

Etude randomisée du Tamoxifène dans le traitement palliatif du carcinome hépatocellulaire (CHC). Résultats préliminaires de l'essai FFCD-ANGH 9403

Barbare JC (1), Bouché O (2), Raoul JL (3), Milan C (4), FFCD et ANGH.

(1) CHG Compiègne ; (2) CHU Reims ; (3) CAC Rennes ; (4) FFCD, Dijon

Il existe des arguments épidémiologiques, biochimiques et expérimentaux suggérant une efficacité possible d'un traitement anti-œstrogène chez les malades atteints de CHC, mais les essais randomisés ayant testé l'effet du tamoxifène ont donné des résultats contradictoires. Le but de cette étude a été d'évaluer l'effet de la prise continue de tamoxifène sur la durée de survie de malades atteints de CHC sans autre possibilité thérapeutique.

Les malades atteints de CHC ne pouvant bénéficier d'un traitement par chirurgie, alcoolisation ou chimioembolisation, ou récidivant après un tel traitement, étaient éligibles pour cette étude. Les malades ayant une maladie extra-hépatique menaçant la vie, et/ou un indice de performance OMS supérieur à 2 et/ou une créatininémie supérieure à 130 $\mu\text{mol/L}$ étaient exclus de l'étude. Les malades inclus ont été répartis par tirage au sort centralisé en 2 groupes : les malades du groupe contrôle recevaient un traitement symptomatique et les malades du groupe traité recevaient en plus 20 mg/j de tamoxifène par voie orale.

Quatre-cent vingt malades, 210 dans le groupe contrôle et 210 dans le groupe traité, ont été inclus dans l'étude d'avril 1994 à mai 2000. Soixante dix-neuf centres ont inclus des malades ; la participation de l'ANGH a représenté 63 % des centres actifs et 52 % des malades inclus. Les 2 groupes de malades n'étaient pas différents en ce qui concerne le sexe (hommes : 89 % ; femmes : 11 %), l'âge moyen (67,4 +/- 8,4 ans), la proportion de malades atteints de cirrhose (90 %, dont cirrhose alcoolique : 77 % ; virale C : 14 % ; virale B : 6 % ; hémochromatose : 3 %), le stade d'Okuda (stade I : 34 % ; stade II : 57 % ; stade III : 9 %), la classe de Child-Pugh (A : 50 % ; B : 44 % ; C : 6 %), ou l'indice de performance OMS (O-1 : 69 % ; 2 : 31 %).

Des effets indésirables du traitement ont été constatés chez 10 malades (2,3 %) ; il s'agissait d'effets mineurs dans 6 cas (1,4 %) (troubles de l'équilibre : n = 1 ; nausées : n = 2 ; bouffées vasomotrices : n = 3) et d'effets majeurs dans 4 cas (0,9 %) (4 cas de thrombophlébite des membres inférieurs dont 2 cas avec atteinte bilatérale et nécessité d'interrompre la prise de tamoxifène et 1 cas suivi de décès par détresse respiratoire).

Il a été fait une analyse intermédiaire des résultats après l'inclusion de 210 malades : il n'a pas été constaté de différence significative pour la durée de survie entre le groupe contrôle (médiane : 3,9 mois ; taux de survie actuarielle à 1 an : 18 +/- 4 %) et le groupe traité par tamoxifène (médiane : 4,6 mois ; taux de survie actuarielle à 1 an : 24 +/- 4,5 %). Les résultats pour l'ensemble des malades inclus sont en cours d'analyse, avec recherche, par analyse univariée et multivariée, de caractéristiques pouvant être associées à un effet bénéfique du traitement sur la durée de survie.

En conclusion : 1) la participation large et active de l'ANGH a permis à la FFCD de mener à bien un grand essai randomisé ; 2) les résultats de l'analyse intermédiaire semblent confirmer ceux des grandes études précédentes, qui étaient en faveur de l'inefficacité du tamoxifène ; 3) si ce résultat négatif se confirme lors de l'analyse définitive, il conviendra d'utiliser l'important potentiel de recherche clinique de l'ANGH pour tester d'autres modalités thérapeutiques.