

Impact de l'anticoagulation à dose préventive par
héparine de bas poids moléculaire
sur la morbi-mortalité
chez des patients cirrhotiques Child B :
essai randomisé multicentrique

CHILD B ENOX

Rationnel

- Au cours de la cirrhose, il existe un état d'hypercoagulabilité, une inflammation vasculaire et une diminution du flux porte qui peuvent favoriser l'apparition de thrombi
- Les thrombi dans la microcirculation hépatique sont associés à :
 - un remodelage de l'architecture hépatique (atrophie),
 - Une dysfonction hépatique
 - Une hypertension portale

Rationnel

Chez des patients cirrhotiques (Child Pugh B7-C10),
l'Enoxaparine à dose prophylactique (4000UI/j)
pendant 1 an

- diminue le nombre de thrombose porte

- diminue le nombre de décompensations (10% vs 60%)

- diminue la mortalité de 20%

Hypothèse

- Les Thrombi dans la microcirculation hépatique joue un rôle dans la progression de la cirrhose
- L' anticoagulation pourrait réduire la morbidité et la mortalité chez les patients cirrhotiques

But de l'étude

Comparer l'effet de 2 ans d'Enoxaparine à dose prophylactique (4000 UI/j) par rapport à l'absence de traitement par anticoagulant sur la morbi-mortalité de patients cirrhotiques Child B

Objectif principal

- Survie à 2 ans sans complication :
 - Child C ou
 - Survenue d'une décompensation
 - Ascite clinique
 - Encéphalopathie
 - hémorragie liée à l'HTP
 - Ictère défini par Bilirubinémie > 50 $\mu\text{mol/L}$ ou
 - Transplantation ou
 - décès

Objectifs secondaires

- Survie globale à 2 ans
- Fonction hépatique
 - TP, albumine, Bilirubine, score de Child et de Meld
- HTP
 - Taux de plaquettes, taille des varices
- Survenue de thrombose porte, de CHC
- Fibrose
 - élastométrie, fibromètre (cirrhomètre)
- Complications liées au tt :
 - hémorragie non liée à HTP, thrombopénie induite par HBPM, ostéoporose
- Compliance au traitement
- Survie 6 mois après l'arrêt du traitement

Critères d'inclusion

- Age \geq 18 ans et \leq 75 ans
- Diagnostic de cirrhose histologique ou selon les critères clinico-biologiques usuels
- Child B, maladie compensée
- Étiologie :
 - Alcool (<30g/j homme, <20g/j femme),
 - VHC sans tt prévu dans les 2 ans,
 - VHB sans réplication sous tt,
 - métabolique,
 - biliaire,
 - auto-immune,
 - hémochromatose,
 - cryptogénétique

Critères d'exclusion

- Ascite, hémorragie liée à l'HTP, encéphalopathie dans les 3 mois précédents l'inclusion
- CHC
- Syndrome de Budd Chiari
- Transplantation hépatique ou en attente de transplantation
- Varices de grade 2 ou 3 sans traitement (BB, LVO ou les 2)
- Thrombose porte
- TIPS
- TP < 40%
- Plaquettes < 30000/mm³
- Infection par le VIH
- Insuffisance rénale avec clearance créatinine < 60ml/mn

Etude

- Étude multicentrique (28 centres)
- Ouverte
- Enoxaparine pendant **2 ans** vs absence d'Enoxaparine
- Période d'inclusion : **18 mois**
- Durée de suivi : **2 ans + 6 mois**
- Nombre de patients : **136**
- Survie sans complication attendue à 2 ans :
 - 65% dans le groupe contrôle vs 90% dans le groupe traité
- 30% de perdus de vue
- Stratification sur les antécédents de décompensation

CHILDBENOX

	M-1	M0 J0	M0 ¹ J8	M0 ¹ J16	M0 ¹ J21	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30
Consentement à signer	R														
Randomisation Dispensation du médicament		R													
Examen clinique	x	R	R			R	R	x	R	x	R	x	R	x	x
NFS Plaquettes	x		R	R	R										
Biologie usuelle	x					R	R	x	R	x	R	x	R	x	x
Fibromètre, cirromètre	R									R				R	
Tests de génération de thrombine, tests de coagulation	R		R							R				R	
Bilan de thrombophilie	R														
Echo-doppler hépatique							R	x	R	x	R	x	R		x
TDM abdominal Ostéodensitométrie Endoscopie digestive haute	R													R	
elastométrie	R									R				R	

Critères d'arrêt du traitement

- **Temporaire**
 - Procédures invasives dont LVO, RF ou CE (arrêt maximum de 8 jours)
- **Définitif**
 - Hémorragie majeure définie par perte de > 2pts d'Hb ou transfusion de 2 CG
 - Thrombopénie auto-immune
 - Insuffisance rénale (cl créat < 60 ml/mn)
 - Thrombopénie < 30000/mm³
 - Thrombose portale
 - Hépatite alcoolique aiguë
 - CHC non traité par tt local
 - Cancers etc..

Compliance

- 30% de perdus de vue
- Éducation thérapeutique initiale par une IDE
- Lieu d'injection (abdomen à éviter)
- Carnet de suivi des auto-injections
- Recueil des emballages des seringues à chaque visite
- Questionnaire « alcool » à chaque visite

Traitements proscris

- Anticoagulants oraux
- Antiagrégants
- Aspirine et AINS
- Dextran

Étude ancillaire

constitution d'un banque biologique

- Étude de la coagulation (M-1, J8, M12, M24):
 - Bilan de thrombophilie (M-1)
 - Activité antiXa
 - Test de génération de thrombine avec et sans thrombomoduline
 - Autres tests de coagulation (fct VIII, vWf, Ddimères, F1+2, TAT, microparticules...)

- Ouverture des centres prévue à partir d'octobre 2014

