

HÉMOSTASE ET THROMBOSE EN 2024 : INGÉNIOOSITÉ ET PROUESSES BIOTECHNOLOGIQUES

Témoins d'une ingéniosité remarquable et d'une valorisation des progrès de la biotechnologie, les innovations dans le domaine de l'hémostase et de la thrombose abordées dans cet article devraient susciter autant d'admiration que d'enthousiasme et d'espoir pour nos patients.

Parmi ces avancées, citons le développement d'un facteur X chimérique capable de contourner et de restaurer l'hémostase chez les patients traités par des anticoagulants oraux directs ciblant le facteur X (FX). Une molécule (Inno8), composée de deux nanobodies reconnaissant respectivement le FIXa et le FX, se liant dans la circulation sanguine à l'albumine et capable de traverser la barrière digestive, devrait permettre de traiter les patients hémophiles A par voie orale, une ambition inimaginable il y a encore peu de temps. Par ailleurs, les lymphocytes B modifiés pour acquérir la capacité de produire du facteur IX ainsi que les cellules souches hématopoïétiques ayant intégré le gène du FVIII ouvrent des perspectives exceptionnelles pour la thérapie génique de ces deux maladies. Enfin, une vaste étude française démontre l'intérêt de privilégier une dose réduite d'AOD chez les patients ayant des antécédents de maladie thromboembolique veineuse et candidats à une anticoagulation prolongée.

Déjà applicables en clinique ou nécessitant une plus large validation, ces données et innovations devraient avoir un impact considérable dans l'avenir sur la pratique d'une discipline en pleine révolution.

Cédric Hermans

MOTS-CLÉS ► Anticoagulant oral direct, agent de réversion, hémophilie, thérapie génique

Hemostasis and thrombosis in 2024: ingenuity and biotechnological achievements

The innovations in hemostasis and thrombosis discussed in this article, which are demonstrations of remarkable ingenuity and advances in biotechnology, should inspire admiration as well as enthusiasm and hope for our patients.

Among these advances, the development of a chimeric Factor X capable of bypassing and restoring hemostasis in patients treated with direct oral anticoagulants (DOAC) targeting Factor X is noteworthy. A molecule (Inno8) composed of two nanobodies that recognize Factor IXa and Factor X, respectively, bind to albumin in the bloodstream, and are able to cross the digestive barrier is expected to enable oral treatment for hemophilia A patients – an unimaginable ambition until recently. Furthermore, modified B lymphocytes engineered to produce Factor IX and hematopoietic stem cells integrating the Factor VIII gene open exceptional perspectives for gene therapy in these two diseases. Finally, a large French study has highlighted the benefits of prioritizing a reduced dose of DOACs in patients with a history of venous thromboembolism who require prolonged anticoagulation.

These data and innovations, whether already applicable in clinical practice or requiring further validation, will have a significant impact on the future of a rapidly evolving field.

KEYWORDS

Direct oral anticoagulant, reversal agent, hemophilia, gene therapy

SOMMAIRE

VMX-C001 : un changement de paradigme pour la restauration de l'hémostase chez les patients sous anticoagulants oraux directs inhibant le FXa

Inno8 : un agent mimétique du FVIII pour traiter l'hémophilie A par voie orale

Lymphocytes B génétiquement modifiés pour traiter l'Hémophilie B

Transplantation Autologue de Cellules Souches et Lentivirus : une Alternative pour la Thérapie Génique de l'Hémophilie A

Maladie thrombo-embolique veineuse et anticoagulation à long terme : dose standard versus dose réduite des anticoagulants oraux directs

AFFILIATIONS

Division of Haematology, Haemostasis and Thrombosis Unit, Saint-Luc University Hospital, Université catholique de Louvain (UCLouvain), Brussels, Belgium

C. Hermans: <http://orcid.org/0000-0001-5429-8437>

CORRESPONDANCE

Pr Cédric Hermans, MD, PhD, FRCP (Lon, Edin)

Cliniques universitaires Saint-Luc - UCLouvain

Haemostasis and Thrombosis Unit / Division of Adult

Haematology

Avenue Hippocrate 10 - 1200 Brussels / BELGIUM

E-mail : cedric.hermans@uclouvain.be

E-mail (bis) : hermans.cedric@gmail.com

@HermansCedric (Twitter)

Conflits d'intérêt

Le Professeur Cédric HERMANS déclare avoir reçu des honoraires au titre d'expert, consultant ou orateur des firmes Bayer suivantes possiblement concernées par le contenu de cet article : Pfizer, BMS, Daiichi Sankyo, Hoffmann-la Roche, CSL-Behring, Regeneron, Novo Nordisk.

VMX-C001 : UN CHANGEMENT DE PARADIGME POUR LA RESTAURATION DE L'HÉMOSTASE CHEZ LES PATIENTS SOUS ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS INHIBANT LE FXa

Actuellement, plus de 25 millions de patients dans le monde reçoivent des anticoagulants oraux directs ciblant le facteur Xa (FXa-DOACs), un nombre qui devrait augmenter avec la prévalence croissante de la fibrillation auriculaire, estimée à une augmentation de 60% d'ici 2050. De plus, l'expiration des brevets des DOACs avant la fin de la décennie devrait améliorer leur accessibilité. Chaque année, 2 à 3% des utilisateurs de FXa-DOACs souffrent d'un saignement grave spontané, et 3% supplémentaires nécessitent une chirurgie d'urgence, entraînant plus d'un million de cas par an nécessitant des soins d'urgence. De plus, au moins 40% des personnes à risque de maladie thromboembolique ne reçoivent pas d'anticoagulation en raison des préoccupations liées aux risques hémorragiques et aux complications chirurgicales.

À l'heure actuelle, la gestion de l'hémostase chez les patients sous FXa-DOACs repose souvent sur l'utilisation des concentrés de complexe prothrombinique (PCCs) (1). Bien que les PCCs soient censés agir en améliorant la génération de thrombine, ils présentent plusieurs limites, notamment une utilisation hors autorisation de mise sur le marché et une efficacité sous-optimale, en particulier à des niveaux élevés de FXa-DOACs. Les PCCs ne sont pas de véritables agents de réversion mais plutôt des options thérapeutiques non spécifiques. L'andexanet alfa, qui séquestre les FXa-DOACs pour les éliminer de la circulation, est associé à un risque thrombotique accru et n'est pas approuvé pour une utilisation en chirurgie. De plus, il neutralise l'héparine, compliquant son utilisation en milieu chirurgical.

Le VMX-C001 représente un changement potentiel de paradigme potentiel dans la restauration de l'hémostase chez les patients sous FXa-DOACs (2). Il s'agit d'un FX recombinant humain modifié insensible aux FXa-DOACs. En contournant les effets inhibiteurs des FXa-DOACs, VMX-C001 rétablit rapidement la coagulation. Cet agent innovant s'inspire du venin du serpent brun commun d'Australie (*Pseudonaja textilis*), qui contient un FX analogue capable d'activer la coagulation lors de l'envenimation (3). Ce FXa d'origine venimeuse est hautement résistant à l'inhibition par les anticoagulants naturels comme l'antithrombine et les FXa-DOACs, notamment l'apixaban.

Le FXa du venin n'est exprimé que dans la glande à venin du serpent, tandis que son foie produit une variante différente du FX qui reste sensible à l'inhibition par l'apixaban.

L'analyse structurale a révélé des différences majeures entre les sites actifs du FXa humain et du FXa venimeux, notamment au niveau de la boucle 99. Cette région du FXa venimeux possède une insertion unique de 16 acides aminés, élargissant la boucle 99, modifiant le site actif et empêchant ainsi la liaison de l'apixaban. Afin d'explorer davantage ce mécanisme, une molécule chimérique de FX a été conçue en remplaçant la boucle 99 du FX humain par celle du FX venimeux, créant ainsi VMX-C001.

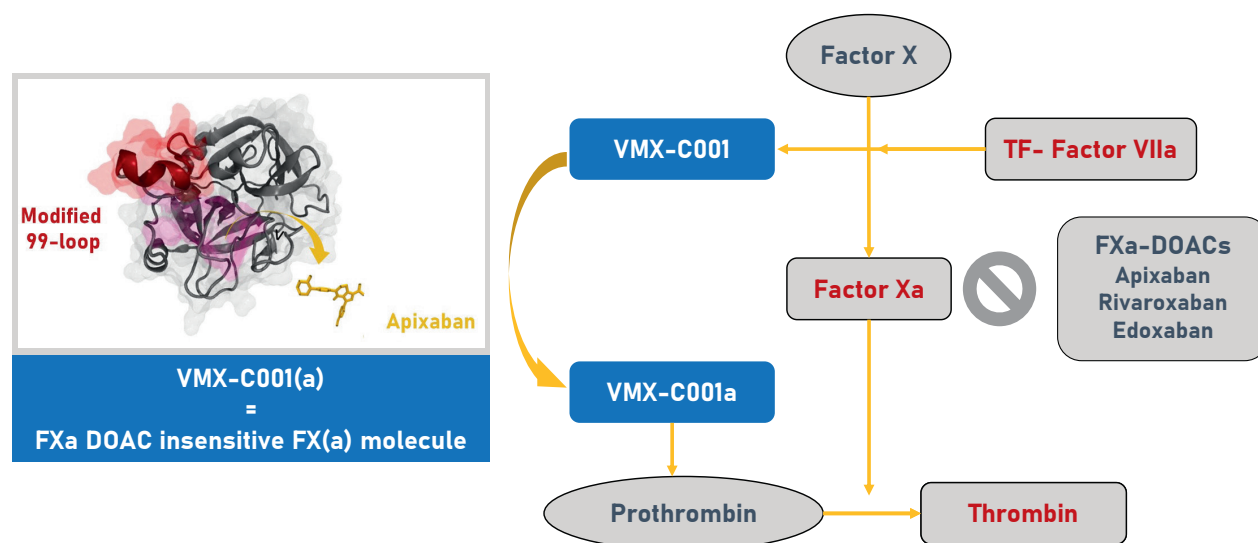
VMX-C001 n'est pas un agent de réversion mais un agent de contournement (*bypassing agent*) (Figure 1). En conditions normales, le FX est converti en FXa lors d'une lésion vasculaire via le complexe ténase TF-FVIIa, déclenchant la coagulation. Les FXa-DOACs, tels que l'apixaban, le rivaroxaban et l'edoxaban, inhibent le FXa et empêchent la génération de thrombine. VMX-C001 contourne cette inhibition en remplaçant le FX endogène dans la cascade de coagulation, permettant la génération de thrombine dès son activation (4).

Dans des études précliniques, VMX-C001 a efficacement empêché les saignements induits par le rivaroxaban dans un modèle de lésion hépatique chez le primate (5). Une étude de phase 1 a confirmé que VMX-C001 était bien toléré, sans événements thrombotiques ni anomalies des marqueurs de coagulation (D-dimères, fragments de prothrombine, complexes thrombine-antithrombine). Des anticorps de faible titre ont été détectés chez 22 des 78 sujets, tous spécifiques du VMX. De plus, VMX a montré une demi-vie de 24 à 30 heures, nettement plus longue que la demi-vie typique des FXa-DOACs.

Ces résultats suggèrent que VMX-C001 constitue une option thérapeutique prometteuse pour les patients sous FXa-DOACs, avec une bonne efficacité, un faible risque thrombotique, un effet rapide et une demi-vie plasmatique prolongée. Sa compatibilité avec l'héparine est actuellement évaluée dans un essai de phase 1. En outre, VMX est en cours de développement sous une forme liquide congelée, permettant une administration en 10 secondes avec une dose standardisée applicable à tous les FXa-DOACs.

VMX-C001 représente une avancée majeure dans la prise en charge d'urgence des patients sous FXa-DOACs. Un développement clinique supplémentaire sera essentiel pour confirmer son rôle en tant qu'agent de contournement dans la restauration de l'hémostase chez ces patients.

FIGURE 1.



VMX-C001 est un agent de contournement/bypass plutôt qu'un agent de réversion. Dans des circonstances normales, le FX est converti en FXa par le complexe ténase TF-FVIIa lors d'une lésion vasculaire. Le FXa activé déclenche ensuite le processus de coagulation en convertissant la prothrombine en thrombine. Les inhibiteurs du FXa (AOD-FXa) tels qu'apixaban, rivaroxaban et edoxaban se lient au FXa et l'inhibent, interrompant ainsi efficacement la génération de thrombine. VMX-C001 contourne cette inhibition en remplaçant le FX endogène dans la cascade de coagulation. Une fois activé en FXa, VMX-C001 facilite la génération de thrombine, restaurant ainsi le processus de coagulation malgré la présence des AOD-FXa.

Inno8 : UN AGENT MIMÉTIQUE DU FVIII POUR TRAITER L'HÉMOPHILIE A PAR VOIE ORALE

Le développement d'un anticorps bispécifique mimant l'action catalytique du facteur VIII (FVIII) en se liant au facteur IXa (FIXa) et au facteur X (FX) représente l'une des plus grandes avancées thérapeutiques dans le traitement de l'hémophilie A. Cette approche mimétique du FVIIIa permet un traitement prophylactique sous-cutané de l'hémophilie A (HA) avec une fréquence d'administration variant d'une fois par semaine à une fois par mois, réduisant ainsi le fardeau thérapeutique pour les patients.

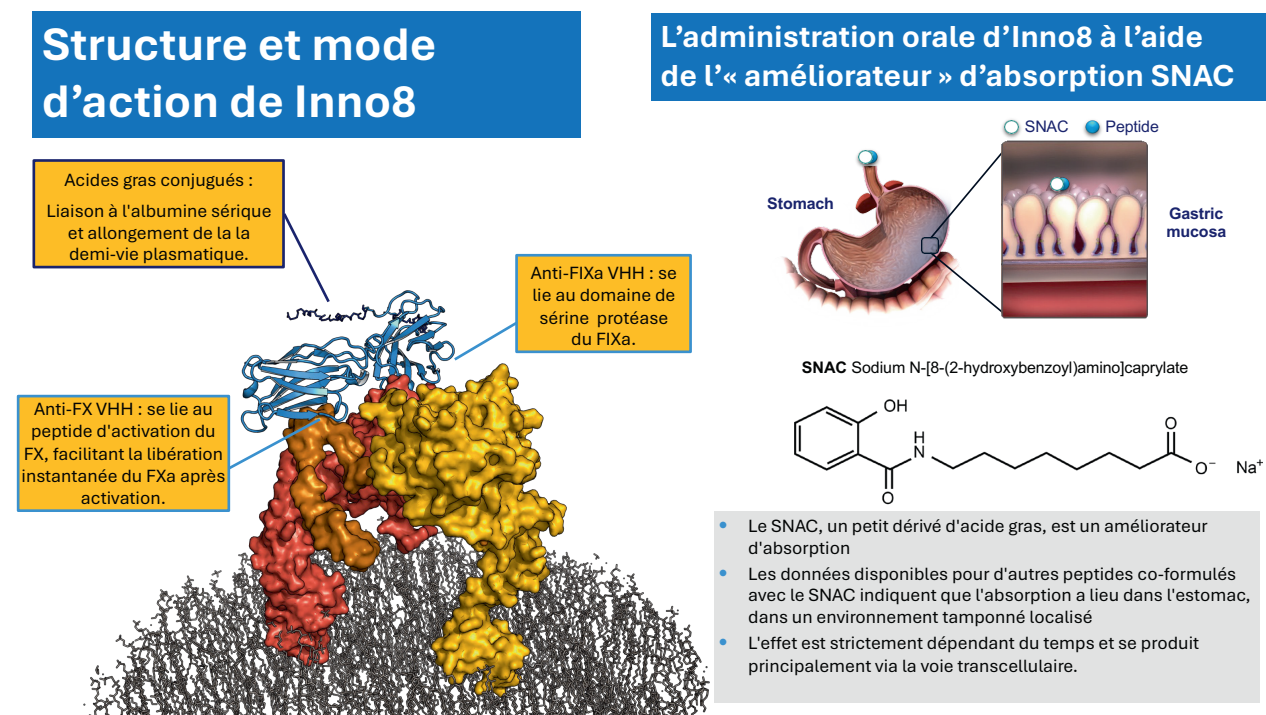
Un traitement administrable par voie orale pourrait constituer la prochaine avancée majeure dans la prise en charge des formes modérées à sévères de l'HA, en éliminant complètement le besoin d'injections. Cependant, l'administration orale de grosses molécules constitue un défi technique majeur, nécessitant une optimisation approfondie de la puissance, des propriétés biophysiques et de la formulation.

La société pharmaceutique Novo Nordisk a récemment développé Inno8, une nouvelle molécule mimétique du FVIIIa, dotée d'une puissance ultra-élevée, visant à

permettre un traitement oral quotidien de l'hémophilie A (6). Inno8 a été conçu en associant deux fragments VHH à chaîne lourde unique reconnaissant respectivement le FIXa et le FX humains. Les VHH à chaîne lourde (aussi appelés nanobodies ou domaines variables des anticorps à chaîne lourde) sont des fragments d'anticorps dérivés des immunoglobulines atypiques naturellement présentes chez les camélidés (comme les lamas et les chameaux) et certaines espèces de poissons. Contrairement aux anticorps conventionnels (IgG), qui possèdent à la fois des chaînes lourdes et des chaînes légères, les anticorps à chaîne lourde (*heavy-chain-only antibodies*, ou HCAbs) ne contiennent que des chaînes lourdes, et leur domaine variable est constitué uniquement d'un VHH (*Variable Heavy-chain domain*).

Dans le cas d'Inno8, il s'agit d'un anticorps bi-domaine VHH, ce qui signifie qu'il comporte deux fragments VHH spécifiques capables de se lier à des cibles précises impliquées dans la coagulation (le FIXa et le FX), lui conférant ainsi une activité mimétique du FVIIIa (Figure 2).

FIGURE 2. Structure et mode d'action d'Inno8 un agent mimétique du F8 administré par voie orale



Une ingénierie protéique approfondie a visé à améliorer sa puissance in vitro. Avec un poids moléculaire total d'environ 30 kDa, Inno8 est cinq fois plus petit qu'un anticorps IgG. Inno8 a en outre été modifié pour se lier à l'albumine sérique humaine en circulation, prolongeant ainsi sa demi-vie plasmatique. La puissance in vitro a été évaluée à l'aide d'un test de génération de thrombine avec du plasma HA et d'une étude thromboélastographique avec du sang total sain neutralisé pour le FVIII. À l'aide de ces tests globaux, il a été démontré qu'Inno8 atteignait une activité in vitro similaire à celle de l'analogie séquence-identique de l'éminizumab à des concentrations environ 90 fois plus faibles.

Inno8 a été formulé avec du sodium N-[8-(2-hydroxybenzoyl)amino]caprylate (SNAC) pour une administration perorale. L'absorption orale et la demi-vie plasmatique systémique ont été estimées chez le chien beagle. Inno8

a montré une biodisponibilité orale et une longue demi-vie systémique d'environ 113 heures chez le chien beagle. Le profil d'Inno8 pourrait ainsi permettre un traitement prophylactique oral une fois par jour de l'hémophilie A.

Inno8 est donc un nouvel anticorps bi-domaine mimétique du FVIIIa, de petite taille, doté d'une puissance ultra-élevée, d'une longue demi-vie plasmatique et d'une absorption orale, démontrant son potentiel en tant que tout premier traitement oral de l'hémophilie A sévère.

Un essai clinique de phase 1 est en cours pour évaluer Inno8 chez des volontaires masculins en bonne santé. L'étude vise à évaluer la sécurité, la tolérabilité, la pharmacocinétique et la pharmacodynamie d'Inno8 afin de soutenir son développement ultérieur pour les personnes atteintes d'hémophilie A. Le recrutement des participants est actuellement en cours.

LYMPHOCYTES B GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉS POUR TRAITER L'HÉMOPHILIE B

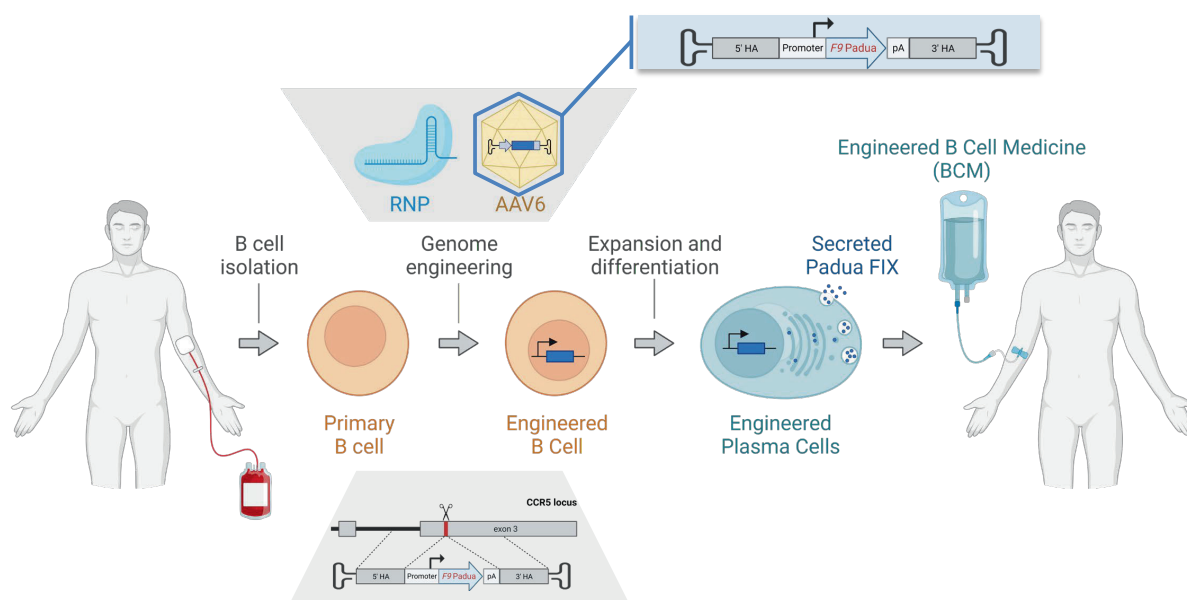
Le traitement de l'hémophilie B actuellement recommandé repose sur l'administration prophylactique de FIX exogène recombinant. Malgré le développement de concentrés de FIX à demi-vie prolongée, ce traitement impose des perfusions intraveineuses régulières pour maintenir un niveau thérapeutique adéquat. Plus récemment, la thérapie génique basée sur des vecteur adéno-associé (AAV) ciblant le foie a été approuvée pour certains adultes et représente une option thérapeutique innovante.

Malgré ces avancées, de nombreux besoins médicaux non satisfaits persistent. Les perfusions intraveineuses fréquentes constituent une charge importante pour les patients et leurs aidants. De plus, si la thérapie génique est une solution prometteuse pour certains patients, elle comporte des contraintes et des incertitudes, notamment son absence de validation chez les enfants, pour lesquels la croissance du foie constitue un obstacle. En effet, le matériel génétique administré restant sous forme épisomale au niveau des cellules transfectées, il est perdu lors de la croissance hépatique.

Les cellules plasmatiques humaines différenciées à partir de lymphocytes B génétiquement modifiés, appelées *B Cell Medicines* (BeCMs), pourraient représenter une nouvelle approche thérapeutique durable pour l'hémophilie (7). Ces cellules présentent plusieurs avantages, notamment une persistance à long terme, potentiellement sur plusieurs décennies, une capacité élevée de sécrétion protéique, une greffe sans conditionnement préalable de l'hôte, ainsi qu'une possibilité d'administration répétée, en faisant une plateforme attractive pour un approvisionnement prolongé en protéines thérapeutiques.

Une plateforme BeCM de précision, modulable et à large utilité thérapeutique, a récemment été développée. Dans cette approche, des lymphocytes B humains primaires ont été isolés, activés et modifiés génétiquement par édition CRISPR/Cas9, suivie par l'insertion du gène FIX humain dans le locus sécurisé CCR5. Les cellules ont ensuite été expansées et différenciées vers une lignée de cellules plasmatiques, produisant ainsi du FIX fonctionnel (Figure 3).

FIGURE 3.



BE-101 est une thérapie cellulaire de précision utilisant des cellules B génétiquement modifiées afin de produire et de sécréter le facteur IX (FIX), une protéine essentielle à la coagulation sanguine. Les cellules B sont modifiées pour fonctionner comme une « usine de production » de FIX dans l'organisme. Une simple perfusion de ces cellules permet leur implantation et leur activation dans le corps. Contrairement à d'autres thérapies cellulaires qui nécessitent une immunosuppression ou une préparation préalable, BE-101 peut être administré directement, facilitant ainsi son utilisation clinique. Ce type de thérapie est particulièrement prometteur pour les patients atteints d'hémophilie B, une maladie rare caractérisée par un déficit en facteur IX, en leur offrant une production continue et endogène de cette protéine, réduisant ainsi le besoin d'injections fréquentes de FIX recombinant.

Les résultats expérimentaux ont montré une intégration ciblée du gène FIX dans environ 40% des cellules, une production de FIX évaluée à environ 40% du taux de sécrétion des IgG, ainsi qu'une gamma-carboxylation du domaine Gla du FIX essentielle à son activité biologique. Des tests fonctionnels ont démontré l'activité biologique du FIX produit par les BeCMs à l'aide d'un test de céphaline activée (aPTT) et d'un test chromogénique *in vitro*, tous deux dépendants de la vitamine K.

Les études *in vivo* ont confirmé la production de FIX pendant au moins 20 semaines chez des souris NOG-hIL6 immuno-

déficientes, sans anomalie clinique ni mortalité observée au cours d'études de sécurité de 28 jours et 5 mois. Une analyse de la biodistribution a montré que les BeCMs se greffent et persistent dans la moelle osseuse au fil du temps.

Il s'agit donc d'une thérapie génique *ex vivo* de précision basée sur des lymphocytes B modifiés, capables de produire des niveaux actifs et soutenus de FIX pour le traitement de l'hémophilie B. Cette approche innovante pourrait constituer une alternative durable et efficace aux traitements existants. Une étude clinique de phase 1 est actuellement en cours (8).

TRANSPLANTATION AUTOLOGUE DE CELLULES SOUCHES ET LENTIVIRUS : UNE ALTERNATIVE POUR LA THÉRAPIE GÉNIQUE DE L'HÉMOPHILIE A

Les limitations des vecteurs viraux adéno-associés (AAV) pour la thérapie génique de l'hémophilie A incluent des restrictions de taille pour l'insertion du cDNA, une immunogénicité et des préoccupations quant à leur viabilité à moyen et long terme. La nature épisomale du matériel génétique transféré limite l'amplification génique hors cible, mais entraîne un risque de perte d'information lors des divisions cellulaires. À l'inverse, les virus intégratifs peuvent assurer une conservation prolongée de l'information génétique, mais présentent un risque d'intégration aléatoire. Les vecteurs lentiviraux avec un système auto-inactivant (SIN) réduisent le risque de dérégulation des gènes adjacents. Une étude de phase 1 publiée dans le *New England Journal of Medicine* phase 1 a utilisé un lentivirus sur des cellules souches hématopoïétiques avec un transgène FVIII de nouvelle génération (9). Le produit de thérapie génique repose sur un vecteur lentiviral de troisième génération avec un système SIN. Le transgène, ET3, est un cDNA optimisé du FVIII, favorisant une expression améliorée du FVIII et une réduction du stress cellulaire. Le promoteur CD68 restreint l'expression aux cellules CD68+, principalement les monocytes et les macrophages. La transduction modifie les cellules souches hématopoïétiques pour une viabilité à long terme, mais l'expression du FVIII est limitée aux cellules à courte durée de vie. L'administration a impliqué la collecte de cellules souches périphériques CD34+ à l'aide de G-CSF et de Plerixafor, une procédure standard dans les traitements des hémopathies malignes comme le myélome. Les cellules ont été transduites *ex vivo*, puis

évaluées pour l'efficacité d'intégration virale et la viabilité cellulaire. Un conditionnement par le tréosulfan (14 mg/m² pendant 3 jours) et la fludarabine (30 mg/m² pendant 4 jours) a précédé l'infusion des cellules CD34+ modifiées (Figure 4).

Cinq patients indiens (âgés de 22 à 41 ans) atteints d'hémophilie A sévère ont été traités dans cette étude de phase 1. Les taux de saignement annuel (*annual bleeding rate* ou ABR) avant traitement variaient de 20 à 120, les scores HJHS de 26 à 46, tous recevant un traitement à la demande avec plus de 100 d'exposition au concentré de FVIII. La dose de thérapie génique administrée variait de 5 à 6 x 10⁶ cellules CD34+ /kg, avec des nombres de copies de vecteur entre 0,6 et 2,2 par cellule. Le suivi s'est étendu de 9 à 27 mois. Le conditionnement a entraîné environ 10 jours d'aplasie, avec une sortie hospitalière vers le 15e jour. La mucosite (grade 1-2) a été l'effet secondaire le plus significatif, mais a permis aux patients de conserver une alimentation orale.

Concernant l'efficacité, tous les patients ont présenté un taux annuel de saignement (ABR et ABR articulaire) nul. Les niveaux d'activité du FVIII un mois après la greffe étaient de 5,2%, 1,7%, 37,1%, 19,3% et 39,9%, montrant une stabilité et même de légères augmentations au fil du temps (Figure 5). L'activité du FVIII était bien corrélée entre les tests d'hémostase (en une étape et chromogénique), ainsi qu'avec le nombre de copies de vecteur dans le sang, la moelle osseuse et l'activité du FVIII. Aucun signe d'expansion clonale n'a été observé sur un suivi de 6 à 22 mois.

FIGURE 4. Thérapie génique avec lentivirus de cellules hématopoïétiques CD34+ pour l'hémophilie A

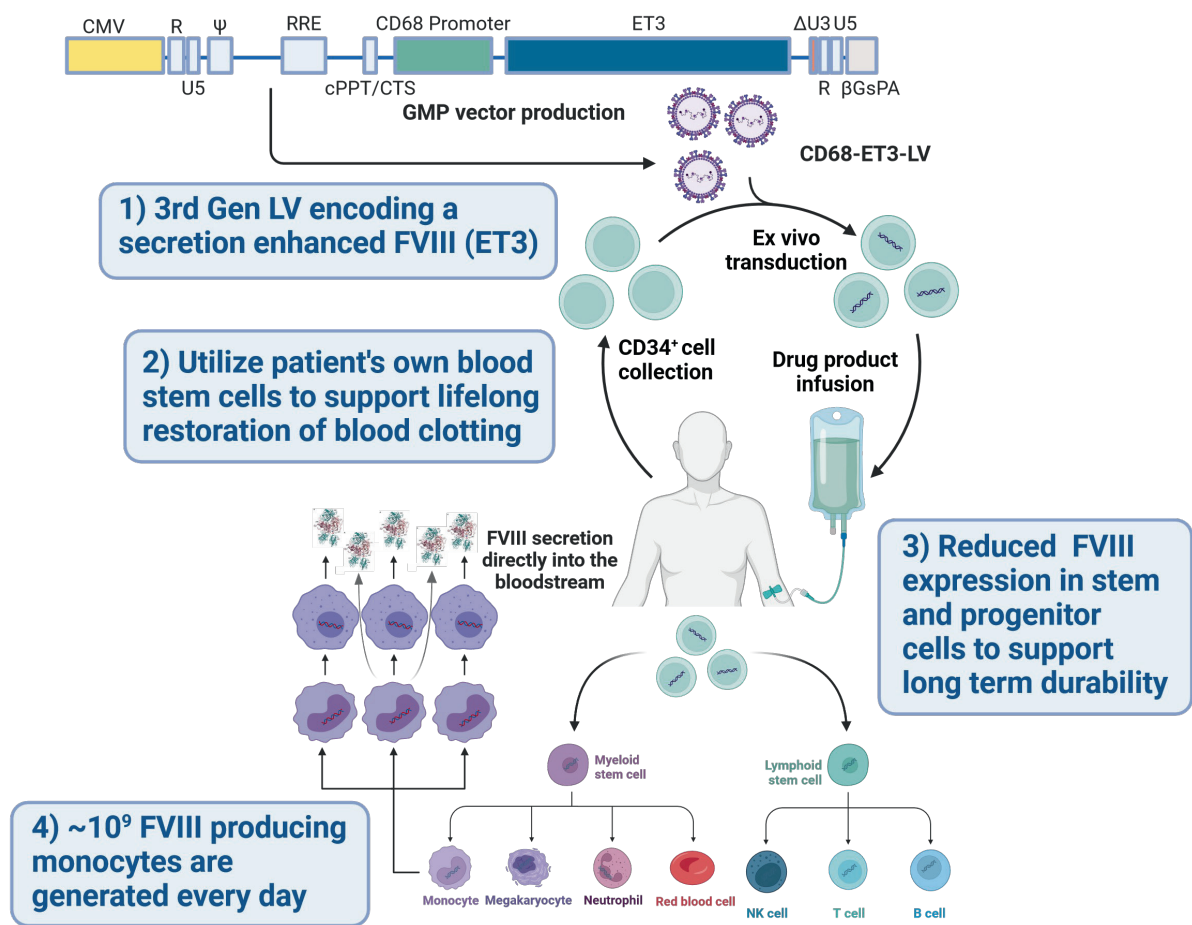
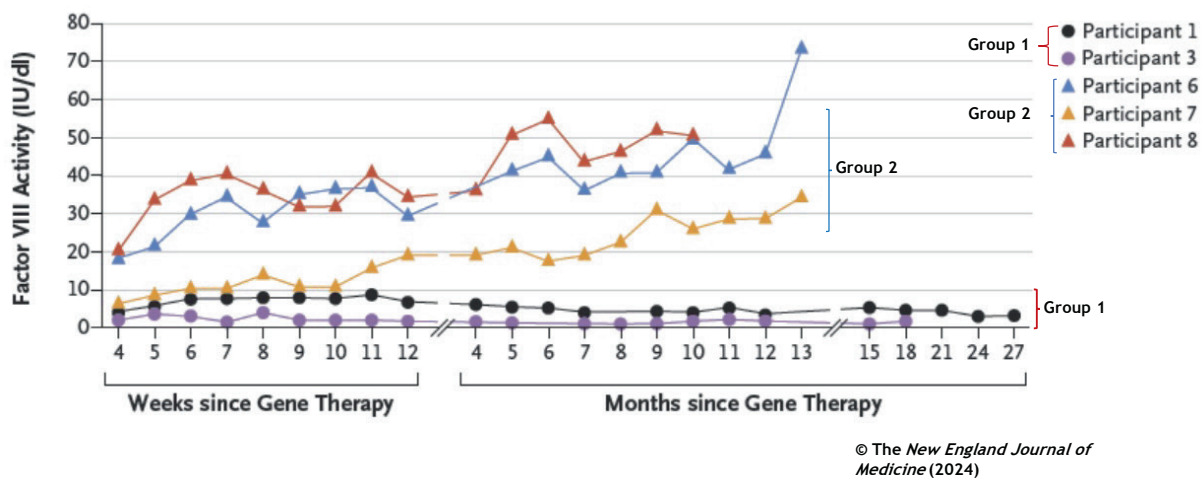


FIGURE 5.

Lentiviral gene therapy with CD34+ Hematopoietic Cells for Hemophilia A Serial Factor VIII Activity (One-Stage Assay) after Gene Therapy



Activité du facteur VIII chez chacun des cinq participants après avoir reçu une thérapie génique avec des cellules souches hématopoïétiques CD34+ autologues transduites par CD68-ET3-LV. L'activité du facteur VIII a été mesurée par un test en une étape une fois par semaine pendant les 12 premières semaines suivant la thérapie génique, puis une fois par mois jusqu'à 12 mois après la thérapie, et enfin tous les trois mois.

Cette étude constitue une solide démonstration pour l'utilisation de lentivirus dans l'expression prolongée du FVIII par les cellules myéloïdes. Elle atténue les problèmes d'hépatotoxicité et d'immunogénicité associés aux vecteurs viraux, mais nécessite un conditionnement myélo-ablatif et une hospitalisation de deux semaines en hématologie intensive. Bien que le risque de sélection clonale à long

terme subsiste, cette thérapie pourrait être plus adaptée aux régions où les thérapies géniques par vecteurs viraux sont trop coûteuses. La balance bénéfice-risque doit être soigneusement évaluée, mais cette étude apporte une option précieuse à l'arsenal thérapeutique croissant de l'hémophilie A.

MALADIE THROMBO-EMBOLIQUE VEINEUSE ET ANTICOAGULATION À LONG TERME : DOSE STANDARD VERSUS DOSE RÉDUITE DES ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS

Parmi les patients atteints de maladie thrombo-embolique veineuse (MTEV) présentant un risque élevé de récurrence et nécessitant un traitement prolongé par anticoagulants oraux directs (AOD), la dose optimale reste incertaine. Les études Amplify-Ext et Einstein-Choice ont suggéré que l'utilisation prolongée d'apixaban ou de rivaroxaban à dose réduite pourrait être aussi efficace et potentiellement plus sûre qu'une dose complète. Par conséquent, plusieurs recommandations suggèrent ou recommandent de considérer l'utilisation des AOD à dose réduite plutôt qu'à dose complète pour l'anticoagulation prolongée (recommandation faible). Cependant, ces études n'étaient pas conçues ni dimensionnées pour démontrer une efficacité et une sécurité équivalentes entre les doses réduites et complètes, car elles incluaient des groupes contrôles sous placebo ou aspirine et des patients aux besoins incertains d'anticoagulation prolongée. Ainsi, les données solides à l'appui d'une dose réduite par rapport à une dose complète chez les patients nécessitant un traitement prolongé font défaut.

Un essai multicentrique, prospectif et randomisé a comparé l'anticoagulation prolongée avec une dose réduite versus une dose complète d'AOD chez des patients atteints de MTEV à risque élevé de récurrence, initialement traités pendant six à 24 mois (10). Au cours d'un suivi médian de 36 mois, une récurrence de MTEV est survenue chez 19 des 1 383 patients du groupe à dose réduite et chez 15 des 1 385

patients du groupe à dose complète (incidence cumulative à cinq ans : 2,2% contre 1,8%; rapport de risque : 1,32; intervalle de confiance à 95% : 0,67 à 2,60; $P = 0,23$ pour la non-infériorité). Un saignement cliniquement pertinent est survenu chez 96 patients du groupe à dose réduite et 154 du groupe à dose complète (incidence cumulative à cinq ans : 9,9% contre 15,2%). Le critère composite de récurrence de MTEV et de saignement cliniquement pertinent a été observé chez 113 patients du groupe à dose réduite et 166 du groupe à dose complète (incidence cumulative à cinq ans : 11,8% contre 16,5%). La mortalité toutes causes confondues était de 4,3% dans le groupe à dose réduite et de 6,1% dans le groupe à dose complète.

En conclusion, les AOD à dose réduite ne remplissent pas les critères de non-infériorité par rapport à la dose complète pour la prévention des récurrences de TVP chez les patients nécessitant une anticoagulation prolongée. Les taux de récurrence étaient faibles dans les deux groupes, mais les saignements cliniquement pertinents et le critère composite de récurrence de MTEV ou de saignement étaient plus faibles dans le groupe à dose réduite, sans augmentation du risque de mortalité ou d'événements thromboemboliques artériels. Ces résultats contribueront à renforcer les futures recommandations et à enrichir le processus de prise de décision partagée pour les patients nécessitant une anticoagulation prolongée.

RÉFÉRENCES

1. Douketis JD, Spyropoulos AC. Perioperative Management of Patients Taking Direct Oral Anticoagulants: A Review. *JAMA*. 10 sept 2024;332(10):825-34.
2. 66th ASH Annual Meeting: Paradigm Shifts in Hemostasis: From Mechanisms to Therapies and Back [Internet]. [cité 16 janv 2025]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Session26355.html>
3. Lechtenberg BC, Murray-Rust TA, Johnson DJD, Adams TE, Krishnaswamy S, Camire RM, et al. Crystal structure of the prothrombinase complex from the venom of *Pseudonaja textilis*. *Blood*. 17 oct 2013;122(16):2777-83.
4. Verhoef D, Visscher KM, Vosmeer CR, Cheung KL, Reitsma PH, Geerke DP, et al. Engineered factor Xa variants retain procoagulant activity independent

- of direct factor Xa inhibitors. *Nat Commun.* 13 sept 2017;8(1):528.
5. Verhoef D. Vmx-C001 Prevents Rivaroxaban-Induced Bleeding in a Liver Injury Model in Cynomolgus Monkeys. In ASH; 2024 [cité 16 janv 2025]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2024/webprogram/Paper205141.html>
 6. ISTH 2024 [Internet]. [cité 1 févr 2025]. Disponible sur: <https://isth2024.eventscribe.net/fsPopup.asp?PresentationID=1432609&mode=presInfo>
 7. Liu H, Singh S, Mullen T, Bullock C, Keegan S, Patterson T, *et al.* Development of an *Ex Vivo* Precision Gene Engineered B Cell Medicine That Produces Active and Sustained Levels of FIX for the Treatment of Hemophilia B. *Blood.* 2 nov 2023;142:463.
 8. Pipe SW, Reding MT, Chin B, Campbell K, Liu H, Wong WY. Become-9: A Phase 1/2 Dose Escalation and Expansion Study of be-101 for the Treatment of Adults with Moderately Severe or Severe Hemophilia B. *Blood.* 5 nov 2024;144(Supplement 1):2593.1.
 9. Srivastava A, Abraham A, Aboobacker F, Singh G, Geevar T, Kulkarni U, *et al.* Lentiviral Gene Therapy with CD34+ Hematopoietic Cells for Hemophilia A. *N Engl J Med.* 9 déc 2024;
 10. Couturaud F, Sanchez O, Meneveau N, Bertoletti L, Pernod G, Mahe I, *et al.* Extended Treatment of Venous Thromboembolism with Reduced-Vs Full-Dose Direct Oral Anticoagulants in Patients at High Risk of Recurrence. *Blood.* 25 nov 2024;144(Supplement 2):LBA-3.