

Quand faut-il traiter la leucémie lymphoïde chronique ?

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est une des leucémies les plus fréquentes après 60 ans. Elle est souvent découverte par hasard. Deux classifications internationales (Rai et JL Binet) ont établi des données pronostiques. Dans la classification de Binet, au stade A (63% des LLC, atteinte de moins de 3 aires lymphoïdes), la médiane de survie est supérieure à 10 ans, voisine de la population du même âge. Si à ce stade la lymphocytose est >30.000 ou l'hémoglobine <12 gr, la médiane passe à 7 ans. Pour les stades B (atteinte de plus de 3 aires lymphoïdes) et C (anémie et/ou thrombopénie associées), la médiane est de 5 ou 2 ans. Les traitements utilisés au stade A sont basés sur le chlorambucil (chloraminophène), avec ou sans corticoïdes. Il n'y a pas de preuve que ces traitements allongent la survie. La question de leur utilité se pose alors. Deux grandes études françaises nous apportent des informations.

Les deux essais, gérés par la même équipe, comparaient deux groupes de LLC au stade A, non traités ou traités, avec comme critères d'analyse la survie globale, la mortalité liée à la LLC, et la progression de la maladie. Un autre critère a été défini secondairement: l'apparition d'un second cancer. Les patients randomisés avaient la possibilité d'être traités malgré tout durant l'évolution. Les analyses étaient alors faites en « intention de traiter ».

Le 1^{er} essai concerne 609 patients recrutés entre 1980 et 1985 dans 31 centres hospitaliers, randomisés en 2 groupes: 308 non traités (G1) et 301 traités avec chlorambucil quotidien, 0,1 mg/kg/j (G2). Le traitement était continué jusqu'à résistance clinique au médicament. La durée moyenne du suivi a été de 129 mois. Parmi les 308 patients du G1, 158 ont été traités secondairement (110 avec du chlorambucil), ceci en dépit de l'absence d'évolution dans 94 cas.

344 décès ont été observés, 169 dans le G1, 175 dans le G2. Il n'y a pas de différence significative pour les morts liées à la LLC (84 vs 94). On trouve moins de second cancer dans le G1 que le G2 (48 vs 66, p 0,045); dans le G2, il s'agit surtout de cancers de la peau, du sein, du colon, de leucémies aiguës, myéloïdes le plus souvent. Dans le G1,

les deux cas de leucémie aiguë myéloïde avaient reçu du chlorambucil, 6 et 9 ans avant l'apparition de la leucémie aiguë; de même pour 6 des 9 cancers de la peau.

Le 2^{ème} essai concerne 926 patients recrutés entre 1985 et 1990 dans 46 centres hospitaliers, randomisés en 2 groupes: 466 non traités (G1) et 460 traités 5 jours par mois avec chlorambucil, 0,3 mg/kg et prednisone 40mg/m² (G2). La durée prévue du traitement était de 3 ans. La durée moyenne de suivi a été de 73 mois. Parmi les 466 patients du G1, 187 ont été traités secondairement (137 avec chlorambucil +prednisone), ceci en dépit de l'absence d'évolution dans 107 cas.

247 décès ont été observés, 126 dans le G1, 121 dans le G2. Il n'y a pas de différence significative pour les morts liées à la LLC, ni pour les seconds cancers.

Dans les 2 essais, la progression de la maladie survient significativement plus souvent dans le G1 que le G2 (152 vs 79). Une minorité de ces patients G1 avait reçu un traitement. La survie des G1 passant au stade B était identique à celle de patients se présentant initialement à ce stade, issus d'une étude parallèle (survie à 5 ans: 56 et 52%). Les auteurs concluent que la progression plus fréquente de la LLC dans G1 n'affecte pas la mortalité globale.

De ces deux études les auteurs concluent que le chlorambucil ne prolonge pas la survie des patients atteints de LLC au stade A, et ne débiter un traitement qu'aux stades B ou C ne compromet pas la survie.

La lecture de l'étude permet de se poser quelques questions d'ordre méthodologique:

- les deux essais ne sont pas en aveugle. Il y a eu beaucoup de mises sous traitement durant l'étude, non justifiées par une progression de la maladie. L'analyse en intention de traiter corrige-t-elle le biais?
- la survie des patients G1 ayant progressé au stade B a du être comparée à un groupe témoin issu d'une autre étude des mêmes auteurs, et non à l'intérieur de l'étude.

Malgré cela, les deux études sont concordantes et justifient l'abstention thérapeutique pour les LLC asymptomatiques au stade A et une simple surveillance hématologique. La surveillance est facile, le passage d'un stade à l'autre étant basé sur des critères cliniques (état des aires lymphoïdes: cervicale, axillaire, inguinale, hépatique et splénique) et hématologiques (lymphocytes, hémoglobine et plaquettes).

Les autres questions posées par cette étude sont d'ordre pragmatique: on peut s'interroger sur les nombreuses mises sous traitement des patients randomisés dans le groupe non traité. Le médecin ou le malade sont-ils responsables de cet activisme thérapeutique? Il est sans doute difficile de gérer l'abstention thérapeutique dans une maladie étiquetée leucémie. Il nous faut sans doute apprendre à le faire.

Dighiero G. et al. Chlorambucil in indolent chronic lymphocytic leukemia. N Engl J Med 1998, 338, 1506-14

Mots clé: leucémie chronique, traitement, histoire naturelle

Numéro 109 du 25 juin 1998