

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

CHILDBENOX

Armelle Poujol-Robert
Hôpital Saint Antoine
Juin 2015

- **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

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 **B7-C10**

Objectif principal

- Survie à 2 ans sans complication :
 - Child C 11-15 ou
 - Survenue d'une décompensation
 - Ascite clinique
 - Encéphalopathie
 - hémorragie liée à l'HTP 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 du tronc porte, de CHC, d'infection
- Fibrose
 - élastométrie, fibromètre (cirrhomètre)
- Complications liées au tt et la compliance :
 - hémorragie non liée à HTP, thrombopénie induite par HBPM, ostéoporose
- Survie 6 mois après l'arrêt du traitement

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 du tronc porte, de CHC, d'infection**
- **Fibrose**
 - élastométrie, fibromètre (cirrhomètre)
- **Complications liées au tt et la compliance :**
 - hémorragie non liée à HTP, thrombopénie induite par HBPM, ostéoporose
- **Survie 6 mois après l'arrêt du traitement**

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 du tronc porte, de CHC, d'infection
- Fibrose
 - élastométrie, fibromètre (cirrhomètre)
- Complications liées au tt et la compliance :
 - hémorragie non liée à HTP, thrombopénie induite par HBPM, ostéoporose
- Survie 6 mois après l'arrêt du traitement

Critères d'inclusion

- Age ≥ 18 ans et ≤ 75 ans
- Diagnostic de cirrhose histologique ou selon les critères clinico-biologiques usuels
- Child **B7-C10**, maladie compensée
- Étiologie :
 - Alcool (<30g/j homme, <20g/j femme),
 - VHC sans réplication,
 - 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 non considéré en rémission (6 mois)
- Syndrome de Budd Chiari
- Transplantation hépatique
- Varices de grade 2 ou 3 sans traitement (BB, LVO ou les 2)
- Thrombose du tronc porte
- TIPS
- TP < 35%
- Plaquettes < 50000/mm³,
- Hb < 9g/dl
- Albumine < 20g/L
- Infection par le VIH
- Insuffisance rénale avec clearance créatinine < 60ml/mn
- Ostéoporose T score < -4

Critères d'exclusion

- Ascite, hémorragie liée à l'HTP, encéphalopathie dans les 3 mois précédents l'inclusion
- CHC non considéré en rémission (6 mois)
- Syndrome de Budd Chiari
- Transplantation hépatique
- Varices de grade 2 ou 3 sans traitement (BB, LVO ou les 2)
- Thrombose porte
- TIPS
- TP < 35%
- Plaquettes < 50000/mm³,
- Hb < 9g/dl
- Albumine < 20g/L
- Infection par le VIH
- Insuffisance rénale avec clearance créatinine < 60ml/mn
- Ostéoporose T score < -4

Critères d'exclusion

- Ascite, hémorragie liée à l'HTP, encéphalopathie dans les 3 mois précédents l'inclusion
- CHC non considéré en rémission (6 mois)
- Syndrome de Budd Chiari
- Transplantation hépatique
- Varices de grade 2 ou 3 sans traitement (BB, LVO ou les 2)
- Thrombose du tronc porte
- TIPS
- TP < 35%
- Plaquettes < 50000/mm³,
- Hb < 9g/dl
- Albumine < 20g/L
- Infection par le VIH
- Insuffisance rénale avec clearance créatinine < 60ml/mn
- Ostéoporose T score < -4

Etude

- Étude multicentrique (30 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 : **138**

- 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

visite	M-1	M0 Rando misati on	J8, Si traité	M1	M3	M6	M9	M12	M15	M18	M21	M24	M30
Examen clinique	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Biologie	x		x	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
Tests hemostase spécialisée	x		x					x				x	
Bilan de fibrose : Fibromètre Elastométrie	x							x				x	
Echographie					x	x	x	x	x	x	x		x
TDM abdominal	x											x	
Ostéoden sitométrie	x											x	
Fibroscopie	x											x	

Pour les patients sous Enoxaparine : NFS PlaQ à J16, J21 puis 1 fois par mois

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 du tronc porte
 - Hépatite alcoolique aiguë
 - CHC non traité par tt local
 - Cancers etc..

Compliance

- 30% de perdus de vue attendus
- Éducation thérapeutique initiale par une IDE
- Lieu d'injection (abdomen à éviter)
- Carnet de suivi des auto-injections
- 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...)

règles d'attribution des fonds (1)

budget pour l'étude 700 000 euros

- 1 ère tranche (15% du budget, plafonnée à 50000 euros) à la sélection du projet
- 2^{ème} tranche (25% du budget) dès l'obtention des autorisations (CNIL etc...)
- 3^{ème} tranche (30% du budget) à 50% des inclusions
- 4^{ème} tranche (20% du budget) à la fin du suivi
 - (inclusion : 1.5 ans, durée de l'étude : 2 ans, suivi post tt : 6 mois)
- 5^{ème} tranche (10% du budget) au rapport final.

règles d'arrêt de l'étude

- Arrêt prématuré si moins de 40 patients inclus en 9 mois ...

CHILD B ENOX

- Ouverture des centres en cours
 - St Antoine
 - Beaujon
 - Nancy mi juin

Contact :

- armelle.poujol-robert@sat.aphp.fr
- childbenox@sat.aphp.fr