



SFTH
SOCIÉTÉ FRANÇAISE
DE THROMBOSE
ET D'HÉMOSTASE

Un nanobody bispécifique pour le traitement de la maladie de Willebrand de type 1
A bispecific nanobody for the treatment of von Willebrand disease type 1

Peyron I, Casari C, McCluskey G, Rouillet S, Licari VN, Bocquet E, *et al.*
Blood 2025 ; 146 : 2597-607.

Analyse commentée réalisée par Antoine BABUTY

Date de publication : 27 novembre 2025

JUSTIFICATIFS ET OBJECTIFS

La maladie de Willebrand (VWD) de type 1 est un trouble de l'hémostase caractérisé par un déficit quantitatif partiel en facteur von Willebrand (VWF), entraînant des symptômes hémorragiques et une altération de la qualité de vie. Les traitements actuels comprennent principalement l'utilisation de la desmopressine ou les concentrés de VWF. Les auteurs ont développé un nanobody bispécifique, le KB-V13A12, qui lie le VWF et l'albumine, permettant le recyclage du VWF par le récepteur Fc néonatal (FcRn) et ainsi augmente sa demi-vie (1). L'objectif de cette étude était d'évaluer si le KB-V13A12 pouvait augmenter les taux de VWF circulant et améliorer l'hémostase.

METHODES

Le KB-V13A12 a été injecté par voie intraveineuse ou sous-cutanée à des souris déficientes en VWF humanisé (souris hVWD-1). Les taux résiduels plasmatiques de KB-V13A12 étaient déterminés par *western-blot*. La clairance du VWF était évaluée après l'administration de VWF recombinant et de KB-V13A12 chez les souris hVWD-1, *via* le dosage de l'activité (VWF:Act), de l'antigène (VWF:Ag), des multimères, du propeptide (VWF:pp) du VWF ainsi que le dosage du facteur VIII (FVIII). La fonction hémostatique était évaluée par ponction de la veine saphène et par des tests de perfusion sur une matrice de collagène fibrillaire dans des conditions de flux artériel.

RESULTATS

Tout d'abord, les auteurs ont démontré que la liaison du *nanobody* aux VWF et à l'albumine n'affecte pas la liaison du VWF à la GpIB α plaquettaire ou au FVIII. Quatorze jours après l'injection du *nanobody* (5 mg/ml), les taux de VWF:Ag étaient significativement augmentés (x1,4, $p = 0,0026$) ainsi que les taux de FVIII (x1,5) comparativement aux souris non-traitées. Le ratio VWF:pp/VWF:Ag était significativement diminué après injection du KB-V13A12 suggérant une diminution de la clairance du VWF et donc un recyclage plus important. Ce résultat a été confirmé chez des souris déficientes en FcRn, puisque cette diminution de clairance n'a pas été retrouvée. Le traitement par KB-V13A12 permettait, après perfusion du sang sur une surface recouverte de collagène, une augmentation de l'adhérence plaquettaire 2 fois plus importante. Après ponction de la veine saphène, le nombre de caillots formés ainsi que le temps de saignement maximal se sont normalisés chez les souris hVWD-1 après injection de KB-V13A12 comparativement à des souris non traitées et des souris sauvages.

AVIS D'EXPERT

Cette étude est la deuxième décrivant l'allongement de la demi-vie du VWF *via* l'albumine (2). Le *nanobody* décrit dans cette étude se lie avec une forte affinité à l'albumine, ainsi il circule entièrement lié à celle-ci. L'albumine étant présente à forte concentration dans le plasma, ses variations de concentration n'affecteront pas la formation de complexe avec le *nanobody*. Ce *nanobody* se lie également avec une forte affinité au VWF, et il était estimé que des concentrations supérieures à 50 nM permettraient de lier plus de 90 % du VWF endogène.

Concernant la résistance du complexe albumine-*nanobody*-VWF à la dissociation induite par un pH faible dans les endosomes précoces, les tests *in vitro* montraient une association du VWF au reste du complexe à pH 5,6 ou 7,4. Cette propriété permet un recyclage efficace du VWF *via* le récepteur FcRn, mise en évidence *via* une diminution du ratio VWFpp/VWF:Ag, puisque la synthèse du propeptide reste inchangée, et par une diminution de la clairance du *nanobody* dans les souris FcRn^{-/-} comparée aux souris sauvages. Les conditions de stockage du VWF dans les corps de Weibel-Palade se font à des pH plus acides que dans les endosomes précoces, rendant peu probables des altérations structurales du VWF (3), ce qui a été confirmé par l'absence de modification de l'étude des multimères du VWF lié au *nanobody*. Enfin, ce *nanobody* étant fortement humanisé, aucun anticorps anti-*nanobody* n'a été détecté dans une expérience de dosage répété suggérant un faible potentiel immunogène de la molécule.

Des études supplémentaires chez l'humain devront être réalisées afin de savoir si l'augmentation des taux de VWF sera suffisante pour avoir un impact sur le profil hémorragique. Il est important de souligner que ce traitement ne sera probablement pas approprié pour les déficits quantitatifs ou qualitatifs importants en VWF. Ce traitement aurait toutefois l'énorme avantage d'avoir un faible impact sur la charge liée au traitement de la maladie *via* son mode d'administration sous-cutanée et sa demi-vie longue permettant des injections une ou deux fois par mois.

Par ailleurs, l'utilisation de cette stratégie pourrait être étendue à d'autres pathologies associées à une déficience quantitative en protéines plasmatiques circulantes.

RÉFÉRENCES

1. McCluskey G, Heestermans M, Peyron I, Pascal E, Clavel M, Bun E, *et al.* A fully humanized von Willebrand disease type 1 mouse model as unique platform to investigate novel therapeutic options. *Haematologica* 2025 ; 110 : 923-37.
2. Schulte S. Innovative coagulation factors: albumin fusion technology and recombinant single-chain factor VIII. *Thromb Res* 2013 ; 131 : S2-6.
3. Terglane J, Menche D, Gerke V. Acidification of endothelial Weibel-Palade bodies is mediated by the vacuolar-type H⁺-ATPase. *PLoS One* 2022 ; 29 : e0270299.