

Intérêt du Facteur VIIa recombinant dans les situations hémorragiques gravissimes.

Mots clés :
Hémostase
Hémorragie
Extraction

The importance of recombinant Factor VIIa in extremely serious hemorrhagic situations.

Keywords :
Hemostasis
Hemorrhage
Extraction

Solenn HOURDIN*, Anne-Marie BERTHIER**, Gilbert DE MELLO***

* Ancien interne des hôpitaux de Rennes - A.H.U- service de parodontologie

** Praticien hospitalier - Rennes

*** P.U.P.H –Chef de service de chirurgie buccale - Rennes

r é s u m é Le facteur VII activé recombinant (rFVIIa) commercialisé sous le nom de NovoSeven® est un traitement hémostatique et coagulant, d'origine biotechnologique et administré par voie générale. La littérature scientifique et médicale abondante mais encore incomplète montre son intérêt et son efficacité dans le traitement et la prévention des épisodes hémorragiques et justifie, pour les pathologies majeures de l'hémostase, son application en odontostomatologie. L'utilisation du rFVIIa est réservée à l'usage hospitalier et nécessite une prise en charge pluridisciplinaire. Face à une hémorragie incoercible, après échec d'une hémostase locale, le traitement systémique par rFVIIa est un moyen supplémentaire dans notre arsenal thérapeutique.

abstract The recombinant activated factor VII (rFVIIa) commercialized under the name of NovoSeven® is a hemostatic and coagulant treatment having a biotechnological origin and is administered generally. Numerous but yet incomplete scientific and medical literature shows its interest and efficacy in the treatment and prevention of hemorrhagic episodes. They also justify its use for major hemorrhagic pathologies and the application in oral surgery. The employment of rFVIIa is reserved for hospital use and requires multidisciplinary supervision. Confronted by an uncontrollable hemorrhage after the failure of local homeostasis, the systemic treatment by rFVIIa is a supplementary measure in our therapeutic arsenal.



AMM : Autorisation de Mise sur le Marché
AVK : Anti-Vitamine K
BHK : Baby Hamster Kidney :
 rein de hamster nouveau-né
CCPa : Concentré de Complexe Prothrombinique
 partiellement activé
F : Facteur
FT : Facteur Tissulaire
PFC : Plasma Frais Congelé
rFVIIa : Facteur VII activé recombinant
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor
TP : Taux de Prothrombine
TQ : Temps de Quick

Le FVII activé recombinant (rFVIIa) commercialisé sous le nom de NovoSeven®, par les laboratoires Novo Nordisk (Copenhagen, Denmark), est un traitement hémostatique et coagulant. Sa production a été approuvée par l'union européenne en février 1996 et il est commercialisé en France depuis octobre 1996. L'AMM a été obtenue pour le traitement des accidents hémorragiques spontanés ou au cours d'interventions chirurgicales chez les patients ayant une hémophilie (constitutionnelle ou acquise) avec inhibiteur dirigé contre les facteurs de coagulation VIII ou IX, dont le titre est supérieur à 10 unités Bethesda.

Le concept de base qui a permis le développement de ce médicament a radicalement modifié les connaissances de la physiologie de l'hémostase et de l'activation de la coagulation (rôle dominant de la voie extrinsèque ; interaction FT/FVIIa dans l'initiation de la coagulation).

Ce traitement connaît un succès grandissant dans les disciplines médicales et chirurgicales. Les complications hémorragiques en odontostomatologie n'étant pas rares chez des patients ayant une hémostase perturbée, le rFVIIa trouve son intérêt dans notre spécialité lors de situations particulières.

Cet article explique les mécanismes d'action du rFVIIa. Son intérêt en odontostomatologie sera montré par la revue d'une littérature scientifique et médicale abondante et par l'expérience des auteurs.

MA : Marketing Autorisation
AVK : Anti-Vitamin K
BHK : Baby Hamster Kidney :
 new born hamster kidney
CCPa : Concentrated Complex Prothrombin
 partially activated
F : Factor
TF : Tissue Factor
FFP : Fresh Frozen Plasma
rFVIIa : Recombinant activated factor VII
TFPI : Tissue Factor Pathway Inhibitor
PL : Prothrombin Level
PT : Prothrombin Time

The recombinant activated factor VII (rFVIIa) commercialized under the name of NovoSeven® by Novo Nordisk Laboratories (Copenhagen, Denmark) is a hemostatic and coagulant treatment. Its production has been approved by the European Union in February 1996 and is commercialized in France since October 1996. The MA has been obtained for the treatment of spontaneous hemorrhagic accidents or during surgical operations in hemophiliacs with an inhibitor (congenital or acquired) directed against coagulation factors VIII or IX, in which the degree is superior to 10 Bethesda units.

The basic concept that allowed the development of this medication has radically modified the understanding of the physiology of hemostasis and the activation of coagulation (dominant role in the extrinsic pathway; interaction of TF/FVIIa in the initiation of coagulation).

This treatment has a growing success in the medical and surgical disciplines. The hemorrhagic complications in oral surgery are not rare in patients with a disrupted hemostasis. The rFVIIa finds its importance in our specialty at the time of particular situations.

This article explains the mechanisms of action of rFVIIa. Its importance in oral surgery will be shown by the review of numerous scientific and medical literatures and by the experiences of the authors.





Physiologie actuelle de la coagulation plasmatique *in vivo*

La notion de voie intrinsèque et extrinsèque est aujourd'hui obsolète lorsque l'on parle de coagulation plasmatique *in vivo*.

La coagulation du sang correspond à une cascade de réactions enzymatiques s'enchaînant et convertissant des pro-enzymes plasmatiques en enzymes. Cette série de réactions est déclenchée par les lésions vasculaires, qui exposent le sous-endothélium vasculaire au sang, et par les effractions tissulaires, qui introduisent au contact du sang une glycoprotéine appelée « facteur tissulaire ». Les plaquettes jouent un rôle crucial dans les phénomènes de coagulation. Elles se fixent sur le site même de la lésion vasculaire pour former le clou plaquettaire. Elles subissent des modifications de structure (flip-flop membranaire) qui leur donnent une activité pro-coagulante par la fixation des protéines plasmatiques vitamine K-dépendante.

L'initiation de la coagulation (Schéma 1a)

Lors d'une lésion vasculaire, il y a exposition du facteur tissulaire et des phospholipides (Rao 1990). Le FVII plasmatique sature en 1er les sites du facteur tissulaire et est activé en FVIIa. Le complexe TF/FVIIa est alors disponible et semble être à l'origine de l'initiation de la cascade enzymatique de la coagulation. Il permet l'activation rapide du FX au niveau des cellules comportant le facteur tissulaire. Le FXa permet la génération des premières molécules de thrombine qui seront rapidement inhibée par le TFPI.

La boucle d'amplification (Schémas 1b, 1c) (Jurlander 2001 ; Monroe 2000)

Dans un complexe avec le Va, le FXa génère rapidement une petite quantité de thrombine dite « starter ». Cette thrombine, insuffisante pour la formation de fibrine, active le FVIII et le FV alors disponibles pour se complexer respectivement avec les FIXa et FXa (Schéma 1b).

Actual physiology of *in vivo* plasmatic coagulation

The notion of the intrinsic and extrinsic pathway is obsolete since nowadays we speak of the *in vivo* plasmatic coagulation.

Blood coagulation coincides with a cascade of enzymatic reactions linking and converting plasmatic pro-enzymes into enzymes. This series of reactions is triggered by vascular lesions that expose the vascular sub-endothelium to blood, and by tissue breakage, which introduces, in contact with blood, a glycoprotein called "tissue factor". The platelets play a crucial role in the phenomenon of coagulation. It fixes itself on the site of the vascular lesion to form the hemostatic white thrombus. It undergoes structural modifications (flip-flop membrane), which gives them procoagulate activity by the fixation of vitamin K- dependent plasmatic proteins.

Initiation of coagulation (Diagram 1a)

At the time of a vascular lesion, the tissue factor and the phospholipids are exposed (Rao 1990). The plasmatic FVII saturate initially the tissue factor sites and is activated into FVIIa. The TF/FVIIa complex is then available and seems to be the origin of the initiation of the enzymatic coagulation cascade. It allows the rapid activation of FX at the cellular level that expresses the tissue factor. The FXa allows the formation of the primary thrombin molecules that will be rapidly inhibited by the TFPI.

Amplification loop (Diagrams 1b, 1c) (Jurlande, 2001 ; Monroe 2000)

In complex with Va, the FXa generate rapidly a small quantity of thrombin called "starter". This thrombin, insufficient for the formation of fibrin, activates the FVII and the FV, which is then available to link respectively with FIXa and FXa (Diagram 1b).



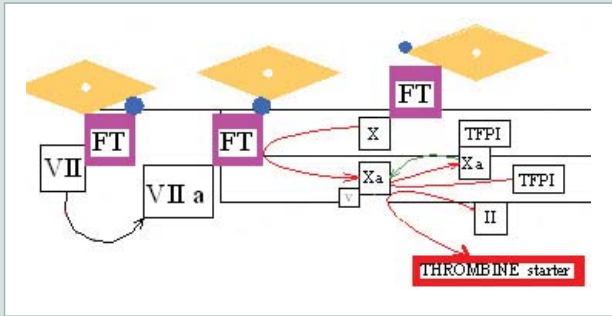


Schéma 1a : Initiation de la coagulation plasmatique.

Initiation of plasmatic coagulation.

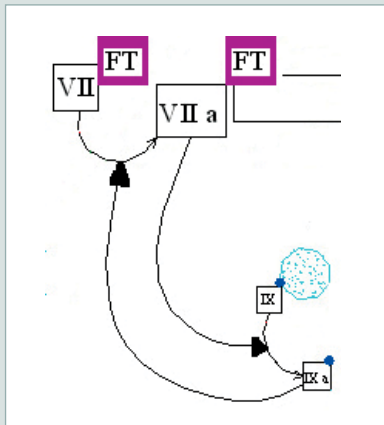


Schéma 1c : Boucle de Jossa.

Loop of Jossa.

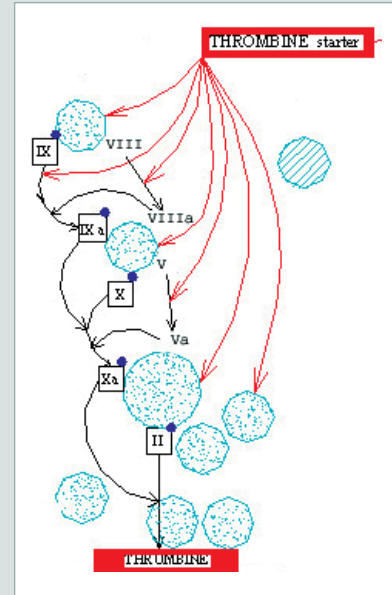


Schéma 1b :

Rôle de la thrombine « starter ».

Role of thrombin-starter.

Plus lentement, le FVIIa va hydrolyser et activer le FIX en IXa activant en retour le FVII en VIIa (boucle de Jossa) (Schéma 1c).

Le complexe FVIIIa/FIXa entraîne la génération rapide de thrombine sur la surface plaquettaire activée via le FXa (formation du complexe prothrombinase). Cette voie, via l'activation du FIX, est lente à se mettre en place mais est prépondérante quantitativement dans la génération de thrombine (Hoffman et coll, 1995] (Schémas 1a, 1b, 1c).

L'activation du FX par le complexe FT/FVIIa ne peut compenser un manque de FIX ou VIII car ce FXa est localisé sur une surface inadéquate pour la génération d'une quantité importante de thrombine. Les FIX et VIII génèrent le FXa au contact de la plaquette activée fournissant alors la surface la plus efficace pour la génération de thrombine et de caillots de fibrine fonctionnels.

In a much slower rate, the FVIIa will hydrolyze and activate the FIX into IXa, which in return activates FVII into VIIa (Loop of Jossa) (Diagram 1c).

The FVIIa/FIXa complex leads to the rapid formation of thrombin on the platelet surface activated via FXa (formation of prothrombinase complex). This pathway, through the activation of IX is slow to develop but is quantitatively dominant in the formation of thrombin (Hoffman et al., 1995) (Diagram 1a, 1b, 1c).

The activation of FX by the FT/FVIIa complex cannot compensate for the loss in FIX or VIII because the FXa is localized in an inadequate surface for the formation of an important quantity of thrombin. The FIX and VIII generate the FXa in contact with the activated platelet providing the most efficient surface for the formation of thrombin and functional fibrin clots.



Le facteur VII

(Schéma 2)

Comme les autres protéines plasmatiques, VII est synthétisé dans l'hépatocyte avant d'être excrété dans la circulation (Jurlander et coll. ; 2001 ; Morrisey 1996).

Il fait partie des facteurs subissant des modifications post-traductionnelles vitamine K-dépendants, indispensables à sa fonction (Sakai et coll., 1990).

Le facteur tissulaire (Chang 1996 ; Persson 1996) est une glycoprotéine membranaire synthétisée par les fibroblastes présents dans la tunique externe vasculaire. Son interaction avec le FVII est essentielle.

Factor VII

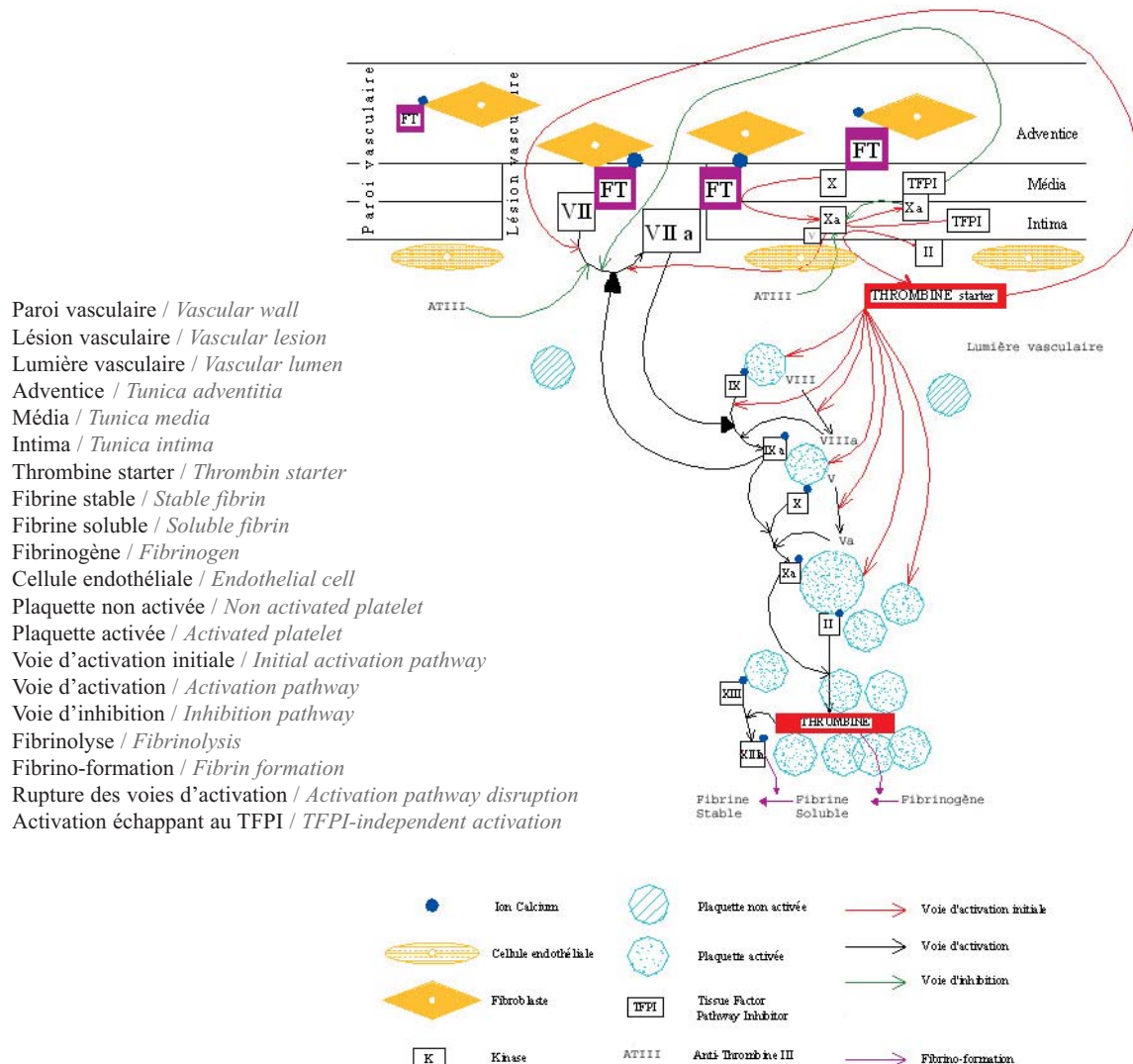
(Diagram 2)

Like other plasmatic proteins, VII is synthesized in the hepatocyte before being excreted into the circulation (Jurlander et al., 2001 ; Morrisey 1996).

It is part of the factors that are subjected to modifications in post-traductional vitamin K-dependants, indispensable to its function (Sakai et al., 1990).

The tissue factor (Chang 1996; Persson 1996) is a cell membrane-bound glycoprotein synthesized by the presence of fibroblasts in the external vascular tunic. Its interaction with FVII is essential. The FVIIa does not

Schéma 2 : Boucle de la coagulation plasmatique *in vivo*
In vivo plasmatic coagulation loop .



Le FVIIa seul est sans activité protéolytique. Il atteint son plein pouvoir enzymatique qu'après liaison au TF. Physiologiquement, il est séparé des cellules exprimant le TF par l'endothélium vasculaire sain.

L'auto-activation du FVII est stimulée par l'expression de facteur tissulaire sur la surface cellulaire (Nakagaki et coll., 1991).

Le facteur VIIa recombinant ou NovoSeven®

Le gène humain pour le FVII est localisé sur le chromosome 13 et est composé de 8 exons. Le gène est isolé d'une banque et est transfecté dans une lignée de cellules BHK. (Bernstein 2000 ; Jurlander et coll., 2001)

La comparaison du FVIIa et du FVIIa recombinant montre des structures identiques, différant uniquement par quelques modifications post-traductionnelles et par leur processus d'activation, mais sans conséquences pour la fonction des molécules. Leurs caractéristiques physico-chimiques ont été comparées chez le lapin ainsi que leurs propriétés enzymatiques, et ont été trouvées identiques. (Jurlander et coll., 2001)

Il est utilisé pour la prévention ou le traitement de la coagulation lors de trouble sévère de l'hémostase. L'utilisation de ce produit n'est pas envisageable en cabinet. Il ne peut être administré qu'à l'hôpital, en étroite collaboration avec un spécialiste et via la pharmacie hospitalière.

have a proteolytic activity. It reaches its full enzymatic capacity just after linking with the TF. Physiologically, it is separated from the cells expressing the TF by a healthy vascular endothelium.

The auto-activation of FVII is stimulated by the expression of the tissue factor on the cellular surface (Nakagaki et coll., 1991).

Recombinant factor VIIa or NovoSeven™

The human gene for FVII is localized in chromosome 13 and is composed of 8 exons. The gene is isolated in a bank and is transfected in BHK cellular lines (Bernstein 2000; Jurlander et al., 2001).

The comparison of recombinant FVIIa with FVIIa shows identical structures. It differs only by certain post-traductional modifications and by their activation process without consequence on the molecular function. Their physiochemical characteristics have been compared in rabbits as well as their enzymatic properties, which proved to be identical (Jurlander et al., 2001).

It is used for the prevention or treatment of coagulation in severe cases of hemostasis. This product is not recommended for use in the dental clinic. It can only be administered in the hospital in strict collaboration with a specialist and acquired via the hospital pharmacy.



Fig. 1 et 2 : Présentation commerciale du NovoSeven®.
Commercial presentation of NovoSeven™





De 1988 à 2000, environ 500 patients et 2400 épisodes de saignements ont été traités avec le rFVIIa. La bibliographie concernant ces traitements est particulièrement abondante.

Le traitement par rFVIIa (NovoSeven®) est onéreux. Une injection chez un patient de 70 kg revient à environ 4800 €.

Mécanisme d'action

(Schéma 3)

Le rFVIIa induit l'hémostase à l'endroit du traumatisme indépendamment de la présence du FVIII et du FIX en formant des complexes avec le TF libéré par la plaie.

En effet, lorsque le rFVIIa est administré (quantités supérieures aux quantités physiologiques), la génération de thrombine est indépendante de certains facteurs pouvant être déficitaires comme FVIII et FV.

Le rFVIIa s'associe d'abord aux sites du facteur tissulaire exposés au sang circulant. Lorsque les sites du facteur tissulaire sont saturés ou que le complexe TF/rFVIIa est inhibé par le TFPI/Xa, le rFVIIa peut agir indépendamment du TF (Monroe 2000 ; Rao et coll., 1990) par sa fixation aux phospholipides plaquettaires en présence de calcium. Il permettra alors la formation de IXa (Gabriel et coll., 2004 ; Hoffman 2003), d'une quantité importante de FXa au niveau plaquettaire et donc d'un caillot fonctionnel (Bom et coll., 1990 ; Rao et coll., 1990 ; Gerotziapas et coll., 2004 ; Hoffman 2003). Cependant, la formation de thrombine par cette voie est plus lente qu'avec le facteur tissulaire (Jurlander et coll., 2001 ; Lindley et coll., 1994 ; Rao et coll., 1990 ; Telg et coll., 1989) (Schéma 3).

Cette voie contourne l'inhibition réalisée par le TFPI et une telle activité pourrait continuer à fournir le FXa après que le mécanisme lié au facteur tissulaire soit inhibé. Cela serait donc une importante source de FXa en cas de déficit de facteur plasmatique (Hoffman et coll., 1994 ; Rao et coll., 1990).

La surface plaquettaire activée (phospholipides) et le facteur tissulaire concentré au niveau de la lésion vasculaire permettent une formation localisée de fibrine et expliquent l'absence de complications thrombogènes lors de l'administration du rFVIIa (Diness et coll., 1992).

From 1988 to 2000, more 500 patients and 2400 episodes of bleeding have been treated with rFVIIa. The bibliography concerning these treatments is particularly abundant.

The treatment by rFVIIa (NovoSeven®) is expensive. A patient requiring an injection and weighing 70 kg will cost about 4800 €.

Mechanism of action

(Diagram 3)

Homeostasis is induced by rFVIIa at the area of traumatism independently from the presence of FVIII and of FIX forming the complexes with TF liberated by the wound.

Indeed during the administration of rFVIIa (quantities superior to physiologic quantities) the production of thrombin is independent from certain factors proving to be deficient like FVIII and FV.

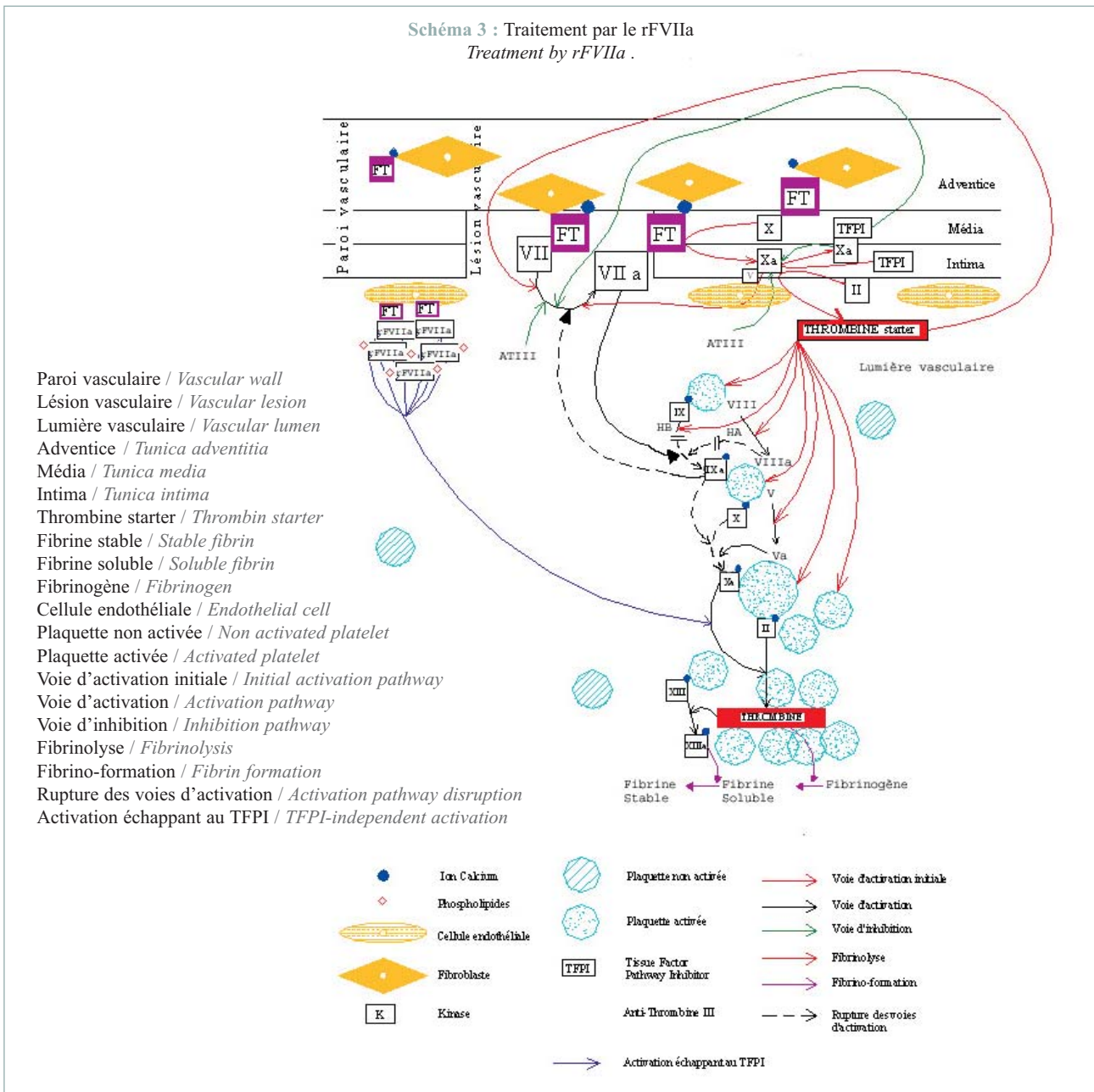
The rFVIIa primarily associates tissue factor sites exposed in the circulating blood. When this tissue factor sites are saturated or when the TFPI/Xa inhibits the TF/rFVIIa complex, the rFVIIa can act independently from TF (Monroe 2000; Rao et al, 1990) by its fixation to platelet phospholipids in the presence of calcium. It allows then the formation of IXa (Gabriel et al., 2004 ; Hoffman 2003), an important quantity of FXa at the platelet level forming a functional clot (Bom et al., 1990 ; Rao et al., 1990; Gerotziapas et al., 2004 ; Hoffman 2003). However, the formation of thrombin by this pathway is slower then with the tissue factor (Jurlander et al, 2001 ; Lindley et al., 1994; Rao et al., 1990 ; Telg et al., 1989) (Diagram 3).

This pathway circumvents the inhibition carried out by the TFPI and this activity can continue to supply the FXa after the mechanism related to the tissue factor has been inhibited. Thus, this is an important source of FXa in case of a plasmatic factor deficiency (Hoffman et al., 1994 ; Rao et al, 1990).

The surface-activated platelet (phospholipids) and the concentrated tissue factor at the vascular tissue lesion level allows the formation of localized fibrin and explains the absence of thrombogenic complications during the administration of rFVIIa (Diness et al., 1992).



Schéma 3 : Traitement par le rFVIIa
Treatment by rFVIIa .



Pharmacocinétique

L'efficacité pré-clinique du NovoSeven® à induire l'hémostase a été montrée chez le chien hémophile pour la prévention ou le traitement du saignement (Brinkhous et coll., 1989 ; Jurlander et coll., 2001) et chez des rats traités par warfarine (Diness et coll., 1990).

Cependant aucune conclusion sur la dose optimale chez l'humain n'a pu être dégagée de ces expériences. (Jurlander et coll., 2001)

Pharmacokinetic

The pre-clinical efficacy of NovoSeven™ which induced hemostasis had been shown in hemophiliac dogs for the prevention or the treatment of bleeding (Brinkhous et al., 1989 ; Jurlander et al., 2001) and in Warfarin treated rats (Diness et al., 1990).

However there was no conclusion on the optimal dose in humans that can reference these experiments (Jurlander et al., 2001).



Schéma posologique

La dose optimale initiale est variable de 20 à 90 g/kg suivant la pathologie de l'hémostase (90 g/kg chez l'hémophile, 20 g/kg lors d'une déficience en FVII, entre 20 et 90 g/kg pour une pathologie hépatique) (Hedner 1996).

L'intervalle entre les doses sera initialement de 2 à 3 heures en raison de sa demie vie courte. Des travaux cherchent à établir un rapport entre la dose de rFVIIa et la qualité du caillot (He et coll., 2003 ; Carr et coll., 2003).

L'injection d'une forte dose initiale permettrait de réduire la fréquence d'administration (Hedner 2004 ; Abshire 2004). Des doses maximales et rapprochées sur une courte période paraissent influencer l'efficacité du traitement.

Tolérance

Une production très contrôlée

Les banques cellulaires pour la production sont toutes vérifiées par de nombreux tests reconnus internationalement.

Le sérum bovin utilisé dans la production est testé selon les règles publiées de USDA (Federal Registry by the United States Department of Agriculture). De plus, seuls les sérums de Nouvelle Zélande et des USA sont utilisés. Ce sont des régions où l'on considère qu'il n'y a pas d'encéphalopathie spongiforme bovine et où des critères vétérinaires très stricts sont respectés pour la production. Contrairement à certains produits obtenus par recombinaison de l'ADN, le NovoSeven® n'est pas stabilisé par addition d'albumine humaine lors du procédé de fabrication ou lors de la formulation du produit final. Ce qui exclue tout risque de contamination notamment par les ATNC. (Jurlander et coll., 2001)

Tolérance clinique

Les essais de tolérance se sont surtout portés sur l'induction d'une coagulation généralisée.

L'effet du NovoSeven® a été étudié dans un modèle de coagulation intra vasculaire disséminée chez

Posologic diagram

The initial optimal dose is variable from 20 to 90 g/kg following the pathology in hemostasis (90 g/kg in hemophiliacs, 20 g/kg during a deficiency in FVII, between 20 and 90 g/kg for liver pathology) (Hedner 1996).

The interval between the doses will initially be from 2 to 3 hours due to its short biological half-life. The action seeks to establish a relation between the rFVIIa dose and the quality of the clot (He et coll., 2003; Carr et coll., 2003).

The injection of an initial high dose allows reducing the frequency of administration (Hedner 2004; Abshire 2004). The maximum doses brought closer in a shorter period of time appear to influence the efficacy of the treatment.

Tolerance

Strict production control

The cell banks used for their production are all verified by the numerous internationally recognized tests.

The bovine serum used in their production is tested according to the published regulations of the USDA (United States Department of Agriculture, Federal Registry). In addition, only serums from New Zealand and US are used. These are the regions, which are considered to be free from bovine spongiform encephalopathy and where there are very strict veterinary criteria respected during production. Contrary to certain products obtained by recombination of DNA, NovoSeven™ is not stabilized by the addition of human albumin during the fabrication process or during the formulation of the final product. Of which excludes all contamination risks more particularly by non-conventional transmissible agents (Jurlander et al., 2001).

Clinical tolerance

The tolerance trials are above all carried on the induction of a generalized coagulation.

The effect of NovoSeven™ has been studied by Diness et al. in an intravascular coagulation model dis-





le lapin (Diness et coll., 1992). Cette étude a confirmé l'absence d'activation systémique lors du traitement par le rFVIIa contrairement au CCPa qui entraîne une augmentation dose-dépendante de plaquettes et de fibrinogène suggérant une activation généralisée de la coagulation.

Le NovoSeven® est bien toléré et les réactions indésirables liées à son utilisation sont le plus souvent mineures (Robert 1998 ; Santagostino et coll., 2001). Cependant certains incidents plus graves ont été rapportés exceptionnellement : incidents cardiaques (Vermylen 1999) ou pulmonaires, désordres de coagulation (Green 1999 ; Hough et coll., 2000). Ces complications peuvent être expliquées par la prise en charge tardive de l'hémorragie après échec des autres thérapeutiques, par l'administration d'une dose non adéquate, par la prise concomitante d'un autre hémostatique. Dans de nombreux cas, les tableaux pathologiques sont compliqués et les relations causes / conséquences sont difficiles à établir.

Surveillance du traitement

La surveillance du traitement est essentiellement basée sur l'évaluation clinique de l'hémostase et les résultats obtenus (Hedner 1996 ; Lindley et coll., 1994). Divers paramètres ont donc été étudiés mais aucun d'entre eux n'a pu être corrélé à la réponse clinique. Le niveau plasmatique de FVII et le TQ sont mesurés permettant de s'assurer de l'injection du produit plus que de son efficacité.

Utilisation du rFVIIa chez l'hémophile

Les patients hémophiles déficitaires en FVIII et FIX ne peuvent pas fournir une quantité suffisante de thrombine au contact de la surface plaquettaire (Hoffman et coll., 1996). Il en résulte un caillot fragile et facilement détruit par l'activité fibrinolytique. Le FVII est en quantité normale et initialise la coagulation, mais cette voie est rapidement bloquée par la formation d'un complexe FXa/TFPI/FVIIa/TF. Cette inhibition est probablement responsable de l'incapacité des hémophiles à initier et contrôler la coagulation via la voie dépendante du facteur tissulaire.

seminated in rabbits (Diness et al., 1992). This study confirms the absence of systemic activation during the treatment by rFVIIa contrary to CCPa, which provokes increased platelet and fibrinogen dose dependence suggesting a generalized activation of the coagulation.

NovoSeven™ is well tolerated and undesirable reactions related to its use are often times minor (Robert 1998; Santagostino et al., 2001). However certain more serious incidents have been exceptionally reported : cardiac (Vermylen 1999) or pulmonary incidents, and coagulation disorders (Green 1999; Hough et al., 2000). The late management of hemorrhage can explain these complications after a concomitant intake of another hemostatic. In numerous cases, the pathologic tables are complicated and the cause-consequence relations are difficult to establish.

Treatment monitoring

Treatment monitoring is based essentially on the clinical evaluation of hemostasis and the obtained results (Hedner 1996 ; Lindley et al., 1994). Various parameters have been studied but none of these can be correlated to the clinical response. The plasmatic level of FVII and PT are measured, assuring the effective injection of the product.

Use of rFVIIa in hemophiliacs

Hemophiliac patients with deficiencies in FVIII and FIX do not produce sufficient quantities of thrombin in contact with the platelet surface (Hoffman et al., 1996). It leads to a fragile clot that is easily destroyed by the fibrinolytic activity. The FVII is in normal quantity and initiates coagulation, but this pathway is rapidly blocked by the formation of an FXa/TFPI/FVIIa/TF complex. This inhibition is probably responsible for the incapacity of hemophiliacs to initiate and control coagulation via the pathway dependent of the tissue factor.





Ces anomalies sont habituellement corrigées chez l'hémophile par apport de FVIII et FIX constituant le principe du traitement substitutif. Ce traitement se trouve cependant inactivé lorsqu'il existe des inhibiteurs anti-FVIII ou anti-FIX.

Cependant, si des doses importantes de FVII sont administrées, une grande quantité de thrombine est formée au contact de la surface plaquettaire activée précédant l'activité inhibitrice du complexe FXa/FTPI/FVIIa/FT (Monroe et coll., 2000 ; Rao et coll., 1990 ; Telg et coll., 1989 ; Hoffman 2003) (Schéma 3).

Le rFVIIa a été utilisé lors d'hémorragies de localisations diverses (hémarthroses...) au niveau de l'appareil locomoteur (Bech 1996 ; Arkin et coll., 2000), au niveau viscéral (Lusher 1998) au niveau du système nerveux central (Arkin et coll., 2000 ; Ingerslev 2000) lors d'actes chirurgicaux comme des craniotomies, chirurgie du genou (Hedner et coll., 1988, Ingerslev et coll., 1996).

Dans un centre d'hémophile, 21 actes chirurgicaux ont été rapportés dont 7 actes de chirurgie majeure (Ingerslev 2000). L'hémostase a été bien contrôlée dans 83,3 % des cas et non contrôlée dans 3 % des cas.

Efficacité du rFVIIa

Depuis 1988, l'efficacité thérapeutique et la tolérance du NovoSeven® chez l'hémophile avec inhibiteur ont fait l'objet de nombreuses études cliniques internationales (Hay et coll., 1997 ; Hedner et coll., 1998 ; Ingerslev et coll., 1996 ; Robert 1998 ; Arkin et coll., 1998 ; Liebman et coll., 2000 ; Lusher et coll., 1998 ; Shapiro et coll., 1998 ; Key et coll., 1998 ; Santagostino et coll., 2001)

Les traitements utilisant des doses d'injection de 90 g/kg \pm 20 sont rapportés comme étant les plus efficaces (Bech 1996 ; Ingerslev et coll., 1996 ; Shapiro 1998).

Lors d'hémarthrose aiguë pour des doses presque similaires, le bénéfice d'une administration du rFVIIa proche du début du saignement est comparé au traitement tardif.

L'analyse des études citées précédemment révèle que la précocité de prise en charge des saignements concernant les articulations avec le rFVIIa donne de meilleurs résultats et permet une diminution des doses en comparaison au traitement tardif.

These anomalies are generally corrected in hemophiliacs in relation with FVIII and FIX which constitutes the principal of replacement therapy. This treatment is however found inactivated in the presence of anti-FVIII or anti-FIX inhibitors.

Though important doses of FVII are administered, a large quantity of thrombin is formed in contact with the surface-activated platelet preceding the inhibitory activity of the FXa/FTPI/FVIIa/FT complex. (Monroe et al., 2000 ; Rao et al., 1990 ; Telg et al., 1989 ; Hoffman 2003) (Diagram 3).

The rFVIIa has been used at the time of hemorrhages of divers localizations (ex. hemarthrosis) at the level of the locomotor apparatus (Bech 1996; Arkin et al., 2000), at the visceral level (Lusher 1998), at the level of the central nervous system (Arkin et al., 2000; Ingerslev 2000), during surgical operations like in craniotomy, and in knee surgery (Hedner et al., 1988, Ingerslev et al., 1996).

In a Hemophiliac Center, 21 surgical operations have been reported of which 7 were major surgical operations (Ingerslev 2000). Hemostasis had been controlled in 83,3 % of the cases and uncontrolled in 3 % of the cases.

Efficacy of rFVIIa

Since 1988, the therapeutic efficacy and the tolerance for NovoSeven™ in hemophiliacs with inhibitor have been the subject of numerous international clinical studies (Hay et al., 1997; Hedner et al., 1998 ; Ingerslev et al., 1996 ; Robert 1998 ; Arkin et al., 1998 ; Liebman et al., 2000 ; Lusher et al., 1998 ; Shapiro et al., 1998 ; Key et al., 1998 ; Santagostino et al., 2001).

The treatments using injection doses of 90 g/kg \pm 20 have been reported to be the most effective (Bech 1996 ; Ingerslev et al., 1996 ; Shapiro 1998).

Almost similar doses are used during an acute hemarthrosis. The benefit of administering rFVIIa close to the start of bleeding is compared to a delayed treatment.

The analysis of the studies previously mentioned revealed that the early management with rFVIIa of bleeding in articulations gives better results and allow a decrease in doses in comparison to delayed treatments.





Utilisation du rFVIIa en chirurgie buccale : données de la littérature

La chirurgie orale offre l'avantage d'évaluer directement la réponse clinique après administration du rFVIIa. L'efficacité clinique du produit peut donc être observée.

Aucune étude randomisée et contrôlée de l'utilisation du NovoSeven® n'a été réalisée en odontostomatologie chez l'hémophile. Les publications concernant l'utilisation du NovoSeven® en odontostomatologie chez l'hémophile rapportent de simples recueils de données ou des cas isolés.

Vermlyen et coll. ont rapporté en 1999 l'utilisation du rFVIIa chez un patient hémophile pour une extraction dentaire (Vermlyen 1999). Une première injection avant l'intervention de 100 g/kg a été suivie d'une injection en continu à une dose de 30 g/kg/h. De l'acide tranexamique à 1000 mg en intraveineux a été administré 2 heures avant l'intervention. L'hémostase locale paraissait excellente, mais des complications sont apparues avec la survenue d'un infarctus du myocarde ainsi que d'un saignement qui a repris 64 heures après la dernière dose.

McPherson et coll. en 1996 ont traité 9 patients hémophiles par du rFVIIa dont 2 patients qui ont subi des extractions dentaires (McPherson et coll., 1996). La dose de rFVIIa était de 90 g/kg et était complétée par une dose d'acide tranexamique. Chez 1 des patients, un suintement hémorragique persista. La fréquence de renouvellement du rFVIIa et l'hémostase locale auraient été insuffisantes. Chez l'autre patient, l'hémostase a été réalisée correctement initialement mais la reprise du saignement à partir du 5ème jour serait due à des facteurs externes (hémostase locale et tabac).

Dans une étude, comprenant 16 cas d'interventions chirurgicales, publiée en 1999, 7 cas de chirurgie dentaire (dont des extractions de dents de sagesse) ont été rapportés chez des hémophiles avec inhibiteur (Ingerslev et coll., 1999). Le rFVIIa a été utilisé associé à l'acide tranexamique (25 mg/kg tous les 6 heures). Lors de la chirurgie, la quantité de sang perdu était comparable à une intervention chez un hémophile sans inhibiteur.

Chez 4 patients, une reprise du saignement a eu lieu entre les 5ème et 9ème jours. Dans ces situations,

The use of rFVIIa in oral surgery : literature data

Oral surgery offers the advantage of directly evaluating the clinical response after the administration of rFVIIa. The clinical efficacy of the product can then be observed.

None of the randomized and controlled studies in oral surgery on the use of NovoSeven® have been carried out in hemophiliacs. The publications in oral surgery concerning the use of NovoSeven® in hemophiliacs mentions simple collection of data or isolated cases.

Vermlyen et al. have reported in 1999 the use of rFVIIa in hemophilic patients during tooth extractions (Vermlyen 1999). Before the operation, the initial dose of the injection was 100 g/kg followed by a continuous injection at a dose of 30 g/kg/h. An intravenous administration of 1000mg tranexamic acid had been administered 2 hours before the operation. Local hemostasis appear to be excellent but the complications arose with the unexpected development of a myocardial infarction as well as bleeding which resumed 64 hours after the last dose.

In 1996, McPherson et al. have treated 9 hemophiliac by rFVIIa of which 2 of the patients underwent dental extractions (McPherson et al., 1996). The dose of rFVIIa was 90 g/kg and was completed by a dose of tranexamic acid. In 1 of the patients, weeping hemorrhage persisted. The renewal frequency of rFVIIa and local hemostasis had been insufficient. In another patient, the hemostasis had been initially done correctly but bleeding resumed as soon as the 5th day, which was due to external factors (local hemostasis and tobacco smoking).

In a study reported and published in 1999 by Ingerslev et al. comprising of 16 cases of surgical operations and 7 cases of dental surgery (extraction of 3rd molars) in hemophiliacs with inhibitor (Ingerslev et al., 1999), rFVIIa had been used in association with tranexamic acid (25 mg/kg every 6 hours). At the time of the surgical procedure, the quantity of blood loss was comparable to an operation made in a hemophiliac without inhibitor.

In the 4 patients, the resumption of bleeding occurred between the 5th and the 9th day. In these situa-



le saignement était rapidement contrôlé par des injections de rFVIIa complémentaires.

Lors d'une étude, publiée en 2000, sur l'administration en continu du rFVIIa chez 5 patients et 8 épisodes de saignement, le cas d'un patient devant subir des extractions dentaires a été rapporté (McPherson et coll., 2000). Il s'agissait d'un homme de 43 ans hémophile B avec 50 UB d'inhibiteur consultant dans un hôpital périphérique pour un hématome sublingual important. Il fut transféré au centre d'hémophilie et on lui administra 100 g/kg de rFVIIa suivi d'une perfusion en continu de 30 g/kg/heure. La résorption de l'hématome a été rapide. L'injection a été poursuivie pendant 8 jours avec des doses décroissantes. Trois jours plus tard, une gastroscopie et des extractions dentaires ont été réalisées avec le même protocole de doses pendant 3 jours. L'intervention s'est passée sans incidents. D'autres extractions ont été réalisées plus tard avec un traitement de 11 jours et l'hémostase a été considérée comme excellente.

Mauser-Bunschoten et coll. ont rapporté en 1999 l'utilisation du rFVIIa en injection continue chez 3 patients hémophiles ayant subi des extractions dentaires (Mauser-Bunschoten 1999). Une administration d'acide tranexamique était associée et une hémostase locale rigoureuse était réalisée. Malgré un TQ correct et une concentration plasmatique suffisante de FVIIa, tous les patients ont saigné 24 à 48 heures après l'intervention. Un traitement plus long (jusqu'à 14 jours) ou le recours à d'autres alternatives thérapeutiques (transfusion ou CCPa) ont été nécessaires. Les résultats étaient différents lors d'autres actes chirurgicaux ou lors de l'utilisation en bolus.

Les études présentées associent presque toujours le rFVIIa avec l'acide tranexamique. L'utilisation de ce produit trouve en effet tout son intérêt lors d'interventions chirurgicales dans la cavité orale où l'activité fibrinolytique est très importante (Borea 1993).

De nombreux échecs sont rapportés par ces études. La cause principale paraît être le temps du traitement qui semble être souvent trop court. Lorsque des doses complémentaires sont administrées, l'hémostase est réalisée dans la plupart des cas (Ingerslev et coll., 1999 ; Mauser-Bunschoten et coll., 1999).

Ces études utilisent des protocoles très différents et de petits échantillons. Il est donc difficile de conclure et des études prospectives et randomisées doivent être réalisées.

tions, the bleeding was rapidly controlled by supplementary injections of rFVIIa.

In a study published in 2000 on the continuous administration of rFVIIa in 5 patients and 8 episodes of bleeding, a case of a patient who underwent dental extractions was reported (McPherson et al., 2000). It involved a 43-year-old male hemophiliac B (50 UB inhibitor) who sought consultation in an associate hospital for an extensive sublingual hematoma. He was transferred to the Hemophiliac Center and was administered with 100 g/kg of rFVIIa followed by continuous perfusion of 30 g/kg/hour. The resorption of the hematoma was rapid. The injection was continued for 8 days in decreasing doses. Three days later, a gastroscopy and dental extractions were performed using the same protocol of doses for 3 days. The operations followed through without complications. Other extractions have been later performed with an 11-day treatment and the hemostasis was considered to be excellent.

Mauser-Bunschoten et al. have reported in 1999 the use of rFVIIa in continuous injection in 3 hemophiliac patients who underwent dental extractions (Mauser-Bunschoten 1999). The association and administration of tranexamic acid as well as rigorous local hemostasis was done. In spite of a correct PT and sufficient plasmat concentration of FVIIa, all the patients bled 24 to 48 hours after the operation. A longer treatment (up to 14 days) or resorting to alternative therapies (transfusion or CCPa) was necessary. The results were different during other surgical operations or at the time when the bolus was used.

The studies most often presented an association of rFVIIa and tranexamic acid. The use of this product was found to be interesting during surgical operations of the oral cavity where the fibrinolytic activity is very important (Borea 1993).

Numerous failures were reported by these studies. The principal cause seems to be the duration of treatment that often seems to be short. When the complementary doses were administered, hemostasis is achieved in most of the cases (Ingerslev et al., 1999 ; Mauser-Bunschoten et al., 1999).

These studies uses very different protocols and dispose of small samples thus it is difficult to make conclusions. Prospective and randomized studies must be carried out.

Utilisation du rFVIIa chez l'insuffisant hépatique

En raison du rôle majeur du foie dans l'hémostase, les accidents hémorragiques sont fréquents au cours des maladies hépatiques. Le déficit en FVII serait plus important que le déficit concernant les autres facteurs vitamine K-dépendants chez le patient insuffisant hépatique. Ceci peut être expliqué par sa courte demi-vie (Craxi et coll., 2000).

Le plasma frais congelé représente le traitement classique pour le traitement et la prévention des épisodes de saignement au cours de l'insuffisance hépatique sévère. Mais les quantités de PFC pouvant être transfusées sont limitées par le risque d'hypervolémie et d'hypertension portale pouvant aggraver l'épisode hémorragique. La correction reste donc partielle. De plus, étant donné son origine humaine, la transmission d'agents infectieux pathogènes reste possible (Bernstein et coll., 1997). Par conséquent, l'utilisation du rFVIIa présente un intérêt non négligeable pour contrôler l'hémostase, diminuer les volumes de transfusion et éviter les risques de transmission d'agents infectieux.

L'utilisation du rFVIIa est fréquemment rapportée dans la littérature médicale pour des saignements concernant les varices œsophagiennes (Ejlersen et coll., 2001) et des syndromes hémorragiques sévères (Chuansumrit et coll., 2000). Certains articles ont rapporté son utilisation lors de transplantation hépatique (Hendriks et coll., 2001), de lobectomie hépatique (Chuansumrit et coll., 2000) et de biopsies (Bernstein 2000).

Efficacité du rFVIIa

Des études préliminaires ont été réalisées chez le patient sain sous anti-vitamines K et chez l'Insuffisant hépatique sans manifestation hémorragique (Bernstein et coll, 1997).

Des études cliniques concernent la gestion de complications hémorragiques spontanées (varice œsophagienne) (Ejlersen et coll., 2001) et son utilisation lors de transplantation (Hendriks et coll., 2001). Ces données ont montré une réduction significative des quantités de transfusion nécessaires lors d'une transplantation hépatique chez des patients ayant reçu une unique dose de 80 g/kg avant le début de la chirurgie (Hendriks et coll., 2001).

Use of rFVIIa in liver insufficiency

Because of the major role of the liver in hemostasis, hemorrhagic accidents are frequent in liver diseases. The deficit in FVII is more important than the deficit concerning the other vitamin K-dependent factors in patients with liver insufficiency. This is explained by its short biological half-life (Craxi et al., 2000).

Freshly frozen plasma represents the classical therapy for the prevention and treatment of bleeding episodes in severe liver insufficiency but the quantities of FFP for transfusion are limited with the risk of developing hypervolemia and portal hypertension, which can aggravate the hemorrhagic episode. Therefore the correlation remains partial. In addition, given its human origin, the transmission of infectious pathogenic agents remains possible (Bernstein et al., 1997). Consequently, the use of rFVIIa presents an important interest in controlling hemostasis, in decreasing the volumes of transfusion, and avoiding the risks of the transmission of infectious agents.

The uses of rFVIIa in the bleeding of the esophageal varices (Ejlersen et al., 2001) and in severe hemorrhagic syndromes (Chuansumrit et al., 2000) are frequently reported in the medical literature. Certain articles have reported its use during liver transplantation (Hendriks et al., 2001), in liver lobectomy (Chuansumrit et al., 2000) and in biopsies (Bernstein 2000).

Efficacy of rFVIIa

Preliminary studies have been carried out in healthy patients taking anti-vitamin K and in liver insufficiency patients without hemorrhagic manifestations (Bernstein et al, 1997).

While clinical studies have also been done concerning the management of spontaneous hemorrhagic complications (esophageal varices) (Ejlersen et al., 2001) and its use during transplantation (Hendriks et al., 2001). These data showed a significant reduction in the quantity of necessary transfusions during liver transplantation in patients who have received a single dose of 80 g/kg before the start of the surgery (Hendriks et al., 2001).



Dans ces études les doses nécessaires sont variables et sous la dépendance d'une thérapeutique complémentaire associée ou non. L'association du rFVIIa à traitement substitutif, peut être intéressante pour diminuer les besoins transfusionnels.

Utilisation en odontostomatologie

Les patients ayant une maladie hépatique d'origine virale ou alcoolique présentent le plus souvent une thrombopénie et un allongement du TQ. L'hémorragie est fréquente lors d'extractions dentaires. Si le TQ est pathologique, la prise en charge générale repose classiquement soit sur le traitement par PFC soit sur le traitement par concentrés plaquetaires et thérapie anti-fibrinolytique. Malheureusement ces traitements ne sont pas toujours satisfaisants malgré leur association systématique à une prise en charge locale de l'hémostase (Glassman et coll., 1993).

L'utilisation du rFVIIa a été rapportée dans 2 cas d'extractions dentaires chez des patients atteints de cirrhose en phase terminale (Berthier et coll., 2002). Ces patients présentaient des bilans de coagulation anormaux laissant présager un fort risque hémorragique. Des transfusions de facteurs plasmatiques et une hémostase locale rigoureuse (gaze de cellulose oxydée, colle biologique, suture puis compression à l'acide tranexamique) ont donc été réalisées. Malgré ces protocoles, dans les 2 cas rapportés, un saignement est apparu 12 à 18 heures après entraînant une diminution du taux d'hémoglobine. Des doses de 68 à 91 g/kg de rFVIIa ont donc été administrées mettant fin à l'épisode hémorragique dès les 15 premières minutes.

Dans le premier cas rapporté, de multiples doses ont été nécessaires pour arrêter l'hémorragie. Dans le deuxième cas, la première dose s'est avérée suffisante pour arrêter l'hémorragie et aucune récurrence n'a été observée.

L'utilisation du rFVIIa a aussi été publiée lors d'anomalie plaquetaires (Poon et coll., 1999), d'anomalie de Willebrand (Majumdar et coll., 1993 ; Friederich et coll., 2001 ; Meijer et coll., 2001 ; Schiavoni et coll., 1997), de déficit constitutionnel en FVII (Mariani et coll., 1999 ; Wei et coll., 1997). Mais ces études ne rapportent pas son utilisation en odontostomatologie (Majumdar et coll., 1993 ; Meijer et coll., 2001 ; Mariani et coll., 1999 ; Schiavoni et coll., 1997 ; Wei et coll., 1997).

In these studies, the necessary doses are variable and under the dependence of an associated or non-associated complementary therapy. The association of rFVIIa with the replacement therapy can be interesting when decreasing the need for transfusions.

Use in oral surgery

Patients with liver disease of viral origin or due to alcoholism more often presents thrombopenia and an extension of PT. Hemorrhage is frequent during dental extractions. If the PT is pathologic, the general management rests classically on the treatment with FFP or by a treatment with concentrated platelets and anti-fibrinolytic therapy. Unfortunately these treatments oftentimes are not sufficient in spite of their systematic association with the local management of hemostasis (Glassman et al., 1993).

The use of rFVIIa had been reported in 2 cases of dental extraction in patients suffering from liver cirrhosis at its terminal phase (Berthier et al., 2002). These patients presented abnormal coagulation tests results that led to predict a high risk for hemorrhage. The transfusions of plasmatic factors and rigorous local hemostasis (oxydated cellulose gauze, biologic adhesive, sutures plus compression with tranexamic acid) have been performed. However in spite of these protocols, in the 2 cases reported, bleeding appeared after 12 to 18 hours leading to a decrease in hemoglobin level. Doses from 68 to 91 g/kg of rFVIIa have then been administered ending the hemorrhagic episode as soon as the first 15 minutes.

In the first case reported, multiple doses were necessary to stop the hemorrhage. While in the second case, the initial dose revealed to be sufficient in stopping the hemorrhage and no recurrence has been observed.

The uses of rFVIIa in platelet anomalies (Poon et al., 1999), von Willebrand's disease (Majumdar et al., 1993; Friederich et al., 2001; Meijer et al., 2001; Schiavoni et al., 1997), and in a deficiency in constitutional FVII (Mariani et al., 1999; Wei et al., 1997) have also been published. But these studies did not report its use in oral surgery (Majumdar et al., 1993; Meijer et al., 2001; Mariani et al., 1999; Schiavoni et al., 1997; Wei et al., 1997).





Conclusion

Le succès de l'utilisation du NovoSeven® dans les disciplines médicales justifie, dans les cas extrêmes, son application en odontostomatologie. Les données de la littérature sur l'utilisation du rFVIIa en chirurgie buccale sont peu importantes et sont souvent présentées sous forme de cas cliniques. Son utilisation est guidée par les mesures biologiques :

- Plaquettes inférieures à 50 000
- TP inférieur à 33 %
- Taux de FVIII, FIX ou FVII inférieurs ou égaux à 1 %

Son utilisation exclusivement hospitalière ne se substitue pas à une hémostase locale rigoureuse et à l'utilisation d'un anti-fibrinolytique. Elle nécessite une prise en charge pluridisciplinaire (hématologue / laboratoire d'analyse / chirurgien dentiste). Dans tous les cas, une hémostase locale de niveau II doit être réalisée chez ces patients, dont le protocole utilisé dans le service de Chirurgie buccale au C.H.U. de Rennes (en accord avec le service d'hématologie) est le suivant :

- 1/ Éponge hémostatique (CURASPOND®)
- 2/ Colle biologique (TISSUCOL® ou BERIPLAST®)
- 3/ Sutures
- 4/ Compression intermittente à l'acide tranexamique (EXACYL®) : toutes les heures pendant 10 min le jour de l'intervention, toutes les 2 heures pendant 10 minutes le 2ème jour, toutes les 3 heures pendant 10 min le 3ème jour.

En raison de son coût et de l'absence de protocoles posologiques établis, le rFVIIa reste un traitement réservé aux patients présentant un risque hémorragique majeur lors de l'échec des traitements classiques, n'ayant pas l'AMM, et, en première intention, pour le traitement des hémophiles avec inhibiteur.

The success of the use of NovoSeven™ in the medical field justifies in certain cases its application in oral surgery. The literature data on the use of rFVIIa in oral surgery have little importance and are often presented as clinical cases. Its use is guided by biological measures :

- Platelets inferior to 50,000
- PL inferior to 33%
- Level of FVIII, FIX or FVII inferior or equal to 1%

Its exclusive use in the hospital does not make it a substitute for rigorous local hemostasis and the use of an anti-fibrinolytic. It requires a multidisciplinary management (hematologist / medical analysis laboratory / dental surgeon). In all cases, level II local hemostasis must be carried out in these patients. The protocol followed by the Service of Oral Surgery of the C.H.U. of Rennes (in accordance with the Service of Hematology) is the following :

- 1/ Hemostatic sponge (CURASPOND®)
- 2/ Biologic adhesive (TISSUCOL® or BERIPLAST®)
- 3/ Sutures
- 4/ Intermittent compression with tranexamic acid (EXACYL®): every hour for 10 minutes the day of the operation, every 2 hours for 10 minutes on the 2nd day, and every 3 hours for 10 minutes on the 3rd day.

Because of its price and the absence of established dosage protocols, rFVIIa remains a back-up treatment in patients presenting major hemorrhagic risks when the classical treatments fails, for the pathologies that do not having the AMM, and in first intention for the treatment of hemophiliacs with inhibitor.

Traduction : Marie-Grace POBLETE

Demandes de tirés-à-part :

Dr Solen HOURDIN - Faculté d'Odontologie - 2, av. du Président Léon Bernard - 35043 Rennes cedex - FRANCE.



- ABSHIRE TC.
Dose optimization of recombinant factor VIIa for control of mild to moderate bleeds in inhibitor patients: Improved efficacy with higher dosing. *Semin. Hemato* 2004;41(Suppl. 1):3-7.
- ARKIN S., BLEI F., FETTEN J., FOULKE R., GILCHRIST G.S., HEISEL M.A., KEY N., KISKER C.T., KITCHEN C., SHAFER F.E., SHAH P.C., STRICKLAND D.
Human coagulation factor VIIa (recombinant) in the management of limb-threatening bleeds unresponsive to alternative therapies : results from the NovoSeven emergency use programme in patients with severe haemophilia or with acquired inhibitors. *Blood Coag fibri* 2000;11(3):255-259.
- ARKIN S., COOPER H.A., HUTTER J.J., MILLER S., SCHMIDT M.L., SEIBEL N.L., SHAPIRO A., WARRIER I.
Activated recombinant human coagulation factor VII therapy for intracranial hemorrhage in patients with hemophilia A or B with inhibitors. Results of the NovoSeven emergency-use program. *Haemostasis* 1998;28(2):93-98.
- BECH R.M.
Recombinant factor VIIa in joint and muscle bleeding episodes. *Haemostasis* 1996;26(suppl. 1): 135-138.
- BERNSTEIN D.
Effectiveness of the recombinant factor VIIa in patients with the Coagulopathy of advanced child's B and C. *Semin thromb hem* 2000;26(4):437-438.
- BERNSTEIN D.E., JEFFERS L., ERHARDTSEN E., REDDY K.R., GLAZER S., SQUIBAN P., BECH R., HEDNER U., SCHIFF E.R.
Recombinant factor VIIa corrects prothrombin time in cirrhotic patients : a preliminary study. *Gastroentero* 1997;113:1930-1937.
- BERTHIER A. M., GUILLYGOMARC'H A., MESSNER M., POMMEREUIL M., BADER G., DE MELLO G.
Use of recombinant factor VIIa to treat persistent bleeding following dental extractions in cirrhotic patients. *Vox Sang* 2002;82:119-121.
- BOM V.J.J., BERTINA R.M.
The Contribution of Ca²⁺, phospholipids and tissue-factor apoprotein to the activation of human blood-coagulation Factor X by activated Factor VII. *Biochem J* 1990;265:327-336.
- BOREA G., MONTBUGNOLI L., CAPUZZI P., MAGELLI C.
Tranexamic as a mouthwash in anticoagulant-treated patients undergoing oral surgery. *Oral Surg Oral Path Oral Med* 1993;75(1):29-31.
- BRINKHOUS K.M., HEDNER U., GARRIS J.B., DINESS V., READ M.S.
Effect of recombinant factor VIIa on the hemostatic defect in dogs with hémophilia A, hemophilia B, and von Willebrand disease. *Proc Nat Acad Sci USA* 1989;86:1382-1386.
- CARR ME J.R., MARTIN E.J., KUHN J.G., SEREMETIS S.V.
Effects of recombinant factor VIIa on platelet function and clot structure in blood with deficient prothrombin conversion. *Thromb Haemo* 2003;89(5):803-811.
- CHANG J.Y.
Factor VIIa –tissue factor interaction : an evaluation using factor VII-factor IX chimeras. *Haemostasis* 1996;26(suppl 1):35-39.
- CHUANSUMRIT A., CHANTAROJANASIRI T., ISARANGKURA P., TEERARATKUL S., HONGENG S., HATHIRAT P.
Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding resulting from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coag Fibri* 2000;11(suppl. 1):101-105.
- CRAXI A., CAMMA C., GIUNTA M.
Clinical aspects of bleeding complications in cirrhotic patients. *Blood Coag Fibrin* 2000;11(suppl. 1):75-79.
- DINESS V., BREGENGAARD C., ERHARDTSEN E., HEDNER U.
Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) in a rabbit stasis model. *Thromb Res* 1992;67:233-241.
- DINESS V., LUND-HANSEN T., HEDNER U.
Effect of recombinant human FVIIa on warfarin-induced bleeding in rats. *Thromb Res* 1990;59:921-929.
- EJLERSEN E., MELSEN T., INGERSLEV J., ANDREASEN B.R., VILSTRUP H.
Recombinant activated factor VII (rFVIIa) acutely normalizes prothrombin time in patients with cirrhosis during bleeding from oesophageal varices. *Scand J Gastroentero* 2001;10:1081-1085.
- FRIEDERICH P.W., WEVER P.C., BRIET E., et coll.
Successful treatment with recombinant factor VIIa of therapy-resistant severe bleeding in a patient with acquired von Willebrand disease. *Amer j hemato* 2001;66:292-294.
- GABRIEL D.A., LI X., MONROE D.M. 3rd, ROBERTS H.R.
Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) can activate factor FIX on activated platelets. *J Thromb Haemo* 2004;2(10):1816-1822.
- GEROTZAFAS G.T., CHAKROUN T., DEPASSE F., ARZOGLOU P., SAMAMA M.M., ELALAMY I.
The role of platelets and recombinant factor VIIa on thrombin generation, platelet activation and clot formation. *Thromb Haemo* 2004;91(5):977-985.
- GLASSMAN P., WONG C., GISH R.
A Review of liver transplantation for the dentist and guidelines for dental management. *Spec care dent* 1993;13:74-80.
- GREEN D.
Complications associated with the treatment of haemophiliacs with inhibitors. *Haemophilia* 1999;5 (suppl. 3):11-17.
- HAY C.R.M., NEGRIER C., LUDLAM C.A.
The Treatment of bleeding in acquired haemophilia with recombinant factor VIIa : a multicenter study. *Thromb Haemo* 1997;78:1422-1430.
- HE S., BLOMBACK M., JACOBSSON EKMAN G., HEDNER U.
The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in the absence of FVIII/FIX. *J. Thromb Haemo*



- 2003;1(6):1215-1219.
HEDNER U.
Dosing and monitoring NovoSeven® treatment. *Haemostasis* 1996;26(suppl. 1):102-108.
- HEDNER U.
Dosing with recombinant factor viia based on current evidence. *Semin Hemato* 2004;41(suppl. 1):35-39.
- HEDNER U., KRISTENSEN H., BERNTORP E.
Pharmacokinetics of rFVIIa in children. *Haemophilia* 1998;4:355 (abst).
- HEDNER U., GLAZER S., PINGEL K., ALBERTS K.A., BLOMBACK M., SCHULMAN S., JOHNSSON H.
Successful use of rFVIIa in a patient with severe hemophilia A subjected to synovectomy. *Lancet* 1988;2:1193.
- HENDRIKS H.G., MEIJER K., DE WOLF J.T., KLONPM-MAKER I.J., PORTE R.J., DE KAM P.J., HAGENNAARS A.J., MELSEN T., SLOOFF M.J., VAN DER MEER J.
Reduced transfusion requirements by recombinant factor VIIa in orthotopic liver transplantation. *Transplant* 2001;71(3):402-405.
- HOFFMAN M., MONROE M.D., OLIVIER J.A., ROBERTS H.R.
Factors IXa and Xa play distinct roles in tissue factor-dependent initiation of coagulation. *Blood* 1995;86(5):1794-1801.
- HOFFMAN M., MONROE D.M., ROBERT H.R.
Human monocytes support factor X activation by factor VIIa, independant of tissu factor : implication for the thérapéutic mechanism of high dose factor VII in hemophilia. *Blood* 1994;83:38-42.
- HOFFMAN M., MONROE D.M., ROBERTS H.R.
Cellular interactions in hemostasis. *Haemostasis* 1996;26(suppl. 1):12-16.
- HOFFMAN M
A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17(Suppl. 1):S1-5.
- HOUGH R.E., HAMPTON K.K., PRESTON F.E., CHANNER K.S., WEST J., MAKRIS M.
Recombinant VIIa concentrate in the management of bleeding following prothrombin complex concentrate-related myocardial infarction in patients with haemophilia and inhibitors. *Brit J haemat* 2000;111:974-979.
- INGERSLEV J.
Efficacy and safety of recombinant factor VIIa in the prophylaxis of bleeding in various surgical procedures in hemophilic patients with factor VIII and factor IX inhibitors. *Semin in thromb hemo* 2000;26(4):425-432.
- INGERSLEV J., FREIDMAN D., GASTINEAU D., GILCHRIST G., JOHNSSON H., LUCAS G., MCPHERSON J., PRESTON E., SCHEIBEL E., SHUMAN M.
Major surgery in haemophilic patients with inhibitors using recombinant factor VIIa. *Haemostasis* 1996;26(suppl. 1):118-123.
- INGERSLEV J., SNEPPEN O., HVID I., FREDBERG U., KRISTENSEN H.L., SINDET-PETERSEN S.
Treatment of acute bleeding episodes with rFVIIa. *Vox Sang* 1999;77(suppl. 1):42-46.
- JURLANDER B., THIM L., KLAUSEN N.K., PERSSON E., KJALKE M., REXEN P., JORGENSEN T.B., OSTERGAARD P.B., ERHARDTSEN E., BJORN S.E.
Recombinant activated factor VII (rFVIIa) : Characterization, manufacturing, and clinical development. *Semin thromb hemo* 2001;27(4):373-383.
- KEY N.S., ALEDORT L.M., BEARDSLEY D., COOPER H.A., DAVIGNON G., EWENSTEIN B.M., GILCHRIST G.S., GILL J.C., GLADER B., HOOTS W.K., KISKER C.T., LUSHER J.M., ROSENFELD C.G., SHAPIRO A.D., SMITH H., TAFT E.
Home treatment of mild to moderate bleeding episodes using recombinant factor VIIa (NovoSeven®) in haemophiliacs with inhibitors. *Thromb Haemo* 1998;80:912-918.
- LIEBMAN H.A., CHEDIAK J., FINK K.I., GALVEZ A.G., SHAH P.C., SHAM R.L.
Activated recombinant human coagulation factor VII (rFVIIa) therapy for abdominal bleeding in patients with inhibitory antibodies to factor VIII. *Amer J Hemato* 2000;63(3):109-113.
- LINDLEY C.M., SAWYER W.T., MACIK B.G., LUSHER J., HARRISON J.F., BAIRD-COX K., BIRCH K., GLAZER S., ROBERTS H.R.
Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant factor VIIa. *Clin. Pharma Ther* 1994;55:638-648.
- LUSHER J.M., ROBERTS H.R., DAVIGNON G., JOIST J.H., SMITH H., SHAPIRO A., LAURIAN Y., KASPER C.K., MANNUCCI P.M.
A randomized double blind comparaison of two dosage levels of recombinant factor VIIa in the treatment of joint, muscle and mucocutaneous hemorrhages in persons with hemophilia A and B, with and without inhibitors. *Haemophilia* 1998;4:790-798.
- MAJUMDAR G., PHILIPS J.K., LAVALLEE H., SAVIDGE G.F.
Acquired hemophilia in association with type III von Willebrand's disease : successful treatment with high purity von Willebrand's factor and recombinant factor VIIa. *Blood Coagul Fibrin* 1993;4:1035-1037.
- MARIANI G., TESTA M.G., DI PAOLANTONIO T., MOLSKOV BECH R., HEDNER U.
Use of recombinant activated factor VII in the treatment of congenital factor VII deficiencies. *Vox Sang* 1999;77:131-136.
- MAUSER-BUNSCHOTEN E.P., DE GOEDE-BOLDER A., ROSENDAAL G.
Continuous infusion of recombinant factor VIIa in dental surgery, not as effective as bolus injection. *Thromb haemo* 1999;398:128-129.
- MCPHERSON J., SUTCHARITCHAN P., LLOYD J., STREET A., NELLEMAN JORGENSEN L., YANG S.I.
Experience with continuous infusion of recombinant activated factor VII in the Asia-pacific region. *Blood Coag Fibrin* 2000;11(suppl.1):31-34.
- MCPHERSON J., TEAGUE L., LLOYD J., JUPE D., ROWELL J., OCKELFORD P., EKERT H., STREET A., FAASE A., HEDNER U.
Experience with recombinant factor VIIa in australia and new zealand.



Haemostasis 1996;**26**(suppl. 1):109-117.

MEIJER K., PETERS F.T., VAN DER MEER J.
Recurrent severe bleeding from gastrointestinal angiodysplasia in a patient with von Willebrand's disease, controlled with recombinant factor VIIa. Blood Coag Fibrin 2001;**12**(3):211-213.

MONROE D.M., HOFFMAN M., ALLEN G.A., ROBERTS H.R.

The Factor-platelet interplay : effectiveness of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding in severe thrombocytopenia. Semin thromb hemo 2000;**26**(4):373-377.

MORRISEY J.H.

Plasma factor VIIa : measurement and potential clinical significance. Haemostasis 1996;**26**(suppl 1):66-71.

NAKAGAKI T., FOSTER DC., BERKNER KL., KISIEL X.
Initiation of the extrinsic pathway of blood coagulation : Evidence for tissue factor dependent autoactivation of human coagulation factor VII. Biochemistry 1991;**30**:10819-10824.

PERSSON E.

Influence of the γ -carboxyglutamic acid-rich domain and hydrophobic stack of factor VIIa on tissue factor binding. Haemostasis 1996;**26**(suppl. 1):66-71.

POON M.C., DEMERS C., JOBIN F., WU J.W.

Recombinant factor VIIa is effective for bleeding and surgery in patients with Glanzman thrombasthenia. Blood 1999;**94**(11):3951-3953.

RAO L.J.M., RAPAPORT S.I.

Factor VIIa-catalyzed activation of factor X independent of tissue factor : its possible significance for control of hemophilic bleeding by infused factor VIIa. Blood 1990;**75**(5):1069-1073.

ROBERT H.

Clinical experience with activated factor VII : focus on safety aspects. Blood Coag Fibrin 1998;**9**:115-118.

SAKAI T., LUND-HANSEN T., THIM L., KISIEL W.

The γ -Carboxyglutamic acid domain of human Factor VIIa is essential for its interaction with cell surface tissue factor. J Biol Chem 1990;**265**(4):1890-1893.

SANTAGOSTINO E., MORFINI M., ROCINO A., BAUDO F., SCARAGGI F.A., GRING A.

Relationship between factor VII activity and clinical efficacy of recombinant factor VIIa given by continuous infusion to patients with factor VIII inhibitors. Thromb Haemo 2001;**86**(4):954-958.

SCHIAVONI M., VALENZANO E., MANGINI F., INCHINOLO F.

Efficacy of recombinant factor VIIa in patients affected by von Willebrand disease type III with allo-antibodies against von Willebrand factor in oral surgery. Thromb Haemos 1997;**8**(suppl. 1).

SHAPIRO A.D., GILCHRIST G.S., HOOTS W.K., COOPER H.A., GASTINEAU D.A.

Prospective, randomised trial of two doses of rFVIIa (NovoSeven®) in haemophilia patients with inhibitors undergoing surgery. Thromb Haemo 1998;**80**:773-778.

TELG DSC., MACIK BG., McCORD DM., MONROE DM., ROBERT HR.

Mechanism by which recombinant factor VIIa shorten the APTT : Activation of factor X in the absence of tissue factor. Thromb Res 1989;**56**(5):603-609.

VERMYLEN J.

Acute myocardial infarction following administration of recombinant activated factor VII (NovoSeven®) in a patient with haemophilia A and inhibitor. Thromb Haemo 1999;**82**:1775-1776.

WEI D.C., WONG R.W.

Congenital factor VII deficiency presenting as delayed bleeding following dental extraction. A review of the role of FVII in coagulation. Pathology 1997;**29**(2):234-237.