
 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé	DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE : FVII NOM COMMERCIAL : FVII LFB® LABORATOIRE EXPLOITANT OU TITULAIRE DE L'AMM : LFB BIOMEDICAMENTS	
	Version : 1 Date : Avril 2008 Date de révision : Historique des modifications :	Condition de prescription : PH
 HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ		

Situation temporairement acceptable

Protocole thérapeutique temporaire

- Néant

Situation non acceptable – rapport bénéfice/risque défavorable

- Néant

**Situations hors-AMM
pour lesquelles
l'insuffisance des données
ne permet pas d'évaluer
le rapport bénéfice/risque**

FVII LFB

**Prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit
constitutionnel isolé en facteur VII, si la situation clinique le justifie,
y compris en l'absence d'antécédents hémorragiques**

- **Prévention des accidents hémorragiques en cas de déficit constitutionnel isolé en facteur VII, si la situation clinique le justifie, y compris en l'absence d'antécédents hémorragiques**

Le déficit en facteur VII est une maladie rare. L'incidence n'est pas clairement établie. Elle serait proche de 1/1000 000 en France. Sa transmission est autosomique récessive. Seuls les patients homozygotes ou hétérozygotes composites peuvent présenter un syndrome hémorragique, les sujets hétérozygotes sont asymptomatiques.

L'expression clinique est très variable et la sévérité du syndrome hémorragique n'est pas corrélée aux taux résiduels d'activité du FVII.

Le tableau clinique peut être très sévère avec la survenue précoce d'hémorragies intracérébrales, ou d'hémarthroses, ou au contraire modéré avec des hémorragies cutanéomuqueuses (épistaxis, ménorragies) ou des hémorragies provoquées par une intervention chirurgicale. Il existe de nombreux sujets totalement asymptomatiques malgré un taux de FVII très bas.

Il n'existe pas de consensus sur le taux hémostatique de FVII à atteindre. Des taux de 20 à 30 % sont suffisants pour stopper ou prévenir une hémorragie et des taux de 50% environ sont préconisés au moment d'une intervention chirurgicale.

L'analyse de la littérature trouve une majorité de cas rapportés n'ayant pas eu besoin de prophylaxie en FVII lors des interventions chirurgicales. Deux études de cas rapportent que la prophylaxie en FVII a été bénéfique pour six patients (Ranchere 1999 et Zimmermann 1979). Cependant, on ne peut rien en conclure car on ignore si les résultats n'auraient pas été identiques sans prophylaxie.

Les données permettant de penser que ce produit ait un intérêt en prévention des hémorragies sont trop fragmentaires et contradictoires. Ainsi, l'insuffisance des données ne permet pas d'évaluer le bénéfice/risque du FVII en prophylaxie des accidents hémorragiques en cas de déficit constitutionnel isolé en FVII, y compris en l'absence d'antécédents hémorragiques.

A noter que :

- la littérature semble indiquer que le déficit n'est sévère qu'en dessous de 10%,
- le laboratoire arrête la commercialisation en France de ce produit.

Effet du Facteur VII en prophylaxie des accidents hémorragiques en cas de déficit constitutionnel en FVII

Auteur	Type d'étude	Posologie	Critères d'évaluation	Résultats
Ranchere (1999)	N = 2 patients ayant un déficit sévère en FVII	FVII : - bolus de 20U/kg suivi d'une perfusion continue en FVII maintenue 7 jours en postopératoire chez un patient ayant un déficit congénital en FVII - 20U/kg en injection 60 minutes préopératoire chez un patient ayant un déficit acquis en FVII		- Prévention des saignements péri opératoires
Zimmermann (1979)	N = 4 patients avec un déficit congénital en FVII	20 U/kg de complexe prothrombine ou de concentré en FVII	Saignements pendant et en postopératoire	Chez les patients déficitaires en FVII < 10 % : nécessité de maintenir un niveau de FVII de 10 à 15% pendant les 3 jours postopératoires

Bibliographie

Les référentiels de la juste prescription du CEDIT (AP-HP), des Pharmaciens de CHU et des Hospices Civils de Lyon ont été les documents de base du travail bibliographique.

La recherche bibliographique a été réalisée par interrogation systématique des banques de données Medline, Embase et Pascal. Elle a identifié préférentiellement les essais cliniques et les revues de synthèse publiés en langue française ou anglaise après janvier 1979.

1. Barnett JM, Demel KC, Mega AE, Butera JN, Sweeney JD. Lack of bleeding in patients with severe factor VII. *Am J Hematol.* 2005 Feb;78(2):134-7
2. Yorke AJ, Mant MJ. Factor VII deficiency and surgery. Is preoperative replacement therapy necessary ? *JAMA.* 1977 Aug 1;238(5):424-5
3. Ranchere JY, Menart C, Lienhart A, Attali O. Factor VII deficiency and surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999 Aug;18(7):772-5.
4. Zimmermann R, Ehlers G, Ehlers W, von Voss H, Gobel U, Wahn U. Congenital factor VII deficiency. A report of four new cases. *Blut.* 1979 Feb 19;38(2):119-25

Résumé-Abstract

Barnett JM, Demel KC, Mega AE, Butera JN, Sweeney JD. Lack of bleeding in patients with severe factor VII. *Am J Hematol.* 2005 Feb;78(2):134-7

Factor VII deficiency, although rare, is now recognized as the most common autosomal recessive inherited factor deficiency. It is usually considered to be associated with bleeding only in the severely affected subject and heterozygotes (>10%) are not considered at risk. The general recommendation for surgery is to achieve a FVII level in excess of 15% (0.15 IU/mL). We present three cases of severe factor VII deficiency, each of whom appeared hemostatically competent based on clinical history. Subject 1 is a 33 year-old African-American female with a baseline FVII of <1%, who had a fractured tibia requiring open reduction with internal fixation without any FVII replacement and subsequently underwent successful laparoscopic knee surgery with a factor VII level measured at 6%. Subject 2 is a 58 year-old African-American female with a factor VII level of 9% who underwent an elective left total hip replacement without any factor replacement and had no excessive bleeding, but who sustained a pulmonary embolism postoperatively. Subject 3 is a 19-year-old African-American male with a baseline FVII of 1% with a history of active participation in football without noticeable injury and who underwent an emergent appendectomy without bleeding. These three cases represent individuals with the severe form of FVII deficiency who did not exhibit excessive bleeding when challenged with surgical procedures. The clinical history would appear the most valuable tool in predicting the likelihood of bleeding in these patients, and we suggest that the presumption that all patients with severe FVII deficiency should receive replacement therapy before surgical procedures may not be valid in all cases.

Yorke AJ, Mant MJ. Factor VII deficiency and surgery. Is preoperative replacement therapy necessary ? *JAMA.* 1977 Aug 1;238(5):424-5

A patient with congenital factor VII deficiency (factor VII was 12%) had gynecologic surgery performed without prophylactic blood-product replacement therapy. Blood loss was not excessive. A review of 12 additional patients with factor VII deficiency who underwent surgery without replacement therapy showed that surgical bleeding was uncommon and that there was no relationship between factor VII levels and hemorrhage. It is proposed that patients who bleed may be those who also have a prolonged bleeding time or who have ingested aspirin shortly before surgery. It is all proposed that replacement therapy be available for use if required, but that its routine preoperative use is probably unnecessary in this disorder.

Ranchere JY, Menart C, Lienhart A, Attali O. Factor VII deficiency and surgery. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1999 Aug;18(7):772-5.

Factor VII deficiency is a rare disorder (1/500,000), with manifestations similar to those experienced by patients with haemophilia. Excessive bleeding during surgical procedure is prevented by factor VII administration. We report two cases of patients presenting a factor VII deficiency who were treated for oncological surgery. In the first patient with a severe congenital factor VII deficiency (8%), a continuous infusion of factor VII prevented the development of perioperative bleeding. In the second case, with a probably acquired factor VII deficiency (33%) related to a leiomyosarcoma, bleeding was prevented by a single preoperative factor VII injection.

Zimmermann R, Ehlers G, Ehlers W, von Voss H, Gobel U, Wahn U. Congenital factor VII deficiency. A report of four new cases. *Blut.* 1979 Feb 19;38(2):119-25

Four new cases with congenital homozygous factor VII deficiency are described. Factor VII levels were reduced to less than 1%, 3%, 8% and 10%, respectively. The incidence and severity of bleeding symptoms were well correlated with the measured factor VII activity. In the severe case of factor VII deficiency (less than 1%) a home treatment program was started because of severe recurrent hemarthroses. This entailed transfusions of 20 U/kg body weight prothrombin complex or factor VII concentrate in case of acute bleeding approximately every three weeks. These transfusions have been carried out successfully without any problems. In contradiction, two brothers with hypoproconvertinemia (factor VII 8% and 10% respectively) reached an age of more than 70 years. Despite replacement therapy postoperative bleeding followed one appendectomy, whereas no postoperative bleeding followed patients requiring Achilles tendon lengthening and an above knee amputation and only slight bleeding followed a tonsillectomy. Based on our experience we suggest that in patients with factor VII deficiency of less than 10%, when undergoing surgery, should be maintained a minimal factor VII activity of 10--15% during the first three postoperative days.