

## ANRS 002 "CONCORDE" (ESSAI TERMINE)

Étude en double insu contre placebo de la capacité de la zidovudine à ralentir l'aggravation de l'infection par le VIH chez des patients appartenant au groupe CDC II ou III. CONCORDE.

<b>Pays organisateur</b>	France et Grande-Bretagne	
<b>Nombre de centres</b>	35 en France	
<b>Équipe de coordination</b>	M. Séligmann (Hôpital Saint-Louis, Paris), D. Warrell (UK)	
Présidents comité de coordination	M. Séligmann (Hôpital Saint-Louis, Paris), I. Weller (UK)	
Investigateurs principaux	M. Vray (INSERM U21, Villejuif), S. Lhoro (France), V. Aber, A. Babiker (UK)	
Statisticiens	T. Nebout (Wellcome-France), P. Fiddian (Wellcome-UK)	
Représentants de l'industrie	J. Dormont (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart), D. Schwartz (INSERM U292, Le Kremlin-Bicêtre)	
Représentant de l'ANRS	J.-P. Aboulker (INSERM SC10, Villejuif), J. Darbyshire (MRC HIV Clinical Trials Centre, UK)	
<b>Gestion de l'essai</b>	J.-P. Aboulker (INSERM SC10, Villejuif), J. Darbyshire (MRC HIV Clinical Trials Centre, UK)	
<b>Objectif</b>	Déterminer si l'administration précoce de zidovudine à des sujets asymptomatiques retarde la progression vers le stade IV, est dénuée de toxicité grave et prolonge la durée de vie.	
<b>Méthodologie</b>	Randomisation en double insu.	
<b>Sujets à inclure</b>	Groupe II et III de la classification CDC. Séropositivité connue depuis au moins 3 mois.	
<b>Critères d'évaluation</b>	Délai de progression vers le stade IV ; délai de survie après entrée dans l'essai ; fréquence des effets secondaires sérieux.	
<b>Sujets inclus/nbre espéré</b>	1750/2000.	
<b>Traitement</b>	Zidovudine (250 mg x 4/jour) ou placebo.	
<b>Dernière version du protocole</b>	Août 1988. Amendement, septembre 1989.	
<b>Pour information</b>	M. Séligmann Hôpital Saint-Louis Service d'Immunologie Clinique 1 1, avenue Claude Vellefaux 75474 Paris cedex 10 Tél. : 01 42 49 96 93 Fax : 01 42 49 40 40	J.-P. Aboulker INSERM SC10 Hôpital Paul Brousse 16, avenue Paul Vaillant-Couturier 94807 Villejuif cedex Tél. : 01 45 59 51 07 Fax : 01 45 59 51 80

**Résultats** : l'essai Concorde compare, chez des personnes asymptomatiques infectées par le VIH, 2 stratégies : l'administration immédiate de zidovudine (Imm) et l'administration différée (Def) lors de l'apparition des signes cliniques d'ARC ou de sida (groupe IV du CDC) ou, à la suite d'un amendement du protocole en octobre 1989, lors de la chute confirmée du nombre de lymphocytes CD4 (< 500) lorsque le clinicien le jugeait opportun.

Entre octobre 1988 et octobre 1991, 1749 personnes ont été randomisées en France et en Angleterre pour recevoir soit 1 g/J de zidovudine en 4 prises, soit le placebo correspondant. Les données ont été recueillies jusqu'au décès ou jusqu'au 31 décembre 1992, avec un suivi moyen de 3,1 années et un nombre de 5419 personnes-année. Seulement 7% des participants ont été perdus de vue depuis plus de 6 mois. 418 des 872 personnes randomisées dans le bras "Def" ont reçu de la zidovudine à un moment quelconque au cours de l'essai : 175 (42%) car le clinicien considérait qu'elles avaient atteint le stade d'AF ou de sida et les autres en raison d'un chiffre bas de lymphocytes CD4. Les participants du groupe "Imm" ont reçu de la zidovudine pendant 81% du temps précédant l'évolution vers l'ARC ou le sida alors que, pour ceux du groupe "Def", il n'en a été ainsi que pour 16% du temps.

Il n'a pas été constaté de différence statistiquement significative entre les 2 stratégies pour ce qui est de l'évolution clinique au bout de 3 ans de suivi, quel que soit le chiffre de lymphocytes CD4 à l'entrée dans l'essai. La probabilité estimée de survie à 3 ans est de 92% (intervalle confiance 90 à 94%) dans le groupe "Imm" et de 94% (92 à 95%) dans le groupe "Def" ( $p = 0,13$ ). Le taux de progression vers le sida ou la mort est resté de 18% dans les 2 groupes, et celui de progression vers l'ARC, le sida ou la mort de 29% dans le groupe "Imm" et de 32% dans le groupe "Def" ; cette différence n'est pas significative ( $p = 0,18$ ) bien que l'on ait constaté un effet bénéfique précoce et transitoire de l'administration immédiate de zidovudine. Le nombre d'événements cliniques survenus dans Concorde (ARC, sida et décès) est plus élevé que le total de ceux enregistrés dans les essais précédemment menés chez les personnes asymptomatiques et paucisymptomatiques.

Lorsqu'on considère les modifications dans le temps du chiffre de lymphocytes CD4, il existe une différence très nette entre les 2 groupes : au bout de 3 mois, le chiffre moyen de CD4 a augmenté de 20/ml dans le groupe "Imm" alors qu'il a diminué de 9 dans le groupe "Def". Cette différence de cellules (intervalle de confiance 16 à 42 ;  $p = 0,0001$ ) se maintient tout au long des 3 années de l'essai. De telles modifications persistantes du chiffre lymphocytes CD4 n'impliquent donc pas de bénéfice clinique à long terme.

Des effets indésirables potentiellement mortels, considérés avant la levée de l'aveugle comme possiblement liés au traitement, sont survenus chez des participants : 3 sous zidovudine initiale, un sous placebo et 2 sous zidovudine en ouvert. Bien que la dose de zidovudine (1 g/jour) ait été relativement élevée, la fréquence des effets indésirables sérieux, en particulier hématologiques et musculaires, a été faible, leur incidence étant plus élevée dans le groupe qui a reçu de la zidovudine d'emblée : 16 personnes du groupe "Imm" et 2 du groupe "Def" ont dû arrêter de prendre des capsules de l'essai en raison d'événements hématologiques ; l'incidence estimée d'une chute de l'hémoglobine au dessous de 10g a été de 5% ("Imm") et 1% ("Def") à un an, en outre, 83 participants du groupe "Imm" et 36 du groupe "Def" ont interrompu les capsules en raison d'autres effets indésirables, surtout digestifs.

Les résultats de Concorde n'incitent pas à administrer précocément la zidovudine chez les adultes asymptomatiques et amènent à s'interroger sur l'utilisation du nombre de lymphocytes CD4 comme marqueur de substitution pour apprécier les effets bénéfiques à long terme d'un traitement antiviral.

ABOULKER J.P., SWART A.M. Preliminary analysis of the Concorde trial. (Letter to the Ed). *Lancet*, 1993, 341 : 889-890.

CONCORDE COORDINATING COMMITTEE. Concorde : MRC-ANRS randomized double-blind controlled trial of immediate and deferred zidovudine in symptom-free HIV infection. *Lancet*, 1994, 343 : 871-881.

WHITE I.R., WALKER S., BABIKER A.G., DARBYSHIRE J.M. Impact of treatment changes on the interpretation of the Concorde trial. *AIDS*, 1997, 11 : 999-1006.

WALKER A.S., PETO T.E.A., BABIKER A.G., DARBYSHIRE J.H., on behalf of the Concorde co-ordinating committee : markers of HIV infection in the Concorde trial. *Quart. J. Med.*, 1998, 91 : 423-438.