



## COMMUNIQUE DE PRESSE

### Journée mondiale de la Thrombose 2021

#### Quand la covid-19 met en lumière l'excellence de la recherche médicale française sur la Thrombose : focus sur les réalisations des 2 réseaux F-CRIN, INNOVTE et INI-CRCT

*L'essai clinique Covi-Dose sur l'efficacité et la tolérance d'un traitement anticoagulant à dose majorée chez les patients hospitalisés pour une COVID-19, labellisé « Priorité nationale de Recherche » par CAPNET\* a inclus 1000 patients issus de 24 centres (CHU et CHG) dans toute la France. Covi-Dose, promu par le CHRU de Nancy, et adossé aux réseaux F-CRIN « INNOVTE » et « INI-CRCT », met en lumière l'excellence de la recherche clinique française. Ses résultats, attendus par l'Organisation Mondiale de la Santé, auront un impact direct sur la prise en charge des patients à l'échelon national et international.*

*Cette étude, unique par son ampleur, révèle la puissance d'un travail collectif et la performance du travail en réseaux labellisés par FCRIN pour une recherche clinique de très haut niveau. Le point avec les Prs Stéphane ZUILY (service de médecine vasculaire, CHRU de Nancy), Francis COUTURAUD (Service de Pneumologie, CHU de Brest), et Laurent BERTOLETTI (Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, Hôpital Nord, CHU de St-Etienne).*

Les réseaux de recherche F-CRIN sur la thrombose INNOVTE et les complications cardio-rénales INI-CRCT réalisent ensemble depuis 2020 un essai clinique de grande ampleur pour protéger les patients atteints de COVID-19 du risque de phlébite et d'embolie pulmonaire. Initié par le Pr Stéphane ZUILY (service de médecine vasculaire, CHRU de Nancy), et promu par le CHRU de Nancy, avec l'accompagnement de l'infrastructure F-CRIN et de ses réseaux INNOVTE et INI-CRCT, cette étude française, financée par la DGOS (Programme Hospitalier de Recherche Clinique-PHRC interrégional 2020 Covid), et soutenue financièrement par la Région Grand Est et la Métropole du Grand Nancy, a inclus 1000 patients issus de 24 centres de toute la France. Elle intéresse vivement l'Organisation Mondiale de la Santé qui a proposé d'utiliser sa base de données unique et en attend les résultats. **Pourquoi cette étude est-elle si innovante ? Où en est la recherche française dans les traitements de la Thrombose ?** Le point avec les experts concernés.



#### **Pouvez-vous nous rappeler ce qu'est la thrombose et le lien avec la Covid-19 ?**

Pr S. Zuily: La Maladie Veineuse Thrombo Embolique (MVTE) regroupe les thromboses veineuses superficielles ou profonde (phlébite/ caillots de sang dans une veine le plus souvent au niveau des jambes) et l'embolie pulmonaire (migration de ces caillots dans les poumons). Elles touchent 50 000 à 150 000 patients en France et sont responsables de 5 000 à 10 000 décès chaque année. Elles représentent la troisième cause cardiovasculaire de décès en Europe, et l'une des premières causes de décès des moins de 45 ans en France. Outre les facteurs de risques classiques (hérédité, prise d'une pilule contraceptive, suites d'une immobilisation ou d'une intervention chirurgicale), la crise sanitaire a mis en évidence

un risque inhabituellement élevé de thromboses des veines et d'embolies pulmonaires chez les patients hospitalisés pour une COVID-19, en particulier chez les malades de soins intensifs et ce malgré un traitement anticoagulant à dose habituelle. Compte tenu du nombre grandissant de patients dans ce cas, la question était de savoir si, en augmentant les doses de traitement anticoagulant, on pouvait réduire le risque de thrombose sans d'augmenter de manière déraisonnée le risque de saignement. Nous devons donc réaliser une étude en urgence. J'ai fait appel aux réseaux de recherche « F-CRIN » sur la thrombose INNOVTE et sur les complications cardio-rénales INI-CRCT pour faire en sorte de mobiliser rapidement les troupes non seulement au CHRU de Nancy, mais aussi partout en France et c'est là que l'essai Covi-Dose est né. (Pour plus d'informations, voir le film dédié à la genèse du projet et à ses acteurs <https://youtu.be/eLftsvtTi4w>)

### **En quoi cet essai clinique est-il si innovant?**

Pr F. Couturaud : D'une part parce qu'il s'agit d'une des plus grandes études mondiales réalisée aussi rapidement et sur une si grande échelle, avec l'objectif de travailler tous ensemble pour une recherche clinique ultraperformante à un très haut niveau. C'est la première fois que l'on réussit à mobiliser tous les grands acteurs de la recherche française sur la thrombose (chefs de projet, méthodologistes, médecins hospitaliers, infirmières de recherche clinique..), faire contribuer autant de centres contributeurs et inclure 1000 patients majeurs dans toute la France, en un temps record. Cela a demandé une énorme logistique. Cette étude unique au monde révèle la puissance d'un travail collectif, des investigateurs de 24 CHU et hôpitaux généraux français, coordonnés par le CHRU de Nancy (promoteur), avec pour catalyseur majeur les réseaux (F-CRIN) INNOVTE et INI-CRCT, ce qui lui vaut d'être labellisée « Priorité nationale de Recherche » par CAPNET et d'être repérée par l'Organisation Mondiale de la Santé.



### **Où en êtes-vous concrètement de cet essai. Quels sont les premiers résultats ?**

Pr S. Zuily : Aujourd'hui, les inclusions de patients sont terminées. Il reste un travail de recueil de données et de suivi. Nous avons déjà récupéré des milliers de données que les statisticiens et les équipes de recherche sont en train d'analyser afin de répondre à l'attente internationale sur le sujet. Nous sommes vraiment dans le feu de l'action pour pouvoir publier très rapidement des résultats de qualité qui soient rapidement partagés au niveau international avec les cliniciens, et les organisations telles que l'OMS. L'objectif de Covi-Dose est d'évaluer l'efficacité et la tolérance d'un traitement anticoagulant à dose majorée chez les patients hospitalisés pour une COVID-19, par rapport à un traitement à dose habituelle donné dans la prévention des thromboses à l'hôpital. En outre, Covi-Dose, qui inclut notamment des patients avec une insuffisance rénale avancée, grâce à la participation du Pr Rossignol (Néphrologue, médecin vasculaire spécialiste d'hypertension artérielle et Professeur de Thérapeutique, CHRU de Nancy) coordonnateur du réseau INI-CRCT (Investigation Network Initiative-Cardiovascular and Renal Clinical Trialists), permettra, par son ampleur, d'avoir des renseignements très utiles pour soigner également ces patients, habituellement exclus des grands essais cliniques de prévention cardiovasculaire -dont la thrombose.

### **Quelles sont les avancées de la recherche française sur la thrombose ?**

Pr F. Couturaud : Nous avons actuellement plus de 15 essais cliniques en cours et avons mis en place des protocoles phares pour des milliers de patients. Nous sommes par exemple les seuls au monde à travailler sur la personnalisation et l'optimisation des doses de traitement anticoagulant chez les patients à très haut risque de récurrence de thrombose : patients avec thromboses inexpliquées (essai « RENOVE »), patients avec cancer (essai « APICAT »), insuffisants rénaux (essai « VERDICT »), chirurgie bariatrique (essai de phase I « ABSORB »). Avec les équipes hollandaises, nous avons validé le premier algorithme de diagnostic de l'embolie pulmonaire chez la femme enceinte (essai ARTEMIS) ; et notre réseau a participé activement à un essai international sur l'anticoagulation préventive optimale chez la femme enceinte à haut risque de thrombose (essai HIGHLOW). Dans le cadre de l'étude des patients à profils particuliers, nous avons aussi montré que les patients atteints d'exacerbation de maladies bronchiques chroniques étaient à très haut risque d'embolie pulmonaire et qu'une recherche systématique de l'embolie pulmonaire était indiquée dans ce contexte (essai « PEP »). Enfin, nous avons publié la plus grande étude de validation des outils permettant de traiter certains patients atteints d'embolie pulmonaire en ambulatoire (essai « HOME-PE »), ce qui représente une transformation profonde des pratiques cliniques. Tous ces programmes de recherche clinique conduisent directement à un changement des pratiques, des recommandations internationales et à une amélioration majeure du pronostic des patients atteints de maladie veineuse thrombo-embolique.

## Quel est l'apport de l'infrastructure F-CRIN dans la mise en place de ces études ?



Pr L. Bertoletti : Ces études nécessitent une coordination très importante, favorisée grâce au soutien déterminant des réseaux F-CRIN. Ils permettent de catalyser, en synergie avec les promoteurs, les efforts des investigateurs expérimentés de multiples centres hospitaliers (CHU et CHG) et de leur Direction de la recherche, de l'idée de recherche à la mise en place du protocole, de l'inclusion des patients à la récupération et la gestion des données. L'infrastructure F-CRIN favorise ainsi la mise en place d'études de grande ampleur, avec un nombre important de success stories. Espérons que cela sera le cas pour COVI-DOSE et que les résultats, attendus pour la fin de l'année auront un impact direct sur la prise en charge des patients à l'échelon national et international, témoigneront de l'excellence de la recherche clinique française. Si COVI-DOSE a permis de mettre en place

une synergie entre INNOVTE et un autre réseau F-CRIN (INI-CRCT), d'autres études à venir permettent de rassembler les forces nationales, comme par l'exemple l'essai BAT-VTE, financé au Programme Hospitalier de Recherche Clinique (PHRC) 2021 et soutenu par le réseau F-CRIN FACT. C'est toute la force de l'infrastructure F-CRIN que de rassembler les réseaux experts dans 12 pathologies et de favoriser le travail collectif en recherche clinique.

### **A propos de INNOVTE (F-CRIN)**

Labellisé F-CRIN en 2014, piloté par les Prs Francis COUTURAUD (Service de Pneumologie, CHU de Brest) et Laurent BERTOLETTI (Service de Médecine Vasculaire et Thérapeutique, Hôpital Nord, CHU de St-Etienne), le réseau de recherche clinique sur la Thrombose INNOVTE (Investigation Network On Venous Thrombo-Embolicism) effectue de nombreux travaux de recherche (essais cliniques industriels et académiques) sur la Maladie Veineuse Thrombo-Embolique (MVTE) à l'échelle internationale dans le but de développer des traitements anticoagulants préventifs (éviter la formation de caillots) ou thérapeutiques (pour soigner les malades) ou encore améliorer le diagnostic médical. Constitué à l'origine de médecins cliniciens, le réseau INNOVTE compte aujourd'hui une cinquantaine de centres investigateurs, 6 centres de recherche clinique, 5 unités INSERM, 9 unités de recherche fondamentale spécialisées en biologie, imagerie et/ou pharmacologie, ainsi que 2 collaborations européennes avec Bruxelles et Genève. Outre l'étude COVIDOSE, INNOVTE a déjà réalisé 55 publications et mène actuellement 15 études Pour plus d'information : <https://www.innovte-thrombosisnetwork.eu/>

### **A propos de INI CRCT (F-CRIN)**

Créé et labellisé par FCRIN en 2014, coordonné par le Pr Patrick Rossignol (Médecin coordonnateur du Centre d'Investigation Clinique -Plurithématique de Nancy-CHRU Nancy -Inserm-Université de Lorraine), INI-CRCT est un réseau de recherche d'excellence, composé d'hommes et de femmes qui ont décidé de travailler ensemble pour améliorer le pronostic cardiovasculaire des patients insuffisants rénaux. Il associe, pour la première fois, des leaders français ayant une expertise dans le domaine cardio rénal à travers une approche multidisciplinaire (cardiologues, néphrologues, médecins vasculaires, chirurgiens cardiaques et chirurgiens vasculaires, anesthésistes réanimateurs, internistes, gériatres, médecins généralistes, méthodologistes, épidémiologistes, chercheurs fondamentaux, ainsi qu'une ARO (Academic Research Organisation- Fondation FORCE), le réseau des CIC Cardiovasculaires INSERM -DGOS, des centres d'hémodialyse, des réseaux d'insuffisance cardiaque, l'agence de la Biomédecine, la fondation NIT de l'Université de Lorraine. Sa cellule de coordination est certifiée ISO9001 depuis 2019. INI-CRCT a contribué à 538 publications <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/?term=INI-CRCT> Pour plus d'information : <https://inicrct.fr/>

### **A propos de F-CRIN**

Créée en 2012, portée par l'INSERM et financée par l'ANR et le ministère de la Santé, F-CRIN (French Clinical Research Infrastructure Network) est une infrastructure d'excellence au service de la recherche clinique française. Elle a pour but de renforcer la compétitivité de la recherche clinique française à l'international, faciliter la mise en place d'essais cliniques académiques ou industriels, et développer l'expertise des acteurs de la recherche clinique, en mutualisant les savoir-faire, les objectifs et les moyens. L'organisation, qui dispose d'une unité de coordination nationale localisée à Toulouse, regroupe 12 réseaux d'investigation clinique ciblant des maladies d'intérêt général international (Parkinson, Asthme Sévère, Thrombose, Obésité, Cardio-néphrologie, Sclérose en Plaques, Maladies de la rétine, Maladies auto-immunes, Vaccinologie, Cardiologie), 3 réseaux d'expertise et de méthodologie (Maladies Rares, Dispositifs Médicaux, Epidémiologie) et une plateforme de supports sur mesure offrant l'ensemble des services nécessaires à la conduite des essais cliniques. Au total, F-CRIN représente une force de frappe de plus de 1400 professionnels en recherche clinique. F-CRIN bénéficie du soutien de l'ANR, du CHU de Toulouse et de l'Université « Paul Sabatier » Toulouse III. Pour plus d'informations : <https://www.fcrcr.org/>

**Contact presse : EVE'VOTREDIRCOM – servicepresse@votredircom.fr - 06 62 46 84 82**

*\*Comité ad-hoc de pilotage national des essais thérapeutiques et autres recherches sur la COVID-19*