

RESUME DE LA RECHERCHE

TITRE	Efficacité et tolérance de la Lévocétirizine seule ou en association avec l'acide tranexamique dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée. Etude multicentrique contrôlée randomisée en cross-over, en double-aveugle.
TITRE COURT	TACUS
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR / PRINCIPAL	Pr Laurence Bouillet, Médecine Interne CHU Grenoble Alpes
PROMOTEUR	CHU GRENOBLE ALPES
JUSTIFICATION / CONTEXTE	L'urticaire chronique spontanée (UCS) est une maladie qui touche 1% de la population générale avec un retentissement potentiellement sévère sur la qualité de vie. La plupart des patients répondent favorablement à un traitement au long cours par antihistaminique mais qu'il faut parfois donner à une posologie élevée (4 fois la dose AMM, consensus de Berlin 2016). Ces posologies élevées sont souvent accompagnées d'effets secondaires imposant l'arrêt du traitement. L'alternative thérapeutique est alors l'omalizumab, une biothérapie onéreuse. L'UCS est secondaire à une activation mastocytaire non spécifique. Il a été montré qu'elle était associée à une activation de la fibrinolyse qui serait corrélée à la sévérité des symptômes. Il a été montré que les patients présentant une UCS résistante à la lévocétirizine avaient des D-dimères plus élevés que les patients qui répondaient aux antihistaminiques. L'acide tranexamique est une molécule aux propriétés antifibrinolytiques. Plusieurs cas d'urticaires chroniques sévères répondant favorablement à un traitement par acide tranexamique ont été rapportés. Au sein de notre service, nous avons aussi constaté l'amélioration de certains de nos patients sous acide tranexamique. L'association de ces 2 traitements apparaît comme synergique : action sur les récepteurs à l'histamine et contrôle de la fibrinolyse.
METHODOLOGIE	Etude multicentrique contrôlée randomisée en cross-over, en double-aveugle

<p>OBJECTIF PRINCIPAL</p>	<p>Evaluer l'efficacité et la tolérance de l'association lévocétirizine 10mg/j + acide tranexamique (AT) 2g/j versus lévocétirizine seule 20mg/j en traitement de fond de l'urticaire chronique évaluées à 4 semaines.</p> <p>Une analyse hiérarchique sera mise en œuvre selon l'ordre suivant :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Non infériorité de l'association lévocétirizine 10mg/j + acide tranexamique (AT) 2g versus lévocétirizine seule 20mg/j en terme d'efficacité 2. Supériorité de l'association lévocétirizine 10mg/j + acide tranexamique (AT) versus lévocétirizine seule 20mg/j en terme de tolérance 3. Supériorité de l'association lévocétirizine 10mg/j + acide tranexamique (AT) 2g versus lévocétirizine seule 20mg/j en terme d'efficacité <p>Chaque objectif sera testé de façon séquentielle si et seulement si l'objectif précédent est validé.</p>
<p>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</p>	<p>Critère principal hiérarchique :</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Evolution du score UAS7 entre le début (J0) et la fin (J28) de la période de traitement. L'analyse sera menée en per protocole et intention de traiter et la non infériorité sera retenue si les deux analyses sont convergentes (Le Henanff, A. et al. JAMA 2006;295:1147-1151). Ensuite, une analyse hiérarchique sur la population en intention de traiter sera réalisée avec un test de supériorité uniquement si la non infériorité est retenue en analyse per protocole. 2. Recueil des effets indésirables 3. Evolution du score UAS7 entre le début (J0) et la fin (J28) de la période de traitement.
<p>OBJECTIFS SECONDAIRES</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Démontrer la supériorité de l'association en terme d'effets secondaires. 2. Identifier les caractéristiques cliniques des patients répondeurs à l'association plutôt qu'aux anti-histaminiques seuls.

	<p>3. Estimer la valeur pronostique, en termes de discrimination et de calibration, des D-dimères pour la prédiction de la réponse de l'UCS à l'association acide tranexamique/anti-histaminique.</p> <p>4. Comparer la qualité de vie associée à chaque thérapeutique.</p>
CRITERE(S) DE JUGEMENT SECONDAIRE(S)	<p>1. Critère combiné d'amélioration d'au moins 50% du score clinique UAS7 et du score AAS. Il s'agit de 2 scores d'activité validés par le dernier consensus de l'EAACI (4) (annexe 2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> - score UAS7 : score évaluant le prurit et le nombre de plaques d'urticaire - score AAS : score évaluant l'activité des crises d'angioedème <p>2. Différences dans les profils cliniques des patients répondeurs à chacune des thérapeutiques.</p> <p>3. Aire sous la courbe ROC et calibration des D-dimères pour la prédiction de la réponse thérapeutique à l'acide tranexamique.</p> <p>4. Amélioration de la qualité de vie, évaluée par les 2 scores validés lors du dernier consensus international (4) (annexe 2):</p> <ul style="list-style-type: none"> - score CU-Q2oL : évaluant le retentissement lié aux crises d'urticaire - score AE-QoL : évaluant le retentissement lié au aux épisodes d'angioedème associés à l'urticaire chronique
CRITERES D'INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de plus de 18 ans - ayant une urticaire chronique spontanée, selon les critères de l'European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) en accord avec l'European Dermatology Forum (EDF), et la World Allergy Organization (WAO), correspondant à une association des symptômes suivants: éruptions urticariennes et/ou angioedèmes récidivants depuis au moins 6 semaines.
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Age < 18 ans. - Urticaires associées à une maladie de système spécifique incluant les mastocytoses cutanées et systémiques, les vascularites urticariennes, les maladies autoinflammatoires associées à la cryopyrine - Angioedèmes bradykiniques et angioedèmes isolés dont l'origine n'est pas clairement attribuable à une urticaire chronique spontanée.

	<ul style="list-style-type: none"> - Présence d'une contre-indication à l'acide tranexamique : antécédents d'accident thrombo-embolique veineux (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire) ou d'accident thrombo-embolique artériel (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral); états fibrinolytiques réactionnels à une coagulopathie de consommation; insuffisance rénale grave ; antécédent de convulsions. - Présence d'une contre-indication à la lévocétirizine : hypersensibilité connue à l'un des composants du produit, ou aux dérivés de la pipérazine ; insuffisance rénale sévère avec clairance de la créatinine inférieure à 10 ml/min. Antécédent de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase (présence de lactose dans le comprimé). - Sujet traité ou ayant été traité par corticoïdes oraux dans le mois précédant la sélection - Sujet traité ou ayant été traité par Montelukast dans la semaine précédant la sélection - Sujet traité ou ayant été traité par anti-H2 dans la semaine précédant la sélection - Sujet traité ou ayant été traité par immunosuppresseurs (ex : methotrexate, ciclosporine, azathioprine, mycophenolate mofetil...) dans le mois précédant la sélection - Personnes visées aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP (femme enceinte, parturiente, mère qui allaite, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale, ne peuvent pas être incluses dans les essais cliniques) - Sujet en période d'exclusion d'une autre étude
DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	<u>Visite de screening V0</u> : Après avoir reçu au préalable l'information orale et un délai de réflexion, l'investigateur procédera au recueil du consentement. Il réalisera ensuite un examen clinique.

	<p><u>Visite d'inclusion V1</u> : Après une période de 7 jours maximum, les patients reviendront pour la visite d'inclusion. Ils bénéficieront d'un examen clinique, compléteront les 4 questionnaires (UAS7, AAS, Cu-QOL, AE-QOL) et auront une prise de sang pour les paramètres biologiques (D-dimères, TP, TCA, Fibrinogène, CRPus, IgE totales, tryptase et TSH). Un test de grossesse urinaire sera réalisé pour les femmes en âge de procréer. Les patients seront ensuite randomisés. Le traitement leur sera dispensé pour une période de 1 mois.</p> <p><u>Visite de suivi V2</u> : elle aura lieu à la fin de la première période de traitement et comportera le remplissage des mêmes 4 questionnaires et un prélèvement sanguin (D-dimères, TP, TCA, Fibrinogène, CRPus), ainsi qu'un test de grossesse urinaire pour les femmes en âge de procréer.</p> <p>Le patient rapportera les unités de traitement non consommées pour calcul de l'observance.</p> <p>Il lui sera dispensé le traitement de la seconde période qu'il devra commencer après un arrêt de 10 jours, ainsi qu'un exemplaire des questionnaires qu'il devra compléter à domicile, juste avant de commencer le second traitement et rapporter à la visite V3</p> <p><u>Visite de suivi V3</u> : mêmes examens qu'à la visite V2. Visite de fin de seconde période de traitement.</p> <p><u>Visite de suivi V4</u> : une visite de fin d'étude sera réalisée 15 jours après la fin du traitement avec examen clinique et recueil des éventuels événements indésirables.</p>
NOMBRE DE SUJETS	80
NOMBRE PREVU DE CENTRES	<p>Etude multicentrique (8 centres)</p> <p>Pr Laurence Bouillet – CHU Grenoble Alpes</p> <p>Pr Frédéric Bérard – HCL</p> <p>Dr Anne-Claire Bing – CH Annecy Genevois</p> <p>Dr Jean-Luc Perrot – CHU Saint-Etienne</p> <p>Dr Jean-Pierre Jacquier – CH Métropole Savoie</p>

	<p>Pr Michel D’Incan CHU de Clermont Ferrand</p> <p>Dr Aurélie Du Than – CHU Montpellier</p> <p>Dr Fabien Pelletier – CHU Besançon</p>
<p>CALENDRIER PREVISIONNEL DE LA RECHERCHE</p>	<p>Durée de la période d’inclusion : 10 mois</p> <p>Durée du traitement : 2*28jours (+/- 2 jours)</p> <p>Durée de participation de chaque sujet : 88 jours</p> <p>Durée totale de la recherche : 53 semaines</p>
<p>ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES</p>	<p>La détermination de la marge de non-infériorité est basée sur les résultats d’un essai ayant inclus des patients comparables comparant la lévocetirizine à la rupatadine (Johnson et al., Int J Dermatol 2015;54:1199-204). La différence d’évolution du score moyen UAS journalier (score de 0 à 6 points) entre le début et la fin de traitement était de 5,2 points dans le groupe lévocetirizine). Le nombre de sujets nécessaire est de 74 pour démontrer la non-infériorité de la lévocetirizine associée à l’acide tranexamique comparativement à la lévocetirizine seule, si l’on prend une marge de non-infériorité de 10% soit 0,5 points, sous l’hypothèse d’une différence nulle d’évolution du score entre les 2 traitements, un écart-type de 1.3 pour l’évolution du score de chaque traitement (calculé sur les données de Johnson et al), un risque d’erreur de première espèce de 0,025 et une puissance de 80%. Cette marge de non infériorité utilisée est très conservatrice, car le « minimal clinically important difference » est de 1,3 à 1,5 (Mathias S et al., Ann Allergy Asthma Immunol. 2012 Jan;108(1):20-4) soit très au-dessus de cette marge de 0,5.</p> <p>Compte-tenu d’éventuels perdus de vue, l’effectif sera de 80 sujets à inclure.</p>
<p>RETOMBEES ATTENDUES</p>	<p>L’association acide tranexamique/anti histaminique pourrait être utilisée en alternative aux anti-histaminiques à hautes doses chez les patients ne tolérant pas ce traitement ou en cas d’inefficacité. Cela permettrait d’éviter le recours à l’omalizumab chez ces patients. Il pourrait aussi être utilisé en première intention si le taux de D-dimères s’avéraient avoir un caractère prédictif de</p>

	<p>réponse positive. A l'heure actuelle, la seule alternative est le recours à l'omalizumab (biothérapie efficace mais onéreuse 880 euros par mois). L'acide tranexamique a un faible coût 37,1 euros par mois). Le coût du traitement par acide tranexamique est par ailleurs comparable au prix d'un traitement par anti-histaminiques classiques (30 euros par mois).</p>
--	--