

ANRS 006 "ALPHA" (ESSAI TERMINE)

Essai comparatif en double insu de deux doses de didéoxynosine (ddl) chez des patients VIH+ symptomatiques intolérants à la zidovudine. ALPHA.

Pays organisateurs	France et Grande-Bretagne en association avec Australie, Danemark, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Suède, Suisse.
Nombre de centres	52 en France
Début des inclusions	Mai 1990
Équipe de coordination	
Présidents du comité de coordi.	C. Carbon (Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard Paris, France), D. Warrell (UK)
Investigateurs principaux	C. Carbon (Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard Paris, France), A. Pinching (UK)
Statisticiens	I. Charreau (INSERM SC 10, Villejuif) , M. Vray (INSERM U 21, Villejuif, France), V. Aber, A. Babiker (UK)
Représentants de l'industrie	A. Schwebig (Bristol Myers-Squibb, France), J. Thomis (Bristol Myers-Squibb, Bruxelles)
Représentant de l'ANRS	J. Dormont (Hôpital Antoine Bécclère, Clamart)
Gestion de l'essai	J.-P. Aboulker (INSERM, SC 10, Villejuif, France), J. Darbyshire (MRC HIV Clinical Centre, UK)
Promoteur	ANRS
Objectif	Étude comparative de l'efficacité et de la tolérance de deux doses de ddl chez des patients symptomatiques intolérants à la zidovudine. Dans les pays autres que la France, une option à 3 bras est proposée : placebo, faible et forte dose.
Phase	II
Méthodologie	Essai randomisé, double aveugle.
Durée de l'étude	La première analyse est prévue après une période de suivi moyen de 15 mois des 500 premiers patients inclus.
Sujets à inclure	Patients symptomatiques intolérants à l'AZT.
Critères d'évaluation	<u>Efficacité</u> : mortalité, progression de l'ARC au sida ; développement d'une encéphalopathie VIH ; <u>toxicité</u> : effets secondaires sévères (neuropathies, pancréatites...) obligeant à arrêter le traitement.
Sujets inclus/nbre espéré	1775/1200.
Traitement	ddl, faible dose (100 mg x 2/jour) patients de plus de 60 kg ; forte dose (375 mg x 2/jour) patients de plus de 60 kg.
Dernière version du protocole	Mai 1990.
Pour information	C. Carbon INSERM U 13 Groupe Hospitalier Bichat-Claude Bernard 46, rue Henri Huchard 75877 Paris cedex 18 Tél. : 01 40 25 70 01 Fax : 01 40 25 88 45
	J.-P. Aboulker INSERM SC 10 Hôpital Paul-Brousse 16 avenue Paul Vaillant-Couturier 94807 Villejuif cedex Tél. : 01 45 59 51 13 Fax : 01 45 59 51 80

Résultats

Objectif : déterminer l'efficacité clinique et la tolérance de la ddl chez des patients infectés par le VIH et intolérants à la zidovudine.

Méthode : randomisation à 750 mg ou 200 mg/jour de didanosine sous forme de sachet en deux prises quotidiennes (doses plus faibles pour les patients pesant moins de 60 kg). La survie, la progression vers le sida, le développement d'une encéphalite VIH et les effets secondaires sérieux ont été comparés dans les deux groupes (H : forte dose, L : faible dose).

Résultats : des 1930 patients recrutés d'Australie, Danemark, France, Irlande, Luxembourg, Pays Bas, Norvège, Suède, Suisse et Grande-Bretagne de mai 1990 à novembre 1991, 1775 patients ont été mis sous traitement (907 H, 868 L). À l'entrée, 61 % des patients étaient au stade sida, 65% avaient un taux de CD4 < 50 et 55% avaient reçu de la zidovudine pendant plus de 12 mois. Les deux groupes étaient bien équilibrés : 23% des patients du groupe H et 20% du groupe L ont interrompu le traitement pour des raisons personnelles ; seulement 5% dans chaque groupe ont été perdus de vue sur une période ≥ 3 mois. 38% du groupe H et 26% du groupe L ont interrompu le traitement à la suite d'effets secondaires. La moyenne de suivi a été de 12 mois. Il n'y a pas eu de différence significative sur la survie, médiane : 12.9 mois (IC 95% : 12.4 -14.1) dans le group H, 12.4 (IC 95% : 11.5 -13.5) dans le groupe L. Le taux de progression vers le sida et l'encéphalopathie VIH étaient comparables dans les 2 groupes. Il a été observé une différence faible mais significative dans l'évolution du taux de CD4, la médiane de variation dans les 6 premiers mois était de -1.7 cellules dans le groupe L et +2.5 dans le groupe H, une différence de 4.2 (IC 95% : 1.8 - 6.7). 41/907 patients dans le groupe H mais seulement 5/868 patients dans le groupe L ont développé des pancréatites avec respectivement 7 et 1 décès. Les neuropathies, les anomalies fonctionnelles hépatiques et la sécheresse de la bouche étaient aussi plus fréquentes chez les patients du groupe H ; la diarrhée a été fréquente, mais d'une façon similaire dans les 2 groupes.

Conclusion : Alpha n'a pas permis d'établir l'efficacité clinique de la ddl chez ce type de patients en dépit du grand nombre de patients inclus. Si l'une et l'autre dose sont efficaces, les 2 doses pourraient se placer à égalité sur le plateau de la courbe dose/réponse. L'absence de répercussion sur la clinique de la différence de taux de CD4, incite à reconsidérer la valeur de ce marqueur, pour apprécier la réponse au traitement. On recommande une dose inférieure à 750 mg dans la prescription de la ddl.

OKSENHENDLER E., CHARREAU I., TOURNERIE C., AZHARI M., CARBON C., ABOULKER J.P. *Toxoplasma gondii* infection in advanced HIV infection. *AIDS*, 1994, 8 : 483-487.

Alpha International Coordinating Committee. The Alpha trial : European/Australian randomized double-blind trial of two doses of didanosine in zidovudine-intolerant patients with symptomatic HIV disease. *AIDS*, 1996, 10 : 867-880.

DARBYSHIRE J.H., ABOULKER J.P. Didanosine for zidovudine intolerant patients with HIV disease. *Lancet*, 1992, 340 : 1346-1347.