



## Utilisation du FVIIa recombinant (Novoseven®) dans le traitement des hémorragies intracérébrales

■ *M.G. Huisse\**

**E**st-ce le moment de rêver à un traitement efficace à la phase aiguë de l'hémorragie cérébrale ? La récente publication dans le *New England Journal of Medicine* portant sur l'efficacité du facteur VII administré dans les quatre premières heures de l'hémorragie cérébrale, réduisant le volume de l'hémorragie et le handicap du patient, porte tous les espoirs. Espérons qu'ils ne soient pas gâchés par l'inquiétante fréquence des infarctus du myocarde et cérébraux directement attribuables au produit...

*Pierre Amarengo, rédacteur en chef*

L'incidence des hémorragies intracérébrales (HIC) dans le monde est de 10 à 20 cas pour 100 000 habitants et augmente avec l'âge (1). Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique des HIC. La mortalité est de 40 % dans le mois qui suit l'HIC et le handicap neurologique reste très lourd chez environ les deux tiers des patients. Des études prospectives ont montré que le risque d'extension de l'hémorragie est de 38 % une heure après l'accident et de 16 % entre une et 20 heures après (2). L'extension de l'hématome est favorisée par une HTA et/ou un déficit local de l'hémostase (3). Le développement de l'œdème qui l'accompagne est lié directement à la présence du caillot et à l'effet de médiateurs inflammatoires sur le tissu avoisinant (4-6). La tentative d'évacuation chirurgicale précoce (< 4 heures) s'est avérée délétère, car elle favorise la reprise de l'hémorragie (7).

L'étude de l'activation de la coagulation au cours des HIC spontanées, réalisée moins de 6 heures après le début des symptômes sur une cohorte de 358 patients, montre qu'il

n'existe pas d'activation systémique en l'absence d'extension de l'hématome dans l'espace sous-arachnoïdien ou dans l'espace intraventriculaire (8). Bien que l'hématome intraparenchymateux induise une activation, ce processus reste localisé. Ainsi, un traitement à visée hémostatique local et immédiat pourrait constituer un espoir thérapeutique dans cette indication.

### **FVIIa ou NOVOSEVEN® : LES ÉTUDES CLINIQUES**

Le Novoseven® est un concentré de facteur VII (FVII) humain produit par recombinaison génétique et secondairement autoactivé. Il a une demi-vie de 2 heures 30. Il a été utilisé pour la première fois en 1988 chez un hémophile A sévère en circonstances chirurgicales (9). Il est utilisé depuis maintenant plus de 10 ans comme traitement des hémorragies sévères chez l'hémophile avec ou sans inhibiteur. Son efficacité est de 90 % dans cette indication et il s'accompagne de peu d'effets indésirables (10). Il a en particulier été utilisé dans le traitement des HIC

\* Service d'hématologie et d'immunologie, hôpital Bichat, Paris.

chez l'hémophile (11). Ses indications ont ensuite été élargies à des pathologies hémorragiques en rapport avec des anomalies de l'hémostase constitutionnelles ou acquises (12).

Aucun traitement efficace de l'HIC n'étant disponible, la proposition d'utilisation du rFVIIa à titre thérapeutique semble d'autant plus judicieuse que le tissu cérébral est particulièrement riche en facteur tissulaire (FT), cofacteur du FVII/VIIa (13, 14). Une étude de phase II a comparé l'effet de différentes doses de Novoseven® versus placebo chez des malades ayant une HIC datant de moins de 3 heures. Le premier critère d'évaluation était l'absence d'événements indésirables dus au traitement. Dans cette étude limitée (24 patients), les événements indésirables n'ont pas été plus importants que dans le

groupe placebo (15, 16). Une étude de phase IIA visant à étudier la tolérance du traitement sur une cohorte de 400 patients est en cours de réalisation. Un premier bilan intermédiaire sur 88 patients montre une bonne tolérance au traitement, l'absence d'aggravation de l'œdème cérébral, l'absence d'activation systémique de la coagulation, et une incidence des événements thromboemboliques qui n'est pas différente, à ce stade d'évaluation, dans le groupe traité et dans le groupe non traité (17).

### MÉCANISME D'ACTION DU FVIIa Voie physiologique d'activation de la coagulation initiée par le complexe FVIIa-FT

Lors d'une lésion vasculaire (figure 1), le FVIIa (représentant 1 % du FVII en circulation) se lie au FT (récepteur membranaire exposé par les

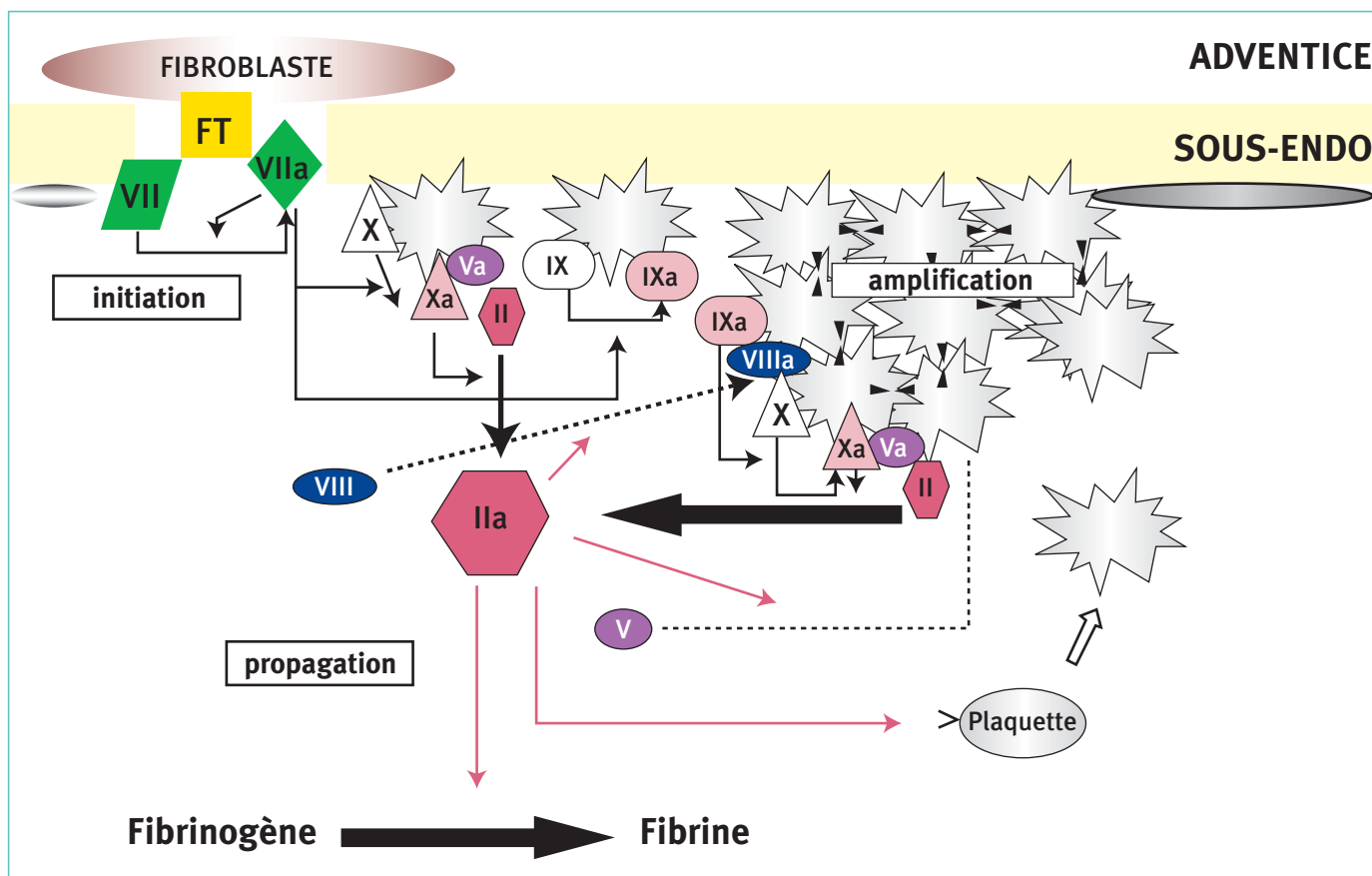


Figure 1. Schéma simplifié de la voie d'activation de la coagulation par la voie du FT.

fibroblastes présents au niveau de l'adventice des vaisseaux) et permet l'autoactivation du FVII et l'activation simultanée des FX et FIX (phase d'initiation). La petite quantité de FXa générée permet une amorce de production de thrombine indispensable pour l'activation des plaquettes (support des réactions enzymatiques) et l'activation des cofacteurs V et VIII. L'assemblage des complexes enzymatiques (Xa/Va) et (IXa/VIIIa) sur la surface des plaquettes activées constitue l'étape d'amplification qui permet la production de plus grandes quantités de thrombine et la transformation du fibrinogène en caillot de fibrine (étape de propagation). En l'absence de FVIII ou de FIX (chez l'hémophile), l'activation directe du FX via le complexe VIIa/FT fonctionne. En revanche, la consolidation de l'activation du FX par le complexe FIXa/FVIIIa ne fonctionne pas. Le caillot

qui en résulte est très fin et très lâche ; il est particulièrement sensible à l'activité fibrinolytique locale (18).

**Comment le rFVIIa à doses pharmacologiques restitue-t-il l'hémostase chez l'hémophile ?**

L'hypothèse avancée est que l'apport massif de FVIIa induirait la formation de complexes FVIIa-FT en quantité suffisante pour que l'activation du FX devienne indépendante du complexe IXa/VIIIa (figure 2). Cette hypothèse a été testée expérimentalement en milieu purifié mimant l'hémophilie avec ou sans inhibiteur (19) : le rFVIIa à doses pharmacologiques requiert la présence de FT pour générer une quantité de thrombine équivalente à celle obtenue physiologiquement. La présence concomitante d'une concentration importante de phospholipides ou de plaquettes activées, comme celle rencontrée

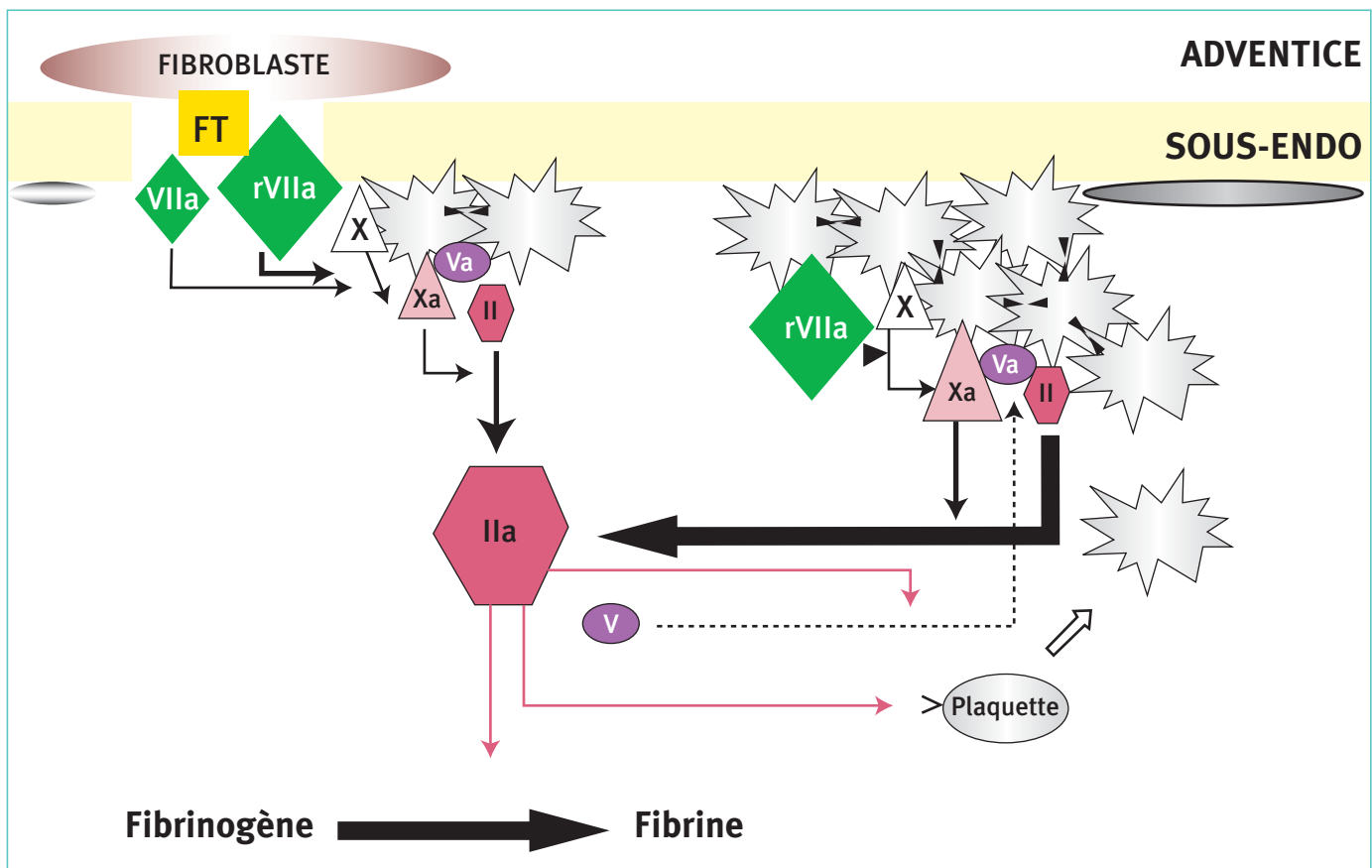


Figure 2. Schéma du mode d'action du rFVIIa, ou Novoseven® (d'après Hoffman et al.).

localement au niveau du thrombus en cas de lésion vasculaire (et supérieure à la concentration circulante), joue un rôle essentiel dans la phase d'amplification de la coagulation qui permet une génération de thrombine proche de celle obtenue dans le système physiologique (19, 20).

Un autre concept a été développé et postule que, à côté de ce mécanisme dépendant de la présence du FT, il existerait un mécanisme d'action du rFVIIa indépendant du FT. En effet, le rFVIIa à doses supraphysiologiques se lie avec une faible affinité aux plaquettes activées et peut activer directement le FX et le FIX à la surface des plaquettes activées sans l'intervention du FT (21-23).

Chez l'hémophile, la restauration de la capacité à générer une quantité suffisante de thrombine par le rFVIIa influence aussi le potentiel d'activation du TAFI (*thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor*) et restaure donc en parallèle la capacité de résistance à la fibrinolyse (18).

Bien que le mode d'action du rFVIIa ne soit pas complètement élucidé et reste encore un sujet de débat (24), on admet les rôles clés du FT à la phase initiale de son action et celui des plaquettes activées recrutées à l'endroit de la lésion vasculaire favorisant l'action localisée du rFVIIa avec un minimum d'activation systémique. Cela expliquerait la bonne tolérance de ce produit, même dans les conditions où l'hémostase de base est normale.

### LES INCERTITUDES DU TRAITEMENT

Plusieurs points nous interpellent en ce qui concerne l'utilisation du rFVIIa pour le traitement des HIC. Nous nous sommes focalisés sur l'effet hémostatique du Novoseven® du fait de son efficacité reconnue dans des syndromes hémorragiques très divers survenant dans différents territoires. Il faut toutefois prendre également en considération le fait que le complexe FT/FVIIa ne possède pas seulement des proprié-

tés hémostatiques, mais qu'il est aussi impliqué dans la mise en jeu de mécanismes pro-inflammatoires. Le complexe FT/VIIa est en effet capable d'activer des récepteurs de la famille des PARs (récepteurs à 7 domaines transmembranaires couplés aux protéines G, activés par protéolyse) présents dans la membrane des cellules circulantes, des cellules vasculaires et des cellules de la plupart des autres tissus. Nous ne connaissons pas actuellement les effets d'un tel mécanisme sur le tissu cérébral.

Par ailleurs, l'apport massif de Novoseven® conduit à une activité FVIIa circulante temporaire jusqu'à 1 000 fois supérieure à celle présente physiologiquement, et qui est, de ce fait, potentiellement thrombogène. Le risque thrombotique semble toutefois faible (< 1 %) dans les indications cliniques retenues jusqu'alors, autres que les HIC. Il semble néanmoins important de noter que les HIC surviennent le plus souvent dans une population de patients à haut risque vasculaire (âge, HTA, diabète) : il est donc possible que l'incidence des complications thromboemboliques liées à l'utilisation du Novosen® soit plus élevée chez ces patients.

Enfin, nous n'avons pas, à l'heure actuelle, de test biologique capable de prédire l'efficacité clinique. Les méthodes qui étudient la génération de thrombine sont en cours d'évaluation.

### CONCLUSION

Le rFVIIa constitue une perspective thérapeutique nouvelle à la phase aiguë de l'HIC : elle repose sur son potentiel hémostatique immédiat et ciblé à l'endroit de la lésion vasculaire. Son utilisation se fonde d'une part sur les données expérimentales obtenues in vitro dans des modèles de génération de thrombine (19, 21) permettant de mieux comprendre son mécanisme d'action et, d'autre part, sur dix années d'expérience clinique dans des syndromes hémorragiques sévères associés ou non à des anomalies de l'hémostase. Les tout premiers résultats des études de tolérance semblent encourageants.

## RÉFÉRENCES

1. Qureshi AI, Tuhrim S, Broderick JP et al. Spontaneous intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 2001;344:1450-60.
2. Brott T, Broderick J, Kothari R et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage. *Stroke* 1997;28:1-5.
3. Broderick JP, Brott TG, Tomsick T, Barsan W, Spilker J. Ultra-early evaluation of intracerebral hemorrhage. *J Neurosurg* 1990;72:195-9.
4. Wagner KR, Xi G, Hua Y et al. Lobar intracerebral hemorrhage model in pigs: rapid edema development in perihematoma white matter. *Stroke* 1996;27:490-7.
5. Sansing LH, Kaznatcheeva EA, Perkins CJ et al. Edema after intracerebral hemorrhage: correlations with coagulation parameters and treatment. *J Neurosurg* 2003;98:985-92.
6. Silva Y, Leira R, Tejada J et al. Stroke Project, Cerebrovascular Diseases Group of the Spanish Neurological Society. Molecular signatures of vascular injury are associated with early growth of intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:86-91.
7. Morgenstern LB, Demchuk AM, Kim DH, Frankowski RF, Grotta JC. Rebleeding leads to poor outcome in ultra-early craniotomy for intracerebral hemorrhage. *Neurology* 2001;56:1294-9.
8. Fujii Y, Takeuchi S, Harada A et al. Hemostatic activation in spontaneous intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2001;32:883-90.
9. Hedner U, Glazer S, Pingel K et al. Successful use of recombinant factor VIIa in patient with severe haemophilia A during synovectomy. *Lancet* 1988;19:1193.
10. Abshire T, Kenet G. Recombinant factor VIIa: review of efficacy, dosing regimens and safety in patients with congenital and acquired factor VIII or IX inhibitors. *J Thromb Haemost* 2004;2:899-909.
11. Arkin S, Cooper HA, Hutter JJ et al. 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;28:93-8.
12. Roberts HR, Monroe DM, White GC. The use of recombinant factor VIIa in the treatment of bleeding disorders. *Blood* 2004;104:3858-64.
13. Del Zoppo GJ, Yu JQ, Copeland BR et al. Tissue factor localization in non-human primate cerebral tissue. *Thromb Haemost* 1992;68:642-7.
14. Drake TA, Morrissey JH, Edgington TS. Selective cellular expression of tissue factor in human tissues. Implications for disorders of hemostasis and thrombosis. *Am J Pathol* 1989;134:1087-97.
15. Mayer SA. Ultra-early hemostatic therapy for intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2003;34:224-9.
16. Mayer SA, Brun NC, Broderick J et al. Europe/Australasia NovoSeven ICH Trial Investigators. Safety and feasibility of recombinant factor VIIa for acute intracerebral hemorrhage. *Stroke* 2005;36:74-9.
17. Steiner T, Broderick J, Brun N et al. Safety of recombinant activated coagulation factor VII in patients with acute intra-cerebral haemorrhage. 13th European Stroke Conference, 2004.
18. 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 Haemost* 2003;1:1215-9.
19. Butenas S, Brummel KE, Paradis SG, Mann KG. Influence of factor VIIa and phospholipids on coagulation in "acquired" hemophilia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:123-9.
20. Butenas S, Brummel KE, Bouchard BA, Mann KG. How factor VIIa works in hemophilia. *J Thromb Haemost* 2003;1:1158-60.
21. Hoffman M. A cell-based model of coagulation and the role of factor VIIa. *Blood Rev* 2003;17(1):S1-5.
22. Gabriel DA, Li X, Monroe DM, Roberts HR. Recombinant human factor VIIa (rFVIIa) can activate factor FIX on activated platelets. *J Thromb Haemost* 2004;2:1816-22.
23. Lisman T, de Groot PG. Mechanism of action of recombinant factor VIIa. *J Thromb Haemost* 2003;1:1158-60.
24. Monroe DM, Roberts HR. Mechanism of action of high-dose factor VIIa: points of agreement and disagreement. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:8-9.