

# FACTEUR VII ACTIVE RECOMBINANT (NOVOSEVEN ®)

## Indications actuelles

RAYNAUD L <sup>1,2</sup>, DABAN JL <sup>2</sup>, LIBERT N <sup>2</sup>, BORNE M <sup>2</sup>

1 - Service d'Anesthésie-Réanimation, HIA Bégin, St Mandé (94)

2 - Service d'Anesthésie-Réanimation, HIA Val de Grâce, Paris (75)



*CARUM du 04 avril 2008*

## - Présentation -

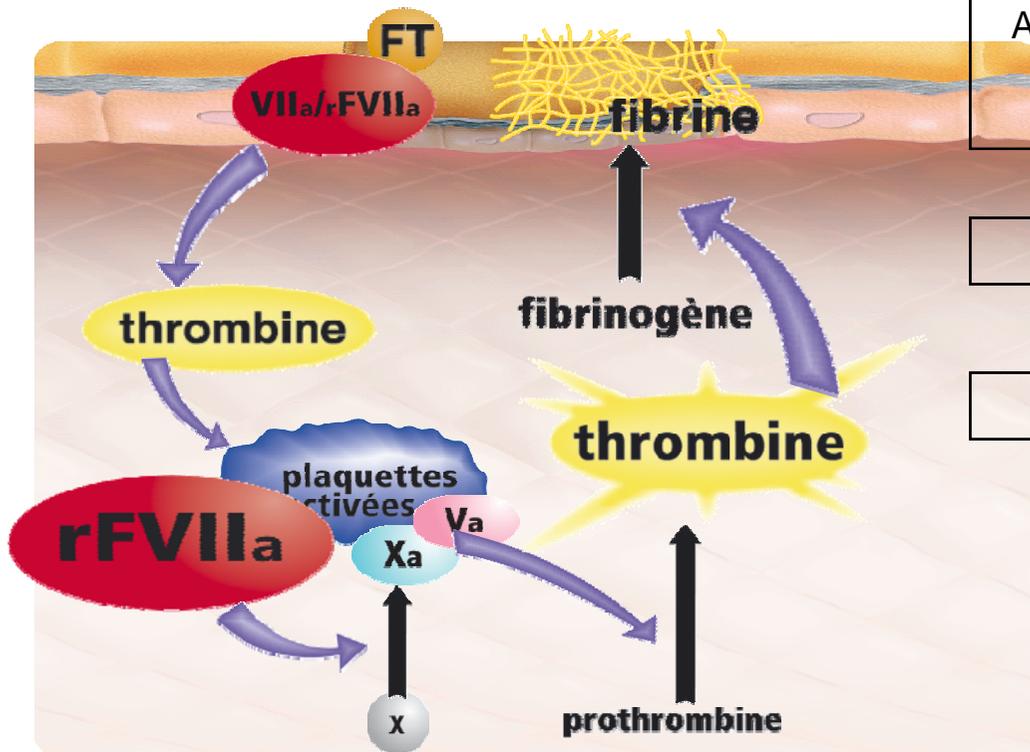
- **NovoSeven® = rFVIIa = facteur VIIa recombinant == Puissant hémostatique**
- Mode de prescription : médicaments dérivés du sang
- Conservation : + 2 à + 8°C
- Présentation : poudre + solvant (eppi) ==> stable 24 h à 25°C après reconstitution  
3 posologies : 1,2 mg (60.000 UI), 2,4 mg (120.000 UI), 4,8 mg (240.000 UI)
- Prix : 640 € le mg (768 / 1536 / 3072 €)



# - Mode d'action -

Fortes doses de FVIIa (100 fois les doses endogènes)  
= Action par des voies distinctes de l'hémostase physiologique  
**≠ Traitement substitutif**

Activation de l'hémostase



Activation directe du facteur X (à la surface des plaquettes activées localement)  
= Sans activation des facteurs VIII et IX

Création supercomplexe (rFVIIa-FXa-FVa-Pq)

Transformation prothrombine en thrombine

Pic de thrombine =  
Activation du fibrinogène

Fibrine =  
Formation du caillot stable

# - Indications AMM -

Contrôle des épisodes hémorragiques

ET

Prévention des saignements per et post-opératoires

- **Hémophiles avec anticorps** (car pas besoin des facteurs VIII et IX pour exercer son action hémostatique)  
90 µg/kg par 3 h jusqu'à obtention hémostase  
*Shapiro, Thromb Haemost 1998 - Hoots, Haemophilia 2008 - Obergfell, Haemophilia 2008*
- Thrombasthénie de Glanzmann avec anticorps rendant inefficace la transfusion plaquettaire  
(car rôle sur l'accélération de l'activation plaquettaire)  
90 µg/kg par 3 h jusqu'à obtention hémostase  
*Kubisz, Haematology 2004 - Lak, Haemophilia 2008*
- Patient porteur déficit en facteur VII (par utilisation de la voie normale de la coagulation)  
15 à 20 µg/kg par 4-6 h jusqu'à obtention hémostase  
*Scharrer, Haemophilia 1999*

## - Indications hors AMM (1) -

- Insuffisance hépatocellulaire :  
Prévention du saignement avant procédures invasives : 5 à 120 µg/kg *Jeffers, Gastroenterology 2002*
- Chirurgie réglée hémorragique : **Prévention du saignement = peu d'études randomisées** (aveugle/placebo)
  - Chirurgie rachidienne : 30, 60, 120 µg/kg/2h x 3 = baisse TS de 80 - 90 % *Sachs, Spine 2007*
  - Chirurgie urologique : prostatectomie, 20 - 40 µg/kg = baisse sgnt et recours TS *Friedrich, Lancet 2003*
  - Hépatectomie partielle : 40 µg/kg = baisse non significative du sgnt et de la TS *Lodge, Anesthesiology 2005*
  - Transplantation hépatique : 20, 40, 80 µg/kg = résultats contradictoires  
*Planninsic, Liver Transplant 2005 - Lodge, Liver Transplant 2005*
  - Chirurgie cardiaque : pas d'efficacité évidente = Non recommandé par experts *Karkouti, Can J Anaesth 2007*
  - Chirurgie orthopédique (reconstruction cotyle) : 90 µg/kg = baisse non significative *Raboabaikady, Br J Anaesth 2005*



↳ **DONC** Chirurgie réglée peu d'intérêt (chez patients sans coagulopathie)

## - Indications hors AMM (2) -



- **Hémorragie intracérébrale** : Nbx cas cliniques + 1 étude (multicentrique rando dble aveugle/placebo)  
40, 80 ou 160 µg/kg (4 h après début du sgnt ==> baisse sgnt + baisse morbi-mortalité à 3 mois)  
*Mayer, NEJM 2005 - Felfernig, Clin Neurol neurosurg 2008*
- **Obstétrique** : hémorragie de la délivrance en impasse thérapeutique (depuis 2000 : 128 cas recensés en Europe)  
*Brice, AFAR 2004 - Alfirevic, Obstet Gynecol 2007*
- **Antagonisation des ttt anticoagulants** : nbx cas cliniques
  - AVK, HBPM : efficace MAIS !! €€++ => 0 intérêt
  - Fondaparinux (Arextra®) : efficace sur volontaires sains (90 µg/kg) *Bitjsterveld, Br J Haematol 2004*
  - Ximelagatran : inefficace sur volontaires sains (90 µg/kg) *Woltz, Thromb Haemost 2004**Ehrardtsen, Blood Coag Fibrinolysis 1998*  
*Ingerslev 2007, J Postgrad Med 2007*
- **Brûlés** : 1 étude pilote (40 µg/kg à J0 et J + 90 min)  
excision greffe = baisse recours TS et nbre de CGR transfusé  
+ tendance à améliorer survie des greffes et baisse SDRA  
*Johansson, Burns 2007*



# - Cas particulier du choc hémorragique -

- Très nombreux cas cliniques sur des **saignements post-opératoires difficilement contrôlables** :  
tout type de chirurgie : pelvienne, orthopédique, cardiaque, viscérale, vasculaire, ...

==> 40 à 250 µg/kg, 1 à 3 doses  
(médiane à 90 µg/kg)



↳ **EFFICACITE +++**

Mais !! : seuil plaquettaire minimale à 50.000 /mm<sup>3</sup>

*Mohr, Critical Care 2005*  
*Franchini, Blood Coag Fibrinolysis 2007*  
*Uhrig, Pediatr Crit Care Med 2007*  
*Karkouti, Can J Anaesth 2007*  
*Isbister, Int Med J 2008*  
*Warren, Eur J Vasc Endovasc Surg 2008*

- Utilisation en **traumatologie** : **orateur suivant**

↳ **Intérêt pour les forces armées ++**

*Kenet, Lancet 1999 - Williams, Injury 2005*  
*Perkins, J Trauma 2007 - Spinella, J Trauma 2008*



# - Effets indésirables -

## Rares cas de thromboses

(y compris dans des chirurgies très thrombogènes)  
MAIS serait + fréquent chez patients avec FR

*Sachs, Spine 2007*  
*Karkouti, Can J Anaesth 2007*

- Que des cas cliniques : lien de causalité douteux (sans relation avec dose)

- Artérielles : *Alfirevic, Obstet Gynecol 2007 - Isbister, Int Med J 2008*

- Veineuses : *Erhardsen, Blood Coagul Fibrinolysis 1998 - Roberts, Semin Haematol 2004*

- Études randomisées double aveugle / placebo :

**PAS** d'augmentation du nombre d'événements thromboemboliques

(sauf peut-être en chirurgie cardiaque)



**DONC Sécurité +**

**MAIS !! patients avec FR (bénéfice/risque)**

*Friedrich, Lancet 2003*  
*Lodge, Anesthesiology 2005*  
*Planninsic, Liver Transplant 2005*  
*Lodge, Liver Transplant 2005*  
*Raboabaikady, Br J Anaesth 2005*  
*Sachs, Spine 2007*  
*Karkouti, Can J Anaesth 2007*  
*Spinella, J Trauma 2008*

## - Conclusion -

Puissant complément de l'hémostase chirurgicale

Bonne tolérance

Indications hors AMM : intérêt ++ MAR militaires



**NOVOSEVEN®**

