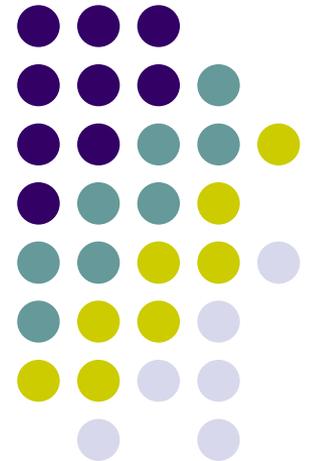


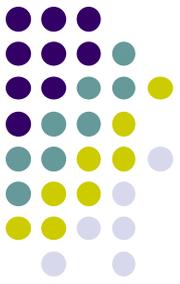
**« Etude prospective multicentrique
randomisée des effets de l'administration
du Xarelto[®] (Rivaroxaban) au cours de la
thrombose portale chronique »**

Étude RIPORT

Dr Aurélie PLESSIER, Service d'hépatologie
Hôpital Beaujon.

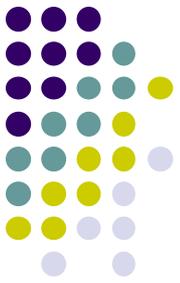


Design de l'essai 1/2



- Etude ouverte, prospective, multicentrique, randomisée.
- 2 groupes parallèles :
 - Xarelto® à la dose de 15 mg/jour
 - Aucun traitement
- Durée de l'étude : 4 ans
 - Période d'inclusion : 2 ans
 - Durée de participation (traitement+ suivi) : entre 2 et 4 ans
- Nombre de sujets : 296
- Nombre de centres : 15

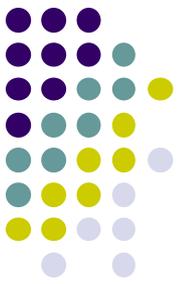
Objectif principal de l'essai



Évaluer l'efficacité préventive du Xarelto® : en terme de récurrence de Thrombose Veineuse Profonde toute localisation, et de décès, chez des patients :

- ayant une thrombose portale chronique.
- ou avec un antécédent de thrombose portale aigue.
- sans facteur de risque élevé de récurrence de thrombose.

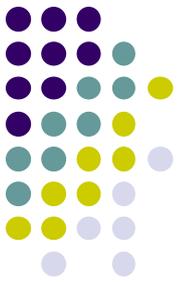
Objectifs secondaires de l'essai



Evaluer l'effet d'un traitement par Xarelto® sur :

- Le risque d'embolie pulmonaire.
- Le risque de Thrombose Veineuse Profonde qu'elle qu'en soit la localisation.
- Le risque de décès toutes causes et le risque de décès liés à un évènement thrombotique, considérés séparément.
- Le risque de Thrombose Veineuse Profonde proximale et distale.
- Le risque d'hémorragie majeure et mineure.
- Le risque d'hémorragie digestive par hypertension portale (HTP).
- L'incidence de nouvelles complications non hémorragiques de la thrombose portale.
- La toxicité hépatique.
- Le nombre et la durée des séjours hospitaliers au cours du suivi.
- L'activation de la coagulation (tests de génération de thrombine, tests d'activation de la coagulation).

Critères d'inclusion 1/2

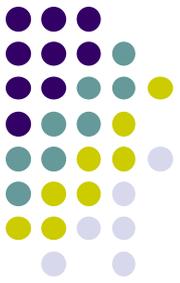


- Adultes âgés de 18 ans à 80 ans.
- Patients :
 - Soit atteints de cavernome portal de diagnostic établi sur des critères radiologiques, traités ou non par anticoagulant.
 - Soit ayant un antécédent de thrombose portale aiguë datant de plus de 6 mois, documentée par un angioscanner ou une angio-IRM , suivie ou non de reperméabilisation.

**Cette thrombose peut être une atteinte du tronc et/ou des branches droite et ou gauche associées ou non à une thrombose splénique et /ou à une thrombose de la veine mésentérique et/ou à une ischémie mésentérique.*

- Patients chez qui a été mise en œuvre la prophylaxie des hémorragies digestives de l'hypertension portale, conformément aux recommandations consensuelles actuelles pour les malades atteints de cirrhose. Les résultats d'une endoscopie digestive haute datant de moins de 12 mois et effectuée dans le cadre des soins, seront disponibles.

Critères de non inclusion 1/5



- Présence d'un des facteurs de risque élevé de récurrence de thrombose veineuse :
 - antécédent personnel ou familial du 1^{er} degré de TVP non provoquée non concomitante de l'épisode de thrombose porte connu,
 - syndrome myeloprolifératif, néoplasie active,
 - syndrome des anticorps anti-phospholipides établi,
 - déficit familial en antithrombine,
 - mutation homozygote G1691A du facteur V Leiden,
 - mutation homozygote G20210A gène du facteur II Leiden
 - mutation transhétérozygote (ou hétérozygotie composite) des facteurs V et II Leiden.
 - contraception par oestroprogestatif NON ARRÊTÉE ou EN COURS
 - clone HPN
 - maladie de Behçet

En revanche, ne sont pas considérés à risque élevé de récurrence de thrombose les facteurs suivants :

- Mutation du gène G1691A du facteur V Leiden à l'état d'hétérozygote ,
- Mutation du gène G 20210A du facteur II Leiden, à l'état d'hétérozygote
- Un déficit en protéine C ou S.
- Une hyperhomocystéinémie.

Critères de non inclusion 2/5



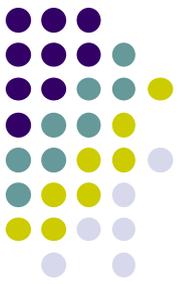
- Cirrhose confirmée cliniquement ou sur un examen histologique ou SBC (Syndrome de Budd Chiari)
- Maladie entraînant une coagulopathie significative et un risque de saignement cliniquement significatif (taux de plaquettes $< 50\ 000$, ou TP $< 30\%$ en l'absence d'AVK ou Facteur V $< 30\%$ ou Fibrinogène $< 0,8$).
- Saignement évolutif cliniquement significatif, Lésion ou maladie, considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur.
- Femme enceinte ou allaitante.
- Antécédent de personnelle ou familiale du premier degré de thrombose veineuse profonde **spontanée** (non provoquée) nécessitant un traitement anticoagulant.

Critères de non inclusion 3/4



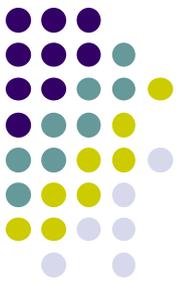
- Antécédent d'infarctus veineux mésentérique ayant conduit à une résection intestinale
- Indication formelle à un traitement anticoagulant quelle qu'en soit la cause.
- Intolérance au galactose, déficit en lactase de Lapp, syndrome de malabsorption du glucose et du galactose.
- Malade infecté par le VIH connu et traité par un antirétroviral.
- Malade pour lequel un suivi est jugé impossible.

Critères de non inclusion 4/5



- Insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine inférieure à 30ml/mm).
- Patients recevant simultanément un traitement systémique par un antifongique azolé, tel que le kétoconazole, l'itraconazole, le voriconazole ou le posaconazole, ou un inhibiteur de la protéase du VIH ou du VHC. Ces substances actives sont de puissants inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp.
- Patients recevant simultanément un traitement systémique par rifampicine ou autre inducteur puissant du CYP3A4 : phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital ou millepertuis (*Hypericum perforatum*),

Critères de non inclusion 5/5



- Hypersensibilité à la substance active ou à un des excipients.
- Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran etexilate, apixaban, etc) sauf en cas de relais par Xarelto® ou inversement ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel.
- Traitement concomitant du syndrome coronarien aigu par clopidogrel / plavix®.
- Transplantation hépatique
- Présence d'un shunt intra-hépatique par voie transjugulaire (TIPS)

Déroulement de la recherche

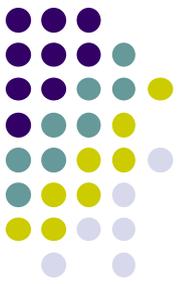
Suivi des patients



Mois	1	3	6	12	18	24	Examen tous les 6 mois après 24 mois	Examen tous les ans après 24 mois	Visite de fin de recherche (entre 2 et 4 ans).
Examen clinique	▲	▲	X	X	X	X	X		X ou ▲
Dispensation du traitement		▲	▲	▲	▲	▲	▲		
Recueil de l'observance	▲	▲	X	X	X	X	X		X ou ▲
Recueil des EI / EIGs	▲	▲	X	X	X	X	X		X ou ▲*
Echo-doppler abdominal		▲	X	X	X	X	X		X ou ▲
Scanner abdominal de préférence/ ou IRM	X			X		X		X	
Endoscopie digestive haute **				X		X		X	
Lab de suivi	X	▲	X	X	X		X		X ou ▲
Lab de suivi M24						X			
Plasmathèque (tests de génération de thrombine, D Dimères et microparticules, Activation de la coagulation, plaquettaire et endothéliale. PC et facteur de Willebrand antigène FVIII)	▲			▲		▲		▲	
Sérothèque : dosage des cytokines	▲			▲		▲		▲	
Dosage Xarelto® si possible résiduel et noter heure de prise et heure du prélèvement	▲			▲		▲		▲	

Déroulement de la recherche

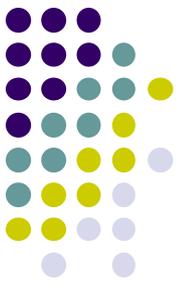
Traitement expérimental : Xarelto®



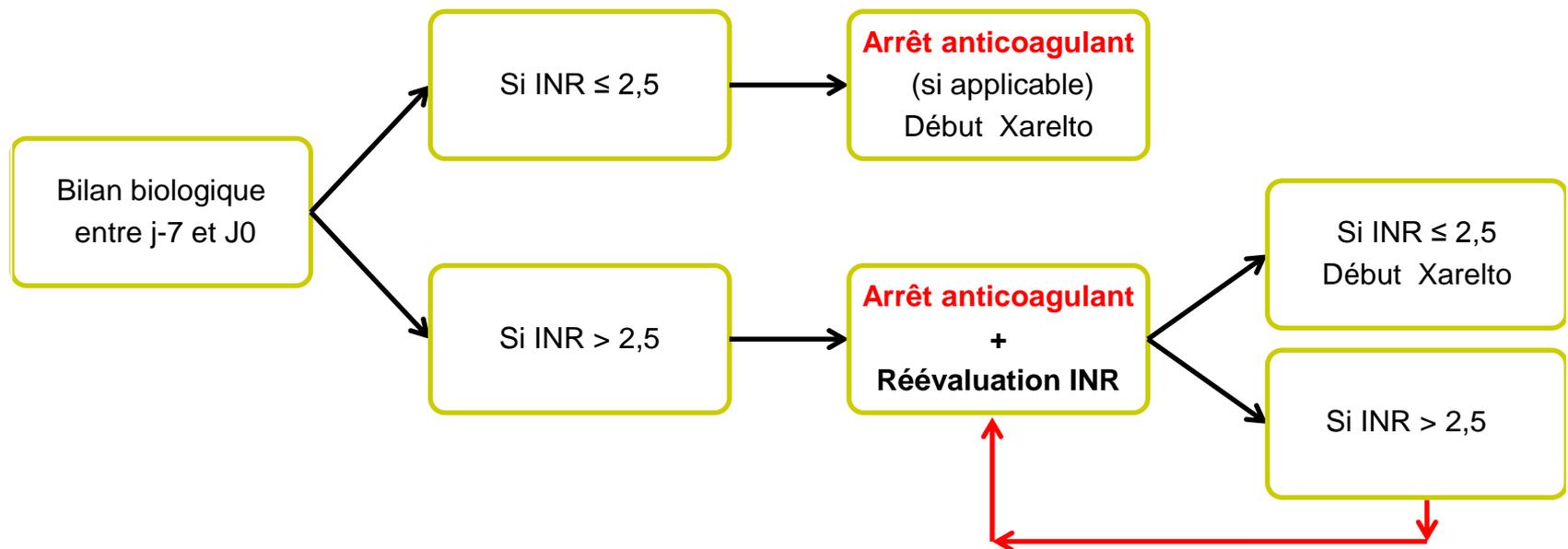
- Dose : 15 mg/j soit 1 comprimé par jour. (prendre à heure fixe 24 h avant dosage du xarelto).
- Voie : orale.
- Durée : de Jo (jour de la randomisation) à la fin de l'étude (2 ou 4 ans).
- Délai d'une semaine permis pour le relai AVK ou anticoagulants parentéraux par le Xarelto®.
 - *INR \leq 2,5 et AVK non pris depuis 24h pour débuter le traitement par Xarelto ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral.*

Déroulement de la recherche

Traitement expérimental : Xarelto®



- Conduite a tenir pour le relais par Xarelto au moment de l'inclusion:



Résultats de la randomisation

Sans AC avant Rando = 7

Total patients
Inclus=34

Sous AC avant Rando = 27

Après Rando

Xarelto n=

Pas de tt n=

Xarelto n=

Pas de tt n=

	Patients sous Xarelto n =17	Patients sans traitement n=17
EIG	4	5
Thrombose	0	5
Hémorragie	0	0
Autres	4 Colique néphrétique Colique hépatique Syndrome dépressif sévère Rupture tendon	0

	Date début atc /Date arrêt	Cause thrombose	Site thrombose initiale	Site thrombose	complications
001-0023-R-M	15/Nov/2007/ 28/09/2015	Déficit en PS	Thrombose porte étendue à la veine mésentérique et splénique	EP asymptomatique révélée par TDM systématique à un mois, GDS normaux	Non Coumadine 10 mg. crampes au niveau des mollets droit et gauche
001-0024-H-M	26/02/2014 / 12/10/2015	aucune	thrombose complète de la veine mésentérique supérieure	récidive distale de thrombose mésentérique supérieure	Non Reperméabilisation Sous ATC
001-0034-G-D	28/09/2011 / 10/11/2015	aucune	tronc porte et ses branches tronc spléno-mésaraïque avec extension à la veine mésentérique supérieur	thrombose récente de grosses veines du cavernome mésentérique.	Non Reperméabilisation sous coumadine
001-0036-S-D	15/07/2013 / 10/12/2015	aucune	thrombose de la veine porte étendue à la veine mésentérique supérieure	phlébite surale gauche	Non Régression thrombus sous ATC

Arrêt temporaire de l'étude

lettre de l'ANSM le 14 03 2016

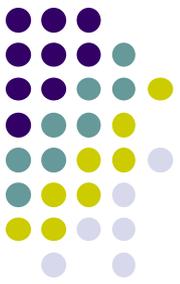
de modifier le protocole de façon à récuser la participation de patients recevant un traitement anticoagulant à l'inclusion. En effet, en raison du risque de perte de chance encouru par les patients inclus dans le bras contrôle, il ne me paraît pas acceptable d'inclure de tels patients, les exposant ainsi à un surrisque d'événement thromboembolique, pouvant être particulièrement graves, avec, notamment, des séquelles fonctionnelles, voire d'évolution fatale. A cet égard, si le risque hémorragique lié au traitement anticoagulant peut être évoqué dans l'évaluation du bénéfice/risque, aucune revue des événements hémorragiques n'a été menée sur les 34 patients inclus pour justifier la poursuite de cette recherche. A cet égard, je vous rappelle

Réponse à l'ANSM 15 avril

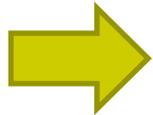
- Nous n'avons pas identifié de risque fort de thrombose
- La majorité des patients inclus dans l'essai était sous anticoagulants avant l'inclusion. Cette hétérogénéité témoigne de la prépondérance générale de ces patients dans la population cible.
- Modifier le protocole pour récuser les patients sous anticoagulants laisse penser à une mauvaise compréhension des enjeux, et implique qu'il conviendrait de laisser tous nos malades sous anticoagulants à vie après une thrombose de la veine porte. **Cela suppose que la preuve du bénéfice préventif des anticoagulants au long cours a été apportée** chez les patients à faible risque de récurrence de thrombose. De plus, ne pas inclure les patients déjà traités par anticoagulant depuis au moins 6 mois, et qui représentent la majorité des patients dans la population cible, **impacterait fortement la faisabilité** du projet en termes d'inclusions des patients et de durée d'étude.
- Cette année, l'association de patients a fait don de 40 000 euros pour cette étude dont le financement était insuffisant



Prélèvements dans le cadre de la recherche :



- Les échantillons (DNAthèque, plasmathèque, sérothèque, microparticules et dosage du xarelto) issus des prélèvements feront l'objet d'une collection biologique.
- Les collections seront conservées laboratoire d'hématologie à l'hôpital Beaujon selon le circuit mis en place.



Nous avons prévu de fournir des étiquettes pour tous les prélèvements et de faire passer un transporteur pour les centres hors APHP.

Prélèvements dans le cadre de la recherche :



Type de prélèvement	Quantité de sang prélevée ?	Détails des tests réalisés et / ou traitement des tubes
DNAthèque	5ml	<p>Prélever un 1 tube EDTA de 5 ml, puis centrifuger pendant 15 min à 2500g à 18°C. Recueil du buffy coat ou couche leucocytaire afin d'extraire l'ADN des patients.</p> <p>A Beaujon l'extraction sera faite sur sang total à partir du tube de NFS.</p> <p>Faire autant d'aliqots de 200 µl que possible</p>
Plasmathèque : - Tests de génération de thrombine, - Activation de la coagulation, plaquettaire et endothéliale, - D Dimères, - Microparticules - PC et facteur Willebrand antigène	14 ml	<p>Pour les patients inclus dans le centre de Beaujon et pour les patients des autres centres si cela est possible.</p> <p>Prélever 4 tubes citrate (0.109M) de 3,5 ml et centrifuger à 2500g pendant 15 minutes 2 fois à 18°C pour étude de la génération de thrombine (thrombogramme).</p> <p>Dosage des fragments F1+2 de la prothrombine, GPV soluble, P selectine soluble, FVIII PC et facteur Willebrand antigène les D Dimères ET microparticules.</p> <p>Les échantillons seront conservés sous forme de 2 aliqots de 1 mL et 4 aliqots de 200 µl et le reste en aliqots de 500 µl congelés à - 80°C</p>
Sérothèque pour le dosage cytokines	5ml	<p>Pour les patients inclus dans le centre de Beaujon et pour les patients des autres centres si cela est possible</p> <p>Prélever un 1 tube gel . Laisser décanter le tube 45 minutes puis centrifuger pendant 15 min à 2500g</p> <p>Faire autant d'aliqots de 500 µl que possible.</p>
Dosage Xarelto	3.5 ml	<p>Dosage dans chacun des centres participants.</p> <p>Monitoring de l'activité anticoagulante du Xarelto®/ le dosage du Xarelto® est à faire de façon systématique à 1,3,12,24 mois mais également en cas de problème hémorragique ou thrombotique, faire alors SI POSSIBLE en résiduel (juste avant la prise), sinon bien noter l'heure de la prise et l'heure de prélèvement :</p> <p>Prélever 1 tube citrate de 3,5 ml, puis le centrifuger à 2500g x2 pendant 15 minutes et aliquoter en 500 µl (autant d'aliqots que possible) et congeler à -80°C.</p> <p>Résultat à noter dans l'eCRF, dans la visite correspondante</p>