION DES ESSAIS	11
2.2.1 <i>Critères de sélection des essais</i>	11
2.2.2 <i>Méthodes de recherche</i>	11
2.2.3 <i>Essais sélectionnés</i>	12
2.3 CRITERES DE JUGEMENT.....	14
2.3.1 <i>Critère principal</i>	14
2.3.2 <i>Critère secondaire</i>	14
2.4 EXTRACTION DES DONNEES.....	14
2.3.1 <i>Données collectées</i>	14
2.3.2 <i>Extraction des données</i>	14
2.4 ANALYSE STATISTIQUE	15
2.4.1 <i>Particularités statistiques d'une méta analyse</i>	15
2.4.2 <i>Analyse de la survie globale</i>	16
2.4.3 <i>Analyse de la survie ajustée sur la qualité de vie (TWiST)</i>	17
2.4.5 <i>Formulation des tests et Logiciels</i>	17
CHAPITRE 3 : RESULTATS.....	18
3.1 DESCRIPTION DES ESSAIS INCLUS	18
3.2 <i>Estimation du bénéfice en termes de survie globale</i>	20
3.2.1 <i>Approche de l'OR global</i>	20
3.2.2 <i>Approche de régression de Cox</i>	21
3.2.3 <i>Analyse de Sensibilité</i>	22
3.2.4 <i>Recherche d'interactions</i>	23
3.3 ESTIMATION DU BENEFICE EN TERMES DE TWiST.....	23
CHAPITRE 4 : DISCUSSION.....	23
CONCLUSION	23
BIBLIOGRAPHIE.....	23
ANNEXE 1 : DESCRIPTION DES CHIMIOETHERAPIES PROTOCOLAIRES	23

Iconographie

Tableau 1 : Détails des deux bras de randomisation (autogreffe et chimiothérapie conventionnelle) des essais randomisés conduits dans le myélome multiple.....	13
Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques initiales des malades selon le groupe de randomisation	18
Tableau 3: Caractéristiques des malades selon le groupe de randomisation pour chaque essai de la méta analyse	19
Tableau 4: Estimation du bénéfice en termes de survie après myélome dans le bras autogreffe comparativement au bras chimiothérapie conventionnelle, exprimé par des odds ratios (OR) estimés à partir de la statistique du log-rank, séparément pour chaque essai, puis globalement..	21
Tableau 5: Estimation du bénéfice en termes de survie après myélome dans le bras autogreffe comparativement au bras chimiothérapie conventionnelle, exprimé par des rapports des fonctions de risque instantanée (HR) estimés à partir du coefficient de régression d'un modèle de Cox, séparément pour chaque essai, puis globalement	22
Tableau 6: Sensibilité de l'estimation du bénéfice en termes de survie après myélome dans le bras autogreffe comparativement au bras chimiothérapie conventionnelle, à l'exclusion de l'essai MAG90.....	23
Tableau 7: Recherche d'interactions quantitatives entre l'effet du traitement et les caractéristiques initiales des malades	23
Tableau 8: Estimation des divers composants du TWiST (exprimés en mois) des bras autogreffe première et chimiothérapie conventionnelle dans le myélome, pour chaque essai, puis de façon globale avec pondération en fonction de l'effectif de chaque essai.....	23
<i>Figure 1: Survie estimée en fonction de la randomisation.....</i>	20
<i>Figure 2 : Estimation des rapports des fonctions de risque instantanées des 3 essais puis globalement. La taille des carrés est proportionnelle à l'effectif de l'essai</i>	21
<i>Figure 2bis: Bénéfice de survie estimé du groupe Autogreffe dans le myélome multiple en fonction des différents modèles. Analyse de sensibilité après exclusion du Mag90</i>	20
<i>Figure 3 : Survie estimée en fonction de la randomisation dans les deux groupes d'âge à l'inclusion (à gauche : âge < 60 ans, à droite : âge > 60 ans)</i>	23
<i>Figure 4 : Partition de la survie globale entre durée de toxicité (TOX), temps sans symptômes ni toxicité (TWiST) et temps après rechute (REL), dans les deux bras de randomisation (à gauche : chimiothérapie conventionnelle, à droite : autogreffe première).....</i>	23

Résumé

Objectifs- Evaluer l'effet de la thérapie à haute dose suivie d'une transplantation de cellules souches hématopoïétiques (médullaires ou périphériques) sur la survie à long terme et la survie ajustée à la qualité de vie chez des patients atteints de myélome multiple de diagnostic récent.

Schéma- Méta analyse sur données individuelles à partir des essais thérapeutiques randomisés comparant autogreffe et chimiothérapie conventionnelle, conduits avant le 1^{er} janvier 1993, qu'ils aient été publiés ou non.

Sujets- 575 patients (342 décès) inclus dans trois essais cliniques contrôlés, IFM90 (200 patients), MAG90 (185 patients), et MAG91 (190 patients).

Critères de jugement- Survie globale et survie ajustée sur la qualité de vie.

Analyse- Différentes approches de modélisation de l'effet thérapeutique incorporant les sources d'hétérogénéité entre essais ont été appliquées et comparées.

Résultats- Le bénéfice de l'autogreffe sur la mortalité globale n'est pas statistiquement significatif et l'estimation est peu modifiée par le modèle choisi (Odds ratio global = 0.86 ; intervalle de confiance à 95% : 0.70-1.07 ; risque relatif stratifié sur l'essai : 0.88 ; intervalle de confiance à 95% : 0.71-1.09). Le TWiST moyen est cependant allongé de 13 mois (intervalle de confiance à 95% : 8.2-18.2) dans le groupe autogreffe première (TWiST moyen : 26.4 mois) par rapport au groupe chimiothérapie conventionnelle (TWiST moyen : 13.2 mois).

Conclusion- La stratégie de réalisation d'une autogreffe première chez des patients atteints d'un myélome symptomatique n'améliore pas la survie globale de façon significative, mais augmente le temps sans symptômes ni toxicité.

Chapitre 1 : Introduction

Le myélome (ou maladie de Kahler) représente un pour cent de tous les cancers et 10% des hémopathies malignes. C'est une maladie plus fréquente que la leucémie aiguë myéloïde ou la maladie de Hodgkin. Son incidence est approximativement de 4/100 000 par an [1] avec une médiane d'âge au diagnostic de 65 ans et 3% des patients ayant moins de 40 ans [2]. L'étiologie du myélome est inconnue. Certains rares facteurs de risque ont été identifiés, tels l'exposition aux radiations ionisantes et, de façon moins patente, l'exposition au benzène ou à l'amiante.

Le diagnostic de myélome repose sur la mise en évidence de la prolifération plasmocytaire au niveau médullaire, associée à la présence d'une gammopathie monoclonale dans le sang et/ou dans les urines et/ou des lésions osseuses lytiques. Les principales manifestations cliniques et biologiques du myélome sont la conséquence de l'infiltration médullaire (cytopénies, infections), des lésions osseuses (hypercalcémie, fractures) et de la sécrétion d'une immunoglobuline monoclonale (insuffisance rénale).

Le myélome est une néoplasie sévère, les patients non traités ayant une médiane de survie d'environ 6 mois. Sous traitement, la médiane de survie est d'environ 3 ans, 25% des patients survivent plus de 5 ans et moins de 5% plus de 10 ans. L'insuffisance rénale et les infections sont les principales causes de décès. La population des patients atteints de myélome est cependant hétérogène. La classification de Durie et Salmon [3] basée sur la combinaison de plusieurs paramètres biologiques reflète de la masse tumorale, permet cependant de différencier trois grandes catégories pronostiques, dont les médianes de survie des patients varient de moins de 15 mois à plus de 5 ans. D'autres paramètres biologiques sont utiles à l'établissement du pronostic : âge, morphologie plasmoblastique, index de marquage, β_2 microglobulinémie, LDH, CRP, récepteur soluble à l'IL-6, présence de cellules plasmocytaires circulantes [4].

Le traitement du myélome comporte deux volets étroitement intriqués, traitement de soutien et traitement de fond.

Traitement de soutien : L'hypercalcémie répond généralement bien à l'hydratation et aux biphosphonates. Ces derniers ont une action préventive sur la survenue des accidents osseux

[5, 6]. L'anémie peut être efficacement traitée par érythropoïétine durant la phase de plateau [7, 8]. Les infections, souvent sévères, doivent être prises en charges rapidement, tout comme les possibles accidents neurologiques (compression médullaire), ou les rares syndromes d'hyperviscosité.

Traitement de fond : Tous les patients atteints de myélome ne doivent pas être nécessairement être traités (stade I en particulier). Nous n'exposerons ici brièvement que les principales options de traitement du myélome symptomatique.

La chimiothérapie associant Melphalan et Prednisone reste la référence chez le patient de plus de 70 ans avec des taux de réponse de 50 à 60 % [9, 10]. Les différentes études ayant évalué les polychimiothérapies (VBMCP, VMCP/VBAP, VBMCP + IFN α) ont en général montré de plus hauts taux de réponse au prix d'une toxicité et d'un coût supérieurs [11, 12, 13, 14]. L'avantage en terme de survie est moins évident, et ces polychimiothérapies semblent particulièrement bénéficier aux patients de mauvais pronostic. Le rôle de l'interféron α reste controversé [15], bien qu'une méta analyse récente ait conclu à son efficacité, avec 53% de survie à 3 ans versus 49% sans interféron.

Lorsque les patients rechutent et/ou sont résistants aux agents alkylants, la polychimiothérapie de type VAD (Vincristine, Adriamycine, Dexaméthasone) est considérée comme la plus efficace. Cette association est de plus en plus souvent utilisée en première ligne, induisant plus rapidement une rémission même si les durées de survie ne sont pas modifiées [10].

Au total, les traitements chimiothérapeutiques conventionnels, même intensifs, ne permettent pas d'obtenir de survie prolongée [16]. Ceci est illustré notamment par une évaluation récente de tous les essais cliniques randomisés dans le myélome multiple publiés depuis 1966, avec, entre les deux bras de traitement, une différence de survie moyenne à 3 ans de 2% (étendue de -25% to 30%), et à 5 ans de 5% (de -25% to 35%) [17].

Ces résultats ont renforcé l'intérêt potentiel dans le myélome de la thérapie à haute dose (HDT) suivie soit d'une allogreffe de cellules souches, encore expérimentale [18, 19], soit - surtout - de la transplantation de cellules souches hématopoïétiques autologues. Ainsi, partant de l'observation après Melphalan à forte dose d'un haut taux de réponse complète (20 – 30%) accompagnés d'une mortalité importante (10 à 20%) [20, 21, 22, 23], les cellules souches hématopoïétiques autologues ont été utilisées dans le but de raccourcir la durée d'aplasie. Dans un premier temps, ces cellules ont été d'origine médullaire puis, grâce à l'arrivée des

facteurs de croissance hématopoïétiques (G-CSF), d'origine périphérique, c'est à dire prélevées par cytophérèse (CSP).

Cette dernière technique, fondée sur la notion d'intensité de dose, a été à l'origine de nombreux essais cliniques afin d'évaluer son efficacité. Cependant, le manque de qualité méthodologique de la plupart des essais conduits dans le myélome a été dénoncé [17]. Ceci est particulièrement vrai quand on considère les essais cliniques qui ont évalué l'efficacité de l'autogreffe. Ainsi, la plupart des résultats publiés étaient basés sur des essais ouverts [20, 21, 24, 25]. Les premières études non contrôlées ont montré des taux de réponse complète de 30 à 50%, ces résultats devant être interprétés avec prudence en raison de biais inhérents à la méthodologie non comparative. Depuis ces premières études, les principales informations proviennent de données rétrospectives de cohortes et d'essais de phase II. Les deux principaux groupes coopérateurs Français du myélome, le groupe MAG (coordinateur : Pr JP Ferman) et le groupe IFM (coordinateur : Pr M Attal) sont, à ce jour, les seuls à avoir publié les résultats d'essais randomisés multicentriques de phase III ayant pour but d'évaluer de façon randomisée l'intérêt de cette approche par rapport au traitement conventionnel.

L'essai IFM 90 [26] comparait une chimiothérapie conventionnelle (VMCP-BVAP) durant 18 cycles à 4 à 6 cycles suivis d'une autogreffe de moelle chez les sujets de moins de 65 ans. Il démontrait une supériorité du bras autogreffe en terme de taux de réponse, de survie sans rechute et de survie globale.

L'essai MAG90 [27] posait la question de l'intérêt de l'autogreffe première de cellules souches hématopoïétiques périphériques par rapport à une chimiothérapie conventionnelle de type VMCP chez le sujet de moins de 56 ans. En cas de rechute après traitement conventionnel, les patients pouvaient être autogreffés. Cet essai ne montrait pas de différence de survie entre les 2 groupes, mais un bénéfice pour le bras autogreffe d'emblée en terme de durée de chimiothérapie.

L'essai MAG91 [28] comparait, chez les sujets de 55 à 65 ans, une attitude chimiothérapeutique conventionnelle type VMCP (12 cures) puis VAMP en cas de rechute, à une attitude plus agressive : après mobilisation de cellules souches circulantes et 3 cures de VAMP, réalisation d'une autogreffe pour laquelle le conditionnement était randomisé

(Melphalan vs Melphalan + Misulban). Il n'a pas été observé de différence de survie entre les 2 bras de randomisation initiaux.

Les questions posées par ces essais sont proches, même s'il existe des différences en termes de patients (âge), de procédures thérapeutiques (bras de référence, séquence thérapeutique, type de procédure d'autogreffe).

L'objectif de ce travail était de réaliser une méta-analyse afin d'évaluer l'efficacité de l'autogreffe comme traitement de première ligne de patients atteints de myélome récemment diagnostiqué, comparativement à celle de la chimiothérapie conventionnelle, en vérifiant qu'il n'existait pas d'autre essai randomisé ayant posé cette même question. Deux critères de jugement ont été retenus, la survie globale, critère privilégié de ces essais, et une mesure de survie ajustée par la qualité de vie [29], ou TWiST (Time Without Symptoms of disease or Toxicity of treatment) [30], comme critère de jugement secondaire. Ce critère permet en effet de détailler l'évolution des malades après randomisation, en prenant en compte la qualité de vie associée à chaque étape de la maladie. Conditionnellement à la nature censurée de ces critères, une méta analyse sur données individuelles (*meta-analysis of individual patient data*) a été réalisée.

Chapitre 2 : Méthodes

Comme pour toute méta analyse, un protocole écrit a précisé les étapes successives de la méta-analyse. Il s'articule autour des rubriques suivantes : définition des objectifs, des hypothèses à tester, des sous-groupes d'intérêt et des méthodes pour identifier et sélectionner les essais, extraction des données et analyse de l'information (choix de la variable à analyser ainsi que de la technique statistique puis interprétation et présentation des résultats).

2.1 Objectifs

2.1.1 Objectif principal

L'objectif principal était d'estimer l'effet de l'autogreffe chez les patients ayant un myélome symptomatique récemment diagnostiqué, comparativement à celui de patients traités par chimiothérapie conventionnelle.

2.1.2 Objectif secondaire

Le deuxième objectif était d'identifier des sous-ensembles de patients qui pourraient bénéficier de l'autogreffe, c'est à dire tester les interactions entre l'effet du traitement et des caractéristiques spécifiques initiales telles que l'âge, le sexe, le stade de Durie et Salmon, le type d'immunoglobuline monoclonale, et les taux sériques de β_2 microglobuline, de créatine et de calcium.

2.2 Sélection des essais

2.2.1 Critères de sélection des essais

Tous les essais thérapeutiques randomisés ayant évalué l'autogreffe comme première ligne de traitement du myélome multiple, comparativement à une chimiothérapie conventionnelle, étaient éligibles pour la méta analyse.

Afin d'estimer l'effet sur la survie et la survie ajustée sur la qualité de vie, nous avons décidé de ne retenir que les essais ayant un suivi suffisant, c'est à dire, dont le recrutement avait débuté avant la fin de 1992 et s'était clos au plus tard en 2001.

2.2.2 Méthodes de recherche

Pour identifier les essais éligibles, une recherche MEDLINE a initialement été effectuée. De plus, toutes les références appropriées de chaque article identifié par MEDLINE ont été étudiées. Enfin, pour éviter les biais de publication [31], nous avons recherché les études

répondant aux critères de sélection mais non publiées. Ainsi, nous avons effectué une recherche systématique à la main ou assistée par ordinateur (à l'aide du registre des essais contrôlés du groupe Cochrane [the Cochrane Controlled Trials Register, PDQ (Physician Data Query), MEDLINE] des protocoles d'évaluation de l'autogreffe dans le myélome.

2.2.3 Essais sélectionnés

Trois essais thérapeutiques randomisés comparant l'autogreffe à la chimiothérapie conventionnelle comme traitement de première ligne de patients atteints de myélome ont été sélectionnés, dont deux essais publiés : essai IFM90 sur 200 malades [26] et essai MAG90 sur 185 malades [27], et l'un non publié : essai MAG91 sur 190 malades [28].

Le tableau 1 résume les caractéristiques des différents schémas de ces essais, en particulier l'âge des patients à l'inclusion et les schémas thérapeutiques comparés. A noter que

- l'essai IFM90 utilisait des cellules médullaires alors que les essais du groupe MAG (MAG90 et MAG91) utilisaient des cellules périphériques ;
- l'essai MAG90 planifiait pour les malades randomisés dans le bras chimiothérapie conventionnelle, en cas de maladie réfractaire ou de rechute, la réalisation en seconde ligne d'une autogreffe [27]. Ainsi, sur les 94 malades inclus dans ce bras, 84 (89%) ont bénéficié d'une autogreffe de seconde ligne.

A noter enfin, que, en plus de ces trois essais, il existe un essai comparant l'autogreffe et la chimiothérapie conventionnelle conduite par le Medical Research Council au Royaume-Uni. Quoiqu'il en soit, cet essai a commencé après la date de fin du 1^{er} Janvier 1993 et les résultats à long terme ne sont pas actuellement disponibles.

Enfin, plusieurs essais se sont intéressés à l'évaluation d'une simple versus une double autogreffe. Ils n'ont donc pas été retenus pour cette étude

Tableau 1 : Détails des deux bras de randomisation (autogreffe et chimiothérapie conventionnelle) des essais randomisés conduits dans le myélome multiple

	IFM 90	MAG 90	MAG 91
Période d'inclusion	1990-1993	1990-1995	1991-1998
Nombre de patients randomisés	200	185	190
Critères d' inclusion			
Age (années)	≤ 65	≤ 55	55-65
Stade de Durie et Salmon	II-III	stade I progressif, stades II et III	stade I progressif, stades II et III
Créatininémie (μmol/L)	≤ 140	≤ 300	≤ 300
Groupe Autogreffe	Schémas alternés VMCP/VBAP (4-6), puis recueil de moelle	Cellules périphériques mobilisées par C ₂ H ₂ OP + VAD (3-4 cures)	Cellules périphériques mobilisées par C ₂ H ₂ OP + VAD (3-4 cures)
Traitement intensif	Melphalan 140 mg/m ² TBI 8 Gy	Lomustine :120mg/m ² - VP16 : 250 mg/m ² - Cyclophosphamide : 60mg/kg (IV) - Melphalan 140 mg/m ² - TBI (10-12 Gy)	Melphalan 200 mg/m ² or Melphalan 140 mg/m ² + Misulban 16 mg/Kg
Source de cellules hématopoïétiques	Moelle autologue	Cellules périphériques autologues (PBSCT)	PBSCT
Groupe conventionnelle	Chimiothérapie Schémas alternés VMCP/VBAP X 18 (toutes les 3 sem. pendant 12 mois)	VMCP mensuels jusqu'au plateau	VMCP mensuels jusqu'au plateau

Voir Annexe 1 pour le détail des chimiothérapies protocolaires

2.3 Critères de jugement

Deux critères de jugement ont été retenus pour la méta analyse.

2.3.1 Critère principal

La survie globale était le critère de jugement privilégié, mesurée depuis la randomisation.

2.3.2 Critère secondaire

Une mesure de survie ajustée par la qualité de vie [29], ou TWiST (*Time Without Symptoms of disease or Toxicity of treatment*) [30], a été utilisée comme critère de jugement secondaire. Elle repose sur la définition d'un temps moyen sans symptômes de la maladie ni toxicité, calculé par différence entre les durées moyennes avec toxicité liée au traitement, et les durées après rechute de la maladie.

2.4 Extraction des données

2.3.1 Données collectées

La survie globale étant le critère de jugement principal, une méta-analyse sur données individuelles a été réalisée.

Les coordinateurs des essais ont été invités à participer et transmettre les données individuelles suivantes (au diagnostic et au terme du suivi) pour chaque patient randomisé de leur essai : âge, sexe, stade de Durie et Salmon[3], présence ou non de lésions lytiques osseuses, type d'immunoglobuline (Ig) monoclonale, taux du pic, résultats des dosages biologiques de la protéine de Bence-Jones, l'albumine, la calcémie la créatinine, et la β 2 microglobuline, traitement attribué par tirage au sort, et dates de diagnostic, de randomisation, de greffe, de première rechute et de décès (ou de perdu de vue).

Aucune donnée de cytogénétiques n'était disponible.

2.3.2 Extraction des données

Toutes les données ont été centralisées et vérifiées avec les publications antérieures lorsque cela était possible pour les deux premiers essais. Les éventuels problèmes soulevés ont été soumis à l'investigateur principal de chaque essai de façon à rectifier les erreurs et les omissions.

2.4 Analyse statistique

Les données ont été analysées selon le principe de l'intention de traiter, c'est à dire, selon l'attribution du traitement par randomisation, et selon le principe de la date de point. Chaque délai d'événement a ainsi été calculé entre la randomisation de chaque patient jusqu'à la première des deux dates suivantes : date survenue de l'événement ou date de point de chaque essai, date à laquelle le statut de chaque patient avait été examiné par le responsable respectif de l'essai (IFM90 : 15 décembre 2000, MAG90 : 1^{er} septembre 1997, et MAG91 : 15 décembre 2000).

2.4.1 Particularités statistiques d'une méta analyse

L'analyse statistique d'une méta analyse repose sur le principe d'absence d'hétérogénéité entre essais. Deux sources d'hétérogénéité ont été décrites dans le cadre d'une méta analyse.

La première est l'hétérogénéité clinique entre les essais, i.e., une dissimilitude dans les modalités mêmes des études. C'est le cas notamment si l'essai regroupe des patients de gravités différentes, ou que les traitements entre les essais diffèrent, par exemple en termes de dose ou de durée d'administration. Ainsi, les trois essais sont relativement hétérogènes en termes d'âge à l'inclusion (Tableau 1, Tableau 3), et de bras contrôle, tant en termes de doses et de durées des cycles qu'en termes de stratégie thérapeutique en cas de maladie réfractaire ou de rechute. Cette source d'hétérogénéité, qui est en règle ignorée dans l'analyse, pragmatique, des données, nous a conduit (i) à ajuster la comparaison des groupes de randomisation sur les sources d'hétérogénéité mesurables à l'inclusion (telles l'âge, la β 2 microglobulinémie, la calcémie), (ii) à rechercher des interactions entre effet thérapeutique et ces caractéristiques initiales, et (iii) à réaliser une analyse de sensibilité, en excluant l'essai MAG90.

La seconde source d'hétérogénéité est dite « statistique », et traduit une dissimilitude entre les résultats des séries individuelles. C'est le cas, par exemple, quand les différences d'efficacité entre les traitements varient (mais toujours dans le même sens) d'un essai à l'autre de façon plus importante que ne l'expliquerait une simple fluctuation d'échantillonnage.

Afin de tester l'existence de cette source d'hétérogénéité, diverses approches d'estimation ou de test statistique ont été proposées dans la littérature, selon la nature du critère de jugement. Nous les décrivons succinctement lors de l'analyse de chaque critère.

D'une façon générale, la détection d'une telle hétérogénéité statistique conduit à recommander pour la méta analyse l'utilisation de modèles mixtes, dans lequel l'effet « essai » est considéré comme aléatoire. Dans le cas contraire, un modèle à effets fixes peut être utilisé.

2.4.2 Analyse de la survie globale

Pour estimer le bénéfice sur la survie globale à partir de données individuelles recueillies dans le cadre d'une méta analyse, plusieurs approches peuvent être utilisées. Nous avons choisi de comparer les estimations obtenues selon celles-ci.

Nous avons d'abord utilisé l'approche décrite par le *Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group* [32], la plus utilisée dans le cadre des méta-analyses sur données individuelles ou MIPD [33]. Elle est basée sur l'estimation pour chaque essai d'une différence O-E, entre le nombre de décès observé (O) dans le bras autogreffe et le nombre de décès attendu (E) sous l'hypothèse de mortalité identique dans les deux bras de l'essai. On peut alors estimer un odds ratio (OR) global à partir des statistiques de chaque essai. Cette approche suppose l'absence d'hétérogénéité entre essais [34]. Un test d'hétérogénéité statistique entre les odds ratios de chaque essai peut cependant être réalisé.

Nous avons secondairement appliqué une approche basée sur un modèle de régression de Cox [35]. Elle permet notamment, contrairement à l'approche précédente, de prendre en compte l'hétérogénéité potentielle des différents essais.

Ainsi, d'une part, l'hétérogénéité entre essais mesurable à l'inclusion a été prise en compte par un ajustement sur les facteurs déséquilibrés entre les essais ou les groupes de traitement, ou qui avaient un rôle pronostique. Il est en effet connu dans la littérature que, dans le cadre d'un essai randomisé isolé, la non prise en compte de ces facteurs conduit à une estimation biaisée de l'effet d'un traitement [36].

D'autre part, deux modélisations de l'hétérogénéité « statistique » entre essais ont été utilisées, qui se distinguent par l'interprétation statistique de l'effet « essai ». La première interprétation est de considérer que l'hétérogénéité entre essais correspond à une différence des fonctions de risque instantanée de base, mais que l'effet du traitement est identique dans chaque essai ; un modèle de Cox à effets fixes, stratifié sur l'essai, permet alors d'estimer cet effet fixe en prenant en compte l'hétérogénéité entre les risques de décès de base de chaque essai.

Le deuxième interprétation est de considérer que l'hétérogénéité entre essais modifie l'effet du traitement, mais n'est pas mesurable, conduisant à la modéliser par un modèle à effets mixtes, où le bras de randomisation est introduit comme une covariable fixe, et l'essai comme une variable aléatoire ; l'estimation obtenue de l'effet traitement est alors conditionnelle au niveau de « fragilité » de chaque essai.

Enfin, cette approche de régression permet de tester l'existence d'interactions quantitatives avec l'essai (permettant de tester l'hétérogénéité statistique entre essais) et les caractéristiques initiales des malades, en utilisant le test développé par Gail et Simon [37].

2.4.3 Analyse de la survie ajustée sur la qualité de vie (TWiST)

L'analyse du TWiST a été basée sur le principe suivant [29].

En résumé, trois états de santé ont été considérés : durée de la toxicité liée au traitement (TOX), temps sans symptômes de la maladie et sans toxicité (TWiST), et temps suivant la rechute jusqu'au décès (REL). La durée moyenne de chaque état de santé (TOX, TWiST, REL) était estimée séparément pour chaque groupe de randomisation de chaque essai par différence des aires sous les courbes des fonctions de survie correspondantes, tronquées à 60 mois (médiane de suivi) pour obtenir des estimations non biaisées [38]. L'erreur standard était estimée grâce à une méthode de rééchantillonnage de type Bootstrapp (sur la base de 1,000 répliques indépendantes). A partir des estimations obtenues dans chaque essai, des estimations pondérées de chaque durée moyenne étaient obtenues (respectivement pour TOX, TWiST et REL), avec intervalle de confiance à 95% (IC 95%).

2.4.5 Formulation des tests et Logiciels

Tous les tests statistiques étaient de formulation bilatérale ; un degré de signification de 0,05 ou moins indiquait la signification statistique.

Les logiciels SAS 8.2 (SAS Inc., Cary, NC) et Splus 2000 (MathSoft, Inc., Seattle, WA) ont été utilisés.

Chapitre 3 : Résultats

3.1 Description des essais inclus

Les trois essais thérapeutiques sélectionnés regroupent un total de 575 patients avec myélome, randomisés en première ligne entre autogreffe (n=285) et chimiothérapie conventionnelle (n=290). Les deux groupes de randomisation, autogreffe et chimiothérapie conventionnelle, étaient de caractéristiques initiales similaires (Tableau 2).

Tableau 2 : Comparaison des caractéristiques initiales des malades selon le groupe de randomisation

Médiane (Q1-Q3) N (%)	Chimiothérapie (n=290)	Autogreffe (n=285)	P value
Sexe masculin (%)	148 (51%)	167 (57.5%)	0.13
Age, années	57 (51-61)	57 (51-61)	0.95
Stade III de Durie et Salmon	231 (79.7%)	219 (76.8%)	0.42
Type d'Ig monoclonale			
Ig G	152 (52.4%)	157 (55.1)	0.56
Ig A	83 (28.6%)	54 (22.5%)	0.10
Protéinurie de Bence Jones	42 (14.5%)	51 (17.9%)	0.31
Hémoglobine, g/dL	10.75 (9.5-12)	10.9 (9.6-12.5)	0.12
Calcémie, mmol/L	2.4 (2.28-2.61)	2.4 (2.27-2.57)	0.20
Créatininémie, µmol/L	95 (81-116)	94 (80-117)	0.71
β2 microglobulinémie, g/L	3.2 (2.4-4.6)	3.1(2.1-5)	0.31
Albuminémie, g/L	38.75 (34.2-43)	39 (35- 43.9)	0.33
Plasmocytes médullaires, %	32.5 (19-50)	30.5 (17-50)	0.55

L'âge médian était de 57 ans, 54% des inclus étaient de sexe masculin, 77% présentaient un myélome de stade III de Durie et Salmon ; 53% avait une immunoglobuline monoclonale de type IgG, 25.6% de type IgA et 16.2% avait une protéinurie de Bence-Jones. Les taux sériques médians de β2microglobuline étaient de 3.20, de créatinine 94 µmol/L et de calcium 2.40 mmol/L. Le tableau 3 présente les caractéristiques initiales des malades à la randomisation, dans chaque essai et selon le bras de traitement.

Tableau 3: Caractéristiques des malades selon le groupe de randomisation pour chaque essai de la méta analyse

Médiane (Q1-Q3) N (%)	IFM 90 CT(n=100)	HDT(n=100)	MAG 90 CT(n=94)	HDT(n=91)	
Sexe (M/F)	45/55	57/43	42/52	39/52	
Age, années	58 (56-62)	58 (54-60)	47 (44-51)	50 (44-53)	
Stade de Durie et Salmon					
I	0	0	2	3	
II	23	28	15	9	
III	77	72	76	79	
Type d'immunoglobuline monoclonale					
Ig G	55	56	39	50	
Ig A	25	31	34	13	
Protéïnurie de Bence Jones	17	11	13	21	
Autre	3	2	8	7	
Hémoglobinémie, g/L	10.3 (9.4-11.8)	11.2 (9.8-12.6)	10.8 (9.3-11.9)	10.8 (9.5-12.5)	10
Calcémie, mmol/L	2.4 (2.3-2.6)	2.4 (2.3-2.5)	2.37 (2.27-2.58)	2.42 (2.25-2.58)	2.4
Créatininémie, μ mol/L	91 (79-111)	91 (75-106)	96 (81-121)	94 (80.5-125)	9
β 2 microglobulinémie, g/L	3.3(2.3-5.6)	3.3(2.3-5.0)	2.8 (2.0-4.2)	2.7 (1.9-4.7)	3
Albuminémie, g/L	38.9 (34.4-43)	38.9 (35-43)	38.9 (36-42.4)	39.4 (35-44)	37
Plasmocytes médullaires, %	32 (14-50)	35 (20-55)	30 (17-43)	34 (18-47)	

On retrouve les différences d'âge entre les trois essais, et l'équilibre des bras de traitement pour chaque essai.

3.2 Estimation du bénéfice en termes de survie globale

Le suivi médian était de 69 mois (respectivement 74 mois dans l'essai IFM90, 60 mois dans l'essai MAG90, et 72 mois dans l'essai MAG91) ; 47 (8.2%) malades étaient perdus de vue à leur date de point, respectivement, 25 (12.5%), 13 (7.0%) et 9 (4.7%) malades des trois essais IFM90, MAG90 et MAG91. Parmi les 575 patients inclus, 342 (59.5%) décès ont été observés, dont 163 (57.2%) décès parmi les 285 patients randomisés dans le groupe autogreffe et 179 (61.7%) parmi les 290 patients randomisés dans le groupe chimiothérapie conventionnelle (Figure 1).

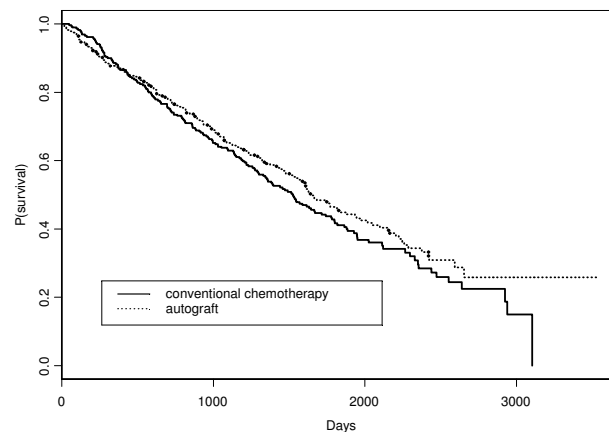


Figure 1: Survie estimée en fonction de la randomisation

3.2.1 Approche de l'OR global

Le tableau 4 présente l'estimation de l'odds ratio de la mortalité, séparément pour chaque essai, puis globalement (pondérée) sur les trois essais. L'odds ratio global est estimé à 0.86 (intervalle de confiance à 95%, IC95% : 0.70-1.07), c'est à dire que le bénéfice de l'autogreffe sur la mortalité n'est pas statistiquement significatif ($P = 0.18$). Le test d'hétérogénéité est non statistiquement significatif ($P = 0.41$).

Tableau 4: Estimation du bénéfice en termes de survie après myélome dans le bras autogreffe comparativement au bras chimiothérapie conventionnelle, exprimé par des odds ratios (OR) estimés à partir de la statistique du log-rank, séparément pour chaque essai, puis globalement

Essai	Nombre de décès/Nombre de malades		Statistique		OR (IC 95%)
	Autogreffe	Chimiothérapie	O-E	Variance	
MAG 90	41/91	42/94	-0.62	20.70	0.9705 (0.6308-1.4931)
MAG 91	62/94	66/96	-1.20	31.81	0.9630 (0.6803-1.3631)
IFM 90	60/100	71/100	-10.69	32.17	0.7173 (0.5077-1.0134)
Total	163/285 (57.2%)	179/290 (61.7%)	-12.51	84.68	0.8627 (0.6972-1.0674) P=0.1841
Test d'hétérogénéité entre les essais: $\chi^2= 1.77$; P = 0.41					

3.2.2 Approche de régression de Cox

Le tableau 5 décrit les estimations des risques relatifs de décès du bras de randomisation autogreffe comparativement au bras de randomisation chimiothérapie conventionnelle (avec intervalle de confiance à 95%), séparément pour chaque essai, puis globalement, lorsque l'essai est introduit soit comme une covariable fixe (modèle à effets fixes ; figure 2), soit comme une variable aléatoire (modèle à effets mixtes).

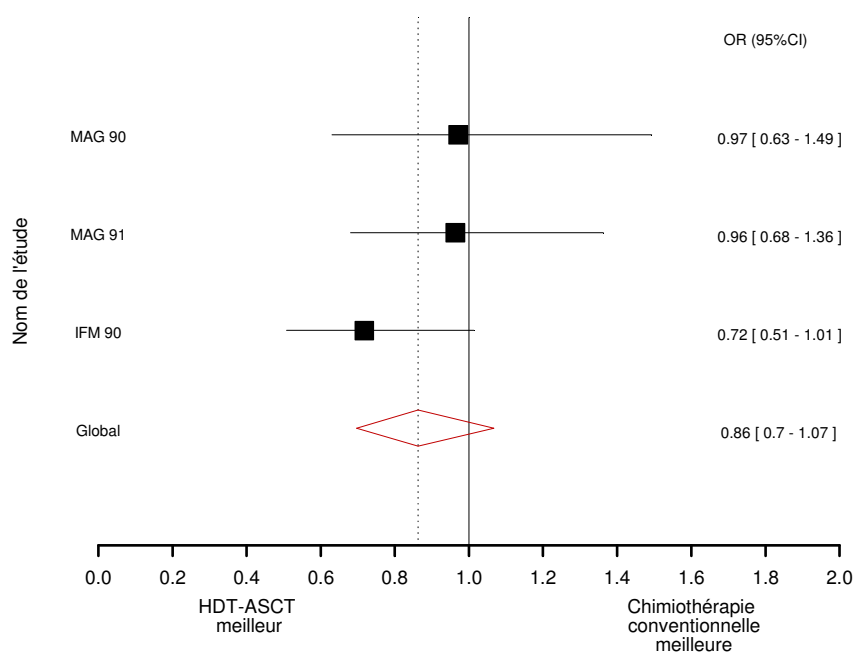


Figure 2 : Estimation des rapports des fonctions de risque instantanées des 3 essais puis globalement. La taille des carrés est proportionnelle à l'effectif de l'essai

Tableau 5: Estimation du bénéfice en termes de survie après myélome dans le bras autogreffe comparativement au bras chimiothérapie conventionnelle, exprimé par des rapports des fonctions de risque instantanée (HR) estimés à partir du coefficient de régression d'un modèle de Cox, séparément pour chaque essai, puis globalement

Essai	HR (IC 95%) ; Autogreffe versus Chimiothérapie conventionnelle	
	Non ajusté	Ajusté sur les facteurs pronostiques **
IFM 90	0.739 (0.523-1.043)	0.944 (0.660-1.350)
MAG 90	0.977 (0.635-1.503)	1.007 (0.649-1.561)
MAG 91	0.987 (0.697-1.397)	0.888 (0.622-1.268)
v Modèle à effets fixes*	0.881 (0.712-1.091)	0.921 (0.744-1.140)
Test d'hétérogénéité entre essais***	$\chi^2 = 1.63$ (2ddl); P = 0.44	$\chi^2 = 0.19$ (2ddd); P = 0.91
v Modèle à effets mixtes	0.879 (0.710-1.090)	0.915 (0.739-1.130)

* stratifié sur l'essai

** i.e., âge, beta2 microglobulinémie, et calcémie

*** test de Gail and Simon [37] (test du chi2 à deux degrés de liberté, ddl)

Pour chaque modèle, on a de plus estimé l'effet de l'autogreffe après ajustement sur les covariables pronostiques, i.e., âge, β_2 microglobulinémie et calcémie.

On observe des estimations du risque relatif de décès très proches, quel que soit le modèle utilisé, variant de 0.88 à 0.92, toutes avec des intervalles de confiance à 95% incluant 1. Le bénéfice de l'autogreffe première est donc non statistiquement significatif. A noter que la prise en compte de l'hétérogénéité entre essais via un modèle à effets mixtes tend à diminuer le risque relatif.

Le test de Gail et Simon d'hétérogénéité entre essais, testant une interaction quantitative entre essai et effet traitement, est néanmoins, de même que précédemment, non significatif.

3.2.3 Analyse de Sensibilité

Etant donné que l'utilisation de l'autogreffe en traitement de seconde ligne après une chimiothérapie conventionnelle en cas de maladie réfractaire ou après rechute peut modifier l'estimation de l'effet du traitement, et comme il y avait des différences potentielles à travers les essais, nous avons ré-effectué l'analyse précédente en excluant l'essai MAG90. Les

estimations des risques relatifs de décès dans le bras autogreffe diminuent légèrement, mais restent non statistiquement différents de 1 (Tableau 6, figure 2bis).

Tableau 6: Sensibilité de l'estimation du bénéfice en termes de survie après myélome dans le bras autogreffe comparativement au bras chimiothérapie conventionnelle, à l'exclusion de l'essai MAG90

Essai	HR (IC 95%); Autogreffe versus Chimiothérapie conventionnelle	
	Non ajusté	Ajusté sur les facteurs pronostiques **
Modèle à effets fixes*		
v avec les 3 essais	0.881 (0.712-1.091)	0.921 (0.744-1.140)
v après exclusion de MAG 90	0.853 (0.667-1.090)	0.904 (0.707-1.160)
Modèle à effets mixtes		
v avec les 3 essais	0.879 (0.710-1.090)	0.915 (0.739-1.130)
v après exclusion de MAG 90	0.849 (0.665-1.080)	0.901 (0.705-1.150)

* stratifié sur l'essai

** i.e., âge, β 2 microglobulinémie, et calcémie

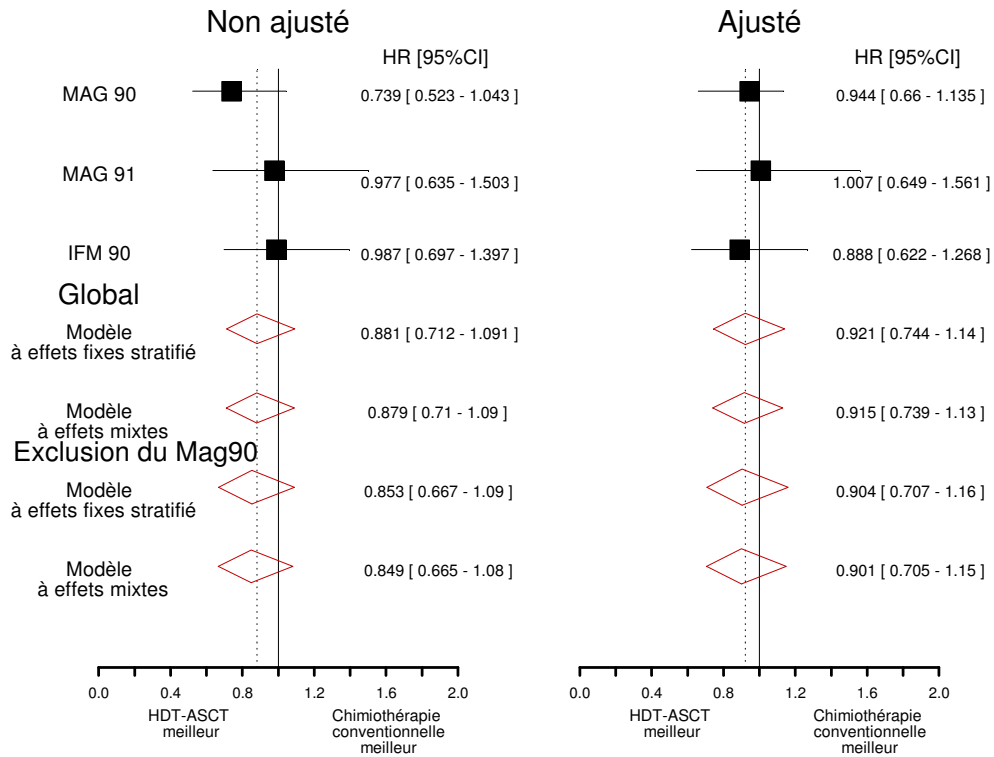


Figure 2bis: Bénéfice de survie estimé du groupe Autogreffe dans le myélome multiple en fonction des différents modèles. Analyse de sensibilité après exclusion du Mag90

3.2.4 Recherche d'interactions

Enfin, nous avons recherché des interactions entre l'effet de l'autogreffe première et certaines caractéristiques initiales des malades (âge, sexe, type d'immunoglobuline monoclonale, $\beta 2$ microglobulinémie, calcémie et stade de Durie et Salmon).

Le Tableau 7 montre l'estimation de l'effet du traitement dans chacun des sous-groupes ainsi constitués, avec la valeur de la statistique d'interaction quantitative de Gail et Simon. On a appliqué des modèles de Cox à effets fixes, où l'hétérogénéité potentielle entre essais est prise en compte par l'intermédiaire d'une stratification des fonctions de risque instantanées (dans la mesure où les résultats précédents n'ont pas mis en évidence d'hétérogénéité significative, et que les résultats étaient peu modifiés par le choix du modèle).

Tableau 7: Recherche d'interactions quantitatives entre l'effet du traitement et les caractéristiques initiales des malades

Modèle à effets fixes stratifié sur l'essai	Nombre de décès /Nombre de patients		HR non ajusté (IC 95%)	P-value**
	AG*	Chimiothérapie		
Globalement	163/285	179/290	0.881 (0.712-1.091)	-
v Age < 60	111/212	123/215	0.860 (0.662-1.115)	P=0.255
Age >=60	52/73	56/75	1.003 (0.676-1.487)	
v Male	99/164	94/148	0.937 (0.705-1.245)	P=0.136
Female	64/121	85/142	0.789 (0.569-1.094)	
v Ig Mo autre que IgA	131/207	120/221	0.849 (0.662-1.09)	P=0.181
Ig A	48/83	43/64	0.928 (0.605-1.42)	
v beta2 < 3	66/135	64/129	0.958 (0.678-1.354)	P=0.240
Beta2 >= 3	97/150	115/161	0.853 (0.650-1.119)	
v calcium < 2.4	71/139	70/134	0.887 (0.636-1.238)	P=0.250
Calcium >= 2.4	92/146	109/156	0.878 (0.663-1.162)	
v Durie-Salmon < 3	34/68	31/64	0.951 (0.571-1.583)	P=0.292
Durie-Salmon >= 3	129/217	148/226	0.883 (0.697-1.118)	

* autogreffe

** test d'interaction quantitative de Gail and Simon (test du χ^2 à un degré de liberté)

On n'observe aucune interaction significative, bien qu'il y ait une tendance à ce que l'effet de l'autogreffe dépende du sexe (P = 0.136) : le bénéfice de l'autogreffe semble ainsi supérieur chez les femmes (HR = 0.79, IC95% : 0.57-1.09) que chez les hommes (HR = 0.94, IC95% : 0.70-1.24) ; et de l'âge (figure 3) : le bénéfice de l'autogreffe étant supérieur chez les malades de moins de 60 ans (HR = 0.86, IC95% : 0.66-1.11) que chez les malades de plus de 60 ans (HR = 1.003, IC95% : 0.68-1.49).

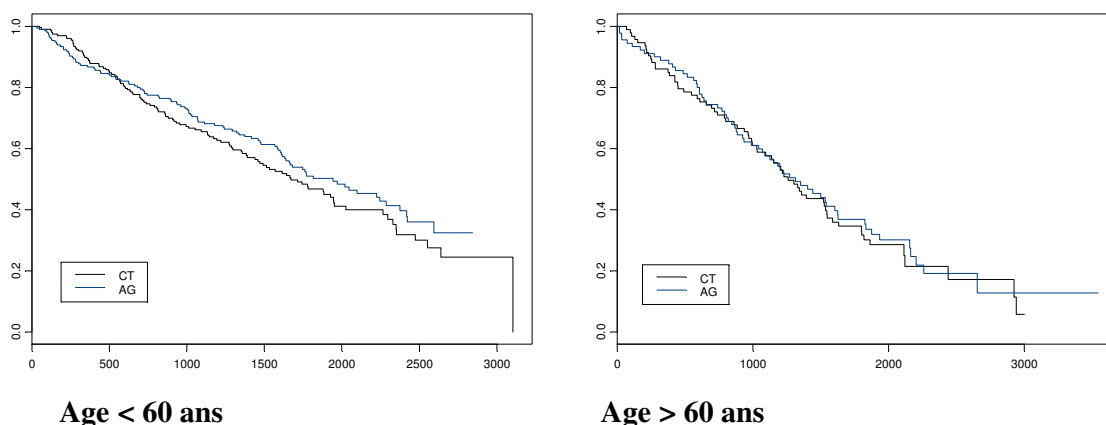


Figure 3 : Survie estimée en fonction de la randomisation dans les deux groupes d'âge à l'inclusion (à gauche : âge < 60 ans, à droite : âge > 60 ans) 3.3 Estimation du bénéfice en termes de TWiST

La figure 4 présente la partition de la survie globale entre les états de toxicité liée au traitement (TOX), de TWiST et de rechute (REL), pour les deux groupes de randomisation.

Le Tableau 8 montre les résultats de la comparaison du TWiST moyen entre les deux bras de randomisation, de façon distincte pour chaque essai, puis de façon globale, en tronquant les données au suivi médian de 60 mois.

Au total, il apparaît que le TWiST moyen est allongé de 13 mois (intervalle de confiance à 95% : 8.2-18.2 mois) dans le groupe autogreffe première (TWiST moyen : 26.4 mois) par rapport au groupe chimiothérapie conventionnelle (TWiST moyen : 13.2 mois).

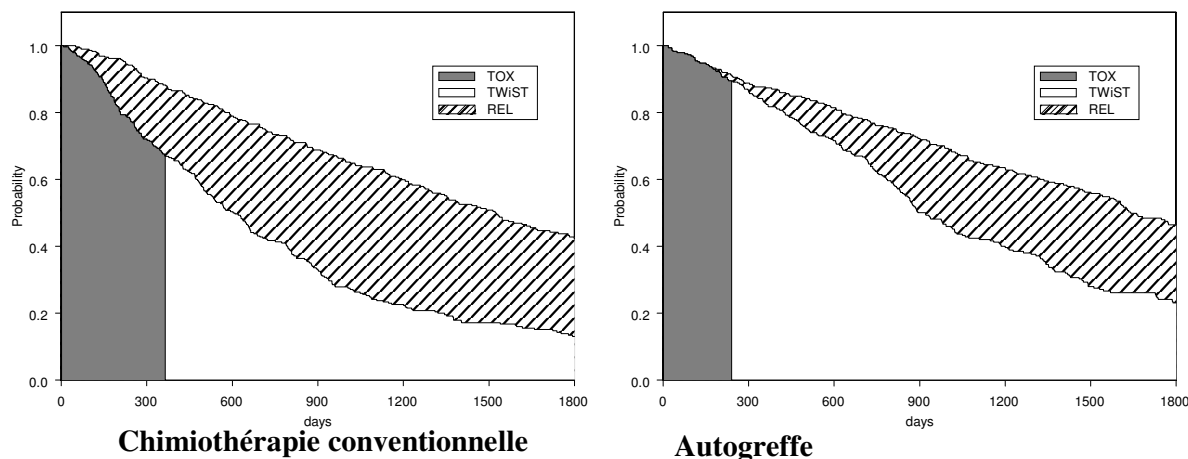


Figure 4 : Partition de la survie globale entre durée de toxicité (TOX), temps sans symptômes ni toxicité (TWiST) et temps après rechute (REL), dans les deux bras de randomisation (à gauche : chimiothérapie conventionnelle, à droite : autogreffe première)

Tableau 8: Estimation des divers composants du TWiST (exprimés en mois) des bras autogreffe première et chimiothérapie conventionnelle dans le myélome, pour chaque essai, puis de façon globale avec pondération en fonction de l'effectif de chaque essai

	Chimiothérapie	Autogreffe	Différence (IC 95%)
TOX			
MAG 90	9.4	7.8	-1.6
MAG 91	10.1	7.5	-2.6
IFM 90	15.9	7.6	-8.3
v Total	11.9	7.6	-4.2 (-5;-3.4)
TwiST			
MAG 90	11.2	30.1	18.9
MAG 91	13.2	22.6	9.5
IFM 90	15.2	26.6	11.4
v Total	13.2	26.4	13.2 (8.2;18.2)
REL			
MAG 90	24.9	8.3	-16.6
MAG 91	17.2	10.6	-6.7
IFM 90	9.7	9.4	-0.3
v Total	17.1	9.4	-7.7 (-11.7;-3.7)

Chapitre 4 : Discussion

L'essai clinique randomisé correctement conçu et réalisé produit les preuves les plus fiables de l'efficacité des traitements [39]. Cependant, les résultats d'un seul essai thérapeutique sont souvent insuffisants pour conclure définitivement à l'efficacité du nouveau traitement. En effet, les fluctuations d'échantillonnage et la variation des conditions d'expérimentation engendrent une variabilité dans les résultats, pouvant aboutir dans certains cas à des résultats contradictoires. La méta-analyse a été proposée afin de combiner les résultats de plusieurs essais thérapeutiques, pour en faire une synthèse reproductible et quantifiée. Le terme de méta-analyse a été créé par Glass en 1977 [40]. C'est une procédure statistique qui intègre les résultats de plusieurs études indépendantes considérées comme 'convenables'. Elle apporte une estimation plus précise de l'effet du traitement, peut expliquer l'hétérogénéité entre les résultats des différentes études, notamment en cas de résultats discordants, et apporte des précisions sur les indications potentielles d'un nouveau traitement, notamment par la recherche d'interactions qui sont rarement détectées sur les essais (du fait, entre autres, de la faible puissance des tests d'interaction).

La réalisation d'une méta analyse dans l'évaluation de l'autogreffe première dans le myélome nous est apparue particulièrement intéressante. En effet, seuls trois essais thérapeutiques randomisés avaient évalué ces deux stratégies thérapeutiques comparativement chez des malades symptomatiques, et avec des résultats contradictoires. Le premier essai (IFM90) a montré un bénéfice significatif de la survie dans le bras de randomisation autogreffe comparativement au bras chimiothérapie conventionnelle à partir d'un échantillon randomisé de 200 patients (100 dans chaque bras) âgés de moins de 65 ans [26]. Au contraire, le second essai publié (MAG 90), basé sur un échantillon randomisé de 185 patients (91 dans le bras autogreffe première et 94 dans le bras chimiothérapie conventionnelle) âgés de moins de 55 ans, n'a montré aucun bénéfice en terme de survie [27]. De même, un troisième essai non publié (MAG 91) basé sur un échantillon de 190 malades (94 dans le bras autogreffe et 96 dans le bras chimiothérapie) âgés de 55 à 65 ans, n'a montré aucune différence de survie entre les deux bras [28].

Les techniques de méta-analyse d'essais cliniques randomisés ont été largement décrites [41]. Traditionnellement, les essais individuels avec un même critère de jugement principal sont

présentés par ordre de publication ou par ordre descendant de qualité. Les différences globales entre les groupes de traitement sont estimées à partir des résultats des essais individuels sélectionnés comme ayant une qualité suffisante. La qualité méthodologique est habituellement évaluée en termes de technique de randomisation, d'estimation du traitement et d'analyse des données [42]. Ainsi, idéalement, seuls les essais contrôlés avec une randomisation correcte des patients, l'estimation d'un critère de jugement objectif, et analysés selon le principe d'intention de traiter, devraient être considérés et inclus dans une méta-analyse. Quoiqu'il en soit, parce que notre intérêt principal était l'effet du traitement global en terme de survie, une méta-analyse sur données individuelles était nécessaire, rendant l'évaluation habituelle de la qualité de chaque essai inadaptée, dans la mesure où nous disposions de l'ensemble des données (actualisées) de tous les malades inclus.

Plusieurs méthodes ont été proposées pour quantifier dans une méta-analyse l'effet du traitement, et il n'y a actuellement aucun consensus sur la méthode à privilégier [43]. Lorsque le critère de jugement est censuré (à droite), comme dans cette méta-analyse (délai de survie), la plupart du temps, les auteurs utilisent une estimation globale de l'odds ratio (OR) à partir des statistiques pondérées du log-rank de chaque essai [32]. (The Myeloma Trialists Collaborative Group, 2001) Cette approche a l'avantage de pouvoir être calculée directement à partir des statistiques publiées (et de leur variance), sans avoir recours aux données individuelles. Néanmoins, cet avantage n'est que théorique dans la mesure où le plus souvent les variances ne sont pas publiées. Nous avons donc décidé de réaliser une méta-analyse sur données individuelles (MIPD), qui est par ailleurs considérée comme la méthode la plus fiable par certains [44].

Nous avons dans un premier temps estimé le bénéfice de l'autogreffe première en termes de survie à partir de l'odds ratio, dans la mesure où cette approche est très souvent utilisée. L'odds ratio du décès était estimé à 0.86 (IC 95% : 0.70-1.07), non significativement différent de 1 ($P = 0.18$). Cependant, cette approche suppose l'absence d'hétérogénéité entre essais (ce qui semblait le cas ici, avec $P = 0.41$), et ne permet pas en outre de prendre en compte des différences mesurables entre essais.

Pour répondre à ces limites, nous avons choisi d'utiliser également une approche basée sur un modèle de régression, soit à effets fixes, soit à effets aléatoires, le choix entre les deux

modèles étant là encore non consensuel dans la littérature[45]. Dans la mesure où le critère de jugement était censuré, ces modèles de Cox à effets fixes ou mixtes ont été utilisés.

Les modèles à effets fixes supposent que les effets du traitement sont identiques dans les différents essais (homogénéité de l'effet traitement), et que les variances de chaque effet moyen – exclusivement dues à un effet aléatoire – dépendent principalement de la taille de chaque essai. Néanmoins, l'ajustement permet de prendre en compte l'hétérogénéité des malades en termes de caractéristiques initiales mesurables, et la stratification l'hétérogénéité en termes de fonction de risque instantanée de mortalité de base. Au contraire, les modèles à effets mixtes, souvent appelés « modèles de fragilité » dans le cadre d'un modèle de Cox, supposent une propension différente ou « fragilité » commune aux individus de chaque essai à développer l'événement d'intérêt, modélisée comme une variable aléatoire, source supplémentaire de variation. Ils sont recommandés en cas de présence d'hétérogénéité statistique entre essais. Les tests d'hétérogénéité entre essais étaient tous non significatifs, mais de tels tests sont de valeur limitée car ils sont de faible puissance. Quoiqu'il en soit, étant donné le petit nombre d'essais, et à moins qu'il n'y ait qu'une très petite variation entre les études – ce qui est en règle peu probable -, les modèles à effets fixes sont parfois considérés comme inappropriés [46]. Enfin, l'existence même d'une hétérogénéité substantielle a été rapportée comme n'invalidant pas les résultats de la méta-analyse [33].

Quel que soit le modèle utilisé, on a observé un bénéfice non significatif de l'autogreffe en termes de survie, qui persiste après ajustement sur les caractéristiques initiales et après exclusion de l'essai MAG90. Cette analyse de sensibilité avait été dictée par la constatation d'une hétérogénéité entre essais en termes de schémas thérapeutiques et d'âge des malades. Enfin, nous n'avons pas mis en évidence d'interaction significative, notamment avec l'âge des malades, bien que, là encore, il y ait une tendance – non significative – à ce que les malades âgés de moins de 60 ans bénéficient davantage de l'autogreffe que ceux âgés de plus de 60 ans (figure 3).

Conclusion

Cette méta-analyse avait pour objectif d'évaluer l'efficacité de l'autogreffe première dans le myélome en termes de survie comparativement à la chimiothérapie conventionnelle. Nous avons comparé diverses modélisations sur données individuelles. Quel que soit le modèle utilisé, les résultats n'ont pas permis de conclure à une supériorité significative de l'autogreffe en terme de survie, même si une tendance à une survie allongée dans le bras autogreffe première est observée. De plus, il semble que certains sous-groupes de patients puissent bénéficier de l'autogreffe plus que d'autres, bien qu'aucune interaction significative n'ait été détectée formellement. Ces résultats semblent peu modifiés par l'exclusion de l'essai MAG90 qui avait cependant inclus des patients plus jeunes, et préconisé la réalisation d'une autogreffe de seconde ligne en cas de rechute ou maladie réfractaire dans le bras chimiothérapie conventionnelle. Enfin, il apparaît que l'autogreffe conduit à une réduction du temps passé sans toxicité ni symptômes de la maladie (TWiST).

Bibliographie

9. Alexanian, R., *et al.*, *Melphalan therapy for plasma cell myeloma*. *Blood*, 1968. **31**(1): p. 1-10.
10. Alexanian, R. and M. Dimopoulos, *The treatment of multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 1994. **330**(7): p. 484-9.
26. Attal, M., *et al.*, *A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome [see comments]*. *N Engl J Med*, 1996. **335**(2): p. 91-7.
22. Barlogie, B., *et al.*, *Prognostic factors with high-dose melphalan for refractory multiple myeloma [see comments]*. *Blood*, 1988. **72**(6): p. 2015-9.
16. Bataille, R. and J.L. Harousseau, *Multiple myeloma*. *N Engl J Med*, 1997. **336**(23): p. 1657-64.
42. Begg, C., *et al.*, *Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement*. *Jama*, 1996. **276**(8): p. 637-9.
5. Belch, A.R., *et al.*, *Effect of daily etidronate on the osteolysis of multiple myeloma*. *J Clin Oncol*, 1991. **9**(8): p. 1397-402.
18. Bensinger, W.I., D. Buckner, and G. Gahrton, *Allogeneic stem cell transplantation for multiple myeloma*. *Hematol Oncol Clin North Am*, 1997. **11**(1): p. 147-57.
6. Berenson, J.R., *et al.*, *Efficacy of pamidronate in reducing skeletal events in patients with advanced multiple myeloma. Myeloma Aredia Study Group*. *N Engl J Med*, 1996. **334**(8): p. 488-93.
2. Blade, J., *et al.*, *Survival of multiple myeloma patients who are potential candidates for early high-dose therapy intensification/ autotransplantation and who were conventionally treated*. *J Clin Oncol*, 1996. **14**(7): p. 2167-73.
46. Brockwell, S.E. and I.R. Gordon, *A comparison of statistical methods for meta-analysis*. *Stat Med*, 2001. **20**(6): p. 825-40.
7. Cazzola, M., *et al.*, *Recombinant human erythropoietin in the anemia associated with multiple myeloma or non-Hodgkin's lymphoma: dose finding and identification of predictors of response*. *Blood*, 1995. **86**(12): p. 4446-53.
36. Chastang, C., D. Byar, and S. Piantadosi, *A quantitative study of the bias in estimating the treatment effect caused by omitting a balanced covariate in survival models*. *Stat Med*, 1988. **7**(12): p. 1243-55.

29. Cole, B.F., R.D. Gelber, and A. Goldhirsch, *A quality-adjusted survival meta-analysis of adjuvant chemotherapy for premenopausal breast cancer*. *International Breast Cancer Study Group*. *Stat Med*, 1995. **14**(16): p. 1771-84.
41. Cook, R.J., *The design and analysis of randomized trials with recurrent events*. *Stat Med*, 1995. **14**(19): p. 2081-98.
35. Cox, D.R., *Regression Models and Life Tables*. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B*, 1972. **Volume 34**: p. 187-220.
21. Cunningham, D., *et al.*, *High-dose melphalan for multiple myeloma: long-term follow-up data*. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(4): p. 764-8.
20. Cunningham, D., *et al.*, *High-dose melphalan and autologous bone marrow transplantation as consolidation in previously untreated myeloma*. *J Clin Oncol*, 1994. **12**(4): p. 759-63.
17. Djulbegovic, B., *et al.*, *Evaluation and appraisal of randomized controlled trials in myeloma*. *Ann Oncol*, 2001. **12**(11): p. 1611-7.
3. Durie, B.G. and S.E. Salmon, *A clinical staging system for multiple myeloma. Correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival*. *Cancer*, 1975. **36**(3): p. 842-54.
43. Egger, M., G.D. Smith, and A.N. Phillips, *Meta-analysis: principles and procedures*. *Bmj*, 1997. **315**(7121): p. 1533-7.
25. Ferman, J.P., *et al.*, *High-dose chemoradiotherapy and autologous blood stem cell transplantation in multiple myeloma: results of a phase II trial involving 63 patients*. *Blood*, 1993. **82**(7): p. 2005-9.
27. Ferman, J.P., *et al.*, *High-dose therapy and autologous peripheral blood stem cell transplantation in multiple myeloma: up-front or rescue treatment? Results of a multicenter sequential randomized clinical trial*. *Blood*, 1998. **92**(9): p. 3131-6.
28. Ferman, J.P., *et al.*, *High Dose Therapy (HDT) and Autologous Blood Stem Cell (ABSC) transplantation versus conventional treatment in multiple myeloma (MM) : Results of a randomized trial in 190 patients 55 to 65 years of age*. *Blood*, 1999. **94**(10): p. 396a Abstract 1754.
37. Gail, M. and R. Simon, *Testing for qualitative interactions between treatment effects and patient subsets*. *Biometrics*, 1985. **41**(2): p. 361-72.
30. Goldhirsch, A., *et al.*, *Costs and benefits of adjuvant therapy in breast cancer: a quality-adjusted survival analysis*. *J Clin Oncol*, 1989. **7**(1): p. 36-44.

45. Gould, A.L., *Multi-centre trial analysis revisited*. Stat Med, 1998. **17**(15-16): p. 1779-97; discussion 1799-800.
14. Gregory, W.M., M.A. Richards, and J.S. Malpas, *Combination chemotherapy versus melphalan and prednisolone in the treatment of multiple myeloma: an overview of published trials [see comments]*. J Clin Oncol, 1992. **10**(2): p. 334-42.
4. Greipp, P.R., et al., *Plasma cell labeling index and beta 2-microglobulin predict survival independent of thymidine kinase and C-reactive protein in multiple myeloma [see comments]*. Blood, 1993. **81**(12): p. 3382-7.
32. Group, E.B.C.T.C., *Treatment of Early Breast Cancer*. Oxford University Press, Oxford, 1990. **1**(Worldwide Evidence): p. 1985-90.
24. Harousseau, J.L., et al., *Autologous stem cell transplantation after first remission induction treatment in multiple myeloma: a report of the French Registry on autologous transplantation in multiple myeloma*. Blood, 1995. **85**(11): p. 3077-85.
23. Harousseau, J.L., et al., *Double-intensive therapy in high-risk multiple myeloma*. Blood, 1992. **79**(11): p. 2827-33.
31. Jeng, G.T., J.R. Scott, and L.F. Burmeister, *A comparison of meta-analytic results using literature vs individual patient data. Paternal cell immunization for recurrent miscarriage*. Jama, 1995. **274**(10): p. 830-6.
1. Kyle, R.A., et al., *Incidence of multiple myeloma in Olmsted County, Minnesota: 1978 through 1990, with a review of the trend since 1945*. J Clin Oncol, 1994. **12**(8): p. 1577-83.
13. MacLennan, I.C., et al., *Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. The Medical Research Council Working Party for Leukaemia in Adults*. Lancet, 1992. **339**(8787): p. 200-5.
38. Murray, S. and B. Cole, *Variance and sample size calculations in quality-of-life--adjusted survival analysis (Q-TWiST)*. Biometrics, 2000. **56**(1): p. 173-82.
12. Oken, M.M., et al., *Comparison of melphalan and prednisone with vincristine, carmustine, melphalan, cyclophosphamide, and prednisone in the treatment of multiple myeloma: results of Eastern Cooperative Oncology Group Study E2479*. Cancer, 1997. **79**(8): p. 1561-7.
8. Osterborg, A., et al., *Recombinant human erythropoietin in transfusion-dependent anemic patients with multiple myeloma and non-Hodgkin's lymphoma--a randomized multicenter study. The European Study Group of Erythropoietin (Epoetin Beta)*

- Treatment in Multiple Myeloma and Non-Hodgkin's Lymphoma*. Blood, 1996. **87**(7): p. 2675-82.
33. Pignon, J.P., *et al.*, *A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer*. N Engl J Med, 1992. **327**(23): p. 1618-24.
 15. Salmon, S.E., *et al.*, *Interferon versus interferon plus prednisone remission maintenance therapy for multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 1998. **16**(3): p. 890-6.
 11. Salmon, S.E., *et al.*, *Alternating combination chemotherapy and levamisole improves survival in multiple myeloma: a Southwest Oncology Group Study*. J Clin Oncol, 1983. **1**(8): p. 453-61.
 40. Smith, M.L. and G.V. Glass, *Meta-analysis of psychotherapy outcome studies*. Am Psychol, 1977. **32**(9): p. 752-60.
 44. Stewart, L.A. and M.K. Parmar, *Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference?* Lancet, 1993. **341**(8842): p. 418-22.
 19. Tricot, G., *et al.*, *Graft-versus-myeloma effect: proof of principle*. Blood, 1996. **87**(3): p. 1196-8.
 34. Trikalinos, T.A. and J.P. Ioannidis, *Predictive modeling and heterogeneity of baseline risk in meta-analysis of individual patient data*. J Clin Epidemiol, 2001. **54**(3): p. 245-52.

ANNEXE 1 : Description des chimiothérapies protocolairesRégime de type VAD (VAMP)

Vincristine : 0.4 mg/d (CIV)(d1-d4)

Adriamycine : 9 mg/m² (CIV) (d1-d4)

Methylprednisolone : 400 mg/d (IV) (d1-d4)

VMCP (MAG90, MAG91)Vincristine : 1.4 mg/m² (IV) d1Melphalan : 6 mg/m² (PO) (d1-d4)Cyclophosphamide : 600 mg/m² (IV) d1Prednisone : 80mg/m² (PO) (d1-d4)VMCP (IFM90)

Vincristine : 1mg (IV) d1

Melphalan : 5 mg/m² (PO) (d1-d4)Cyclophosphamide : 110 mg/m² (IV) (d1-d4)Prednisone : 60 mg/m² (PO) (d1-d4)BVAP (IFM90)

Vincristine : 1mg (IV) d1

Carmustine : 30 mg/m² (IV) d1Doxorubicine : 30 mg/m² (IV) d1Prednisone : 60 mg/m² (PO) (d1-d4)C₂H₂OPCyclophosphamide : 1500 mg/m² (IV) d1Doxorubicine : 90 mg/m² (IV) d1Vincristine : 1.4 mg/m² (IV) d1Prednisone : 60 mg/m² (PO) (d1-d4)